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５年度　総括・分担研究報告書

研究代表者　藤本　伸一

令和６（2024）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. 胸膜中皮腫患者向け療養手帳の開発 ……20
研究分担者　長松　康子　聖路加国際大学　大学院看護学研究科　准教授
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　青江　啓介　山口宇部医療センター　統括診療部　内科系診療部長
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　栗林　康造　兵庫医科大学　呼吸器内科　教授
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　西村　泰光　川崎医科大学　衛生学教室　准教授
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
（資料）胸膜中皮腫患者さんのための療養手帳

3. 悪性胸膜中皮腫患者の QOL 縦断研究 ……39
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

4. 悪性中皮腫治療に関わる NK 細胞および中皮腫細胞の機能動態についての実験的検討 … 43
研究分担者　西村　泰光　川崎医科大学　衛生学　准教授

5. 石綿ばく露によるびまん性胸膜肥厚患者における肺高血圧症と予後の関連 …… 51
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　岸本　卓巳　アスベスト疾患研究・研修センター　所長
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

Ⅲ．研究成果の刊行に関する一覧表 ……57

Ⅳ．研究成果の刊行物・別刷 ……61

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を目的に本研究を実施した。23 名が研究に参加し、診断時・6 か月後・1 年後の QOL を評価した。QOL の一部の項目で予後との強い関連がみられた。本研究により悪性中皮腫患者の QOL を定期的に把握することで予後不良例の早期把握が可能になるかもしれない。

胸膜中皮腫患者が医師からの説明、日々の心配事、受診時に医師に確認したこと、今後実施すべきことなどを自由に書留めることで、考えを整理し、自身が望む治療やケアを受けられるように「胸膜中皮腫患者さんのための療養手帳」を開発した。パイロット版療養手帳は、胸膜中皮腫患者と家族、医療従事者に配布され、フィードバックをもとに改訂を行った。

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、51 例の登録を得た。今後最終解析を予定している。

悪性中皮腫に対するニボルマブ治療奏効時に確認された NK 細胞の特徴に注目して細胞培養実験を行い、T 細胞や樹状細胞の活性化に起因する NK 細胞の機能回復の特徴として NKp46 発現量増加と PDCD1 発現量低下が見られることを実証し、悪性中皮腫細胞における NKp46 リガンドである CSV や ecto-CRT の発現誘導を確認した。

石綿ばく露によるびまん性胸膜肥厚は良性疾患でありながら認定基準を満たすような著しい呼吸機能障害を呈する例では予後不良である。予後不良の原因を検討するため、びまん性胸膜肥厚患者の肺高血圧・心機能・呼吸機能などの測定を行い、生存解析を行った。研究に参加した 29 名のうち観察期間中に 13 名の右心不全の診断と 11 名の死亡がみられた。右心不全の HR は 23.88（95% CI 2.29-248.58）であり、感度分析でも HR 3.91（95% CI 1.02-15.01）と有意に高かった。びまん性胸膜肥厚患者の肺高血圧または右心不全の合併は有意な予後因子であることが示唆された。

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・所長
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ー・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）は石綿ばく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。

2．胸膜中皮腫患者向け療養手帳の開発

胸膜中皮腫は進行が速く、患者と家族は、常に治療やケアの選択や準備に追われる。患者が医師からの説明、日々の心配事、受診時に医師に確認したこと、今後実施すべきことなどを自由に書留めることで、考えを整理し、自身が望む治療やケアを受けられるように「胸膜中皮腫患者さんのための療養手帳」を開発した。

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

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。

4．悪性中皮腫治療に関わる NK 細胞および中皮腫細胞の機能動態についての実験的検討

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見する免疫学的特徴を抽出し、最終的に ICI 治療効果の判定に役立ち、適切な治療戦略に寄与する免疫バイオマーカーを確立する。本年度はヒト NK 細胞株を用いた実験的検討を行い、NK 細胞における PDCD1 や NKp46 を含む遺伝子発現量変動を調べた。更に、ヒト悪性中皮腫細胞の培養実験を行い、CSV, ecto-CRT 発現量の変化を解析し、また ER ストレス関連遺伝子の発現量も解析した。

5．石綿ばく露によるびまん性胸膜肥厚の予後因子に関する研究

石綿ばく露によるびまん性胸膜肥厚は良性疾患であるが、認定基準を満たすような著しい呼吸機能障害を呈して QOL に大きな障害をもたらす例がしばしば存在する。昨年までの厚生労働省労災疾病臨床研究藤本班において、びまん性胸膜肥厚に合併する肺高血圧などの心機能が予後因子となる可能性について検討を開始した。

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のうち、20 歳以上のものを対象とした。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．胸膜中皮腫患者向け療養手帳の開発

胸膜中皮腫患者による医師への要望に関する先行研究をもとに、パイロット版胸膜中皮腫患者さんのための療養手帳を作成した。パイロット版胸膜中皮腫患者さんのための療養手帳は、修正点に関するアンケートとともに胸膜中皮腫患者、家族、医療従事者に配布され、その結果をもとに修正を行い、「胸膜中皮腫患者さんのための療養手帳」として改訂を行った。

なお、本研究においては、十分な倫理的配慮を行って実施した。

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

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。

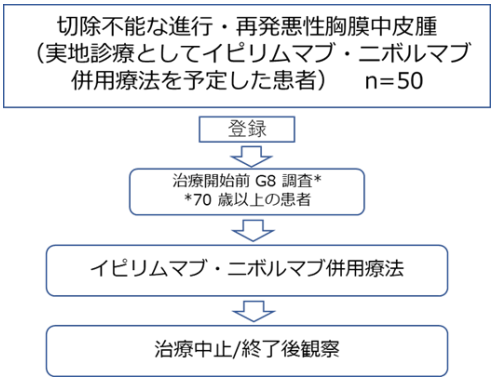
２．研究のデザイン

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。イピリブマブ・ニボルマブ併用療法終了後は患者死亡または研究期間終了まで観察を行う。

・主要評価項目：12か月生存率

・副次評価項目：

(1) 全生存期間
(2) 生存率 (6, 18か月時点)
(3) 無増悪生存期間
(4) 無増悪生存率 (6, 12, 18か月時点)
(5) 治療成功期間
(6) 治療成功率 (6, 12, 18か月時点)
(7) 奏効率
(8) 奏効期間
(9) 病勢コントロール率
(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)



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、実地診療として同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：Geriatric８）

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。

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は、登録時に発行される登録番号、生年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

４．悪性中皮腫治療に関わる NK 細胞および中皮腫細胞の機能動態についての実験的検討

ヒトNK細胞株NK-92細胞を、0.04-20 ng/ml濃度の IL-2 または IL-15 を添加した培地で３日間培養し、RT-qPCR により NKp46, IFN-γ, granzyme B, perforin（PRF1）, PDCD1 の各 mRNA レベルについて gapdh を内部標準として相対的に定量した。また、ヒト悪性中皮腫細胞株であるNCI-H2052またはMSTO-211H細胞を oxaliplatin（Oxa）または cisplatin（Cis）を添加した培地で１日または２日培養した。培養後回収した細胞を Phycoerythrin（PE）標識抗 CSV 抗体, Alexa Fluor® 488 標識抗 CRT 抗体で二重染色し、CSV+ecto-CRT+細胞％と CSV+ecto-CRT-細胞％をフローサイトメトリーにより測定し、Flow Jo v10 で解析した。また spliced form of XBP1 mRNA（sXBP1）mRNA および CHOP, BiP　mRNA レベルを相対定量した。更には、リアルタイム細胞動態解析装置 EZ-TAXIScan を用いて NK-92 細胞と NCI-H2052 細胞を４時間共培養時の撮影を行い、NK 細胞による悪性中皮腫細胞の細胞傷害（killing）の画像解析を行った。

５．石綿ばく露によるびまん性胸膜肥厚の予後因子に関する研究

2019 年 10 月までにびまん性胸膜肥厚と診断され、岡山労災病院に通院している患者および 2019 年 10 月以降新たにびまん性胸膜肥厚と診断され、岡山労災病院に通院している患者を対象とした。対象者は以下の検査などについて、情報を収集した。

1. 年齢・性別
2. 喫煙指数
3. 既往歴
4. 職業歴とその期間
5. 石綿初回ばく露から認定までの期間
6. 労災、救済認定の有無
7. 胸部 X 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
8. 呼吸機能検査データ
9. ６分間歩行検査
10. 動脈血ガス分析データ
11. 心電図所見
12. 心エコーによる右房-左房圧較差（TRPG）など心機能検査結果
13. 肺高血圧症の問診票アンケート調査
14. 血清 NT-proBNP
15. 診断確定時からの生存期間

肺高血圧症の代替指標として右心不全を用いた。右心不全の定義は心エコーで三尖弁逆流圧較差（TRPG）≧ 40 mmHg あるいは血中 BNP ≧ 300 pg/mL と定義した。

（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。

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、個人情報が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

2019 年 1 月から 2022 年 3 月 31 日までの間に 23 例が研究に参加した。

QLQ-C30 では emotional functioning はベースラインより改善、Fatigue, Dyspnea は悪化していたが、他の項目は有意な変化は見られなかった。CoQoLo では診断時、6 か月後、1 年後で有意なスコアの変化は見られなかった。

QLQ-C30 の Global QOL, Pain, Appetite loss の悪化はいずれも有意に予後不良と関連していた。CoQoLo は人に迷惑をかけてつらいと感じる、身の回りのことはたいてい自分でできるの 2 項目のスコアと予後が有意な関連を示した。

2．胸膜中皮腫患者向け療養手帳の開発

先行研究は、胸膜中皮腫患者が、治療や検査の目的、治療選択肢のベネフィットとリスク、予後、日々の生活への助言などをわかりやすく説明してほしいと願っていること、受診の際は医師に質問する時間を設けてほしいことなどを示していた。そこで、疾患、治療選択肢に関する目的、ベネフィット、リスクについてのわかりやすい説明、訪問看護導入、QOL を維持する生活、補償制度申請などに関する情報に関するページと、自分の診断告知や受けた治療、日々の病状や思い、受診時に医師に確認したいことと医師からの説明を記入できるページから構成した。パイロット版アンケートの結果では、希望を持てる内容、イラストの追加などの要望があったため、追加した。

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

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。51 例の登録を完了し引き続き治療継続中であり、今後最終解析を予定している。

4．悪性中皮腫治療に関わる NK 細胞および中皮腫細胞の機能動態についての実験的検討

1) IL-2 刺激に依存した NK 細胞中遺伝子 mRNA レベルの増減

IL-2 の濃度条件を変えてヒト NK 細胞株 NK-92 細胞を 3 日間培養したところ、NKp46, IFN-γ, Granzyme B mRNA レベルは IL-2 濃度増加に伴い有意な増加を示した。

2) IL-15 刺激に依存した NK 細胞中遺伝子 mRNA レベルの増減

IL-15 の濃度条件を変え同様に NK-92 細胞を 3 日間培養したところ、培養後の NKp46, IFN-γ, Granzyme B, PRF1 mRNA レベルは IL-15 濃度増加に伴い有意に増加した。

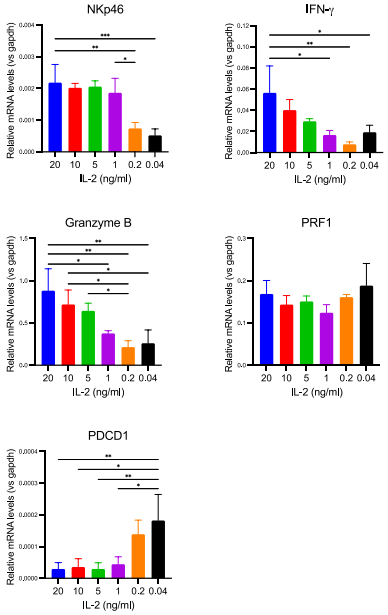


図 2．IL-2 刺激に依存した NK 細胞中 NKp46, PDCD1 等遺伝子 mRNA レベルの増減

3) EZ-TAXIScan による NK 細胞による悪性中皮腫細胞の細胞傷害（killing）の画像解析

EZ-TAXIScan では、チップとガラス板で構築される微小空間に細胞を投入し、細胞動態をリアルタイムに記録することができる。そこで、NK-92 細胞と NCI-H2052 細胞を投入し 4 時間の共培養を行い、NK-92 細胞による悪性中皮腫細胞 killing の様子を撮像し解析を行った。培養 2 時間後頃より一部の NK-92 細胞が NCI-H2052 細胞を捕捉、追尾し、3 時間後頃にはア

ポトーシス誘導の特徴である細胞膜の小胞形成（membrane blebbing）が見られるようになり、４時間後には明瞭に多くのアポトーシス様細胞が出現した。

５．石綿ばく露によるびまん性胸膜肥厚の予後因子に関する研究

びまん性胸膜肥厚と診断された 29 名が本研究に同意した。研究参加者は全て男性で年齢は 64 歳から 92 歳であった。観察期間は 47.6 か月で、観察期間中に 13 名が右心不全と診断され、11 名が死亡した。

右心不全を時間依存性変数として死亡リスクを検討したところ、右心不全なしと比較して右心不全ありの死亡の HR は 23.88（95% CI 2.29-248.58 ）と有意に上昇していた。右心不全は検査実施より前に存在していた可能性を考え、びまん性胸膜肥厚診断時から右心不全があったと仮定して生存解析を実施しても HR 3.91（95% CI 1.02-15.01）と有意に高かった。

Ｄ．考察

１．悪性胸膜中皮腫患者の QOL 縦断研究

新規に診断された悪性胸膜中皮腫患者の QOL を診断時・６か月後・１年後と縦断的に調査した。多くの QOL は経時的な低下は見られなかったが、疲労・呼吸困難は経時的に悪化していた。ただし、QOL 低下例はアンケートへの回答不能や研究からの離脱が推測された。

いくつかの QOL 指標と生存期間に有意な関連がみられた。PS は総合的な身体的 QOL とも考えられるが、同時期の PS は殆ど低下しておらず、予後との有意な関連は見られなかった。詳細な自覚症状の把握や QOL の低下を見逃さないことで PS の低下よりも鋭敏に予後不良例を把握できることが示唆された。

本研究の強みは縦断的に QOL を把握した点である。これにより QOL の経時的変化および予後との詳細な関連を把握することができた。本研究の限界は 23 例という限られた症例数である。この検出力不足のため病期別や組織型別などの詳細な解析は不可能であった。一方で本研究で検出できた QOL と予後の関連は非常に強く、臨床的に意味のある結果を見いだせた可能性が高い。

２．胸膜中皮腫患者向け療養手帳の開発

胸膜中皮腫は進行が速く、患者と家族は常に治療やケアについて意思決定を迫られる。増悪時への備えが必要であるが、患者は予後の悪い病気と闘う勇気と希望を切望しており、増悪時に関する情報を目にすることを恐れていた。今後、療養手帳が配布され、医師や看護師とのコミュニケーションの促進に資することで、患者が心理面でも支援されることを期待する。

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

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 51 例の集積が完了した。引き続きデータの集積と解析を行う。

４．悪性中皮腫治療に関わる NK 細胞および中皮腫細胞の機能動態についての実験的検討

ニボルマブは T 細胞や NK 細胞が発現する PD-1（PDCD1）に拮抗的に結合することにより、腫瘍細胞や腫瘍随伴マクロファージ（TAM）が発現する PD-L1, PD-L2 の結合による免疫抑制作用の解除に働く。ニボルマブ治療後の PR 症例では、T 細胞や樹状細胞の活性化に関連して NK 細胞機能の回復が誘導され、NK 細胞が効果的に腫瘍細胞の killing および続く獲得免疫の誘導に働き、腫瘍縮小に寄与したと推察される。末梢血 NK 細胞における PDCD1 発現量低下を伴う NKp46 発現量の亢進が悪性中皮腫患者に対するニボルマブ治療の奏効指標となる可能性がある。

５．石綿ばく露によるびまん性胸膜肥厚の予後因子に関する研究

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 29 例について、右心不全と予後の関連を検討した。右心不全症例は有意に死亡リスクが高かった。

本研究開始以前にびまん性胸膜肥厚と診断され、本研究参加後に右心不全と診断された例もみられた。こうした例では右心不全の期間が短く評価され、結果として実際より HR を過大評価した可能性がある。そこで感度分析として全例で右心不全がびまん性胸膜肥厚診断時からあったとして右心不全の HR を過小評価する解析を行ったが有意なリスク上昇を認めた。これにより、右心不全の実際のリスクは HR4.0 から 23.0 の間にあると考えられる。

肺高血圧症治療ガイドラインによると、肺高血圧の確定診断のためには右心カテーテル検査が必要であるが、侵襲性の高い検査でありルーチンに行うのは現実的では無い。本研究では右心不全を肺高血圧の代替指標とした。右心不全の定義は心エコーで三尖弁逆流圧較差（TRPG）$\geq$ 40 mmHg あるいは血中 BNP $\geq$ 300 pg/mL と定義した。肺高血圧の代替指標として TRPG と BNP を使用することの適切性を考慮する必要があるものの、この基準で非常に高い死亡リスクを示していることから少なくとも予後不良者のスクリーニングに用いることは可能だと思われる。

Ｅ．結論

QOL のうち、QLQ-C30 の Global health status や痛み、食欲不振は予後と強い関連を示した。 QOL の低下を把握することで悪性胸膜中皮腫患者の予後不良例を予測できる可能性がある。

胸膜中皮腫患者が、情報や考えを整理し、自信が望む治療やケアを受けられるように「胸膜中皮腫患者さんのための療養手帳」を開発した。

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。51 例の登録を得ており、今後最終解析を行う。

悪性中皮腫患者に対するニボルマブ治療奏効に特徴的な NK 細胞中の遺伝子発現動態に注目し、細胞培養による実験的検討を行い、T 細胞や樹状細胞の活性化に起因する NK 細胞の機能回復の特徴として NKp46 発現量増加と PDCD1 発現量低下が見られることが実証された。NK 細胞中の NKp46 発現増加と PDCD1 発現低下がニボルマブなど ICI 治療時の効果判定に寄与するバイオマーカーとなる可能性がある。

びまん性胸膜肥厚患者に肺高血圧症が合併すると予後が不良であることが示唆された。今後、新規にびまん性胸膜肥厚と診断された患者を前向きに追跡し、右心不全の発症と予後の検討を

行うことが必要である。

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、看護師が薬剤にばく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) Hasegawa S, Shintani Y, Takuwa T, Aoe K, Kato K, Fujimoto N, Hida Y, Morise M, Moriya Y, Morohoshi T, Suzuki H, Chida M, Endo S, Kadokura M, Okumura M, Hattori S, Date H, Yoshino I. Nationwide prospective registry database of patients with newly diagnosed untreated pleural mesothelioma in Japan. Cancer Sci. 2023 Dec 4. doi: 10.1111/cas.16021.

2. 分担執筆・著書

(1) 藤本伸一。悪性胸膜中皮腫。今日の治療指針ー私はこう治療している—2024 年版。Pp. 307-308。医学書院。

(2) 武口哲也、藤本伸一。中皮腫における薬物治療の現況と今後の展望。週刊医学のあゆみ 2024 年 vol 289, No. 3。Pp207-8。

3. 学会発表

(1) 藤本伸一、太田萌子、藤岡佑輔、武口哲也、原尚史、田中寿明、和田佐恵、小崎晋司。悪性胸膜中皮腫における薬物療法の現状と今後の展望。第 112 回日本病理学会総会。ワークショップ 7「悪性胸膜中皮腫克服への挑戦」2023 年（令和 5 年）4 月 14 日、下関市。

(2) Fujimoto N, Miyamoto Y, Kozuki T, Aoe K, Wada S, Harada D, Yoshida M, Sakurai J, Hotta K. Final analysis of JME-001: A phase II trial of first-line combination chemotherapy with cisplatin, pemetrexed, and nivolumab for unresectable malignant pleural mesothelioma. 16th International Conference of the International Mesothelioma Interest Group. June 26-28, 2023, Lille Grand Palais, France.

(3) 藤本伸一、原尚史、宮本洋輔。胸膜中皮腫に対する薬物療法の現状と今後の展望。第 4 回日本石綿・中皮腫学会学術集会シンポジウム「悪性胸膜中皮腫に対する標準治療の現状と今後の展開」2023 年（令和 5 年）9 月 2-3 日、出島メッセ（長崎市）。

(4) Fujimoto N. OA02. Evolving Landscape in Mesothelioma (Discussant). 2023 World Conference on Lung Cancer. Sept 9-12, 2023. Singapore.

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

労災疾病臨床研究事業費補助金
分 担 研 究 報 告 書

【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　愛知がんセンター研究所　遺伝子医療研究部　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、51 例の登録を得た。今後最終解析を予定している。

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。

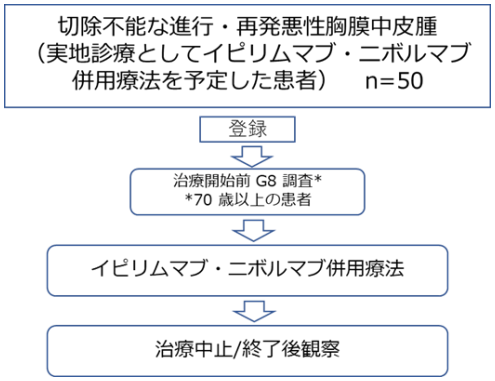
２．研究のデザイン

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。イピリブマブ・ニボルマブ併用療法終了後は患者死亡または研究期間終了まで観察を行う。

・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）



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、実地診療として同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：Geriatric８）

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は、登録時に発行される登録番号、生年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。今年度中に 51 例の登録を完了し引き続き治療継続中であり、今後最終解析を予定している。

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 51 例の集積が完了した。引き続きデータの集積と解析を行う。

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。51 例の登録を得ており、今後最終解析を行う。

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、看護師が薬剤にばく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) Hasegawa S, Shintani Y, Takuwa T, Aoe K, Kato K, Fujimoto N, Hida Y, Morise M, Moriya Y, Morohoshi T, Suzuki H, Chida M, Endo S, Kadokura M, Okumura M, Hattori S, Date H, Yoshino I. Nationwide prospective registry database of patients with newly diagnosed untreated pleural mesothelioma in Japan. Cancer Sci. 2024 115(2):507-528 doi: 10.1111/cas.16021.

2. 分担執筆・著書

1) 藤本伸一。悪性胸膜中皮腫。今日の治療指針ー私はこう治療している—2024 年版。Pp. 307-308。医学書院。
2) 武口哲也、藤本伸一。中皮腫における薬物治療の現況と今後の展望。週刊医学のあゆみ 2024 年 vol 289, No. 3。Pp207-8。

3. 学会発表

1) 藤本伸一、太田萌子、藤岡佑輔、武口哲也、原尚史、田中寿明、和田佐恵、小崎晋司。悪性胸膜中皮腫における薬物療法の現状と今後の展望。第 112 回日本病理学会総会。ワークショップ 7「悪性胸膜中皮腫克服への挑戦」2023 年（令和 5 年）4 月 14 日、下関市。
2) Fujimoto N, Miyamoto Y, Kozuki T, Aoe K, Wada S, Harada D, Yoshida M, Sakurai J, Hotta K. Final analysis of JME-001: A phase II trial of first-line combination chemotherapy with cisplatin, pemetrexed, and nivolumab for unresectable malignant pleural mesothelioma. 16th International Conference of the International Mesothelioma Interest Group. June 26-28, 2023, Lille Grand Palais, France.
3) 藤本伸一、原尚史、宮本洋輔。胸膜中皮腫に対する薬物療法の現状と今後の展望。第 4 回日本石綿・中皮腫学会学術集会シンポジウム「悪性胸膜中皮腫に対する標準治療の現状と今後の展開」2023 年（令和 5 年）9 月 2-3 日、出島メッセ（長崎市）。
4) Fujimoto N. OA02. Evolving Landscape in Mesothelioma (Discussant). 2023 World Conference on Lung Cancer. Sept 9-12, 2023. Singapore.

H．知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

特記すべき事項なし

労災疾病臨床研究事業費補助金
分 担 研 究 報 告 書

【胸膜中皮腫患者向け療養手帳の開発】

研究分担者　長松　康子　聖路加国際大学　大学院看護学研究科　准教授
岸本　卓巳　アスベスト疾患研究・研修センター　所長
青江　啓介　山口宇部医療センター　統括診療部　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　兵庫医科大学　呼吸器内科　教授
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
西村　泰光　川崎医科大学　衛生学教室　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
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

胸膜中皮腫患者が医師からの説明、日々の心配事、受診時に医師に確認したこと、今後実施すべきことなどを自由に書留めることで、考えを整理し、自身が望む治療やケアを受けられるように「胸膜中皮腫患者さんのための療養手帳」を開発した。パイロット版療養手帳は、胸膜中皮腫患者と家族、医療従事者に配布され、フィードバックをもとに改訂を行った。

A．研究目的

胸膜中皮腫は進行が速く、患者と家族は、常に治療やケアの選択や準備に追われる。患者が医師からの説明、日々の心配事、受診時に医師に確認したこと、今後実施すべきことなどを自由に書留めることで、考えを整理し、自信が望む治療やケアを受けられるように「胸膜中皮腫患者さんのための療養手帳」を開発した。

B．研究方法

胸膜中皮腫患者による医師への要望に関する先行研究をもとに、パイロット版胸膜中皮腫患者さんのための療養手帳を作成した。パイロット版胸膜中皮腫患者さんのための療養手帳は、修正点に関するアンケートとともに胸膜中皮腫患者、家族、医療従事者に配布され、その結果をもとに修正を行い、「胸膜中皮腫患者さんのための療養手帳」として改訂を行った。

なお、本研究においては、十分な倫理的配慮を行って実施した。

C．研究結果

先行研究は、胸膜中皮腫患者が、治療や検査の目的、治療選択肢のベネフィットとリスク、予後、日々の生活への助言などをわかりやすく説明してほしいと願っていること、受診の際は医師に質問する時間を設けてほしいことなどを示していた。そこで、疾患、治療選択肢に関する目的、ベネフィット、リスクについてのわかりやすい説明、訪問看護導入、QOL を維持する生活、補償制度申請などに関する情報に関するページと、自分の診断告知や受けた治療、日々の病状や思い、受診時に医師に確認したいことと医師からの説明を記入できるページから構成

した。パイロット版アンケートの結果では、希望を持てる内容、イラストの追加などの要望があったため、追加した。

D．考察

胸膜中皮腫は進行が速く、患者と家族は常に治療やケアについて意思決定を迫られる。増悪時への備えが必要であるが、患者は予後の悪い病気と闘う勇気と希望を切望しており、増悪時に関する情報を目にすることを恐れていた。今後、療養手帳が配布され、医師や看護師とのコミュニケーションの促進に資することで、患者が心理面でも支援されることを期待する。

E．結論

胸膜中皮腫患者が、情報や考えを整理し、自信が望む治療やケアを受けられるように「胸膜中皮腫患者さんのための療養手帳」を開発した。

F．研究発表

1. 論文発表

該当なし

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

該当なし

3. その他

特記すべき事項なし

（資料）

胸膜中皮腫患者さんのための療養手帳

胸膜中皮腫患者さんのための療養手帳

第１版　2024年３月発行

監　　修：藤本伸一、長松康子
著　　者：青江啓介、尾瀬　功、岸本卓巳、栗林康造、上月稔幸、
小澤聡子、長松康子、西村泰光、藤本伸一、堀田勝幸
発 行 元：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
イラスト：あやぞう
印　　刷：株式会社 イーフォー

謝辞：この療養手帳は、厚生労働省労災疾病臨床研究補助事業の助成をうけて作成しました。

胸膜中皮腫患者さんのための

療養手帳

胸膜中皮腫患者さんのための療養手帳

目　　次

はじめに …… 1
胸膜中皮腫とは …… 2
胸膜中皮腫とアスベスト曝露およびその他の原因 …… 3
コラム 胸膜中皮腫患者Ａさんのおはなし …… 4
この手帳の使い方 …… 5
胸膜中皮腫と診断されたときの記録 …… 6

治療の記録 …… 8

考えておきたいこと、決めておきたいこと …… 10
中皮腫の治療や療養で大切にしたいこと …… 10
万が一に備えて考えておくこと …… 11
私を支えてくれる専門家リスト …… 12
利用できる社会制度、医療サービスなど …… 13
コラム 胸膜中皮腫と診断されたあなたへ …… 14
これからやりたいこと …… 15

退院するまでに準備すること …… 16
コラム 退院するときは地域医療や訪問看護をとりいれましょう …… 18

次回の受診で医師に確認したいこと …… 19
受診時の相談について医師からのアドバイス …… 19

私の QOL …… 21
コラム QOL を大切に …… 21

アスベストとの接点を思い出してみましょう …… 22
補償制度を利用しましょう …… 24

日々の記録用紙
1）相談内容・先生からの回答の記録 …… 27
2）私のきもち日記 …… 37
3）これからやらなくてはならないことメモ …… 47

― あわせてお使いください ―

はじめに

今回、病院を受診されたきっかけは咳、息切れ、胸の痛み、食欲の低下などさまざまだったと思います。検査を受けられて、その原因ははっきりしたでしょうか？　胸膜中皮腫との診断、どのような病気かイメージできたでしょうか？　手術、抗がん剤、免疫療法、放射線療法など治療についての説明を聞かれたでしょうか？　それぞれの治療にどのような効果があるのか、またどのような副作用があるのか、聞かれたでしょうか？

また石綿に関するこれまでのお仕事や環境についてさまざまな質問があったと思います。胸膜中皮腫に関する労災補償や救済制度について、説明はあったでしょうか？　主治医、担当医、看護師あるいはソーシャルワーカーなど、多くのスタッフからいろんな説明があったと思います。ただ、専門用語の多い病気の説明は、難しくて頭に入りません。急に大変な病気だといわれても、ピンときません。また説明を聞いて、インターネットなどで調べてみると、不安になり、時に絶望的な気分になります。

これからの治療において、ひとりで考えてひとりで決断するのは大変です。

この手帳は、これからあなたが治療を受けていく手助けとなるよう作成しました。検査結果、治療内容のほか、感じたことや気が付いたことをその都度書き込んでみてください。胸膜中皮腫と向き合っていくうえで、何らかの役に立つのではないかと思います。

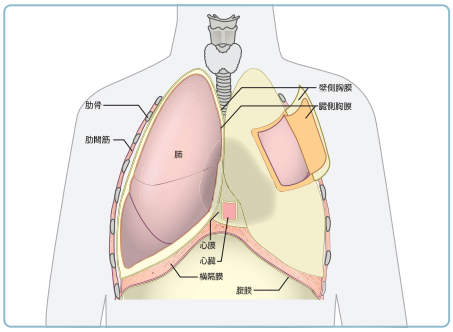
あなたとともに病気のこと、治療のこと、これからのことを考えてくれる人が、必ずいます。ご家族、友人、もちろん病院の医師、看護師、相談員など、相談できる人を見つけましょう。

（岡山労災病院　藤本 伸一）

胸膜中皮腫とは

肺や心臓などの胸部の臓器は、胸膜と呼ばれる薄い膜に包まれています。この膜には「中皮細胞」という細胞が多く含まれており、この中皮細胞から発生する悪性腫瘍が「胸膜中皮腫」です。細胞の形態や特徴から、上皮型、肉腫型、その両者が混ざり合って存在する二相型の３種類に分けられます。胸膜中皮腫の約８割が石綿（アスベスト）ばく露によると考えられており、ばく露から平均で40年も経った後に発症します。多くの場合、胸膜のあちらこちらへと広がるように発生することが多く、胸膜が腫れると痛みが出たり、胸に水（胸水といいます）がたまって息切れや咳（せき）が出たり、胸が締め付けられるような症状が出ます。また発熱や体のだるさ、食欲の低下や体重減少をきっかけに発見される場合もあります。ただこれらの症状は胸膜中皮腫に特別な症状ではなく、他の病気でもよく見られる症状であるため、「風邪が長引いているのかな」とか「年のせいかな」と見過ごされていたり、病院で胸水が発見されても中皮腫を疑われずに、診断までに時間がかかる場合も少なくありません。また健診や、他の病気の治療中にレントゲン写真や CT で偶然発見されることもあります。

「肺」から発生する「肺がん」とは発生の母体が異なりますからがん細胞の性質や症状の出方、治療の考え方などが異なります。また以前は、胸膜の一部分だけに発生する腫瘍を「良性中皮腫」と呼んでいたこともありますが、現在では、「胸膜中皮腫」はほぼ例外なく悪性であると考えられています。



「患者さんとご家族のための 胸膜中皮腫ハンドブック」より

胸膜中皮腫とアスベスト曝露およびその他の原因

胸膜中皮腫とは胸壁に内面を覆う胸膜の表面にある中皮細胞が腫瘍化した悪性腫瘍です。アスベストばく露によって胸膜中皮腫が発生することは疫学的研究、動物実験から明らかにされていますが、発生機序については現在でも不明な点があります。アスベスト肺や肺がんはアスベスト高濃度ばく露によってのみ発生しますが、胸膜中皮腫は低濃度ばく露でも発生します。尼崎市クボタ旧神崎工場周辺での近隣ばく露による胸膜中皮腫の多発が社会問題化しましたが、過去にはオーストラリアや南アフリカでもアスベスト鉱山の周辺で近隣ばく露により胸膜中皮腫が発生しています。胸膜中皮腫はアスベストばく露単独で発生するため、喫煙との関連性はありません。また、初回ばく露から胸膜中皮腫の発生までには40年以上を要するためアスベストばく露を確認することが難しいこともあります。胸膜中皮腫発生原因のうち、約８割がアスベストばく露ですが、アスベスト以外の原因として、エリオナイト、過去の放射線治療、トロトラストという造影剤、遺伝要因も報告されています。

アスベスト原石

「患者さんとご家族のための 胸膜中皮腫ハンドブック」より

コラム　胸膜中皮腫患者Ａさんのおはなし

胸膜中皮腫と診断されたとき、Ａさんは60歳でした。

余命が短いと告げられたＡさんは頭が真っ白になりましたが、「どうしても治したい」という気持ちが強く、胸膜中皮腫の治療で有名な病院を探して受診しました。手術で中皮腫を切り取ってしまいたいと望むＡさんに、医師は、「ステージⅣであるため、手術でとり切ることは難しく、かえって寿命を縮めかねない」と説明し、薬物療法を勧めました。Ａさんはその時の気持ちを、「死を宣告された」と後に振り返っています。手術に固執するＡさんと何度も面談した医師は、Ａさんが「手術をしなければ死を待つばかりだ」と考えていることに気づきました。医師は、現在では効果が期待できる薬物療法がいくつかあること、薬物療法を受けている患者さんも参加している支援団体があることを説明しました。Ａさんは、胸膜中皮腫の治療について他の患者さんの意見を聞くために支援団体の主催する会に出席し、同じ病気の患者さんと出会いました。そして、胸膜中皮腫で自分と同じ悩みや苦しみを抱えている方がたくさんいること、どの患者さんも「なんとか中皮腫の進行を止めたい」という切実な思いを抱えていることを知りました。胸膜中皮腫と診断されてから４年目のＢさんに、「手術してもらうことが望みですか？そうではなくて、中皮腫を治したいんですよね？」と尋ねられたＡさんは、「どうしても死にたくない。でもどうしてよいかわからない。家族には不安な気持ちを話すことができない。」などをポツポツと話しました。Ｂさんは、「お気持ちはよくわかります。焦る気持ちはわかりますが、自分の病気にあった治療をしてもらわないと、中皮腫との闘いには勝てません」といいました。Ｂさんもかつては、胸膜中皮腫ステージⅣと診断されて絶望したそうですが、自分に合った医師と出会い、薬物療法と対症療法を受けているそうです。Ｂさんは「中皮腫との闘いは長丁場です。治療の過程ではいろんな問題がおきます。それに備えておくこと、そして、一緒に対処してくれる医師や看護師、仲間や支援者をできるだけ多く作ることが大事です。」とアドバイスしました。お二人は「これからどんどん新しい治療法が開発されるでしょうから、それまで頑張りましょう。」と励まし合いました。その後Ｂさんは新しく開発された免疫チェックポイント阻害剤を使った治療が効果を発揮し、腫瘍が小さくなったそうです。現在は、診断されたばかりの胸膜中皮腫患者さんの相談に乗っています。「中皮腫が完全になくなったわけではないけれど、諦めずに、今日を大切に生きる」のがモットーだそうです。今まで医師に隠していた胸の痛みを打ち明け、緩和ケアの先生に飲み薬をもらい、趣味の山登りも再開しました。現在の治療が効かなくなったら、どの先生に治療してもらうのが良いかなどを主治医に相談しているそうです。「次の治療薬ができるまで粘る」ために、緩和ケアも行ってくれる近くの病院を探しています。「元気なうちに備えておけば、あとは人生を楽しむだけ」というＡさんは、中皮腫５年目です。

この手帳の使い方

胸膜中皮腫に関する診断、治療、研究開発は過去20年で飛躍的に進みました。

胸膜中皮腫の診断や治療ができる医療機関が増え、中皮腫に効果のある治療薬も開発された結果、患者さんの生存期間が伸びました。胸膜中皮腫を専門とする看護師によってよりよいケアが提供されるようになりましたし、患者さんやご家族に親身に相談に乗ってくれる支援団体もできました。経済的に中皮腫患者さんを支援する補償制度も整いつつあります。

しかし、どんなに良い治療法や制度ができても、それを上手に取り入れられなければ効果は半減します。

胸膜中皮腫との闘う道のりにおいては、その時々で体や心の問題が変化します。患者さんとご家族が、問題を抱えた時にすぐに対処するためには、患者さんご自身と医療者の両者が、起こりうる問題について話し合い、備えることが大切です。

この療養手帳は、胸膜中皮腫の患者さんが、医師や看護師から受けた説明、病気や治療に関する疑問、治療についての要望、その時々の気持ちなどを書き留めて、整理するために作りました。これによって、患者さんがご自分にあった療養生活を送る一助となることが、この手帳の目的です。すべてを記入する必要はありません。記入できるところから書き始めてみましょう。ここに書いたことが最終決定ではありません。途中で気持ちが変わったら、そのたびに書き直してみてください。

記入したページは、切り取ってファイルなどに保管できます。記録用紙は、コピーしてお使いください。

こんな使い方ができます

- 受診の時に持参して、医師からの説明を書き留める。
- 次の受診時に医師に確認したいことを書き留め、医師に見せる。
- 日々の気持ちや、体調について書き留める。
- しなければならないことをリストアップしておく。
- 医師からもらった説明書や検査結果を貼っておく。
- 医師や看護師との面談時に持参して記入してもらう。

胸膜中皮腫と診断されたときの記録

診断された日　＿＿＿＿年＿＿月＿＿日

病　院　名　＿＿＿＿＿＿＿＿病院　＿＿＿＿科

診断した医師の名前　＿＿＿＿＿＿＿＿

ス テ ー ジ　Ⅰ　Ⅱ　Ⅲ　Ⅳ

医師からの説明

記入日：　年　月　日

自分の気持ち

例）とてもショックでひと晩泣いた。先生からの説明もよく覚えていない。これからどうなるか不安で一杯。

記入日：　年　月　日

家族のおもい

例）聞いたことのない病名にとまどっている。どうやって患者を支えたら良いか相談に乗ってほしい。

記入日：　年　月　日

治療の記録

●**手術**

手術の名前　＿＿＿＿＿＿＿＿

手　術　日　＿＿＿＿年＿＿月＿＿日

手術を受けた病院名　＿＿＿＿＿＿＿＿

●**薬物療法**

受けた日	薬の名前	クール数
年　月　日		
年　月　日		
年　月　日		
年　月　日		
年　月　日		
年　月　日		
年　月　日		
年　月　日		
年　月　日		
年　月　日		
年　月　日		

●放射線療法

受けた日		
年　月　日		
年　月　日		
年　月　日		
年　月　日		
年　月　日		
年　月　日		

●その他

受けた日		
年　月　日		
年　月　日		
年　月　日		
年　月　日		
年　月　日		
年　月　日		

考えておきたいこと、決めておきたいこと

●あなたが中皮腫の治療や療養で大切にしたいことは何ですか？

例）・副作用があっても積極的に中皮腫の治療をしてほしい。
・体に負担の少ない治療を望む。
・苦痛を最大限とりのぞいてほしい。

記入日：　年　月　日

胸膜中皮腫は治療が非常に難しい病気の一つです。そのため、治療は医師や医療スタッフ、家族やあなたの親しい人と十分に相談して取り組んでいくことが大切です。

この章（8～11ページ）は、中皮腫の治療を受けていく中で生じてくる不安や心配の助けになるように準備しました。何を大切に過ごしていきたいかを考えながら、自分の気持ちや必要な情報を記録しておきましょう。自分一人で考えがまとまらない時には、治療を支えてくれているまわりの人たちに相談してみるとよいでしょう。

ここにあるそれぞれの項目は、**一度にすべてを決めて記入する必要はありません。**決まったことがあったらそのたびに記入し、気持ちや状況が変わったときには新しいことを書き加えてください。決めた時の日付も書いておくとよいと思います。治療をしていく中で、時々このページを見直して、療養の助けとしてください。

●万が一に備えて考えておくこと

将来、自分の考えを伝えることが難しくなった時のために、万が一の時に備えることは病気を持つ方に限らず、全ての方にとって大切です。安心して治療が受けられるように、決めておけるとよいと思います。

◆自分の代わりに治療や療養の方針を決めてほしい人

氏　名	連　絡　先

◆お金・財産の管理をどうするか

記入日：　年　月　日

◆お金・財産の管理を依頼したい人

氏　名	連　絡　先

◆過ごし方の希望・最期に過ごしたい場所
（例：できる限り最期まで自宅で…、入院し医師の診察の下で…等）

記入日：　年　月　日

◆延命処置についての希望：（とても大切なことですが、あなたひとりで考えたり決めたりするのは難しいかもしれません。担当の先生と相談したり、ご家族や親しい人と話し合ったりするのもよいでしょう。）

記入日：　年　月　日

●私を支えてくれる専門家リスト

◆担当医

氏　名	医療機関・担当科

◆かかりつけ医

氏　名	医療機関・担当科

◆看護師

氏　名	医療機関・部署

◆医療ソーシャルワーカー

氏　名	医　療　機　関

◆ケアマネージャー

氏　名	連　絡　先

◆がん相談支援センター

連　絡　先

◆地域包括支援センター

連　絡　先

◆その他

氏名・医療機関など	連　絡　先

中皮腫は治療が困難な病気で、一人の主治医だけでは患者さんとご家族によい治療やケアを提供することが困難です。

ご自宅の近くで気軽に相談できるかかりつけの先生、心が苦しくなった時に話を聞いてくれる心療内科の先生、服薬や症状について相談できる看護師、病気だけでなく毎日の生活について相談できる医療ソーシャルワーカーやケアマネージャー、国の制度を利用したサービスに関して相談できるがん相談支援センターの職員など、たくさんの支援者を味方につけてください。中皮腫患者としての辛さを一番わかってくれる患者支援団体も、中皮腫と闘う患者さんとご家族の力強い味方となってくれます。

●利用できる社会制度、医療サービスなど

◆労災・石綿救済補償

窓　　口	担　当　者

◆建設アスベスト給付金

窓　　口	担　当　者

◆介護保険

市区町村の担当者	連　絡　先

◆加入している民間の保険（保険証券や契約のしおりに、窓口が記載されています）

記入日：　　年　　月　　日

◆身体障害者手帳（障害が固定してしまったとき対象になる場合があります）

記入日：　　年　　月　　日

コラム　胸膜中皮腫と診断されたあなたへ

胸膜中皮腫は非常に完治が難しい病気の１つです。

個人差はありますが、治療をせずに自然に過ごした場合、胸膜中皮腫の余命は数か月から２年程度と言われています。この余命を伸ばすために治療を計画していくわけですが、治療に関してはいくつか注意点があります。

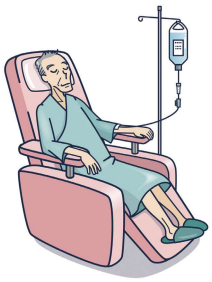
一般的に、胸膜中皮腫の患者さんに対する治療法としては、手術、薬物療法、放射線療法、対症療法（症状緩和）などがあります。手術、薬物療法、放射線療法などは、中皮腫を取り除くか、小さくするための治療です。対症療法は、中皮腫によって起こる症状を和らげるための治療です。

手術、薬物療法、放射線療法など、中皮腫を取り除くか、小さくするための治療は、いずれも患者さんの体にさまざまな負担がかかります。たとえば薬物療法では、どのようなお薬にも100点満点のお薬は存在せず、何らかの副作用があります。これらはいわゆる薬害とは全く異なるものです。薬害が健康被害をもたらし、余命を縮める可能性があるのに対して、治療に伴う副作用は、余命を伸ばすことを目指す治療に伴う症状です。特に薬物治療においては、副作用についての理解とマネジメントが大事です。

今後、御自身が受ける治療が余命を伸ばすための治療なのか、それとも現在の症状を和らげるための治療なのかを整理すると、治療の目的が理解しやすいと思います。その上で、治療の効果と副作用とを総合的に判断して、治療方針を主治医の先生と話し合われるとよいでしょう。

中皮腫は完治が難しい病気ではありますが、中皮腫に対する積極的な治療（手術、薬物療法、放射線療法）を受けられている間は、余命のことを過度に心配されることなく治療に専念するのがよいかもしれません。

最後に、治療にあたり最も優先されるべきは、患者さんやご家族のご希望やお考えです。医療従事者は常に、患者さんやご家族から何でもご相談頂き、その上で最適な治療法やケアを提供していきたいと考えています。主治医の先生とよくコミュニケーションを取りながら、ご自分に合った治療法を選び、治療に専念して頂ければと思います。



これからやりたいこと

調子が良くなったらやってみたいことを自由に書きましょう。

例）北海道に嫁いだ次女一家と温泉に行きたい。好きなお店で食事をしたい。

記入日：　　年　　月　　日

退院するまでに準備すること

わからないところは、主治医や看護師にたずねましょう。

1．処方された薬と服用の仕方

記入日：　　年　　月　　日

2．次の受診日

……年……月……日

……病院　……科

3．毎日の生活で注意すること

記入日：　　年　　月　　日

4．自宅で具合が悪くなった時に相談する連絡先

記入日：　　年　　月　　日

コラム　退院するときは地域医療や訪問看護をとりいれましょう

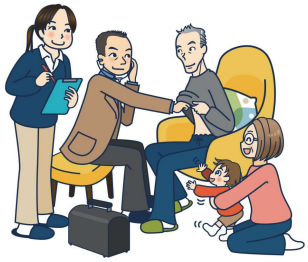
入院中は、医師や看護師が病気の治療や患者さんのケアを行いますが、退院して自宅で療養されるとなると、症状が出現したり、悪化した時にすぐに相談することができません。
中皮腫の主治医とは別に、ご自宅の近くに相談できるかかりつけの医師を見つけましょう。

訪問看護も、中皮腫患者さんにとっては強い味方になります。
訪問看護とは、看護師がご自宅を訪問して、看護を行うサービスです。
「まだ自分のことは自分でできるから必要ない」と思う方は、月に一度の訪問時に、健康状態のチェックと見守り役として訪問看護を受けてみてはいかがでしょう？　看護師は、患者さんやご家族の問題をいち早く予測し、辛くなる前に対処することができます。受診が必要になったときには、地域のネットワークを利用していち早く受診先を見つけます。

こんな方に訪問看護をお勧めします。
●痛み、息苦しさ、だるさ、不眠などの症状がある方
●不安が強い患者さんやご家族
●一人暮らしの方

さらに、労災認定を受けている患者さんが、労災指定を受けている訪問看護ステーションから看護師を派遣してもらう場合、患者さんは直接お支払いをしなくて済みます。

訪問看護をうけるためには、主治医による指示書が必要です。
退院するときは、主治医に、「訪問看護を受けたいので指示書を書いてください」とお願いしましょう。すぐに訪問看護をとりいれなくても、必要になったときに医療につなげる窓口となります。



次回の受診で医師に確認したいこと

●受診時の相談について医師からのアドバイス

これまでお元気に過ごされていて、突然この病気が見つかって、不安なお気持ちで過ごされているのではないかと思います。
そのつらい気持ちを和らげるためには、中皮腫自体の病気のことや病状を正しく理解し、困ったこと、わからないことを正しく先生にお伝えし相談することが大切です。
ただ診察室に入ると緊張したり、遠慮したりして、本当は体の具合が悪くても、「体調はよいです」と答えてしまったり、診察前に先生に聞いてみようと思っていたことを聞けなかったりする経験はないでしょうか？
そのため、ご自宅での様子を書き留め、ご自宅で過ごしている間にあった困ったことや、疑問に思ったこと等、診察の際に聞いておきたいことをあらかじめメモしておくと大変役立ちます。

次回の診察までにメモしておく内容
1．体調の変化（痛み、息切れ、食欲、副作用など）の有無について
2．体調の変化がいつ頃あったのか？
3．その症状の程度。良くなっているのか、悪くなっているのか？
4．前回の受診した後に疑問に思ったことや、わからなかったこと
5．内服しているお薬の残数
6．（お薬がたくさん余っている場合には）今回処方してもらいたいお薬の名前
7．高血圧や糖尿病など別の病気で、かかりつけの先生がいらっしゃる場合には、その先生が言っていたこと
8．次回外来受診までの予定（仕事のこと、旅行、ワクチン接種など）

質問するにあたって

1．質問内容がどのような内容かを確認してください。
病気や病状のことなら主治医の先生に聞いていただく必要があります。しかし、内容によっては主治医の先生以外のスタッフでもお答えできることがあります。
例）・薬の飲み方、副作用について……薬剤師
・不安や心の悩み……臨床心理士
・自宅での過ごし方や次回の予定等……看護師
・医療制度やお金のこと……医療ソーシャルワーカー

2．質問するにあたっては優先順位を決めておいて下さい。
主治医の先生も、その場でゆっくり時間を掛けてお答えできるとは限りません。
また一度にたくさんの質問をすると、ご自身も理解しきれなくなることもあります。そのため、質問するにあたっては、優先順位を決めておいてください。また優先順位をつけることが難しい場合には、ご家族や看護師さんと相談すると良いかも知れません。

3．質問してわからないことがあれば、その場で再度質問してください。
質問しても、専門用語でお答えされるなどして十分理解できないことがあるかもしれません。そのような場合には、わからないままにするのではなく、遠慮なくその場で確認するようにしてください。

また、色々な人から説明を聞いても忘れることがあるかもしれません。もし余裕があれば、聞いた内容を、日記のような形で書き留めておくと後々役立つことがあります。

診察中や診察が終わってからメモしておくこと
1．先生が説明してくれた病状や検査結果などについて
2．治療の内容
3．新しいお薬が始まった場合には、その薬の目的、飲み方、副作用など
4．看護師さんや薬剤師さん、その他スタッフがお話してくれた内容
5．次回外来までに気をつけておくこと
6．次回の予定

このようなちょっとした工夫が病状の理解に繋がり、先生や看護師さんの対応もよりスムーズになり、症状や不安の解消に繋がるかと思います。
我慢せず、わからないことは先生に一つ一つ確認しながら、この病気とうまくつきあっていきましょう。

私の QOL

年　　月　　日

●人生で大切にしていること　　満足度（10点満点）

	点
	点
	点

●現在の生活の総合的な満足度（10点満点）

点

●現在困っていること

コラム　QOL を大切に

QOL は英語の Quality of Life の略で、日本語で「生活の質」と訳されます。これは自分の人生や生活がどれだけ満足いくものかを示すものです。中皮腫という病気による痛みや息苦しさ、治療の副作用などが出てくることがあります。そのため、今までの生活と比べてできないことや困ったことが起きて、QOL が悪くなる場合があるでしょう。

それぞれの人の価値観や人生観・社会的立場などによって QOL の感じ方が違います。そのため、本人が何にどれだけ困っているか、他人からはわからないことがあります。ですから、困ったことがあったら遠慮なく医師や看護師に教えてください。また、あなたの人生で大切にしていることを知らせてもらえると、今後の治療方針を考えるときに参考になります。

このページにあなたが人生で大切にしていることや現在困っていることをメモしてください。このページを担当の医師・看護師たちに見せて、できるだけ満足度の高い生活が送れるよう相談しましょう。

アスベストとの接点を思い出してみましょう

●これまでのお仕事を書きだしてみましょう

中皮腫患者さんに最も多いのはお仕事でアスベストを吸った方です。
これまでに働いたことのある仕事を〇で囲みましょう。

石綿製品の製造　石綿の吹付　石綿製品の運搬や倉庫内作業
配管・断熱・保温・築炉関連作業
造船　船員　港湾での荷役
建築業　建物や石綿含有製品の解体
発電所・変電所・その他電気設備での仕事
鉄鋼所または鉄鋼製品製造
耐熱・耐火服や耐火手袋等を使用する仕事
自動車・鉄道車両等を製造・整備・修理・解体する作業
鉄道等の運行に関わる作業
ガラス製品製造
石油精製、化学工場内の精製・製造や配管修理
清掃工場または廃棄物の収集・運搬・中間処理・処分
レンガ・陶磁器・セメント製造
エレベーターの製造・保守
上下水道に関連する仕事
道路建設・補修
消防に関連する仕事
歯科技工に関連する仕事

アスベストにばく露しやすい仕事の詳細については、厚生労働省のホームページをご覧ください。
厚生労働省　「石綿にばく露する業務に従事していた労働者の方へ」
https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/koyou_roudou/roudoukijun/sekimen/roudousya2/index.html

●これまで住んだ場所

近くにアスベスト工場はありませんでしたか？
記入例：昭和〇年から〇年ころ　　〇〇市〇〇区〇〇町１－２－３

記入日：　　年　　月　　日

●補償制度を利用しましょう

胸膜中皮腫と診断された患者さんは補償をうけることができます。

主な補償には労災補償と石綿健康被害救済補償があります。補償を受けることで、医療費や家計の負担が軽減されますので、ぜひ申請しましょう。補償内容は労災補償のほうが手厚いので、お仕事でアスベストを吸った可能性のある方は労災補償を申請しましょう。２つの補償の申請先はそれぞれ異なります。

Q　アスベストにかかわるお仕事をしたことがありますか？
あるいは、
自分が直接関わらなくても、アスベストを取り扱う職場でしたか？

はい ↓ **労災補償**

内容：医療費、訪問看護、往診費用※
※通院交通費、電車・タクシー代、自家用車（移動距離による）
休業給付
死亡の際の給付
遺族年金（一時金）、葬祭料
石綿健康被害救済補償よりも手厚い！
労災認定を受けている医療機関なら患者さんは医療費を支払わなくて済む。

申請先：労働基準監督署

いいえ ↓ **石綿健康被害救済補償**

内容：医療費の自己負担分
療養手当　月103,870円
葬祭料　199,000円

患者さんが未申請のまま亡くなった場合、ご遺族への弔慰金・特別葬祭料
2,999,000円

申請先：環境再生保全機構
保健所

そのほか、医療支援介護保険や障がい者認定が申請できることがあります。
くわしくは医療機関のソーシャルワーカーにお尋ねください。

労災補償〈申請先〉

- 申 請 先：
  労災指定病院または労働基準監督署
- 補償内容：
  療養補償給付：治療費
  休業補償給付：現在働いている方は対象外
  ＊退職した方も受けられます。
  ＊休業補償が、救済給付の療養手当を下回る場合は石綿救済給付から支給されます。
  遺族給付及び葬祭料：
  遺族に年金又は一時金及び葬祭料
- 申請用紙：
  https://www.mhlw.go.jp/bunya/roudoukijun/rousaihoken06/03.html

厚生労働省の参考サイト：
・パンフレット
「アスベストによる疾病の労災認定」
https://www.mhlw.go.jp/new-info/kobetu/roudou/gyousei/rousai/dl/061013-4_leaflet.pdf

石綿健康被害救済補償〈申請先〉

- 申 請 先：
  環境再生保全機構、保健所、環境省の地方環境事務所
- 補償内容：医療費
  療養手当
- 申請用紙：
  https://www.erca.go.jp/asbestos/relief/download/bangou.html#bangou02

環境再生保全機構サイト：
https://www.erca.go.jp/asbestos/what/shien/kyusai.html

日々の記録用紙

1）相談内容・先生からの回答の記録
2）私のきもち日記
3）これからやらなくてはならないこと
4）これからやりたいこと

※切り取り線がついており、保管することができます。

相談内容・先生からの回答の記録

日　付	相　談　内　容
＿＿＿＿年 ＿＿月＿＿日	
日　付	**先生からの回答**
＿＿＿＿年 ＿＿月＿＿日	記載者：＿＿＿＿＿＿

相談内容・先生からの回答の記録

日　付	相　談　内　容
＿＿＿＿年 ＿＿月＿＿日	
日　付	**先生からの回答**
＿＿＿＿年 ＿＿月＿＿日	記載者：＿＿＿＿＿＿

相談内容・先生からの回答の記録

日　　付	相　談　内　容
＿＿＿＿＿年 ＿＿月＿＿日	
日　　付	**先生からの回答**
＿＿＿＿＿年 ＿＿月＿＿日	記載者：＿＿＿＿＿＿

相談内容・先生からの回答の記録

日　　付	相　談　内　容
＿＿＿＿＿年 ＿＿月＿＿日	
日　　付	**先生からの回答**
＿＿＿＿＿年 ＿＿月＿＿日	記載者：＿＿＿＿＿＿

相談内容・先生からの回答の記録

日　　付	相　談　内　容
＿＿＿＿＿年 ＿＿月＿＿日	
日　　付	**先生からの回答**
＿＿＿＿＿年 ＿＿月＿＿日	記載者：＿＿＿＿＿＿

相談内容・先生からの回答の記録

日　　付	相　談　内　容
＿＿＿＿＿年 ＿＿月＿＿日	
日　　付	**先生からの回答**
＿＿＿＿＿年 ＿＿月＿＿日	記載者：＿＿＿＿＿＿

相談内容・先生からの回答の記録

日　　付	相　談　内　容
＿＿＿＿＿年 ＿＿＿月＿＿＿日	
日　　付	**先生からの回答**
＿＿＿＿＿年 ＿＿＿月＿＿＿日	記載者：＿＿＿＿＿＿＿＿

相談内容・先生からの回答の記録

日　　付	相　談　内　容
＿＿＿＿＿年 ＿＿＿月＿＿＿日	
日　　付	**先生からの回答**
＿＿＿＿＿年 ＿＿＿月＿＿＿日	記載者：＿＿＿＿＿＿＿＿

相談内容・先生からの回答の記録

日　　付	相　談　内　容
＿＿＿＿＿年 ＿＿＿月＿＿＿日	
日　　付	**先生からの回答**
＿＿＿＿＿年 ＿＿＿月＿＿＿日	記載者：＿＿＿＿＿＿＿＿

相談内容・先生からの回答の記録

日　　付	相　談　内　容
＿＿＿＿＿年 ＿＿＿月＿＿＿日	
日　　付	**先生からの回答**
＿＿＿＿＿年 ＿＿＿月＿＿＿日	記載者：＿＿＿＿＿＿＿＿

私のきもち日記

気持ち、体の具合など自由に書いてみましょう。

＿＿＿＿＿年 ＿＿月＿＿日	
＿＿＿＿＿年 ＿＿月＿＿日	
＿＿＿＿＿年 ＿＿月＿＿日	
＿＿＿＿＿年 ＿＿月＿＿日	

私のきもち日記

気持ち、体の具合など自由に書いてみましょう。

＿＿＿＿＿年 ＿＿月＿＿日	
＿＿＿＿＿年 ＿＿月＿＿日	
＿＿＿＿＿年 ＿＿月＿＿日	
＿＿＿＿＿年 ＿＿月＿＿日	

私のきもち日記

気持ち、体の具合など自由に書いてみましょう。

＿＿＿＿＿年 ＿＿月＿＿日	
＿＿＿＿＿年 ＿＿月＿＿日	
＿＿＿＿＿年 ＿＿月＿＿日	
＿＿＿＿＿年 ＿＿月＿＿日	

私のきもち日記

気持ち、体の具合など自由に書いてみましょう。

＿＿＿＿＿年 ＿＿月＿＿日	
＿＿＿＿＿年 ＿＿月＿＿日	
＿＿＿＿＿年 ＿＿月＿＿日	
＿＿＿＿＿年 ＿＿月＿＿日	

私のきもち日記

気持ち、体の具合など自由に書いてみましょう。

＿＿＿＿年 ＿＿月＿＿日	
＿＿＿＿年 ＿＿月＿＿日	
＿＿＿＿年 ＿＿月＿＿日	
＿＿＿＿年 ＿＿月＿＿日	

私のきもち日記

気持ち、体の具合など自由に書いてみましょう。

＿＿＿＿年 ＿＿月＿＿日	
＿＿＿＿年 ＿＿月＿＿日	
＿＿＿＿年 ＿＿月＿＿日	
＿＿＿＿年 ＿＿月＿＿日	

私のきもち日記

気持ち、体の具合など自由に書いてみましょう。

＿＿＿＿年 ＿＿月＿＿日	
＿＿＿＿年 ＿＿月＿＿日	
＿＿＿＿年 ＿＿月＿＿日	
＿＿＿＿年 ＿＿月＿＿日	

私のきもち日記

気持ち、体の具合など自由に書いてみましょう。

＿＿＿＿年 ＿＿月＿＿日	
＿＿＿＿年 ＿＿月＿＿日	
＿＿＿＿年 ＿＿月＿＿日	
＿＿＿＿年 ＿＿月＿＿日	

私のきもち日記

気持ち、体の具合など自由に書いてみましょう。

＿＿＿＿＿年 ＿＿月＿＿日	
＿＿＿＿＿年 ＿＿月＿＿日	
＿＿＿＿＿年 ＿＿月＿＿日	
＿＿＿＿＿年 ＿＿月＿＿日	

私のきもち日記

気持ち、体の具合など自由に書いてみましょう。

＿＿＿＿＿年 ＿＿月＿＿日	
＿＿＿＿＿年 ＿＿月＿＿日	
＿＿＿＿＿年 ＿＿月＿＿日	
＿＿＿＿＿年 ＿＿月＿＿日	

これからやらなくてはならないことメモ

これからやらなくてはならないことメモ

アンケートへのご協力のお願い

私共は、胸膜中皮腫患者さんが、充実した療養生活を送り、受診の際は円滑に医療従事者とやりとりができるように、日々の体の調子や気持ちを記録できる療養手帳をつくりました。

この療養手帳が、胸膜中皮腫患者さんにとって、使いやすく、役立つかどうかについて、ご意見を頂戴したく、アンケート調査へのご協力をお願い申し上げます。

ご協力いただける方は、アンケートにご記入いただき、FAX にてご返送ください。どうぞよろしくお願いいたします。

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　藤本 伸一

療養手帳について、役立つ内容か、使いやすいか、不足あるいは修正したほうが良いと思われる内容などについて、自由にお聞かせください。

ありがとうございました。

返送先：03-5550-2262

労災疾病臨床研究事業費補助金
分 担 研 究 報 告 書

【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　呼吸器内科　臨床研究センター長
青江　啓介　山口宇部医療センター　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。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を目的に本研究を実施した。23 名が研究に参加し、診断時・6 か月後・1 年後の QOL を評価した。QOL の一部の項目で予後との強い関連がみられた。本研究により悪性中皮腫患者の QOL を定期的に把握することで予後不良例の早期把握が可能になるかもしれない。

A．研究目的

悪性胸膜中皮腫（以下中皮腫）は石綿ばく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のうち、20 歳以上のものを対象とした。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

2019 年１月から 2022 年３月 31 日までの間に 23 例が研究に参加したが、１例は登録直後に研究から離脱したため、解析から除外した。2024 年２月１日時点で 11 名の死亡を確認した。観察期間中の死亡率を図１に示す。

QOL 指標である QLQ-C30 と CoQoLo スコアの経時的変化をそれぞれ表１と表２に示す。QLQ-C30 では emotional functioning はベースラインより改善、Fatigue, Dyspnea は悪化していたが、他の項目は有意な変化は見られなかった。CoQoLo では診断時、６か月後、１年後で有意なスコアの変化は見られなかった。

図1．生存曲線

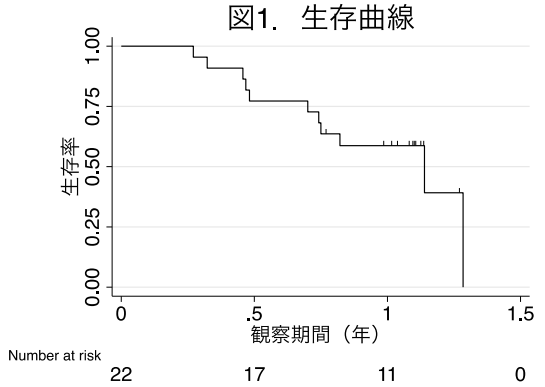


表1．QLQ-C30の経時的変化

	Baseline		6 month		12 month		
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	p
Global health status	47.2	23.5	49.4	26.1	62.0	28.3	0.872
Physical functioning	77.9	25.1	69.3	27.2	74.0	18.7	0.205
Role functioning	78.0	29.7	62.2	34.8	66.7	37.7	0.275
Emotional functioning	72.7	22.6	83.3	16.7	81.7	17.5	0.073
Cognitive functioning	73.9	26.5	63.3	24.6	65.0	26.6	0.385
Social functioning	75.8	24.5	67.8	34.8	80.0	25.8	0.656
Fatigue	33.3	23.0	48.9	25.8	50.0	28.3	0.028
Nausea/Vomiting	7.6	16.8	4.4	9.9	5.0	11.2	0.599
Pain	22.2	32.2	30.0	26.9	25.0	18.0	0.424
Dyspnea	28.8	29.6	53.3	35.2	43.3	27.4	0.004
Insomnia	25.8	32.4	26.7	36.1	20.0	17.2	0.923
Appetite loss	24.6	35.1	35.6	29.5	30.0	42.9	0.181
Constipation	20.6	24.7	31.1	32.0	20.0	23.3	0.687
Diarrhoea	18.2	24.6	11.1	16.3	10.0	16.1	0.671
Financial difficulties	25.8	27.1	24.4	32.0	23.3	22.5	0.833

表2．CoQoLoスコアの経時的変化

	Baseline		6 month		12 month		
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	p
総合スコア	46.9	11.98	48.5	11.65	53.2	7.17	0.773
○からだの苦痛が少ない	4.0	2.09	3.9	1.75	4.3	2.00	0.343
○望んだ場所で過ごせている	5.0	1.93	5.3	1.91	5.7	0.87	0.332
○楽しみになることがある	4.2	1.72	4.3	1.63	5.0	1.73	0.529
○医師を信頼している	6.2	1.35	6.3	1.53	6.7	0.50	1.000
○人に迷惑をかけてつらいと感じる	3.4	2.00	3.5	1.81	3.8	1.64	0.852
○ご家族やご友人と十分に時間を過ごせている	3.9	1.81	4.5	1.88	5.0	2.00	0.791
○身の回りのことはたいてい自分でできる	5.3	1.71	5.0	2.10	5.9	0.33	0.957
○ 落ち着いた環境で過ごせている	5.2	1.73	5.6	1.40	6.1	0.33	0.067
○ひととして大切にされていると感じる	5.6	1.41	5.3	1.58	5.6	1.01	1.000
○人生をまっとうできていると感じる	4.7	1.55	4.9	1.81	5.2	1.20	0.570

表3. QLQ-C30スコアと予後

	<50 vs ≧50			1点増加毎		
項目	HR	95% CI		HR	95% CI	
Global health status	0.20	(0.05	-0.88)	0.97	(0.93	-1.00)
Physical functioning	0.08	(0.01	-0.51)	0.98	(0.95	-1.00)
Role functioning	0.37	(0.09	-1.61)	0.99	(0.97	-1.01)
Emotional functioning	0.25	(0.04	-1.58)	0.99	(0.96	-1.02)
Cognitive functioning	0.36	(0.06	-1.95)	0.99	(0.97	-1.01)
Social functioning	0.23	(0.05	-1.07)	0.98	(0.96	-1.00)
Fatigue	3.28	(0.72	-14.88)	1.01	(0.99	-1.04)
Nausea/Vomiting	NE			1.01	(0.97	-1.05)
Pain	7.19	(1.46	-35.31)	1.01	(1.00	-1.03)
Dyspnea	2.92	(0.65	-13.11)	1.01	(0.99	-1.03)
Insomnia	3.36	(0.64	-17.75)	1.01	(0.99	-1.03)
Appetite loss	7.81	(1.53	-39.97)	1.02	(1.00	-1.04)
Constipation	1.56	(0.28	-8.56)	1.01	(0.99	-1.04)
Diarrhoea	NE			1.01	(0.99	-1.04)
Financial difficulties	2.47	(0.39	-15.66)	1.01	(0.98	-1.03)

表4. CoQoLoスコアと予後

	<4 vs ≧4			1点増加毎		
項目	HR	95% CI		HR	95% CI	
総合スコア	NE			0.92	(0.84	-1.00)
○からだの苦痛が少ない	0.45	(0.11	-1.85)	0.85	(0.61	-1.19)
○望んだ場所で過ごせている	0.38	(0.07	-2.02)	0.79	(0.56	-1.10)
○楽しみになることがある	0.59	(0.14	-2.47)	0.86	(0.57	-1.28)
○医師を信頼している	NE			1.00	(0.41	-2.41)
○人に迷惑をかけてつらいと感じる	0.06	(0.01	-0.60)	0.54	(0.30	-0.97)
○ご家族やご友人と十分に時間を過ごせている	0.32	(0.06	-1.60)	0.71	(0.44	-1.16)
○身の回りのことはたいてい自分でできる	0.09	(0.01	-0.56)	0.62	(0.40	-0.95)
○ 落ち着いた環境で過ごせている	0.26	(0.03	-2.32)	0.82	(0.52	-1.29)
○ひととして大切にされていると感じる	NE			1.01	(0.58	-1.74)
○人生をまっとうできていると感じる	0.82	(0.13	-5.11)	0.93	(0.60	-1.46)

予後と QLQ-C30 スコア、CoQoLo スコアの関連をそれぞれ表３, 表４に示す。QLQ-C30 の Global QOL, Pain, Appetite loss の悪化はいずれも有意に予後不良と関連していた。CoQoLo は人に迷惑をかけてつらいと感じる、身の回りのことはたいてい自分でできるの２項目のスコアと予後が有意な関連を示した。

D. 考察

新規に診断された悪性胸膜中皮腫患者の QOL を診断時・６か月後・１年後と縦断的に調査した。多くの QOL は経時的な低下は見られなかったが、疲労・呼吸困難は経時的に悪化していた。ただし、QOL 低下例はアンケートへの回答不能や研究からの離脱が推測された。

いくつかの QOL 指標と生存期間に有意な関連がみられた。PS は総合的な身体的 QOL とも考えられるが、同時期の PS は殆ど低下してお

らず、予後との有意な関連は見られなかった。詳細な自覚症状の把握や QOL の低下を見逃さないことで PS の低下よりも鋭敏に予後不良例を把握できることが示唆された。

本研究の強みは縦断的に QOL を把握した点である。これにより QOL の経時的変化および予後との詳細な関連を把握することができた。本研究の限界は 23 例という限られた症例数である。この検出力不足のため病期別や組織型別などの詳細な解析は不可能であった。一方で本研究で検出できた QOL と予後の関連は非常に強く、臨床的に意味のある結果を見いだせた可能性が高い。

E．結論

QOL のうち、QLQ-C30 の Global health status や痛み、食欲不振は予後と強い関連を示した。QOL の低下を把握することで悪性胸膜中皮腫患者の予後不良例を予測できる可能性がある。

F．研究発表

1. 論文発表

1) Kasugai Y, Oze I, Koyanagi YN, Taniyama Y, Ito H, Imoto I, Matsuo K. Confounding in epidemiological studies on assessment of the impact of genetic factors on disease risk: the problem of redundant adjustment. J Epidemiol. 2024.
2) Kawai S, Lin Y, Tsuge H, Ito H, Matsuo K, Wada K, Nagata C, Narii N, Kitamura T, Utada M, Sakata R, Kimura T, Tamakoshi A, Sugawara Y, Tsuji I, Suzuki S, Sawada N, Tsugane S, Mizoue T, Oze I, Abe SK, Inoue M; Research Group for the Development and Evaluation of Cancer Prevention Strategies in Japan. Body mass index and lung cancer risk: Pooled analysis of 10 prospective cohort studies in Japan. Cancer Sci. 2024.
3) Morita A, Ichihara E, Inoue K, Fujiwara K, Yokoyama T, Harada D, Ando C, Kano H, Oda N, Tamura T, Ochi N, Kawai H, Inoue M, Hara N, Fujimoto N, Ichikawa H, Oze I, Hotta K, Maeda Y, Kiura K. Impacts of probiotics on the efficacies of immune checkpoint inhibitors with or without chemotherapy for patients with advanced non-small-cell lung cancer. Int J Cancer. 2024.

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

該当なし

3. その他

特記すべき事項なし

労災疾病臨床研究事業費補助金
分 担 研 究 報 告 書

【悪性中皮腫治療に関わる NK 細胞および中皮腫細胞の機能動態についての実験的検討】

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

悪性中皮腫に対するニボルマブ治療奏効時に確認された NK 細胞の特徴に注目して細胞培養実験を行い、T 細胞や樹状細胞の活性化に起因する NK 細胞の機能回復の特徴として NKp46 発現量増加と PDCD1 発現量低下が見られることを実証し、悪性中皮腫細胞における NKp46 リガンドである CSV や ecto-CRT の発現誘導を確認した。NK 細胞中の NKp46 発現増加と PDCD1 発現低下が ICI 治療効果判定に寄与するバイオマーカーとなる可能性がある。

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）治療前後の免疫機能動態を解明し、中皮腫治療の効果を予見する免疫学的特徴を見出し、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。

昨年度までの研究において、免疫チェックポイント阻害薬ニボルマブ（抗 PD-1 抗体薬）治療前後の悪性胸膜中皮腫患者末梢血の免疫機能解析を行い、部分奏効（PR）を示す症例において細胞傷害性T細胞(CTL)ではPD-1(PDCD1)と刺激後の UBE2E3 が、ナチュラルキラー細胞(NK)では NKp46 が、T ヘルパー細胞（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。PR 症例の $CD56^+$ NK 細胞では PDCD1 mRNA 発現量は一定程度低下し、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 PR 症例で明瞭に高値であった（図１）。PDCD1 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、PDCD1 は NKp46, Granmzyme 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。我々はこれまでに石綿曝露の免疫抑制影響および悪性中皮腫患者末梢血の免疫動態の特徴を明らかにしてきたが、中でもその代表的な特徴の一つは、NK 細胞における NKp46 発現量が石綿曝露により著明に低下し、悪性中皮腫患者の末梢血においても有意に低いことである（Nishimura Y, et al. Int J Immunopathol Pharmacol. 2009;22(3): 579-90. Nishimura Y, et al. Int J Immuno pathol Pharmacol. 2009;22(4):879-88）。それらの知見を統合すると、悪性中皮腫患

前治療不応性悪性胸膜中皮腫症例に対するニボルマブ治療開始前、治療1週間後、3ヶ月後（PDの場合はそれ以前の場合有り）の各3点で採血された9症例（2018～2021年）

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

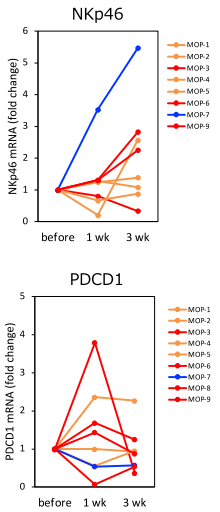


図１．昨年度までに明らかとなったニボルマブ治療後部分奏効悪性中皮腫症例における NK 細胞中の NKp46 遺伝子発現量の回復

者はNKp46発現低下を特徴とするNK細胞機能低下を示すが、ニボルマブ治療奏効時にはNK細胞機能が効果的に回復し、腫瘍縮小に寄与したことが示唆される。

NK細胞は抗腫瘍免疫において迅速に局所へ遊走し、腫瘍細胞を認識し活性化される。活性化されたNK細胞は直接標的細胞を傷害することだけでなく、IFN-γ産生や腫瘍死細胞より放出される因子により樹状細胞を活性化し、腫瘍抗原特異的なCTLの誘導にも寄与し、自然免疫から獲得免疫に渡る抗腫瘍免疫全体において役割を果たす。最近、様々な癌細胞において発現が確認されている細胞表面Vimentin (CSV)やERストレスにより誘導される細胞膜上Calreticulin(ecto-CRT)がNKp46のリガンドとなることが発見され、抗腫瘍免疫におけるCSVやecto-CRTのNKp46への結合を介したNK細胞の作用機序が注目されている(Satelli A, et al. Clin Cancer Res. 2015;21(4):899-906. Sen Santara S, et al. Nature. 2023;616(7956):348-56)。そこで、ヒトNK細胞株を用いた実験的検討を行い、NK細胞におけるPDCD1やNKp46を含む遺伝子発現量変動を調べた。更に、ヒト悪性中皮腫細胞の培養実験を行い、CSV, ecto-CRT発現量の変化を解析し、またERストレス関連遺伝子の発現量も解析した。以上より、ニボルマブ治療後の悪性中皮腫患者に観察されたNK細胞におけるNKp46遺伝子発現の回復と治療奏効との関連を検証した。

B．研究方法

ヒトNK細胞株NK-92細胞を、0.04-20 ng/ml濃度のIL-2またはIL-15を添加した培地で3日間培養した。培養後の細胞よりtotal RNAを抽出し、RT-qPCRによりNKp46, IFN-γ, granzyme B, perforin(PRF1), PDCD1の各mRNAレベルについてgapdhを内部標準として相対的に定量した。また、ヒト悪性中皮腫細胞株であるNCI-H2052またはMSTO-211H細胞をoxaliplatin(Oxa)またはcisplatin(Cis)を添加した培地で1日または2日培養した。培養後回収した細胞をPhycoerythrin (PE)標識抗CSV抗体, Alexa Fluor® 488標識抗CRT抗体で二重染色し、$CSV^{+}ecto\text{-}CRT^{+}$細胞%と$CSV^{+}ecto\text{-}CRT^{-}$細胞%をフローサイトメトリーにより測定し、Flow Jo v10で解析した。また一部の細胞を用いてRT-qPCRによりERストレスに関連し発現量が増加することが知られるspliced form of XBP1 mRNA(sXBP1)mRNAおよびCHOP, BiP mRNAレベルを相対定量した。更には、リアルタイム細胞動態解析装置EZ-TAXIScanを用いてNK-92細胞とNCI-H2052細胞を4時間共培養時の撮影を行い、NK細胞による悪性中皮腫細胞の細胞傷害(killing)の画像解析を行った。細胞培養には10%ウシ胎仔血清添加RPMI1640培地を用いた。統計解析にはIBM SPSS Statistics 28およびGraphPad Prism10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倫理申請を行い承認済みである。

C．研究結果

1) IL-2刺激に依存したNK細胞中遺伝子mRNAレベルの増減

T細胞より産生されNK細胞の増殖・活性化に働くIL-2の濃度条件を変えてヒトNK細胞株NK-92細胞を3日間培養したところ、NKp46, IFN-γ, Granzyme B mRNAレベルはIL-2濃度増加に伴い有意な増加を示した。対照的に、PDCD-1 mRNAは、IL-2濃度低下に伴い有意な増加を示した（図2）。IL-2刺激に依存し発現量変動を示すNK細胞中の遺伝子mRNA間の相関性を調べたところ、PDCD1 mRNAレベルはNKp46, Granzyme B, IFN-γ mRNAと有意に負に相関し、相関係数(Pearson)は下に示すIL-15刺激時の発現量変動に比べてより高値であった。一方、NKp46, Granzyme B, IFN-γ mRNAは相互に有意な正の相関性を示した（図3）。

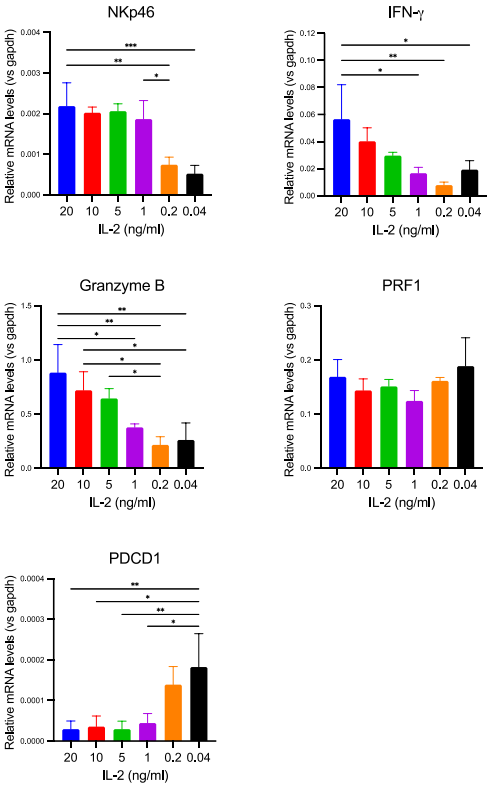


図２. IL-2 刺激に依存した NK 細胞中 NKp46, PDCD1 等遺伝子 mRNA レベルの増減

2) IL-15 刺激に依存した NK 細胞中遺伝子 mRNA レベルの増減

マクロファージや樹状細胞より産生され NK 細胞活性化に働く IL-15 の濃度条件を変え同様に NK-92 細胞を３日間培養した。培養後の NKp46, IFN-γ, Granzyme B, PRF1 mRNA レベルは IL-15 濃度増加に伴い有意に増加した。対照的に、PDCD-1 mRNA は、IL-15 濃度低下に伴い増加する傾向を示した（図４）。IL-15 刺激に依存し発現量変動を示す NK 細胞中の遺伝子 mRNA 間の相関性を調べたところ、PDCD1 mRNA レベルは NKp46, Granzyme B mRNA と有意に負に相関した。一方、NKp46, Granzyme B, IFN-γ mRNA は相互に有意な正の相関性を示した（図５）。

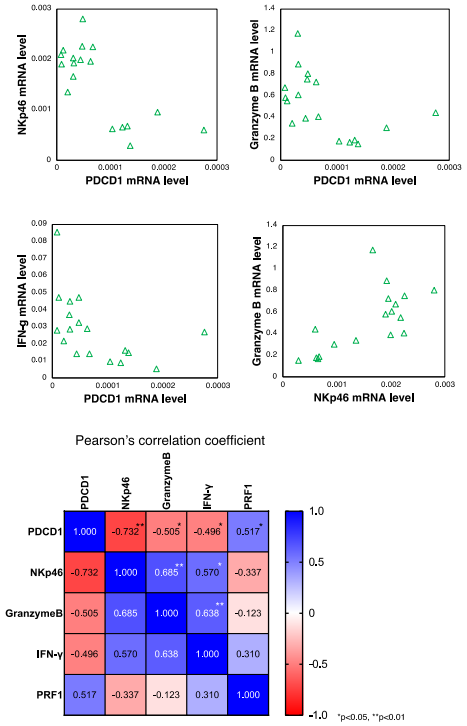


図３. IL-2 刺激に依存し変動を示す NK 細胞中遺伝子 mRNA レベルの相関性

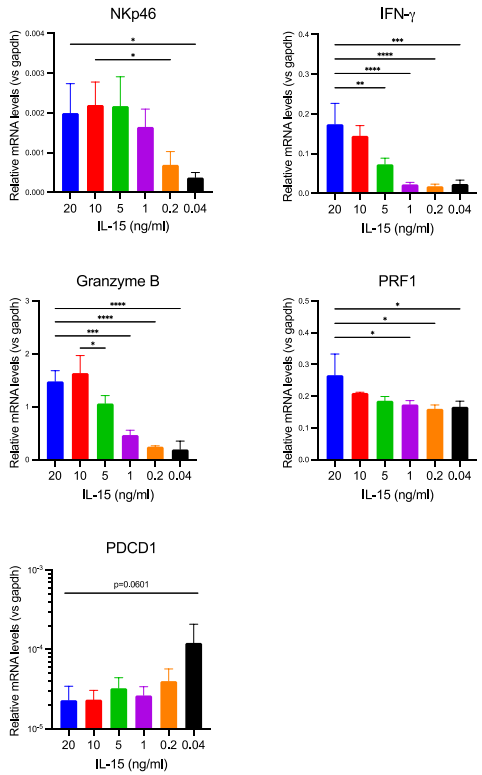


図４. IL-15 刺激に依存した NK 細胞中 NKp46, PDCD1 等遺伝子 mRNA レベルの増減

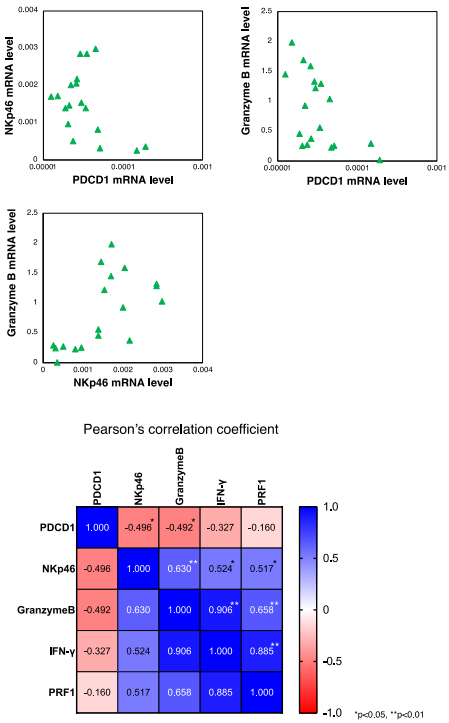


図５．IL-15 刺激に依存し変動を示す NK 細胞中遺伝子 mRNA レベルの相関性

3） 悪性中皮腫細胞における NKp46 リガンド分子（CSV, ecto-CRT）の発現

ヒト肉腫型悪性中皮腫細胞株である NCI-H2052 細胞を用いて培養実験を行った。薬剤無添加の対照条件では、CSV および ecto-CRT 発現量は僅かであった。しかし、Cis 100 μM 濃度で培養１日後には、CSV⁺ecto-CRT⁺細胞%が有意に増加した。２日後には値は更に大きく増加し、Cis 20 μM, Oxa 100μM 濃度でも有意な増加が見られたが、Oxa 20μM では増加は僅かであった。他方、CSV⁺ecto-CRT⁻細胞%は、培養２日後の Cis 20μM 濃度のみ有意に増加した（図６）。同様に、ヒト二相型悪性中皮腫細胞株である MSTO-211H 細胞を用いて実験を行った。MSTO-211H 細胞においても、Cis 100 μM 濃度培養時には培養１日後より CSV⁺ecto-CRT⁺細胞%が有意に増加し、２日後には Cis 20 μM, Oxa 100μM 濃度でも有意に増加した（図７）。他方、CSV⁺ecto-CRT⁻細胞%は、いずれの薬剤添加時にも有意な低下が見られ、陽性細胞の増加は確認されなかった。

4） 悪性中皮腫細胞における ER ストレス関連遺伝子の発現（mRNA レベル）

NCI-H2052 細胞または MSTO-211H 細胞を培養し、ER ストレス関連遺伝子 mRNA 発現量の変化を調べた（図８）。NCI-H2052 細胞では、培養１日後の細胞中 sXBP1 mRNA 量は Oxa 100 μM 濃度でのみ有意に増加し、２日後の細胞では Oxa 20 μM, Cis 20 μM 濃度でも有意な増加が見られた。CHOP mRNA 量は培養１日後、２日後いずれでも Oxa 20, 100 μM, Cis 20 μM 濃度で有意に増加した。Cis 100 μM では sXBP1, CHOP mRNA の有意な増加が見られなかった。また、BiP mRNA 量は Oxa, Cis いずれを添加した場合でも減少した。MSTO-211H 細胞では、sXBP1 mRNA 量は Oxa, Cis いずれも 100 μM 濃度で培養１日後より有意に増加したが、CHOP mRNA 量は Oxa 100 μM 濃度で培養１日目より増加し、Cis 100 μM 濃度では遅れて培養２日後に有意に増加した。BiP mRNA 量は Cis 100 μM 濃度以外で有意に減少した。

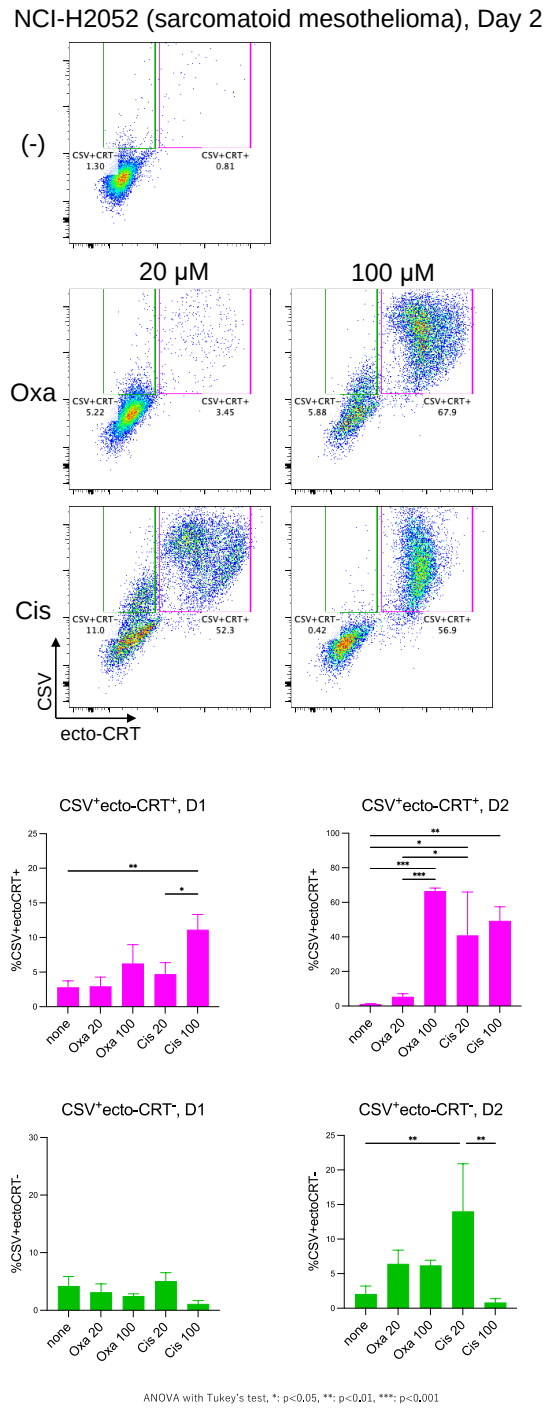


図６．悪性中皮腫細胞株 NCI-H2052 細胞における NKp46 リガンド分子（CSV, ecto-CRT）の発現．培養２日後の代表的 dot plot 図（上）、および結果のまとめ図（下）を示す．

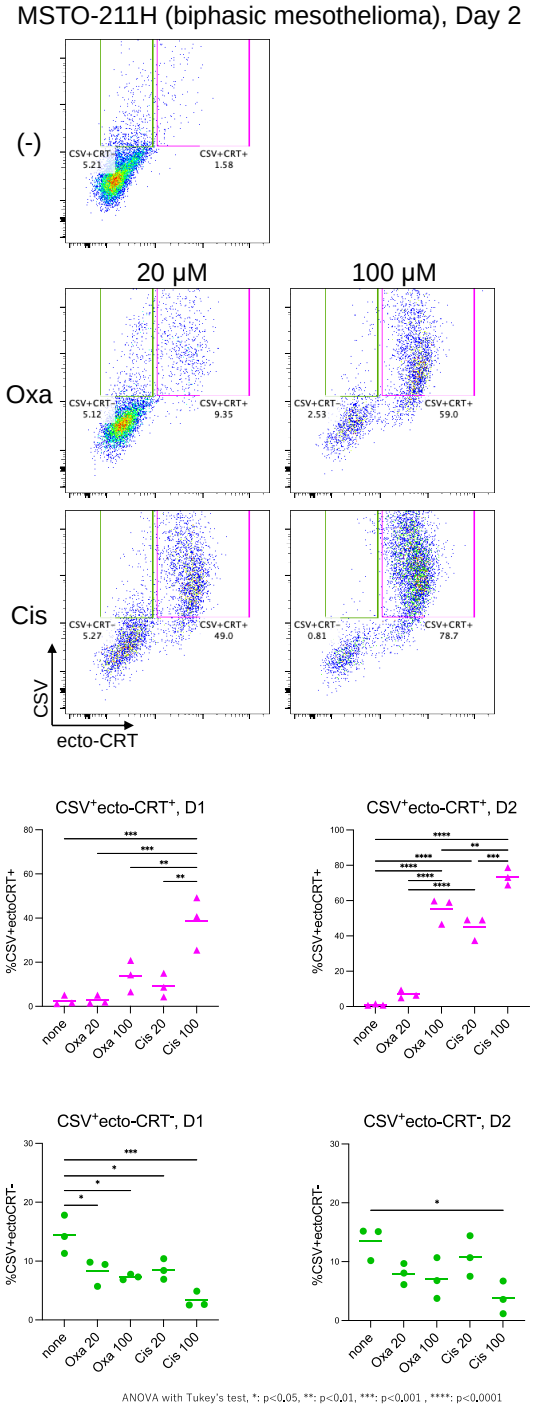


図７．悪性中皮腫細胞株 MSTO-211H 細胞における NKp46 リガンド分子（CSV, ecto-CRT）の発現．培養２日後の代表的 dot plot 図（上）、および結果のまとめ図（下）を示す．

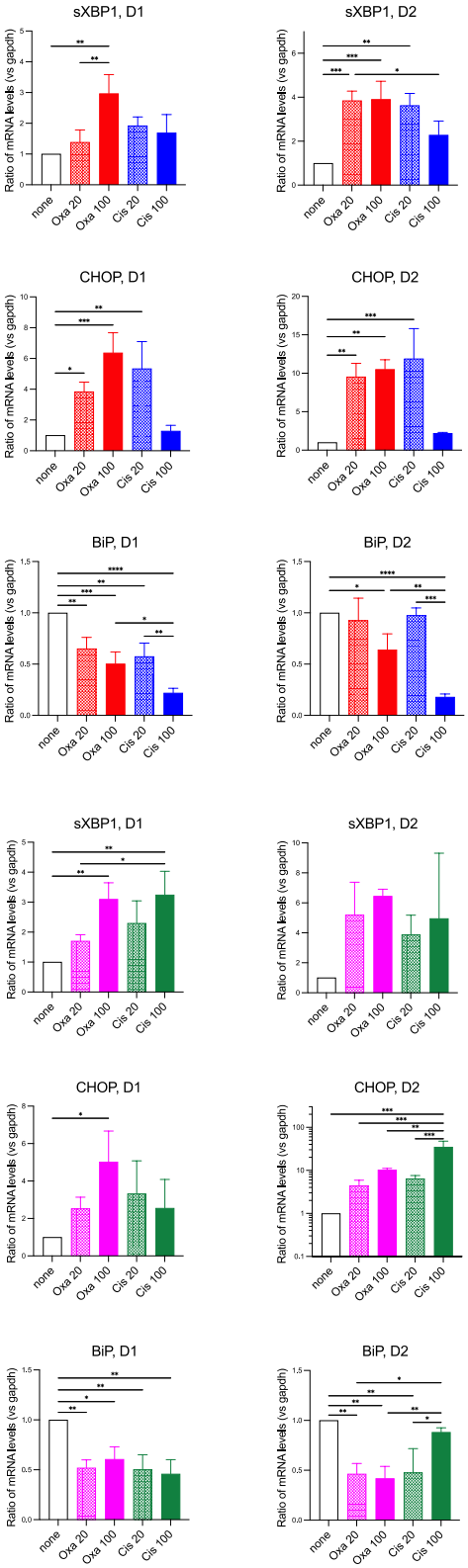


図８．悪性中皮腫細胞株 NCI-H2052 細胞（上）または MSTO-211 細胞（下）における Oxa または Cis 刺激後の ER ストレス関連遺伝子の発現量

5） EZ-TAXIScan による NK 細胞による悪性中皮腫細胞の細胞傷害（killing）の画像解析

EZ-TAXIScan では、チップとガラス板で構築される微小空間に細胞を投入し、細胞動態をリアルタイムに記録することができる。そこで、NK-92 細胞と NCI-H2052 細胞を投入し４時間の共培養を行い、NK-92 細胞による悪性中皮腫細胞 killing の様子を撮像し解析を行った。培養２時間後頃より一部の NK-92 細胞が NCI-H2052 細胞を捕捉、追尾し、３時間後頃にはアポトーシス誘導の特徴である細胞膜の小胞形成（membrane blebbing）が見られるようになり、４時間後には明瞭に多くのアポトーシス様細胞が出現した（図８）。

D．考察

IL-2 または IL-15 の濃度条件を変えて NK-92 細胞を培養した時、NKp46, IFN-γ, Granzyme B mRNA レベルは IL-2 または IL-15 濃度増加に伴い増加し、対照的に、PDCD-1 mRNA は IL-2 または IL-15 濃度低下に伴い増加を示した。また、EZ-TAXIScan により確認されたように、NK 細胞は悪性中皮腫細胞を標的と認識しその細胞死を引き起こす。ニボルマブは T 細胞や NK 細胞が発現する PD-1（PDCD1）に拮抗的に結合することにより、腫瘍細胞や腫瘍随伴マクロファージ（TAM）が発現する PD-L1, PD-L2 の結合による免疫抑制作用の解除に働く。PD-1 を介した免疫抑制作用の解除は T 細胞や樹状細胞の活性化を誘導し、活性化 T 細胞や樹状細胞による IL-2 や IL-15 の産生能の亢進が予想される。即ち、ニボルマブ治療後の PR 症例では、T 細胞や樹状細胞の活性化に関連して NK 細胞機能の回復が誘導され、NK 細胞が効果的に腫瘍細胞の killing および続く獲得免疫の誘導に働き、腫瘍縮小に寄与したと推察される。末梢血 NK 細胞における PDCD1 発現量低下を伴う NKp46 発現量の亢進が悪性中皮腫患者に対するニボルマブ治療の奏効指標となる可能性がある。

悪性胸膜中皮腫細胞において oxaliplatin や cisplatin 作用後に、CSV や ecto-CRT が増加することが確認された。中でも、悪性中皮腫に対する標準治療薬である cisplatin 作用により

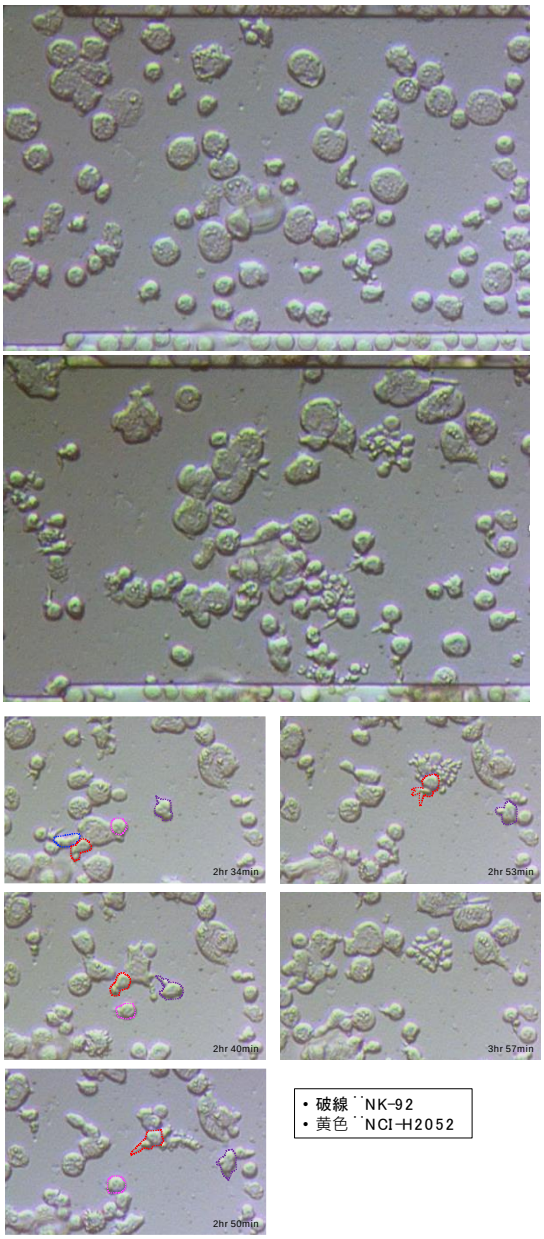


図８. NK-92 細胞と NCI-H2052 細胞共培養時の撮影画像，開始直後（上）と 4 時間後（下）. NK-92 細胞による NCI-H2052 細胞の killing の典型例（下）.

CSV⁺ecto-CRT⁺細胞%は早期に増加した。悪性中皮腫患者における細胞表面 NKp46 発現量の低下の知見と合わせると、CSV や ecto-CRT をリガンドとする NKp46 を介した NK 細胞活性化不全が悪性中皮腫における抗腫瘍免疫機能低下に関わることが示唆される。既報では、ヒト絨毛癌細胞株 JEG-3 に対する oxaliplatin による ecto-CRT の発現誘導、および JEG-3 細胞における ER ストレス関連遺伝子 sXBP1, CHOP, BiP mRNA の発現亢進を伝えている（Sen Santara S, et al. Nature. 2023;616(7956):348-56）。しかしながら、我々の実験結果では、oxaliplatin や cisplatin は悪性中皮腫細胞の sXBP1 mRNA 量亢進に作用したが、その動態は Cis 添加による強い CSV⁺ecto-CRT⁺細胞%増加とは一致しなかった。また両薬剤ともに BiP mRNA 量の増加には作用しなかった。以上より、悪性中皮腫細胞における ER ストレス非依存的な ecto-CRT 誘導の機序が示唆される。

E. 結論

悪性中皮腫患者に対するニボルマブ治療奏効に特徴的な NK 細胞中の遺伝子発現動態に注目し、細胞培養による実験的検討を行い、T 細胞や樹状細胞の活性化に起因する NK 細胞の機能回復の特徴として NKp46 発現量増加と PDCD1 発現量低下が見られることが実証された。加えて、悪性中皮腫細胞における NKp46 リガンドである CSV や ecto-CRT の発現誘導も確認された。NK 細胞中の NKp46 発現増加と PDCD1 発現低下がニボルマブなど ICI 治療時の効果判定に寄与するバイオマーカーとなる可能性がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Nishimura Y. Asbestos and Immunity. In: Carbone M, Dodson RF, Pass H, Yang H, editors. Asbestos: Risk Assessment, Epidemiology, and Health Effects. 3rd ed. Boca Raton: CRC Press; 2024.

2. 学会発表

1) 西村泰光, 武井直子, 李順姫, 大槻剛巳, 伊藤達男, 石綿曝露と悪性中皮腫に関連する細胞傷害性 T リンパ球における遺伝子発現プロファイル, 第 47 回日本日本リンパ学会総会 浜松 2023/6/9-10

2) 西村泰光, シリカ・アスベストの免疫毒性影響 ～免疫毒性研究に基づく関連疾病の理解～ In 日本免疫毒性学会合同シンポジウム, 免疫毒性学ってナンだ？–“働く免疫細胞”に起こる毒性影響, 活性化と抑制 –, 第 50 回日本毒性学会学術年会 横浜 2023/6/19-21

3) Y. Nishimura, S. Lee, N. Kumagai-Takei, T. Kozuki, N. Fujimoto, Characteristics of gene expressions in peripheral blood lymphocytes in a case of malignant pleural mesothelioma with partial response to nivolumab, iMig2023, Lille, 2023/6/26-28
4) 西村泰光, 李順姫, 亀崎彩紗, 上月稔幸, 藤本伸一, 大槻剛巳, ニボルマブ治療部分奏効を示した悪性胸膜中皮腫症例の末梢血 T 細胞・NK 細胞における遺伝子発現動態の特徴, 第 4 回日本石綿・中皮腫学会学術集会 長崎 2023/9/2-3
5) 西村泰光, 亀崎彩紗, 山内明, 伊藤達男, 悪性中皮腫の治療奏効に関わる NK 細胞中の NKp46 と PD-1 の発現量変動の基礎的検討, 第 94 回日本衛生学会学術総会 鹿児島 2024/3/7-9
6) Y. Nishimura, N. Kumagai-Takei, S. Lee, A. Kamezaki, and T. Otsuki, Asbestos exposure-characteristic alteration in gene expression in human CD8+ T cell line clarified by transcriptome analysis, 63rd Annual Meeting of Society of Toxicology, Salt Lake City, 2024/3/10-14

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

2023 年度では無し。

2. 実用新案登録

2023 年度では無し。

3. その他

2023 年度では無し。

労災疾病臨床研究事業費補助金
分 担 研 究 報 告 書

【石綿ばく露によるびまん性胸膜肥厚患者における肺高血圧症と予後の関連】

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
　　岸本　卓巳　アスベスト疾患研究・研修センター　所長
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

石綿ばく露によるびまん性胸膜肥厚は良性疾患でありながら認定基準を満たすような著しい呼吸機能障害を呈する例では予後不良である。予後不良の原因を検討するため、びまん性胸膜肥厚患者の肺高血圧・心機能・呼吸機能などの測定を行い、生存解析を行った。研究に参加した 29 名のうち観察期間中に 13 名の右心不全の診断と 11 名の死亡がみられた。右心不全の HR は 23.88（95 % CI 2.29-248.58）であり、感度分析でも HR 3.91（95 % CI 1.02-15.01）と有意に高かった。びまん性胸膜肥厚患者の肺高血圧または右心不全の合併は有意な予後因子であることが示唆された。

A．研究目的

石綿ばく露によるびまん性胸膜肥厚は良性疾患であるが、認定基準を満たすような著しい呼吸機能障害を呈して QOL に大きな障害をもたらす例がしばしば存在する。昨年までの厚生労働省労災疾病臨床研究藤本班において、びまん性胸膜肥厚に合併する肺高血圧などの心機能が予後因子となる可能性について検討を開始した。

B．研究方法

2019 年 10 月までにびまん性胸膜肥厚と診断され、岡山労災病院に通院している患者および 2019 年 10 月以降新たにびまん性胸膜肥厚と診断され、岡山労災病院に通院している患者を対象とした。対象者は以下の検査などについて、情報を収集した。

1. 年齢・性別
2. 喫煙指数
3. 既往歴
4. 職業歴とその期間
5. 石綿初回ばく露から認定までの期間
6. 労災、救済認定の有無
7. 胸部 X 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
8. 呼吸機能検査データ
9. 6 分間歩行検査
10. 動脈血ガス分析データ
11. 心電図所見
12. 心エコーによる右房-左房圧較差（TRPG）など心機能検査結果
13. 肺高血圧症の問診票アンケート調査
14. 血清 NT-proBNP
15. 診断確定時からの生存期間

肺高血圧症の代替指標として右心不全を用いた。右心不全の定義は心エコーで三尖弁逆流圧較差（TRPG）$\geq$ 40 mmHg あるいは血中 BNP $\geq$ 300 pg/mL と定義した。

（倫理面への配慮）

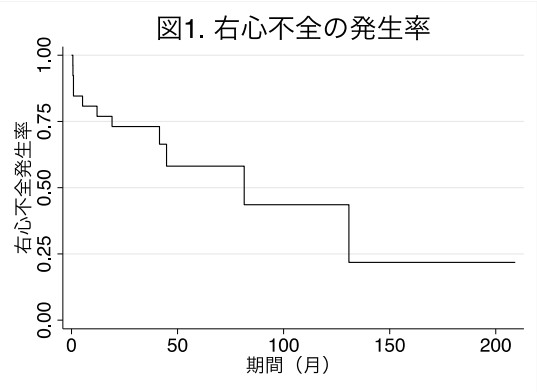
本研究の実施に当たって関係する法令や指針を遵守する。20 歳以上かつ同意能力を考慮した上で研究の意義、目的、方法、予測される結果、提供者が被る恐れのある不利益、試料保存および使用方法、研究参加は自由意志によるもので、拒否・中止も自由でそれに伴う不利益も無いことなどについて十分な説明を行った上で同意を

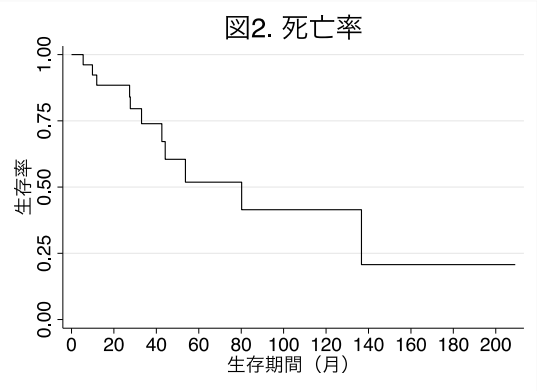
得る。また、一度同意を得ても患者の自由意志で撤回できる。よって、被験者の自由意志を尊重していると考える。

本研究では観察研究であり、通常の診療を超えて患者に侵襲を与えることはない。また、データの利用について患者に説明を行い同意を取得している。

C．研究結果

びまん性胸膜肥厚と診断された 29 名が本研究に同意した。研究参加者は全て男性で年齢は 64 歳から 92 歳であった。観察期間は 47.6 か月で、観察期間中に 13 名が右心不全と診断され、11 名が死亡した（図１，図２）。





右心不全を時間依存性変数として死亡リスクを検討したところ、右心不全なしと比較して右心不全ありの死亡の HR は 23.88（95 % CI 2.29-248.58）と有意に上昇していた。右心不全は検査実施より前に存在していた可能性を考え、びまん性胸膜肥厚診断時から右心不全があったと仮定して生存解析を実施しても HR 3.91（95 % CI 1.02-15.01）と有意に高かった。

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 29 例について、右心不全と予後の関連を検討した。右心不全症例は有意に死亡リスクが高かった。

本研究開始以前にびまん性胸膜肥厚と診断され、本研究参加後に右心不全と診断された例もみられた。こうした例では右心不全の期間が短く評価され、結果として実際より HR を過大評価した可能性がある。そこで感度分析として全例で右心不全がびまん性胸膜肥厚診断時からあったとして右心不全の HR を過小評価する解析を行ったが有意なリスク上昇を認めた。これにより、右心不全の実際のリスクは HR 4.0 から 23.0 の間にあると考えられる。

肺高血圧症治療ガイドラインによると、肺高血圧の確定診断のためには右心カテーテル検査が必要であるが、侵襲性の高い検査でありルーチンに行うのは現実的では無い。本研究では右心不全を肺高血圧の代替指標とした。右心不全の定義は心エコーで三尖弁逆流圧較差（TRPG）$\geq$ 40 mmHg あるいは血中 BNP $\geq$ 300 pg/mL と定義した。肺高血圧の代替指標として TRPG と BNP を使用することの適切性を考慮する必要があるものの、この基準で非常に高い死亡リスクを示していることから少なくとも予後不良者のスクリーニングに用いることは可能だと思われる。

E．結論

びまん性胸膜肥厚患者に肺高血圧症が合併すると予後が不良であることが示唆された。今後、新規にびまん性胸膜肥厚と診断された患者を前向きに追跡し、右心不全の発症と予後の検討を行うことが必要である。

F．研究発表

1. 論文発表

該当なし

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

該当なし

3. その他

特記すべき事項なし

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
藤本伸一	悪性胸膜中皮腫	福井次矢、高木誠、小室一成	今日の治療指針－私はこう治療している－2024 年版	医学書院	東京	2024	307-308

【 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
Hasegawa S, Shintani Y, Takuwa T, Aoe K, Kato K, Fujimoto N, Hida Y, Morise M, Moriya Y, Morohoshi T, Suzuki H, Chida M, Endo S, Kadokura M, Okumura M, Hattori S, Date H, Yoshino I.	Nationwide prospective registry database of patients with newly diagnosed untreated pleural mesothelioma in Japan.	Cancer Sci.	115(2)	507-528	2024
武口哲也、藤本伸一	中皮腫における薬物治療の現況と今後の展望	週刊医学のあゆみ	289(3)	207-208	2024

Ⅳ.　研究成果の刊行物・別刷

者に事前に説明するとともに，継続してそれらの症状がないかフォローする．
・トラメチニブは，冷蔵庫（2～8℃）で保管するよう説明する．ダブラフェニブ，トラメチニブはボトルでの払い出しであり，1回内服量について事前に説明する．
・テポチニブ，セルペルカチニブ，ソトラシブの特定されたリスクとして，間質性肺疾患や肺機能障害が報告されている．
・エヌトレクチニブは，小児に投与する場合は週5日投与および週3日投与のときがある．患者本人だけでなく家族にも説明する．
（下線部：RMP-重要な特定されたリスク）

エビデンス・文献

悪性胸膜中皮腫

malignant pleural mesothelioma

藤本伸一　労働者健康安全機構岡山労災病院・腫瘍内科部長

頻度　あまりみない

GL 肺癌診療ガイドライン 2022 年版―悪性胸膜中皮腫・胸腺腫瘍含む

治療のポイント

- 切除可能と判断される症例には外科療法に術前あるいは術後の化学療法，さらに胸膜肺全摘術施行例には術後の片側胸郭照射を加えた集学的治療を検討する．
- 切除不能例に対しては，免疫チェックポイント阻害薬の併用療法，あるいはシスプラチン＋ペメトレキセド併用化学療法を行う．
- 診断，治療とも専門性が高く，経験を有する外科医，内科医，放射線科医，病理医などによる合議が必要である．

病態と診断

A 病態

- 悪性胸膜中皮腫は，壁側胸膜から生じる，腫瘍細胞が中皮細胞由来または中皮細胞への分化を示す悪性腫瘍である．
- 過去のアスベスト曝露に起因することが多く，わが国においても全体の約8割の症例において，職業あるいは住環境などによるアスベスト曝露との関連が示唆されている．
- 過去のアスベスト曝露から30～40年の潜伏期間ののちに発症することが多く，70歳前後に好発し，男女比はほぼ4：1である．
- 直近のデータでは，本邦では年間約1,800人が発症し，約1,600人が死亡している．
- 胸水貯留による息切れ，咳にて発症することが多く，発熱，胸痛，食欲低下，体重減少を伴うことも多い．

B 診断

- 胸部X線あるいはCTにて胸水貯留や不整な胸膜肥厚を認める．典型例では胸膜腫瘤あるいは腫瘍性胸膜肥厚を認めるが，明らかに悪性病変を示唆するような腫瘤を認めなくても，特に縦隔側の胸膜に不整な肥厚像を認める場合は積極的に胸膜中皮腫を疑う必要がある．
- 胸水を認める場合，胸腔穿刺により胸水を採取するが，胸水細胞診のみでは診断確定に至らない場合が多い．セルブロックを用い後述する免疫染色を組み合わせることで診断率が高まる．
- 胸水中のヒアルロン酸値が高値を呈する場合，胸膜中皮腫が強く疑われるが，診断感度は高くない．
- 可能な限り全身麻酔下での胸腔鏡検査により胸膜生検を行い，免疫染色を用いて病理的に診断する．
- 免疫染色において，単一で診断できるマーカーはないため，複数の陽性マーカーと陰性マーカーを組み合わせて診断する．陽性マーカーとしてカルレチニン，WT-1，D2-40，AE1/AE3，CAM 5.2など，陰性マーカーとしてCEA，claudin-4，TTF-1，Napsin Aなどが用いられる．これらを組織亜型，鑑別すべき疾患に応じて選択する必要がある．
- *p16*のホモ接合性の欠失は診断に有用であり，関連する*BAP1*あるいは*MTAP*の消失も診断に有用である．

治療方針

肉眼的な完全切除が可能と判断される全身状態が良好な上皮様症例に対しては，手術に術前あるいは術後の化学療法を組み合わせた集学的治療が行われる．手術療法は，以前は胸膜肺全摘術が主であったが，近年は肺を温存する胸膜剝皮術が主流となっている．胸膜剝皮術後の放射線療法は肺臓炎のリスクが高く，臨床試験以外では勧められない．

切除不能と判断される症例に対しては以下の薬物療法が選択される．

A 1次治療

Rx 処方例　下記のいずれかを用いる．

1) ニボルマブ（オプジーボ）注　1回360 mg　1日1回　3週ごと，または1回240 mg　1日1回　2週ごと＋
イピリムマブ（ヤーボイ）注　1回1 mg/kg　1日1回　6週ごと
点滴静注（病勢悪化まで2年間を上限に継続）
2) シスプラチン（ランダ）注　1回75 mg/m²　1日1回＋
ペメトレキセド（アリムタ）注　1回500 mg/

m² 1日1回
点滴静注 3週ごとに4〜6コース行う

Ⓑ 2次治療

℞ 処方例 下記のいずれかを用いる．

1) ニボルマブ（オプジーボ）注 1回480 mg 1日1回 4週ごと，または1回240 mg 1日1回 2週ごと 点滴静注（病勢悪化まで継続）
2) ゲムシタビン（ジェムザール）注 1回1,000 mg/m² 第1，8，15日 点滴静注 4週ごと（病勢悪化まで継続）（保外）
3) ビノレルビン（ナベルビン）注 1回25 mg/m² 第1，8日 点滴静注 3週ごと（病勢悪化まで継続）（保外）

1次治療でペメトレキセドが投与されていない症例に対しては，2次治療としてペメトレキセドとプラチナ製剤の併用療法を考慮する．

▶専門医へのコンサルト

- 原因不明な胸水を認める場合，特に過去のアスベスト曝露歴がある場合は積極的に胸膜中皮腫を疑い，胸腔鏡検査などによる胸膜生検を考慮する必要がある．
- 病理診断やその後の治療方針の決定は内科医，外科医，放射線科医を含め集学的に行われる必要があり，それらの経験を有する専門施設へのコンサルトが望ましい．

▶患者説明のポイント

- 原因不明な胸水を認める場合は，過去のアスベスト曝露歴について詳細に問診する．胸膜中皮腫が疑われる場合は専門施設による精密検査を勧める．
- 悪性胸膜中皮腫と診断された場合，職業性石綿曝露歴があれば労災保険における補償，また労災保険の補償対象とならない場合は石綿健康被害救済法に基づく救済制度の対象となるため，適切に情報提供をする必要がある．

▶看護・介護のポイント

- 予後不良で治療の選択肢が限られ，また早期から痛み，呼吸困難などの症状を伴う．身体的な痛みに加えアスベスト曝露に関連する心理的・社会的な苦痛により不眠，うつなどが起こりやすい．疼痛管理やカウンセリングなど，多方面からのケアが重要である．

縦隔腫瘍

mediastinal tumor

奥村明之進 国立病院機構大阪刀根山医療センター・院長

（頻度） あまりみない

GL 肺癌診療ガイドライン2022年版—悪性胸膜中皮腫・胸腺腫瘍含む

▶治療のポイント

- 縦隔内に発生する原発性腫瘍のうち，胸腺，リンパ節，神経，心膜，縦隔胸膜，迷入甲状腺，迷入副甲状腺，脂肪組織から発生する縦隔内の腫瘍や嚢胞性病変を総称して縦隔腫瘍とよぶ．甲状腺腫瘍の縦隔内進展は縦隔腫瘍に含める．また，気管支，食道，心膜から発生する嚢胞は新生物ではないが，慣例的に縦隔腫瘍に含められる．発生臓器，発症年齢，良悪性，病理学的診断の点で多様な腫瘍が包含される．
- 原発臓器の種類と悪性度によって，外科治療，薬物療法，放射線治療，およびこれらの組み合わせの治療が選択される．治療方針を決定するために，生検による病理診断が必要になることがある．
- 最も頻度の高い疾患は胸腺上皮性腫瘍である．胸腺上皮性腫瘍には正岡病期分類とUICCによるTNM病期分類があり，病期診断によって治療法を決定する．

病態と診断

Ⓐ 病態

- 主な疾患は胸腺上皮性腫瘍，胸腺胚細胞性腫瘍，神経原性腫瘍，リンパ系腫瘍，脂肪腫，嚢腫である．日本胸部外科学会の集計によると，2018年の1年間に本邦の749施設において手術を施行された縦隔腫瘍5,361例のなかで，胸腺腫が2,098例（39.1%）で最も多く，その次は気管支原性嚢腫などの先天性嚢腫1,224例（22.8%）であった．
- 小児の縦隔腫瘍は有症状が多く，悪性腫瘍が多い．成人では人間ドックのCTにより無症状で発見されることや，傍腫瘍症候群の合併で発見されることが多い．
- 胸腺腫には，重症筋無力症，赤芽球癆，低ガンマグロブリン血症（Good症候群）などの自己免疫疾患が合併することが知られている．
- 胸腺カルチノイドは多発性内分泌腫瘍症候群（MEN：multiple endocrine neoplasia）I型として発症することがある．クッシング症候群を合併することもある．
- 悪性腫瘍や巨大な腫瘍では，呼吸器系，循環器系，神経系，食道系への浸潤や圧迫による症状が出現する．上大静脈の閉塞による頭頸部の浮腫（上大静脈症候群）や気道の狭窄には，緊急の処置を必要とすることがある．

Ⓑ 診断

- 胸部CTにより腫瘍の局在（上縦隔，前縦隔，中縦隔，後縦隔）を決定する．
- 悪性胚細胞性腫瘍ではHCG，AFP，CEAが，リンパ腫では可溶性インターロイキン2受容体

Received: 30 August 2023 | Revised: 12 October 2023 | Accepted: 24 October 2023

DOI: 10.1111/cas.16021

ORIGINAL ARTICLE

Cancer Science WILEY

Nationwide prospective registry database of patients with newly diagnosed untreated pleural mesothelioma in Japan

Seiki Hasegawa[1] | Yasushi Shintani[2] | Teruhisa Takuwa[1] | Keisuke Aoe[3] | Katsuya Kato[4] | Nobukazu Fujimoto[5] | Yasuhiro Hida[6] | Masahiro Morise[7] | Yasumitsu Moriya[8] | Takao Morohoshi[9] | Hidemi Suzuki[10] | Masayuki Chida[11] | Shunsuke Endo[12] | Mitsutaka Kadokura[13] | Meinoshin Okumura[2] | Satoshi Hattori[14] | Hiroshi Date[15] | Ichiro Yoshino[10]

[1]Department of Thoracic Surgery, Hyogo Medical University, Hyogo, Japan
[2]Department of General Thoracic Surgery, Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan
[3]Department of Medical Oncology, National Hospital Organization Yamaguchi-Ube Medical Center, Yamaguchi, Japan
[4]Department of Diagnostic Radiology 2, Kawasaki Medical School, Okayama, Japan
[5]Department of Medical Oncology, Okayama Rosai Hospital, Okayama, Japan
[6]Department of Cardiovascular and Thoracic Surgery, Hokkaido University Graduate School of Medicine, Hokkaido, Japan
[7]Department of Respiratory Medicine, Nagoya University Graduate School of Medicine, Aichi, Japan
[8]Division of General Thoracic Surgery, Chiba Rosai Hospital, Chiba, Japan
[9]Division of General Thoracic Surgery, Yokosuka-Kyosai Hospital, Kanagawa, Japan
[10]Department of General Thoracic Surgery, Chiba University Graduate School of Medicine, Chiba, Japan
[11]Department of General Thoracic Surgery, Dokkyo Medical University, Tochigi, Japan
[12]Department of Thoracic Surgery, Jichi Medical University, Shimotsuke, Japan
[13]Division of Chest Surgery, Department of Surgery, Showa University School of Medicine, Tokyo, Japan
[14]Department of Biomedical Statistics, Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan
[15]Department of Thoracic Surgery, Kyoto University Hospital, Kyoto, Japan

Correspondence
Seiki Hasegawa, Department of Thoracic Surgery, Hyogo Medical University, 1-1 Mukogawa-cho, Nishinomiya 663-8501, Japan.
Email: hasegawa@hyo-med.ac.jp

Funding information
The Japanese Joint Committee for Lung Cancer Registry, Grant/Award Number: The 9th project of the Japanese Joint Committee f

Abstract

Due to the scarcity of large-sized prospective databases, the Japanese Joint Committee for Lung Cancer Registry conducted a nationwide prospective registry for newly diagnosed and untreated pleural mesothelioma. All new cases diagnosed pathologically as any subtype of pleural mesothelioma in Japan during the period between April 1, 2017, to March 31, 2019, were included before treatment. Data on survival were collected in April 2021. The eligible 346 patients (285 men [82.3%]; 61 women [17.7%]; median age, 71.0 years [range, 44–88]) were included for analysis. Among these patients, 138 (39.9%) underwent surgery, 164 (47.4%) underwent

Abbreviations: AJCC, American Joint Commission on Cancer; BSC, best supportive care; CI, confidence intervals; EPP, extrapleural pneumonectomy; ET, exploratory thoracotomy; FDG-PET, fluorodeoxyglucose-positron emission tomography; IASLC, International Association for the Study of Lung Cancer; IMIG, International Mesothelioma Interest Group; IQR, interquartile range; JJCLCR, the Japanese Joint Committee for Lung Cancer Registry; MCR, macroscopic complete resection; MTT, maximum tumor thickness; NOS, not otherwise specified; OS, overall survival; P/D, pleurectomy/decortication.; PFS, progression-free survival; PM, pleural mesothelioma; PP, partial pleurectomy; PS, performance status; RT, radiation therapy; STLT, sum of three-level thickness; SUV, standardized uptake value; UICC, Union for International Cancer Control.

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.
© 2023 The Authors. *Cancer Science* published by John Wiley & Sons Australia, Ltd on behalf of Japanese Cancer Association.

non-surgical therapy, and the remaining 44 (12.7%) underwent best supportive care. The median overall survival for all 346 patients was 19.0 months. Survival rates at 1, 2, and 3 years for all patients were, 62.8%, 42.3%, and 26.5%, respectively. Median overall survival was significantly different among patients undergoing surgery, non-surgical treatment, and best supportive care (32.2 months vs. 14.0 months vs. 3.8 months, $p < 0.001$). The median overall survival of patients undergoing pleurectomy/decortication and extrapleural pneumonectomy was 41.8 months and 25.0 months, respectively. Macroscopic complete resection resulted in longer overall survival than R2 resection and partial pleurectomy/exploratory thoracotomy (41.8 months vs. 32.2 months vs. 16.8 months, $p < 0.001$). Tumor shape, maximum tumor thickness, and sum of three level thickness were significant prognostic factors. The data in the prospective database would serve as a valuable reference for clinical practice and further studies for pleural mesothelioma.

KEYWORDS
chemotherapy, database, pleural mesothelioma, staging system, surgery

1 | INTRODUCTION

Pleural mesothelioma (PM) is an aggressive cancer caused by exposure to asbestos. Although many developed countries have banned the use of asbestos, middle- and low-income countries continue to utilize asbestos.[1] The estimated number of global mesothelioma deaths is currently up to 38,000 per year and increasing.[2]

The largest database of PM is the International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) database. The IASLC, in collaboration with the International Mesothelioma Interest Group (IMIG), developed its first international database in 2009[3,4] to update the IMIG staging system introduced in 1994.[5] The staging systems based on the first and second IASLC databases were accepted in the seventh and eighth editions of the Union for International Cancer Control UICC/American Joint Commission on Cancer (AJCC) manuals, respectively.[3,6–8]

The majority of the large number of available retrospective nationwide databases[9–15] are used for epidemiological purposes, while few have complete data on patient treatment, clinical courses, and patient outcomes. Retrospective studies focused on patient prognosis factors,[9,16–22] but only a few were prospective, multicenter studies.[23,24] These limitations lead to difficulties in decision-making regarding treatment strategies for newly diagnosed/untreated PM patients.

Therefore, in our study, we conducted a nationwide prospective registry of newly diagnosed, untreated PM. To the best of our knowledge, this is the first nationwide prospective registry. This study was conducted as the ninth project of the Japanese Joint Committee for Lung Cancer Registry (JJCLCR).[25] JJCLCR has contributed to the establishment of the staging system of lung cancer through several nationwide registries,[26–30] including a prospective one.[29]

The main study aims were to clarify the following issues in newly diagnosed/untreated PM patients in Japan: current status of surgical and non-surgical treatment; surgery completion rate, mortality and morbidity and survival for all patients undergoing surgical intervention; macroscopic complete resection (MCR) as the goal of curative-intent surgery; tumor shape, tumor thickness, and the sum of three-level thickness (STLT) as possible prognostic factors; and feature and prognostic power of the seventh and eighth staging systems.

2 | PATIENTS AND METHODS

2.1 | Study setting

The JJCLCR conducted a prospective observational cohort study enrolling patients first diagnosed with PM between April 1, 2017, and March 31, 2019, in Japan.

The study protocol is described in Supplementary File S1.[25]

2.2 | Inclusion criteria

All patients newly diagnosed according to pathological (including cytology) findings including any subtype of PM in Japan between April 1, 2017, and March 31, 2019, were included. Patients were not given any treatment before registration.

2.3 | Variables

The case report form is shown in Supplementary File S2.[25] The following data were collected and analyzed: (i) demographic characteristics including date of registration, sex, and date of birth; (ii) preoperative status including Eastern Cooperative Oncology Group performance status (PS), preoperative comorbidities (e.g., asbestos exposure and smoking), laboratory values (including tumor markers), radiological findings (tumor shape, tumor thickness, and maximum

standardized uptake value of the pleura on fluorodeoxyglucose-positron emission tomography), and respiratory function tests; (iii) details of diagnosis (e.g., date of diagnosis, diagnostic method, immunohistochemical evaluation results, histologic type, and clinical stage based on both seventh and eighth AJCC/UICC staging systems); (iv) surgical treatments, including induction therapy, surgical interventions, combined resection, status of residual tumor, and postoperative morbidity; (v) postoperative pathological diagnosis and stage based on both seventh and eighth AJCC/UICC staging systems; (vi) chemotherapy regimen; (vii) radiotherapy characteristics, including irradiated sites and type of radiation therapy (RT); and (viii) follow-up data including date of last follow-up, vital signs and symptoms during last follow- up, and date and location of initial relapse.

2.4 | Definitions

2.4.1 | Radiological examination

Localized PM was defined according to Allen's criteria.[31] All the cases were classified into three categories according to the radiological appearance of the tumor: minimal, nodular, or rindlike.[8] Tumor thickness was measured in accordance with the IASLC report.[8] Briefly, measurements of tumor thickness perpendicular to the chest wall or mediastinum on axial imaging were made, representing the upper, middle, and lower third of the hemithorax.[8]

2.4.2 | Diagnosis at registration

In the cases where PM was diagnosed by only cytology, the date of diagnosis was recorded as the date of thoracentesis. In cases where biopsy was performed, the date of diagnosis was the date of biopsy regardless of precedent cytological diagnosis.

2.4.3 | Final diagnosis

In non-surgical cases, diagnosis at registration was the final diagnosis. In surgical cases, the final diagnosis was the diagnosis based on the surgical specimen collected and the date of the final diagnosis was the date of surgery.

2.4.4 | Surgical nomenclature

Surgical nomenclature was defined according to the IASCL/IMIG consensus report.[32]

In this study, MCR was divided into two subgroups: R0-1 was defined as the absence of microscopic tumor cells at the surgical margin, while R1 was defined as microscopic residual tumor cells confirmed at the surgical margin. R2 resection was defined as completion of surgery with macroscopic residual disease. Because both partial pleurectomy (PP) and exploratory thoracotomy (ET) were indicated as incomplete surgery, they were merged into a PP/ET group.

2.5 | Assessments of survival and relapse

Overall survival (OS) was defined as the period from the date of diagnosis at registration to death. Progression-free survival (PFS), defined as the period from surgery to disease progression or death, was calculated in patients who underwent surgery with MCR. Relapse pattern was defined according to Kostron et al.[33]

2.6 | Enrollment and study periods

Patients were enrolled from April 1, 2017, to March 31, 2019.

The study period was between April 1, 2017, and March 31, 2026.

2.7 | Ethics Statement

This study was approved by the institutional review board of Osaka University Hospital, where the registry office is located, on October 11, 2016 (approval number 16038). The registry and the study using the registered data were approved by each institutional review board of all participating institutions. Written informed consent was obtained from all study participants.

This study was registered at the UMIN Clinical Trials Registry as UMIN 000024664 (http://www.umin.ac.jp/ctr/index.htm). This study adhered to the ethical guidelines for epidemiologic studies published jointly by the Japan Ministry of Science, Culture, and Education and the Japan Ministry of Health, Labor, and Welfare on June 17, 2002, and revised on February 28, 2017.

2.8 | Data collection and data analysis

The methods of data management have been previously described.[25] Briefly, patient data were retrieved from the JJCLCR website using a USB drive with a coded institution-individual serial key. Data on survival were collected in April 2021.

2.8.1 | Statistical analysis

Patients' characteristics were summarized with median, interquartile range (IQR) and range (minimum, maximum) for continuous variables and frequencies for categorical variables. For summary statistics, two-tailed 95% confidence intervals (CI) were presented. Survival functions were estimated using the Kaplan–Meier method and their 95% CIs were calculated by using the Greenwood variance with the complementary log–log transformation. Comparisons among

multiple groups were made using the log-rank test, which is referred to as the omnibus test. For ordinal groups, the log-rank test with the linear scores attached was used, referred to as the trend test. Differences between survival functions were evaluated using the log-rank method. Statistical analyses were performed after excluding cases with missing values for relevant variables. No multiplicity adjustment was applied and a *p*-value of less than 0.05 was considered statistically significant. The SAS version 9.4 (SAS Institute, Cary, NC) and R version 4.1.2 (R Core Team; https://www.R-project.org/) were used for statistical analyses. To draw the graphs for the Kaplan–Meier estimates, the *survminer* package for R was used.

3 | RESULTS

3.1 | Clinical characteristics of patients

Between April 1, 2017, and March 31, 2019, a total of 348 cases of PM were registered from 54 institutions. One duplicate case and another case with multiple missing values were removed. The remaining 346 cases were included for analysis (Figure 1).

The clinical characteristics of the 346 patients are shown in Table 1. The median age was 71.0 years (range, 44–88 years). The cohort included 285 men (82.3%) and 61 women (17.7%). Most patients (93.7%) had a good PS score (0 or 1). Asbestos exposure was detected in 67.1% of the patients, and 73.2% of patients were current/former smokers.

3.2 | Diagnosis and pathological findings

Diagnosis at registration was made using biopsy specimens in 97.4% of patietns (337/346) and cell blocks in 2.6% (9/346) (Table 1; Figure 2). Methods of biopsy included open surgery (2.1%, 7/337), video-assisted thoracoscopy under general anesthesia (74.5%, 251/337), thoracoscopy under local anesthesia (11.3%, 38/337), needle biopsy (8.9%, 30/337), and others (3.3%, 11/337). Histological subtype at registration comprised epithelioid (71.5%, 241/337), biphasic (9.5%, 32/337), sarcomatoid (17.8%, 60/337), and not otherwise specified (NOS, 1.2%, 4/337) categories.

Postoperative pathological analysis of surgical specimens was performed in all 138 surgical cases. Diagnosis at registration was made using cell block specimens in six patients, which turned out to be epithelioid ($n = 5$) and biphasic ($n = 1$) subtypes defined during postoperative analysis. In the remaining 132 cases, diagnosis at registration was made using biopsy specimens. We observed and corrected a discrepancy between preoperative and postoperative subtype diagnostics in 8.7% of patients (12/132) as follows: epithelioid to biphasic ($n = 5$), epithelioid to sarcomatoid ($n = 3$), biphasic to epithelioid ($n = 1$), biphasic to sarcomatoid ($n = 1$), biphasic to NOS ($n = 1$), and sarcomatoid to epithelioid ($n = 1$). Consequently, the final diagnosis of 343 patients who underwent biopsy and/or surgery was epithelioid (70.0%, 240/343), biphasic (10.2%, 35/343), sarcomatoid (18.4%, 63/343), and NOS (1.5%, 5/343).

3.3 | Radiological findings

Computed tomography scans and tumor thickness measurements were performed in all cases: 38 (11.0%) localized PM and 299 (89.0%) diffuse PM. Patients were classified as having minimal ($n = 68$, 19.7%), nodular ($n = 96$, 27.7%), and rind-like ($n = 178$, 51.4%) tumors (Table 2). The median maximum tumor thickness (MTT) and the STLT were 11 mm (IQR: 5.0–21.0) and 22 mm (IQR: 11.0–39.0), respectively.

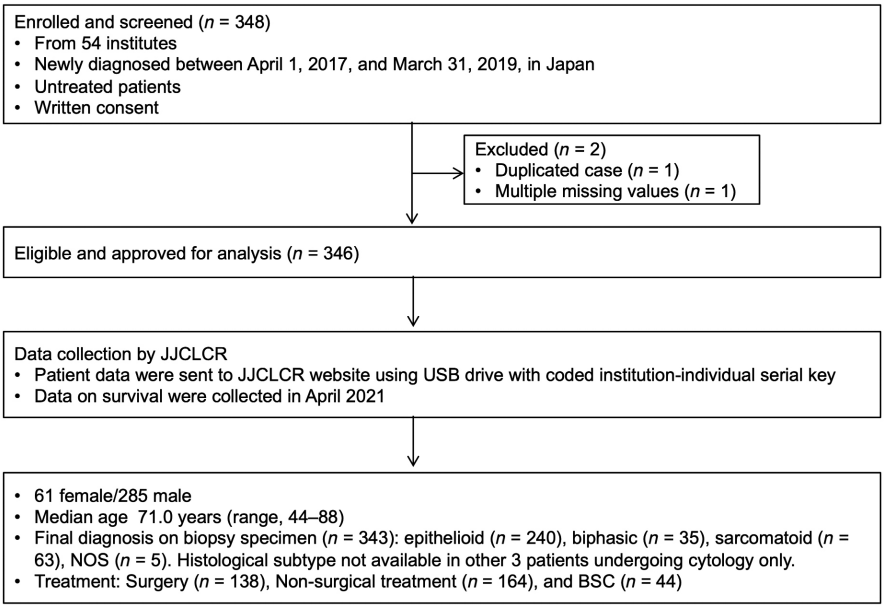


FIGURE 1 CONSORT diagram. Between April 1, 2017, and March 31, 2019, a total of 348 cases of pleural mesothelioma (PM) were registered from 54 institutions. One duplicate case and another case with multiple missing values were removed. The remaining 346 cases were included for analysis. BSC, best supportive care; JJCLCR, Japanese Joint Committee for Lung Cancer Registry; NOS, not otherwise specified.

TABLE 1 Patient's clinical characteristics.

Characteristic	Total ($n=346$)	Surgery ($n=138$)	Non-surgical Tx ($n=164$)	BSC ($n=44$)
Sex — Number (%)				
Female	61 (17.6)	21 (15.2)	33 (20.1)	7 (15.9)
Male	285 (82.4)	117 (84.8)	131 (79.9)	37 (84.1)
Age — Number (%)				
40–49	5 (1.4)	1 (0.7)	4 (2.4)	0 (0.0)
50–59	27 (7.8)	13 (9.4)	10 (6.1)	4 (9.1)
60–69	114 (32.9)	66 (47.8)	44 (26.8)	4 (9.1)
70–79	154 (44.5)	51 (37.0)	85 (51.8)	18 (40.9)
80–89	46 (13.3)	7 (5.1)	21 (12.8)	18 (40.9)
Age				
Total number	346	138	164	44
Median	71.0	68.5	73.0	78.0
Range	44–88	44–88	45–88	51–88
IQR	66.0–77.0	64.0–73.0	67.0–78.0	71.0–82.0
PS — Number (%)				
0	185 (53.5)	103 (74.6)	69 (42.1)	13 (29.5)
1	139 (40.2)	33 (23.9)	89 (54.3)	17 (38.6)
2	16 (4.6)	1 (0.7)	6 (3.7)	9 (20.5)
3	4 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (9.1)
4	2 (0.6)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (2.3)
Asbestos exposure — Number (%)				
Yes	232 (67.1)	94 (68.1)	107 (65.2)	31 (70.5)
No	71 (20.5)	26 (18.8)	36 (22.0)	9 (20.5)
Unknown	43 (12.4)	18 (13.0)	21 (12.8)	4 (9.1)
Smoking — Number (%)				
Never	91 (26.3)	29 (21.0)	46 (28.0)	16 (36.4)
Former	231 (66.8)	95 (68.8)	110 (67.1)	26 (59.1)
Current	22 (6.4)	13 (9.4)	7 (4.3)	2 (4.5)
Unknown	2 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.6)	0 (0.7)
Laterality — Number (%)				
Right	209 (60.4)	74 (53.6)	109 (66.5)	26 (59.1)
Left	137 (39.6)	64 (46.4)	55 (33.5)	18 (40.9)
Histology at registration— Number (%)				
Epithelioid	241 (69.7)	112 (81.2)	106 (64.6)	23 (52.3)
Biphasic	32 (9.2)	9 (6.5)	17 (10.4)	6 (13.6)
Sarcomatoid	60 (17.3)	11 (8.0)	36 (22.0)	13 (29.5)
NOS	4 (1.2)	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (4.5)
NA (cytology only)	9 (2.6)	6 (4.3)	3 (1.8)	0 (0.0)
Final histology— Number (%)				
Epithelioid	240 (69.4)	111 (80.4)	106 (64.6)	23 (52.3)
Biphasic	35 (10.1)	12 (8.7)	17 (10.4)	6 (13.6)
Sarcomatoid	63 (18.2)	14 (10.1)	36 (22.0)	13 (29.5)
NOS	5 (1.4)	1 (0.7)	2 (1.2)	2 (4.5)
NA (cytology only)	3 (0.9)	0 (0.0)	3 (1.8)	0 (0.0)

Abbreviations: BSC, best supportive care; IQR, interquartile range; NA, not available; NOS, not otherwise specified; Tx, treatment.

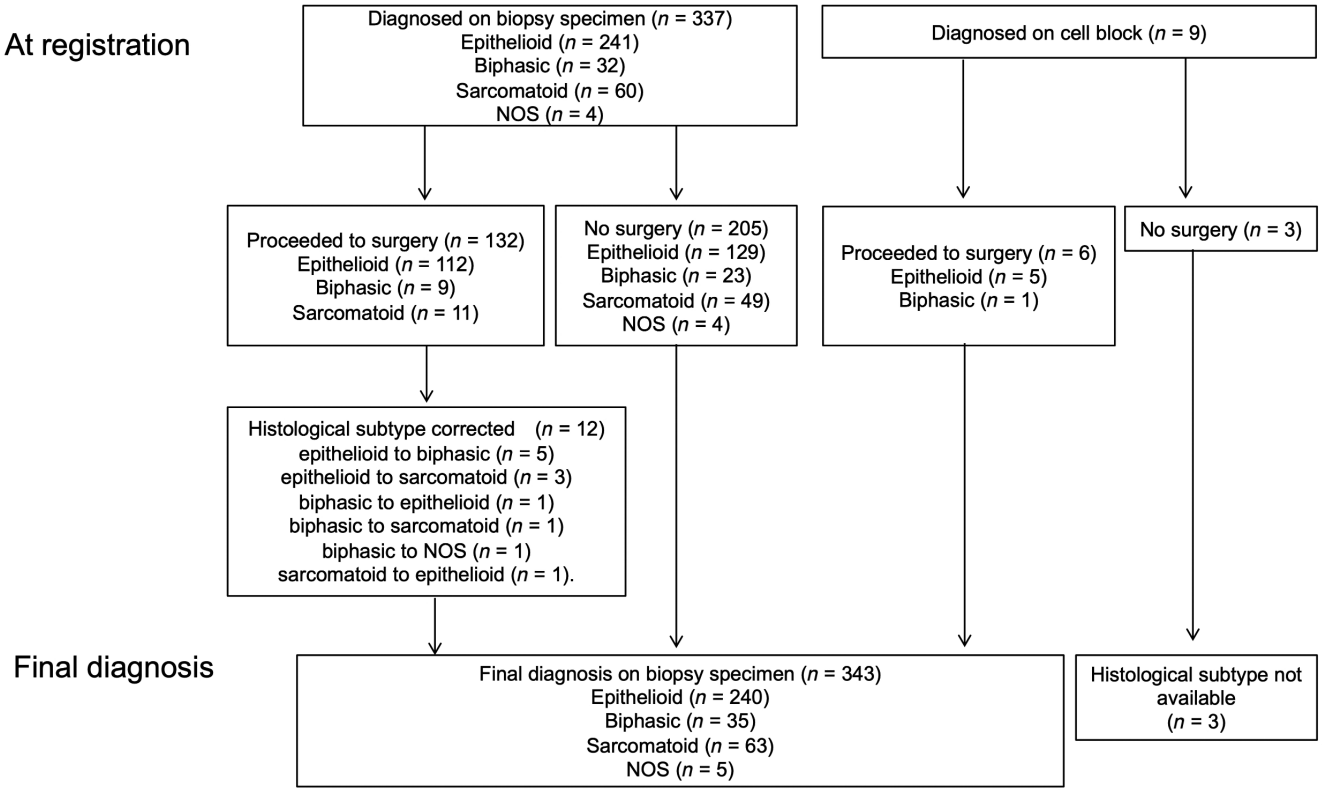


FIGURE 2 Pathological diagnosis at registration and final diagnosis. Pathological diagnosis at registration and final diagnosis are shown. We observed and corrected a discrepancy between preoperative and postoperative subtype diagnostics in 8.7% (12/132). NOS, not otherwise specified.

TABLE 2 Radiological findings.

Characteristic	Total (*n* = 346)	Surgery (*n* = 138)	Non-surgical Tx (*n* = 164)	BSC (*n* = 44)
Diffuse/local — Number (%)				
Diffuse	299 (86.4)	122 (88.4)	136 (82.9)	41 (93.2)
Localized	38 (11.0)	10 (7.2)	25 (15.2)	3 (6.8)
No data	9 (2.6)	6 (4.3)	3 (1.8)	0 (0.0)
Tumor shape — Number (%)				
Minimal	68 (19.7)	32 (23.2)	29 (17.7)	7 (15.9)
Nodular	96 (27.7)	33 (23.9)	49 (29.9)	14 (31.8)
Rind-like	178 (51.4)	71 (51.4)	86 (52.4)	21 (47.7)
Missing data	4 (1.2)	2 (1.4)	0 (0.0)	2 (4.5)
Maximum thickness				
Total number	346	138	164	44
Median (IQR)	11.0 (5.0–21.0)	8.0 (4.0–17.0)	14.0 (7.0–25.0)	12.0 (7.5–18.5)
Range	0–89	0–77	0–89	0–80
Sum of three level thickness				
Total number	346	138	164	44
Median (IQR)	22.0 (11.0–39.0)	18.0 (8.0–31.0)	29.0 (13.0–46.0)	26.5 (15.0–39.5)
Range	0–232	0–154	0–232	0–118
Maximum SUV on FDG-PET				
Total number	234	97	106	31
Median (IQR)	5.8 (3.4–9.6)	4.4 (2.7–7.4)	7.6 (4.0–11.2)	6.5 (3.3–9.5)
Range	0–32	0–23	0–32	0–18

Abbreviations: BSC, best supportive care; FDG-PET, fluorodeoxyglucose-positron emission tomography; IQR, interquartile range; SUV, standardized uptake value; Tx, treatment.

3.4 | Clinical and pathological stages

Clinical stages were defined for all patients. Similarly, for patients undergoing surgery, their pathological stages were determined according to both the seventh and eighth versions of TNM staging systems (Tables 3–5). Stage distribution in the seventh and eighth versions of the staging system is shown in Figure 3. Assessment of the discrepancy between clinical and pathological stages according to the version seventh staging system revealed the following: 54.3% (75/138) unchanged, 39.9% (55/138) upstaged, and 6.5% (9/138) down-staged cancer cases. In contrast, according to the version eighth staging system, the results were as follows: 42.8% (59/138) unchanged, 52.2% (72/138) upstaged, and 5.1% (7/138) down-staged cancer cases.

TABLE 3 Clinical stages according to seventh and eighth TNM staging systems.

Characteristic	Total ($n=346$)	Surgery ($n=138$)	Non-surgical Tx ($n=164$)	BSC ($n=44$)
T (version 7) — Number (%)				
T0, T1a	89 (25.7)	56 (40.6)	25 (15.2)	8 (18.2)
T1b	30 (8.7)	9 (6.5)	18 (11.0)	3 (6.8)
T2	54 (15.6)	29 (21.0)	23 (14.0)	2 (4.5)
T3	104 (30.1)	41 (29.7)	47 (28.7)	16 (36.4)
T4	69 (19.9)	3 (2.2)	51 (31.1)	15 (34.1)
N (version 7) — Number (%)				
N0	267 (77.2)	123 (89.1)	111 (67.7)	33 (75.0)
N1	12 (3.5)	4 (2.9)	7 (4.3)	1 (2.3)
N2	52 (15.0)	11 (8.0)	35 (21.3)	6 (13.6)
N3	15 (4.3)	0 (0.0)	11 (6.7)	4 (9.1)
M (version 7) — Number (%)				
M0	326 (94.2)	137 (99.3)	150 (91.5)	39 (88.6)
M1	20 (5.8)	1 (0.7)	14 (8.5)	5 (11.4)
Stage (version 7) — Number (%)				
Stage I	118 (34.1)	64 (46.4)	43 (26.2)	11 (25.0)
Stage II	41 (11.8)	25 (18.1)	16 (9.8)	0 (0.0)
Stage III	108 (31.2)	45 (32.6)	48 (29.3)	15 (34.1)
Stage IV	79 (22.8)	4 (2.9)	57 (34.8)	18 (40.9)
T (version 8) — Number (%)				
T0, T1	148 (42.8)	80 (58.0)	57 (34.8)	11 (25.0)
T2	25 (7.2)	14 (10.1)	9 (5.5)	2 (4.5)
T3	104 (30.1)	41 (29.7)	47 (28.7)	16 (36.4)
T4	69 (19.9)	3 (2.2)	51 (31.1)	15 (34.1)
N (version 8) — Number (%)				
N0	267 (77.2)	123 (89.1)	111 (67.7)	33 (75.0)
N1	64 (18.5)	15 (10.9)	42 (25.6)	7 (15.9)
N2	15 (4.3)	0 (0.0)	11 (6.7)	4 (9.1)
M (version 8) — Number (%)				
M0	326 (94.2)	137 (99.3)	150 (91.5)	39 (88.6)
M1	20 (5.8)	1 (0.7)	14 (8.5)	5 (11.4)
Stage (version 8) — Number (%)				
Stage IA	142 (41.0)	77 (55.8)	54 (32.9)	11 (25.0)
Stage IB	87 (25.1)	44 (31.9)	31 (18.9)	12 (27.3)
Stage II	12 (3.5)	5 (3.6)	6 (3.7)	1 (2.3)
Stage IIIA	26 (7.5)	8 (5.8)	16 (9.8)	2 (4.5)
Stage IIIB	59 (17.1)	3 (2.2)	43 (26.2)	13 (29.5)
Stage IV	20 (5.8)	1 (0.7)	14 (8.5)	5 (11.4)

Abbreviations: BSC, best supportive care; Tx, treatment; ver., version.

TABLE 4 Clinical stages for surgical cases by seventh and eighth TNM staging systems.

Characteristic	Total ($n=138$)	EPP ($n=26$)	P/D ($n=83$)	PP/ET ($n=26$)	Other surgery ($n=3$)
T (version 7) — Number (%)					
T0, T1a	56 (40.6)	8 (30.8)	44 (53.0)	4 (15.4)	0 (0.0)
T1b	9 (6.5)	1 (3.8)	7 (8.4)	1 (3.8)	0 (0.0)
T2	29 (21.0)	7 (26.9)	14 (16.9)	6 (23.1)	2 (66.7)
T3	41 (29.7)	9 (34.6)	18 (21.7)	13 (50.0)	1 (33.3)
T4	3 (2.2)	1 (3.8)	0 (0.0)	2 (7.7)	0 (0.0)
N (version 7) — Number (%)					
N0	123 (89.1)	25 (96.2)	75 (90.4)	20 (76.9)	3 (100.0)
N1	4 (2.9)	0 (0.0)	4 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
N2	11 (8.0)	1 (3.8)	4 (4.8)	6 (23.1)	0 (0.0)
M (version 7) — Number (%)					
M0	137 (99.3)	26 (100.0)	83 (100.0)	25 (96.2)	3 (100.0)
M1	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)
Stage (version 7) — Number (%)					
Stage I	64 (46.4)	9 (34.6)	50 (60.2)	5 (19.2)	0 (0.0)
Stage II	25 (18.1)	7 (26.9)	10 (12.0)	6 (23.1)	2 (66.7)
Stage III	45 (32.6)	9 (34.6)	23 (27.7)	12 (46.2)	1 (33.3)
Stage IV	4 (2.9)	1 (3.8)	0 (0.0)	3 (11.5)	0 (0.0)
T (version 8) — Number (%)					
T0, T1	80 (58.0)	14 (53.8)	59 (71.1)	7 (26.9)	0 (0.0)
T2	14 (10.1)	2 (7.7)	6 (7.2)	4 (15.4)	2 (66.7)
T3	41 (29.7)	9 (34.6)	18 (21.7)	13 (50.0)	1 (33.3)
T4	3 (2.2)	1 (3.8)	0 (0.0)	2 (7.7)	0 (0.0)
N (version 8) — Number (%)					
N0	123 (89.1)	25 (96.2)	75 (90.4)	20 (76.9)	3 (100.0)
N1	15 (10.9)	1 (3.8)	8 (9.6)	6 (23.1)	0 (0.0)
M (version 8) — Number (%)					
M0	137 (99.3)	26 (100.0)	83 (100.0)	25 (96.2)	3 (100.0)
M1	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)
Stage (version 8) — Number (%)					
Stage IA	77 (55.8)	14 (53.8)	56 (67.5)	7 (26.9)	0 (0.0)
Stage IB	44 (31.9)	10 (38.5)	19 (22.9)	12 (46.2)	3 (100.0)
Stage II	5 (3.6)	0 (0.0)	5 (6.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Stage IIIA	8 (5.8)	1 (3.8)	3 (3.6)	4 (15.4)	0 (0.0)
Stage IIIB	3 (2.2)	1 (3.8)	0 (0.0)	2 (7.7)	0 (0.0)
Stage IV	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)

Abbreviations: EPP, extrapleural pneumonectomy; P/D, pleurectomy/decortication; PP/ET, patrial pleurectomy/exploratory thoracotomy; ver., version.

3.5 | Treatment distribution

Among the enrolled 346 patients, 138 (39.9%) underwent surgery, 164 (47.4) underwent non-surgical therapy (i.e., chemotherapy with or without radiation therapy), and the remaining 44 (12.7%) underwent BSC.

3.5.1 | Surgical treatment

One hundred and thirty-eight patients underwent surgery in 35 experienced centers. Of 138 surgeries, 81 (58.7%) were performed in three high-volume centers. Surgical technique consisted of extrapleural pneumonectomy (EPP, $n=26$), pleurectomy/

TABLE 5 Pathological stages for surgical cases by seventh and eighth TNM staging systems.

Characteristic	Total ($n=138$)	EPP ($n=26$)	P/D ($n=83$)	PP/ET ($n=26$)	Other surgery ($n=3$)
T (version 7) — Number (%)					
T0, T1a	17 (12.3)	2 (7.7)	12 (14.5)	3 (11.5)	0 (0.0)
T1b	9 (6.5)	0 (0.0)	7 (8.4)	2 (7.7)	0 (0.0)
T2	30 (21.7)	11 (42.3)	16 (19.3)	2 (7.7)	1 (33.3)
T3	61 (44.2)	11 (42.3)	41 (49.4)	7 (26.9)	2 (66.7)
T4	21 (15.2)	2 (7.7)	7 (8.4)	12 (46.2)	0 (0.0)
N (version 7) — Number (%)					
N0	107 (77.5)	20 (76.9)	62 (74.7)	22 (84.6)	3 (100.0)
N1	4 (2.9)	1 (3.8)	2 (2.4)	1 (3.8)	0 (0.0)
N2	26 (18.8)	5 (19.2)	18 (21.7)	3 (11.5)	0 (0.0)
N3	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
M (version 7) — Number (%)					
M0	137 (99.3)	26 (100.0)	83 (100.0)	25 (96.2)	3 (100.0)
M1	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)
Stage (version 7) — Number (%)					
Stage1	26 (18.8)	2 (7.7)	19 (22.9)	5 (19.2)	0 (0.0)
Stage2	25 (18.1)	8 (30.8)	14 (16.9)	2 (7.7)	1 (33.3)
Stage3	64 (46.4)	14 (53.8)	42 (50.6)	6 (23.1)	2 (66.7)
Stage4	23 (16.7)	2 (7.7)	8 (9.6)	13 (50.0)	0 (0.0)
T (version 8) — Number (%)					
T0, T1	35 (25.4)	5 (19.2)	25 (30.1)	5 (19.2)	0 (0.0)
T2	21 (15.2)	8 (30.8)	10 (12.0)	2 (7.7)	1 (33.3)
T3	61 (44.2)	11 (42.3)	41 (49.4)	7 (26.9)	2 (66.7)
T4	21 (15.2)	2 (7.7)	7 (8.4)	12 (46.2)	0 (0.0)
N (version 8) — Number (%)					
N0	107 (77.5)	20 (76.9)	62 (74.7)	22 (84.6)	3 (100.0)
N1	30 (21.7)	6 (23.1)	20 (24.1)	4 (15.4)	0 (0.0)
N2	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
M (version 8) — Number (%)					
M0	137 (99.3)	26 (100.0)	83 (100.0)	25 (96.2)	3 (100.0)
M1	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)
Stage (version 8) — Number (%)					
Stage IA	32 (23.2)	4 (15.4)	23 (27.7)	5 (19.2)	0 (0.0)
Stage IB	59 (42.8)	14 (53.8)	35 (42.2)	7 (26.9)	3 (100.0)
Stage II	5 (3.6)	3 (11.5)	2 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Stage IIIA	19 (13.8)	3 (11.5)	15 (18.1)	1 (3.8)	0 (0.0)
Stage IIIB	22 (15.9)	2 (7.7)	8 (9.6)	12 (46.2)	0 (0.0)
Stage IV	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)

Abbreviations: EPP, extrapleural pneumonectomy; P/D, pleurectomy/decortication; PP/ET, patrial pleurectomy/exploratory thoracotomy; ver., version.

decortication (P/D, $n=83$), PP/ET ($n=26$), and other surgeries ($n=3$) (Tables 6 and 7). Surgery alone and surgery as part of a multimodality treatment with chemotherapy and/or radiation therapy were conducted in 29 and 109 patients, respectively. The median age of patients who underwent surgical intervention was 68.5 years (IQR: 64.0–73.0). The median value of operation time and blood loss were 406.5 min (IQR: 282.5–509.5) and 1210 g (IQR: 613.8–1855.8). The resection statuses were R0-1 ($n=41$), R1 ($n=55$), and R2 ($n=42$), respectively, and MCR (R0-1 and R1) was achieved in 69.6% (96/138). Data analysis indicated that 30- and 90-day postoperative deaths were 0.7% (1/138, PP/ET group) and 4.3% (6/138, EPP: 1, P/D: 2, PP/ET: 3). The causes within the

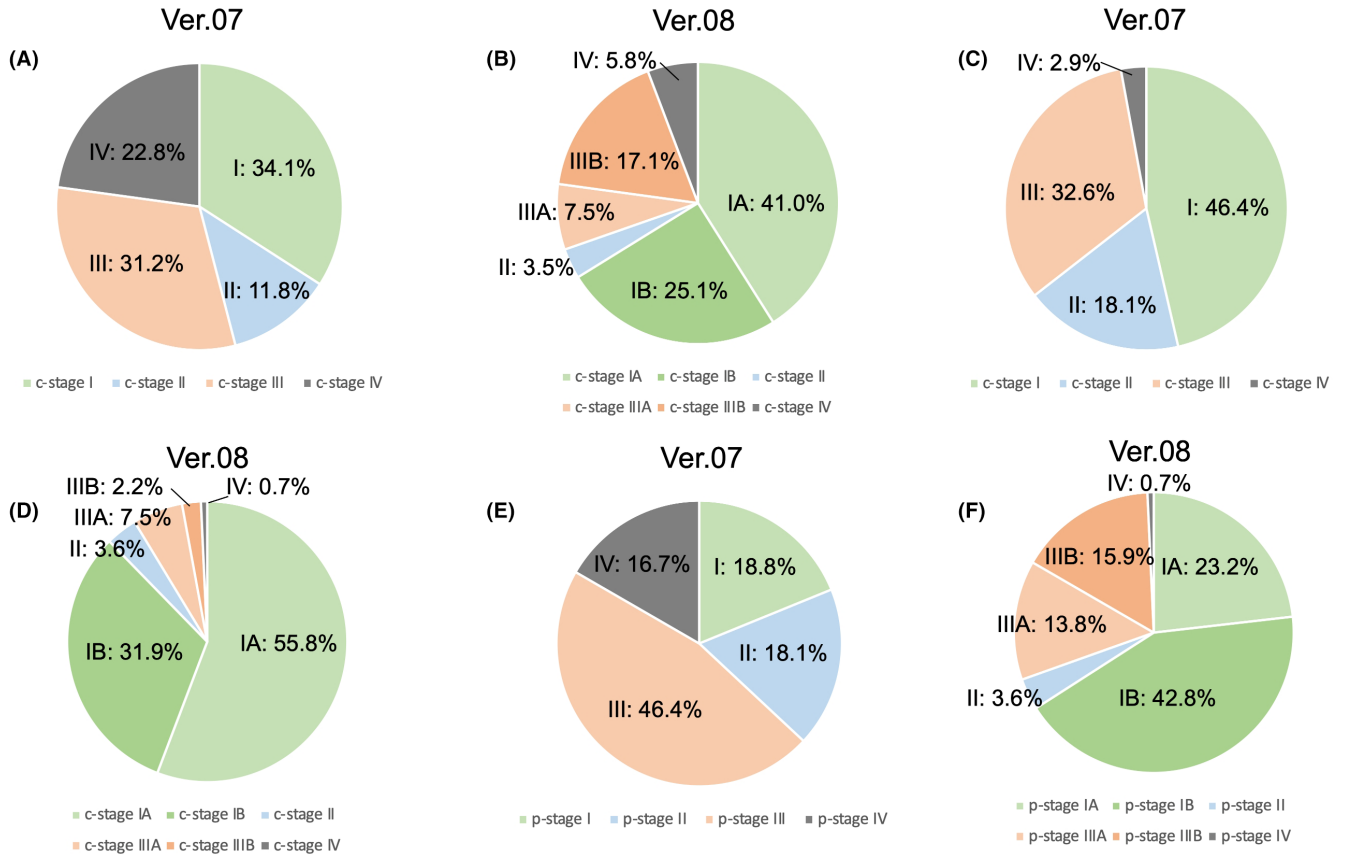


FIGURE 3 Stage distribution in seventh and eighth TNM staging systems. Distributions of clinical stages for all cases are shown in Figure 2A,B, respectively. There were 34.3% of c-stage I and 31.2% of c-stage III patients according to the version 7 staging system (A), and 66.1% cases were classified as c-stage I in the version 8 staging system (B). In surgical cases, 46.4% and 87.7% of cases were classified as c-stage I by version 7 and version 8 staging systems, respectively (C, D). Distributions of pathological stages for surgical cases are shown in Figure 2E,F: There were 46.4% of p-stage III according to the version 7 staging system (E) and 66.0% of p-stage I patients according to the version 8 staging system (F).

90-day mortality range were diagnosed with interstitial pneumonia (two patients) and mesothelioma progression (four patients). Of the 37 patients with localized PM, 10 underwent surgery: P/D ($n=7$), PP ($n=2$), and other surgery ($n=1$). Of these 10 patients, four underwent R0-1 resection, another four underwent R1 resection, and two underwent R2 resection.

3.5.2 | Non-surgical treatment

First-line treatment in 164 patients undergoing non-surgical treatment consisted of concurrent chemoradiotherapy (4.3%, $n=7$), cisplatin plus pemetrexed (51.2%, $n=84$), carboplatin plus pemetrexed (28.7%, $n=47$), pemetrexed alone (6.7, $n=11$), and others (9.1%, $n=15$) (Table 8). Of the 164 patients, 67.7% ($n=111$) and 17.7% ($n=29$) underwent second- and third-line treatment, respectively. A total of 43 patients underwent RT. Post-EPP hemithoracic RT was performed in 21 patients (45–54 Gy, dose unknown in 1). One patient underwent focal adjuvant RT after R2 resection of P/D. Eight patients underwent RT for postoperative recurrence.

3.6 | Survival analysis

Among 346 patients, 242 patients died during the follow-up period. The median follow-up period for the 104 surviving patients was 945.5 days (range, 1–1480 days). At the time of data collection in April 2021, 229 patients died of PM, 13 died of other diseases (seven with PM, six without PM), 85 were alive with PM, and 19 were alive without PM. Median OS was 19.0 months (95% CI: 15.4–22.3). Survival rates at 1, 2, and 3 years for all patients were 62.8% (95% CI: 57.4%–67.6%), 42.3% (95% CI: 37.0%–47.5%), and 26.5% (95% CI: 21.3%–31.9%), respectively (Figure 4A).

In the surgery group, median OS was 32.2 months. In non-surgical treatment group, OS was 14.0 months, while in the BSC group, OS was only 3.8 months. Survival rates at 1, 2, and 3 years in the surgery group were 81.8%, 61.3%, and 41.9%, respectively. Survival rates at 1, 2, and 3 years in non-surgical treatment group were 56.5%, 32.3%, and 17.2%, respectively. Finally, the survival rates in BSC group were 22.9%, 17.8%, and 11.4%, respectively (Figure 4B). These results show significant differences in OS among three groups.

Median OS after multimodality therapy ($n=109$) was significantly longer than that in the surgery alone group ($n=29$): 34.6 months vs.

TABLE 6 Surgical treatments.

	Case No
EPP	26
EPP alone	2
EPP + AC	1
EPP + RT	8
EPP + RT + AC	2
NAC + EPP	2
NAC + EPP + RT	11
P/D	83
P/D alone	13
P/D + AC	18
NAC + P/D	31
NAC + P/D + AC	20
NAC + P/D + RT + AC	1
PP/ET	26
PP/ET alone	12
NAC + PP/ET	14
Other surgery	3
Other surgery alone	2
Other surgery + AC	1
Total	138

Abbreviations: AC, adjuvant chemotherapy; EPP, extrapleural pneumonectomy; ET, exploratory thoracotomy; NAC, neoadjuvant chemotherapy; P/D, pleurectomy/decortication; PP, partial pleurectomy; RT, radiation therapy.

21.0 months (HR = 0.53) (Figure 4C). Median OS by surgical technique is shown in Figure 4D: 25.0 months for EPP, 41.8 months for P/D, and 17.5 months for PP/ET. Survival time of P/D, not EPP, was significantly longer than that for PP/ET.

Median OS for R1 resection, R2 resection, and PP/ET were 39.5 months, 32.2 months, and 16.8 months, respectively (Figure 4E). Median OS for R0-1 group was undefined. There was no significant difference in OS time between R0-1 and R1 groups. Median OS time for the MCR group (R0-1 plus R1) was 41.8 months, which was significantly longer than that for R2 resection and PP/ET (Figure 4F).

The trend of survival in each clinical stage is shown in Table 9A and Figure 5A,B. A significant difference in survival between stage groups was observed using both seventh and eighth staging systems. The survival rates at each pathological stage are shown in Table 9B. No differences in survival rates were observed using the seventh staging system ($p = 0.080$; Figure 5C). A significant difference was observed for pathological stages using the eighth staging system approach ($p = 0.005$; Figure 5D).

The median OS for minimal ($n = 68$), nodular ($n = 96$), and rindlike ($n = 178$) tumor shape groups were 26.7, 21.3, and 15.0 months, respectively (Figure 6A). The survival time in minimal and nodular groups was significantly longer than that in the rindlike group ($p = 0.007$, $p = 0.029$ respectively). The median OS time (27.0 months) was significantly longer in the MTT < 5.1 mm group ($n = 91$) than that in the MTT ≥ 5.1 mm group ($n = 255$) (15.5 months) ($p = 0.013$) (Figure 6B). The median OS time (26.3 months) for the STLT < 13 mm group ($n = 101$) was significantly longer than that for the 13 ≤ STLT < 60 mm group ($n = 203$) (15.5 months) ($p = 0.022$) and the STLT ≥ 60 mm group ($n = 42$) (12.0 months) ($p = 0.008$) (Figure 6C).

3.7 | Relapse after macroscopic complete resection

Relapse occurred in 74 (77.1%) of the 96 MCR patients and resulted in PM-related death ($n = 36$), death due to other causes with PM ($n = 1$), and survival with PM ($n = 37$). Among 22 patients without recurrence, four died of other causes, while 18 survived. Relapse pattern was described in 71 of 74 relapsed patients. Initial relapse sites were local only in 53 (74.6%), distant only in eight (11.3%), and both in 10 (14.1%) (Table 10). Distant only metastasis was observed in 27.8% (5/18) of EPP patients and 5.9% (3/51) of P/D patients.

The PFS time was calculated in 93 of the 96 MCR cases, excluding three cases without detailed relapse information. Median PFS and survival rates at 1, 2, and 3 years for 93 MCR patients were 16.6 months, 73.1%, 29.3%, and 19.1%, respectively (Figure 7A). Median PFS and PFS rates at 1, 2, and 3 years were 13.6 months and 63.6%, 13.6%, and 13.6% for EPP patients ($n = 22$), and 19.4 months and 76.2%, 34.4%, and 20.7% for P/D patients ($n = 68$), respectively (Figure 7B).

4 | DISCUSSION

The JJLCRC generated several nationwide registries to establish the international staging system of lung cancer.[27,29,30] This study is the first investigation and analysis of a PM registry by JJLCRC. Like previous JJLCRC registries[26–30] this study provides reliable and critical information with few excluded cases and missing values of clinical data. According to the annual report of the Japanese Ministry of Health, Labor, and Welfares,[34] 1555 and 1512 deaths were associated with PM in 2017 and 2018, respectively. According to the National Clinical Database of Japan, 622 curative-intent surgeries for PM were performed between January 2014 and December 2017.[35] Thus, this study represents approximately 10% of all PM cases and 50% of surgical cases in Japan during the study period.

With the nationwide enrollment prospectively, the present study has provided critical information on PM treatment. We found that median OS time for non-surgical treatment groups and BSC groups were 14.0 months and 3.8 months, respectively. These results were in line with a large-scale retrospective study in the United States.[36] This study revealed that prognosis for unresectable PM remains poor. Furthermore, our study provided the surgery completion rate, MCR rate, mortality/morbidity rate, and postoperative survival rate of all patients undergoing surgery, which had been lacking in the literature. Surgery incompletion

TABLE 7 Clinical characteristics of patients with PM surgery.

Characteristic	Total ($n=138$)	EPP ($n=26$)	P/D ($n=83$)	PP/ET ($n=26$)	Other surgery ($n=3$)
Gender — Number (%)					
Female	21 (15.2)	4 (15.4)	10 (12.0)	6 (23.1)	1 (33.3)
Male	117 (84.8)	22 (84.6)	73 (88.0)	20 (76.9)	2 (66.7)
Age — Number (%)					
40–49	1 (0.7)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
50–59	13 (9.4)	4 (15.4)	9 (10.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
60–69	66 (47.8)	11 (42.3)	43 (51.8)	11 (42.3)	1 (33.3)
70–79	51 (37.0)	9 (34.6)	27 (32.5)	13 (50.0)	2 (66.7)
80–89	7 (5.1)	1 (3.8)	4 (4.8)	2 (7.7)	0 (0.0)
Total number	138	26	83	26	3
Median (IQR)	68.5 (64.0–73.0)	68.0 (62.0–71.0)	68.0 (64.0–73.0)	71.0 (65.0–75.0)	73.0 (67.0–78.0)
Range	44–88	44–80	55–80	60–88	67–78
Completeness of resection— Number (%)					
R0-1	41 (29.7)	10 (38.5)	30 (36.1)	0 (0.0)	1 (33.3)
R1	55 (39.9)	12 (46.2)	41 (49.4)	1 (3.8)[a] 1 (33.3)	
R2	42 (30.4)	4 (15.4)	12 (14.5)	25 (96.2)	1 (33.3)
Surgical time (min.)					
Median (IQR)	406.5 (280.0–510.0)	393.0 (357.0–487.0)	466.0 (372.0–554.0)	175.5 (90.0–233.0)	274.0 (222.0–290.0)
Range	30–885	177–705	68–885	30–544	222–290
Blood loss (gram)					
Median (IQR)	1210.0 (610.0–1861.0)	1186.0 (870.0–1700.0)	1450.0 (860.0–2160.0)	290.0 (34.0–740.0)	270.0 (120.0–670.0)
Range	1–25205	300–8036	5–25205	1–4530	120–670

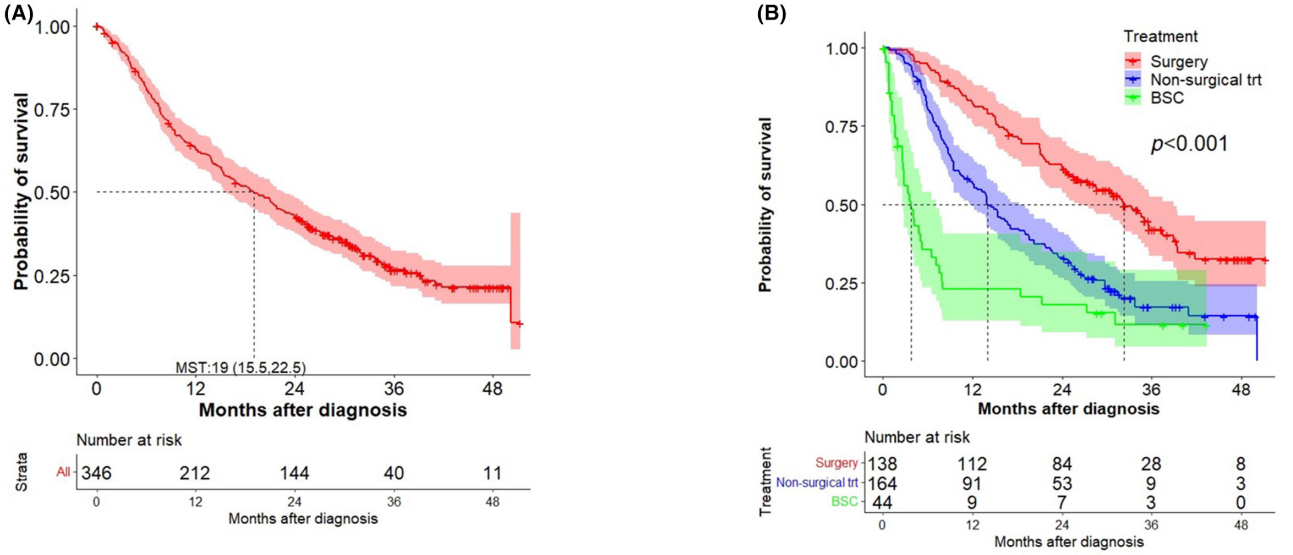
Abbreviations: EPP, extrapleural pneumonectomy; ET, exploratory thoracotomy; IQR, interquartile range; P/D, pleurectomy/decortication; PM, pleural mesothelioma; PP, partial pleurectomy.

[a]Localized mesothelioma.

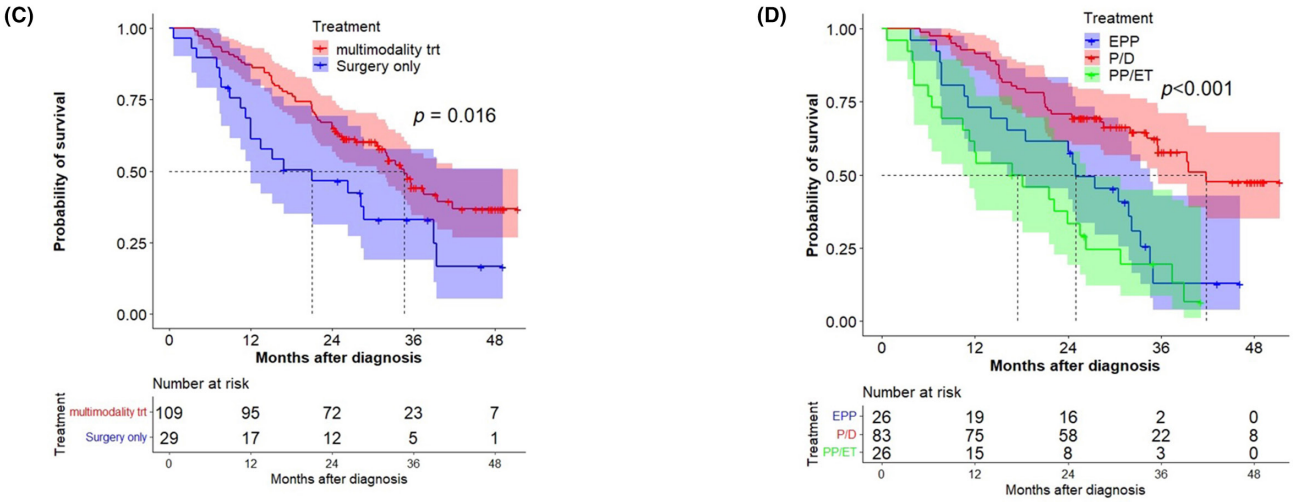
TABLE 8 Non-surgical treatment.

First-line Tx ($n=164$)	Second-line Tx ($n=111$)	Third-line Tx ($n=29$)
Chemoradiotherapy ($n=7$)		
CDDP+PEM ($n=84$)	CDDP+PEM ($n=2$)	BSC ($n=2$)
	CBDCA+PEM ($n=8$)	Others ($n=2$), BSC ($n=6$)
	PEM ($n=5$)	Others ($n=2$), RT ($n=1$), BSC ($n=2$)
	Others ($n=45$)	CDDP+PEM ($n=1$), PEM ($n=1$), Others ($n=4$), RT ($n=1$), BSC ($n=38$)
	RT ($n=1$)	Others ($n=1$)
	BSC ($n=23$)	
CBDCA+PEM ($n=47$)	CBDCA+PEM ($n=3$)	Others ($n=1$), BSC ($n=2$)
	PEM ($n=1$)	BSC ($n=1$)
	Others ($n=19$)	CBDCA+PEM ($n=1$), PEM ($n=2$), Others ($n=2$), BSC ($n=14$)
	RT ($n=2$)	Others ($n=1$), BSC ($n=1$)
	BSC ($n=22$)	
PEM (n=11)	Others ($n=5$)	Others ($n=1$), BSC ($n=4$)
	BSC ($n=6$)	
Others (n=15)	CDDP+PEM ($n=3$)	Others ($n=3$)
	CBDCA+PEM ($n=2$)	Others ($n=1$), BSC ($n=1$)
	PEM ($n=1$)	BSC ($n=1$)
	Others ($n=7$)	CBDCA+PEM ($n=1$), Others ($n=2$), RT ($n=1$), BSC ($n=3$)
	BSC ($n=2$)	

Abbreviations: BSC, best supportive care; CBDCA, carboplatin; CDDP, cisplatin; PEM, pemetrexed; RT, radiation therapy; Tx, treatment.

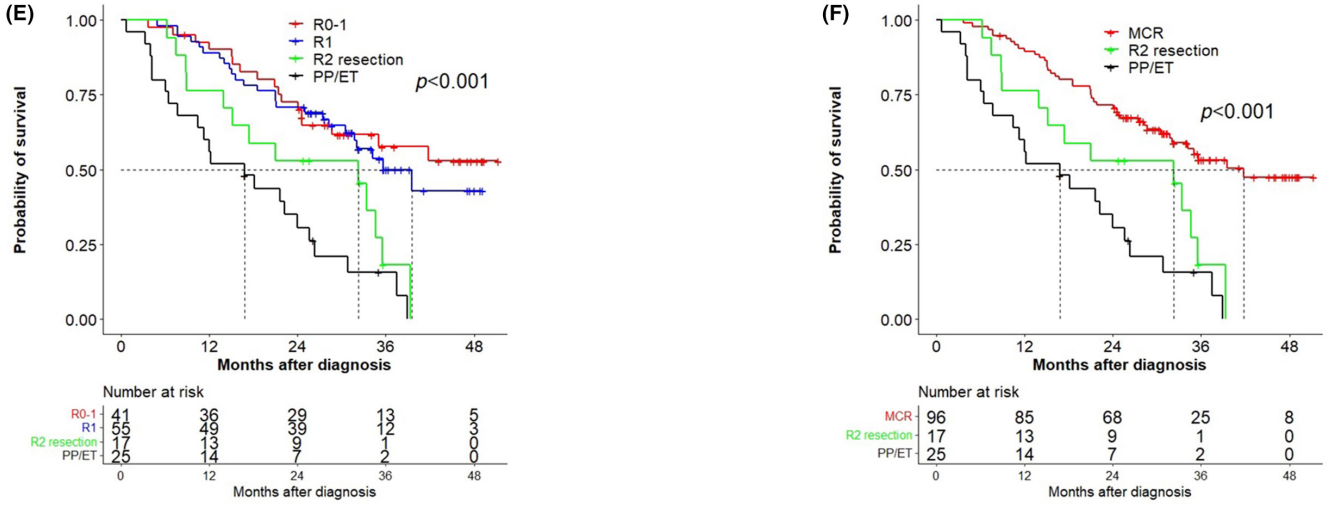


		Number	Survival Probability			MST	HR	
group	n	of event	1 year	2 year	3 year	(95%CI)	(95%CI)	*p*-value
Total	346	242	0.628 (0.574,0.676)	0.423 (0.370,0.475)	0.265 (0.213,0.319)	19.03 (15.37,22.27)		< 0.001 (omnibus)
Surgery	138	77	0.818 (0.743,0.873)	0.613 (0.525,0.688)	0.419 (0.325,0.510)	32.23 (25.60,37.47)	0.22 (0.15, 0.33)	< 0.001
Non-surgical Tx	164	130	0.565 (0.485,0.637)	0.323 (0.252,0.395)	0.172 (0.110,0.245)	14.03 (11.47,17.07)	0.48 (0.33, 0.69)	< 0.001
BSC	44	35	0.229 (0.114,0.367)	0.178 (0.078,0.310)	0.114 (0.036,0.243)	3.80 (2.63,6.53)	1 (reference)	



		Number	Survival Probability			MST	HR	
group	n	of event	1 year	2 year	3 year	(95%CI)	(95%CI)	*p*-value
Total	138	77	0.818 (0.743,0.873)	0.613 (0.525,0.688)	0.419 (0.325,0.510)	32.23 (25.60,37.47)		
Multimodality treatment	109	57	0.872 (0.793,0.922)	0.651 (0.554,0.733)	0.441 (0.333,0.544)	34.60 (30.53,41.77)	0.53 (0.32, 0.89)	0.016
Surgery alone	29	20	0.613 (0.410,0.764)	0.466 (0.276,0.636)	0.329 (0.158,0.512)	20.97 (11.27,38.97)	reference	0.016 (omnibus)
EPP	26	20	0.731 (0.517,0.862)	0.577 (0.368,0.739)	0.127 (0.024,0.319)	25.00 (14.03,32.23)	0.67 (0.37, 1.24)	0.203
P/D	83	34	0.915 (0.830,0.959)	0.708 (0.596,0.793)	0.578 (0.448,0.687)	41.77 (35.57,.)	0.27 (0.16, 0.46)	< 0.001
PP/ET	26	22	0.577 (0.368,0.739)	0.333 (0.162,0.515)	0.194 (0.065,0.374)	17.48 (7.67,25.60)	reference	< 0.001 (omnibus)
Other surgery	3	1		0.667 (0.054,0.945)	0.667 (0.054,0.945)	.(20.97,.)	NE	

FIGURE 4 (Continues)



		Number	Survival Probability			MST	HR	
group	n	of event	1 year	2 year	3 year	(95%CI)	(95%CI)	*p*-value
R0-1	41	17	0.901 (0.758,0.962)	0.701(0.534,0.818)	0.576(0.398,0.719)	.(24.60,.)	reference	< 0.001(omnibus)
R1	55	25	0.891 (0.773,0.949)	0.709(0.570,0.811)	0.500(0.341,0.640)	39.50 (30.53,.)	1.20(0.65, 2.24)	0.559
R2 resection	17	13	0.765 (0.488,0.904)	0.529(0.276,0.730)	0.182(0.032,0.430)	32.23 (8.90,35.57)	2.59(1.24, 5.40)	0.011
PP/ET	25	22	0.560 (0.348,0.727)	0.305(0.139,0.491)	0.157(0.043,0.337)	16.83 (7.67,23.93)	4.39(2.29, 8.41)	< 0.001
MCR	96	42	0.895 (0.814,0.942)	0.706 (0.603,0.786)	0.532 (0.415,0.637)	41.77 (31.80,.)	reference	< 0.001 (omnibus)
R2 resection	17	13	0.765 (0.488,0.904)	0.529 (0.276,0.730)	0.182 (0.032,0.430)	32.23 (8.90,35.57)	2.32 (1.24, 4.36)	0.009
PP/ET	25	22	0.560 (0.348,0.727)	0.305 (0.139,0.491)	0.157 (0.043,0.337)	16.83 (7.67,23.93)	3.93 (2.32, 6.67)	< 0.001

FIGURE 4 Overall survival (OS). (A) Median OS and survival rates at 1, 2, and 3 years for all patients were 19.0 months and 62.8%, 42.3%, and 26.5%, respectively. (B) Median OS and survival rates at 1, 2, and 3 years were 32.2 months and 81.8%, 61.3%, and 41.9%, respectively, for the surgery group; at 14.0 months and 56.5%, 32.3%, and 17.2%, respectively, for the non-surgical treatment group; and at 3.8 months, 22.9%, 17.8%, and 11.4% for the BSC group, respectively. (C) Median OS for multimodality therapy ($n = 109$) was significantly longer than surgery alone ($n = 29$): 34.6 months vs. 21.0 months. (D) Median OS by surgical technique were 25.0 months for EPP, 41.8 months for P/D, and 17.5 months for PP/ET. There was a significant difference in OS between P/D and PP/ET. (E) Median OS for R0-1, R1, and R2 resection and PP/ET groups were undefined, 39.5 months, 32.2 months, and 16.8 months. OS for R0-1 and R1 resections were significantly longer for those of R2 resection and PP/ET. There was no significant difference in OS between R0-1 and R1. (F) The median OS for the MCR group was 41.8 months and was significantly longer than those for R2 resection and PP/ET. BSC, best supportive care; EPP, extrapleural pneumonectomy; MCR, macroscopic complete resection; OS, overall survival; P/D, pleurectomy/decortication; PP/ET, patrial pleurectomy/exploratory thoracotomy; Tx, treatment.

rate (i.e., ET/PP) in this study was 18.8%, similar to the result of a previous single-center retrospective study.[37] However, the found rate was relatively high compared to the data from previous prospective studies.[38–42] The relatively high surgery incompletion rate in this study might have reflected that some of participating surgeons were not sufficiently experienced. The ambiguity of surgical nomenclature might also serve as a possible explanation of our findings. Since the distinction of R2 resection, PP, and ET in surgery-intended cases is not clearly described in the consensus paper,[32] surgery incompletion rate might vary according to the surgeon's definition.

The median OS time (32.2 months) for all surgical cases in the present study was longer than that in previous prospective studies (up to 24.4 months).[38,39,43–47] The recent small-scale phase II clinical trial reported an intent-to-treat basis survival of 41.4 months.[42] The present study demonstrated that the postoperative survival for all surgical cases was extending over 30 months.

This study reconfirmed that MCR is a reasonable goal for PM surgery. Since any type of curative-intent surgery for PM provides R1 resection, MCR has become a surgical goal.[48,49] However, some experts were critical of the reliability of MCR, which was subject to the surgeon's discretion.[50] This study revealed that the survival of the MCR group was significantly longer than those of the R2 resection and ET/PP groups. During the planning phase of this study, we hypothesized that a part of MCR surgery might be more radical than the rest. Thus, we divided MCR into two subcategories: R0-1 and

TABLE 9 Overall survival by clinical and pathological stages.

(A) Overall survival by clinical staging								
			1-yr survival, %	2-yr survival, %	3-yr survival, %	MST, mo	HR	*p*-value
	n	Event	(95% CI)	(95% CI)	(95% CI)	(95% CI)	(95% CI)	(95% CI)
T (version 7)								
T0 T1a T1b	119	73	0.771 (0.684, 0.837)	0.581 (0.487, 0.665)	0.334 (0.237, 0.433)	27.00 (21.83, 33.37)	Reference	<0.001 (trend)
T2	54	41	0.778 (0.642, 0.867)	0.407 (0.277, 0.534)	0.258 (0.141, 0.392)	21.03 (15.53, 28.23)	1.29 (0.88, 1.89)	0.196
T3	104	68	0.559 (0.458, 0.649)	0.402 (0.307, 0.496)	0.322 (0.228, 0.420)	18.13 (10.47, 24.03)	1.30 (0.93, 1.81)	0.122
T4	69	60	0.356 (0.244, 0.470)	0.186 (0.103, 0.288)	0.042 (0.005, 0.154)	8.00 (6.57, 11.93)	2.88 (2.03, 4.07)	<0.001
N (version 7)								
No	267	178	0.686 (0.626, 0.738)	0.476 (0.414, 0.534)	0.299 (0.238, 0.362)	21.83 (18.13, 26.23)	Reference	<0.001 (omnibus)
N1-3	79	64	0.427 (0.316, 0.534)	0.240 (0.151, 0.341)	0.147 (0.071, 0.248)	8.87 (6.73, 15.30)	1.83 (1.37, 2.44)	<0.001
M (ver.7)								
Mo	326	227	0.640 (0.585, 0.690)	0.435 (0.380, 0.489)	0.267 (0.214, 0.323)	19.63 (15.77, 22.80)	Reference	0.143 (omnibus)
M1	20	15	0.421 (0.204, 0.625)	0.211 (0.066, 0.410)	0.211 (0.066, 0.410)	11.57 (4.03, 23.93)	1.48 (0.88, 2.49)	0.143
Stage (ver.7)								
Stage I	118	73	0.769 (0.682, 0.835)	0.578 (0.482, 0.662)	0.331 (0.235, 0.430)	27.00 (21.83, 33.37)	Reference	<0.001 (trend)
Stage II	41	31	0.829 (0.675, 0.915)	0.439 (0.286, 0.582)	0.243 (0.114, 0.399)	21.60 (15.53, 32.23)	1.22 (0.80, 1.86)	0.351
Stage III	108	71	0.585 (0.486, 0.672)	0.406 (0.312, 0.497)	0.325 (0.230, 0.422)	18.53 (11.27, 24.03)	1.28 (0.92, 1.77)	0.144
Stage IV	79	67	0.362 (0.257, 0.469)	0.201 (0.120, 0.298)	0.097 (0.038, 0.188)	7.87 (6.60, 11.57)	2.59 (1.86, 3.62)	<0.001
T (ver.8)								
T0-1	148	94	0.782 (0.706, 0.841)	0.562 (0.477, 0.638)	0.319 (0.234, 0.406)	26.73 (21.77, 31.17)	Reference	<0.001 (trend)
T2	25	20	0.720 (0.501, 0.855)	0.320 (0.152, 0.502)	0.240 (0.082, 0.444)	18.43 (12.20, 35.00)	1.44 (0.89, 2.34)	0.137
T3	104	68	0.559 (0.458, 0.649)	0.402 (0.307, 0.496)	0.322 (0.228, 0.420)	18.13 (10.47, 24.03)	1.26 (0.92, 1.72)	0.145
T4	69	60	0.356 (0.244, 0.470)	0.186 (0.103, 0.288)	0.042 (0.005, 0.154)	8.00 (6.57, 11.93)	2.80 (2.01, 3.89)	<0.001
N (ver.8)								
N0	267	178	0.686 (0.626, 0.738)	0.476 (0.414, 0.534)	0.299 (0.238, 0.362)	21.83 (18.13, 26.23)	Reference	<0.001 (omnibus)
N1-3	79	64	0.427 (0.316, 0.534)	0.240 (0.151, 0.341)	0.147 (0.071, 0.248)	8.87 (6.73, 15.30)	1.83 (1.37, 2.44)	<0.001
M (ver.8)								
M0	326	227	0.640 (0.585, 0.690)	0.435 (0.380, 0.489)	0.267 (0.214, 0.323)	19.63 (15.77, 22.80)	Reference	0.143 (omnibus)
M1	20	15	0.421 (0.204, 0.625)	0.211 (0.066, 0.410)	0.211 (0.066, 0.410)	11.57 (4.03, 23.93)	1.48 (0.88, 2.49)	0.143
Stage (version 8)								
Stage IA	142	90	0.787 (0.710, 0.846)	0.571 (0.485, 0.649)	0.320 (0.233, 0.409)	27.00 (21.83, 31.80)	Reference	<0.001 (omnibus)
Stage IB, II	99	65	0.629 (0.525, 0.717)	0.402 (0.305, 0.498)	0.337 (0.238, 0.439)	18.13 (12.23, 22.50)	1.22 (0.88, 1.67)	0.23
Stage IIIA-IV	105	87	0.407 (0.312, 0.500)	0.238 (0.161, 0.324)	0.115 (0.055, 0.200)	8.87 (7.13, 11.97)	2.26 (1.68, 3.04)	<0.001

(Continues)

TABLE 9 (Continued)

(B) Overall survival by pathological stage								
			1-year survival, %	2-year survival, %	3-year survival, %	MST, mo	HR	
	n	Event	(95% CI)	(95% CI)	(95% CI)	(95% CI)	(95% CI)	*p*-value
T (version 7)								
T0T1aT1b	26	9	0.921 (0.721, 0.980)	0.757 (0.537, 0.883)	0.580 (0.336, 0.762)	(26.30, NE)	Reference	0.013 (trend)
T2	30	15	0.867 (0.683, 0.948)	0.733 (0.537, 0.857)	0.442 (0.241, 0.626)	32.23 (27.50, NE)	1.39 (0.61, 3.19)	0.431
T3	61	38	0.820 (0.698, 0.896)	0.525 (0.393, 0.641)	0.349 (0.215, 0.487)	24.60 (20.97, 35.63)	2.04 (0.99, 4.22)	0.055
T4	21	15	0.619 (0.381, 0.788)	0.524 (0.297, 0.709)	0.393 (0.179, 0.602)	32.03 (10.47, 38.97)	2.45 (1.07, 5.60)	0.034
N (version 7)								
No	107	55	0.840 (0.756, 0.898)	0.631 (0.532, 0.715)	0.470 (0.360, 0.572)	35.57 (26.30, 39.50)	Reference	0.125 (omnibus)
N1-3	31	22	0.742 (0.550, 0.862)	0.548 (0.360, 0.703)	0.269 (0.118, 0.446)	25.60 (17.43, 34.60)	1.47 (0.90, 2.42)	0.125
M (ver.7)								
Mo	137	76	0.817 (0.741, 0.872)	0.617 (0.530, 0.693)	0.422 (0.327, 0.513)	32.23 (25.60, 37.47)	Reference	0.454 (omnibus)
M1	1	1		0.000 (0.000, 0.000)	0.000 (0.000, 0.000)	23.93 (NE, NE)	2.13 (0.29, 15.38)	0.454
Stage (ver.7)								
Stage I	26	9	0.921 (0.721, 0.980)	0.757 (0.537, 0.883)	0.580 (0.336, 0.762)	NE (26.30, NE)	Reference	0.080 (trend)
Stage II	25	11	0.880 (0.673, 0.960)	0.760 (0.542, 0.884)	0.539 (0.320, 0.715)	NE (27.50, NE)	1.22 (0.51, 2.95)	0.657
Stage III	64	40	0.828 (0.711, 0.901)	0.547 (0.418, 0.659)	0.340 (0.211, 0.474)	25.60 (20.97, 35.57)	2.00 (0.97, 4.12)	0.061
Stage IV	23	17	0.609 (0.383, 0.774)	0.478 (0.268, 0.661)	0.359 (0.163, 0.560)	23.93 (10.47, 38.97)	2.62 (1.17, 5.89)	0.02
T (ver.8)								
T0-1	35	12	0.942 (0.787, 0.985)	0.762 (0.580, 0.873)	0.597 (0.392, 0.752)	NE (30.80, NE)	Reference	0.007 (trend)
T2	21	12	0.810 (0.569, 0.924)	0.714 (0.472, 0.860)	0.337 (0.113, 0.580)	30.53 (21.83, NE)	2.02 (0.91, 4.51)	0.086
T3	61	38	0.820 (0.698, 0.896)	0.525 (0.393, 0.641)	0.349 (0.215, 0.487)	24.60 (20.97, 35.63)	2.24 (1.17, 4.30)	0.015
T4	21	15	0.619 (0.381, 0.788)	0.524 (0.297, 0.709)	0.393 (0.179, 0.602)	32.03 (10.47, 38.97)	2.69 (1.26, 5.75)	0.011
N (ver.8)								
N0	107	55	0.840 (0.756, 0.898)	0.631 (0.532, 0.715)	0.470 (0.360, 0.572)	35.57 (26.30, 39.50)	Reference	0.125 (omnibus)
N1-3	31	22	0.742 (0.550, 0.862)	0.548 (0.360, 0.703)	0.269 (0.118, 0.446)	25.60 (17.43, 34.60)	1.47 (0.90, 2.42)	0.125
M (ver.8)								
M0	137	76	0.817 (0.741, 0.872)	0.617 (0.530, 0.693)	0.422 (0.327, 0.513)	32.23 (25.60, 37.47)	Reference	0.454 (omnibus)
M1	1	1		0.000 (0.000, 0.000)	0.000 (0.000, 0.000)	23.93 (NA, NE)	2.13 (0.29, 15.38)	0.454
Stage (version 8)								
Stage IA	32	10	0.936 (0.769, 0.984)	0.772 (0.581, 0.885)	0.637 (0.422, 0.790)	NE (30.80, NE)	Reference	0.005 (trend)
Stage IB, II	64	37	0.828 (0.711, 0.901)	0.594 (0.463, 0.702)	0.363 (0.226, 0.501)	30.53 (20.97, 39.50)	2.22 (1.10, 4.46)	0.026
Stage IIIA-IV	42	30	0.714 (0.552, 0.826)	0.524 (0.364, 0.661)	0.343 (0.195, 0.496)	25.07 (18.53, 35.00)	2.82 (1.38, 5.77)	0.005

Abbreviations: HR, hazard ration; MST, median survival time; NE, not evaluable.

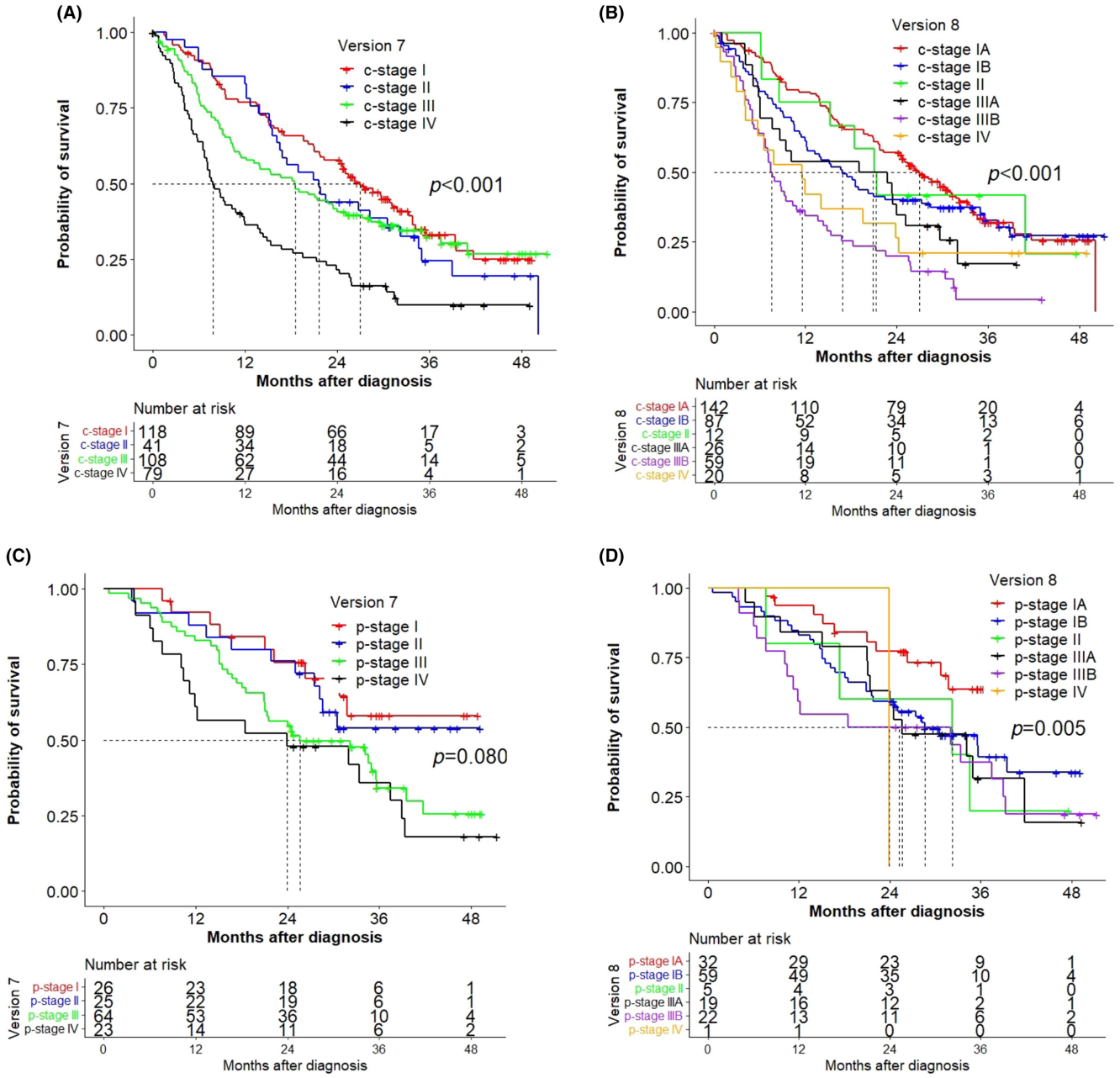


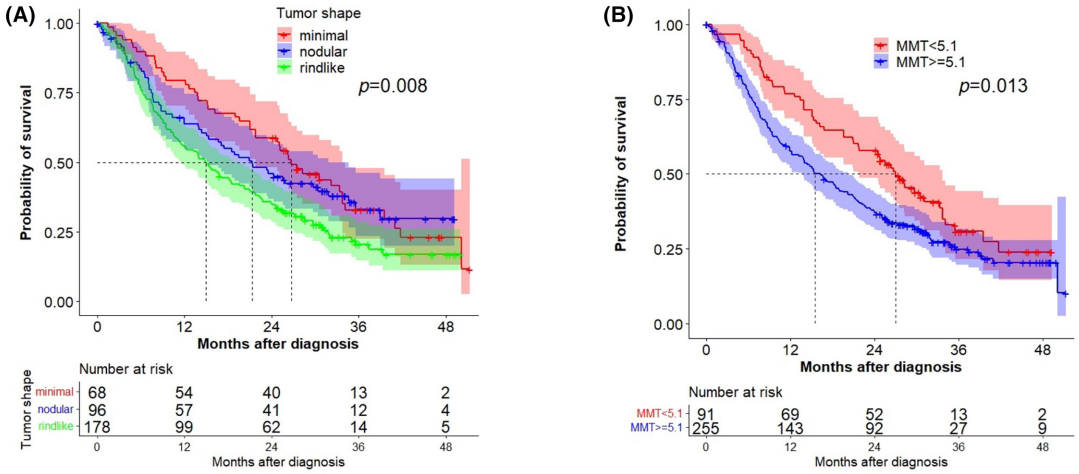
FIGURE 5 Overall survival by clinical and pathological stages. (A, B) A significant survival difference between clinical stage groups was observed in both seventh (A) and eighth (B) staging systems. (C) There was not a significant survival difference at the seventh version pathological stages. (D) A significant survival difference was observed at the eighth version pathological stages.

R1. However, R0-1 and R1 groups had similar survival rates. Thus, the results confirmed that MCR is a reliable and practical goal of PM surgery.

In the present study, P/D, not EPP, showed a significantly longer survival than PP/ET. Because this study may contain patient selection bias, including conversion from P/D to EPP,[40] it is not appropriate to draw any conclusion on the comparison of different surgical techniques. However, the results of this study might suggest that we should be cautious in indicating surgical intervention for EPP.

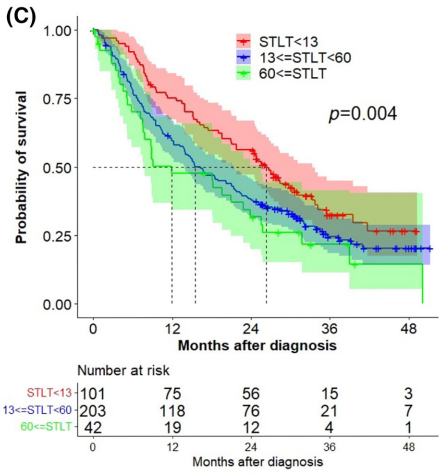
Our study confirmed the prognostic power of both tumor shape and tumor thickness that had been found in the previous IASLC registry.[8] The reliability of MTT and STLT was previously confirmed by single-center studies.[51,52] To the best of our knowledge, this study was the first to validate that tumor shape is a reliable prognostic variable. Since tumor shape and thickness are readily accessible to practicians, they are promising candidates for the next T descriptors.

We verified and compared the prognostic power using the seventh and eighth versions of the TNM staging system. Approximately two-thirds of patients were categorized as c- and p-stage I in the eighth TNM staging system. The results of the present study concur with previously reported data of a retrospective study that validated



Tumor shape	n	Number of event	Survival Probability 1 year	2 year	3 year	MST (95%CI)	HR (95%CI)	p-value
minimal	68	46	0.794 (0.677,0.873)	0.588 (0.462,0.694)	0.328 (0.209,0.451)	26.73 (21.03,33.77)	0.63 (0.45, 0.88)	0.007
nodular	96	58	0.639 (0.531,0.728)	0.448 (0.344,0.547)	0.329 (0.222,0.440)	21.33 (14.40,30.40)	0.71 (0.52, 0.97)	0.029
rindlike	178	136	0.556 (0.480,0.626)	0.347 (0.278,0.417)	0.204 (0.141,0.276)	14.97 (11.27,18.43)	reference	0.008 (omnibus)
data lacking	4	2	0.750 (0.128,0.961)	0.375 (0.011,0.808)	0.375 (0.011,0.808)	15.13 (0.80,..)	NE	

MTT	n	Number of event	Survival Probability 1 year	2 year	3 year	MST (95%CI)	HR (95%CI)	p-value
< 5.1 mm	91	58	0.768 (0.667,0.842)	0.579 (0.471,0.673)	0.308 (0.202,0.420)	27.00 (21.03,33.37)	reference	0.013 (omnibus)
≥ 5.1 mm	255	184	0.577 (0.513,0.635)	0.366 (0.306,0.426)	0.249 (0.191,0.310)	15.53 (13.23,19.53)	1.46 (1.08, 1.96)	0.013



STLT	n	Number of event	Survival Probability 1 year	2 year	3 year	MST (95%CI)	HR (95%CI)	p-value
< 13 mm	101	64	0.752 (0.655,0.825)	0.561 (0.459,0.652)	0.324 (0.224,0.429)	26.30 (19.63,31.17)	reference	0.004 (trend)
≥ 13, < 60 mm	203	146	0.596 (0.524,0.660)	0.373 (0.307,0.440)	0.244 (0.179,0.313)	15.53 (13.70,21.10)	1.41 (1.05, 1.89)	0.022
≥ 60 mm	42	32	0.476 (0.316,0.619)	0.317 (0.180,0.464)	0.216 (0.097,0.366)	11.97 (7.47,22.80)	1.77 (1.16, 2.72)	0.008

FIGURE 6 Overall survival (OS) by tumor shape and tumor thickness. (A) Median overall survival for minimal ($n=68$), nodular ($n=96$), and rind-like ($n=178$) groups were 26.7, 21.3, and 15.0 months, respectively. Survivals for minimal and nodular groups were significantly longer than for the rind-like group. (B) Median OS was significantly longer in the MTT <5.1 mm group ($n=91$) than that in the MTT ≥5.1 mm group ($n=255$): 27.0 months vs. 15.5 months. (C) The median OS for the STLT <13 mm group ($n=101$) was significantly longer than those for the 13 ≤ STLT <60 mm group ($n=203$) and the STLT ≥60 mm group ($n=42$): 26.3 months vs. 15.5 months and 12.0 months, respectively. MTT, maximum tumor thickness; OS, overall survival; STLT, sum of three-level thickness.

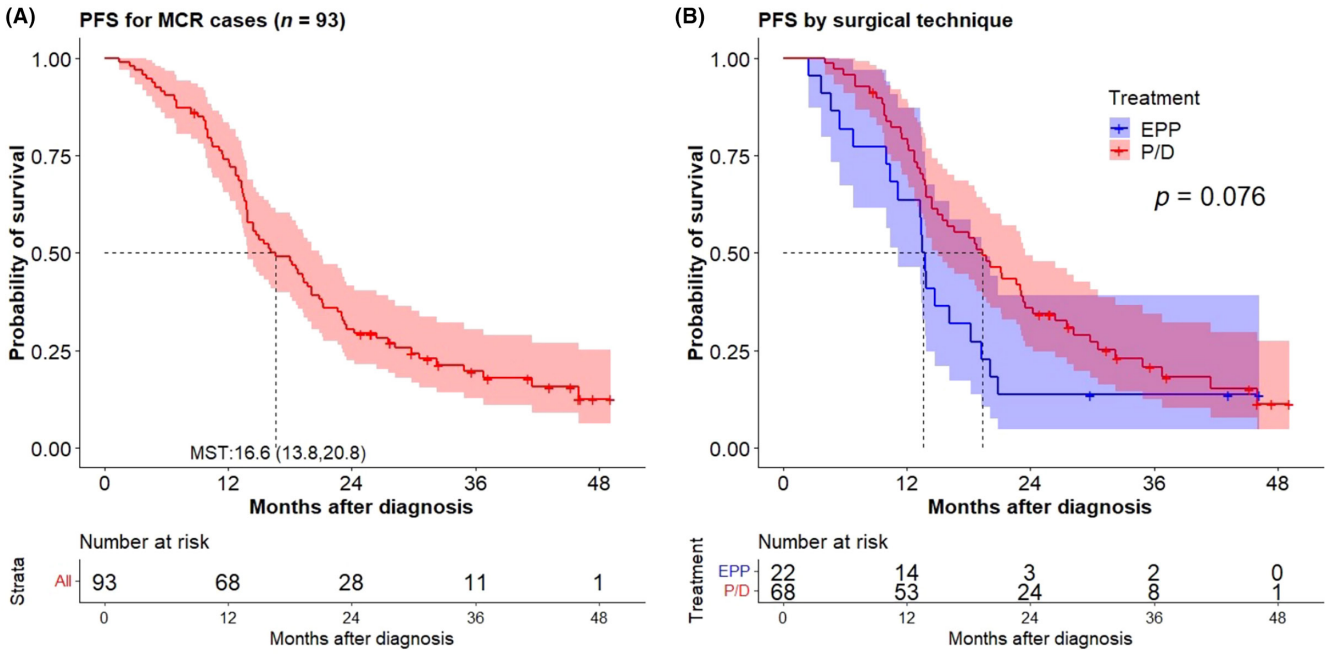
the sixth and eighth TNM staging system using the surveillance, epidemiology, and end results (SEER) database.[53] This study revealed the "bulky stage I" issue of the eighth version as a task for the ninth version of the TNM staging system.

This study has some limitations. First, there may be sampling bias because this study did not collect all the Japanese PM cases during the study period. This study might have not reflected the real-world situation in Japan because the majority of the participating institutions were academic centers or large hospitals. Second, the results of this study might not directly translate to other countries because of differences in racial composition, cultural habits, and medical systems.[54] Complimentary periodic medical checkups

TABLE 10 Relapse pattern and sites.

Relapse pattern	Relapse site (local)		Relapse site (distant)	
	Site	No (EPP/PD/Other)	Site	No (EPP/PD/Other)
Local only ($n=53$)	Total	53 (11/40/2)		
	Ipsilateral chest wall	45 (9/34/2)		
	Ipsilateral diaphragm	1 (1/0/0)		
	Ipsilateral mediastinal LN	11 (0/11/0)		
	Ipsilateral axillar/supraclavicular LN	2 (1/1/0)		
	Pericardium	4 (3/1/0)		
Distant only ($n=8$)			Total	8 (5/3/0)
			Contralateral chest wall	3 (2/1/0)
	Abdomen			2 (2/0/0)
	Contralateral LN			1 (1/0/0)
	Intrapulmonary			3 (1/2/0)
Local + distant ($n=10$)	Total	10 (2/8/0)		
	Ipsilateral chest wall	6 (2/4/0)	Contralateral chest wall	1 (0/1/0)
	Ipsilateral diaphragm	1 (0/1/0)	Abdomen	1 (0/1/0)
	Ipsilateral mediastinal LN	4 (0/4/0)	Contralateral LN	1 (1/0/0)
	Ipsilateral axillar/supraclavicular LN	1 (1/0/0)	Intrapulmonary	8 (2/6/0)
	Pericardium	1 (0/1/0)		

Abbreviation: EPP, extrapleural pneumonectomy; LN, lymph node; P/D, pleurectomy/decortication.



		Number	Progression-free Survival Probability			MST	HR	
	n	of event	1 year	2 year	3 year	(95%CI)	(95%CI)	p-value
Total	93	75	0.719 (0.615,0.799)	0.294 (0.205,0.389)	0.197 (0.119,0.289)	16.63 (13.83,20.10)		
EPP	22	19	0.636 (0.403,0.799)	0.136 (0.034,0.309)	0.136 (0.034,0.309)	13.62 (10.03,18.20)	1.61 (0.95, 2.73)	0.076
P/D	68	54	0.762 (0.642,0.847)	0.344 (0.233,0.457)	0.207 (0.114,0.320)	19.37 (14.47,23.33)	reference	0.076 (omnibus)
PP/ET	1	0				.(.,.)	NE	
Other surgery	2	2	0.000 (0.000,0.000)	0.000 (0.000,0.000)	0.000 (0.000,0.000)	2.15 (1.43,2.87)	NE	

FIGURE 7 (Legend on next page)

FIGURE 7 Progression-free survival. (A) Median PFS and survival rates at 1, 2, and 3 years for MCR patients ($n=93$) were 16.6 months and 73.1%, 29.3%, and 19.1%, respectively. (B) Median PFS and PFS rates at 1, 2, and 3 years were 13.6 months and 63.6%, 13.6%, and 13.6% for EPP patients ($n=22$), and 19.4 months and 76.2%, 34.4%, and 20.7% for P/D patients ($n=68$), respectively. EPP, extrapleural pneumonectomy; MCR, macroscopic complete resection; P/D: pleurectomy/decortication; PFS, progression-free survival.

for high-risk populations and complimentary medical interventions for patients with PM are available in Japan. Third, nivolumab treatment was not considered in the questionnaire of the case report form because registration of this study was started in April 2017, a year before the approval of nivolumab in Japan. Although most of the chemotherapeutic agents listed as "others" were presumed to be nivolumab, this cannot be verified. It is also presumed that nivolumab had an additional effect on the prognosis of both surgical and non-surgical cases.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Seiki Hasegawa: Conceptualization; investigation; methodology; project administration; validation; writing – original draft; writing – review and editing. **Yasushi Shintani:** Data curation; validation; writing – original draft; writing – review and editing. **Teruhisa Takuwa:** Investigation; writing – original draft. **Keisuke Aoe:** Investigation. **Katsuya Kato:** Investigation. **Nobukazu Fujimoto:** Investigation. **Yasuhiro Hida:** Investigation. **Masahiro Morise:** Investigation. **Yasumitsu Moriya:** Investigation. **Takao Morohoshi:** Investigation. **Hidemi Suzuki:** Investigation; project administration. **Masayuki Chida:** Investigation. **Shunsuke Endo:** Data curation. **Mitsutaka Kadokura:** Investigation. **Meinoshin Okumura:** Funding acquisition; supervision. **Satoshi Hattori:** Data curation; formal analysis; visualization; writing – original draft. **Hiroshi Date:** Funding acquisition; supervision. **Ichiro Yoshino:** Funding acquisition; supervision; writing – original draft; writing – review and editing.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank all patients and investigators from participating institutions.

FUNDING INFORMATION

The Japanese Joint Committee for Lung Cancer Registry (JJCLCR) runs thanks to donations from participating medical associations, including the Japanese Respiratory Society, the Japanese Lung Cancer Society, the Japanese Association for Chest Surgery, the Japanese Association for Thoracic Surgery, the Japanese Society for Respiratory Endoscopy, the Japanese Association for Research on the Thymus, and the Japan Asbestos and Mesothelioma Interest Group.

CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

Seiki Hasegawa received an endowed course from Kubota Corporation. Yasushi Shintani received grants from Immunomedicine, and Ishihara Sangyo Kaisya. Keisuke Aoe received grants from Astra Zeneka, Novartis, Phizer, Bristol-Meyer Squib, and MSD. Masahiro Morise received grants from Behringer Ingelheim and Eli Lilly. The other authors declare that they have no conflicts of interest.

ETHICS STATEMENT

This study was approved by the institutional review board of Osaka University Hospital, where the registry office is located, on October 11, 2016 (approval number 16038). The registry and the study using the registered data were approved by each institutional review board of all participating institutions.

Informed consent statement: This study complied with the Declaration of Helsinki. Written informed consent was obtained from all study participants.

This study adhered to the ethical guidelines for epidemiologic studies published jointly by the Japan Ministry of Science, Culture, and Education and the Japan Ministry of Health, Labor, and Welfare on June 17, 2002, and revised on February 28, 2017.

Clinical Trial Registration: UMIN 000024664.

Animal Studies: N/A.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

Under Japan's Personal Information Protection Law (Amended version in 2022), it is obligatory to obtain re-consent from research participants when providing data to a third-party. Since it is impossible to obtain consent again from the research participants, we cannot provide the data.

DISCLAIMER

The findings and conclusions of this study are those of the authors and do not necessarily represent the views of the Japanese Joint Committee for Lung Cancer Registry or its participating medical associations.

ORCID

Seiki Hasegawa https://orcid.org/0000-0002-0386-1952
Yasushi Shintani https://orcid.org/0000-0002-2540-5288
Nobukazu Fujimoto https://orcid.org/0000-0002-4516-0433

REFERENCES

1. Brims F. Epidemiology and clinical aspects of malignant pleural mesothelioma. *Cancers (Basel)*. 2021;13:13. doi:10.3390/cancers13164194
2. Odgerel CO, Takahashi K, Sorahan T, et al. Estimation of the global burden of mesothelioma deaths from incomplete national mortality data. *Occup Environ Med*. 2017;74:851-858. doi:10.1136/oemed-2017-104298
3. Pass H, Giroux D, Kennedy C, et al. The IASLC mesothelioma staging project: improving staging of a rare disease through international participation. *J Thorac Oncol*. 2016;11:2082-2088. doi:10.1016/j.jtho.2016.09.123
4. Rusch VW, Giroux D. Do we need a revised staging system for malignant pleural mesothelioma? Analysis of the IASLC database. *Ann Cardiothorac Surg*. 2012;1:438-448. doi:10.3978/j.issn.2225-319X.2012.11.10

5. Rusch VW. A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma. From the international mesothelioma interest group. *Chest*. 1995;108:1122-1128. doi:10.1378/chest.108.4.1122
6. 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*. 2012;7:1631-1639. doi:10.1097/JTO.0b013e31826915f1
7. Rusch VW, Chansky K, Kindler HL, et al. The IASLC mesothelioma staging project: proposals for the M descriptors and for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM classification for mesothelioma. *J Thorac Oncol*. 2016;11:2112-2119. doi:10.1016/j.jtho.2016.09.124
8. Nowak AK, Chansky K, Rice DC, et al. The IASLC mesothelioma staging project: proposals for revisions of the T descriptors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification for pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol*. 2016;11:2089-2099. doi:10.1016/j.jtho.2016.08.147
9. Baas P, Daumont MJ, Lacoin L, et al. Treatment patterns and outcomes for patients with malignant pleural mesothelioma in England in 2013-2017: a nationwide CAS registry analysis from the I-O optimise initiative. *Lung Cancer*. 2021;162:185-193. doi:10.1016/j.lungcan.2021.11.001
10. Beckett P, Edwards J, Fennell D, Hubbard R, Woolhouse I, Peake MD. Demographics, management and survival of patients with malignant pleural mesothelioma in the National Lung Cancer Audit in England and Wales. *Lung Cancer*. 2015;88:344-348. doi:10.1016/j.lungcan.2015.03.005
11. Beebe-Dimmer JL, Fryzek JP, Yee CL, et al. Mesothelioma in the United States: a surveillance, epidemiology, and end results (SEER)-Medicare investigation of treatment patterns and overall survival. *Clin Epidemiol*. 2016;8:743-750. doi:10.2147/CLEP.S105396
12. Gemba K, Fujimoto N, Aoe K, et al. Treatment and survival analyses of malignant mesothelioma in Japan. *Acta Oncol*. 2013;52:803-808. doi:10.3109/0284186X.2012.709948
13. Neumann V, Günthe S, Mülle KM, et al. Malignant mesothelioma—German mesothelioma register 1987–1999. *Int Arch Occup Environ Health*. 2001;74:383-395. doi:10.1007/s004200100240
14. Tomasson K, Gudmundsson G, Briem H, Rafnsson V. Malignant mesothelioma incidence by nation-wide cancer registry: a population-based study. *J Occup Med Toxicol*. 2016;11:37. doi:10.1186/s12995-016-0127-4
15. van Kooten JP, Belderbos RA, von der Thusen JH, et al. Incidence, treatment and survival of malignant pleural and peritoneal mesothelioma: a population-based study. *Thorax*. 2022;77:1260-1267. doi:10.1136/thoraxjnl-2021-217709
16. Brims FJ, Meniawy TM, Duffus I, et al. A novel clinical prediction model for prognosis in malignant pleural mesothelioma using decision tree analysis. *J Thorac Oncol*. 2016;11:573-582. doi:10.1016/j.jtho.2015.12.108
17. Curran D, Sahmoud T, Therasse P, van Meerbeeck J, Postmus PE, Giaccone G. Prognostic factors in patients with pleural mesothelioma: the European Organization for Research and Treatment of cancer experience. *J Clin Oncol*. 1998;16:145-152. doi:10.1200/JCO.1998.16.1.145
18. Edwards JG, Abrams KR, Leverment JN, Spyt TJ, Waller DA, O'Byrne KJ. Prognostic factors for malignant mesothelioma in 142 patients: validation of CALGB and EORTC prognostic scoring systems. *Thorax*. 2000;55:731-735. doi:10.1136/thorax.55.9.731
19. Linton A, Pavlakis N, O'Connell R, et al. Factors associated with survival in a large series of patients with malignant pleural mesothelioma in New South Wales. *Br J Cancer*. 2014;111:1860-1869. doi:10.1038/bjc.2014.478
20. Yeap BY, De Rienzo A, Gill RR, et al. Mesothelioma risk score: a new prognostic pretreatment, clinical-molecular algorithm for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol*. 2021;16:1925-1935. doi:10.1016/j.jtho.2021.06.014
21. Opitz I, Friess M, Kestenholz P, et al. A new prognostic score supporting treatment allocation for multimodality therapy for malignant pleural mesothelioma: a review of 12 Years' experience. *J Thorac Oncol*. 2015;10:1634-1641. doi:10.1097/JTO.0000000000000661
22. Fournel L, Charrier T, Huriet M, et al. Prognostic impact of inflammation in malignant pleural mesothelioma: a large-scale analysis of consecutive patients. *Lung Cancer*. 2022;166:221-227. doi:10.1016/j.lungcan.2022.03.014
23. Hooper CE, Lyburn ID, Searle J, et al. The south west area mesothelioma and pemetrexed trial: a multicentre prospective observational study evaluating novel markers of chemotherapy response and prognostication. *Br J Cancer*. 2015;112:1175-1182. doi:10.1038/bjc.2015.62
24. Rusch VW, Venkatraman E. The importance of surgical staging in the treatment of malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1996;111:815–825; discussion 825-816.-826. doi:10.1016/s0022-5223(96)70342-2
25. Shintani Y, Hasegawa S, Takuwa T, et al. Prospective registry database of patients with malignant mesothelioma: directions for a future Japanese registry-based lung cancer study. *J Thorac Dis*. 2018;10:1968-1971. doi:10.21037/jtd.2018.03.53
26. Asamura H, Goya T, Koshiishi Y, et al. A Japanese lung cancer registry study: prognosis of 13,010 resected lung cancers. *J Thorac Oncol*. 2008;3:46-52. doi:10.1097/JTO.0b013e31815e8577
27. Nagai K, Sohara Y, Tsuchiya R, Goya T, Miyaoka E. Prognosis of resected non-small cell lung cancer patients with intrapulmonary metastases. *J Thorac Oncol*. 2007;2:282-286. doi:10.1097/01.JTO.0000263709.15955.8a
28. Sakurai H, Asamura H, Goya T, et al. Survival differences by gender for resected non-small cell lung cancer: a retrospective analysis of 12,509 cases in a Japanese lung cancer registry study. *J Thorac Oncol*. 2010;5:1594-1601. doi:10.1097/JTO.0b013e3181f1923b
29. Sawabata N, Asamura H, Goya T, et al. Japanese lung cancer registry study: first prospective enrollment of a large number of surgical and nonsurgical cases in 2002. *J Thorac Oncol*. 2010;5:1369-1375. doi:10.1097/JTO.0b013e3181e452b9
30. Sawabata N, Miyaoka E, Asamura H, et al. Japanese lung cancer registry study of 11,663 surgical cases in 2004: demographic and prognosis changes over decade. *J Thorac Oncol*. 2011;6:1229-1235. doi:10.1097/JTO.0b013e318219aae2
31. Allen TC, Cagle PT, Churg AM, et al. Localized malignant mesothelioma. *Am J Surg Pathol*. 2005;29:866-873. doi:10.1097/01.pas.0000165529.78945.dc
32. Rice D, Rusch V, Pass H, et al. Recommendations for uniform definitions of surgical techniques for malignant pleural mesothelioma: a consensus report of the international association for the study of lung cancer international staging committee and the international mesothelioma interest group. *J Thorac Oncol*. 2011;6:1304-1312. doi:10.1097/JTO.0b013e3182208e3f
33. Kostron A, Friess M, Crameri O, et al. Relapse pattern and second-line treatment following multimodality treatment for malignant pleural mesothelioma. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016;49:1516-1523. doi:10.1093/ejcts/ezv398
34. https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/tokusyu/chuuhisyu20/dl/chuuhisyu.pdf (last access 7 April 2023)
35. Hashimoto M, Yamamoto H, Endo S, et al. Japanese current status of curative-intent surgery for malignant pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg*. 2022;113:1348-1353. doi:10.1016/j.athoracsur.2021.04.042
36. Verma V, Ahern CA, Berlind CG, et al. Facility volume and postoperative outcomes for malignant pleural mesothelioma: a National Cancer Data Base analysis. *Lung Cancer*. 2018;120:7-13. doi:10.1016/j.lungcan.2018.03.019

37. Burt BM, Lee HS, Raghuram AC, et al. Preoperative prediction of unresectability in malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2020;159:2512-2520.e2511. doi:10.1016/j.jtcvs.2019.11.035
38. Van Schil PE, Baas P, Gaafar R, et al. Trimodality therapy for malignant pleural mesothelioma: results from an EORTC phase II multicentre trial. *Eur Respir J*. 2010;36:1362-1369. doi:10.1183/09031936.00039510
39. Krug LM, Pass HI, Rusch VW, et al. Multicenter phase II trial of neoadjuvant pemetrexed plus cisplatin followed by extrapleural pneumonectomy and radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol*. 2009;27:3007-3013. doi:10.1200/JCO.2008.20.3943
40. Nakamura A, Hashimoto M, Matsumoto S, Kondo N, Kijima T, Hasegawa S. Outcomes of conversion to Extrapleural pneumonectomy from pleurectomy/decortication for malignant pleural mesothelioma. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2021;33:873-881. doi:10.1053/j.semtcvs.2021.02.003
41. Cho BCJ, Donahoe L, Bradbury PA, et al. Surgery for malignant pleural mesothelioma after radiotherapy (SMART): final results from a single-Centre, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22:190-197. doi:10.1016/S1470-2045(20)30606-9
42. Hasegawa S, Yokoi K, Okada M, et al. Neoadjuvant pemetrexed plus cisplatin followed by pleurectomy for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2022;163:1940-1947. doi:10.1016/j.jtcvs.2021.07.017
43. Weder W, Stahel RA, Bernhard J, et al. Multicenter trial of neo-adjuvant chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol*. 2007;18:1196-1202. doi:10.1093/annonc/mdm093
44. Treasure T, Lang-Lazdunski L, Waller D, et al. Extra-pleural 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;12:763-772. doi:10.1016/S1470-2045(11)70149-8
45. Stahel RA, Riesterer O, Xyrafas A, et al. Neoadjuvant chemotherapy and extrapleural pneumonectomy of malignant pleural mesothelioma with or without hemithoracic radiotherapy (SAKK 17/04): a randomised, international, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16:1651-1658. doi:10.1016/S1470-2045(15)00208-9
46. Hasegawa S, Okada M, Tanaka F, et al. Trimodality strategy for treating malignant pleural mesothelioma: results of a feasibility study of induction pemetrexed plus cisplatin followed by extrapleural pneumonectomy and postoperative hemithoracic radiation (Japan mesothelioma interest group 0601 trial). *Int J Clin Oncol*. 2016;21:523-530. doi:10.1007/s10147-015-0925-1
47. Rimner A, Zauderer MG, Gomez DR, et al. Phase II study of Hemithoracic intensity-modulated pleural radiation therapy (IMPRINT) As part of lung-sparing multimodality therapy in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol*. 2016;34:2761-2768. doi:10.1200/JCO.2016.67.2675
48. Friedberg JS, Culligan MJ, Tsao AS, et al. A proposed system toward standardizing surgical-based treatments for malignant pleural mesothelioma, from the joint National Cancer Institute-International Association for the Study of Lung Cancer-Mesothelioma Applied Research Foundation taskforce. *J Thorac Oncol*. 2019;14:1343-1353. doi:10.1016/j.jtho.2019.04.029
49. Sugarbaker DJ. Macroscopic complete resection: the goal of primary surgery in multimodality therapy for pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol*. 2006;1:175-176.
50. Batirel HF, Metintas M, Caglar HB, et al. Macroscopic complete resection is not associated with improved survival in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;155:2724-2733. doi:10.1016/j.jtcvs.2017.12.131
51. Hashimoto M, Takeuchi J, Takuwa T, et al. Pleural thickness after neoadjuvant chemotherapy is a prognostic factor in malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2019;157:404-413. doi:10.1016/j.jtcvs.2018.09.106
52. Ito T, Nakamura S, Kadomatsu Y, et al. Impact of pleural thickness on occurrence of postoperative complications in patients with malignant pleural mesothelioma. *Ann Surg Oncol*. 2023;30:1574-1583. doi:10.1245/s10434-022-12790-9
53. Abdel-Rahman O. Challenging a dogma; AJCC 8th staging system is not sufficient to predict outcomes of patients with malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer*. 2017;113:128-133. doi:10.1016/j.lungcan.2017.09.015
54. Ikeda N, Saito E, Kondo N, et al. What has made the population of Japan healthy? *Lancet*. 2011;378:1094-1105. doi:10.1016/S0140-6736(11)61055-6

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information can be found online in the Supporting Information section at the end of this article.

How to cite this article: Hasegawa S, Shintani Y, Takuwa T, et al. Nationwide prospective registry database of patients with newly diagnosed untreated pleural mesothelioma in Japan. *Cancer Sci*. 2024;115:507-528. doi:10.1111/cas.16021

TOPICS

呼吸器内科学

中皮腫における薬物治療の現況と今後の展望

Treatment of asbestos-related diseases：the current status and future perspectives of systemic treatment for mesothelioma

石綿と中皮腫

石綿（アスベスト）関連疾患には中皮腫や肺癌，良性石綿胸水，びまん性胸膜肥厚などがあるが，そのなかでも中皮腫は治療方法が限られており，予後も不良な疾患である．中皮腫は胸膜，腹膜，心膜，精巣鞘膜の中皮細胞から発生する悪性腫瘍であり，胸膜が80～85%，腹膜が10～15%，その他が1%以下とされる．中皮腫の約80%において何らかの石綿曝露との関連が明らかになっているが[1]，明らかな石綿曝露歴がなくとも発症している報告[2]や，遺伝的な素因も明らかになってきている．厚生労働省の発表[3]では令和4年の中皮腫による死亡者数は1,554名で令和3年の1,635名よりも減少しているものの，1995年の500人からは年々増加傾向であること，日本における発生ピークは2030年頃とされていることから，今後も患者数が増加することが予想され，さらなる治療開発が望まれている．

本稿では石綿関連疾患のうち，主に胸膜中皮腫に対する薬物治療の現況と今後の展望について述べる．

胸膜中皮腫の治療

胸膜中皮腫は組織型により上皮様・肉腫様・二相性に分類される．治療選択のアルゴリズムを示す（**図1**）．

上皮様症例の場合，Ⅰ～ⅢA期で肉眼的完全切除が得られると考えられる症例は外科的切除（耐術能に応じて胸膜切除/肺剝皮術あるいは胸膜肺全摘術）の適応となるが，解剖学的に切除マージンの確保が困難であり，病理学的な断端陰性ではなく肉眼的完全切除を目指すこととなるため再発の頻度が高く，術前あるいは術後の化学療法（シスプラチン，ペメトレキセド併用療法）が推奨される．また胸膜肺全摘術後には再発予防のため補助放射線治療を行うことがある．二相性症例についても同様の検討を行うが，上皮様症例に比べると外科的切除の適応についてより慎重である必要がある．肉腫様症例については予後が著しく不良であるため外科的切除は原則として推奨されていない．

肉腫様症例や切除不能例，術後再発例に対しては薬物療法が行われるが，2007年にシスプラチン，ペメトレキセド併用療法が承認されて以降，長らく新規治療薬の承認がなかった．しかし近年の免疫チェックポイント阻害薬の登場に伴い，抗PD-1抗体薬であるニボルマブ単剤療法がわが国における臨床第Ⅱ相試験（MERIT試験）[5]の結果に基づき二次治療以降のレジメンとして2018年に承認された．また，ニボルマブと抗CTLA-4抗体薬であるイピリムマブとの併用療法が，国際第Ⅲ相試験（CheckMate743試験）[6]において標準化学療法であるシスプラチン，ペメトレキセド併用療法に対し全生存期間を延長させることが示され，2021年に一次治療として承

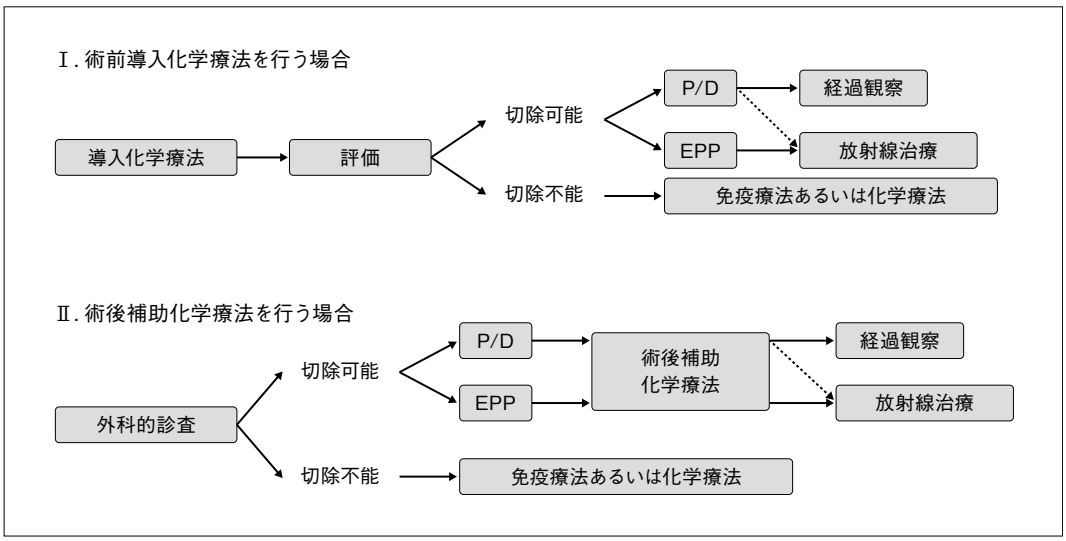


図1　胸膜中皮腫の診療アルゴリズム[4]

Presented by Medical*Online

認された．特にこれまで治療抵抗性であった非上皮様症例においてハザード比 0.46（95％信頼区間：0.31-0.68）と著明な全生存期間の延長効果が認められており，これらの症例に対する治療成績の改善が期待される．

一方で免疫チェックポイント阻害薬については，特にその併用において従前とは異なったさまざまな免疫関連有害事象が出現する．非小細胞肺癌に対する国内第Ⅲ相試験（JCOG2007 試験）で，化学療法とニボルマブ，イピリムマブの併用療法において，予期していた範囲を超える治療関連死亡（治療との因果関係を否定できない死亡）が報告された[7]．治療選択肢が限られる胸膜中皮腫においてはニボルマブとイピリムマブ併用療法が有望な標準療法であることに疑いはないものの，有害事象には細心の注意を払いながら治療を進める必要がある．

その他の中皮腫に対する薬物療法

胸膜以外の中皮腫に対しては頻度が少ないこともあり標準治療として定まったものはなく，薬物療法については胸膜中皮腫に準じた治療が行われてきた．しかしわが国で行われた医師主導治験（VIOLA 試験）の結果に基づき，2023 年 11 月にニボルマブ単剤での治療が胸膜を除く中皮腫に対しはじめて国内承認され，使用可能となっている[8]．

今後の展望

胸膜中皮腫，その他の中皮腫に対し上述のような新規薬剤が登場しているものの，いまだ治療選択肢が限られているのが現状である．胸膜中皮腫に対しては一次治療としてデュルバルマブと標準化学療法の併用[9]や，二次治療以降の治療としてペムブロリズマブ，レンバチニブの併用療法[10]やペムブロリズマブ単剤治療[11,12]の試験結果が報告されている．ペムブロリズマブについてはプラチナ，ペメトレキセド併用化学療法と併用することで全生存期間を延長させることが報告されており[13]，新たな治療選択肢となることが期待される．またプラチナ，ペメトレキセド併用化学療法へのベバシズマブの上乗せについては有効性が示されており[14]，診療ガイドライン[4]にも記載があるものの保険償還されておらず注意が必要である．また新規の免疫チェックポイント阻害薬と化学療法の併用についても臨床試験が進行中である．

免疫チェックポイント阻害薬をはじめとする新規薬剤の登場により，多くの癌種で予後の改善が認められており，中皮腫においても今後のさらなる治療の発展が期待される．

1）Gemba K et al. Cancer Sci 2012;103（3）:483-90.
2）Peterson JT Jr et al. Cancer 1984;54（5）:951-60.
3）厚生労働省．都道府県（特別区―指定都市再掲）別にみた中皮腫による死亡数の年次推移（平成 7 年～令和 4 年）人口動態統計（確定数）より．（https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/tokusyu/chuuhisyu22/index.html）
4）日本肺癌学会．肺癌診療ガイドライン―悪性胸膜中皮腫・胸腺腫瘍含む 2023 年版．2023.
5）Okada M et al. Clin Cancer Res 2019;25（18）:5485-92.
6）Baas P et al. Lancet 2021;397（10272）:375-86.
7）Shiraishi Y et al. J Thorac Oncol 2023:S1556-0864（23）02308-0.
8）小野薬品．悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く）効能又は効果追加のお知らせ．2023．（https://www.opdivo.jp/sites/default/files/2023-11/opd-z11029a.pdf）
9）Forde PM et al. Nat Med 2021;27:1910-20.
10）Douma LH et al. Lancet Oncol 2023;24（11）:1219-28.
11）Banna GL et al. Lung Cancer 2022;169:77-83.
12）Marabelle A et al. J Clin Oncol 2020;38（1）:1-10.
13）Chu Q et al. Lancet 2023;402（10419）:2295-306.
14）Zalcman G et al. Lancet 2016;387（10026）:1405-14.

武口哲也，藤本伸一／
Tetsuya Takeguchi[1]，Nobukazu Fujimoto[2]
岡山労災病院呼吸器内科[1]，腫瘍内科[2]

*　*　*

Presented by Medical*Online

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 5 年度　総括・分担研究報告書

令和 6 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