

令和3年度～5年度 研究結果の概要

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

研究代表者 : 藤本 伸一

1. 研究目的

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

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

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

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

2. 研究方法

1. 悪性胸膜中皮腫患者のQOL縦断研究

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

2. 胸膜中皮腫患者向けハンドブック・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点を行い、「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

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

4. 悪性中皮腫ICI治療奏効に関わる免疫機能動態の解明

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

5. 石綿ばく露によるびまん性胸膜肥厚の予後因子に関する研究

職業性石綿ばく露歴があり、胸部エックス線及びCT検査でびまん性胸膜肥厚と診断され、なおかつ著しい呼吸機能障害のある症例であり、年齢20歳以上の患者を対象とし、年齢、性別、喫煙指数、既往歴、労災、救済認定の有

無、画像所見、呼吸機能検査データ、6分間歩行検査、動脈血ガス分析データ、心電図所見、心エコーによる右房-左房圧較差等心機能検査結果、肺高血圧症症例に使われている問診表によるアンケート調査結果を解析する。

3. 研究成果

1. 悪性胸膜中皮腫患者の QOL 縦断研究

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。

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。

4. 結論

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

5. 今後の展望

1. 悪性胸膜中皮腫患者の QOL 縦断研究

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のを恐れていた。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なかった。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ない。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) ≥ 40 mmHg あるいは血中 BNP ≥ 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。