

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3年度～5年度 総合研究報告書

研究代表者 藤本 伸一

令和6（2024）年3月

目 次

I. 総合研究報告

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. 総合分担研究報告

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 …… 19

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

(資料) 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 JME-003 : Japan Mesothelioma Evolution-003 第1版

2. 胸膜中皮腫患者向け療養手帳の開発 ……57

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

(資料) 患者さんとご家族のための胸膜中皮腫ハンドブック 第3版

3. 悪性胸膜中皮腫患者の QOL 縦断研究 ……95

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 ICI 治療奏効に関わる免疫機能動態の解明	99
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の予後因子に関する研究	109
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	115
IV. 研究成果の刊行物・別刷	119

I . 総合研究報告

【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】

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

胸膜中皮腫患者は呼吸困難や疼痛など強い症状を有する者が多く、クオリティ・オブ・ライフ（QOL）が損なわれている。中皮腫の診断後の QOL の推移を明らかにするため、縦断的に QOL を追跡した。診断時・6 か月後・1 年後の QOL を評価したところ、QOL の一部の項目で予後との強い関連がみられた。

また我々はこれまでの研究で、中皮腫患者や家族に適切な情報を提供するツールとして患者と家族向けのハンドブックを作成しているが、近年の新しい治療薬の導入や血清マーカーおよびケアなど、最新の情報を提供するためハンドブックの改訂を行った。さらに、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すること、また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ることを補助するツールとして「胸膜中皮腫患者さんのための療養手帳」を作成した。

切除不能な胸膜中皮腫の治療において、一次治療としての免疫チェックポイント阻害薬の併用療法が導入されているが、イピリマブ・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いる。そこで切除不能な進行・再発の胸膜中皮腫患者を対象に、イピリマブ・ニボルマブ併用療法の観察研究を実施した。12 か月生存率、全生存期間、生存率、無増悪生存期間、奏効率、奏効期間、有害事象の発現割合を評価するほか、70 歳以上の研究対象者に対し高齢者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。また悪性中皮腫患者のニボルマブ治療効果に関連し、末梢血リンパ球におけるサイトカイン産生プロファイルおよび治療前後の遺伝子発現量変動を捉えた。

石綿ばく露によるびまん性胸膜肥厚は非悪性疾患でありながら著しい呼吸機能障害を来し予後不良である。びまん性胸膜肥厚患者において肺高血圧・心機能・呼吸機能などのスクリーニング、モニタリングを行い解析した結果、肺高血圧または右心不全の合併が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

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。

本研究では、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を目指し、以下の目的を設定した。

1. 胸膜中皮腫患者の QOL 縦断研究

我々は 2016 年に胸膜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。本研究では、中皮腫と診断されてからの時間経過による QOL の推移を明らかにすることを目的とし、縦断研究を実施した。

2. 胸膜中皮腫患者向けハンドブック・療養手帳の開発

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

また胸膜中皮腫の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すること、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」を開発することとした。

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

本臨床研究において、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した。

4. 悪性中皮腫 ICI 治療奏効に関わる免疫機能動態の解明

抗 PD-1 抗体薬「ニボルマブ」などの免疫チェックポイント分子阻害薬（ICI）が開発され、胸膜中皮腫への適応拡大も進み、ICI を用いた免疫療法による治療効果が期待されている。今後の中皮腫治療における ICI の重要性は一層増加すると予想され、適切な悪性中皮腫治療方針に寄与する効果的なバイオマーカーの必要性が高まっている。そこで、悪性中皮腫患者における ICI 治療奏効に関わる免疫機能動態を明らかにし、ICI 治療戦略に寄与する免疫バイオマーカーを探索することを目的として、ニボルマブ治療前後の悪性中皮腫患者末梢血リンパ球を検体とする免疫機能解析を実施した。

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、著しい呼吸機能障害を呈し QOL に大きな障害をもたらす。びまん性胸膜肥厚に合併する肺高血圧症等の心機能が予後因子となる可能性について検討した。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。

B. 研究方法

1. 胸膜中皮腫患者の QOL 縦断研究

新規に胸膜中皮腫と診断された患者を対象とし、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 質問票に回答を依頼した。使用する QOL 尺度は EORTC (The European Organization for Research and Treatment of

Cancer) QLQ-C30 と、CoQoLo (Comprehensive Quality of Life Outcome inventory) を用いた。研究参加者の臨床情報である病期・組織型・治療法・パフォーマンスステータスなどは主治医による症例報告書によって収集された。

2. 患者と家族のための胸膜中皮腫ハンドブックの改訂と療養手帳の開発

胸膜中皮腫患者の QOL 向上のために、家族に最新の治療・検査方法・ケアを含む情報をするため、ハンドブックの改定を行った。

また胸膜中皮腫患者の医師への要望に関する先行研究をもとに、パイロット版療養手帳を作成した。パイロット版は胸膜中皮腫患者、家族、医療従事者に配布され、アンケート結果をもとに修正し改訂を行った。

3. 切除不能な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

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 例の登録を見込んだ。

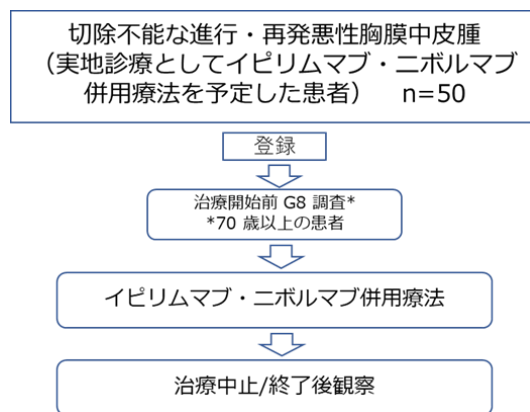


図 1. 切除不能な胸膜中皮腫患者に対する、実地臨床下でのイピリムマブ・ニボルマブ併用療法の有効性と安全性を評価する多施設共同前向き観察研究の概要

4. 悪性中皮腫 ICI 治療奏効に関わる免疫機能動態の解明

岡山労災病院または四国がんセンターにて同意を得られた悪性中皮腫患者より末梢血を得た。採血はニボルマブ治療開始前、1 週間後、3 か月後の 3 点で行われた。採取された末梢血を川崎医科大学まで輸送し、翌日、lymphoprep を用いて末梢血単核細胞 (PBMC) を調整した。PBMC を各種蛍光標識抗体にて染色し、CD4+ T ヘルパー細胞 (Th)・CD8+ 細胞傷害性 T リンパ球 (CTL)・CD56+ ナチュラルキラー細胞 (NK) の各細胞集団に FACS Aria を用いてソートし凍結保存、一部の Th, CTL, NK については PMA/ionomycin 刺激下で培養し、翌日培養上清および細胞を回収し凍結保存した。後日、培養上清については、Luminex システムを用いて 1 検体あたり各細胞集団の培養上清中 29 種のサイトカイン濃度を測定した (表 1)。

表 1. 測定されたサイトカイン 29 種一覧

EGF	IL-15	IL-7
Eotaxin	IL-17	IL-8
G-CSF	IL-1ra	IP-10
GM-CSF	IL-1a	MCP-1
IFN-a2	IL-1b	MIP-1a
IFN-g	IL-2	MIP-1b
IL-10	IL-3	TNF-a
IL-12p40	IL-4	TNF-b
IL-12p70	IL-5	VEGF
IL-13	IL-6	

ヒト NK 細胞株 NK-92 およびヒト悪性中皮腫細胞株 NCI-H2052 または MSTO-211H と 2 日または 3 日間共培養し、培養後 FACS Aria を用いて NK 細胞をソートし凍結保存した。後日、RT-qPCR により相対的遺伝子発現量の解析を行った。また、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 により遺伝子 mRNA 量について相対的に定量した。また、NCI-H2052 細胞または MSTO-211H 細胞を oxaliplatin (Oxa) または cisplatin (Cis) 添加培地で培養し、細胞における細胞表面 vimentin (CSV) と細胞膜上 calreticulin (ecto-CRT) の陽性比率 (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た。また、RT-qPCR により ER ストレスに関連遺伝子 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、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。

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を収集した。また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した。

(倫理面への配慮)

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を得た。

C. 研究結果

1. 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 では、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。

表 2. QOL 縦断研究の参加者の特徴

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

2. 患者と家族のための胸膜中皮腫ハンドブックの改訂と胸膜中皮腫患者向け療養手帳の開発

免疫チェックポイント阻害剤、血中免疫マーカー、アドバンストケアプランニングなどの記載を加え、胸膜中皮腫ハンドブック第3版とした。ハンドブックは印刷物として作成し、全国のがん診療施設に配布したほか、研究代表者の所属施設等からインターネット上でもアクセスできるようにした。

また先行研究より、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 ICI 治療奏効に関わる免疫機能動態の解明

岡山労災病院（6名）および四国がんセンター（3名）にて同意された悪性中皮腫患者より末梢血を得た。ニボルマブ治療効果の内訳は、部分奏効（PR）1名、病状安定（SD）4名、増悪（PD）4名であった（表3）。

表3. 患者検体一覧

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

1) ニボルマブ治療奏効に関連する末梢血リンパ球のサイトカイン産生プロファイル

患者末検体由来の Th, CTL, NK の培養上清中のサイトカイン濃度を測定した。9つの主成分が抽出され、第一主成分（寄与率：31.281%）においては因子負荷量0.7以上の高値を示す11項目のパラメーターには Th の IL-17, TNF- β 、CTL の IL-17, TNF- β 、NK の IFN- γ , TNF- α が含まれた。第一成分の各検体における値を比較したとき、PR の3点（治療前・1週間後・3か月後）は他と比較し著明に高い値を示した。加えて、第一主成分と第三主成分からなる散布図を描画したとき、PD と SD は類似の座標に存在したが、PR 症例の3点は他と明瞭に異なる座標に位置し、特徴的な免疫動態を示していることが分かった（図2）。

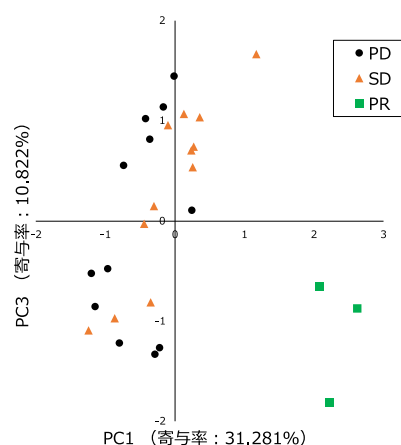


図2. 主成分分析により抽出された第一主成分と第三主成分の検体値の散布図

2) ニボルマブ治療奏効に関連する末梢血リンパ球における遺伝子発現動態

PR 症例（MOP-7）では、CTL における PDCD-1 mRNA の発現が3か月後には大きく低下し、対照的にユビキチン結合酵素 E2 の1つである UBE2E3 mRNA の発現は明瞭に増加した。PDCD-1 の発現量は CTL の機能を担う Granzyme B, Perforin (PRF1) の刺激後の発現量と負の相関性を示し、刺激後 CTL における UBE2E3 の発現量は PRF1, Granzyme B, FasL, と高い相関性を示し、UBE2E3 の発現増加と CTL の細胞傷害性亢進との関連が見られた（図3）。

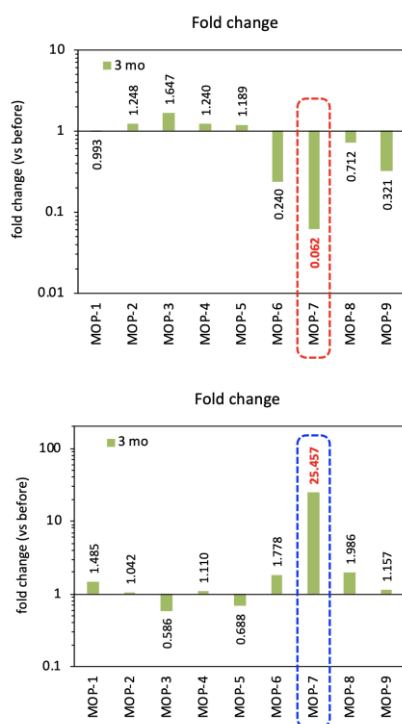


図 3. PR 症例 CTL における治療後の PDCD1 mRNA の低下と UBE2E3 mRNA の増加、細胞傷害性関連遺伝子 mRNA レベル間の相関性

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。

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。

D. 考察

1. 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。いくつかの QOL 指標と生存期間に有意な関連がみられた。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り、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が、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. 患者と家族のための胸膜中皮腫ハンドブックの改訂と胸膜中皮腫患者向け療養手帳の開発

中皮腫患者および家族の QOL の向上のため、患者の要望に応える方策として患者と家族向けのハンドブックを開発し、改訂を行った。このハンドブックはこれまで非常に好意的に受け止められており、このたびの改訂により最新の治療・検査・ケアが網羅されたハンドブックとなったものと自負している。「患者向けの中皮腫に関する情報提供」との当初の目的は、ある程度達成されたものと思われ、今後もインターネットを含むさらなる頒布の方法を検討していく。

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。医療従事者側は厳しい予後も含めた情報を提供し、増悪時への備えが必要であると考えているが、患者は予後の悪い病気であることは知りつつも、病気と闘う勇気と希望につながる前向きな情報を切望している。患者が疾患、治療や補償制度に関する正しい情報を得、また日々の病状や思いや受診時に医師に確認したいことを整理したうえで医療機関を受診し、医療従事者と円滑なコミュニケーションをとることができることを目標とし、療養手帳を作成した。中皮腫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

本臨床研究により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ための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、本邦における有効性・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腫瘍治療については、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。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。

4. 悪性中皮腫 ICI 治療奏効に関わる免疫機能動態の解明

悪性中皮腫患者採血よりソートされたCD4+Th細胞、CD8+CTL細胞、CD56+NK細胞の培養上清中のサイトカイン産生プロファイルから、ニボルマブ治療部分奏効症例では他とは異なる特徴が観察された。このことは、*ex vivo* の細胞培養実験で確認されるサイトカイ

ン産生プロファイルの解析によって抗腫瘍免疫の適否を判定しうる可能性を示し、悪性中皮腫ICI治療効果の予測可能性を示唆する。CD4+、CD8+T細胞からのIL-17産生やNK細胞のIFN- γ 産生は高い潜在的抗腫瘍免疫機能を意味する。また、上記の結果は、2020年度までに確認されたPR症例における強いNK細胞機能と活性化CD8+T細胞機能の知見とも一致する。

次に、悪性中皮腫患者末梢血リンパ球の遺伝子発現解析を行った。ニボルマブ治療部分奏効症例のCTLではPDCD-1と刺激後のUBE2E3が、NKではNKp46が、Thでは刺激後のTNF- α が特徴的な発現量の変動として捉えられた。CTLにおけるPDCD-1の発現量は標的細胞の細胞傷害に働くGranzyme BやPerforinの刺激後の発現量と有意に負の相関性を示し、部分奏効症例ではニボルマブ治療よりPDCD-1を発現する疲弊CTLが減少し、高い細胞傷害性を持つCTLの分化誘導が促進されたと理解できる。

悪性中皮腫細胞（NCI-H2052, MSTO-211H）との共培養はヒトNK細胞（NK-92）の機能に影響を与えた。悪性中皮腫細胞との共培養によりNK細胞の細胞数増加は抑制され、NKp46, Granzyme B, IFN- γ , TNF- α の発現が低下し、その傾向はPD-1陽性集団で顕著であった。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、ニボルマブ治療の部分奏効症例では、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

著しい呼吸機能障害を伴うびまん性胸膜肥厚症例において、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るため本研究では右心不全を肺高血圧の代替指標とした。肺高血圧の代替指標として三尖弁逆流圧較差と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、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

胸膜中皮腫患者のQOLに関し、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。

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実施した。

悪性中皮腫におけるICI治療奏効に関わる免疫機能動態の解明より、ニボルマブによる悪性中皮腫治療効果は末梢血リンパ球のサイトカイン産生プロファイルの特徴と関連すること、悪性中皮腫に対するニボルマブ治療効果は治療前後の末梢血リンパ球における遺伝子発現量の変動(NK細胞におけるNKp46発現量の回復等)として捉えることができること等が明らかとな

った。

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。

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

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) Yap TA, Nakagawa K, Fujimoto N, Kuribayashi K, Guren TK, Calabrò L, Frommer RS, Gao B, Kao S, Matos I, Planchard D, Chatterjee A, Jin F, Norwood K, Kindler HL. Efficacy and safety of pembrolizumab in patients with advanced mesothelioma in the open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Respir Med*. 2021 Apr 6:S2213-2600(20)30515-4.
- (2) Nakagawa K, Kijima T, Okada M, Morise M, Kato M, Hirano K, Fujimoto N, Takenoyama M, Yokouchi H, Ohe Y, Hida T, Aoe K, Kishimoto T, Hirokawa M, Matsuki H, Kaneko Y, Yamada T,

- Morimoto C, Takeda M. Phase 2 Study of YS110, a Recombinant Humanized Anti-CD26 Monoclonal Antibody, in Japanese Patients with Advanced Malignant Pleural Mesothelioma. *JTO Clin Res Rep*. 2021 Apr 29;2(6):100178.
- (3) Miyamoto Y, Kozuki T, Aoe K, Wada S, Harada D, Yoshida M, Sakurai J, Hotta K, Fujimoto N. The JME-001 phase II trial of first-line combination chemotherapy with cisplatin, pemetrexed, and nivolumab for unresectable malignant pleural mesothelioma. *J ImmunoTherapy Cancer* 2021 Oct;9(10):e003288.
 - (4) Yamamoto S, Lee TS, Ariyasu, S, Endo S, Miyata S, Yasuda A, Harashima A, Ohta T, Kumagai-Tauakei N, Ito T, Shimizu Y, Srinivas B, Sada N, Nishimura Y, Otsuki T. Ingredients such as trehalose and hesperidin taken as supplements or foods reverse alterations in human T cells, reducing asbestos exposure-induced antitumor immunity. *Int J Oncol*. 2021;58(4):1.
 - (5) Kumagai-Takei N, Nishimura Y, Matsuzaki H, Lee S, Yoshitome K, Ito T, Otsuki T. Effect of IL-15 addition on asbestos-induced suppression of human cytotoxic T lymphocyte induction. *Environ Health Prev Med*. 2021;26(1):50.
 - (6) Nagamatsu Y, Sakyo Y, Barroga E, Koni R, Natori Y, Miyashita M. Bereaved Family Members' Perspectives of Good Death and Quality of End-of-Life Care for Malignant Pleural Mesothelioma Patients: A Cross-Sectional Study. *J Clin Med*. 11(9); 2541. doi: 10.3390/jcm11092541. 2022
 - (7) Nagamatsu Y, Sakyo Y, Barroga E, Koni R, Natori Y, Miyashita M. Depression and Complicated Grief, and Associated Factors, of Bereaved Family Members of Patients Who Died of Malignant Pleural Mesothelioma in Japan. *J Clin Med*. 11(12); 3380. doi: 10.3390/jcm11123380. 2022
 - (8) Peters S, Scherpereel A, Cornelissen R, Oulkhoudir Y, Greillier L, Kaplan MA, Talbot T, Monnet I, Hiret S, Baas P, Nowak AK, Fujimoto N, Tsao AS, Mansfield AS, Popat S, Zhang X, Hu N, Balli D, Spires T, Zalcman G. First-line nivolumab plus ipilimumab versus chemotherapy in patients with unresectable malignant pleural mesothelioma: 3-year outcomes from CheckMate 743. *Ann Oncol*. 2022 Feb 3:S0923-7534(22)00083-7.
 - (9) Scherpereel A, Antonia S, Bautista Y, Grossi F, Kowalski D, Zalcman G, Nowak AK, Fujimoto N, Peters S, Tsao AS, Mansfield A, Popat S, Sun X, Lawrance R, Zhang X, Daumont MJ, Bennett B, McKenna M, Baas P. First-line nivolumab plus ipilimumab versus chemotherapy for the treatment of unresectable malignant pleural mesothelioma: Patient-reported outcomes from CheckMate 743. *Lung Cancer* 2022 Mar 21;167:8-16.
 - (10) Tanaka T, Asakura S, Hisamatsu K, Fujimoto N. Thrombocytopenia as an immune-related adverse event in malignant pleural mesothelioma: a case report. *JTO Clin Res Rep*. 2022;3:100351.
 - (11) Fujimoto N. Spare the lung: surgical treatment approach for malignant pleural mesothelioma. *Transl Lung Cancer Res*. 2023 Feb 28;12(2):197-199.
 - (12) Miura K, Kawakita D, Oze I, Suzuki M, Sugasawa M, Endo K, Sakashita T, Ohba S, Suzuki M, Shiotani A, Kohno N, Maruo T, Suzuki C, Iki T, Hiwatashi N, Matsumoto F, Kobayashi K, Toyoda M, Hanyu K, Koide Y, Murakami Y, Hasegawa Y. Predictive factors for false negatives following sentinel lymph node biopsy in early oral cavity cancer. *Sci Rep*. 2022;12:6917.

- (13) Hosokawa S, Ichihara E, Harada D, Kuyama S, Inoue K, Gemba K, Ichikawa H, Kato Y, Oda N, Oze I, Tamura T, Kozuki T, Umeno T, Kubo T, Hotta K, Bessho A, Maeda Y, Kiura K. Pembrolizumab in advanced NSCLC patients with poor performance status and high PD-L1 expression: OLCSG 1801. *Int J Clin Oncol*. 2022.
 - (14) Taniyama Y, Oze I, Koyanagi YN, Kawakatsu Y, Ito Y, Matsuda T, Matsuo K, Mitsudomi T, Ito H. Changes in survival of patients with non-small cell lung cancer in Japan: An interrupted time series study. *Cancer Sci*. 2023;114:1154-64.
 - (15) Matsubara Y, Toriyama K, Kadowaki S, Ogata T, Nakazawa T, Kato K, Nozawa K, Narita Y, Honda K, Masuishi T, Bando H, Ando M, Tajika M, Oze I, Hosoda W, Muro K. The impact of combined PD-L1 positive score on clinical response to nivolumab in patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma. *Esophagus*. 2023.
 - (16) Usui Y, Taniyama Y, Endo M, Koyanagi YN, Kasugai Y, Oze I, Ito H, Imoto I, Tanaka T, Tajika M, Niwa Y, Iwasaki Y, Aoi T, Hakozaiki N, Takata S, Suzuki K, Terao C, Hatakeyama M, Hirata M, Sugano K, Yoshida T, Kamatani Y, Nakagawa H, Matsuda K, Murakami Y, Spurdle AB, Matsuo K, Momozawa Y. Helicobacter pylori, Homologous-Recombination Genes, and Gastric Cancer. *N Engl J Med*. 2023;388:1181-90.
 - (17) 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. 著書
- (1) Fujimoto N. Systemic Chemotherapy for Unresectable Pleural Mesothelioma from Front Line to Salvage Treatment: How Can We Treat the Patients Failed to PD-1/PD-L1 Inhibitors? In: Nakano T, Kijima T editors. *Malignant Pleural Mesothelioma Advances in Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment*. Springer 2021.
 - (2) Onishi F, Fujimoto N. Recent Advances in Systemic Therapy for Malignant Pleural Mesothelioma: Focus on Anti-Angiogenic Inhibitors and Immune Checkpoint Inhibitors. In the Open Access book, *Mesothelioma - Diagnostics, Treatment and Basic Research*, edited by Ilze Strumfa. IntechOpen.
 - (3) 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.
- ## 3. 分担執筆・著書
- (1) 宮藤遥子、藤本伸一。中皮腫の治療。腫瘍病理鑑別診断アトラス「縦隔腫瘍・胸膜腫瘍」第2版。第4部 臨床との連携。松野吉宏、鍋島一樹編。文光堂。
 - (2) 原尚史、藤本伸一。胸膜中皮腫の診断総論。日本臨床80巻増刊号8。「最新臨床肺癌学」pp 176-80。2022年12月31日発行。日本臨床社。
 - (3) 藤本伸一。悪性胸膜中皮腫。今日の治療指針—私はこう治療している—2024年版。pp. 307-308。医学書院。
 - (4) 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。
- ## 4. 学会発表
- (1) 藤本伸一。石綿による肺癌と悪性胸膜中皮腫。教育講演 19。第61回日本呼吸器学会学術講演会。2021年（令和3年）4月23-25日、東京。
 - (2) 西村泰光, 李順姫, 武井直子, 伊藤達男, 藤本伸一, 上月稔幸, 大槻剛己, 悪性中皮

- 腫患者におけるニボルマブ投与前後の包括的免疫機能解析, 第 94 回日本産業衛生学会。2021 年 (令和 3 年) 5 月 18-21 日、Web 開催。
- (3) 西村泰光, 武井直子, 李順姫, 伊藤達男, 大槻剛巳, トランスクリプトーム解析による石綿曝露に共通する細胞傷害性 T 細胞の遺伝子発現変動および石綿種間での差異の探索, 第 48 回日本毒性学会学術年会。2021 年 (令和 3 年) 7 月 7-9 日、神戸市。
- (4) 藤本伸一。新たな標準治療? イピリムマブ、ニボルマブ併用療法。第 2 回日本石綿・中皮腫学会。パネルディスカッション「これからのイピリムマブ・ニボルマブ治療を考える」2021 年 (令和 3 年) 8 月 28-29 日。Web 開催。
- (5) 西村泰光, 李順姫, 武井直子, 伊藤達男, 藤本伸一, 上月稔幸, 大槻剛巳, 悪性中皮腫患者におけるニボルマブ投与前後の包括的免疫機能解析, 第 2 回日本石綿・中皮腫学会学術集会。2021 年 (令和 3 年) 8 月 28-29 日、Web 開催
- (6) 西村泰光, 李順姫, 武井直子, 伊藤達男, 藤本伸一, 上月稔幸, 大槻剛巳, 悪性中皮腫患者末梢血の免疫学的特徴とニボルマブ治療効果との関連。第 28 回日本免疫毒性学会学術年会。2021 年 (令和 3 年) 9 月 6-7 日、Web 開催。
- (7) Nishimura Y. Functional impairment and altered gene expression in human CD8+ T cell line caused by long-term exposure to asbestos, related with malignant mesothelioma, In SS 03 Immunotoxicology in workplaces: Prevention, Early detection and Treatment, 33rd International Congress on Occupational Health. Feb 6-10, 2022, Virtual
- (8) Fujimoto N, Peters S, Scherpereel A, Cornelissen R, Oulkhovir Y, Greillier L, Kaplan MA, Talbot T, Monnet I, Hiret S, Baas P, Nowak AK, Tsao AS, Mansfield AS, Popat S, Zhang X, Hu N, Balli D, Sanzari JK, Zalcman G. First-line nivolumab + ipilimumab versus chemotherapy in patients with unresectable malignant pleural mesothelioma: 3-year update from CheckMate 743. 第 19 回日本臨床腫瘍学会学術集会。2022 年 (令和 4 年) 2 月 17-19 日、京都市。
- (9) 西村泰光, 悪性中皮腫発症機序におけるアスベスト曝露の免疫抑制作用, 日本毒性学会共催シンポジウム“生活環境ならびに労働環境中の化学的因子による健康影響: 環境毒性学と薬理学の視点から” 第 95 回日本薬理学会年会。2022 年 (令和 4 年) 3 月 7-9 日、福岡市。
- (10) Nishimura Y. Immunological Machineries Lying between Asbestos Exposure and Related Diseases, In SOCIETY OF TOXICOLOGY AND JAPANESE SOCIETY OF TOXICOLOGY SYMPOSIUM “Molecular Secrets Inside and Outside Respiratory Toxicity of Particles and Fibers” 61st Annual Meeting of Society of Toxicology. Mar 27-31, 2022, Hybrid
- (11) Nishimura Y. Impacts of silica and asbestos exposure on immune functions and related diseases, In S5-4 KSOT-JSOT Joint Symposium: Update on Lung toxicity, The 50th Annual Meeting of the Japanese Society of Toxicology (JSOT2023), June 30 - July 2, 2022, Sapporo.
- (12) 西村泰光, 李順姫, 武井直子, 伊藤達男, 上月稔幸, 藤本伸一, 大槻剛巳, 悪性中皮腫患者 ICI 治療効果と末梢血 NK・T 細胞サイトカイン産生プロファイルとの関連, 第 29 回日本免疫毒性学会学術年会。2022 年 (令和 4 年) 9 月 11-13 日、札幌市。
- (13) Zalcman G, Oulkhovir Y, Cornelissen R, Greillier L, Cid JR, Mazières J, Briggs P, Nowak AK, Tsao AS, Fujimoto N, Peters S, Mansfield AS, Popat S, Nassar A, Bushong J, Hu N, Spires TE, Balli D, Eccles L, Baas P. First-line nivolumab plus ipilimumab versus chemotherapy in

- patients with unresectable malignant pleural mesothelioma: 4-year update from CheckMate 743. ESMO Congress 2022, September 9-13, 2022, Paris, France.
- (14) 田中孝明、原尚史、太田萌子、武口哲也、和田佐恵、田中寿明、柘野浩史、小崎晋司、藤本伸一。悪性胸膜中皮腫に対するイピリムマブ、ニボルマブ併用療法における腫瘍素上昇とマネジメント。第3回日本石綿・中皮腫学会学術集会。2022（令和4年）9月18日、西宮市。
- (15) 藤本伸一。悪性胸膜中皮腫における免疫療法の現状と今後の展望。第63回日本肺癌学会学術集会。ワークショップ5。悪性胸膜中皮腫に対する治療戦略。2022年（令和4年）12月1日、福岡市。
- (16) Fujimoto N, Zalman G, Oulkhair Y, Cornelissen R, Greillier L, Cid JR, Mazières J, Briggs P, Nowak AK, Tsao AS, Peters S, Mansfield AS, Popat S, Nassar A, Bushong J, Hu N, Spires TE, Balli D, Eccles L, Baas P. First-line nivolumab plus ipilimumab versus chemotherapy in patients with unresectable malignant pleural mesothelioma: 4-year update from CheckMate 743. 第20回日本臨床腫瘍学会学術集会。2023年（令和5年）3月16-18日、福岡市。
- (17) Nishimura Y. Asbestos exposure-characteristic alteration in gene expression in human CD8+ T cell line clarified by transcriptome analysis, 62nd Annual Meeting of Society of Toxicology, Nashville, Mar 19-23, 2023, Nashville, USA.
- (18) 西村泰光, 李順姫, 武井直子, 松崎秀紀, 藤本伸一, 岸本卓巳, 大槻剛巳, 遺伝子発現量解析に基づく新規 NK 細胞機能指標の確立、悪性中皮腫患者における特徴, 第93回日本衛生学会学術総会。2023年（令和5年）3月2日-4日、東京。
- (19) 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。
- (20) 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回日本リンパ学会総会。2023年（令和5年）6月9日-10日、浜松市。
- (21) 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～。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ダ?ー“働く免疫細胞”に起こる毒性影響, 活性化と抑制ー, 第50回日本毒性学会学術年会。2023年（令和5年）6月19日-21日、横浜市。
- (22) 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, France.
- (23) 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、長崎市。
- (24) Fujimoto N. OA02. Evolving Landscape in Mesothelioma (Discussant). 2023 World Conference on Lung Cancer. Sept 9-12, 2023. Singapore.
- (25) Nishimura Y, Lee S, Kumagai-Takei N, Kozuki T, Fujimoto N. Characteristics of gene expressions in peripheral blood lymphocytes in a case of malignant pleural mesothelioma with partial response to nivolumab. 16th

International Conference of the
International Mesothelioma Interest
Group, June 26-28, 2023, Lille, France.

- (26) 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。2023 年 (令和 5 年) 9 月 2-3 日、
長崎市。
- (27) 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。
2024 年 (令和 6 年) 3 月 7 日-9 日、鹿児
島市。
- (28) Nishimura Y, Kumagai-Takei N, Lee S,
Kamezaki A, Otsuki T. Asbestos
exposure-characteristic alteration in
gene expression in human CD8+ T cell
line clarified by transcriptome analysis,
63rd Annual Meeting of Society of
Toxicology, March 10-14, 2024, Salt Lake
City, Utah.

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. 総合分担研究報告

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

研究代表者 藤本 伸一 岡山労災病院 腫瘍内科部長／呼吸器内科第二部長
研究分担者 青江 啓介 山口宇部医療センター 総括診療部 内科系診療部長
上月 稔幸 四国がんセンター 臨床研究センター センター長
小澤 聡子 横浜労災病院 アスベスト疾患ブロックセンター センター長
栗林 康造 兵庫医科大学 呼吸器内科 教授
堀田 勝幸 岡山大学病院 新医療研究開発センター 臨床研究部 教授
尾瀬 功 愛知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。イピリムマブ・ニボルマブ併用療法終了後は患者死亡または研究期間終了まで観察を行う。

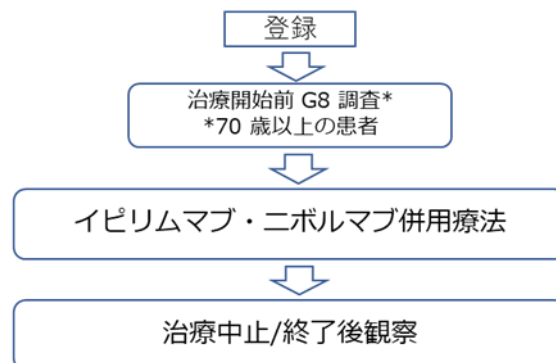
・主要評価項目：12 か月生存率

・副次評価項目：

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

⑧ その他患者背景別（性別、LDH 等）

切除不能な進行・再発悪性胸膜中皮腫
（実地診療としてイピリムマブ・ニボルマブ
併用療法を予定した患者） n=50



3. 登録基準

- (1) 同意取得時の年齢が 20 歳以上の患者
- (2) 切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫の患者
- (3) イピリムマブ・ニボルマブの最新の添付文書及び最新の最適使用推進ガイドラインに基づき、実地診療として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 : Geriatric 8)

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

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

8. 研究治療

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

① ニボルマブ+イピリムマブ併用療法 (3週毎)

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

② ニボルマブ+イピリムマブ併用療法 (2週毎)

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

9. 個人情報の保護と研究対象者識別

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

登録された研究対象者の同定や照会は、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) Yap TA, Nakagawa K, Fujimoto N, Kuribayashi K, Guren TK, Calabrò L, Frommer RS, Gao B, Kao S, Matos I, Planchard D, Chatterjee A, Jin F, Norwood K, Kindler HL. Efficacy and safety of pembrolizumab in patients with advanced mesothelioma in the open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Respir Med*. 2021 Apr 6:S2213-2600(20)30515-4.
- (2) Nakagawa K, Kijima T, Okada M, Morise M, Kato M, Hirano K, Fujimoto N, Takenoyama M, Yokouchi H, Ohe Y, Hida T, Aoe K, Kishimoto T, Hirokawa M, Matsuki H, Kaneko Y, Yamada T, Morimoto C, Takeda M. Phase 2 Study of YS110, a Recombinant Humanized Anti-CD26 Monoclonal Antibody, in Japanese Patients with Advanced Malignant Pleural Mesothelioma. *JTO Clin Res Rep*. 2021 Apr 29;2(6):100178.
- (3) Miyamoto Y, Kozuki T, Aoe K, Wada S, Harada D, Yoshida M, Sakurai J, Hotta K, Fujimoto N. The JME-001 phase II trial of first-line combination chemotherapy with cisplatin, pemetrexed, and nivolumab for unresectable malignant pleural mesothelioma. *J Immunotherapy Cancer* 2021 Oct;9(10):e003288.
- (4) Peters S, Scherpereel A, Cornelissen R, Oulkhoudir Y, Greillier L, Kaplan MA, Talbot T, Monnet I, Hiret S, Baas P, Nowak AK, Fujimoto N, Tsao AS, Mansfield AS, Popat S, Zhang X, Hu N, Balli D, Spires T, Zalcman G. First-line nivolumab plus ipilimumab versus chemotherapy in patients with unresectable malignant pleural mesothelioma: 3-year outcomes from CheckMate 743. *Ann Oncol*. 2022 Feb 3:S0923-7534(22)00083-7.
- (5) Scherpereel A, Antonia S, Bautista Y, Grossi F, Kowalski D, Zalcman G, Nowak AK, Fujimoto N, Peters S, Tsao AS, Mansfield A, Popat S, Sun X, Lawrance R, Zhang X, Daumont MJ, Bennett B, McKenna M, Baas P. First-line nivolumab plus ipilimumab versus chemotherapy for the treatment of unresectable malignant pleural mesothelioma: Patient-reported outcomes from CheckMate 743. *Lung Cancer* 2022 Mar 21;167:8-16.
- (6) Tanaka T, Asakura S, Hisamatsu K, Fujimoto N. Thrombocytopenia as an immune-related adverse event in malignant pleural mesothelioma: a case report. *JTO Clin Res Rep*. 2022;3:100351.

- (7) Fujimoto N. Spare the lung: surgical treatment approach for malignant pleural mesothelioma. *Transl Lung Cancer Res.* 2023 Feb 28;12(2):197-199.
- (8) 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) Fujimoto N. Systemic Chemotherapy for Unresectable Pleural Mesothelioma from Front Line to Salvage Treatment: How Can We Treat the Patients Failed to PD-1/PD-L1 Inhibitors? In: Nakano T, Kijima T editors. *Malignant Pleural Mesothelioma Advances in Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment.* Springer 2021.
- (2) Onishi F, Fujimoto N. Recent Advances in Systemic Therapy for Malignant Pleural Mesothelioma: Focus on Anti-Angiogenic Inhibitors and Immune Checkpoint Inhibitors. In the *Open Access book, Mesothelioma - Diagnostics, Treatment and Basic Research*, edited by Ilze Strumfa.
- (3) 宮藤遙子、藤本伸一。中皮腫の治療。腫瘍病理鑑別診断アトラス「縦隔腫瘍・胸膜腫瘍」第2版。第4部 臨床との連携。松野吉宏、鍋島一樹編。文光堂。
- (4) 原尚史、藤本伸一。胸膜中皮腫の診断総論。日本臨床80巻増刊号8。「最新臨床肺癌学」pp 176-80。2022年12月31日発行。日本臨牀社。
- (5) 藤本伸一。悪性胸膜中皮腫。今日の治療指針—私はこう治療している—2024年版。pp. 307-308。医学書院。
- (6) 武口哲也、藤本伸一。中皮腫における薬物治療の現状と今後の展望。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。石綿による肺癌と悪性胸膜中皮腫。教育講演 19。第61回日本呼吸器学会学術講演会。2021年(令和3年)4月23-25日、東京。
- (2) 藤本伸一。新たな標準治療? イピリムマブ、ニボルマブ併用療法。第2回日本石綿・中皮腫学会。パネルディスカッション「これからのイピリムマブ・ニボルマブ治療を考える」2021年(令和3年)8月28-29日。Web開催。
- (3) Fujimoto N, Peters S, Scherpereel A, Cornelissen R, Oulkhovir Y, Greillier L, Kaplan MA, Talbot T, Monnet I, Hirt S, Baas P, Nowak AK, Tsao AS, Mansfield AS, Popat S, Zhang X, Hu N, Balli D, Sanzari JK, Zalcman G. First-line nivolumab + ipilimumab versus chemotherapy in patients with unresectable malignant pleural mesothelioma: 3-year update from CheckMate 743. 第19回日本臨床腫瘍学会学術集会。2022年(令和4年)2月17-19日、京都市。
- (4) Zalcman G, Oulkhovir Y, Cornelissen R, Greillier L, Cid JR, Mazières J, Briggs P, Nowak AK, Tsao AS, Fujimoto N, Peters S, Mansfield AS, Popat S, Nassar A, Bushong J, Hu N, Spires TE, Balli D, Eccles L, Baas P. First-line nivolumab plus ipilimumab versus chemotherapy in patients with unresectable malignant pleural mesothelioma: 4-year update from CheckMate 743. *ESMO Congress 2022, September 9-13, 2022, Paris, France.*
- (5) 田中孝明、原尚史、太田萌子、武口哲也、和田佐恵、田中寿明、柘野浩史、小崎晋司、藤本伸一。悪性胸膜中皮腫に対するイピリムマブ、ニボルマブ併用療法における腫瘍素上昇とマネジメント。第3回日本石綿・中皮腫学会学術集会。2022(令和4年)9月18日、西宮市。
- (6) 藤本伸一。悪性胸膜中皮腫における免疫療法の現状と今後の展望。第63回日本肺癌

学会学術集会。ワークショップ5。悪性胸膜中皮腫に対する治療戦略。2022年（令和4年）12月1日、福岡市。

- (7) Fujimoto N, Zalcman G, Oulkhovir Y, Cornelissen R, Greillier L, Cid JR, Mazières J, Briggs P, Nowak AK, Tsao AS, Peters S, Mansfield AS, Popat S, Nassar A, Bushong J, Hu N, Spires TE, Balli D, Eccles L, Baas P. First-line nivolumab plus ipilimumab versus chemotherapy in patients with unresectable malignant pleural mesothelioma: 4-year update from CheckMate 743. 第20回日本臨床腫瘍学会学術集会。2023年（令和5年）3月16－18日、福岡市。
- (8) 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。
- (9) 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, France.
- (10) 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、長崎市。
- (11) 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

(資料)

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

JME-003 : Japan Mesothelioma Evolution-003

第 1 版

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
JME-003 : Japan Mesothelioma Evolution-003

【実施計画書】

版数：
第1版

作成日
2022年4月1日

合意日
2022年4月1日

研究代表者：

藤本伸一

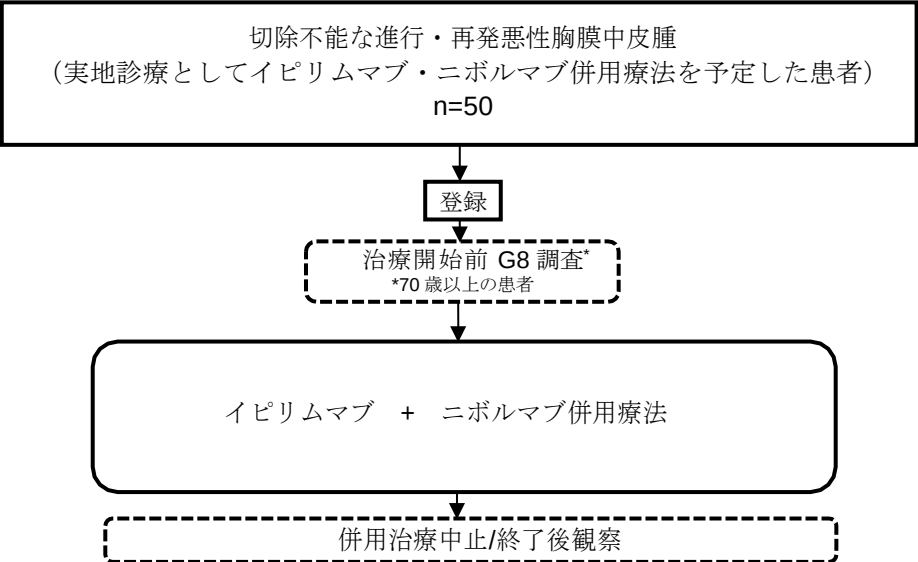
岡山労災病院腫瘍内科部長

アスベスト疾患研究・研修センター研究部長

連絡先：〒702-8055 岡山市南区築港緑町1-10-25

TEL：086-262-0131

0.概要

0.0 タイトル	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 JME-003
0.1 シェーマ	 <pre> graph TD A["切除不能な進行・再発悪性胸膜中皮腫 (実地診療としてイピリムマブ・ニボルマブ併用療法を予定した患者) n=50"] --> B[登録] B --> C["治療開始前 G8 調査* *70歳以上の患者"] C --> D["イピリムマブ + ニボルマブ併用療法"] D --> E["併用治療中止/終了後観察"] </pre>
0.2 目的及び評価項目	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。 ・ 主要評価項目：12 ヶ月生存率 ・ 副次評価項目： (1) 全生存期間 (Overall Survival: OS) (2) 生存率 (6, 18 ヶ月時点) (3) 無増悪生存期間 (Progression Free Survival: PFS) (4) PFS 率 (6, 12, 18 ヶ月時点) (5) 治療成功期間 (Time to Treatment Failure: TTF) (6) TTF 率 (6, 12, 18 ヶ月時点) (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 ③ECOG 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) ⑦PD-L1 発現状況 (IHC) ⑧その他患者背景別 (性別、LDH 等)

0.3 対象	イピリムマブ・ニボルマブ併用療法を提供する予定とした患者において、登録時に下記登録基準を満たし、除外基準に該当しない患者を本臨床研究の対象とする。 【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 【除外基準】 (1) 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
0.4 研究治療	イピリムマブ・ニボルマブによる併用療法 本臨床研究は使用実態下観察研究であるため、イピリムマブ・ニボルマブの最新の添付文書の用法・用量に従って、個々の患者に対する治療が行われる。休薬・中止等はイピリムマブ・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従い研究責任医師及び研究分担医師の判断によって実施される。
0.5 予定登録数と予定総研究期間	予定総研究期間：4 年 予定登録期間：最初の症例登録日から 1.5 年 予定追跡期間：最終の症例登録日から 1.5 年 報告書作成期間：追跡期間終了後 1 年
0.6 統計手法	(1) 有効性解析： 主要評価項目である12月生存率を含む時点生存率及び全生存期間の中央値の推定はKaplan-Meier法を用いる。打ち切りを考慮した上で推定された各時点での全生存率のうち、12ヶ月時点での全生存率を主要評価項目の12ヶ月生存率と定義する。 (2) 安全性解析： 有害事象の発現割合、重症度の要約を NCI CTCAE v5.0 のGradeに基づいて頻度集計を行う。
0.7 研究資金	本臨床研究の研究資金は、臨床研究補助金事業「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）」による。
0.8 問合せ先	研究内容に関する問い合わせ・登録に関する問い合わせ先と受付時間 「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）」 研究事務局：〒702-8055 岡山市南区築港緑町1-10-25 アスベスト疾患研究・研修センター TEL: 086-283-0055 FAX: 086-280-2828

0.9. 用語及び略語の定義

用語・略語	定義
研究対象者	次に掲げるいずれかに該当する者（死者を含む） ・研究を実施される者（研究を実施されることを求められた者を含む。） ・研究に用いられることとなる既存情報を取得された者
研究代表者	他の実施医療機関の研究責任医師と連携し、当該共同研究として行う臨床研究に係る業務を統括するため選任された研究責任医師の代表者
研究責任医師	研究の実施に携わるとともに、所属する実施医療機関において臨床研究に係る業務を統括する医師
研究分担医師	実施医療機関において、研究責任医師の指導の下に臨床研究に係る業務を分担する医師
実施医療機関	本臨床研究が実施される医療機関
ALT(GPT)	Alanine Aminotransferase, アラニンアミノ基転移酵素
ALP	Alkaline Phosphatase, アルカリフォスファターゼ
AST(GOT)	Aspartate Aminotransferase, アスパラギン酸アミノ基転移酵素
BUN	Blood Urea Nitrogen, 血中尿素窒素
CR	Complete Response, 完全奏効
CT	Computed Tomography, コンピュータ断層撮影
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events, 有害事象共通用語基準
DCR	Disease Control Rate, 病勢コントロール率
DOR	Duration Of Response 奏効期間
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group, 米国東部がん臨床研究グループ
CRF	Case Report Form, 症例報告書
FAS	Full Analysis Set, 最大の解析対象集団
G8	Geriatric 8, 高齢者機能評価
HR	Hazard Ratio, ハザード比
IC	tumor-infiltrating immune cells, 腫瘍浸潤免疫細胞
IHC	Immunohistochemistry, 免疫組織化学的検査
irAE	immune related Adverse Event, 免疫関連有害事象
ITT	Intention To Treat, 全登録例
JCOG	Japan Clinical Oncology Group, 日本臨床腫瘍グループ
LDH	Lactate Dehydrogenase, 乳酸脱水素酵素
MRI	Magnetic Resonance Imaging, 磁気共鳴画像法
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI CTCAE	National Cancer Institute 有害事象共通用語基準
ORR	Overall Response Rate, 全奏効率
OS	Overall Survival, 全生存期間
PD	Progressive Disease, 病勢進行
PD-1	Program death-1
PD-L1	Program death-ligand 1
PET	Positron Emission Tomography,
PFS	Progression Free Survival, 無増悪生存期間
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, 独立行政法人医薬品医療機器総合機構
PPS	Per Protocol Set, 研究実施計画書に適合した対象集団
PS	Performance Status, 全身状態の指標
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, 固形がんの治療効果判定基準
SD	Stable Disease, 安定
TC	Tumor Cell, 腫瘍細胞
TPS	Tumor Proportion Score
TTF	Time to Treatment Failure, 治療成功期間

UICC	Union for International Cancer Control, 国際対がん連合
UN	Unknown, 不明
WHO	World Health Organization, 世界保健機関
95%CI	95% Confidence Interval, 95%信頼区間

目次

0. 概要	2
0.9. 用語及び略語の定義	4
1. 目的	8
2. 背景と研究計画の根拠	8
2.1. 背景	8
2.2. 研究計画設定の根拠	8
2.3. 研究デザイン	9
2.4. 登録見込み症例数	10
2.5. 研究参加に伴って予想される利益と不利益の要約	10
2.6. 本臨床研究の意義	11
2.7. 附随研究（別途定める附随研究実施計画書に従う）	11
2.8. 高齢者機能評価（G8 : Geriatric 8）	11
2.9. 複数研究登録について	11
3. 本臨床研究で用いる基準・定義	11
3.1. 臨床病期	11
3.2. ECOG PS（Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status）	12
4. 対象	13
4.1. 登録基準	13
4.2. 除外基準	13
5. 登録	13
5.1. 登録の手順	13
5.2. 登録結果の発行と通知	13
5.3. 登録に際しての注意事項	13
5.4. PD-L1測定について（任意）	13
6. 研究治療	14
6.1. 研究薬剤	14
6.2. 研究治療	14
6.3. 追跡終了の定義	15
6.4. 後治療	15
7. 有害事象	15
7.1. 有害事象に関する定義	15
7.2. 有害事象の Grading	15
7.3. 因果関係の判定	16
8. 評価項目	16
8.1. 主要評価項目	16
8.2. 副次評価項目	16
8.3. 症例報告書（Case Report Form: CRF）	16
8.4. G8 調査	18
9. 効果判定とエンドポイントの定義	18
9.1. 効果判定	18
9.2. エンドポイントの定義	18
10. 統計的事項	20
10.1. 解析対象集団の定義	20
10.2. 実施計画書逸脱・違反の取扱い	20
10.3. 予定登録数・予定総研究期間	21

10.4.	主要評価項目の解析	21
10.5.	副次評価項目の解析	21
10.6.	主解析	22
11.	倫理的事項	22
11.1.	研究対象者の保護	22
11.2.	インフォームドコンセント	22
11.3.	個人情報の保護と研究対象者識別	23
11.4.	実施計画書の遵守	23
11.5.	施設の倫理審査委員会の承認	23
11.6.	実施計画書の内容変更について	24
12.	利益相反	24
12.1.	利益相反	24
12.2.	臨床研究の資金源	24
13.	研究実施体制	24
13.1.	研究代表医師の行う業務	24
13.2.	ワーキンググループの行う業務	24
13.3.	参加予定施設	25
14.	原データ・原資料	25
14.1.	CRFのみに入力されているデータ	25
14.2.	原資料	25
14.3.	コンピュータ化システムの使用	25
15.	研究の品質管理及び品質保証	25
16.	データの取扱い	26
16.1.	症例報告書（CRF）の作成、変更、修正	26
16.2.	CRFの品質保証	26
17.	記録の保存	26
17.1.	実施医療機関	26
17.2.	研究事務局	26
17.3.	共同実施組織	26
18.	研究全体の中止・中断・終了	26
18.1.	研究全体の終了	26
18.2.	研究全体の中止・中断	26
18.3.	研究終了時の手続	26
19.	研究費用の負担	26
19.1.	研究治療に関する費用	26
19.2.	健康被害に関する補償	27
20.	研究成果の帰属・公表	27
21.	参考文献	28

1. 目的

切除不能な進行・再発悪性胸膜中皮腫に対しイピリムマブ・ニボルマブ併用療法を予定した患者を前向きに登録し、実地臨床下の診療情報を収集することにより、本邦の実地臨床下患者集団におけるイピリムマブ・ニボルマブ併用療法の有効性と安全性を検討する。

2. 背景と研究計画の根拠

2.1 背景

2.1.1 悪性胸膜中皮腫の疫学

悪性胸膜中皮腫はその多くが過去の石綿ばく露に起因する予後不良な悪性腫瘍である[1]。石綿ばく露開始から発症までの潜伏期間が約40年とされていることから、本邦における今後の悪性中皮腫の発生ピークは2030年頃で、罹患者数は年間3000人に及ぶと予測されている。また悪性中皮腫による死亡者数も1995年の500人から2007年1068人、2017年1555人、2020年には1600人と増加の一途をたどっている。

2.1.2 悪性胸膜中皮腫の組織分類

胸膜中皮腫はWHO分類や肺癌取り扱い規約を踏襲し上皮型 epithelioid type、肉腫型 sarcomatoid type、線維形成型 desmoplastic type、二相型 biphasic typeに分けられる。これらの亜型分類は、予後が肉腫型、二相型、上皮型の順に悪いので重要である[2]。

2.1.3 悪性胸膜中皮腫の病期分類と予後の概略

全国がん（成人病）センター協議会の生存率共同調査（2020年3月集計）による病期別5年生存率は、I期 15.8%（n=57）、II期 0.0%（n=37）、III期 10.2%（n=60）、IV期 2.1%（n=60）といずれも予後不良であることが報告されている。

2.1.4 切除不能な悪性胸膜中皮腫に対する一次治療

PS良好例に対する一次治療として、シスプラチン単剤とシスプラチン、ペメトレキセド併用療法を比較する第3相試験が行われ、シスプラチン、ペメトレキセド併用療法群においてOS延長効果が示された（9.3 ヶ月 vs 12.1 ヶ月）[3]。PS 0-1に対する一次治療として、ニボルマブ＋イピリムマブ併用療法とプラチナ製剤＋PEM併用療法を比較する第Ⅲ相臨床試験（CheckMate743試験）が行われた[4]。主要評価項目であるOSは、ニボルマブ＋イピリムマブ併用療法でプラチナ製剤＋PEM併用療法に比べ延長効果が認められた（18.1 ヶ月 vs 14.1 ヶ月，HR 0.74，P=0.002）。2年生存率でもニボルマブ＋イピリムマブ併用療法で41%に対しプラチナ製剤＋PEM併用療法で27%であった。組織型によるサブグループ解析では、上皮型においてHR 0.86（95%CI：0.69-1.08）、非上皮型においてHR 0.46（95%CI：0.31-0.68）であった。また、PD-L1陽性細胞率によるサブグループ解析では、PD-L1<1%においてHR 0.94（95%CI：0.62-1.40）、PD-L1≥1%においてHR 0.69（95%CI：0.55-0.87）であった。独立中央判定によるPFSは、ニボルマブ＋イピリムマブ併用療法でプラチナ製剤＋PEM併用療法に比べ延長効果を認めなかった（6.8 ヶ月 vs 7.2 ヶ月，HR 1.00）。独立中央判定によるRRは、ニボルマブ＋イピリムマブ併用療法およびプラチナ製剤＋PEM併用療法でそれぞれ40%、43%であった。また、DCRはそれぞれ77%、85%であった。有害事象の発現率（全Grade）はニボルマブ＋イピリムマブ併用療法およびプラチナ製剤＋PEM併用療法でそれぞれ全Grade 80%、82%であり、Grade 3～4 30%と32%であった。また、治療関連死はそれぞれ1%、0.4%であった。

これらの結果に基づき、悪性胸膜中皮腫診療ガイドライン（日本肺癌学会）では、切除不能な進行・再発悪性胸膜中皮腫患者に対してはシスプラチン、ペメトレキセド併用療法、およびイピリムマブ・ニボルマブ併用療法が推奨されている。

2.2 研究計画設定の根拠

2.2.1 イピリムマブについて

イピリムマブは、活性型T細胞サブセットに発現しているヒト細胞傷害性T細胞抗原4（CTLA-4）に特異的な完全ヒト型モノクローナル免疫グロブリンG1κである。CTLA-4はT細胞活性の負の制御因子である。イピリムマブはCTLA-4に結合するモノクローナル抗体であり、CTLA-4とそのリガンドであるCD80/CD86との相互作用を遮断する。CTLA-4の阻害はT細胞の活性化及び増殖を増強し、この作用には腫瘍に浸潤するエフェクターT細胞の活性化と増殖も含まれると考えられる。また、CTLA-4シグナル伝達の遮断は制御性T細胞の機能を低下させ、これにより抗腫瘍反応を含むT細胞の反応性が全般的に増強されると考えられている[5]。

2.2.2 ニボルマブについて

ニボルマブは、小野薬品工業株式会社（以下、小野薬品）とメレックス社（現、ブリストル・マイヤーズ スクイブ社〔以下、BMS 社〕）が作製した、ヒトPD-1（Programmed cell death-1、〔別名：CD279〕）に対するヒト型モノ

クローナル抗体であり、小野薬品及びBMS社が臨床開発を進めている。55 kDa の1 型膜貫通タンパク質であるPD-1 は、免疫グロブリンスーパーファミリーのCD28、CTLA-4、ICOS及びBTLA などを含むT 細胞共刺激受容体のCD28 ファミリーに属する。PD-1 は活性化T 細胞及びB 細胞で高発現している。マウス及びヒトではPD-L1 及びPD-L2 がPD-1 に結合すると、T 細胞の活性化状態が負に調節されることが示されている[6]。

ニボルマブは、PD-1 とPD-1 リガンド (PD-L1 及びPD-L2) との結合を阻害することで有効性が示されるものと考えられており、既に米国、欧州連合及び日本を含む複数の国での使用が承認されている。また、国内外の臨床試験の結果から幅広いがん腫に対する有効性も示唆されている。更に、ニボルマブの悪性胸膜中皮腫に対する臨床的な有効性も報告されており[7][8]、わが国でもすでに承認されている。

2.2.3 イピリムマブ・ニボルマブ併用療法の臨床試験概要 【国際共同第Ⅲ相臨床試験 (CheckMate 743試験) [4]】

化学療法歴未施行の切除不能な悪性胸膜中皮腫患者 605 例 (日本人 60 例を含む) を対象に、ニボルマブとイピリムマブの併用療法 (A群) の有効性及び安全性を、シスプラチンまたはカルボプラチンとペメトレキセドの併用療法 (B群) と比較する国際共同非盲検無作為化第Ⅲ相試験が行われた。ニボルマブとイピリムマブの併用群において、B群と比較して主要評価項目である全生存期間 (OS) の有意な延長が認められた (18.1 ヶ月 vs 14.7 ヶ月, HR 0.74, 95%CI : 0.60 - 0.91, P=0.0020)。

A群における有害事象の発現率は80.0%であり、Grade 3-4の有害事象の発現率は30.3%であった。ニボルマブとイピリムマブ併用群における留意すべき有害事象の発現率は、皮膚毒性36.0%、内分泌障害17.3%、胃腸毒性22.0%、肝毒性6.7%、腎毒性5.0%であった。

2.2.4 本臨床研究を計画した対象集団及び治療の設定根拠

(1) 日本人に関するデータ不足

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。

(2) その他の解決すべき臨床上の課題

切除不能な悪性胸膜中皮腫に対し、イピリムマブ・ニボルマブ併用療法を実臨床下で使用する上では、以下の臨床上の課題解決が残されていると考えられる。

- ・ 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

上記の臨床課題を解決するため、実地臨床下のイピリムマブ・ニボルマブ併用療法実施症例を50例集積し、有効性・安全性を検討することとした。

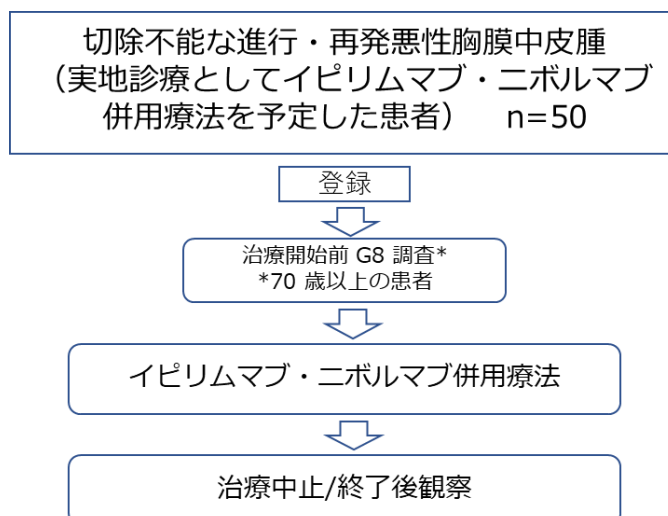
2.3 研究デザイン

2.3.1 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。

2.3.2 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ことにより、本邦の実地臨床下患者集団におけるイピリムマブ・ニボルマブによる併用療法の有効性及び安全性の検討を行う。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。



2.3.3 エンドポイントの設定根拠

2.3.3.1 主要評価項目の根拠

本臨床研究の主要評価項目は12ヶ月生存率とし、本邦の実臨床下患者集団における切除不能な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有効性の検討を行う。

対象患者である化学療法未治療の切除不能な悪性胸膜中皮腫に対する薬物療法は、延命効果による評価が一般的である。しかしながら全生存期間のサロゲートエンドポイントが存在する場合は、より早期に有効性を把握する意味である程度の観察期間にて有効性を検討することが必要である。免疫チェックポイント阻害剤の長期の生存期間延長効果については、6ヶ月 PFS 率及び12ヶ月生存率が相関することが複数報告されている[9] [10]。本臨床研究は観察研究のため、より評価の信頼性の高い12ヶ月生存率を主要評価項目として設定した。

2.3.3.2 副次評価項目の根拠

本臨床研究の副次評価項目はOS、生存率（6, 18ヶ月時点）、PFS、PFS率（6, 12, 18ヶ月時点）、TTF、TTF率（6, 12, 18ヶ月時点）、後治療移行率、ORR、DOR、DCR、有害事象発現割合、部分集団ベースライン因子特性別の有効性・安全性解析、irAEに関する解析とする。悪性胸膜中皮腫患者の場合、OSの評価は臨床的有用性の最良の尺度の1つとして一般に受け入れられている。PFS、PFS率、TTF、TTF率により疾患の進行状況进行评估し、ORR及びDCRにより、抗腫瘍効果を評価する。また、DORにより持続的奏効（durable response）の検討を行う。有害事象発現割合により本邦の患者における安全性及び忍容性を検討する。

また近年高齢患者については、暦年齢のみで高齢者の個体差を把握することは困難でありどのような高齢患者で非高齢患者と同様の治療が適しているかどうかを判断することは重要な問題とされている。老化による個体差異を評価する方法として、高齢者機能評価が注目されており、国際老年腫瘍学会（International Society of Geriatric Oncology）及びNCCN（National Comprehensive Cancer Network）ガイドラインでは、高齢がん患者においては何らかの高齢者機能評価を行うことを推奨している[11, 12]。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。部分集団及び特に本臨床研究によって検討したいベースライン因子特性別に、投与開始時の年齢、ECOG PS、後治療ラインの数及び種類、導入療法のサイクル数別、最良効果別、自己免疫疾患の既往、その他患者背景別（性別、組織型等）の有効性・安全性を検討し、実臨床下の臨床課題に対するデータを評価する。またPD-L1発現状況について、ベースライン因子特性別に有効性・安全性を検討する。

また、免疫チェックポイント阻害剤においては、免疫関連有害事象（irAE）の発症と有効性（OS・PFS等）が関連するという報告[13] [14] [15]があるが、本臨床研究では胸膜中皮腫に対するイピリムマブ・ニボルマブ併用においても同様の関連を示すかを検討する。

2.4 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1.5年であることから、約50例の登録が見込まれる。

2.5 研究参加に伴って予想される利益と不利益の要約

本臨床研究で行われる治療は日常診療として行われている治療法であり、日常診療に比して、患者が本臨床研究に

参加することで得られる診療上、経済上の利益はない。不利益としては、個人情報の漏洩などによる社会的不利益が予測されるが、「12.3. 個人情報の保護と研究対象者識別」の方法に述べた手順に従い匿名化、情報秘守・管理体制の徹底等により予防する。そのため患者および家族に対し社会的不利益が生じる可能性は極めて低い。

2.6 本臨床研究の意義

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計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として、以下の4点があげられる。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。

- (1) 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・安全性の情報が不足している。
- (2) 本邦で年々増加している高齢患者においては参加人数が限られておりデータ不足の観点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おらず、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。
- (3) ECOG PS2以上の症例及び自己免疫疾患を有する症例など、実臨床下に多い背景因子を持つ多くの患者は治験の適格基準から除外されており、有効性及び安全性が不明のままである。
- (4) 免疫チェックポイント阻害剤の併用療法を実施した症例における後治療移行への影響に関する実臨床下でのデータは無く、長期の治療戦略を検討する際の情報が不足している。

これらはいずれも実臨床下で直面する臨床課題であり、早期の解明が求められている。本臨床研究は、実臨床で直面する様々な背景因子を持つ患者における使用実態下の観察研究として実施することとした。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。

2.7 附随研究（別途定める附随研究実施計画書に従う）

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。

2.8 高齢者機能評価（G8 : Geriatric 8）

高齢患者が有する身体的・精神的・社会的な機能を総合的に評価する手法を総称して高齢者機能評価と呼ぶ [NCCN Clinical Practice Guidelines; Older Adult Oncology; <https://www.nccn.org/>]。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[16]。栄養状態だけでなく身体機能、認知機能、処方薬数、自身の健康に対する認識の評価を含んでいる。G8の総スコアは0～17点となり、スコアが低いほど状態がよくないと判断される。様々な高齢癌患者においてG8スコアと予後との関連を検討した研究が報告されており、14点以下の患者は14点を超える患者と比較して有意に生存期間が短かったとの報告がある [17] [18]。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。

2.9 複数研究登録について

他研究の実実施計画書を確認して重複登録することに問題がなければ、本臨床研究との重複登録は許容する。ただし、企業主導治験及び医師主導治験は対象外とする。

3 本臨床研究で用いる基準・定義

3.1 臨床病期 【悪性胸膜中皮腫のUICC-TNM分類Ver. 8】

T—原発巣

T1：同側胸膜（壁側または臓側胸膜）に腫瘍が限局（縦隔胸膜、横隔膜を含む）

T2：同側胸膜（壁側または臓側胸膜）に腫瘍があり、以下のいずれかが認められる

—横隔膜筋層浸潤

—肺実質浸潤

T3：同側胸膜（壁側または臓側胸膜）に腫瘍があり、以下のいずれかが認められる

—胸内筋膜浸潤

—縦隔脂肪組織浸潤

—胸壁軟部組織の孤在性腫瘍

—非貫通性心膜浸潤

T4：同側胸膜（壁側または臓側胸膜）に腫瘍があり、以下のいずれかが認められる

—胸壁への浸潤（肋骨破壊の有無は問わない）

—経横隔膜的腹膜浸潤

—対側胸膜浸潤

—縦隔臓器浸潤（食道、気管、心臓、大血管）

—脊椎、神経孔、脊髄への浸潤

—貫通性心膜浸潤（心嚢液の有無は問わない）

N—リンパ節

N0：所属リンパ節転移なし

N1：同側胸腔内リンパ節転移（肺門、気管支周囲、気管分岐部、内胸など）

N2：対側胸腔内リンパ節、同側または対側鎖骨上窩リンパ節転移

M—遠隔転移

M0：遠隔転移なし

M1：遠隔転移あり

	N0	N1	N2
T1	Stage I A	Stage II	Stage III B
T2	Stage I B		
T3		Stage III A	
T4	Stage III B		
M	Stage IV		

3.2 ECOG PS（Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status）

Score	定義
0	全く問題なく活動できる。発病前と同じ日常生活が制限なく行える。
1	肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる。
2	歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能だが作業はできない。日中の 50 % 以上はベッド外で過ごす。
3	限られた自分の身の回りのことしかできない。日中の 50 % 以上をベッドか椅子で過ごす。
4	全く動けない。自分の身の回りのことは全くできない。完全にベッドか椅子で過ごす。

4 対象

イピリムマブ・ニボルマブ併用療法を予定とした悪性胸膜中皮腫患者のうち、登録時に下記登録基準を満たし、除外基準に該当しない患者を本臨床研究の対象とする。

4.1 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

4.2 除外基準

主治医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

5.1 登録の手順

研究責任医師あるいは研究分担医師は、以下の手順で症例登録を行う。

- 1) 対象患者がすべての適格基準を満たし、除外基準に合致しない患者であることを確認し、文書による同意を取得する。
- 2) 同意取得後に「登録適格性確認書」に必要事項をすべて記載したうえで、研究事務局にFAXで連絡する。可能な限り電子メールでも連絡する。
- 3) 研究事務局で適格性が確認された後、登録番号をFAXまたは電子メールにて連絡する。

登録/研究事務局：「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）」 研究事務局

〒702-8055 岡山市南区築港緑町1-10-25 アスベスト疾患研究・研修センター内

TEL：086-283-0055 FAX：086-280-2828 email：asbesto_kaikei@okayamah.johas.go.jp

- 4) 研究責任医師あるいは分担医師は研究対象者識別コードリスト（対応表）を作成し、同意取得日及び研究対象者と研究対象者識別コードを対応させるために必要な事項を記載する。
（なお、研究分担医師は、同意撤回、中止、脱落等が生じた時は、電子メールにて速やかに研究責任医師に報告する。）

5.2 登録結果の発行と通知

事務局において適格性が確認され登録番号が発行された事をもって登録完了とする。登録番号は電子メールにて登録施設、医師に通知する。

5.3 登録に際しての注意事項

- (1) 研究治療開始後の登録は例外なく許容されない。
- (2) 登録時に必要とされるデータはすべて必須であり、真正でなければならない。登録後、虚偽登録が判明した場合には重大違反として対処する。
- (3) データの研究利用の拒否を含む全同意撤回があった場合も含み、一度登録された患者の登録取り消し（データベースから抹消）はなされない。なお、データの研究利用の拒否を含む全同意撤回があった場合は、データの取扱いによって解析対象から除く。
- (4) 誤登録・重複登録が判明した際には速やかに研究事務局に連絡する。

5.4 PD-L1測定について（任意）

イピリムマブ・ニボルマブの有効性、安全性とPD-L1発現の関連を検討するため、研究治療開始前の病理標本を登録/研究事務局に送付する。

6 研究治療

6.1 研究薬剤

イピリムマブ

一般名：イピリムマブ（遺伝子組換え）注

製品名：ヤーボイ®点滴静注 20mg, 50 mg

製造販売：ブリストルマイヤーズスクイブ株式会社

ニボルマブ

一般名：ニボルマブ（遺伝子組換え）注

製品名：オプジーボ®点滴静注 20 mg, 100 mg, 120 mg, 240 mg

製造販売：小野薬品工業株式会社

本臨床研究で使用する薬剤の詳細については、最新の添付文書を参照すること。

研究薬剤は、各実施医療機関にて処方し、実施医療機関の規定に従って管理を行う。

6.2 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。なお、各薬剤の詳細な投与方法は、各薬剤の最新の添付文書、適正使用ガイド等を参照すること。各種資料は各薬剤の製造販売元のホームページで入手可能である。

イピリムマブと併用する場合は、通常、成人にはニボルマブ（遺伝子組換え）として1回 240 mgを2週間間隔又は1回 360 mgを3週間間隔で点滴静注する。

ニボルマブとの併用において、通常、成人にはイピリムマブ（遺伝子組換え）として1回 1 mg/kg（体重）を6週間間隔で点滴静注する。

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

6.2.1. 研究治療に関する注意事項

イピリムマブ、ニボルマブの最新の添付文書に従って治療を行う。最新の最適使用推進ガイドライン、国内外のガイドライン及び適正使用ガイドを参照すること。

最適使用推進ガイドラインの最新版は以下の独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）ホームページで入手可能である。<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

研究実施中は実臨床下で研究責任医師及び研究分担医師の判断による治療（緊急時の治療を含む）が許容される。

6.3 追跡終了の定義

本臨床研究の予定追跡期間は、最終の症例登録日から1.5年までとする。なお下記のいずれかに該当した場合は、最も早い日をもって各研究対象者の追跡終了とする。

研究対象者が観察継続を拒否した日

研究対象者が死亡した日

研究対象者の追跡が不可能であると判断した日

6.4 後治療

研究治療の中止又は終了後の後治療は規定しない。

但し後治療で実施した治療内容の情報は、追跡終了まで「後観察調査報告」として収集を行う。

7 有害事象

本臨床研究では、研究治療開始以降に発現したすべての有害事象を評価対象とする。なお、研究治療中止/終了例についてはイピリムマブ・ニボルマブの中止日/終了日から30日以内に発現した有害事象を評価対象とし、発現後30日まで転帰を追跡する（但し、中止/終了日から30日以内に後治療を開始した場合には、後治療開始前まで観察する）。

7.1 有害事象に関する定義

(1) 有害事象の定義

有害事象とは実施された研究との因果関係の有無を問わず、研究対象者に生じた全ての好ましくない又は意図しない傷病若しくはその徴候（臨床検査値の異常を含む）と定義する。

但し、本臨床研究の研究薬剤の使用理由である原疾患の進行に伴って発現する症状について（原癌死含む）は、有害事象として取り扱わないこととする。

(2) 有害事象の程度

重篤度：有害事象の重篤度は0.非重篤、1.重篤の2段階で有害事象ごとに判定する。なお、本臨床研究では、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律上の重篤度に準じて、下記に該当するものを重篤として扱う。

【重篤の定義】

- ① 死亡に至るもの
- ② 生命を脅かすもの
- ③ 治療のための入院または入院期間の延長が必要となるもの
- ④ 永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの
- ⑤ 先天異常・先天性欠損を来すもの
- ⑥ その他の医学的に重要な状態と判断される事象または反応

7.2 有害事象のGrading

有害事象の症状の程度の評価には NCI-Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) 有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳 JCOG 版⁵⁷⁾ (略称：CTCAE v5.0) の分類に従い判定を行う。有害事象の grading に際しては、それぞれ Grade1～5 の定義内容にもっとも近いものに grading する。また Grade に具体的な処置が記載されている場合は、その臨床的な必要性から grading する。

7.3 因果関係の判定

有害事象の因果性判定の際の基準は以下の通りとする。

因果性分類	判定基準
あり	有害事象がイピリムマブ又はニボルマブに関連しているという合理的な可能性がある場合。以下のいずれかに該当する場合。 ・投与再開による事象再発 ・薬理作用から十分予測可能である/ 同じ薬効群の薬も含め因果関係が確立されている ・イピリムマブ又はニボルマブ投与と発現した事象とが時間的に説明できる ・イピリムマブ又はニボルマブのみ又は両薬剤の投与中止による事象消失 ・原疾患、合併症、既往歴、併用治療等では説明できない
無	有害事象とイピリムマブ又はニボルマブとの因果関係を否定できる場合。以下のいずれかに該当する場合。 ・イピリムマブ又はニボルマブとの時間的関連性がみられない ・他の要因（原疾患、合併症、既往歴、併用治療等）で説明するのが妥当である

8 評価項目

8.1 主要評価項目

12 ヶ月生存率

8.2 副次評価項目

- (1) 全生存期間（Overall Survival: OS）
- (2) 生存率（6, 18 ヶ月時点）
- (3) 無増悪生存期間（Progression Free Survival: PFS）
- (4) PFS 率（6, 12, 18 ヶ月時点）
- (5) 治療成功期間（Time to Treatment Failure: TTF）
- (6) TTF 率（6, 12, 18 ヶ月時点）
- (7) 後治療移行率
- (8) 奏効率（Objective Response Rate: ORR）
- (9) 奏効期間（Duration of Response: DOR）
- (10) 病勢コントロール率（Disease Control Rate: DCR）
- (11) 有害事象発現割合
- (12) 高齢者機能：G8調査
- (13) 免疫関連有害事象（irAE）に関する以下の解析;irAE 発症の有/ 無と有効性
- (14) 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

8.3 症例報告書（Case Report Form: CRF）

登録されたすべての研究対象者の症例報告書を作成し提出を行う。入力期限は研究事務局が通知する期限までとする。

CRF の項目

- (1) 登録票（研究治療開始前）

以下の記載項目を CRF に入力する。

性別、同意取得時の年齢、同意取得日、研究治療開始予定日、登録基準、除外基準

- (2) ベースライン報告

① 背景因子

投与開始時の年齢、身長、体重、ECOG PS（0, 1, 2, ≥ 3 ）、石綿ばく露歴の有無、PD-L1 発現状況（IHC）、既往歴・合併症（有/無、有の場合は病名）、自己免疫疾患既往歴・合併症（有/ 無、有の場合は病名）、喫煙歴（Never / Former / Current）、胸膜中皮腫に対する手術歴（有/ 無：診断目的の胸腔鏡検査は除く）、化学療法施行歴、放射線治療施行歴、投与開始 1 ヶ月以内の胸膜癒着術の有無、組織亜型、診断時病期分類、登録時のステロイド使用（有/無又は不明、一日投与量、投与経路、薬剤名）、G8 調査項目（同意取得時の年齢が 70 歳以上

の研究対象者のみ)

- ② 画像検査（研究治療開始前直近の画像により、**modified RECIST v1.1**に則り評価する）

撮 像 方 法：CT（PET-CT での代用も許容する）。脳転移を MRI にて評価する場合は MRI。

標 的 病 変：病変部位、測定方法、測定日

非標的病変：非標的病変の有無、病変部位、測定方法、測定日

- ③ 臨床検査（実臨床下で測定結果がある場合以下の項目を入力する）

A) 研究治療開始前直近の血液学的検査値; 白血球、好中球、リンパ球、好酸球、単球、赤血球、ヘモグロビン、血小板

B) 研究治療開始前直近の血液生化学検査値; アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、LDH、ALP、電解質、BUN、血清クレアチニン、CRP

- (3) 研究治療経過報告（研究治療開始～研究治療中止/終了）

- ① 各薬剤の投与状況：投与日、投与量

- ② 画像検査（実臨床下で画像検査を実施した場合、撮像毎の結果を入力する）

撮像方法：CT（PET-CT での代用も許容する）、MRI

標的病変：測定方法、測定日

非標的病変：非標的病変の有無、測定方法、測定日

新病変：新病変の有無、病変部位、確認日

- ③ 効果判定（画像検査を実施毎に、**modified RECIST v1.1**の基準を参考にして評価し入力する）

標的病変の評価、標的病変増悪部位、非標的病変増悪部位、総合効果

- ④ 画像検査によらない臨床的増悪（前回の画像検査以降、今回の画像検査までの評価）の無、有（判定日）

- (4) 有害事象報告（研究治療開始～研究治療中止/終了後 30 日以内まで）

有害事象の発現を知った際には、以下の記載項目を **CRF** にて報告する。

有害事象名、免疫関連事象の有無、発現日、最悪時 **Grade**、重篤度、ニボルマブ・イピリムマブの処置（継続・休薬・中止）、その他の処置（有無及びその内容）、転帰、転帰日、ニボルマブ・イピリムマブとの因果関係（有無及び他の要因）

- (5) 研究治療中止/終了時報告

- ① 研究治療終了情報：各薬剤の最終投与日、研究治療中止/終了日、研究治療中止/終了理由

- ② 画像検査（研究治療中止/終了を判断した時点以前の最終撮像日の実臨床下の画像情報を入力する）

撮 像 方 法：CT（PET-CT での代用も許容する）、MRI

標 的 病 変：病変部位、測定方法、測定日

非標的病変：非標的病変の有無、病変部位、測定方法、測定日

新 病 変：新病変の有無、病変部位、確認日

- ③ 効果判定（**modified RECIST v1.1**の基準を参考にして評価する）：標的病変の評価、標的病変増悪部位、総合効果

- ④ 画像検査によらない臨床的増悪：無、有（判定日）

- ⑤ 最良総合効果（研究治療中止/終了までの最良総合効果を **modified RECIST v1.1**の基準を参考にして判定する）

A) 最良総合効果

B) 撮 像 方 法：CT（PET-CT での代用も許容する）、MRI

C) 標 的 病 変：病変部位、測定方法、測定日、腫瘍径

D) 非標的病変：非標的病変の有無、病変部位、測定方法、測定日

E) 新 病 変：新病変の有無、病変部位、確認日、腫瘍径

- ⑥ 初回増悪時画像（研究治療経過報告で、初回増悪を判定した、実臨床下の画像情報を入力する）

A) 撮 像 方 法：CT（PET-CT での代用も許容する）、MRI

B) 標 的 病 変：病変部位、測定方法、測定日、腫瘍径

C) 非標的病変：非標的病変の有無、病変部位、測定方法、測定日

D) 新 病 変：新病変の有無、病変部位、確認日

E) 標的病変増悪部位、非標的病変増悪部位

(6) 後観察調査報告（データカットオフ時点）

- ① 増悪の有無：増悪確認日、最終無増悪生存確認日、判定理由
- ② 後 治 療：使用薬剤名、投与開始日、投与終了日
- ③ 生 存 転 帰：最終生存確認日

8.4 G8 調査**8.4.1 調査対象**

同意取得時の年齢が 70 歳以上の研究対象者を調査対象とする。

8.4.2 調査実施時期

同意取得後、Day1 の研究治療開始前までに調査を行う。

8.4.3 調査収集方法

G8 調査の質問票に記載されている質問項目を研究責任医師又は研究分担医師あるいは、その指名する研究協力スタッフが直接、研究対象者に聞き取りを行う。研究対象者から回答拒否もしくは回答を拒否する項目があった場合は、実施医療機関がその旨を原資料に記録として残す。

9 効果判定とエンドポイントの定義**9.1 効果判定****9.1.1 modified RECIST による効果判定方法**

評価可能病変について、腫瘍縮小効果を奏効率として判定する。判定方法は **modified RECIST v1.1**を参考に研究責任医師又は研究分担医師が判定を行う。なお最良総合効果に用いるSDは6週間を超えた安定とする。

9.2 エンドポイントの定義**9.2.1 主要評価項目**

・ 12 ヶ月生存率

治療開始日を起算日とし、あらゆる原因による死亡までの期間について、打ち切りを考慮した上で **Kaplan-Meier 法**により推定した各時点の全生存期間のうち、12 ヶ月時点の全生存率を主要評価項目の 12 ヶ月生存率と定義する。以下に打ち切りの定義を記載する。

- ・ 生存例では最終生存確認日をもって打ち切りとする（電話連絡による生存確認も可とする。但し、生存確認を行ったことをカルテに記録すること）。
- ・ 追跡不能例では追跡不能になる以前で生存が確認されていた最終日をもって打ち切りとする。
- ・ ベースライン後の情報がない研究対象者は、研究治療開始日の翌日の日付をもって打ち切りとする。

9.2.2 副次評価項目

・ 全生存期間（Overall Survival: OS）

OS は治療開始日を起算日とし、あらゆる原因による死亡までの期間を **Kaplan-Meier 法**により推定する。中央値は **Kaplan-Meier法**により推定した生存率が 50 %となるまでの期間と定義する。打ち切りは主要評価項目におけるものと同定義とする。

・ 生存率（6, 18 ヶ月時点）

打ち切りを考慮した上で **Kaplan-Meier 法**により推定された各時点での全生存率のうち、各 6 ヶ月、18 ヶ月時点の全生存率と定義する。打ち切りは主要評価項目におけるものと同定義とする。

・ 無増悪生存期間（Progression Free Survival: PFS）（主治医評価）

PFS は、研究治療開始日を起算日とし、最初の病勢進行（増悪）又はあらゆる原因による死亡までの期間の短い方までと定義する。中央値は **Kaplan-Meier 法**により推定した PFS 率が 50 %となるまでの期間と定義する。増悪は研究責任医師又は研究分担医師が **modified RECIST v1.1**を参考にして判定する。

(1) 増悪は、画像診断に基づく原病の増悪と画像で確認できない原病の増悪（臨床的増悪）の両者を含む。画像診断に基づいて増悪と判断した場合はその画像検査を行った検査日を増悪日とし、画像診断によらない臨床的増悪と判断した場合は臨床的判断日を増悪日とする。

(2) 増悪と判断されていない生存例では臨床的に増悪がないことが確認された最終日（最終無増悪生存確認日）を

もって打ち切りとする。

- (3) 毒性や研究対象者拒否等の理由による研究治療中止例で、後治療として他の治療が加えられた場合も、イベントと打ち切りは同様に扱う。すなわち、治療中止時点や後治療開始日で打ち切りとしない。
- (4) 増悪の診断が画像診断による場合、「画像上疑い」の検査日ではなく、後日「確診」が得られた検査日をもってイベントとする。
- (5) 増悪や新病変の確定診断が生検病理診断による場合、臨床上増悪や新病変と診断し得た場合は臨床診断日を、臨床上増悪と診断し得ず生検病理診断によって再発と診断した場合は生検日をもってイベントとする。
- (6) 2次がん、異時性重複がん、異時性多発がんの発生は各イベントとも打ち切りともせず、他のイベントが観察されるまで無増悪生存期間とする。

・ PFS 率 (6, 12, 18 ヶ月時点)

打ち切りを考慮した上でKaplan-Meier法により推定された各時点での無増悪生存率のうち、各 6 ヶ月、12 ヶ月及び 18 ヶ月時点の無増悪生存率と定義する。打ち切りは PFS におけるものと同定義とする。

・ 治療成功期間 (Time to Treatment Failure: TTF) (主治医評価)

TTF は研究治療開始日を起算日とし、研究治療中止日、増悪と判断された日又はあらゆる原因による死亡日のうち早いもののまでの期間と定義する。増悪は研究責任医師又は研究分担医師が modified RECIST v1.1 の基準を参考にして判定する。

- (1) 研究治療中止日は中止と判断した日とする。
- (2) 増悪は画像診断に基づく原病の増悪と画像で確認できない原病の増悪（臨床的増悪）の両者を含む。画像診断に基づいて増悪と判断した場合はその画像検査を行った検査日を増悪日とし、画像診断によらない臨床的増悪と判断した場合は臨床的判断日を増悪日とする。
- (3) 研究治療中で、増悪と判断されていない生存例では臨床的に増悪がないことが確認された最終日（最終無増悪生存確認日）をもって打ち切りとする。研究治療中止後増悪が確認されていない場合は増悪がないことが確認された最終日（最終無増悪生存確認日）をもって打ち切りとする。
- (4) 増悪の診断が画像診断による場合、増悪や新病変の確定診断が生検病理診断による場合のイベントは PFS と同定義とする。
- (5) 2次がん、異時性重複がん、異時性多発がんの発生は各イベントとも打ち切りともせず、他のイベントが観察されるまで治療成功期間とする。

・ TTF 率 (6, 12, 18 ヶ月時点)

打ち切りを考慮した上でKaplan-Meier法により推定された各時点での治療成功率のうち、各 6 ヶ月、12 ヶ月及び 18 ヶ月時点の治療成功率と定義する。打ち切りは TTF におけるものと同定義とする。

・ 後治療移行率

全適格例を分母とし、後治療として転移巣を含む原疾患に対して、薬物療法を実施した研究対象者を分子とした割合と定義する。

・ 奏効率 (Objective Response Rate: ORR) (主治医評価)

測定可能病変を有する全適格例を分母とし、最良総合効果が、CR 又は PR のいずれかである研究対象者を分子とした割合と定義する。確定は要さない。奏効は研究責任医師又は研究分担医師が modified RECIST v1.1 の基準を参考にして判定する。

・ 奏効期間 (Duration Of Response: DOR) (主治医評価)

奏効例を対象として奏効（CR 又は PR のいずれか）が最初に確認された日から増悪まで、又は研究期間中のあらゆる原因による死亡までのいずれか短い方の期間と定義する。増悪は研究責任医師又は研究分担医師が modified RECIST v1.1 を参考にして判定する。2次がん、異時性重複がん、異時性多発がんの発生は増悪とせず、他の増悪が観察されるまで奏効期間とする。打ち切りは PFS におけるものと同定義とする。

・ 病勢コントロール率 (Disease Control Rate: DCR) (主治医評価)

測定可能病変を有する全適格例を分母とし、最良効果が、CR 又は PR、又は 24 週間以上持続した SD のいずれかである研究対象者を分子とした割合と定義する。CR 又は PR の確定は要さない。研究責任医師又は研究分担医師が modified RECIST v1.1 の基準を参考にして判定する。

- ・有害事象発現割合

有害事象発現割合は、安全性評価集団を分母とし、有害事象を発現した研究対象者数を分子とした割合と定義する。Grade は CTCAE v5.0 に従い評価する。

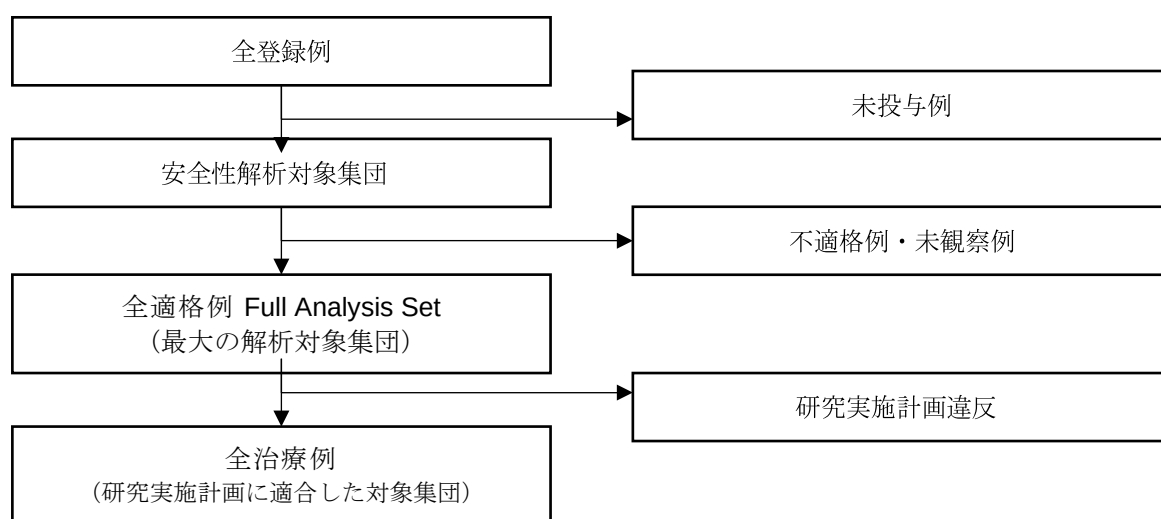
また、Grade 3 以上の有害事象発現割合は、安全性評価集団を分母とし、Grade 3 以上の有害事象を発現した研究対象者数を分子とした割合と定義する。

10 統計的事項

解析は、データベース固定前に最終化する統計解析計画書に従う。統計解析計画書は、統計解析責任者が作成し研究代表医師が最終化する。統計解析結果は、統計解析報告書にまとめる。統計解析計画書からの逸脱、論文又は学会投稿等にあたり追加解析をおこなった場合は、その旨を統計解析報告書に記載する。解析方針は以下のとおりとする。

10.1 解析対象集団の定義

主たる解析で用いる解析対象集団について以下のように定義する。以下の流れ図は解析対象集団を示したものである。なお、研究対象者の適格性や解析対象集団の取扱いは、別途作成する基準により、その基準に従って最終データ固定前までに決定する。



10.1.1 全登録例

「5.1. 登録の手順」に従って登録された研究対象者のうち、重複登録や誤登録を除いた集団を「全登録例」とする。

10.1.2 安全性解析対象集団

全登録例のうち、登録後イピリムマブ・ニボルマブの投与が1回以上実施された研究対象者を安全性評価の解析対象集団とする。

10.1.3 最大の解析対象集団 (Full Analysis Set: FAS)

安全性解析対象集団から、事前の規定による検討で決定された「不適格例（事後不適格、登録時不適格、違反登録）」を除いた集団、投与後の有効性評価が全くされていない症例を除いた集団を「全適格例 (Full Analysis Set : FAS)」とする。

10.1.4 研究実施計画書に適合した対象集団 (Per Protocol Set: PPS)

FAS から選択・除外基準違反に該当する症例を除外した集団を「研究実施計画書に適合した対象集団 (Per Protocol Set : PPS)」とする。

10.2 実施計画書逸脱・違反の取扱い

実施計画書からの逸脱事例の違反・逸脱の分類は、最終データ固定前までにワーキンググループで決定する。

10.3 予定登録数・予定総研究期間

登録期間や登録施設数などを勘案し、約 50 例の登録を見込む。

予定登録期間・予定追跡期間は、若干の追跡不能例と各実施医療機関の倫理審査委員会への手続きにかかる期間等を見込んで下記のように設定した。

予定登録数：50 例

予定総研究期間：4 年

予定登録期間：最初の症例登録日から 1.5 年

予定追跡期間：最終の症例登録日から 1.5 年

報告書作成期間：追跡期間終了後 1 年主たる解析は、最終登録患者の登録後 12 ヶ月経過時点をカットオフとし、解析結果を「統計解析報告書」としてまとめる。

10.4 主要評価項目の解析

本臨床研究の主要評価項目は 12 ヶ月生存率である。「11.1.3. 全適格例 (Full Analysis Set: FAS)」、または必要に応じて「11.1.4. 研究実施計画書に適合した対象集団」を対象に、Kaplan-Meier 法を用いて生存関数の推定を行う。

「10.2.1. 主要評価項目」の定義に従い、打ち切りを考慮した上で推定された各時点での全生存率のうち、12 ヶ月時点での全生存率を主要評価項目の 12 ヶ月生存率と定義する。全生存期間は、投与開始日からあらゆる原因による死亡日までの期間の長さとして定義する。解析時点で死亡の報告がない研究対象者のデータは、最終生存確認日をもって打ち切りとする。ベースライン後の情報がない研究対象者は、研究治療開始日の翌日の日付をもって打ち切りとする。

10.5 副次評価項目の解析

10.5.1 安全性の副次評価項目の解析

有害事象は、安全性解析集団を対象に NCI CTCAE v5.0 の Grade に基づいて頻度集計を行い報告する。

NCI CTCAE v5.0 に基づき Grade 分類した全有害事象発現割合、重症度の要約

NCI CTCAE v5.0 に基づき Grade 分類した Grade 3 以上の有害事象発現割合、重症度の要約

以下部分集団及びベースライン因子特性別の有害事象発現割合の要約を行う。

投与開始時の年齢、ECOG PS (0, 1, 2, ≥ 3)、石綿ばく露歴の有無、PD-L1 発現状況 (IHC)、既往歴・合併症 (有/無、有の場合は病名)、自己免疫疾患既往歴・合併症 (有/無、有の場合は病名)、喫煙歴 (Never / Former / Current)、胸膜中皮腫に対する手術歴 (有/無：診断目的の胸腔鏡検査は除く)、投与開始 1 ヶ月以内の胸膜癒着術の有無、組織亜型、診断時病期分類、登録時のステロイド使用 (有/無)、G8 調査項目

10.5.2 有効性の副次評価項目の解析

有効性の解析は、「10.2. エンドポイントの定義」に従い、主治医の評価によって記録された測定日・判定日・入力データにより算出する。PFS、TTF、全生存期間及び奏効期間といった time to event の評価項目については、主要評価項目の解析方針に従う。

(1) 有効性評価; OS、生存率 (6, 18 ヶ月時点)、PFS、PFS 率 (6, 12, 18 ヶ月時点)、TTF、TTF 率 (6, 12, 18 ヶ月時点)、ORR、DOR、DCR を算出する。

(2) 部分集団及びベースライン因子特性別解析

12 ヶ月生存率、OS、生存率 (6, 18 ヶ月時点)、PFS、PFS 率 (6, 12, 18 ヶ月時点)、TTF、TTF 率 (6, 12, 18 ヶ月時点)、ORR、DOR、DCR を算出し、以下の項目毎及び項目の組み合わせにより解析する。

投与開始時の年齢、ECOG PS (0, 1, 2, ≥ 3)、イピリムマブ・ニボルマブの実施サイクル数、最良効果 (CR 又は PR/SD/PD)、石綿ばく露歴の有無、PD-L1 発現状況 (IHC)、既往歴・合併症、自己免疫疾患既往歴・合併症、胸膜中皮腫に対する手術歴 (有/無：診断目的の胸腔鏡検査は除く)、投与開始 1 ヶ月以内の胸膜癒着術の有無、組織亜型、診断時病期分類、登録時のステロイド使用 (有/無)、後治療ラインの数、種類

10.5.3 高齢者機能調査 (G8) の解析

G8 は栄養状態だけではなく身体機能、認知機能、処方薬数、自身の健康に対する認識の評価を含んでいる。G8 の総スコアは 0 ~ 17 点となり、スコアが低いほど状態がよくないと判断される。研究対象者より聞き取った回答を統計解析部門で集計し、70 歳以上における有効性及び安全性の副次評価項目としてベースライン因子特性別解析を行う。

10.5.4 研究対象者背景因子情報の解析

全登録例（ITT）を対象に、「9.1.1.eCRF の項目」に示す人口統計学的特性およびベースライン特性（年齢、性別、ECOG PS、喫煙歴等）を集計する。連続変数では平均値、標準偏差、中央値、範囲を、カテゴリカル変数では頻度及び割合を提示する。

10.6 主解析

追跡終了後、後観察調査によりデータを確定した後に行う全ての評価項目に対する解析を主解析とする。ただし、中間時点における安全性及び有効性に関する解析を行う場合もある。

11 倫理的事項

11.1 研究対象者の保護

本臨床研究は、「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）を準拠して実施する。本臨床研究での「実施医療機関」は、上記指針における「研究機関及び共同研究機関」に対応する。

11.2 インフォームドコンセント

11.2.1 説明と同意

研究責任医師又は研究分担医師は、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に対して参加者への説明文書「イピリムマブ・ニボルマブ療法を受ける予定となった患者さんを対象とする臨床研究への参加のお願い」を用いて本臨床研究についての同意説明を行い、十分に考える時間を与え、患者が研究の内容をよく理解したことを確認した上で、患者本人の自由意思により研究参加に同意した場合、本臨床研究の同意書を用い患者本人による署名を得る。以下の内容を文書で詳しく説明する。

- ・研究の名称及び当該研究の実施について実施医療機関の長から許可を受けている旨
- ・実施医療機関の名称及び研究責任医師の氏名及び職名
- ・本臨床研究の実施体制について
- ・研究の目的及び意義について
- ・研究の方法及び期間について
- ・研究の対象者として選定された理由について
- ・生じる負担並びに予測されるリスク及び利益
- ・研究が実施又は継続されることに同意した場合であっても随時これを撤回できる旨について
- ・研究が実施又は継続されることに同意しないこと又は同意を撤回することによって不利益な取り扱いを受けない旨について
- ・研究に関する情報公開の方法について
- ・個人情報等の取扱いについて
- ・情報の保管及び廃棄の方法について
- ・研究の資金源等、研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益等、研究者等の研究に係る利益相反に関する状況について
- ・研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応について
- ・研究対象者から取得された情報について、研究対象者等から同意を受ける時点では特定されない将来の研究のために用いられる可能性又は他の研究機関に提供する可能性がある旨と同意を受ける時点において想定される内容について
- ・研究責任医師及び研究分担医師の氏名、職名及び連絡先
- ・臨床研究に関する相談窓口

11.2.2 同意撤回

同意撤回とは、研究参加への同意の撤回を意味し、治療継続の拒否（下記①）とは区別する。同意の撤回が表明された場合には、下記②か③のいずれであるかを明確にし、報告する。

同意撤回（下記②）の場合は、以降の実施計画書に従ったフォローアップの依頼を中止する。全同意撤回（下記③）の場合は、全同意撤回であることが確認された時点で、解析対象から除く。当該研究対象者のフォローアップ中止の手順は、別途定める手順に従うこととする。

①	治療継続の拒否	以降の治療継続の拒否（フォローアップは継続する）。
②	同意撤回	研究参加への同意を撤回し、以後の実施計画書に従った治療、フォローアップのすべてを不可とすること。同意撤回以前のデータの研究利用は可とする。
③	全同意撤回	研究参加への同意を撤回し、登録時の情報を含む研究参加時点からのすべてのデータの研究利用を不可とすること。

11.2.3 同意後の問合せ、相談等に対する対応

研究期間中に研究対象者及びその家族から本臨床研究に関する相談があった場合には、原則として当該研究対象者の医療機関の研究者（研究責任医師又は研究分担医師）が対応にあたる。対応の方法が不明な場合には、相談の内容にあわせて研究事務局と協議の上で対応する。

11.3 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 CRF を原則とする。

11.3.1 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、CRF 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。

11.3.2 データの 2 次利用について

本臨床研究で得られたデータについては、個人識別情報とリンクしない形でデータを 2 次利用（メタアナリシス等）することがあり得る。その際は別途、倫理審査委員会の承認を得る。

11.3.3 情報開示等に対する対応

研究対象者本人より研究事務局が保有するプライバシーに関する情報の開示及び詳細な研究内容・方法の開示などを求められた場合は、原則として、他の研究対象者等の個人情報の保護や研究の独創性の確保に支障が生じない範囲内で、当該研究対象者の医療機関の研究者（研究責任医師、研究分担医師、施設協力スタッフ）が対応することとする。

11.3.4 安全管理体制

個人情報の利用に当たっては、情報流出のリスクを最小化すべく実施医療機関の規定に従って各種安全対策を講じる。

11.4 実施計画書の遵守

本臨床研究に参加する研究者は、研究対象者の安全と人権を損なわない限り、本臨床研究の実施計画書を遵守する。

11.5 倫理審査委員会の承認

11.5.1 倫理審査

本臨床研究の実施に際し、本臨床研究の実施計画書及び研究対象者への説明文書について研究代表者所属施設における倫理審査委員会において一括して審査を受ける。後から共同研究機関として参画する場合は、別途、同じ倫理審査委員会に諮る。また各研究機関の状況等を踏まえ、共同研究機関と一括した倫理審査委員会の審査を受けず、個別の倫理審査委員会の意見を聴くことを妨げない。

11.5.2 実施状況の報告

本臨床研究の実施状況について、少なくとも年に 1 回は倫理審査委員会に報告を行い、継続の可否について承認を

得る。

11.6 実施計画書の内容変更について

11.6.1 実施計画書内容変更の区分

実施計画書の内容変更の必要が生じた際には、実施責任組織は速やかに実施計画書を変更し、変更内容の実行（activation）に先立って実施計画書変更申請を事務局に提出し確認を得る。実施責任組織はワーキンググループ確認後の実施計画書内容の変更を改正・改訂の2種類に分けて取り扱い、研究代表医師の合意を受ける。また、実施計画書内容の変更に該当しない補足説明の追加を覚書（Memorandum）として区別する。定義と取扱いは下記のとおりとする。

改正 (Amendment)	研究に参加する患者の危険を増大させる可能性のある、又は研究の主要評価項目に実質的な影響を及ぼす実施計画書の変更。各実施医療機関の承認を要する。変更内容の実行（activation）前にワーキンググループの確認と研究代表医師の合意が必要である。実施計画書のカバーページに、研究代表医師の合意日及び発効日を記載する。
改訂 (Revision)	研究に参加する患者の危険を増大させる可能性がなく、かつ研究の主要評価項目に実質的な影響を及ぼさない実施計画書の変更。変更内容の実行（activation）前にワーキンググループの確認と研究代表医師の合意が必要である。各実施医療機関の承認については、各実施医療機関の取り決めに従う。実施計画書のカバーページに、研究代表医師の合意日及び発効日を記載する。
覚書 (Memorandum)	実施計画書内容の変更ではなく、文面の解釈上のバラツキを減らす等、特に注意を喚起する等の目的で、研究事務局から研究の関係者に配布する実施計画書の補足説明。書式は問わない。配布前もしくは配布後速やかにワーキンググループの確認と研究代表医師の合意を要する。

11.6.2 実施計画書改正/改訂時の倫理審査委員会承認

研究中に実施計画書又は患者への説明文書の改正がなされた場合は、改正/改訂された実施計画書及び説明文書につき倫理審査委員会にて承認を得る。

12 利益相反

12.1 利益相反

公正性、透明性を確保するために本臨床研究における各研究者は、研究者が所属する学会・医療機関の利益相反マネジメントポリシーに従って適切にこれを管理し、研究成果の発表を予定する学会や医学雑誌の求めに応じて適切に開示することとする。

12.2 臨床研究の資金源

本臨床研究は、労災疾病臨床研究補助金事業「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）」により実施する。

13. 研究実施体制

13.1 研究代表医師の行う業務

- (1) 本臨床研究参加施設候補基準の決定及び参加候補施設の決定
- (2) 本臨床研究の進捗報告書の確認
- (3) 他の研究責任医師に対する情報共有
- (4) 実施計画書に対する合意
- (5) 統計解析計画書の最終化
- (6) パブリケーションに関する検討
- (7) 総括報告書の合意
- (8) その他、実施責任組織と協議した業務

13.2 ワーキンググループの行う業務

以下の本臨床研究に対する医学的助言・提言及び内容確認業務を行うためのワーキンググループを設置する。

- (1) 本臨床研究の実施に関する医学的判断の助言・提言

- (2) 本臨床研究の実施計画書の作成・変更に関する医学的助言・提言及び協議・内容確認
- (3) 研究対象者の説明文書・同意文書（見本）の作成/改訂に関する医学的助言・提言
- (4) CRFの設計・作成に関する医学的助言・提言
- (5) 統計解析計画書の協議
- (6) パブリケーション委員会における検討
- (7) 参加候補施設の選定に対する助言・提言
- (8) 参加施設に対する研究に関する周知活動（臨床研究登録推進/eCRF 記載推進レターの作成と発信）
- (9) エリアにおける研究会合の企画及び実施
- (10) 本臨床研究実施に関する広報
- (11) その他、実施責任組織と協議した業務

13.3 参加予定施設（順不同）

岡山大学病院
 兵庫医科大学附属病院
 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
 （追加予定）

14. 原データ・原資料

14.1 CRF のみに入力されているデータ

CRFに入力されている以下の項目については、CRFを原データとする。

- ① 研究責任医師または研究分担医師のコメント
- ② 投与状況：投与中止理由、休薬・減量の理由、サイクル延期理由
- ③ 病変の観察：標的病変（病変の詳細部位、長径、短径）、非標的病変（病変の詳細部位）、新病変（病変の有無、病変の詳細部位）、全身状態、腫瘍縮小効果判定、最良総合効果
- ④ 有害事象：重篤性、Grading、因果関係の判定、転帰、転帰日
- ⑤ ECOG PS
- ⑥ 研究治療の中止又は終了：中止又は終了理由

14.2 原資料

原資料（紙又は電子資料）とは、研究対象者データが記録・文書化された資料を指す。入院・通院記録、診療カルテ、臨床検査記録、メモ、G8 調査の質問票、評価チェックリスト、薬剤処方記録、自動測定機器からの記録データ、検証により正確性と完全性が確認された複写の写し、マイクロフィッシュ、写真ネガ、マイクロフィルム又は磁気メディア、X 線写真、研究対象者ファイル、臨床研究に関わる薬剤部、臨床検査室、医療技術部門に保管されている各種記録等が含まれるが、これに限定されるものではない。CRF に記載されたデータの妥当性と完全性を検証するために必要となる原資料は、削除及び破棄を禁止とし、記録保管に関する方針に従って保管しなければならない。

14.3 コンピュータ化システムの使用

臨床所見を実施医療機関の電子カルテシステムに（原本であるハードコピー記録の代わりとして）直接入力する場合は、その電子記録を原資料として扱うことができる。用いられるコンピュータ化データ収集システムでは、最初に入力されたデータ（元データ）が保存されている必要がある。すなわち、元データが変更された場合も、システム上には元データとその変更理由、変更者、変更日時の確認が可能な監査証跡が記録されていなければならない。

15. 研究の品質管理及び品質保証

研究責任医師は、データの正確性、一貫性、完全性、及び信頼性を確保する為、下記の管理を行う。

- ① 実施計画書の正確な理解、判定・評価の標準化を目的とし、研究責任医師は研究開始にあたって施設スタッフ等を対象に十分に実施計画書等の説明を行う。
- ② 研究責任医師又は研究分担医師は、実施計画書に従って症例報告書を作成する。なお、実施計画書から逸脱した行為があった場合には、その内容と理由を診療録等に記録する。

- ③ 登録基準違反、除外基準違反を排除するため、研究責任医師又は研究分担医師は、登録症例の背景を十分確認した後、登録を行う。またデータセンターにおいて登録症例の適格性の確認を行う。

16. データの取扱い

16.1 症例報告書（CRF）の作成、変更、修正

登録されたすべての研究対象者の症例報告書を作成する。別途作成する入力マニュアルに従って、症例報告書の作成及び記載内容の変更又は修正を行う。

入力は、研究責任医師又は本臨床研究に登録されている研究分担医師もしくは研究協力スタッフが行う。研究責任医師は入力内容を確認する。

16.2 CRFの品質保証

研究事務局は、データの品質確認を含む本臨床研究のデータ管理の責任を負う。データの矛盾が確認された場合は、研究事務局は研究責任医師に対し正確なデータの記載を依頼し、研究責任医師はCRFにおけるデータの矛盾を解消する。

17. 記録の保存

17.1 実施医療機関

患者の同意に関する記録、報告書（CRF）作成のための基礎データ（検査データ等）、医療機関において作成された記録文書については、研究責任医師もしくは研究分担医師が各施設の標準業務手順書に従い適切に保管する。保管期間は、研究全体の中止又は終了後 5 年を経過した日又は研究結果の最終報告から 3 年を経過した日のいずれか遅い日までとする。

17.2 研究事務局

本臨床研究に係る文書又は記録を、標準業務手順書に従い保管する。保管期間は、研究全体の中止又は終了後 5 年を経過した日又は研究結果の最終報告から 3 年を経過した日のいずれか遅い日までとする。

17.3 共同実施組織

共同実施組織は、本臨床研究に係る文書又は記録を保管する。保管期間は、研究全体の中止又は終了後 5 年を経過した日又は研究結果の最終報告から 3 年を経過した日のいずれか遅い日までとする。

18. 研究全体の中止・中断・終了

18.1 研究全体の終了

実施責任組織及び共同実施組織の合意により、研究全体の終了又は中止を決定し、総括報告書が実施責任組織の承認を得た時点をもって研究終了とする。

18.2. 研究全体の中止・中断

実施責任組織は、研究治療に使用する薬剤の製造販売承認の取り消しや、予期せぬ重篤な有害事象が認められ緊急安全性情報（イエローレター）の配布等、緊急に安全対策をとる必要がある場合、ワーキンググループ委員長に医学的・倫理的意見を確認の上、研究全体の中止・中断を判断する。研究の進行中に研究全体を中止又は中断せざるを得ないと判断した場合、実施責任組織は、研究の中止・中断及びその理由の詳細を実施医療機関に速やかに文書で通知する。実施医療機関の長は研究責任医師及び倫理審査委員会にその旨を通知し、文書で詳細を説明する。研究責任医師又は研究分担医師は患者にその旨を通知し、適切な治療及び事後処理を保証する。

18.3. 研究終了時の手続

研究終了を確認した研究代表医師は、結果の概要とともに研究が終了したことの報告を実施医療機関の研究者に対して行う。研究結果の概要（研究終了報告書）の配布のタイミングは、主たる結果の公表時期などを考慮して実施責任組織及び研究代表医師が決定し、研究事務局を通じて研究終了報告書を参加施設の研究責任医師に配布する。研究終了の報告を受けた参加施設の研究責任医師は、実施医療機関の規定に従い、速やかに終了の手続を行う。なお、患者登録がなかった施設においては登録終了日をもって当該施設の研究終了日としてもよい。

19. 研究費用の負担

19.1 研究治療に関する費用

本臨床研究は通常健康保険の範囲で行われる。研究期間中の観察・検査、使用薬剤等は研究対象者の健康保険が適用され、研究対象者が保険診療内で負担する。

19.2 健康被害に関する補償

本臨床研究期間中に健康被害が生じた場合は、研究責任医師は速やかに必要な対応（検査、治療あるいは研究中止等）を行い患者の安全の確保に努める。ただし、提供される治療は健康保険を適用し、健康被害への金銭による補償は行わない。研究実施施設において本臨床研究に参加する医師は賠償責任に備え、本臨床研究開始前に賠償責任保険に加入する等の必要な措置をとることがのぞましい。

20 研究成果の帰属・公表

本臨床研究により生じた研究成果は、研究代表者が所属し研究事務局が設置される独立行政法人労働者健康安全機構アスベスト疾患研究・研修センターに帰属する。

本研究で得られた結果は、臨床研究補助金事業「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）」の研究成果として報告するほか、国内外の学会等で発表し、学術誌で論文として公表する予定である。

21 参考文献

1. Gemba, K., et al., *National survey of malignant mesothelioma and asbestos exposure in Japan*. Cancer Sci, 2012. **103**(3): p. 483-90.
2. Gemba, K., et al., *Treatment and survival analyses of malignant mesothelioma in Japan*. Acta Oncol, 2013. **52**(4): p. 803-8.
3. Vogelzang, N.J., et al., *Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma*. J Clin Oncol, 2003. **21**(14): p. 2636-44.
4. Baas, P., et al., *First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial*. Lancet, 2021. **397**(10272): p. 375-386.
5. Postow, M.A., J. Harding, and J.D. Wolchok, *Targeting immune checkpoints: releasing the restraints on anti-tumor immunity for patients with melanoma*. Cancer J, 2012. **18**(2): p. 153-9.
6. Sharpe, A.H., et al., *The function of programmed cell death 1 and its ligands in regulating autoimmunity and infection*. Nat Immunol, 2007. **8**(3): p. 239-45.
7. Okada, M., et al., *Clinical Efficacy and Safety of Nivolumab: Results of a Multicenter, Open-label, Single-arm, Japanese Phase II study in Malignant Pleural Mesothelioma (MERIT)*. Clin Cancer Res, 2019. **25**(18): p. 5485-5492.
8. Fujimoto, N., et al., *Clinical Efficacy and Safety of Nivolumab in Japanese Patients With Malignant Pleural Mesothelioma: 3-Year Results of the MERIT Study*. JTO Clin Res Rep, 2021. **2**(3): p. 100135.
9. Ito, K., et al., *The impact of high PD-L1 expression on the surrogate endpoints and clinical outcomes of anti-PD-1/PD-L1 antibodies in non-small cell lung cancer*. Lung Cancer, 2019. **128**: p. 113-119.
10. Zhang, J., et al., *Endpoint surrogacy in oncological randomized controlled trials with immunotherapies: a systematic review of trial-level and arm-level meta-analyses*. Ann Transl Med, 2019. **7**(11): p. 244.
11. Wildiers, H., et al., *International Society of Geriatric Oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer*. J Clin Oncol, 2014. **32**(24): p. 2595-603.
12. *NCCN Clinical Practice Guidelines: Older Adults Oncology*; <https://www.nccn.org/>.
13. Teraoka, S., et al., *Early Immune-Related Adverse Events and Association with Outcome in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients Treated with Nivolumab: A Prospective Cohort Study*. J Thorac Oncol, 2017. **12**(12): p. 1798-1805.
14. Haratani, K., et al., *Association of Immune-Related Adverse Events With Nivolumab Efficacy in Non-Small-Cell Lung Cancer*. JAMA Oncol, 2018. **4**(3): p. 374-378.
15. Sato, K., et al., *Correlation between immune-related adverse events and efficacy in non-small cell lung cancer treated with nivolumab*. Lung Cancer, 2018. **115**: p. 71-74.
16. Martinez-Tapia, C., et al., *Prognostic value of the G8 and modified-G8 screening tools for multidimensional health problems in older patients with cancer*. Eur J Cancer, 2017. **83**: p. 211-219.
17. Agemi, Y., et al., *Prospective evaluation of the G8 screening tool for prognostication of survival in elderly patients with lung cancer: A single-institution study*. PLoS One, 2019. **14**(1): p. e0210499.
18. Kenis, C., et al., *Performance of two geriatric screening tools in older patients with cancer*. J Clin Oncol, 2014. **32**(1): p. 19-26.

【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 臨床教授
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 呼吸器内科/腫瘍内科 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

1. Nagamatsu Y, Sakyo Y, Barroga E, Koni R, Natori Y, Miyashita M. Bereaved Family Members' Perspectives of Good Death and Quality of End-of-Life Care for Malignant Pleural Mesothelioma Patients: A Cross-Sectional Study. J Clin Med. 11(9); 2541. doi: 10.3390/jcm11092541. 2022
2. Nagamatsu Y, Sakyo Y, Barroga E, Koni R, Natori Y, Miyashita M. Depression and Complicated Grief, and Associated Factors, of Bereaved Family Members of Patients Who Died of Malignant Pleural Mesothelioma in Japan. J Clin Med. 11(12); 3380. doi: 10.3390/jcm11123380. 2022

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

— あわせてお使いください —

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よう	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



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のでしょうか？ 胸膜中皮腫との診断、どのような病気がイメージできたのでしょうか？ 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のでしょうか？ 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、聞かれたのでしょうか？

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、説明はあったのでしょうか？ 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、ピンと来ません。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)

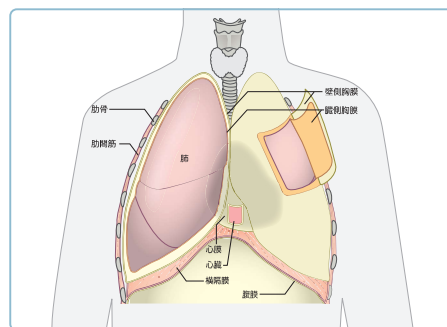


1

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、胸膜のあちこち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見ら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。



【患者さんご家族のための 胸膜中皮腫ハンドブック】より

2

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。



【患者さんご家族のための 胸膜中皮腫ハンドブック】より



アスベスト原石

3

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」という気持ちで強く、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、手術でとり切るのは難しく、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、「手術してもらったことが望みですか？ 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。でもどうしてもよくわからない。家族には不安な気持ちを話せることができない。」などをボツボツと話しました。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お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、緩和ケアも行ってけ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。



4

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、それを上手に取り入れられれば効果は半減します。

胸膜中皮腫との闘う道ににおいては、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、病状や治療に関する疑問、治療についての要望、その時々のお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。



5

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

6

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

家族のおもひ

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

7

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		

8

●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、一人の主治医だけでは患者さんとご家族により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診療内科の先生、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や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

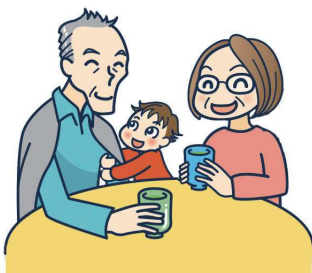
市区町村の担当者	連 絡 先

◆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経過した場合、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の注意点があります。

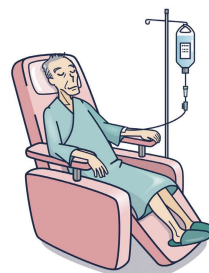
一般的に、胸膜中皮腫の患者さんに対する治療法としては、手術、薬物療法、放射線療法、対症療法（症状緩和）などがあります。手術、薬物療法、放射線療法などは、中皮腫を取り除くか、小さくするための治療です。対症療法は、中皮腫によって起こる症状を和らげるための治療です。

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す、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重要です。

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

A large grid of dots for writing, with a small illustration of a bell in the top right corner.



17

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で大変役立ちます。

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. お薬がたぐ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。

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。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か？ 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ず。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。

訪問看護を受けるためには、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。



18

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○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：昭和〇年から〇年ごろ 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

胸腺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。

はい

いいえ

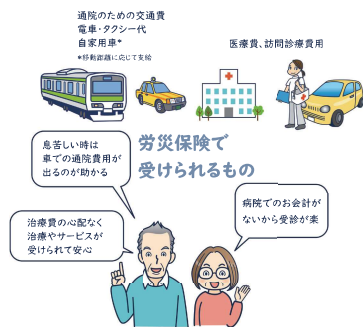
労災補償

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

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/rousaishoken06/03.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/rousaishi/061013-4_leaflet.pdf

石綿健康被害救済補償〈申請先〉

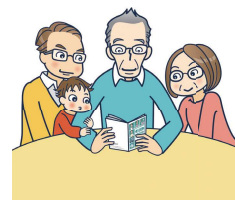
- 申請 先：
環境再生保全機構、保健所、環境省の地方環境事務所
- 補償内容：医療費
療養手当
- 申請用紙：
<https://www.erca.go.jp/asbestos/relief/download/bangou.html#bangou02>
環境再生保全機構サイト：
<https://www.erca.go.jp/asbestos/what/shien/kyusai.html>

25

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。



26

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：_____	

27

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：_____	

28

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をお願い

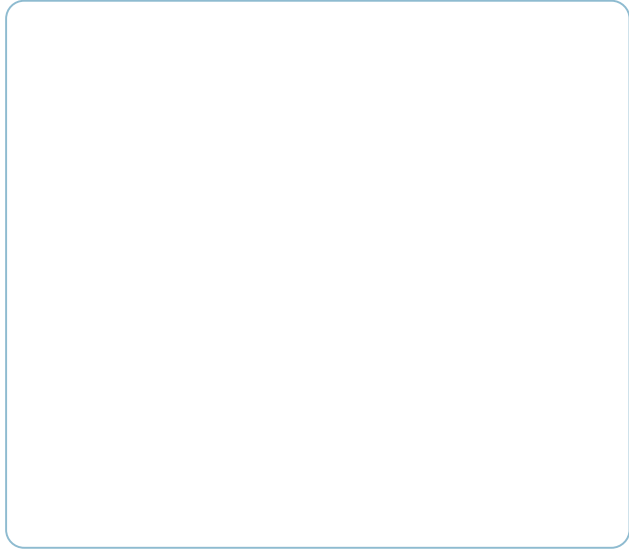
私共は、胸膜中皮腫患者さんが、充実した療養生活を送り、受診の際は円滑に医療従事者とやりとりができるように、日々の体の調子や気持ちを記録できる療養手帳をつくりました。

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

(資料)

患者さんにご家族のための胸膜中皮腫ハンドブック

第3版



患者さんとご家族のための 胸膜中皮腫ハンドブック

第3版 2022年3月 発行

監 修：藤本伸一

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：このハンドブックは、厚生労働省労災疾病臨床研究補助金事業の助成を受けて作成しました。

胸膜中皮腫ハンドブック 目次

はじめに……………	1	在宅医療・在宅療養について……………	32
	藤本伸一		原 桂子・中川淳子
胸膜とは……………	2	胸膜中皮腫と QOL (生活の質)……………	36
	岡部和倫		尾瀬 功
胸膜中皮腫とは……………	3	石綿 (アスベスト) と胸膜中皮腫……………	38
	藤本伸一		岸本卓巳
胸膜中皮腫の画像所見……………	4	中皮腫を生きぬくために……………	40
	加藤勝也		ヘレン・クレイソン
胸膜中皮腫の診断……………	8	人生会議のすすめ—胸膜中皮腫を患いながら 自分の人生を歩くために……………	42
	小澤聡子		小野若菜子
血中免疫マーカー 開発の取り組み……………	10	胸膜中皮腫のセカンドオピニオン……………	46
	西村泰光		長松康子
胸膜中皮腫の治療……………	12	Q & A……………	48
	藤本伸一		長松康子
胸膜中皮腫の治療 外科療法……………	14	石綿による疾病の労災補償……………	58
	岡部和倫		厚生労働省職業病認定対策室
薬物療法……………	16	石綿健康被害救済制度について……………	60
	栗林康造		環境省石綿健康被害対策室
放射線療法……………	20	(特別寄稿)	
	田口耕太郎	胸膜中皮腫患者さんと ご家族に寄り添って思うこと……………	62
治療……………	22		アスベスト患者と家族の会連絡会 古川和子
	堀田勝幸	医師の立場から胸膜中皮腫患者さんと ご家族に寄り添って思うこと……………	64
緩和ケア……………	26		上月隼幸
	青江啓介	おわりに……………	66
看護師のできること……………	28		藤本伸一
	原 桂子・中川淳子		
さまざまな専門職による支援……………	30		
	原 桂子・中川淳子		

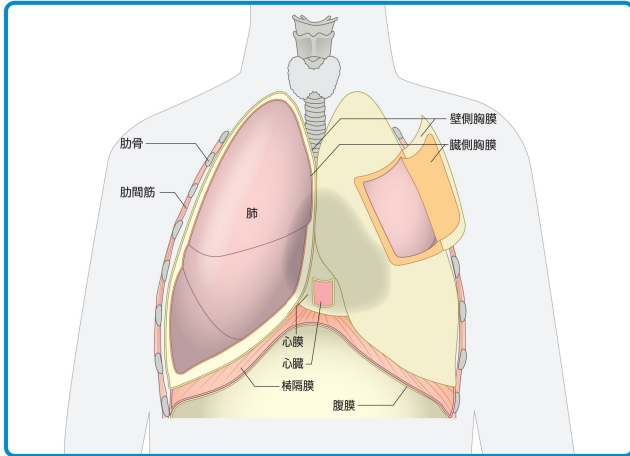
はじめに

この冊子を手にされたあなたは、ご自身ご家族、あるいは知人のどなたかが「胸膜中皮腫」と診断され、聞き慣れない病名に戸惑い、憤り、不安に感じられていることと思います。

胸膜中皮腫は、診断、治療共に難しい病気です。私たちは厚生労働省から補助金をいただき、より有用な治療法に関する研究に取り組んでいます。その中で患者さんやご家族から、症状、原因、治療法などについてもっとわかりやすい情報が欲しい、との声を多数いただきました。そこで今回、経験豊富な医師、看護師をはじめ実際に罹患された患者さんにもご協力いただき、患者さん、ご家族のためのハンドブックを作成しました。みなさまの治療、療養において、少しでもお役に立てれば幸いです。

岡山労災病院
藤本伸一





皮膚の下には脂肪や筋肉が存在します。脂肪や筋肉の内側には、肋骨、肩甲骨、背骨などの骨があります。骨や筋肉が、胸郭を造っています。胸郭の中には、心臓、左右の肺、食道や大きな血管などの重要な臓器が存在します。肺と心臓は、肺動脈と肺静脈で結ばれています。肺には、気管や左右の気管支を通して空気が出入りしています。心臓は、心膜という袋の中で拍動しています。胸部と腹部の境には、筋肉でできた横隔膜があります。

壁側胸膜は、胸郭の内側を覆う薄い膜です。臓側胸膜は、肺の表面を覆う薄い膜です。正常では、壁側胸膜と臓側胸膜は接しています。胸水はこの2枚の胸膜の間に溜まります。胸膜中皮腫は壁側胸膜から発生し、臓側胸膜に広がるといわれています。

(岡部和倫)

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。

(藤本伸一)

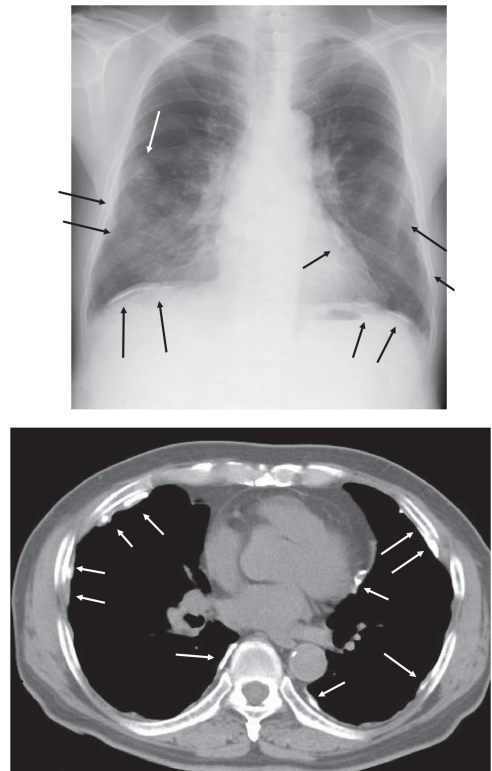
胸膜中皮腫の画像所見

中皮腫は約8割が石綿（アスベスト）吸入によって発症するとされています。ただ、職業性に吸入するような多量のアスベスト吸入のみで生じるのではなく、アスベスト工場の周辺に居住していたり、アスベストを吹付けてそれがむき出しになったような建物で生活していたり、アスベストをわずかに含有するような物品を用いたりといったような比較的少量のアスベスト吸入でも中皮腫が発生する場合があります。従って、自分にアスベスト吸入の自覚がない場合でも発生する可能性があります。またアスベストを吸入してから30年以上と長期間を経て発症することが多い病気です。現在はアスベストを吸入する機会はほぼないのですが、かなり以前に吸入したアスベストによって発症するため、今後とも長期間にわたり注意が必要となります。

胸膜プラークの画像

アスベストばく露があるかどうかをレントゲン写真やCTで判断する所見として、胸膜プラークがあります【写真1】。胸膜プラークは限局的な板状の胸膜肥厚で、本人の自覚の有無に関わらず、アスベストにばく露されて20年以上経過すると認められるようになります。従って、胸膜プラークがある方に原因不明の胸水を認めた場合、胸膜プラークがない方よりもさらに中皮腫に注意する必要があることになります。ただ、胸膜中皮腫になる方の半分程度には胸膜プラークが認められないので、胸膜プラークがないからといって中皮腫の心配が皆無ではないことも知っておく必要があります。

写真1. 胸膜プラーク



胸膜中皮腫のレントゲン写真

胸膜中皮腫の典型的な像は、片側の胸水と胸膜の凹凸が目立つ所見です。病気の進み具合によって凹凸の程度はさまざまです。進行すると片側全体に凹凸が目立ったり【写真2】、複数の腫瘤影を認めたり【写真3】というような悪性の胸膜の病気と一目で分かる所見を示しますが、早期病変の場合、胸水を認めるだけで一見悪性とは言えない例も見られます。胸水は、心不全や低栄養、感染による胸膜炎などさまざまな理由でたまりますが、原因がはっきりしない胸水を認めた場合は、初期の中皮腫かもしれないと考えて、アスベストばく露の有無を確認し、胸水を採って調べたり、さらには何らかの方法で胸膜を生検して中皮腫かどうか調べる必要があります。

(加藤勝也)

写真2. 胸膜全体に凹凸が目立つ胸膜中皮腫

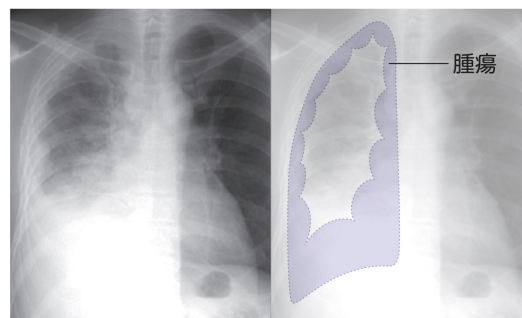
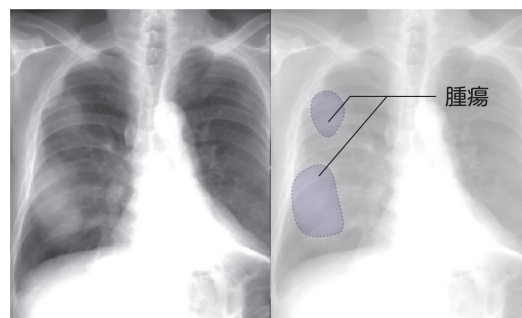


写真3. 複数の腫瘤影を認める胸膜中皮腫



胸膜中皮腫の診断

レントゲン写真やCTなどで胸膜中皮腫が疑われた場合、診断を確実なものにするために胸水や胸膜の腫れの一部をとって、顕微鏡で調べる検査（病理検査）を行います。ほかの病気でもよく似たレントゲン写真やCT画像になることがあるため、とても重要な検査です。

胸水細胞診

胸水がたまっている場合、まずその一部をとって顕微鏡で細胞を調べる「胸水細胞診」という検査を行います。

胸膜生検

胸膜中皮腫は胸水細胞診でしっかりと診断できることは少なく、多くの場合、胸膜の一部を採ってそれを顕微鏡で調べる「胸膜生検」が必要になります。全身麻酔あるいは局所麻酔を行って、胸腔鏡という内視鏡を胸の中に挿入し胸膜を直接観察して病気が疑われるところを採る「胸腔鏡下胸膜生検」が、診断にはよいとされています。また、CTやエコーで確かめながら針を刺して胸膜をとる「経皮的生検」という方法もありますが、調べたいところをうまく採れないこともあります。

胸膜生検で中皮腫細胞が見つかった場合、さらに細胞の型や特徴をよく調べて胸膜中皮腫のタイプを診断します。中皮腫は上皮型、肉腫型、その両者が混ざり合った二相型の3つに分けられます。中皮腫のタイプによって、治療の方針や効果にちがいが出ることがわかってきています。



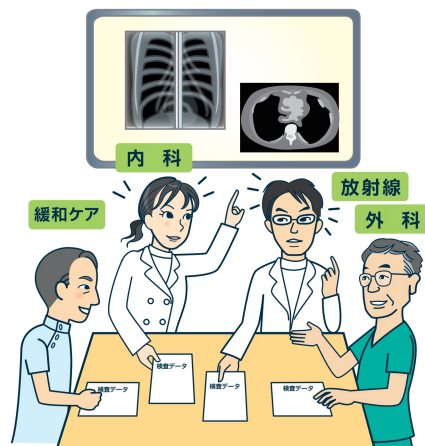
胸膜中皮腫の診断のために、胸腔鏡を使って胸膜の一部を採っているところ

中皮腫の顕微鏡診断は、熟練した病理医でも難しいことがあります。そのため、臨床医（内科医・外科医）、放射線科医、病理医が話し合っ、石綿ばく露の有無、画像の特徴やその経過、患者さんの症状などを参考にして慎重に診断を行っています。

胸膜中皮腫と診断されたら、それが体のどの部分にどのように広がっているかを調べて病期（ステージ）診断を行います。ステージと患者さんの体の調子によって、一人ひとりにあった治療を相談していきます。

*血液検査によって早期に中皮腫を発見するための腫瘍マーカーの研究も進められています。このハンドブックの「血中免疫マーカー開発の取り組み」を参考にしてください。

(小澤聡子)



血中免疫マーカー開発の取り組み

中皮腫はアスベスト曝露により引き起こされる中皮細胞の「がん」であることから、これまではアスベストの発がん性について多くの研究が成されてきました。しかし、身体の中では免疫細胞が生体を常時監視しており、アスベストばく露によって作られた異常な細胞を排除しようと免疫細胞が働きます（抗腫瘍免疫）。そこで、“中皮腫の発症には免疫機能の低下も関与するのではないか”と考えました。それらの考えに基づき、細胞培養実験や患者さんの末梢血の分析を行った結果、私達はアスベストへのばく露が引き起こす免疫細胞の機能低下を発見し、中皮腫患者さんの末梢血に免疫学的な特徴があることを明らかにしてきました。次に、その特徴の1つ1つの変化は小さいけれども、複数の数値を統合したスコアを算出できれば、それは中皮腫の早期発見につながる血中免疫マーカーになるのではないかと考えました。それらのマーカーは、必要なら何度でも検査を行うことができる上、また抗腫瘍免疫機能の指標であることから、中皮腫の早期発見を助けることが待たれます。実際、私達は患者さんの末梢血の包括的な免疫機能解析を行い、その結果、中皮腫患者さんの末梢血で

高値となるスコアを導くことに成功しました（特許取得済）。現在は、治療前後の末梢血における免疫学的特徴の分析を進めるなど、血中免疫マーカーの更なる改良に努めています。中皮腫の早期診断に繋がるマーカーを早く社会へ届けられるよう奮闘を続けます。

(西村泰光)



胸膜中皮腫の治療

胸膜中皮腫は非常に治療が難しい病気の1つです。おもな治療法には、外科療法（手術）、放射線療法、化学療法（抗がん剤治療）があります。治療法は、病気の広がり具合、進み具合（病期）や患者さんの年齢、体力、治療中の他の病気の状態などにより決定されます。

病変が胸膜以外には広がっておらず、リンパ節や他の臓器に転移がなく、すべての病巣を完全に切り切ることが可能であると判断される場合には、手術の対象となります。手術で病変を取り切ることが難しいと考えられる場合には、放射線療法や化学療法が行われます。

次ページ以降、それぞれの治療法について具体的に説明していきますが、たとえば手術で病変を完全に切除できたとしても、再発を来すケースが多く、また胸膜中皮腫に対する放射線療法や化学療法の効果は不十分であるため、胸膜中皮腫の予後は非常に厳しいのが現状です。

また胸膜中皮腫の患者さんは病気の進み具合にかかわらず痛みや咳、呼吸困難などさまざまな症状が出現します。胸水がたまって咳や息切れが強い場合は、チューブを胸の中に挿入して胸水を体外へ排出し、呼吸を楽にします。また、痛みが強い場合は消炎鎮痛剤やモルヒネ製剤などの鎮痛薬を用いて痛みを和らげます。このような、症状を和らげるための処置、治療は必要な場合にはいつでも行うことができます。

私たち医療従事者は、患者さんの検査結果や、これまでの臨床試験の結果などの根拠に基づいて治療法を提案しますが、治療法を決定して行くにあたっては患者さんのご希望や価値観は最大限に尊重されます。それぞれの治療法の利点あるいは短所など、わからないところは積極的に質問して、担当の医師、看護師やご家族とともに納得のいく選択をしていただければと思います。

(藤本伸一)



胸膜中皮腫の治療 外科療法

胸膜中皮腫の治療では、「手術が可能ならば、手術が望ましい。」とされています。手術には、胸膜外肺全摘術（EPP）と胸膜切除剥皮術（P/D）の2つの方法があります。どちらの手術も高度な技術が必要な上、患者さんにとって適切な手術方法を選択するのは容易ではありませんので、**経験豊富な呼吸器外科医を受診されることを強くお勧めします。**

胸膜とは

肺を覆っている膜で、**壁側と臓側の2種類の膜が重なる構造になっています。**壁側胸膜は、胸郭の内張りですが、心膜の表面や横隔膜の表面にも壁側胸膜が存在しています。臓側胸膜は、肺の表面を覆っている膜です。胸膜中皮腫は壁側胸膜から発生し、臓側胸膜、肺、横隔膜、心膜、胸郭などに広く進展するとされています。

胸膜外肺全摘術（EPP）

壁側胸膜、臓側胸膜と肺、横隔膜、心膜を切除し、人工の膜で横隔膜と心膜を再建する手術です。術後の放射線療法が可能です。中皮腫をより多く取り除くことができます。

胸膜切除剥皮術（P/D）

壁側胸膜と臓側胸膜を切除し、必要な場合に横隔膜や心膜を切除再建します。肺を温存しますので、心肺機能や全身状態がやや低下している患者さんにも実施できます。肺への悪影響があるので、術後の放射線療法はできません。

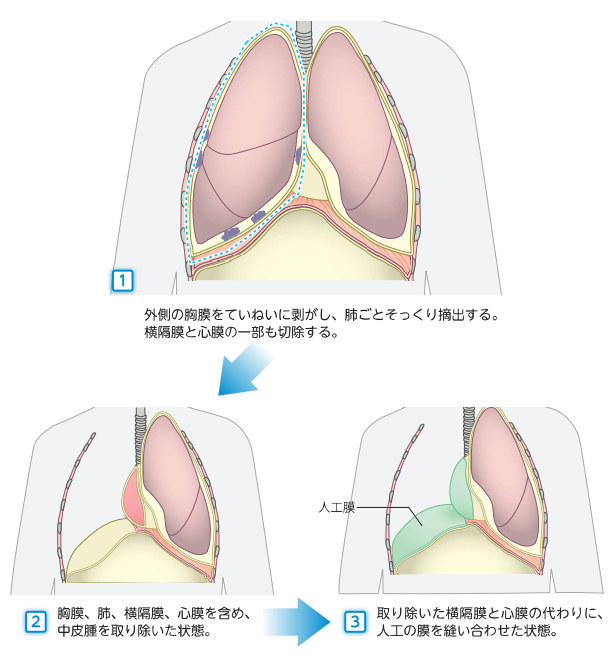
両術式の最大の違いは、肺の摘出です。**胸膜外肺全摘術（EPP）は肺を摘出しますが、胸膜切除剥皮術（P/D）は肺を摘出しません。**腫瘍の減量効果は、胸膜外肺全摘術（EPP）のほうが高いとされています。両術式の治療成績を科

学的に比較した研究はほとんどありませんので、経験豊富な呼吸器外科医の判断が重要です。

患者さんの健康回復とご家族の安心をお祈り申し上げます。

（岡部和倫）

胸膜外肺全摘術（EPP）



胸膜中皮腫の治療 薬物療法

お薬を使って全身のがん細胞に効果を発揮する治療である「薬物療法」には、一般に「抗がん剤（細胞障害性抗がん剤）」、「分子標的治療薬」、「免疫チェックポイント阻害剤」の3種類があり、いずれも薬剤を使って、がん細胞の増殖を抑える治療法となります。よって、病気を治しきる治療というよりはむしろ、進行を抑えながら少しでもよい状態を保つことを目指します。

抗がん剤には、主に細胞が分裂する増殖過程に作用してDNAの合成を妨げたり、その機能を障害することで、がん細胞の増殖を抑える働きがありますが、その抗がん剤を用いてがんを治療することを「化学療法」といいます。

これまで、胸膜中皮腫では「プラチナ製剤（シスプラチン）」と「代謝拮抗剤（ペメトレキセド）」と呼ばれる2種類の抗がん剤を組み合わせた併用化学療法が初回標準治療として用いられてきました。また、抗がん剤はがん細胞だけでなく、正常な細胞に対しても作用しますので、抗がん剤の投与量を増やすとがん細胞に対する効果は増強しますが、正常細胞への有害な反応（副作用）も強くなります。そのため、抗がん剤の投与量やスケジュールは、効果と副作用のバランスが最適になるよう臨床試験により厳密に検討されたうえで決定されていて、シスプラチンとペメトレキセドとの併用療法では、どちらの薬も点滴で投与され、3週間を1コースとして通常4～6コースで治療が行われます。

患者さんによっては、吐き気や食欲低下、貧血や感染症の併発などさまざまな副作用を伴いますが、治療効果と副作用には個人差があるので、慎重に評価を行いながら治療が行われます。

これらの初回治療（1次治療）の効果が得られなくなった場合に、胸膜中皮腫においては、免疫チェックポイント阻害剤であるニボルマブが2次治療以降の治療薬として検討されます。

私たちの体は、免疫機能が正常に働いている状態では、細菌やウイルスなどの異物が体内に侵入すると、それらを「非自己（自分でないもの）」と認識し、T細胞などの免疫細胞が攻撃します。しかし、がん細胞は、非自己と認識され

ないように免疫細胞にブレーキをかけ、免疫機能の攻撃から逃れていることがわかっています。そのがん細胞による免疫細胞へのブレーキを解除し、患者さん自身にもともとある免疫により、がん細胞への攻撃力を高める治療法を「がん免疫療法」といい、そのT細胞にかけられた免疫のブレーキを解除する働きがある薬剤を、「免疫チェックポイント阻害剤」といいます。

さらには、多くの種類のがんで、免疫チェックポイント阻害剤は抗がん剤（細胞障害性抗がん剤）よりも有効性が高いことが臨床試験で科学的に証明され、胸膜中皮腫に対するがん免疫療法では、2種類の異なる免疫チェックポイント阻害剤を組み合わせたニボルマブ・イピリムマブ併用療法が、切除不能悪性胸膜中皮腫の初回治療として、2021年より保険診療の対象となりました。

ニボルマブは「PD-1」、イピリムマブは「CTLA-4」と呼ばれるT細胞のアンテナにそれぞれ結びつくことで、抑制信号をブロックし免疫のブレーキを外すことで、T細胞が妨害を受けることなく、再びがん細胞を攻撃できるようにする免疫チェックポイント阻害剤で、2種類を組み合わせることで、がんに対する攻撃力をさらに高め、より効果的な治療効果を得られることが期待されています。

シスプラチン + ペメトレキセド 種 類：抗がん剤 副作用：吐き気、食欲低下 貧血、感染症など	ニボルマブ + イピリムマブ 種 類：免疫チェックポイント阻害剤 副作用：間質性肺炎 甲状腺や下垂体等の機能低下 大腸炎、皮膚炎、肝炎、脳脊髄炎など
---	--

効果と副作用を見ながら慎重に行います



ニボルマブ・イピリムマブの治療スケジュールは、ニボルマブは2週間ごとに1回投与する方法と、3週間ごとに1回投与する方法の2種類ありますが、どちらの方法でも、イピリムマブは6週間ごとに1回で、ニボルマブもイピリムマブも点滴で投与されます。

免疫学の急速な進歩により、免疫チェックポイント阻害剤を用いた免疫療法はがんに対する有力な治療法となりましたが、その一方で、抗がん剤（細胞障害性抗がん剤）や分子標的治療薬と同様、すべての患者さんに有効な治療ではなく、急激にがんが進行する場合があります。また、免疫に関連した副作用（間質性肺炎、甲状腺や下垂体などの機能低下症、大腸炎、皮膚炎、肝炎、脳脊髄炎など）を起こすこともあり、化学療法と同様に、治療効果と副作用には個人差があるので、慎重に評価を行いながら治療を行わなければなりません。

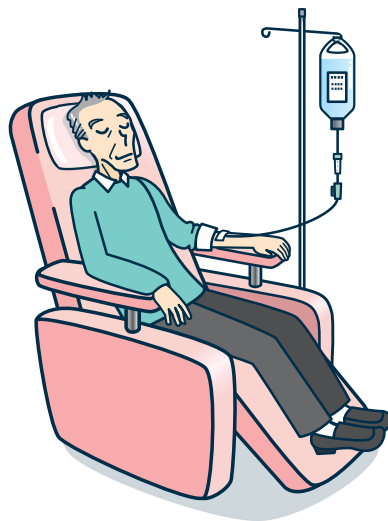
尚、がん細胞にドライバー遺伝子変異といわれる遺伝子変異や融合遺伝子を有する場合、ドライバー変異の部分を阻害することで、がん細胞の増殖を効率的に抑えることが出来る薬剤が、「分子標的治療薬」であり、がん細胞だけをピンポイントでねらい撃ちするため、大きな副作用なしにがんを抑える効果が期待されています。一部の白血病や肺がん、乳がんなどに対しては分子標的療法の効果が確認されていますが、胸膜中皮腫に対してはこれまでのところ有効な「分子標的治療薬」は見い出されていません。

一方、がんが進行する際には、栄養や酸素が必須であり、がん自体が新たな血管を次々と作りながら栄養の確保を行っています。この働きを「血管新生」といいますが、この働きを抑えることによって、がんを兵糧攻めにし、進行を抑える薬剤を「血管新生阻害剤」といいます。

ベパシズマブやラムシルマブという薬剤は、血管新生を阻害し、がん細胞の増殖を抑えます。ベパシズマブは、先のシスプラチンとペメトレキセドの2剤併用療法に上乗せして用いられ、ラムシルマブは代謝拮抗剤と併用することで

胸膜中皮腫に対して有効である、との報告が海外から出され、現在、我々も血管新生阻害剤の中皮腫に対する可能性を検討しています。

（栗林康造）



胸膜中皮腫の治療

放射線療法－術後再発予防と患部の疼痛軽減－

胸膜中皮腫に対する治療は外科療法・化学療法・放射線療法を組み合わせで施行されています。胸膜中皮腫に対する放射線療法には代表的な下記の2つの方法があります。

- ①根治手術が可能な胸膜中皮腫の場合には術後の再発予防を目的とした放射線療法
- ②根治手術が困難な胸膜中皮腫の場合は腫瘍を縮小させたり、疼痛軽減を目的とした放射線療法

以下に2つの放射線療法について詳しく述べます。

①術後再発予防のための放射線療法

根治手術（胸膜外肺全摘術など）後の症例で局所再発予防を目的とした放射線療法が施行されています。照射部位は患側（病気があった側）の胸壁全体に対して放射線を照射します。照射する量は45～54グレイを25～30分割して照射するのが標準的です。放射線を照射する範囲は首の付け根からへその位置くらいまでの上半身半分となります（図1）。照射範囲をサイズで述べると縦40cm×横25cmくらいになります。照射範囲に気管、食道や骨（骨髄・脊髄）などの重要な臓器が含まれており、それらの臓器が耐えられる放射線の量が限られているために腫瘍に対する治療としては十分な量が施行できない症例もあります。

放射線療法の期間中は放射線食道炎（嚥下困難、吐き気）や骨髄抑制（貧血、免疫力低下）が出現しやすく、治療を中断することもあります。

②疼痛軽減のための放射線療法

根治手術困難な患者さんや術後に再発してしまった患者さんにも放射線療法

を行う場合があります。これが患部の疼痛軽減を目的とした放射線療法です。部位は患部に絞って施行します。照射範囲をできる限り狭くすることにより副作用の軽減をはかります。30グレイを10分割する照射が標準的です（図2）。腫瘍の縮小と疼痛の軽減が期待できます。患者さんの全身状態、腫瘍のサイズにもよりますが、多くの患者さんに適応があります。また骨に転移している場合も転移巣に放射線を照射することで、疼痛の軽減が期待できます。この場合は転移巣に絞って照射し、7×7 cm程度の範囲に30グレイを10分割する照射が標準的です。

2つの代表的な放射線療法について述べました。胸膜中皮腫に対する治療法として放射線療法は有効ですが、施行には手術や化学療法を含めた総合的な判断が必要となるため、胸膜中皮腫の治療経験が豊富な施設を受診されることをお勧めします。

（田口耕太郎）

図1. 全胸郭照射

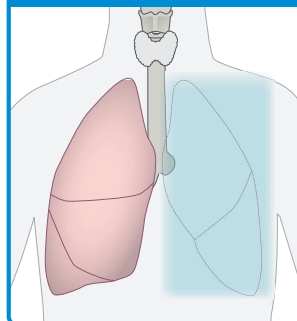
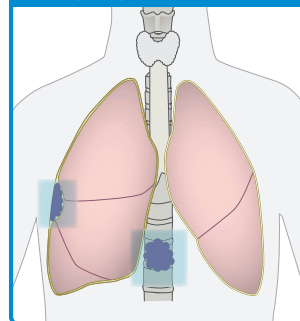


図2. 限局照射



治 験

胸膜中皮腫は治癒（治しきること）が難しい病気であり、現在承認されている抗がん剤や免疫療法薬に加えて、新薬を開発していくことが求められます。新薬が広く国内の病院で使われるようになるには、その新薬（くすりの候補物質）が本当に患者さんにとって真に安全であり、かつ、有効であるかのデータを得る必要があります。なぜなら、患者さんへ実際に用いたデータがなければ、国はそれを本当にくすりとして認めてよいかどうかの審査ができないからです。つまり、新薬の開発には、患者さんの協力が必要不可欠です。

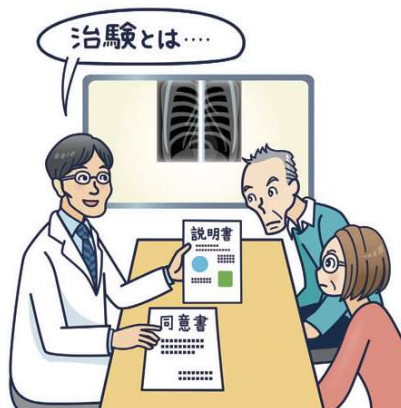
新しい「くすり」を開発するためには、可能性のある候補物質を対象として、試験管の実験や動物実験により、病気に効果があるかどうかをまず調べていきます（非臨床試験といいます）。その上で、健康な人や患者さんの協力をいただき、人での副作用（安全性）と効き目（効果）を慎重に調査します。一般に、細胞や動物ではなく、人を対象として、とある物質の効き目や副作用を検討す



る試験を「臨床試験」といいます。その中でも特に、「くすりの候補」を用いて国の承認を得るための成績を集める臨床試験を、「治験」と呼びます。

「治験」は厚生労働省が定めた決まり（医薬品の臨床試験の実施の基準：GCP）に従って厳密に病院で行われます。

健康な人や患者さんが治験へ参加されるときにとっても大事なものは、担当医からの「治験」に関する十分な説明をご自身でよくお聞きになり理解した上で、ご本人自らの考えにより「治験」に参加するという一連の流れです。これをインフォームド・コンセントといいます。医師から、治験の目的、方法、治験に参加しない場合の治療法、「くすりの候補」の特徴（予測される効果と副作用）などが書かれた「説明文書」を手渡され、その内容が詳しく説明されます。



治験に参加するかしないかは、だれからも強制されることなく、ご自分の意思で決めてください。説明を受けたその場で決めず、説明文書を持ち帰ってご家族に相談してから決めることもできます。参加することに同意される場合は、「同意文書」に患者さんと治験を担当する医師が自筆でそれぞれ署名します。この時点から治験に関わる全ての診療行為（研究的な行為）が始められることになります。同意文書の控えと説明文書は患者さんに渡されます。参加していただいた患者さんの人権及び安全は最大限に尊重され、患者さんの名前や住所、電話番号などプライバシーは厳格に守られます。

治験では、3つの段（相またはフェーズ）があり、順番に各段階での安全性や有効性を確認しながら開発を進めます。



治 験

第1相(フェーズ1)

少人数の患者さんで、少量から少しずつ「くすりの候補物質」の投与量を増やしていき、安全性や適切な投与量について調べます。

第2相(フェーズ2)

少人数の患者さんで、有効性、安全性を探索的に調べます。

第3相(フェーズ3)

多数の患者さんで、有効性、安全性を確認します。

これらの「治験」に参加された患者さんから得られた診療情報は、厚生労働省に提出する承認申請のための資料になります。

（堀田勝幸）



胸膜中皮腫の治療 緩和ケア

胸膜中皮腫は、胸水だけあるいは腫瘍がそれほど進展していない時期は、息切れや咳嗽が主な症状です。腫瘍が胸壁に浸潤してくると胸・背中への痛みが出現するようになり、さらに進行すると全身倦怠感や体重減少などが起こります。発熱を呈することもあります。最近は緩和ケアが普及・発展していますので、きちんとした治療を受ければ症状は改善され、生活の質（QOL）を保つことができます。胸や背中への痛みがある場合は、治療の最初の段階から緩和ケアを受けることが大切です。



胸や背中への痛み

胸や背中への痛みは、胸膜中皮腫が胸壁や胸の神経へ広がるためにおこります。持続的に痛み、しだいに増強していくのが特徴ですが、モルヒネなどの鎮痛薬で抑えることができます。最近は貼り薬も普及しています。放射線療法が有効なこともあります。モルヒネなどの鎮痛薬の内服が困難な場合、貼り薬や持続皮下を注射を用いたり、背中から硬膜外麻酔の痛み止めなどを用いることがあります。

息切れ（呼吸困難）や咳

息切れや咳は、しばしば胸水がたまることから生じます。また、腫瘍が胸腔に広がり、肺が十分に拡張しなくなることによっておこることもあります。

胸水がたまって息切れが出る場合には、胸水がたまらないように胸膜癒着術を行うことがあります。呼吸困難や咳の症状が進むとコルチコステロイドやモ

ルヒネ、抗不安薬などを用います。低酸素血症を来す場合には酸素吸入療法を行います。



酸素吸入療法

酸素吸入療法は、吸気酸素濃度を高め、体内に十分な酸素を供給する治療法です。在宅では酸素濃縮器や携帯型酸素ボンベから、鼻カニューレなどで酸素を吸います。

発熱

発熱で不快なのは高熱そのものよりも、体温の上がり下がりによる悪寒や発汗です。解熱剤で体温の上昇を抑えるなどの処置がとられます。一般的に発熱時はクーリング、悪寒時は保温が好まれますが、患者さんの気持ちの良いほうと選ぶとよいでしょう。水分の補給も大切です。

全身倦怠感

全身倦怠感、病気のものや手術・化学療法による肉体的負担・薬の影響・不安、貧血、食欲不振など、さまざまな要因が積み重なって生じます。気分転換をうまくはかることをはじめ、ヨガなどのリラクゼーション、点滴による栄養補給、生活リズムの改善、抗うつ薬やコルチコステロイドを用いることがあります。

緩和ケアを行う医師

以前に比べると緩和ケアの知識や技術は普及しています。中皮腫の主治医がそのまま行うことはもちろんありますが、在宅診療に通じた地元のホームドクターにお願いするのもひとつの方法です。症状のコントロールが難しい場合は、緩和ケア専門医に相談することも考えられます。緩和ケア専門医がわからないときはがん相談窓口・地域連携室などにおたずねください。（青江啓介）

看護師のできること

看護師は、患者さんやご家族の「いつもそばにいるスタッフ」です。患者さんやご家族が抱えている問題や思いをうかがったり、医師との面談時に同席して会話をサポートしたり、さまざまな専門スタッフとの調整役を担うなどのケアを行います。胸膜中皮腫に関しては、以下のような時に支援いたします。

胸膜中皮腫について知りたい時

患者さんが知りたいと思う、胸膜中皮腫についての正しい情報はまだ不足しています。その一方でインターネットによる情報があふれている現状では、「情報が本当に正しいかどうか」の判断が難しい場合があります。看護師は主治医とともに、適切な情報を提供し、わかりやすく説明します。

セカンドオピニオンを受けたい時

診断期に限らず、診断や治療方針について迷った時には、セカンドオピニオンを受けることも有益です。他の医師の意見を聞くことで、その後の治療方針の決定が円滑に進むこともあります。「先生に申し訳ない」とする必要はありません。セカンドオピニオンを受けるためには、胸膜中皮腫の治療経験の多い医師に、紹介状や胸部CT画像などを持参する必要があります。セカンドオピニオンを考えた時には、主治医や身近にいる看護師にご相談ください。

痛い、しんどい、眠れないなど、身体が辛い時

胸膜中皮腫が進行すると、呼吸困難や痛みが出現します。また不安で眠れないこともあるかもしれません。これらの辛い症状を解決するために、遠慮なくご自分の状態を看護師に伝えてください。看護師は患者さんやご家族のお話をよく聞き、話し合いながら主治医と一緒におくすりを使ったり、心身のリラックスや姿勢の工夫など、あらゆる手段を使って、症状を和らげるようお手伝いします。

気持ちが辛い時

胸膜中皮腫と診断された時から、患者さんやご家族は、治療に対する不安や、「なぜ自分が」という落ち込んだ気持ちになります。つらい気持ちを誰かに伝えることが、今日を乗り切る第一歩になります。一人で抱え込まず、ご家族や信頼できるご友人、もしくはいつでもそばにいる看護師にご相談ください。

主治医にうまく質問が出来ない時

患者さんやご家族にとって、主治医に質問をしたり、希望を伝えるのは勇気があるものです。どのように伝えたらよいか迷う事もあると思います。そんな時は、まずは身近にいる看護師にご相談ください。どのように質問したらよいのかと一緒に考え、主治医との面談時に同席して会話をサポートします。



胸膜中皮腫患者さんが受けられる支援制度について知りたい時

退院後にケアが必要な患者さんには訪問看護、家事の手伝いが必要な患者さんにはヘルパーなどの支援があります。また、お仕事によって病気になった患者さんは労災補償を受けたり、そうでない患者さんは石綿健康被害救済制度を利用することができます。これらの支援を受けるために必要な手続きについて、看護師は、医療ソーシャルワーカーなどの専門スタッフに連絡をとり、患者さんが必要な支援制度を受けられるように働きかけます。

患者さん同士の支え合いの場を知りたい時

療養を行っていく中で、同じような立場の患者さんと話したいと思う方もいらっしゃると思います。同じ病気を経験している患者さんとの関わりは、同じような悩みを分かち合うことができますし、病気と向き合うヒントが得られることもあります。また自分の体験が、ほかの患者さんの療養の支えになることもあります。しかしながら胸膜中皮腫患者さん同士が支え合う場所が少ないのが現状です。全国の胸膜中皮腫患者さんが集う患者会の情報などは、インターネットや病院内にあるがん相談支援センターなどで得られます。わからない場合は看護師にご相談ください。

ご家族の心が辛い時

胸膜中皮腫と診断された患者さんのご家族は、さまざまな形で患者さんを支えるだけでなく、ご家族ならではのご苦労を経験します。看病をしつつ、ご自身の仕事や家事も行わなければなりませんし、患者さんや人にはいいづらい悩みを抱えることもあります。ぜひ看護師に相談してください。話すことで気が楽になるかもしれませんし、看護師は専門的な立場から問題解決の方法をご提案します。

（原 桂子・中川淳子）

さまざまな専門職による支援

さまざまな専門スタッフが患者さんご家族を支えています

胸膜中皮腫と診断され、治療から療養生活、社会復帰に至るまで、さまざまな専門スタッフが患者さんご家族を支援します。

医師

内科医・外科医のほかにレントゲンなどの画像診断や放射線治療を行う放射線科医、細胞や組織などから病気の診断などを行う病理医、心のケアをする精神科医や心療内科医、痛みや息苦しさなどの症状を軽減する緩和ケア医などが、患者さんの状態にあわせて対応します。医師はそれぞれの専門的知識をもとに診断や治療を行います。

看護師

病院のほかに、ご自宅でも療養のお世話や医療処置などの看護を提供します。看護師の中にはがんや緩和ケアなどの専門的な知識や技術を持つ専門看護師や認定看護師もいます。

薬剤師

治療薬の説明や、痛みなどの症状をやわらげるためのくすりについての助言や指導を行います。

医療ソーシャルワーカー

仕事や医療費など経済面での問題、社会的サービスや在宅療養を受けるための相談に応じています。

リハビリテーション専門職（理学療法士、作業療法士など）

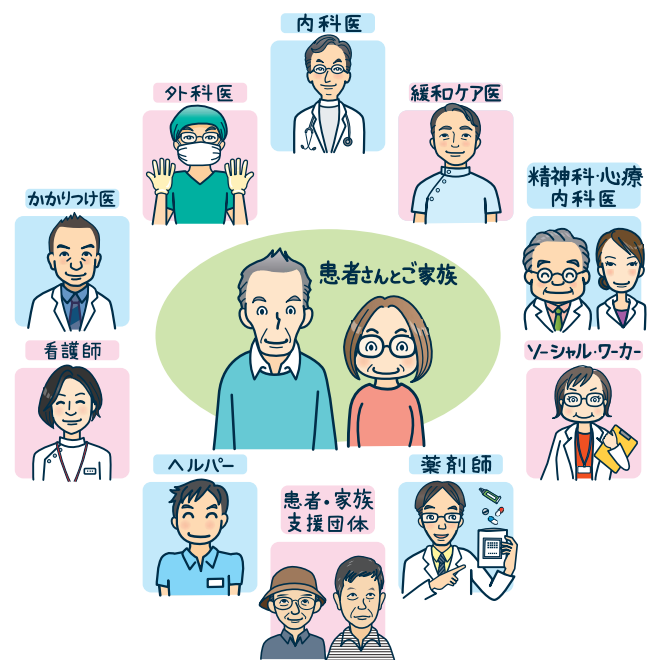
患者さんの自立を助け、安全な日常生活を維持するための訓練を行います。

管理栄養士

食事の献立や味付けの工夫などの助言を通じて、食生活に関わる問題に対応します。

カウンセラー（臨床心理士）

中皮腫と向き合う中で生じる心のつらさ（不安、うつ状態など）について、専門的に支援します。



(原 桂子・中川淳子)

30

31

在宅医療・在宅療養について

最近では胸膜中皮腫と診断されても、治療目的の入院期間が短くなり、外来での通院治療を行う事も多くなっています。また最期の時間を含め、出来るだけ長く、住み慣れた自宅での療養を選ぶ人が増えています。今すぐに必要ないかもしれませんが、在宅での療養生活を支援してくれる制度や施設・スタッフについてお話します。



1. 在宅医療・在宅療養にはこんなメリットがあります

在宅療養・療養のメリット

- ①ご家族と一緒に過ごすことができます
- ②住み慣れた環境で療養を行う事で自分らしい生活を送ることができます
- ③病院での生活よりも気持ちが安らぎ、痛みが軽減したり、よく眠れるようになったり、食欲が増すなど、良い効果も期待されます

しかし、このようなメリットを引き出す為には、患者さんやご家族が過ごしやすいよう環境を整えていく必要があります。

2. 在宅医療・在宅での療養環境を整える為には

自宅を安心して療養できる環境に整える為には、支援してくれる制度や施設などを活用することができます。

介護保険制度

在宅での療養を始めるにあたっては、ご家族以外の方の助けやベッドなどの介護用品などが必要になる時があります。そのような時に活用出来る支援の一つに介護保険制度があります。制度の対象になるのは①65歳以上の人、②40～64歳の人で医師が「末期がん」と診断した場合です。サービスの内容は介護度によって異なります。詳しいことは、市区町村の介護保険担当課や近隣の地域包括支援センターにお尋ねください。

在宅支援してくれる施設・職種

在宅での療養には医療・介護・福祉のさまざまな施設の人がチームとなり関わってくれます。主な職種は在宅医、訪問看護ステーションなどの看護師、介護保険制度が利用出来る場合ケアマネジャーやヘルパーなどです。それぞれの役割を紹介します。

32

33

在宅医

定期的に自宅に訪問診療し、症状の緩和のために点滴を行ったり、必要なくすりの処方や緊急時などに対応してくれます。訪問診療をおこなう病院や診療所、24時間対応してくれる在宅療養支援診療所の医師や以前からよく知っている「かかりつけの医師」が在宅医となる場合もあります。

在宅療養支援診療所

在宅で療養している患者さんやご家族の求めに対し、医師や看護師が24時間体制で応じ、必要な場合には訪問診療や訪問看護を行う診療所のことです。他の医療機関や訪問看護ステーションと連携して緊急時に対応する他、ケアマネジャーと連携して医療サービスと介護サービスの調整なども行います。

訪問看護

看護師が通院や外出が困難な患者さんの自宅を訪問して在宅医との連携のもと療養の世話や、医療処置、介護や看護に関する相談などを行うサービスを「訪問看護」といいます。この訪問看護を提供する施設を「訪問看護ステーション」といいます。

ケアマネジャー

介護認定を受けた要介護者やそのご家族からの相談に応じて介護保険サービスのプランを立案したり、介護サービス提供者や施設との連絡や調整を行います。

訪問介護

ヘルパーが在宅で療養している患者さんの自宅を訪問して日常生活の介助や家事などの援助を行います。

現在、ここに挙げた施設・職種以外にも、出来る限り住み慣れた地域で自分らしい生活が続けられるような支援サービスが充実してきています。まずは病院の相談窓口や地域連携室、地域包括支援センターなどを活用して情報を集めてください。

(原 桂子・中川淳子)



胸膜中皮腫と QOL (生活の質)

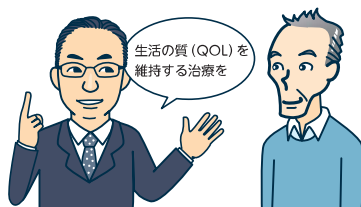
QOLとは英語のQuality of Lifeの略で、日本語で「生活の質」と訳されることもあります。しかし、英語のLifeには「生活」以外にも「人生」、「生命」などの意味もあるように、QOLは生活だけに限らないもっと広い概念です。そのため、QOLとアルファベットでそのまま表示されることも増えているので、ここではQOLという用語を使います。

QOLの定義

国際連合の専門機関である世界保健機構（WHO）は健康を「完全な身体的、精神的および社会的福祉の状態であり、単に疾病または病弱の存在しないことではない」と定義しています。QOLについて世界共通の定義はまだありません。しかし、一般的にはそれぞれの個人が、上記の健康の定義をどれだけ満たしていると感じるかを示したものとされています。つまり、医療に関連するような身体的困難（痛みや動きにくさなど）、精神的困難（不安や辛さなど）だけでなく、社会的不安（人とのつながり、経済的問題）などについても、どの程度あるかを示したものになります。そのため、QOLの評価のときはいろいろな指標を組み合わせる総合的に判断します。QOLは本人がどう感じたかという主観的な事柄ですので、他人が見て推測するQOLと、本人が感じるQOLは異なる場合があります。こうした主観的な事柄を客観的かつ科学的にとらえるため、手順に従って検証された質問紙を使って計測します。

がん治療での QOL

近年、がんの治療でQOLが重視されるようになってきました。以前はがんを治療して寿命を延ばすことのみが重視され、つらい症状や副作用・後遺症な



どはあまり考慮されませんでした。しかし、現在ではできるだけQOLがよい状態を長く続けることを目標に治療を計画することが一般的です。がん治療の進歩により副作用の少ない治療が選べるようになったこと、痛みなどのつらい症状を抑える緩和治療が発達したことなどで、QOLを考えた治療ができるようになりました。

胸膜中皮腫の治療では、特にこのQOLが重要です。胸膜中皮腫では体の大きさや食欲不振などの多くのがんで一般的な症状もありますが、胸膜という場所にできるがんの特性から、息苦しさや痛みなどの生活に大きな影響を与えるつらい症状が出やすいからです。また、胸膜中皮腫は未だに治療の難しいがんです。そのため完治しない人も多くいますし、手術などの治療も大がかりになることが多く、後遺症が残ることもあります。そのため、胸膜中皮腫になった後の人生をできるだけQOLのよい状態で長く過ごすことを目指した治療が考慮されます。

(尾瀬 功)



石綿（アスベスト）と胸膜中皮腫

(1) 石綿（アスベスト）とは

アスベストとは繊維性ケイ酸塩鉱物の総称で、蛇紋石族のクリソタイル（白石綿）と角閃石族のクロシドライト（青石綿）、アモサイト（茶石綿）、トレモライト、アクチノライト、アンソフィライトがアスベストと呼ばれています。アスベストは耐熱性に



アスベスト原石



優れ、絶縁性、断熱性、防音性に富み、なおかつ安価であるため広く使用されてきました。用途は建材、ガasket、プレーキライニングやクラッチ板などです。日本では戦後の経済発展によりアスベストの輸入は増加しましたが、発がん性が明らかになり、欧米各国では禁止されました。そのため日本でも2006年には一部を除いて禁止となり、2012年には完全禁止となりました。胸膜中皮腫の発がん性が最も強いのはクロシドライトでクリソタイルの発がん性を1とした場合に500倍です。

(2) アスベストばく露の経路とばく露の種類

アスベストは長い繊維でも非常に細くなるため、鼻や口から吸入され、気管支を通じて肺胞腔内に沈着して長い間滞留しますが、その一部はリンパの流れなどに乗って胸膜腔へと運ばれ、長い潜伏期間を経て胸膜中皮腫が発生します。アスベストばく露の形態には職業性ばく露、家庭内ばく露、近隣ばく露があります。通常、職業性ばく露が最も高濃度ばく露ですが、家庭内ばく露や近隣ばく露のような比較的低濃度ばく露によっても胸膜中皮腫は発生します。

(3) 胸膜中皮腫とアスベストばく露及びその他の原因

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。

(4) アスベストばく露の医学的所見

過去にアスベストにばく露したことを示す医学的な所見として、胸膜プラークとアスベスト小体あるいはアスベスト繊維があります。胸膜プラークは胸部レントゲン写真やCTで確認できます。CTでも検出できないような薄いプラークであっても肉眼的には容易に確認できます。アスベスト小体は肺組織や気管支洗浄液などを光学顕微鏡下で確認し、アスベスト繊維は電子顕微鏡でその数を計測し、金属分析によってその他の繊維との鑑別や種類を確認します。

(岸本卓巳)

中皮腫を生きぬくために

現時点では、中皮腫を完全に治す治療法はありません。医師から「治療法がない」と告げられ、中皮腫患者さんとご家族は絶望します。しかし、完治できなくても、患者さんとご家族の助けになる治療やケアがたくさんあります。良い医師や看護師と出会って、支援してもらいましょう。

告知について

患者さんに病名を告げないでほしいというご家族もいます。しかし、中皮腫はさまざまな症状を引き起こしますので、いずれ患者さんは自分が重篤な病気だと気づいてしまいます。ご家族と医師が真実を隠せば、患者さんは混乱し、誰を信じていいかわからなくなり、気持ちを打ち明けられなくなります。つらくても、患者さんに真実を告げて、つらい気持ちや治療への希望を話し合い、ご家族、医療チームが一丸となって、患者さんと一緒に中皮腫と戦う決定や準備をするほうが良いと思います。

心のケア

中皮腫は、心にも影響を及ぼす病気です。完治しないことへの絶望や自分に過失がないのに病気になった怒りから、うつや不眠になる方もいますし、病気をどうしても受け入れられない方、ご家族に怒りを向けてしまう方もいます。このような場合は、精神科医や心療内科医による治療が必要です。適切な治療やカウンセリングは患者さんのつらい気持ちを和らげることができますので、ぜひ主治医に相談しましょう。同じ病気の患者さんと気持ちを共感しあうことも助けになります。

最期の時について話し合う

患者さんと死の準備について話し合うのは難しいし、つらいことです。しかし、患者さんが最期まで良い時を過ごすため、患者さんの懸念を解決するため、

ご家族と患者さんと話し合う必要があります。中皮腫は症状が進むと一気に状態が悪化して、ますます最期の時の準備について話すことが難しくなります。どこで誰と最期の時を迎えたいか、相続のこと、家計のことなど、いつか話しておきたいことを先延ばしにせず、勇気を出して話し合ってみてください。ご家族を動揺させたくなくて患者さんが話を切り出せないこともあります。患者さんがご自分の死後のことを心配していると感じたら、ご家族は、話をする機会を作ってあげてください。つらい話し合いですが、患者さんとご家族が心を打ち明ける機会になります。最期の時の準備について話し合った後に、患者さんがご家族にとって生涯の宝となる思いやりの言葉を伝えあえたという話をよく聞きます。



ご家族のケア

中皮腫で闘病されている患者さんを支えるご家族も、悩み、苦しみ、そして疲れ果てるものです。ご家族が燃え尽きないように、相談できる人や患者さんのケアを助けてくれる人やサービスを見つけましょう。

患者さんが亡くなった後のこと

石綿（アスベスト）被害によってご家族を亡くされたご遺族は、悲しみが深いことから、カウンセリングが必要になる場合があります。遺族会などで、同じ悲しみを抱えながらも、人生を歩んでいるご遺族と出会うことも、これからの人生を歩む勇気と希望をもたらしてくれるでしょう。

(ヘレン・クレイソン／和訳 長松康子)

病気の治療を受ける時期から、毎日の暮らしやこれからの人生について考える

「人生会議」とは、もしものときのために、あなたが望む医療やケアについて前もって考え、家族等や医療・ケアチームと繰り返し話し合い、共有しておく取り組みのことです¹⁾。大きな病気になると、治療のことで頭が一杯になる上、常に病気や治療の辛さがついてまわり、患者さんやご家族は心も体も疲弊してしまいます。そのような中でも、少しずつ、自分らしい生き方や死の迎え方を考え、自分の希望を周囲の人々に相談しながら、自分らしい生活を送ることが「人生会議」の目的です。あまり難しく考えず、自分にとって大切な時間は何か、どんなことをしたいか、身近な毎日の暮らしから考えてみるとよいでしょう。

明石さんの「人生会議」

明石さんは、長年、会社員として働いていました。特に、若いころは、忙しく働いて、家族を支えてきました。65歳で会社を定年退職した後は、地域活動に参加し、子どもの見守りボランティアなどをして近隣の人に慕われ、妻の有子さんと穏やかな生活を送っていました。

ある日、少し早く歩くと呼吸が苦しくなりました。息苦しさはその後時々現れ、微熱や咳、だるさが出るようになったので近医を受診したところ、胸水がたまっているといわれました。すすめられた専門病院で胸膜中皮腫との診断を受けました。すぐに入院し、化学療法を受けることになり、1クールが終了して退院になりました。

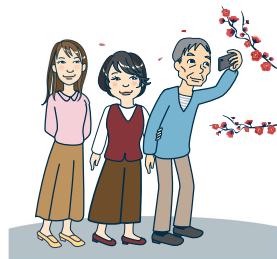
体調が戻った頃、医師と担当の看護師から、妻と娘の聖子さんと一緒に今後の治療計画について説明を受けました。その内容は、「今後しばらく化学療法をしながら経過を見ますが、痛みや息苦しさなどの症状が悪化した場合は、緩和ケアで症状を和らげる治療をしましょう。」というものでした。また看護師は、

「毎日の生活も大切にしてください。体調の良い時に、これから自分の人生をどう生きていきたいか、どんな生活をしていきたいかについて、みんなで話しあっていきましょう。」と声をかけました。

明石さんは、病気を治すことに無我夢中だったので、これからどんなふうに通うかなど、考えている余裕はありませんでした。「死にたくないなあ」とは漠然と思っていたのですが、自分の死についてこんなに意識したことはありませんでした。もしかすると考えないようにしていたのかもしれませんが。絶望する明石さんにご家族に主治医は、「中皮腫はやっかいな病気なので、治ることだけを目指にすると、体も心が先に疲弊してしまいます。中皮腫の治療と同時進行で、痛みができた時の治療の準備をし、ご家族と充実した毎日過ごすことが、この病気と闘うための戦略なのです。」といいました。

自宅に戻ってから、明石さんは久しぶりに病気以外のことを考えました。忙しかったころは毎日の生活に追われて、人生のことを振り返る余裕はありませんでした。明石さんは、いろんな場所に行って、自然の写真を撮るのが趣味でした。今はそんな元気もありませんが、これまで撮ってきた写真の整理をして、自分の人生の歩みをまとめてみたいと思いました。幸い、体力は回復傾向にあり、気分の良い時ならできそうです。有子さんと聖子さんも賛成し、一緒に手伝ってくれることになりました。

その後、しばらく化学療法を続けましたが、副作用が強く、十分な治療効果も見られませんでした。明石さんにご家族は主治医と相談して、少し弱い薬を使いながら、経過を見ていくことにしました。このころから胸に痛みを感じるようになりました。主治医は、「中皮腫の痛みは緩和ケアの専門です。緩和ケア病棟やホスピスもいいで

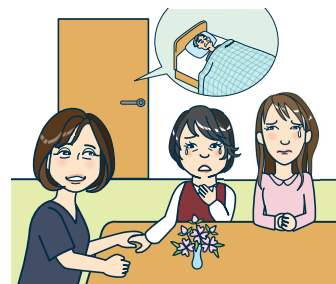


すが、在宅緩和ケア医と訪問看護師に自宅に来てもらい、薬の処方や体調のチェックをしてもらうこともできます。考えてみてください。」といいました。明石さんは、「緩和ケアなんて治療をあきらめるみたいで嫌だ。それに、まだ動けるのに在宅ケアを受ける必要などない。」と思いましたが、通院や入院をするよりも、できるだけ家族と家で過ごし、写真の整理などを続けたいと思い、思い切って在宅医療を受けてみることにしました。ご家族もそれに賛成しました。在宅ケアの医師や看護師は、病院の主治医と連携体制をとっており、希望すれば主治医の病院に入院もできるということも、明石さんの安心材料になりました。

明石さんは、往診医に薬を処方してもらいながら、比較的元気に過ごしました。自宅で家族と時間を過ごし、近くへ写真を撮りに出かけ、アルバムの整理ができる生活に、安堵感を抱いていました。アルバムを整理する中で、有子さんと聖子さんと昔話をするのも楽しい時間でした。聖子さんが小さいころ、3人で行った動物園での写真がお気に入り、みんなで素敵な写真立てを選んで、寝室に飾りました。家族が輝いている昔の時間を思い出すと穏やかな気持ちになりました。一日一日を大事に過ごすために、明石さんにご家族はときどき、人生会議を開いて、小旅行をしたり、自宅で親しい人と小さなパーティーを開いたりしました。明石さんが「やっぱり家がいいなあ。最期はここで迎えたい」と有子さんに告げるのに時間はかかりませんでした。その後、明石さんの症状はゆっくりと悪化しましたが、そのたびに医師が薬を調整したので、痛みや息苦しさはほとんど感じませんでした。ベッドで過ごす時間が少しずつ増えましたが、身の回りのことは自分で行い、家族との時間を楽しみ、主治医が予想していた時間をはるかに超えて長く自宅で過ごしました。

とはいえ、有子さんと聖子さんにとって、明石さんが病気になったことは、とても辛いことでした。在宅ケアの看護師やケアマネジャーは、ご家族の辛い気持ちを察して声をかけてくれ、こうした言葉かけに有子さんと聖子さんは救われました。

いよいよ明石さんの最期が近づいたとき、往診や訪問看護を受け、有子さんと聖子さんは、明石さんの希望を聞きながら、自分たちにできるケアを行いました。自宅で明石さんを看取することに、はじめは不安がありましたが、人生会議をしたとき、明石さんご本人が望んでいたのも、迷うことなく自宅で明石さんの最期を見送りました。



*明石さん、有子さん、聖子さんは、これまでの中皮腫患者さんへのケア経験をもとにしたご家族で、実際の方とは関係ありません。

家族のケア、家族の負担へのサポート

病気になった方のご家族の苦悩、身体的な負担、悲しみ（悲嘆、グリーフ）は、計り知れないものがあります。家庭内で誰かが病気にあれば、どうしてもご家族の生活は患者さんの介護が中心になります。しかし、ご家族が自分の生活を整えていくことも大切です。医師や看護師、在宅ケアの専門職は、ご家族の負担が大きくなりか気にかけています。困ったとき、疑問があるときには、遠慮なく質問したり、相談したりしてください。何らかの手段がきっと見つかるはずです。

1) 厚生労働省ホームページ：「人生会議」してみませんか、
https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_02783.html（検索：2021年11月29日）

胸膜中皮腫のセカンドオピニオン

セカンドオピニオンの目的は、現在治療をしている主治医以外の医師に相談して、「第2の意見をもらって、今後の治療方法を納得して決定する」ことです。

胸膜中皮腫は、診断された時点で、年齢や病気の進行度によって外科療法ができないことがあるうえ、エビデンスのある（科学的効果が認められている）抗がん剤の治療が1種類と限定されています。そのため症状によっては、せっかくがん専門病院を受診しても、「残念ですが、エビデンスのある治療方法は、ないかもしれません。」と言われてしまうことがあります。また、唯一エビデンスのある抗がん剤の治療を受けても、その後に中皮腫が進行してしまう場合もあります。このような場合、医師から「過去にある程度効果があつた第2の抗がん剤の治療をしますか？しかし、効果は絶対ではありません。」と提案されることがあります。こころなしか医師も少し自信なさげです。というのも、治療効果が確約できない治療は、患者さんの生存期間やQOL（生活の質）を損なう危険があるからです。抗がん剤を投与した方がいいのか、緩和ケア重視に方向転換した方がいいのかという判断は容易ではありません。このような判断に難しい選択をしなくてはならない場合に、患者さんやご家族が納得して治療方法を選択できるよう、胸膜中皮腫治療の経験の多い医師に相談するのが、セカンドオピニオンです。

相談にかかる時間はだいたい1時間弱で、病院によっては保険がきく場合もあります。

「現在治療してくれている医師を信用していないようで、悪いのではないかと心配なさる必要はありません。多くの医師は、「セカンドオピニオンに行くと、納得して決めてほしい」と、思っています。

セカンドオピニオンを上手に利用して、納得のいく治療を選んでください。

セカンドオピニオンの受け方

主治医に以下のものをもらいましょう。

- 1 ① 紹介状（行った治療があれば、書いてもらいましょう）
② 検査結果：病理組織検査、血液検査
③ CD-ROM：レントゲン写真、CT

- 2 胸膜中皮腫治療の経験の多い医師のセカンドオピニオン外来を予約しましょう。胸膜中皮腫の治療やセカンドオピニオンの経験が豊かな医師は、HPなどで調べられます。後述の中皮腫患者・家族支援団体に相談するのもよいでしょう。

- 3 いよいよセカンドオピニオンのために受診します。

（長松康子）



Q & A

- Q1** 治らない病気と聞いたが、今は元気で悪くなることが想像できない。明日からどうやって生きていけばいいのだろう？

A1 胸膜中皮腫と診断されたからといって、すぐに重症になるわけではありません。体調が良い時は、普通に生活して構いません。定期的に受診しながら、むしろ、毎日をいきいきと過ごしましょう。毎日の体調をチェックして、困ったことがあったら、無理をせずに早めに受診しましょう。特に体の症状は我慢せずに治療を受けるのがうまく病気と付き合うコツです。

- Q2** 胸膜中皮腫は2年くらいで亡くなると聞き、ショックを受けている。

A2 以前は、胸膜中皮腫患者さんの多くが半年から1年ほどで亡くなりました。しかし、現在では、早期に診断されるようになったことや、治療薬の開発によって、より長く生存される方が増えました。しかし一方で、治療効果には個人差があるうえ、病気の進行が速い方もいますので、胸膜中皮腫の余命の予測は難しいのです。ご心配でしょうから、率直に主治医にお尋ねになることをお勧めします。医師は、患者さんの病気のタイプや治療効果などを見ながら、可能な範囲で病気の進行を予測します。



- Q3** 胸膜中皮腫と診断されてショックで茫然としている。治療やいろいろなことを決めなくてはならないのに、考えがまとまらない。

A3 胸膜中皮腫と診断された患者さんご家族は、例外なくショックを受けます。不安になったり、混乱したり、眠れなくなるのは、自然な反応です。精神科や心療内科でカウンセリングや不眠治療を受けたり、中皮腫・アスベスト疾患・患者と家族の会に相談するなど、気持ちを整理することは、闘病生活を始めるうえでとても重要です。特に治療選択にあたっては、混乱したり気が急いていると、良い決断ができません。どんな時でも納得のいかない治療をすることがあってはいけません。急いで決めずに、周りで支援してくれる人を探し、混乱している時こそ、患者さんご家族の気持ちを落ち着かせて、この困難を乗り切る体制を整えましょう。

- Q4** 絶望させたくないで、患者本人でなく家族に告知してほしい。

A4 ご家族が代わりに治療選択を希望される場合がありますが、多くの場合、ご家族の希望と患者さんの希望は一致しません。病状が悪化すれば患者さんは自分が嘘をつかれていたことに気づいて、一層苦しみます。しかし、一概に告知といっても、伝え方はいろいろです。どのように伝えてほしいか、どのようなことを心配しているかを主治医に話してみましょう。

Aさんの決断

Aさんが診断された時、中皮腫はすでに手術ができないほど進行していました。娘さんが中皮腫を治す治療法を探している時に、中皮腫でご家族を亡くしたご遺族に会いました。「中皮腫に効くといわれる化学療法が効かなくなった時、治りたい一心でさまざまな化学療法を試したところ、みるみる弱って命を縮めた」と語るご遺族に、娘さんはどうして良いのか途方に迷いました。ご自身も乳がんの闘病中で、がんと正面から向き合った経験をもつ娘さんは、悩んだ末、正直にAさんに事実を伝えました。Aさんは、ショックを受けながらも「治らないなら、苦痛の多い治療はせず、なるべく家族と過ごしたい」と希望されました。「諦めずに治療法を探そう」と勧めるご家族もいましたが、家族みんなで話し合い、結局、緩和ケアを受けながらAさんの希望通りご自宅で過ごされました。Aさんご家族は、悲しみの中にも、穏やかでかけがえのない濃密な時間を過ごすことができました。娘さんは、その時の経験を次のように語っています。「中皮腫を宣告された時、特に進行している場合は、患者と家族には、絶望感しかありません。それでもその絶望感の中から光を見つける事がとても大事です。そして、光を見つけるためには悲しくつらいですが、迫ってくる死を認め、受け入れるところから始めるしかありません。患者、家族共にそれが出来なければ、光を見つけること、すなわち残された時間を大切に過ごすことはできないのではないかと思います。口で言うのは簡単ですが、本人が自分の死を認め受け入れるのは大変な事だと思います。振り返ってみれば、父はよく、死を受け入れる事ができたと思い、尊敬します。父は、中皮腫を受け入れたことにより、緩和ケア医療に携わる方たちのおかげで、恐怖のなかにありながらも、穏やかに過ごせたのではないかと思います。」

Q5 どうしても手術をしてほしいのにしてもらえない。

A5 医師は、患者さんの病状に合わせて最善の治療方法を検討します。主治医が、手術の適応ではないという判断をした場合は、手術をすることによって、患者さんの余命が短くなったり、命が危険に冒されるということです。胸膜中皮腫の手術は、体への負担が大きいうえ、高度な技術と経験が必要な難しい手術です。また術後は、息切れ、動悸などが長期間にわたって続きます。手術を行うことが患者さんにとって最善かを判断するのは簡単ではありません。経験の浅い医師が手術適応の判断や施術を行えば、患者さんの命を縮めますので、必ず中皮腫治療の経験豊富な専門医に相談してください。

Q6 新しい抗がん剤を試したいが、命を縮めないか？

A6 抗がん剤は、中皮腫細胞だけでなく、正常な細胞にも副作用を起こします。副作用があっても中皮腫細胞が小さくなれば余命は延びるかもしれませんが、そもそも中皮腫細胞を攻撃することのできない抗がん剤を投与しても、体に負担が生じるばかりです。そうなれば胸膜中皮腫と戦う潜在的な力が弱まり、QOL（生活の質）が落ち、余命を短くしてしまいます。化学療法はむやみやたらに行うのではなく、中皮腫細胞を小さくする可能性があって初めて試みる価値がありますので、そのくすりや胸膜中皮腫に対して効果のある抗がん剤なのか、主治医によく確認しましょう。



Q7 胸膜中皮腫に効く民間療法、食べ物、サプリメントはないか？

A7 胸膜中皮腫治療に効果のある民間療法、食品、サプリメントについての報告はありません。末期がんに対する効果をうたった高額商品もあるようですが、安全性が不確かなうえ、効果の科学的根拠はありません。マッサージ、鍼治療、ヨガなど、体への悪影響がなく、リラックス効果のある健康増進の方が安全です。



Q8 胸膜中皮腫の最期はどうなるのか？

A8 症状をうまくコントロールすれば、最期の数日前までトイレに行き、ご家族と話をし、ご飯が食べられます。ただし、ひとたび症状が出ると進行が速いので、症状は我慢せずに軽いうちから対処することが大切です。欧米には症状をコントロールする人の方が長生きするという研究結果があるそうです。

Q9 石綿（アスベスト）を吸った覚えがないのに、なぜ胸膜中皮腫になったのか？

A9 胸膜中皮腫のほとんどは、アスベストによっておこると考えられています。アスベストにばく露しやすい職業は、アスベスト吹付け業、建物解体業、配管工、ボイラー業、電気配線工、アスベスト製品製造業などが知られていますが、学校の建物にはアスベストが使われていたのも、教師も発症しています。また、尼崎のように近くのアスベスト製品工場からのばく露によって多数の患者さんをだしたこともあります。しかし、アスベストは目には見えないほど小さいものなので、大量に飛散していても気づかれにくく、ご本人が気づかないうちにばく露している可能性もあります。これまでのお仕事やお住まいから、ばく露の可能性を突き止めるお手伝いを、中皮腫・アスベスト疾患・患者と家族の会がしています。

Q10 同じ病気の患者さんと話をしたり、情報交換がしたい。

A10 胸膜中皮腫は、日本全国で年間1500名と珍しい病気のため、病院で同じ病気の患者さん同士が会うことは少なく、そのうえ個人情報保護の観点から医療機関では患者さんの紹介をしないことが多いので、患者さんやご家族が孤立しがちで、気持ちを共感し合



う機会がほとんどありません。中皮腫・アスベスト疾患・患者と家族の会は、全国に支部があり、患者さん同士の交流会を行っているのをお問い合わせください。

Q11 長期生存している人はいるか？

A11 いっぱいいます。胸膜中皮腫の診断技術が進んだことやペメトレキセドとシスプラチンの併用化学療法の開発により、以前よりも長生きをされる患者さんが増えました。診断から5年以上生存されている方もいます。長生きするようになっただけでなく、患者さんがご自分に合った治療やケアを病院やご自宅で受けられるようになるなど、患者さんご家族にとって選択肢が広がっています。新しいくすりの開発も行われています。長期生存される患者さんに共通していることは、胸膜中皮腫の診断や治療に卓越した医師とよく話し合い、効果が期待される治療法を、病状や体力に合わせて慎重に選んで実施していること、そして、前向きにいきいきと過ごしていることです。胸膜中皮腫の患者さんで、趣味の山登りや海外旅行を楽しんでいる方もいますし、症状が出ても緩和ケアを受けながら、お仕事を続けている方もいます。病気に心が打ちのめされることがあっても、希望をもって毎日を大切に過ごされている方の生きる力かもしれません。



Q12 家族間で治療についての意見が合わず困っている。

A12 患者さんご家族で、治療に関する意見が分かれることは、よくあることです。「副作用の強い治療はしたくない」と思う患者さんに対して、ご家族が「諦めずにいろいろな治療を試してほしい」というご相談もよくあります。ご家族にすれば、患者さんを治したい一心で提案されるのですし、それがわかっているからこそ、患者さんは嫌だとはいいいくいのです。こんな時こそ、冷静になること、患者さんご家族がお互いの気持ちや不安を語り合うことが大事です。まずは、治療について情報を整理してみましょう。

- ①検討している治療法の効果がどれ位あるのか
 - ②治療効果が期待できそうな場合、どのようなリスクや副作用があるのか
 - ③その治療を行ったら、患者さんの生活にどれ位影響が出そうなのか
 - ④これらを総合的に考えて、その治療を行う意味があるのか
- わからないことがあれば、主治医に質問してください。そのうえで、セカンドオピニオンを受けるのもいいでしょう。

次に、これらの情報を患者さんご家族がよく理解したうえで、患者さんご本人が治療を受けたいのかを決めましょう。もしまだ患者さんご家族の意見が分かれるなら、患者さんが治療を受けたくない（あるいは受けたい）理由をよく聞いてください。治療を受けるのは患者さんなのですから、ご家族が無理強いしてはいけません。最終的には、治療を受ける患者さんの希望を尊重するのが一番良いと思います。

Bさんと主治医

Bさんは、胸膜中皮腫と診断されてからも、常に心の平静を保つことができた方でした。Bさんを支えたのは、主治医でした。Bさんの主治医は、Bさんの病状について真実を伝え、治療に最善を尽くし、どのような質問にも誠実に答え、Bさんの不安な気持ちをありのままに受け入れてくれました。「医師は患者の身体だけを診るのではなく、心も診る」という言葉のとおり、主治医は中皮腫を治療するだけでなく、Bさんの心も癒したのです。「念のためにセカンドオピニオンを」とご家族が薦めても、「先生からセカンドオピニオンやサードオピニオンをもらっているから必要ない」と言い切ったBさんでしたが、ほかならぬ主治医から「ほかの医師の意見を聞くのは、悪いことではありませんよ」といわれて、ご家族と共にセカンドオピニオンに臨みました。セカンドオピニオンでは、病気の状態や今後の治療についての助言を受け、気がかりなことや確かめたいことについて質問することができました。また、セカンドオピニオンを機に、Bさんご家族はそれぞれの思いを伝えあい、これからどのように生きていきたいかを話し合うことができました。Bさんご家族は、セカンドオピニオンを薦めてくれた主治医に感謝し、ますます信頼するようになりました。「もう効果が期待できる抗がん剤がありません」と主治医に告げられた時も、Bさんの心は揺れることなく、「先生を信じて任せます」と応えました。後にBさんは、幸運にも中皮腫の新しいくすりを開発する試験に参加できたのですが、ひどい副作用のために途中で断念せざるを得ませんでした。くすりへの期待が大きかっただけに、止めなくてはならなかった時の落胆は大きかったと思います。それでもBさんは「お陰様で、治療まで受けることが出来た」と主治医に感謝しました。主治医を信頼していたBさんは、迷いなく治療を受け入れ、いつしか病気をも受け入れることができるようになったのです。Bさんは当初の予測よりも長く生存され、ご家

族とたくさんの充実した時間を過ごし、ご家族に慈しみの言葉を注ぎました。残念ながらBさんは亡くなりましたが、Bさんと過ごした時間と慈しみ深かったBさんの思い出が、今もご家族の心を癒しています。奥様は、「主人が中皮腫を発症して亡くなったことは大変に残念ですが、良い医師、良い仲間、良い言葉に出会いました。自分がつらい時でも私と娘、孫たちを愛して、皆の幸せを願ってくれた夫の心が感じられます。」と語っています。

(長松康子)



石綿による疾病の労災補償

石綿は、極めて細い繊維で、熱や摩擦などに強く、丈夫で変化しにくいという特性を持っていることから、過去に石綿が大量に輸入され、さまざまな工業製品に使用されてきました。

このため、石綿の輸入業務に関わった方や石綿製品を取り扱う事業（建設業、造船業など）で仕事をしたことがある方は、石綿を吸い込んだ可能性が高いと言えます。また、作事中に石綿を吸い込んだ方が持ち帰った作業着などに付着した石綿を、その家族が吸い込み、病気になることもあります。

石綿を吸い込むことにより発症する疾病には、中皮腫、肺がん、石綿肺、びまん性胸膜肥厚、良性石綿胸水などがありますが、中皮腫は石綿による疾病の代表的な疾病であり、中皮腫を発症した症例の約70%以上に職業性の石綿ばく露があるという報告があります。また、石綿肺や肺がんと比べて低濃度のばく露でも発症するリスクがあるため、環境ばく露や家庭内ばく露でも発生するという報告もあります。さらに、石綿の初回ばく露から発症するまで平均40年と長い潜伏期間が特徴です。

中皮腫の労災認定ですが、石綿を吸い込む作業に従事した労働者に発症した胸膜、腹膜、心膜または精巣鞘膜の中皮腫であって、胸部エックス線写真で、第1型以上の石綿肺所見があるか、石綿を吸い込む作業に1年以上従事した場合に、業務上疾病として取り扱えるかどうかの判断労災補償の対象となります。

また、石綿を吸い込む作業の従事期間が1年に満たない場合や、胸膜、腹膜、心膜または精巣鞘膜以外の中皮腫と診断された場合、最初の石綿を吸い込む作業を開始したときから10年未満で発症した中皮腫については、労働基準監督署で必要な調査を行った後、厚生労働本省において、医師等の専門家による検討を行い、業務上疾病として取り扱えるかどうかの判断をすることとなっています。

中皮腫は診断が困難な疾病とされています。認定に当たっては、病理組織検査結果に基づき、中皮腫であるとの確定診断がなされていることが重要ですが、

病理組織検査が実施できない場合には、臨床検査結果、画像所見、臨床経過、他疾患との鑑別など総合して判断されます。

前述のとおり、中皮腫は潜伏期間が長い病気なので、御自身の病気が石綿に由来するものであることに気が付かないケースがあるかもしれません。主治医等から「この病気が石綿が原因かもしれません。」とか「仕事で石綿を使ったことはありますか。」と言われた場合には、お近くの労働基準監督署まで御相談ください。

最後に、石綿が原因の病気になっていなくても、過去に石綿に関する職歴がある場合には、年に2回無料で健康診断を受診できる「石綿健康管理手帳」の交付を受けられる場合があります。健康管理手帳の交付は、都道府県労働局が行いますので、お近くの労働局に御相談ください。

(厚生労働省職業病認定対策室)



石綿健康被害救済制度について

中皮腫にかかった方は、石綿健康被害救済制度の対象となります。

石綿健康被害救済制度は、「石綿による健康被害の救済に関する法律」に基づき、石綿による健康被害に係る被害者等の迅速な救済を図ることを目的に、労災補償等の対象とならない方に対する救済給付の支給を行う制度です。対象となる疾病に罹患し、一定の基準を満たしたと認定された場合に、救済給付を受けることができます。

制度の対象となる疾病（指定疾病）は、石綿を原因とする

- ①中皮腫
- ②肺がん
- ③著しい呼吸機能障害を伴う石綿肺
- ④著しい呼吸機能障害を伴うびまん性胸膜肥厚 の4疾病です。

救済給付を受けるためには、申請書類等を作成し独立行政法人環境再生保全機構等に提出する必要があります。申請がされた場合、環境省において、医学的判定が行われることになります。

中皮腫は、診断が困難な疾病であるため、臨床経過やエックス線検査・CT検査のほか、病理組織診断によって、中皮腫の確定診断がされていることが重要となります。そのため、判定に当たっては、病理組織学的検査結果等で、確定診断が適正になされていることの確認が必要になります。しかしながら、実際の医療現場においては、細胞診で特殊染色を実施した場合には、その他の胸水の検査データや画像所見等を総合して診断できる例もあるとされているなど、病理組織学的検査が行われていない事案も少なくないと考えられることから、判定に当たっては、原則として病理組織学的検査による確定診断を求めるものの、病理組織学的検査が行われていない例においては、臨床所見、臨床経過、検査結果、他疾患との鑑別の根拠等を求め、専門家による検討を加えて判定し

ます。

救済給付の内容は、医療費（自己負担分）、療養手当（103,870円／月）、葬祭料（199,000円）、救済給付調整金（支給された医療費及び療養手当の合計額が2,800,000円に満たない場合、遺族に対して差額を支給するもの）となっています。

申請に必要な手続きの詳細については、独立行政法人環境再生保全機構石綿健康被害救済部にお問い合わせください。

問い合わせ先

独立行政法人環境再生保全機構石綿健康被害救済部

〈石綿救済相談ダイヤル〉

TEL : 0120-389-931 (フリーダイヤル)

受付時間 9:30~17:30 [土・日・祝・年末年始12/29~1/3を除く]

(環境省石綿健康被害対策室)



胸膜中皮腫患者さんにご家族に 寄り添って思うこと

私が中皮腫の患者さんの支援活動を始めて13年になります。この間に会った患者さんと家族は500人を超えます。当初は「24時間電話 OK です」というサポートを始めました。なぜなら、中皮腫の患者さんは緊急性が高いからです。予測通り、私の携帯電話は時間に関係なく深夜でもなり響きました。容体が悪くなり「父が人工呼吸器装着を勧められましたがどうしましょう」という相談もありました。ご逝去の連絡も数えきれないくらいありましたが、その中でとても記憶に残る言葉もありました。

中皮腫を発症した母親の治療法にかなり迷走していた T さんから深夜に入ったメールには「たったいま、母が静かに旅立ちました」とだけありました。その短い言葉に、万感の想いが去来しました。太陽の様な存在だった母親が中皮腫を発症し、治療法はない、アスベストを吸った原因も不明で、世界中の不幸が一度にやってきたような状態になった T さん一家。当初私は可能な限り T さんに寄り添うことを決意しましたが、患者の容体と共に一喜一憂する家族のサポートは大変でした。T さんたち家族は「必ず助けたい」と願って幾度かの転院を繰り返し、治療法を模索しましたが、最後にたどり着いたのはあれほど拒否していた「緩和ケア」でした。病院を訪問した私に「この病棟に入って本当に良かったです」と語った T さんの笑顔は清々しさを感じました。発症から8カ月の間に繰り広げてきた壮絶な闘いを終えてやっとたどり着いたのです。それから15日後に「旅立ち」のメールが届き、私は「間に合ってよかった」と思いました。

愛する家族との哀しい別れにどのような慰めの言葉もないけれど、せめて心を込めたお見送りをしてほしいと願います。旅立つ者が安心できるように、遺

される者にも「覚悟」をもって臨んでほしいと願います。その覚悟を決めるためのお手伝いを、私たちがさせて貰っているのだと思います。もちろん、お別れの時の覚悟だけではありません。生きてゆく覚悟も必要です。中皮腫という病気と付き合いながら生きてゆく覚悟も、並大抵ではありません。それを支える家族の愛情も大切です。しかし、家族だって疲れることがあります。そのような時には、私たち「患者と家族の会」の輪の中で心を癒してほしいと願っています。自身のつらい体験を乗り越えて、今では他の患者と家族の心配をする仲間がたくさんいます。彼らは自身の経験が他の患者と家族のサポートに繋がったとき、大きな喜びを感じるのです。

中皮腫に罹患した患者と家族はとても不安で孤独です。そのような時「一緒に頑張ろうね!」の一言が心の特效薬になります。医療行為は何もできないけれども、心のサポートはできると信じています。私は毎月ある機関誌で「それぞれのアスベスト禍」と題して患者と家族の闘いの記録を紹介しています。「アスベストショック」から通算すると100回を超えました。この間多くの方と出会いがありましたが、さまよう心が辿りつく場所はおなじ様な気がします。でもそこに辿りつくまでには、それぞれの葛藤があり、それぞれの道があります。このように、一度だけの人生の中で多くの命と向き合うことが出来る私は、果報者なのかもしれません。

(アスベスト患者と家族の会連絡会 古川和子)



医師の立場から胸膜中皮腫患者さんにご家族に寄り添って思うこと

現在、私はがん専門病院で勤務し、主に肺がんや中皮腫などの胸部に発生する悪性腫瘍の患者さんを診療しています。

中皮腫患者さんご家族の皆さまには、「中皮腫」という聞き慣れない病名を突然知らされて驚き、不安やつらい思いを抱いて過ごされていることと思います。このハンドブックを手にとっていただいたのは、中皮腫という病気を正しく理解し、少しでも不安を和らげるためではないのでしょうか。最近、インターネットをはじめテレビや雑誌などでたくさんの医療情報が飛び交っています。24時間365日いつでも簡単に入手でき、便利な世の中になったと感じます。受診される患者さんの中には、インターネットや本などでしっかり病気のことを調べられ、中には我々も知らないような最新情報を教えて下さる方もいらっしゃいます。医師としては、難しい病気のことをしっかり調べられ、正しくご理解いただけていることに大変助かっております。もちろん、あらかじめ病気について得た知識は、患者さんご本人やご家族にとっても医療者からの説明を理解する上での助けになります。一方で、古い情報や誤った情報によって、逆に混乱する患者さんもいらっしゃいますので注意が必要です。このハンドブックは、単に情報を提供するだけでなく、患者さんご家族の気持ちを支える一助になればという思いが込められています。それというも、中皮腫は、患者さんの体だけでなく、心にも衝撃を与える病気だからです。

中皮腫のような悪性疾患と診断された患者さんの心は、病気の経過とともに大きく変化されると言われています。そして、長年一緒に寄り添って過ごされてきたご家族も、患者さんと気持ちを共有するのが常です。まず告知を受けた患者さんは、「頭の中が真っ白になる」、「目の前が真っ暗になる」といった絶望感

や衝撃を体験します。その後、「自分ががんになるはずがない」、「何かの間違ひでは」といった現状を否定する気持ちや、「どうして自分だけがこのような病気に掛からないといけないのか」、「どうしてこのようになる前に見つけられなかったのか」という怒りの反応、さらには、「この先、自分はどのようなのだろうか」という不安な気持ちや、治療の副作用の心配、気分の落ち込みがおこるといわれています。そのため、ご家族から「本人には病気・病状のことを伝えなくて下さい」と要望されることがあります。しかし一番近くにいるご家族が、患者さんに隠し事をすれば、患者さんは自分の病状とご家族の説明が違うことに気づき、疑心暗鬼になったり、ご家族に打ち明けられない悩みを一人で抱え込んで、つらい気持ちがより強くなってしまいます。つらいかもしれませんが、患者さんは、さまざま心の変化を体験しながら、少しずつ病気のことを受け止めることができるようになるものです。しかし、その時に気持ちを分かち合えるご家族やご友人がいて相談できるなら、信頼のおける医師、相談ののってくれる看護師、そのほかの専門家が豊富な経験と正しい情報のもとに支援してくれるなら、どんなに心強いでしょう。中皮腫のような悪性の病気とつきあっていくにあたっては、患者さん、ご家族、医療スタッフの間で正しい情報を共有し、皆が同じ方向を向いて、お互いが支え合い、励まし合いながら闘病していくことが大切です。しかしながら、中皮腫は患者さんの数が少ないことから、情報も限られています。このハンドブックは、患者さんご家族が、困難な病気と闘う中で、正しい知識と支援を得る一助になればとの思いで、中皮腫の治療やケアの経験が豊富な医師と医療スタッフが患者さんご家族向けに作成したものです。中皮腫の闘病に役立てば幸いです。最後になりましたが、皆様の病状が少しでも良い方向に向かうよう心よりお祈りしております。



(上月稔幸)

おわりに

このハンドブックの作成にあたり、趣旨に賛同してくださった、各領域の専門の皆様から原稿を寄せていただきました。紙面を借りてお礼申し上げます。

それぞれ立場は異なりますが、どの執筆者も少しでも患者さんやご家族のお役に立ちたいと考えています。1人で悩まず、あきらめずに、病気と向き合っていただきたいと思います。

私たちは、より正確な診断、有効な治療、質の高いケアおよびサービスを届けることができるよう、引き続き努力していきたいと思っています。

岡山労災病院
藤本伸一



サイト一覧

中皮腫について知りたい

- 国立がん研究センターがん情報サービス
<https://ganjoho.jp/public/cancer/mesothelioma/index.html>
- 冊子「中皮腫」（国立がん研究センターがん情報サービス）
http://ganjoho.jp/data/public/qa_links/brochure/odjrh3000000u0g-att/121.pdf

診断や治療の出来る病院を探す

- がん診療拠点病院検索サイト（国立がん研究センターがん情報サービス）
<http://hospdb.ganjoho.jp/kyotendb.nsf/xpKyotenSearchCancer.xsp>

新薬開発の治験について調べる

- がん臨床試験検索サイト（国立がん研究センターがん情報サービス）
https://ganjoho.jp/public/dia_tre/clinical_trial/search/search1-1.html

アスベストによる健康被害について公的支援を受けたい

- 厚生労働省「労働災害が発生したとき 労働者のかたへ」
http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/koyou_rondou/roudoukijun/zigyonushi/rousai/
- 環境省ホームページ「石綿（アスベスト）問題への取組」
<https://www.env.go.jp/air/asbestos/>
- 環境保全再生機構「アスベスト（石綿）健康被害救済給付」
<https://www.erca.go.jp/asbestos/index.html>

中皮腫患者さんご家族の支援団体

- 著者にお尋ねください

著者一覧

藤本 伸一	岡山労災病院 腫瘍内科
青江 啓介	山口宇部医療センター 腫瘍内科
岡部 和倫	ベルランド総合病院 呼吸器腫瘍外科
尾瀬 功	愛知県がんセンター研究所 がん予防研究分野
加藤 勝也	川崎医科大学総合医療センター 放射線科
岸本 卓巳	岡山労災病院 アスベスト疾患ブロックセンター
上月 稔幸	四国がんセンター 呼吸器内科
ヘレン クレイソン Helen Clayson	英国バーロウアスベスト疾患患者会主催、 中皮腫緩和ケア医師
田口 耕太郎	山口宇部医療センター 放射線科
中川 淳子	岡山労災病院 看護部
長松 康子	聖路加国際大学大学院 看護学研究科
原 桂子	岡山労災病院 看護部
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
小野若菜子	聖路加国際大学大学院 看護学研究科
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
栗林 康造	兵庫医科大学 呼吸器内科
西村 泰光	川崎医科大学 衛生学

【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 の推移や予後との関連は明らかではない。縦断的に QOL を追跡することで、中皮腫の診断後の QOL の推移と予後との関連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。

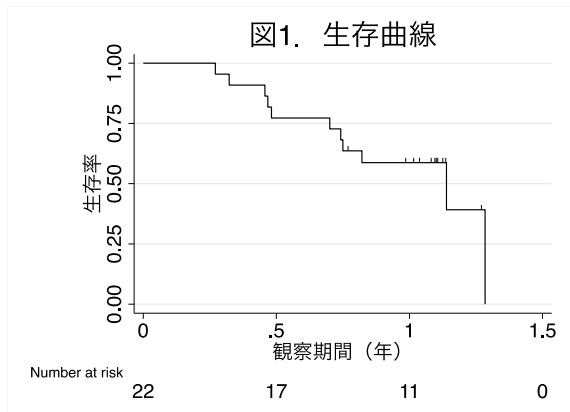


表1. QLQ-C30の経時的変化							
	Baseline		6 month		12 month		p
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	
Global health status	47.2	23.5	49.4	26.1	62.0	28.3	0.872
Physical functioning	77.9	25.1	69.3	27.2	74.0	18.7	0.205
Role functioning	78.0	29.7	62.2	34.8	66.7	37.7	0.275
Emotional functioning	72.7	22.6	83.3	16.7	81.7	17.5	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		p
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	
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					
項目	<50 vs ≥50		1点増加毎		
	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					
項目	<4 vs ≥4		1点増加毎		
	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)	
○楽しむことができる	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 のスコアはいずれも有意に予後と関連していた。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項目のスコアが予後と有意に関連していた。

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するため、経時的な悪化の検出が困難であった可能性がある。

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) Ninomiya K, Yokoyama T, Hotta K, Oze I, Katsui K, Hata T, Yoshioka H, Bessho A, Hosokawa S, Kuyama S, Kudo K, Kozuki T, Harada D, Yasugi M, Murakami T, Nakanishi M, Takigawa N, Maeda Y, Kiura K; Okayama Lung Cancer Study Group.. A randomized trial of sodium alginate prevention of esophagitis in LA-NSCLC receiving chemoradiotherapy: OLCSG1401. Support Care Cancer. 2021;29(9):5237-44.
- 2) Hasegawa Y, Tsukahara K, Yoshimoto S, Miura K, Yokoyama J, Hirano S, Uemura H, Sugawara M, Yoshizaki T, Homma A, Chikamatsu K, Suzuki M, Shiotani A, Matsuzuka T, Kohno N, Miyazaki M, Oze I, Matsuo K, Kosuda S, Yatabe Y; HNCMM Research Group. Neck Dissections Based on Sentinel Lymph Node Navigation Versus Elective Neck Dissections in Early Oral Cancers: A Randomized, Multicenter, and Noninferiority Trial. J Clin Oncol. 2021;39(18):2025-36.
- 3) Hosoi T, Abe T, Higaki E, Fujieda H,

Nagao T, Ito S, Komori K, Iwase M, Oze I, Shimizu Y. Circular stapled technique versus modified Collard technique for cervical esophagogastric anastomosis after esophagectomy: A randomized controlled trial. Ann Surg. 2021.

- 4) Ninomiya T, Ishikawa N, Kozuki T, Kuyama S, Inoue K, Yokoyama T, Kanaji N, Yasugi M, Shibayama T, Aoe K, Ochi N, Fujitaka K, Kodani M, Ueda Y, Watanabe K, Bessho A, Sugimoto K, Oze I, Hotta K, Kiura K. A randomized phase II study of afatinib alone or combined with bevacizumab for treating chemonaive patients with non-small cell lung cancer harboring EGFR mutations. Lung Cancer. 2023;184:107349.
- 5) 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

【悪性中皮腫 ICI 治療奏効に関わる免疫機能動態の解明】

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

悪性中皮腫患者のニボルマブ治療奏効に関連し、末梢血リンパ球におけるサイトカイン産生プロファイルおよび治療前後の遺伝子発現量変動を捉えた。細胞培養実験により NK 細胞の機能回復の特徴として NKp46 発現量増加と PDCD1 発現量低下を実証し、悪性中皮腫細胞における NKp46 リガンドの発現誘導を確認した。研究成果は、悪性中皮腫に対する ICI 治療効果の判定における末梢血免疫機能解析の重要性を明示する。

A. 研究目的

悪性中皮腫は石綿ばく露により長期の潜伏期間を経て発症し、極めて予後不良の難治性悪性疾患であり、我が国では過去の石綿ばく露を原因とする悪性中皮腫患者が増加している。我々はこれまでに石綿ばく露が引き起こす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解析に取り組み、NK 細胞や T 細胞における機能低下の特徴を明らかにしてきた (Nishimura Y, et al. Asbestos fiber and immunological effects. In: Kijima T, Nakano T, editors. Malignant Pleural Mesothelioma. Springer; 2021)。悪性中皮腫に対する治療は長らく外科療法・化学療法・放射線療法により行われてきたが、抗 PD-1 抗体薬「ニボルマブ」などの免疫チェックポイント分子阻害薬 (ICI) が開発され、悪性胸膜中皮腫などへの適応拡大も進み、ICI を用いた免疫療法による治療効果が期待されている。実際、ニボルマブは中皮腫患者の生存率を劇的に向上させるが、その一方でニボルマブが効果を示すのは全体の 10-30%程度であることが知られる (Cantini L, Transl Lung Cancer Res. 2020;9(4):1169-79)。加えて、2021 年 5 月にはニボルマブと抗 CTLA-4 抗体薬 (イピリムマブ) の併用療法が悪性胸膜中皮腫の一次治療として承認され、今後の中皮腫治療における ICI の重要性は一層増加すると予想され、適切な悪性中皮腫治療方針に寄与する効果的なバイオマーカーの必要性が

高まっている。そこで、悪性中皮腫患者における ICI 治療奏効に関わる免疫機能動態を明らかにし、ICI 治療戦略に寄与する免疫バイオマーカーを探索することを目的として、ニボルマブ治療前後の悪性中皮腫患者末梢血リンパ球を検体とする免疫機能解析を実施した。末梢血より分離したリンパ球の各細胞集団におけるサイトカイン産生プロファイル、および治療前後の遺伝子発現量変動を解析した。更には、明らかとなった NK 細胞における遺伝子発現量変動に注目して細胞培養実験を行い、悪性中皮腫に対するニボルマブ治療の奏効と遺伝子発現量変動の関係を検証した。

B. 研究方法

岡山労災病院 (6 名) または四国がんセンター (3 名) にて同意された悪性中皮腫患者より末梢血を得た。採血はニボルマブ治療開始前、1 週間後、3 か月後の 3 点で行われた。ニボルマブ治療効果の内訳は、部分奏効 (PR) 1 名、病状安定 (SD) 4 名、増悪 (PD) 4 名であった (表 1)。PD 症例において 3 か月を待たずに治療を終了した場合には 1.5-2 か月時に採血が行われた (結果の表記では何れも 3 か月時と便宜表示)。採取された末梢血を川崎医科大学まで輸送し、翌日、lymphoprep を用いて末梢血単核細胞 (PBMC) を調整した。PBMC を各種蛍光標識抗体にて染色し、CD4⁺T ヘルパー細胞 (Th)・CD8⁺細胞傷害性 T リンパ球

表 1. 患者検体一覧

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

(CTL)・CD56⁺ ナチュラルキラー細胞 (NK) の各細胞集団に FACSARIA を用いてソートし凍結保存、一部の Th, CTL, NK については PMA/ionomycin 刺激下で培養し、翌日培養上清および細胞を回収し凍結保存した。後日、培養上清については、Luminex システムを用いて 1 検体あたり各細胞集団の培養上清中 29 種のサイトカイン濃度を測定した (表 2)。他方、凍結保存細胞より total RNA を抽出し RT-qPCR により gapdh 遺伝子を内部標準として免疫機能関連遺伝子の相対的 mRNA 量の解析を行った。

表 2. 測定されたサイトカイン 29 種一覧

EGF	IL-15	IL-7
Eotaxin	IL-17	IL-8
G-CSF	IL-1ra	IP-10
GM-CSF	IL-1a	MCP-1
IFN- α 2	IL-1b	MIP-1a
IFN-g	IL-2	MIP-1b
IL-10	IL-3	TNF- α
IL-12p40	IL-4	TNF-b
IL-12p70	IL-5	VEGF
IL-13	IL-6	

ヒト NK 細胞株 NK-92 およびヒト悪性中皮腫細胞株 NCI-H2052 または MSTO-211H と 2 日または 3 日間共培養し、培養後 FACSARIA を用いて NK 細胞をソートし凍結保存した。後日、RT-qPCR により相対的遺伝子発現量の解析を行った。また、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 により遺伝子 mRNA 量について相対的に定量した。また、NCI-H2052 細胞または MSTO-211H 細胞を oxaliplatin (Oxa) または cisplatin (Cis) 添加培地で培養し、細胞における細胞表面 vimentin (CSV) と細胞膜上 calreticulin (ecto-CRT) の陽性比率 (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た。また、RT-qPCR により ER ストレスに関連遺伝子 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、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) ニボルマブ治療奏効に関連する末梢血リンパ球のサイトカイン産生プロファイル

患者末検体由来の Th, CTL, NK の培養上清中のサイトカイン濃度 (29 種類) を測定した。一部の培養上清中サイトカイン濃度は測定下限値または上限値を越えて、検体間比較が出来なかった。それらを除いた全 55 項目の測定パラメータを用いて主成分分析 (PCA) を実施した。9 つの主成分が抽出され、第一主成分 (寄与率: 31.281%) においては因子負荷量 0.7 以上の高値を示す 11 項目のパラメーターには Th の IL-17, TNF- β 、CTL の IL-17, TNF- β 、NK の IFN- γ , TNF- α が含まれた。第一成分の各検体における値を比較したとき、PR の 3 点 (治療前・1 週間後・3 か月後) は他と比較し著明に高い値を示した (図 1 上)。加えて、第一主成分と第三主成分からなる散布図を描画したとき、PD と SD は類似の座標に存在したが、PR 症例

の3点は他と明瞭に異なる座標に位置し、特徴的な免疫動態を示していることが分かった (図1下)。以上の結果は、PR 症例における T 細胞の IL-17 産生や NK 細胞による IFN- γ 産生を介した潜在的な高い抗腫瘍免疫機能を示唆する。悪性中皮腫患者の T 細胞および NK 細胞のサイトカイン産生プロファイルからニボルマブ治療の適否を判定しうる可能性がある。

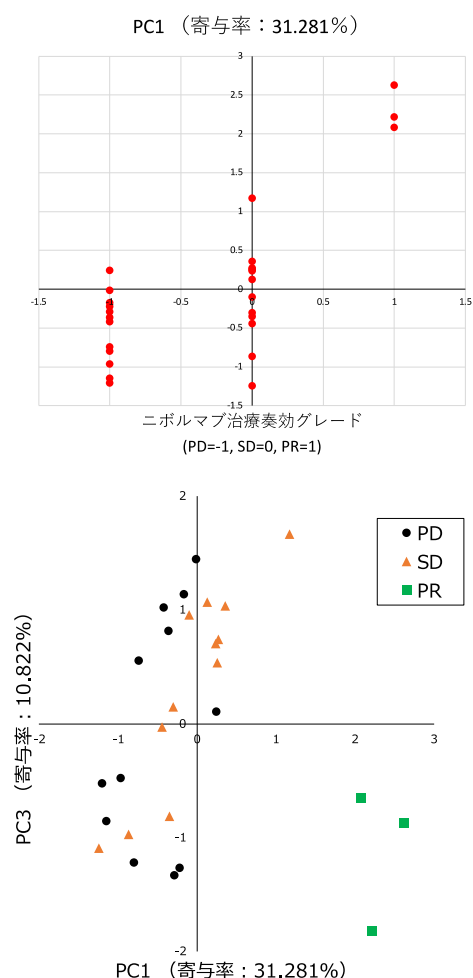


図1. 主成分分析により抽出された第一主成分の群間比較 (上) および第一主成分と第三主成分の検体値の散布図 (下)

2) ニボルマブ治療奏効に関連する末梢血リンパ球における遺伝子発現動態

PR 症例 (MOP-7) では、CTL における PDCD-1 mRNA の発現が3か月後には大きく低下し、対照的にユビキチン結合酵素 E2 の1つである UBE2E3 mRNA の発現は明瞭に増加した。PDCD-1 の発現量は CTL の機能を担う Granzyme B, Perforin (PRF1) の刺激後の発現量と負の相関性を示し、刺激後 CTL における UBE2E3 の発現量は PRF1, Granzyme B, FasL, と高い相関性を示し、UBE2E3 の発現増加と CTL の細胞傷害性亢進との関連が見られた (図2)。PR 症例の NK 細胞では PDCD-1 の治療後の低下が一定程度見られた一方、活性化受容体である NKp46 の mRNA 発現量は明瞭に増加した。PDCD-1 は NKp46, Granzyme B, IFN- γ と有意に負の相関性を示し、NKp46 と Granzyme B とは正の相関性を示した (図3)。PR 症例の Th では、PDCD-1 の変化は乏しかったが、Th1 型サイトカイン TNF- α の刺激後 Th における発現量はニボルマブ治療3か月後に明瞭に増加した。また、TNF- α に加え、Th1 機能を制御する転写因子である Tbet や Th17 型サイトカインである IL-17 の発現量は CTL の PDCD-1 発現量と負に相関した (図4)。

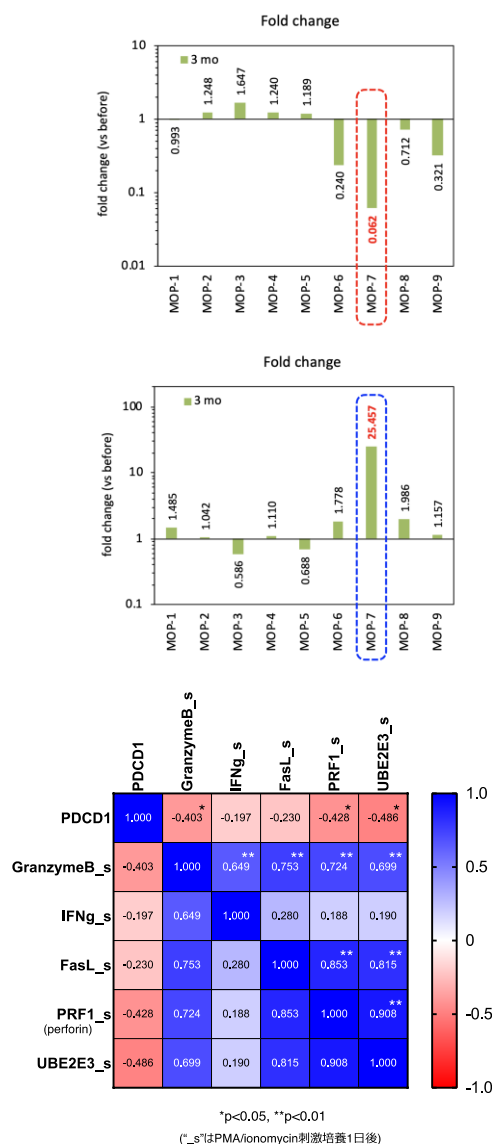


図2. PR 症例 CTL における治療後の PDCD1 mRNA の低下と UBE2E3 mRNA の増加、細胞傷害性関連遺伝子 mRNA レベル間の相関性

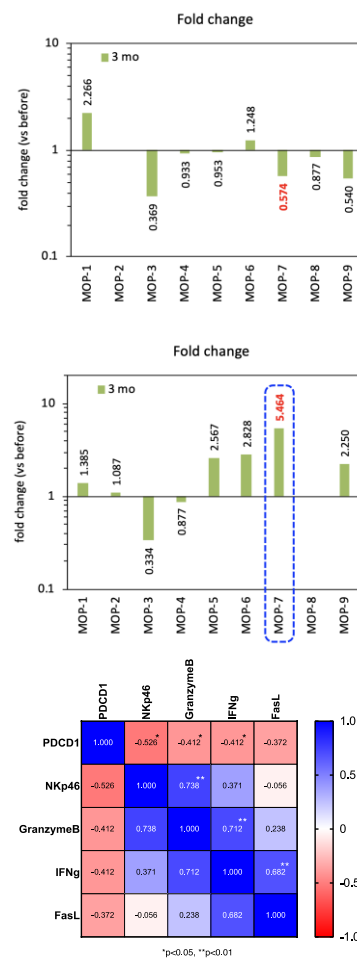


図3. PR 症例 NK における治療後の一定程度の PDCD1 mRNA の低下と NKp46 mRNA の増加、NK 細胞機能関連遺伝子 mRNA レベル間の相関性

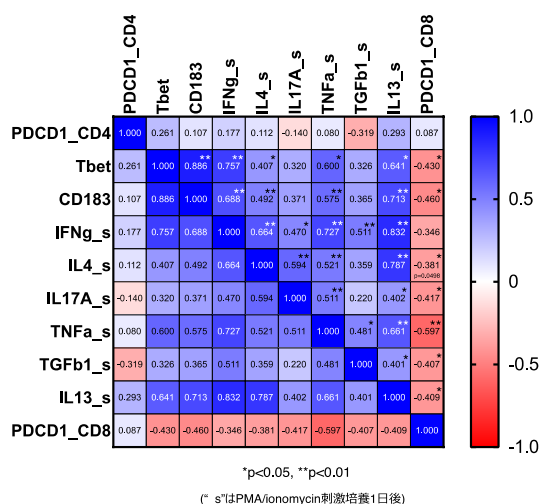


図4. PR 症例 Th における治療後の刺激後 TNF- α mRNA の増加、CD4⁺Th 中の TNF- α 等遺伝子と CD8⁺CTL 中 PDCD1 mRNA レベル間の相関性

PR 症例に特徴的な 4 遺伝子の発現量の治療後の倍率変化（CTL では PDCD-1 と刺激後の UBE2E3、NK では NKp46、Th では刺激後の TNF- α ）を主成分分析により解析したところ、抽出された第 1 主成分は寄与率 77.02% を示し、4 遺伝子は何れも正または負の明瞭な因子負荷量を示した。PR 症例 MOP-7 の治療後の第 1 主成分の値は全症例の中で唯一に高値を示し、主成分分析の結果はニボルマブの治療効果を反映していると解釈された（図 5）。

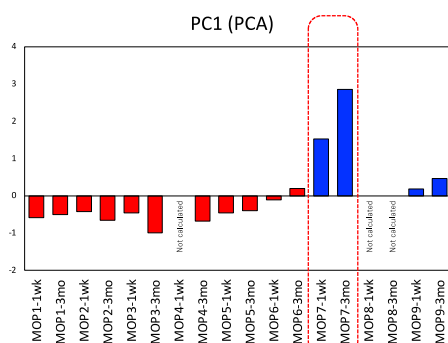


図5. ニボルマブ治療部分奏効症例で増減した 4 遺伝子より抽出された主成分スコア

3) 悪性中皮腫細胞の NK 細胞への抑制影響、活性化刺激に依存した NK 細胞中遺伝子発現動態の特徴

ヒト NK 細胞株 NK-92 をヒト悪性中皮腫細胞株 NCI-H2052 または MSTO-211H と共培養後、PD-1 陽性または PD-1 陰性 CD56⁺ NK 細胞をソートし、遺伝子発現量の変化を調べた。20 ng/ml の高 IL-2 刺激下で培養したとき、NK 細胞の細胞数は抑制され、NKp46, Granzyme B, IFN- γ , TNF- α の発現低下が観察され、その傾向は PD-1 陽性集団で顕著であった（図 6）。IL-15（20 ng/ml）刺激下で培養した際にも同様な遺伝子発現低下が確認された。IL-2 は T 細胞より産生され、IL-15 はマクロファージや樹状細胞より産生され、いずれも NK 細胞活性化に働く。IL-2 の濃度条件を変えて NK-92 細胞を培養した時、培養 3 日後の 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 7）。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）。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 NK-92 細胞を 3 日間培養した場合においても、同様の結果を得た。

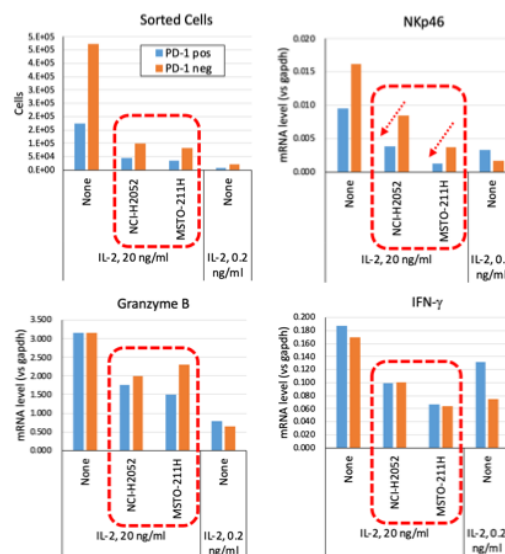


図6. 悪性中皮腫細胞株 NCI-H2052 と共培養後の NK-92 細胞

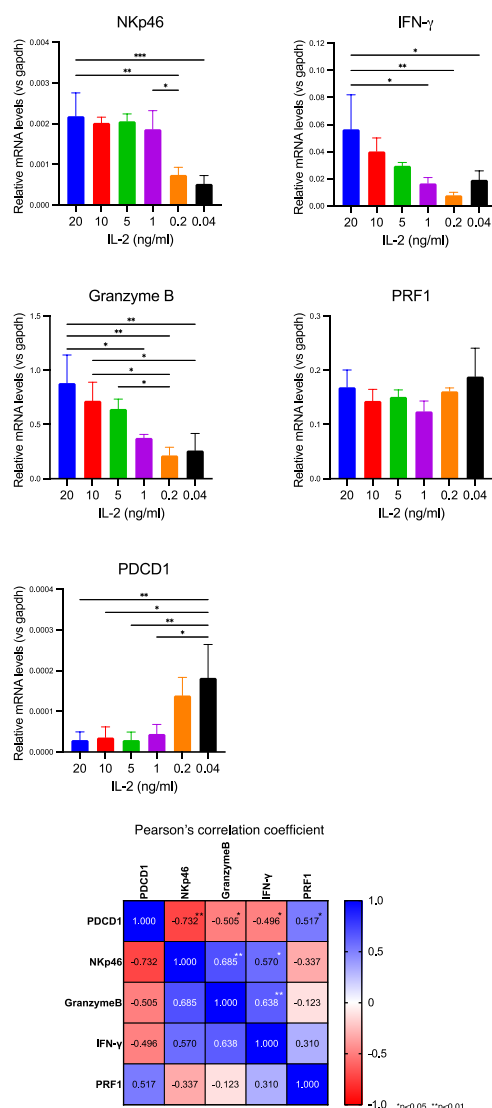


図7. IL-2 刺激に依存した NK 細胞中 NKp46, PDCD1 等遺伝子 mRNA レベルの増減 (上)、変動を示す遺伝子 mRNA レベルの相関性 (下)

4) 悪性中皮腫細胞における NKp46 リガンド分子 (CSV, ecto-CRT) の発現、ER ストレス関連遺伝子の発現

最近、癌細胞において発現する細胞表面 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)。ヒト悪性中皮腫細胞株 NCI-H2052 細胞を oxaliplatin

(Oxa) または cisplatin (Cis) 添加条件で培養した。 Cis 100 μ M 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 Cis 20 μ M, Oxa 100 μ M 濃度でも有意な増加が見られたが、 Oxa 20 μ M では僅かであった。他方、 CSV+ecto-CRT細胞%は、培養 2 日後の Cis 20 μ M 濃度のみ有意に増加した (図 8)。 MSTO-211H 細胞を用いた場合においても、 Cis 100 μ M 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 μ M, Oxa 100 μ M 濃度でも有意に増加した。

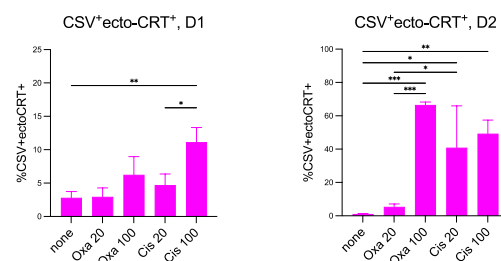


図 8. 悪性中皮腫細胞株 NCI-H2052 細胞における NKp46 リガンド分子 (CSV, ecto-CRT) の発現

次に、 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。いずれの細胞株においても、上述した CSV+ecto-CRT+細胞%の増加とは異なる sXBP1, CHOP, BiP の発現量変動の傾向が見られた。 NCI-H2052 細胞では、培養 1 日後の細胞中 sXBP1 mRNA 量は Oxa 100 μ M 濃度でのみ有意に増加し、 2 日後の細胞では Oxa 20 μ M, Cis 20 μ M 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 μ M, Cis 20 μ M 濃度で有意に増加した。 Cis 100 μ M では sXBP1, CHOP mRNA の有意な増加が見られなかった (図 9)。

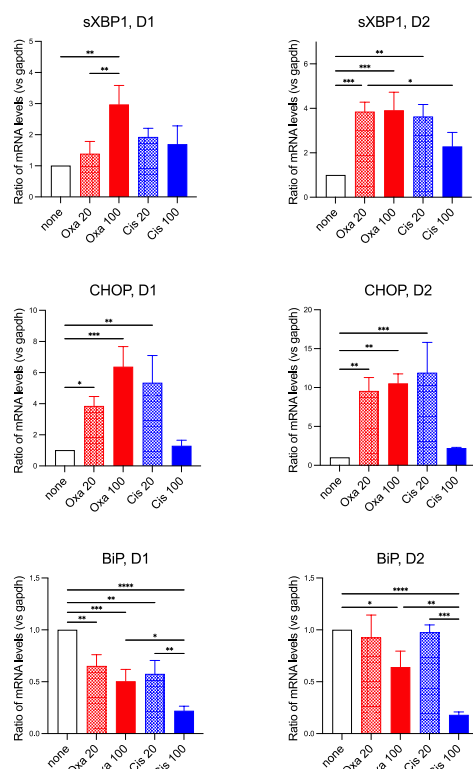


図9. 悪性中皮腫細胞株 NCI-H2052 細胞における Oxa または Cis 刺激後の ER ストレス関連遺伝子の発現量

D. 考察

悪性中皮腫患者採血よりソートされた CD4⁺Th 細胞, CD8⁺CTL 細胞, CD56⁺NK 細胞の培養上清中のサイトカイン産生プロファイルから、ニボルマブ治療部分奏効症例では他とは異なる特徴が観察された。このことは、*ex vivo* の細胞培養実験で確認されるサイトカイン産生プロファイルの解析によって抗腫瘍免疫の適否を判定しうる可能性を示し、悪性中皮腫 ICI 治療効果の予測可能性を示唆する。CD4⁺, CD8⁺T 細胞からの IL-17 産生や NK 細胞の IFN- γ 産生は高い潜在的抗腫瘍免疫機能を意味する。また、上記の結果は、2020 年度までに確認された PR 症例における強い NK 細胞機能と活性化 CD8⁺T 細胞機能の知見とも一致する。

次に、悪性中皮腫患者末梢血リンパ球の遺伝子発現解析を行った。ニボルマブ治療部分奏効症例の CTL では PDCD-1 と刺激後の UBE2E3 が、NK では NKp46 が、Th では刺激後の TNF-

α が特徴的な発現量の変動として捉えられた。CTL における PDCD-1 の発現量は標的細胞の細胞傷害に働く Granzyme B や Perforin の刺激後の発現量と有意に負の相関性を示し、部分奏効症例ではニボルマブ治療より PDCD-1 を発現する疲弊 CTL が減少し、高い細胞傷害性を持つ CTL の分化誘導が促進されたと理解できる。UBE2E3 はユビキチン結合酵素 E2 の 1 つであり、ユビキチン・プロテアソーム系を介した細胞傷害性誘導の機序が示唆される。また、NK においては NKp46 発現量が亢進しており、部分奏効症例ではニボルマブ治療により NK の機能の回復にも至っていることが分かる。加えて、Th における関連遺伝子発現量の増加は CTL における PDCD-1 発現低下と負に相関し、ニボルマブ部分奏効症例における Th 機能を介した高い細胞傷害性を持つ CTL の誘導が示唆される。主成分分析の結果からも上記の内容は部分奏効症例の特徴を象徴しており、ニボルマブ治療効果の免疫動態における key event であることが分かる (図 10)。

悪性胸膜中皮腫のニボルマブ治療奏効症例における治療前後の特徴的な抗腫瘍免疫関連遺伝子の発現動態

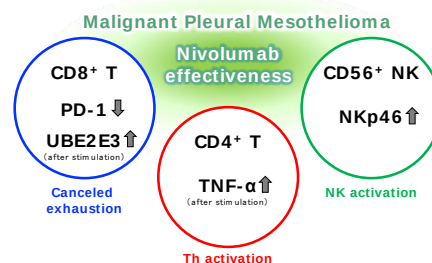


図 10. 悪性胸膜中皮腫のニボルマブ治療奏効症例におけるリンパ球遺伝子発現動態のまとめ

悪性中皮腫細胞 (NCI-H2052, MSTO-211H) との共培養はヒト NK 細胞 (NK-92) の機能に影響を与えた。悪性中皮腫細胞との共培養により NK 細胞の細胞数増加は抑制され、NKp46, Granzyme B, IFN- γ , TNF- α の発現が低下し、その傾向は PD-1 陽性集団で顕著であった。以上の結果は、悪性中皮腫細胞と NK 細胞機能との関係を示し、特に NKp46 の発現低下は興味深い。我々はこれまでに石綿ばく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 発現量が石綿ばく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)。上述の悪性中皮腫患者ニボルマブ治療奏効症例の結果を踏まえ、IL-2 または IL-15 の濃度条件を変えて NK-92 細胞の培養実験を行った。その結果、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 による画像解析により、NK 細胞が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ことも確認されている (2023 年度報告書に記載)。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、ニボルマブ治療の部分奏効症例では、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 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、ヒト絨毛癌細胞に対する oxaliplatin による ecto-

CRT の発現誘導と 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、我々の実験結果では、oxaliplatin や cisplatin 作用後の ER ストレス関連遺伝子の発現動態は Cis 添加による強い CSV+ecto-CRT+細胞%増加とは一致しなかった。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

本分担研究により以下のことが明らかとなった。1) ニボルマブによる悪性中皮腫治療効果は末梢血リンパ球のサイトカイン産生プロファイルの特徴と関連する。2) 悪性中皮腫に対するニボルマブ治療効果は治療前後の末梢血リンパ球における遺伝子発現量の変動 (NK 細胞における NKp46 発現量の回復等) として捉えることができる。3) 悪性中皮腫が引き起こす NK 細胞における遺伝子発現変動の特徴は T 細胞や樹状細胞に起因する活性化刺激により回復する。4) 抗悪性腫瘍剤作用後の悪性中皮腫細胞は NKp46 リガンドの CSV や ecto-CRT を発現する。上記の研究成果は、悪性中皮腫に対する ICI 治療効果の判定における末梢血免疫機能解析の重要性を明示する。NKp46 を中心とする NK 細胞の機能亢進と抑制に関わる遺伝子発現変動の更なる解析を進める必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yamamoto, S., S. Lee, T. Ariyasu, S. Endo, S. Miyata, A. Yasuda, A. Harashima, T. Ohta, N. Kumagai-Tauakei, T. Ito, Y. Shimizu, B. Srinivas, N. Sada, Y. Nishimura and T. Otsuki (2021). "Ingredients such as trehalose and hesperidin taken as supplements or foods reverse alterations in human T cells, reducing asbestos exposure-induced antitumor immunity." *Int J Oncol* 58(4): 1.
- 2) Kumagai-Takei N, Nishimura Y, Matsuzaki H, Lee S, Yoshitome K, Ito T,

- Otsuki T. (2021). "Effect of IL-15 addition on asbestos-induced suppression of human cytotoxic T lymphocyte induction." *Environ Health Prev Med* 26(1): 50.
- 3) Yamamoto, S., S. Lee, T. Ariyasu, S. Endo, S. Miyata, A. Yasuda, A. Harashima, T. Ohta, N. Kumagai-Tauakei, T. Ito, Y. Shimizu, B. Srinivas, N. Sada, Y. Nishimura and T. Otsuki (2021). "Ingredients such as trehalose and hesperidin taken as supplements or foods reverse alterations in human T cells, reducing asbestos exposure-induced antitumor immunity." *Int J Oncol* 58(4).
 - 4) 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, 李順姫, 武井直子, 伊藤達男, 藤本伸一, 上月稔幸, 大槻剛己, 悪性中皮腫患者におけるニボルマブ投与前後の包括的免疫機能解析, 第 94 回日本産業衛生学会 Web 開催 2021/5/18-21
 - 2) 西村泰光, 武井直子, 李順姫, 伊藤達男, 大槻剛己, トランスクリプトーム解析による石綿曝露に共通する細胞傷害性 T 細胞の遺伝子発現変動および石綿種間での差異の探索, 第 48 回日本毒性学会学術年会神戸 2021/7/7-9
 - 3) 西村泰光, 李順姫, 武井直子, 伊藤達男, 藤本伸一, 上月稔幸, 大槻剛己, 悪性中皮腫患者末梢血の免疫学的特徴とニボルマブ治療効果との関連, 第 28 回日本免疫毒性学会学術年会 Web 開催 2021/9/6-7
 - 4) 西村泰光, 李順姫, 武井直子, 伊藤達男, 藤本伸一, 上月稔幸, 大槻剛己, 悪性中皮腫患者におけるニボルマブ投与前後の包括的免疫機能解析, 第 2 回日本石綿・中皮腫学会学術集会 Web 開催 2021/8/28-29
 - 5) Y. Nishimura, Functional impairment and altered gene expression in human CD8+ T cell line caused by long-term exposure to asbestos, related with malignant mesothelioma, In *SS 03 Immunotoxicology in workplaces: Prevention, Early detection and Treatment*, 33rd International Congress on Occupational Health, 2022/2/6-10, Virtual
 - 6) 西村泰光, 悪性中皮腫発症機序におけるアスベスト曝露の免疫抑制作用, 日本毒性学会共催シンポジウム“生活環境ならびに労働環境中の化学的因子による健康影響: 環境毒性学と薬理学の視点から” 第 95 回日本薬理学会年会 福岡 2022/3/7-9
 - 7) Y. Nishimura, Immunological Machineries Lying between Asbestos Exposure and Related Diseases, In *SOCIETY OF TOXICOLOGY AND JAPANESE SOCIETY OF TOXICOLOGY SYMPOSIUM “Molecular Secrets Inside and Outside Respiratory Toxicity of Particles and Fibers”* 61st Annual Meeting of Society of Toxicology, 2022/3/27-31, Hybrid
 - 8) Y. Nishimura, Impacts of silica and asbestos exposure on immune functions and related diseases, In *S5-4 KSOT-JSOT Joint Symposium: Update on Lung toxicity*, The 50th Annual Meeting of the Japanese Society of Toxicology (JSOT2023), Sapporo, 2022/6/30-7/2
 - 9) 西村泰光, 李順姫, 武井直子, 伊藤達男, 上月稔幸, 藤本伸一, 大槻剛己, 悪性中皮腫患者 ICI 治療効果と末梢血 NK・T 細胞サイトカイン産生プロファイルとの関連, 第 29 回日本免疫毒性学会学術年会 札幌 2022/9/11-13
 - 10) Y. Nishimura, Asbestos exposure-characteristic alteration in gene expression in human CD8+ T cell line clarified by transcriptome analysis, 62nd Annual Meeting of Society of Toxicology, Nashville, 2023/3/19-23
 - 11) 西村泰光, 李順姫, 武井直子, 松崎秀紀, 藤本伸一, 岸本卓巳, 大槻剛己, 遺伝子発現

量解析に基づく新規 NK 細胞機能指標の確立、悪性中皮腫患者における特徴, 第 93 回日本衛生学会学術総会 東京 2023/3/2-4

- 12) 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
- 13) 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
- 14) 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
- 15) 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
- 16) 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
- 17) 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

2023 年度では無し。

3. その他

2023 年度では無し。

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

【石綿ばく露によるびまん性胸膜肥厚の予後因子に関する研究】

研究分担者 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。令和 2 年度までの厚生労働省労災疾病臨床研究藤本班において、職業性石綿ばく露によって発生するびまん性胸膜肥厚症例に 6 分間歩行テストを行い、歩行中の SpO₂ 90% 未満、歩行距離が予測値の 90% 以下であることが著しい呼吸機能障害に相当することを報告し、安静時の呼吸機能だけでは捕捉できない呼吸機能障害の存在とその検査法を明らかにした。

びまん性胸膜肥厚は良性疾患であるにも関わらず、認定基準を満たす著しい呼吸機能障害を来した症例は予後不良である。そのため、令和 3 年度から 5 年度の厚生労働省労災疾病臨床研究藤本班では、びまん性胸膜肥厚の予後因子の検討のため、症例の追跡を行うこととした。特に肺高血圧症が予後に関連している可能性を考え、肺高血圧症やその代替指標となる右心不全の検査を行った。

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のうち、以下の条件を満たすものを対象とした。

1. 職業性石綿ばく露歴があり胸部 X 線及び CT 検査で認定基準を満たすびまん性胸膜肥厚と診断され、なおかつ著しい呼吸機能障害のある症例。
2. 年齢 20 歳以上
3. 検査の実施、アンケートへの回答が可能

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。

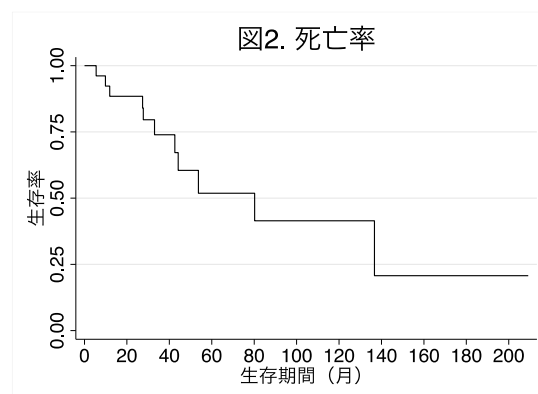
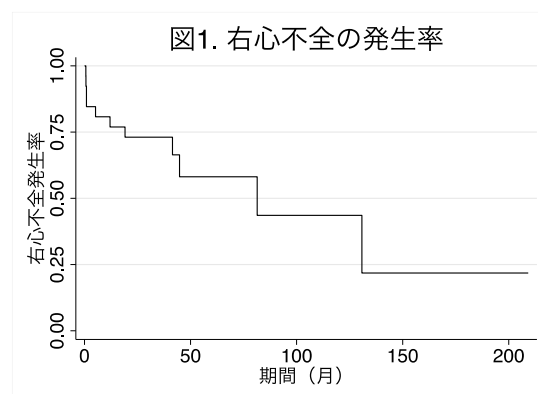
(倫理面への配慮)

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

2023 年 9 月までに 29 名から同意が得られた。全て男性で診断時年齢は 64 歳から 92 歳、中央値 79.5 歳であった。職業歴は造船業が 9 例、建設業 4 例、配管と石綿吹き付けが各 3 例であった。労災認定は 26 例、救済法と船員保険での認定が各 1 例、労災申請中が 1 例であった。心エコーまたは血中 BNP で観察期間中に右心不全と診断されたのが 13 名、死亡は 11 名であった (図 1、図 2)。



右心不全を時間依存性変数として、Cox 回帰モデルで死亡リスクを検討したところ、右心不全は HR 23.88 (95 % CI 2.29-248.58) と有意に高かった。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、感度分析として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、予後と関連する要因を検討したところ、右心不全を合併した症例は有意に死亡リスクが高かった。

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。

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。

本研究デザインでは新しくびまん性胸膜肥厚と診断された症例だけでなく、過去にびまん性胸膜肥厚と診断され研究開始時まで経過観察された症例が含まれる。このため選択バイアスや生存バイアスが含まれる可能性がある。このため、新規診断例を前向きに追跡する観察研究を今後行うことが望ましい。更に、肺高血圧を治療することで予後が改善するかなど、更なる検討が必要である。

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

