

労災疾病臨床研究事業費補助金

胸膜中皮腫に対する新規治療法の臨床導入に関する研究

平成 28 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 藤本 伸一

平成 29 (2017) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告

胸膜中皮腫に対する新規治療法の臨床導入に関する研究.....	1
研究代表者 藤本 伸一 岡山労災病院 腫瘍内科部長／呼吸器内科第二部長	

II. 分担研究報告

1. 切除不能悪性胸膜中皮腫に対する初回化学療法としてのシスプラチン、ペメトレキセドおよびニボルマブ併用化学療法の第 II 相試験.....	7
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 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 青江 啓介 山口宇部医療センター 内科系診療部長	
研究分担者 岸本 卓巳 岡山労災病院 副院長	
2. 胸膜中皮腫患者の経時的ケアニーズと QOL 向上のための支援	11
研究協力者 小林 幸以 岡山労災病院 看護部	
研究協力者 原 桂 子 岡山労災病院 看護部	
研究協力者 中川 淳子 岡山労災病院 看護部	
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 岡山労災病院 副院長	
研究代表者 藤本 伸一 岡山労災病院 腫瘍内科部長／呼吸器内科第二部長	
3. 胸膜中皮腫における患者の Quality of Life (QOL) 調査に関する研究.....	19
研究分担者 尾 瀬 功 愛知県がんセンター研究所 疫学・予防部 主任研究員	
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 青江 啓介 山口宇部医療センター 内科系診療部長	
研究分担者 加藤 勝也 川崎医科大学総合医療センター 放射線医学 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	
研究協力者 中川 淳子 岡山労災病院 看護部	
研究協力者 原 桂 子 岡山労災病院 看護部	
研究分担者 岸本 卓巳 岡山労災病院 副院長	
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	
(資料 1) 胸膜中皮腫患者の QOL 調査	
(資料 2) 患者さんご家族のための胸膜中皮腫ハンドブック	

III. 研究成果の刊行に関する一覧表..... 87

IV. 研究成果の刊行物・別刷 89

I . 総括研究報告

【胸膜中皮腫に対する新規治療法の臨床導入に関する研究】

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

研究要旨

悪性胸膜中皮腫は診断・治療ともに困難な疾患であり、診断から死亡に至るまでの生存期間中央値は 7.9 カ月と予後不良である。本研究では、抗 PD-1 抗体の有用性を検討するため「切除不能悪性胸膜中皮腫に対する初回化学療法としてのシスプラチン、ペメトレキセドおよびニボルマブ併用化学療法の第Ⅱ相試験」を医師主導治験として企画、立案した。ニボルマブの製造・販売元である小野薬品と薬剤提供等の協力について合意に至り、岡山大学病院新医療研究開発センターの全面的な支援の下、次年度早々にも治験を開始できる見込みである。

中皮腫患者に対する緩和ケアに関し、患者の QOL 向上のためのケアニーズを明らかにすることがケアの向上に資すると考え、半構成的面接法を用いた質的帰納的研究を行った。その結果、中皮腫患者は絶えず先行きの見えない不安とともに生きているということが明らかとなった。また中皮腫患者を対象とした横断的な QOL 調査を企画し、全国のがん診療施設及び患者会を通じて中皮腫患者に質問票を配布し郵送で回収し、解析した。またこれらの調査を通じて明らかとなった患者の要望に応える方策として、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開発した。

研究分担者

岸本 卓巳：岡山労災病院 副院長
青江 啓介：山口宇部医療センター
内科系診療部長
尾瀬 功：愛知県がんセンター研究所
疫学・予防部 主任研究員
加藤 勝也：川崎医科大学総合医療センター
放射線医学 教授
長松 康子：聖路加国際大学大学院
看護学研究科 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

研究協力者

中川 淳子：岡山労災病院 看護部
原 桂子：岡山労災病院 看護部
小林 幸以：岡山労災病院 看護部

A. 研究目的

悪性胸膜中皮腫患者の予後改善と生活の質の向上を図るため、新規免疫療法の有用性と安全性を評価する。また、中皮腫患者の身体的・精神的・社会的問題点を評価する緩和ケアのツールを作成し、導入する。

B. 研究方法

1) 胸膜中皮腫における新規治療法について

「切除不能悪性胸膜中皮腫に対する初回化学療法としてのシスプラチン、ペメトレキセドおよびニボルマブ併用化学療法の第Ⅱ相試験」を医師主導治験として企画、立案した。本治験では、外科的切除不能の進行又は転移性の悪性胸膜中皮腫を対象とし、奏効率（中

央判定)を主要評価項目として、ニボルマブの有効性を検討する。治験の主目的は、外科的切除不能の進行又は転移性の悪性胸膜中皮腫に対し、初回化学療法として、シスプラチン(75mg/m²)、ペメトレキセド(500mg/m²)、ニボルマブ(360 mg/body)を3週間間隔で、最大6コース投与し、以後は中止基準に該当するまでニボルマブによる維持療法を3週間ごとに実施したときの有効性(奏効率)を検討する。また設定した有効性の副次評価項目及び安全性の評価項目を用いて、外科的切除不能の進行又は転移性の悪性胸膜中皮腫に対するシスプラチン、ペメトレキセドおよびニボルマブ併用化学療法の有効性及び安全性を多角的に検討する。予定実施医療機関は、岡山労災病院、岡山大学病院、四国がんセンター、山口宇部医療センターの4施設である。国内で施行されたシスプラチン、ペメトレキセド併用療法における奏効率は36.8%と報告されている(Nakagawa et al. J J Clin Oncol 2008)。本治験を第II相試験として実施する場合、実施可能性を考慮のうえ、18例と設定した。本治験における奏効例数を5例～10例と想定すると、奏効率は35.7%～71.4%となるが、そのとき、奏効率の点推定値とExact法による下側信頼限界(信頼係数:両側90%)の幅は20%～25%となる。ここで算出した必要被験者から数名の被験者が早期脱落などにより評価不能となる可能性を考慮し、目標被験者数を18名とした。

2) 胸膜中皮腫患者の経時的ケアニーズとQOL向上のための支援について

中皮腫患者に対し、インタビューガイドを用いた半構成的面接調査を行い診断から現時点まで時系列に沿って、体験、その時の気持ち、困ったこと、支えとなったあるいは、してほしかったケアについて自由に語ってもらった。インタビューは治療開始前など患者の体調を十分に配慮し時期を決定した。一度の面接所要時間は30分以内とし研究参加者の同意を得てICレコーダーに録音した。分析はグラウンテッド・セオリー・アプローチに

基づき実施した。まず研究参加者の語った内容を元に逐語記録を作成し、診断、治療選択、治療開始、入院中など、病気の進行にそって経時的にQOL向上のために必要な支援について分析した。

3) 胸膜中皮腫患者のQOL調査について

中皮腫と診断された患者を対象とし横断的なQOL調査を行った。QOL調査には世界中でがん患者を対象に広く用いられているQOL尺度であるEORTC(The European Organization for Research and Treatment of Cancer) QLQ-C30と、日本で作成された患者による緩和ケアの包括的QOL尺度であるCoQoLo(Comprehensive Quality of Life Outcome inventory)を用いた。これら2つのQOL尺度に加えて年齢、性別、診断日、治療、ECOG(Eastern Cooperative Oncology Group) Performance Status(PS)、労災や石綿健康被害救済法の認定の有無などもあわせた自記式質問票を作成した。2016年1月から3月にかけて、全国のがん専門病院、および中皮腫・アスベスト疾患・患者と家族の会に協力を依頼し、中皮腫患者に質問票を配布した。研究に同意した患者は質問票を記入後、事務局へ郵送することで回収した。得られたQOLスコアは重回帰分析を用いて関連する要因を求めた。

C. 研究結果

1) 胸膜中皮腫における新規治療法について

ニボルマブの製造・販売元である小野薬品と薬剤提供等の協力について合意に至り、岡山大学病院新医療研究開発センターの全面的な支援の下、治験の準備中であり、来年度早々にも治験を開始できる見込みである。

2) 胸膜中皮腫患者の経時的ケアニーズとQOL向上のための支援について

中皮腫患者のケアニーズは1)先行きの見えない不安に戸惑う、2)先行きの見えない不

安を乗り越えていく、3)先行きの見えない不安に戸惑いながらも残された時間を生きる、4)先行きの見えない不安とともに生きるプロセスという4つに構造化された。特にすべてのプロセスに共通してみられたのが【先行きの見えない不安】であり、中皮腫患者はそれぞれのプロセスでつきまとう[先行きの見えない不安]とともに生きていることが明らかになった。

3) 胸膜中皮腫患者の QOL の向上について

133 人の中皮腫患者より回答を得た。年齢は 42-88 歳 (平均 69.3 歳)、男性が 83.5% を占め、63.2% が診断から 2 年未満であった。QLQ-C30 機能スコアでは心理機能、社会機能、認知機能、身体機能、役割機能の順で不良であったが、症状スコアでは疲労、呼吸困難以外は良好であった。QLQ-C30 のスコアを PS による層別化を行うと、PS 良好群のほうが不良群より症状スコアは有意に良好であるが、機能スコアは有意に不良であった。短縮版 CoQoLo スコアでは、最も良好な項目は「医師を信頼している」で、以下「身の回りのことはたいてい自分でできる」、「落ち着いた環境で過ごせている」、「人として大切にされている」で、「望んだ場所で過ごせている」、「家族や友人と十分な時間を過ごせている」、「楽しみにすることがある」、「人生を全うできていると感じる」、「人に迷惑をかけて辛い」と続き、「からだの苦痛が少ない」では最も得点が低かった。重回帰分析で QLQ-C30 の全般的健康状態スコアに相関する要因を検討したところ、男性、診断から 2 年以上経過、PS 不良が有意に相関していた。CoQoLo では、医師と良好な関係であったが、身体的・精神的な苦痛や他人への迷惑をかけることを気にしていることが示唆された。良好な QOL と相関する要因として、良好な PS、生存期間 2 年以上、女性が示された。

また回答者 133 名のうち、医師への要望に関する自由回答欄に記載があった 73 名 (54.9%) の回答について質的記述的手法を用いて分析した。要望の 4 割を占めたのは、

医師の説明に関するもので、「安心させて欲しい」、「告知の要望」、「アスベスト被害者の気持ちの理解」を含むと、医師とのコミュニケーションに関する要望は 66.4% に上った。この背景には、希少疾患である中皮腫に関する患者向け情報の不足と予後が悪く進行が速いという中皮腫の特性による患者の不安の大きさが関連しているものと推察された。

これらの調査の結果、現時点でこれらの患者の要望に応える方策を検討した結果、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開発した。

D. 考察

悪性胸膜中皮腫に対する薬物治療としては、一次治療としてシスプラチン、ペメトレキセド療法が標準治療とされているが、その治療成績は十分とは言えず、また同療法に抵抗性となった患者においては確立した治療法はなく、新たな治療法の開発が切望されている。ニボルマブは、小野薬品工業株式会社 (以下、小野薬品) とメダレックス社 (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) 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。PD-1 は活性化 T 細胞及び B 細胞で高発現しており、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。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、悪性胸膜中皮腫患者の腫瘍における PD-L1 の発現率は 20%~70% であり、PD-L1 の発現率が悪性胸膜中皮腫における予後不良と相関するという複数の知見が報告されていることから、ニボルマブの悪性胸膜中皮腫に対す

る有効性が期待できる。

悪性胸膜中皮腫患者における医療ニーズは大きく、現在ニボルマブ単剤による探索的試験が進行中である。加えて近年、抗血管内皮細胞増殖因子抗体、マルチキナーゼ阻害剤などに関しても悪性胸膜中皮腫に対する有用性が示唆されており、初回化学療法として臨床試験が進行中である。ニボルマブにおいても、現在の標準治療であるシスプラチン、ペメトレキセド療法との併用によりさらなる治療効果の上乗せを期待し、初回化学療法における有効性及び安全性を評価することは意義深いものと考えられる。

中皮腫患者は病初期から痛みや呼吸困難などの症状を伴うことが多く、また石綿という産業物質で死に至る病になったゆえの精神的な苦痛や、補償申請に関連する社会的なストレスなどさまざまな負担がかかる。本研究では中皮腫患者の身体的・精神的・社会的問題点を評価するための QOL 調査を行った。その結果、EORTC QLQ-C30 および CoQoLo による調査票を用いた検討により、中皮腫患者では身体、心理、社会的困難などの機能面の他、全身倦怠感、呼吸困難など、多彩な困難を抱えている事があらためて明らかになった。また、QLQ-C30 において PS 不良患者では良好患者に比べ、機能スコアは不良であるが、症状スコアはむしろ良好であった。このように PS と QOL は必ずしも関連していない。これは健康状態の悪化に伴い、個人の評価基準が変化するレスポンスシフトによるものと考えられた。

また自由記載による医師への要望において、医師の説明に関するものを中心に、医師とのコミュニケーションに関する要望が多数見受けられた。この背景には、希少疾患である中皮腫に関する患者向けの情報不足と、予後が悪く進行が速いという中皮腫の特性による患者の不安に関連しているものと推察した。また中皮腫患者との対面調査においても、患者は中皮腫という病気に対する情報が少ないこと、選択できる治療法が少ないことなど先行きのみえない不安とともに生きていることが

明らかになった。

これらの結果を踏まえ、患者の不安を軽減させ、適切な情報を提供し、また医療従事者と患者のコミュニケーションを円滑にするためのツールとして「患者さんご家族のための胸膜中皮腫ハンドブック」を作成した。作成にあたっては、患者と家族が理解しやすいように平易な言葉で説明し、イラストを多用した。完成したハンドブックは、中皮腫の治療を行う全国の医療機関や患者会に配布しているが、さらに来年度は、このハンドブックに同封しているアンケート結果を基に、ハンドブック自体の評価調査と、実際の中皮腫診療におけるハンドブックの有用性について評価していく予定である。

E. 結論

胸膜中皮腫における現状の治療はその有用性がきわめて限られており、あらたな治療法の有用性、安全性の評価が不可欠である。「切除不能悪性胸膜中皮腫に対する初回化学療法としてのシスプラチン、ペメトレキセドおよびニボルマブ併用化学療法の第Ⅱ相試験」を医師主導治験として企画、立案した。

また多くの中皮腫患者は身体的、精神的困難を抱えている事が示唆された。中皮腫にかかわる医療スタッフは、患者に発生する問題について常に意識を持ち、リアルタイムに多職種で情報共有しながら専門知識を深め、患者の求める専門的な支援を提供する必要がある。

F. 健康危険情報

臨床試験（治験）に際しては、新規抗悪性腫瘍薬の使用を想定している。そ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う。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む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する。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する。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kato K, Gemba K, Fujimoto N, Aoe K, Takeshima Y, Inai K, Kishimoto T. Computed Tomographic Features of Malignant Peritoneal Mesothelioma. *Anticancer Res.* 2016 Mar;36(3):1067-72. doi: 10.1007/s11604-016-0539-1. Epub 2016 Mar 25. Erratum in: *Jpn J Radiol.* 2016;34:439.
- 2) Kato K, Gemba K, Fujimoto N, Aoe K, Takeshima Y, Inai K, Kishimoto T. Fatal pleural mesothelioma in Japan (2003-2008): Evaluation of computed tomography findings. *Jpn J Radiol.* 2016;34:432-8. doi: 10.1007/s11604-016-0539-1. Epub 2016 Mar 25. Erratum in: *Jpn J Radiol.* 2016;34:439.
- 3) Kato K, Gemba K, Fujimoto N, Aoe K, Takeshima Y, Inai K, Kishimoto T. Pleural irregularities and mediastinal pleural involvement in early stages of malignant pleural mesothelioma and benign asbestos pleural effusion. *Eur J Radiol.* 2016;85:1594-600. doi: 10.1016/j.ejrad.2016.06.013. Epub 2016 Jun 21.
- 4) Kubo T, Fujiwara K, Hotta K, Okada T, Kuyama S, Harita S, Ninomiya T, Kamei H, Hosokawa S, Bessho A, Maeda T, Kozuki T, Fujimoto N, Ninomiya K, Takemoto M, Kanazawa S, Takigawa N, Tabata M, Tanimoto M, Ueoka H, Kiura K. A phase II study of topotecan and cisplatin with sequential thoracic radiotherapy in elderly patients with small cell lung cancer;

Okayama Lung Cancer Study Group
0102. *Cancer Chemother Pharmacol.*
2016 Oct;78(4):769-74. doi:
10.1007/s00280-016-3135-2.

2. 学会発表

- 1) Fujimoto N, Yamagishi T, Miyamoto Y, Asano M, Fuchimoto Y, Wada S, Ozaki S, Nishi H, Kishimoto T. Brain Metastases in Malignant Pleural Mesothelioma. The 13rd International Conference of the International Mesothelioma Interest Group. [May 1-4, 2016, Birmingham, England]
- 2) 藤本伸一、児島葉子、岸本卓己。労災疾病等医学研究・両立支援報告。悪性胸膜中皮腫の診断における胸水中の secretory leukocyte pepitidase inhibitor (SLPI)の有用性について。第 64 回日本職業災害医学会。【平成 28 年 10 月 22 日、仙台】
- 3) Fujimoto N, Takada K, Miyamoto Y, Asano M, Fuchimoto Y, Wada S, Ozaki S, Kishimoto T. Diagnostic value of secretary leukocyte peptide inhibitor (SLPI) in pleural fluid in malignant pleural mesothelioma. 17th World Conference of Lung Cancer. Dec 4-8,2016, Vienne, Austria.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当するものなし。

2. 実用新案登録

該当するものなし。

3.その他

特記すべき事項なし。

II. 分担研究報告

【切除不能悪性胸膜中皮腫に対する初回化学療法としてのシスプラチン、ペメトレキセドおよびニボルマブ併用化学療法の第Ⅱ相試験】

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 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 青江 啓介 山口宇部医療センター 内科系診療部長
研究分担者 岸本 卓巳 岡山労災病院 副院長

研究要旨

悪性胸膜中皮腫は診断・治療ともに困難な疾患であり、診断から死亡に至るまでの生存期間中央値は 7.9 カ月と予後不良である。悪性胸膜中皮腫に対する薬物治療としては、化学療法治療歴のない悪性胸膜中皮腫の一次治療としてシスプラチンとペメトレキセドの併用療法が標準治療とされているが、同療法に抵抗性となった患者に対する確立した治療法はなく、新たな治療法の開発が切望されている。本研究では、抗 PD-1 抗体の有用性を検討するため「切除不能悪性胸膜中皮腫に対する初回化学療法としてのシスプラチン、ペメトレキセドおよびニボルマブ併用化学療法の第Ⅱ相試験」を医師主導治験として企画、立案した。ニボルマブの製造・販売元である小野薬品と薬剤提供等の協力について合意に至り、岡山大学病院新医療研究開発センターの全面的な支援の下、次年度早々にも治験を開始できる見込みである。

A. 研究目的

未治療の外科的切除不能の進行又は転移性の悪性胸膜中皮腫に対する初回化学療法としてのシスプラチン、ペメトレキセドおよびニボルマブ併用療法の有効性及び安全性について、多施設共同非盲検非対照試験（医師主導治験：以下治験）により検討する。

B. 研究方法

1. 対象

外科的切除不能の進行又は転移性の悪性胸膜中皮腫患者

2. 治験の目的

2.1 治験の主目的

外科的切除不能の進行又は転移性の悪性胸膜

中皮腫に対し、初回化学療法として、シスプラチン (75mg/m^2)、ペメトレキセド (500mg/m^2)、ニボルマブ (360 mg/body) を 3 週間間隔で、最大 6 コース投与し、以後は中止基準に該当するまでニボルマブによる維持療法を 3 週間ごとに実施したときの有効性(奏効率)を検討する。

2.2 治験の副目的

設定した有効性の副次評価項目及び安全性の評価項目を用いて、外科的切除不能の進行又は転移性の悪性胸膜中皮腫に対するシスプラチン、ペメトレキセドおよびニボルマブ併用化学療法の有効性及び安全性を多角的に検討する。

3. 選択基準

主な選択基準は以下の通りである。

- (1) 年齢（同意取得時）：20 歳以上
- (2) 組織診により悪性胸膜中皮腫と診断され

た患者

- (3) 悪性胸膜中皮腫に対する手術歴がない切除不能の進行又は転移性の悪性胸膜中皮腫患者
- (4) 化学療法未治療の患者
- (5) 免疫療法未治療の患者
- (6) 登録前 14 日以内の画像診断において、CT 又は MRI により、Modified RECIST criteria (21) に定義される測定可能病変を一つ以上有する患者
- (7) PD-L1 発現解析に用いる腫瘍組織（保存組織又は直近で採取した生検組織）を提供できる患者
- (8) ECOG Performance Status が 0 又は 1 の患者
- (9) 90 日以上生存が期待される患者
- (10) 登録前 7 日以内に酸素補充を行わない状態で、安静時にパルスオキシメーターにて測定した経皮的酸素飽和度が 94%以上の患者
- (11) 登録前 7 日以内に実施した最新の臨床検査値が下記の基準を満たす患者。なお、検査日前 14 日以内に顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF 製剤) の投与又は輸血を受けていない臨床検査値とする。
 - ・白血球数が 2000/mm³以上かつ好中球数が 1500/mm³以上
 - ・血小板数が 100000/mm³以上
 - ・ヘモグロビンが 8.0 g/dL 以上
 - ・AST (GOT) 及び ALT (GPT) が施設基準値上限の 2.5 倍以下
 - ・総ビリルビンが施設基準値上限の 1.5 倍以下
 - ・クレアチニンが施設基準値範囲内かつクレアチニンクリアランス (Cockcroft/Gault 式による推定値) が 60 mL/min を超える。
- (12) 治験責任医師又は治験分担医師より、本治験の内容について同意文書及び説明文書を用いて十分に説明を受け、自由意思により本治験参加に同意する患者

4. 予定実施医療機関数

4 施設（岡山労災病院、岡山大学病院、四国

がんセンター、山口宇部医療センター）

5. 計画された被験者数とその根拠

本治験では、外科的切除不能の進行又は転移性の悪性胸膜中皮腫を対象とし、奏効率（中央判定）を主要評価項目として、ニボルマブの有効性を検討する。

国内で施行されたシスプラチン、ペメトレキセド併用療法における奏効率は 36.8%と報告されている（Nakagawa et al. J J Clin Oncol 2008）。本治験を第 II 相試験として実施する場合、実施可能性を考慮のうえ、18 例と設定した。本治験における奏効例数を 5 例～10 例と想定すると、奏効率は 35.7%～71.4%となるが、そのとき、奏効率の点推定値と Exact 法による下側信頼限界（信頼係数：両側 90%）の幅は 20%～25%となる。ここで算出した必要被験者から数名の被験者が早期脱落などにより評価不能となる可能性を考慮し、目標被験者数を 18 名とした。

C. 研究結果

ニボルマブの製造・販売元である小野薬品と薬剤提供等の協力について合意に至り、岡山大学病院新医療研究開発センターの全面的な支援の下、治験の準備中であり、来年度早々にも治験を開始できる見込みである。

D. 考察

悪性胸膜中皮腫の発症原因は職業環境及び生活環境から吸入したアスベスト（石綿）との関連が高いことが知られており、石綿ばく露から約 30～50 年という非常に長い期間を経て発症するとされる。日本には中皮腫の登録制度がないため、悪性胸膜中皮腫の新規発症患者数は不明であるが、各種疫学情報などから、悪性胸膜中皮腫の年間罹患数は 1,500 人程度と推定されており、今後も増加することが予想されている。悪性胸膜中皮腫は診断・治療ともに困難な疾患であり、診断から死亡に至るまでの生存期間中央値は 7.9 カ月と予後不良である。早期に診断された症例では外科的切除を中心に放射線療法、

術後化学療法が施行されるものの、大半の症例が診断時には既に進行期に達しており、化学療法が第一選択となる。

悪性胸膜中皮腫に対する薬物治療としては、一次治療としてシスプラチン、ペメトレキセド療法が標準治療とされているがその治療成績は十分とは言えず、また同療法に抵抗性となった患者においては確立した治療法はなく、新たな治療法の開発が切望されている。

ニボルマブは、小野薬品工業株式会社(以下、小野薬品)とメダレックス社(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) 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。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、悪性胸膜中皮腫患者の腫瘍における PD-L1 の発現率は 20%~70% であり、PD-L1 の発現率が悪性胸膜中皮腫における予後不良と相関するという複数の知見が報告されていることから、ニボルマブの悪性胸膜中皮腫に対する有効性が期待できる。

悪性胸膜中皮腫患者における医療ニーズは大きく、現在ニボルマブ単剤による探索的試験が進行中である。加えて近年、抗血管内皮細胞増殖因子抗体、マルチキナーゼ阻害剤などに関しても悪性胸膜中皮腫に対する有用性が示唆されており初回化学療法として臨床試験が進行中である。ニボルマブにおいても、現在の標準治療であるシスプラチン、ペメトレキセド療法との併用によりさらなる治療効果の上乗せを期待し、初回化学療法における有効性及び安全性を評価

することは意義深いものと考ええる。

E. 結論

「切除不能悪性胸膜中皮腫に対する初回化学療法としてのシスプラチン、ペメトレキセドおよびニボルマブ併用化学療法の第Ⅱ相試験」を医師主導治験として企画、立案した。ニボルマブの製造・販売元である小野薬品と薬剤提供等の協力について合意に至り、岡山大学病院新医療研究開発センターの全面的な支援の下、次年度早々にも治験を開始できる見込みである。

F. 健康危険情報

抗悪性腫瘍薬の使用に際しては製薬メーカーから提供される取り扱い情報に基づき適正に取り扱う。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する。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する。

G. 研究発表

1. 論文発表

該当するものなし。

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。

労災疾病臨床研究事業費補助金
分担研究報告書

【胸膜中皮腫患者の経時的ケアニーズと QOL 向上のための支援】

研究協力者 小林 幸以 岡山労災病院 看護部
研究協力者 原 桂子 岡山労災病院 看護部
研究協力者 中川 淳子 岡山労災病院 看護部
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 岡山労災病院 副院長
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

中皮腫患者の QOL 向上のためのケアニーズを明らかにすることは今後の看護ケアの向上に資すると考え、半構成的面接法を用いた質的帰納的研究を行った。中皮腫患者に診断から現時点まで時系列に沿って、体験、その時の気持ち、困ったこと、支えとなったあるいはしてほしかったケアについて自由に語ってもらった。分析はグラウンテッド・セオリー・アプローチに基づき実施した。その結果、すべてのプロセスにおいて中皮腫患者は絶えず先行きの見えない不安とともに生きているということが明らかとなった。その絶えず付きまとう不安について、患者に思いを十分語ってもらうことで明らかにすることが重要であり、中皮腫患者の思いを知り、そのケアニーズを理解すること、体調や気持ちの変化をいち早く察知し、どのような支援が必要かをタイムリーに検討することが患者の QOL 向上につながる。

A. 研究目的

胸膜中皮腫（以下中皮腫）は胸膜に発生する悪性腫瘍であり、そのほとんどがアスベスト（石綿）によっておこる。2013 年の我が国の中皮腫による死亡は 1,410 件である¹⁾が、今後も患者数は増加し 2000 年から 40 年間で男性だけでも 10 万人が死亡するとの予測もある²⁾。中皮腫はごく初期の外科療法以外に根治療法がなく、5 年生存率は 3.7%と極めて予後が悪い³⁾。また進行が速いため病気と向き合う期間が短く、肺がんと比べて痛みや呼吸困難の出現頻度も高い⁴⁾。我が国は大量のアスベストを消費してきたが、欧米に比べてアスベスト関連疾患の発生が遅れたため、疾患や治療に関する情報が少なく、看護の歴史も浅い。そのため看護師は中皮腫に関する知識が不足しており肺がん患者と同様のケアを行っているのが現状である。岡山労災病院はアスベ

スト関連疾患研究施設であり、中皮腫患者が多く在院する。しかし、診断された患者がどのような思いを抱え、どのような支援を望んでいるのか把握しきれないまま病状が進行してしまうこともあり、患者、家族が「周囲の中皮腫への理解がうすく孤独を感じる」、「治療しても完治することがない」、「医療従事者からしてもらえないことはない。見捨てられた」と感じているケースを経験する。

長松ら⁵⁾は、急激に進行する中皮腫においては、患者のケアに高度に専門的な知識と技術を要するとした上で、看護師の知識と経験不足によって効果的なケアを適切なタイミングで提供できず、結果として、患者への支援に失敗し看護師自身の心身の負担が増している現状を報告している。秋山⁶⁾は中皮腫患者への訪問看護の経験から、急速に症状が進む中で、QOL を維持しながら

その人らしく過ごせるための調整が不足していると指摘している。近年早期からの緩和ケア導入や先を見越したケアプラン作成が患者の緊張と症状の緩和に有効で、医療者との信頼関係構築や、より良いエンドオブライフケアを可能にするということが実証されている。また、川井ら⁷⁾は、がん患者の真の訴えと患者の QOL 向上に必要な日常生活支援を、患者の主観的観点から具体的に理解することが重要だとしている。このように、がん患者のケアにおいては、患者の主観的なニーズと QOL 向上のための支援を、いち早く察知し、迅速に提供することが求められている。しかしながら、がんの中でも進行が速く、重篤な症状を呈する中皮腫について、経時的な患者のケアニーズや QOL 向上のための必要なケアについて調査した研究はほとんどない。そこで、中皮腫患者の QOL 向上のためのケアニーズを明らかにすることで、今後の看護ケアの向上に資すると考え本研究に取り組んだ。本研究の目的は、中皮腫患者がどのような思いを抱えているのかを知り、患者の QOL 向上のためのケアニーズを明らかにすることである。

B. 研究方法

1. 研究デザイン

半構成的面接法を用いた質的帰納的研究

2. 研究対象

中皮腫と診断され岡山労災病院で治療中の入院患者のうち、研究内容を説明し同意を得られた患者

3. 研究期間

平成 28 年 4 月～8 月

4. データ収集方法と分析方法

インタビューガイドを用いた半構成的面接調査で研究参加者に診断から現時点まで時系列に沿って、体験、その時の気持ち、困ったこと、支えとなったあるいは、してほしかったケアについて自由に語ってもらった。インタビューは治療開始前など患者の体調を十分に配慮し時期を決定した。一度の面接所要時間は 30 分以内とし研究参加者の同意を得て IC レコーダーに録音した。

分析はグラウンテッド・セオリー・アプローチに基づき実施した。まず研究参加者の語った内容を元に逐語記録を作成し、診断、治療選択、治療開始、入院中など、病気の進行にそって経時的に QOL 向上のために必要な支援について分析した。

5. 倫理的配慮

本研究は岡山労災病院倫理委員会での審査を受けて実施した。研究への参加は自由意志によるもので、拒否・中断が可能であり、研究参加者が中断を希望する場合は、直ちにデータを廃棄することとした。インタビューは個室・面談室を使用しプライバシーの保護に努めた。またデータは個人を同定しない形で使用し厳重に管理することとした。

C. 研究結果

1. 研究参加者の概要と特徴（表 1）

中皮腫と診断を受け当院で治療中の入院患者 4 名で、すべて男性であり、そのうち 2 名は県外から治療を受けるため入院していた。また石綿ばく露源は 2 名が職場で、1 名は近隣、他 1 名は原因不明であった。

（表 1）研究参加者の概要と特徴

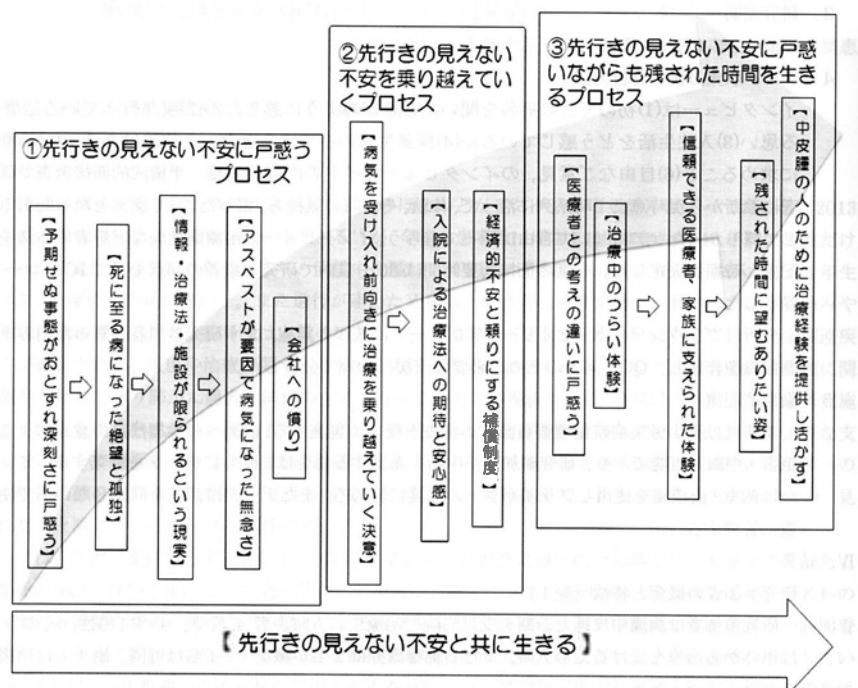
	年齢	性別	診断日	治療経過	補償・救済申請状況
A氏	61 歳	男性	2015.12 月	他院（県外）で化学療法後、当院で外科療法	救済
B氏	65 歳	男性	2015. 4 月	他院（県外）で化学療法後、当院で治験	労災補償
C氏	81 歳	男性	2016. 5 月	当院で初回から化学療法	労災補償申請中
D氏	72 歳	男性	2015. 4 月	他院で化学療法後、当院で治験	救済申請中

2. 分析結果

本文中の【】はカテゴリー、[]はサブカテゴリー、〈〉はコード、「」は研究参加者の発言を表す。

本研究では 14 カテゴリー、33 サブカテゴリーが生成された。それらの関連を中皮腫患者の先行きの見えない不安に対するストーリーラインとして概念図（図 1）を作成した。

分析の結果、中皮腫患者のケアニーズについては 1) 先行きの見えない不安に戸惑う、2) 先行きの見えない不安を乗り越えていく、3) 先行きの見えない不安に戸惑いながらも残された時間を生きる、4) 先行きの見えない不安と共に生きるプロセスという 4 つに構造化された。



（図 1）胸膜中皮腫患者の先行きの見えない不安に対する概念図

1) 先行きの見えない不安に戸惑うプロセス（表 2）

中皮腫と告知をうけた患者は初期症状からは重篤な病気であることが予測できず、「まさか自分が」と【予期せぬ事態がおとずれ深刻さ】に戸惑い、根治療法がなく予後の悪い病気になったことに対し、C 氏は「これで終わりという感じ」を、B 氏は「もう 1,2 年で死ぬんやと思った」と語られ、【死に至る病になった絶望と孤独】を感じていた。そして、中皮腫に対しての【情報、治療法、施設に限られる現実】に直面し、患者本人が避けることの難しい【アスベストが要因で病気になった無念さ】と、やり場

のない【会社への憤り】を感じていることが明らかになった。

その中でも中皮腫特有といえる【情報、治療法、施設に限られる現実】に着目すると、自らインターネットを使って情報収集するが A 氏は「患者向けの情報が少ない」、D 氏は「専門的な物が多く分かりにくい」、C 氏は「専門的なことが何も分からないからこちらからは聞けない」と語られ、患者にとって有用な情報が得られず、周りに中皮腫を知る人がいないことで〈他の患者の経験を知る機会が少ない〉など、[少ない情報への戸惑い]がみられた。また、〈馴染みの薄い病院で治療することへの不安〉

やく治療先の選択、治療開始までに1ヶ月の時間を要した>など[治療できる施設が限られる]ことや、「手術の成功率は50%以下、1番効果の見込める化学療法でも20%くらいしかないと言われた」とB氏が語られたことなど、[選択できる治療法が少ない

現実]に不安を感じていた。

(表2) 先行きの見えない不安に戸惑うプロセス

カテゴリー	サブカテゴリー	コード
予期せぬ事態がおとずれ深刻さに戸惑う	今まで体験したことのない息苦しさや体調の変化に戸惑う	自覚はないが息苦しく歩けなくなりしゃがみ込む 寝た方が良く感じる初めての苦しさの体験 少し散歩したり階段を上がらただで感じる息苦しさ すぐに落ち着くが孫と遊ぼうとすると動けない 今まで感じたことがない前触れのない息苦しさ いつもと違う体調の変化に戸惑う
	診断され事態が深刻だと気付く戸惑う	胸水が溜まり横になるだけでひどく咳がでる 普段と違うことに気付くすぐに病院へ行った 咳と息切れの原因が病院へ行き初めて分かった 何かあるかもしれないという説明 入院が必要ほど深刻な状況 名前を知っていたが正式な病名を聞き戸惑い落ち込む
	予期せぬ事態を受け入れられない気持ち	まさか自分がという戸惑いと受け入れられない気持ち 風邪だと思っていたら病気になり戸惑う 自分になるとは予想していなかった アスベストとの関係性が全くないことへの戸惑い 中皮腫になった原因が分からないことに戸惑い受け入れられない
死に至る病になった絶望と孤独	死に至る病になった絶望	中皮腫と聞いて1、2年で死ぬと思ひ戸惑う 常に付きまとう死への恐怖 家族はさみしいと思っていないと思う 死に至る病になった絶望
	中皮腫の告知におびやかされる命	中皮腫について調べると恐怖心を抱いた 病気が根絶できないということを知る 自分が重篤な病気と知って大変なことだと思った これで終わりかもしれないというショック
	自分だけがなってしまった中皮腫	身近な人に中皮腫の人はいなかった どうして自分だけがなったという無念さ
情報・治療法・施設が限られるという現実	中皮腫についての知識は診断を受けるまでなかった	父親が同じ病気だったからある程度知っている 中皮腫は厳しい病気という程度の認識で詳しく知らない 診断を受けるまでに中皮腫が予後の悪い病気ということは知っていた 中皮腫についてより裁判や補償のことが印象強い
	少ない情報への戸惑い	中皮腫という病気に対する患者向けの情報が少なく不安が強い 中皮腫のことは診断後アスベストと深く関係がある病気を知る インターネットを使って疾患の情報収集 情報不足による治療選択への戸惑い 他の患者の経験を知る機会が少ない 家族が調べてセカンドオピニオンについて知る
	治療のできる施設が限られる	治療先の選択、治療に至るまでに一ヶ月の時間を要した 馴染みの薄い病院で治療することへの不安 療養環境の選択に対する心配 ここでの治療が終わったら家から近い前の病院へ戻りたい
	選択できる治療法が少ない現実	中皮腫の手術は難しいため薬で治療すると勧められる 抗がん剤の効果がなくなり新たな治療法を選択 リスクが高いため手術という選択肢はない 選択できる治療法が少なく治療効果が悪いという事実
アスベストが要因で病気になった無念さ	職場環境が要因で病気になった無念さ	職場が要因で病気になったことに対する無念さ アスベストは研究室にいたときに使う程度 20年くらいアスベストを取り扱っている職場で働いた 朝から晩まで働いた記憶
	アスベストの現場で働いてきた記憶	幼少期に数回父親の職場に行った思い出 父親の作業服から石綿がく離れた疑い 父親と同じ職場だった中皮腫の叔父さんと自分は同じ症状
	アスベストにばく露したと思われる父親の職場	言は会社への怒りがあった 労災申請に会社は消極的な態度 会社の補償制度への不満
会社への憤り	アスベストを取り扱う会社への怒り	仕事内容に不満なく定年まで働けたことへの感謝の思い 叔父の経営する会社なので恩義があり補償について言うつもりはない 会社に対しては怒りよりもお世話になったという感謝の思いの方が強い
	会社の補償制度への不満	
	仕事に対する感謝の思い	

2) 先行きの見えない不安を乗り越えていくプロセス (表3)

先行きの見えない不安に戸惑いながらも【病気を受け入れ、前向きに治療を乗り越えていく決意】をし【入院による治療への期待と安心感】を強く感じていた。また、今後の予測がつかないため医療費や交通費に対して【経済的不安と頼りにする補償制度】への思いが明らかとなった。

中でも注目する点は、中皮腫患者は【入

院による治療法への期待と安心感】を強く感じているという事である。治療法が少なく、治療できる施設が限られているという状況の中で、やっと治療が出来るという思いで入院し、A氏は「専門の病院と聞いたから安心していきます」、C氏は「病院を信頼して頑張っています」など、専門の病院で治療が受けられることへの安堵感や、B氏から「今、自分にはこれ(治療)しかないの、もうやるしかないです」や、D氏

からは「新しい薬や選択肢が増えれば希望が湧く」と＜新しい治療で病状が少しでも軽くなることを願う＞といった、[治療への期待]が語られた。

(表 3) 先行きの見えない不安を乗り越えていくプロセス

カテゴリー	サブカテゴリー	コード
病気を受け入れ前向きに治療を乗り越えていく決意	治療を乗り越えていく決意	医師と相談し納得した治療をしたいという強い思い
		選択した治療に対する意気込みの強さ、決意
		どんな不安があっても乗り越える覚悟
	病気を受け入れ前向きに過ごそうとする意志	手術で完治する期待が大きくリスクはあるが耐えられるという思い
		根絶することは難しいと理解していても病気が少しでも良くなることを願う
		病気を受け入れ前向きに頑張ってみようと思う治療への決意
入院による治療法への期待と安心感	入院による安心感	受け入れようとする気持ち
		病気に對する理解も増し前向きに過ごそうとする意志
		病気がなったのは仕方ないことと受け入れようとする思い
	治療への期待	労災認定、補償制度は申請中
		労災補償制度があり経済的負担はない
		認定に関してはスムーズに受け入れられたのでストレスはない
		入院生活はいざという時に安心できる
		治療に對しての期待が高くなる通院でも苦痛はない
		入院していた方が安心して療養生活の苦痛は少ない
		受け入れられない気持ちと治療への期待
経済的不安と頼りにする補償制度	治療費や家族の生活費等の経済的不安	治療が受けられることへの安堵感
		新しい治療法が増えることに希望を持ち支えられる
		新たな治療法の選択・期待
		治療の効果が高いため期待する気持ち
		新しい治療で病状が少しでも軽くなることを願う
		治療が合ったおかげで現在は十分に生活できる体調
		現治療法を決定したいことへの満足感
		経済的不安があり早く働きたいという思い
		今後の予測がつかない

3) 先行きの見えない不安に戸惑いながらも残された時間を生きるプロセス (表 4)

治療への期待を胸に入院するが、A 氏は「先生に治療に耐えられるように見えないと言われた」、B 氏は「前の病院の先生に見放されたような気もする」など【医療者との考えの違いに戸惑う】思いがみられた。そして化学療法や手術など治療後の副作用や予後に対する不安、前医での【治療中のつらい体験】について語られた。その中で、【信頼できる医療者、家族に支えられた体験】が患者の支えとなり、【残された時間に望むありたい姿】を考えることができ、【中皮腫の人のために治療経験を提供し活かす】という思いが明らかとなった。

ここで注目したのは中皮腫患者が実際に体験した【信頼できる医療者、家族に支えられた体験】と、そこから見出した【残された時間に望むありたい姿】である。A 氏は「専門の看護師さんがこうしなさいって適切なアドバイスをくれたこと」、D 氏は「看護師さんが専門的に教えてくれたり、献身的にしてくれて安心です。」と＜看護師が専門的、献身的に対応してくれて安心した＞など中皮腫のことをよく理解して関わってくれる看護師が支えになっていること、すなわち＜病院や医療者への信頼や安心感＞という【療養生活で医療者に支えられた

体験]が語られた。また、C 氏は「先生を信頼しています。お任せしているので」、D 氏は「先生に頼らんとどうにもなりません」など＜病院、医師への期待、安心感＞を語られ、[信頼できる医師の存在]が支えになっていることが分かった。A 氏は「何かあったら家族が調べてくれるので安心していきます」、B 氏は「息子が補償とかに詳しいので任せている」と、＜何かあれば家族がサポートしてくれる安心感＞や、C 氏は「自分が落ち込んだ時には家族が支えになっています。面会に来てくれると安心します」、D 氏は「家族が心配してくれることが心の支えです」と＜家族の支えが頼りで不安がある時には側にいてもらいたい＞など[頼りになる家族の支え]について語られた。患者にとって【信頼できる医療者、家族に支えられた体験】が何より心の支えになっていた。

B 氏は「友人との時間が楽しみ。このままの状態でも最悪でもおってほしいなあと思う。やり残したことがないようにしたい、自分のデータを参考に胸膜中皮腫の人がちょっとでも気分が楽になってくれたらありがたい」と＜残された時間の大切さ＞について語られ、また情報が少ない他の中皮腫の患者の為に＜情報提供をおしまない＞ことで【中皮腫の人のために治療経験を提供

し活かす】という、【残された時間に望むありたい姿】が語られた。

(表 4) 先行きの見えない不安に戸惑いながらも残された時間を生きるプロセス

カテゴリー	サブカテゴリー	コード
医療者との考えの違いに戸惑う	医療者との気持ちのズレに戸惑う	医師の治療に対する考え方の違いに戸惑う
		見放されたという思い 前医との関係も大切にしたい 医療者とも気持ちのズレ
	他者から見た自分に対する不満	他人から第一印象で弱々しく見られた 自分のことを理解してもらえていないことへの不満
治療中のつらい体験	治療中のつらい体験	口に合わない病院食 化学療法による副作用を体験し苦痛 初回の副作用が強すぎて通常クール通り治療が行えなかった 便秘による食欲低下
		化学療法による身体的変化 薬が効かないのは精神的な要因が関与している 副作用に対する不安・苦痛
	副作用に対する不安	病院、医療者への信頼や安心感がある 看護師の丁寧親切な対応、日常会話、優しさに支えられた体験 療養生活の支えは身近な看護師 専門、認定看護師の存在 医療者との関係性やサポート体制があり安心できる 看護師が専門的、献身的に対応してくれて安心した 体調が変化したときの対処法を具体的に指示してほしいという要望
信頼できる医療者、家族に支えられた体験	療養生活で医療者に支えられた体験	病院・医師への期待、安心感 医師が病状に合わせた治療法や治療先を探してくれたという安心感 医師との信頼関係は良好 一番の心配は医師との信頼関係を失うこと 見放されたくないという思い
	信頼できる医師の存在	家族の支えが頼りで、不安がある時は側にいてほしい 何かあれば家族がサポートしてくれる安心感 家族が心配してくれているということが支えになっている 家族が面会に来ると安心する
	頼りになる家族の支え	自分の体力に自信がある 免疫力を上げるための行い
残された時間に望むありたい姿	自己を肯定し治療に励む	残された時間の大切さ 前向きに生きたいという気持ち 人に迷惑をかけなくて良いと思うほどの体調 人の手を借りずに生活できる状態を長く保ちたい 友人との時間が今の楽しみ 死ぬまでにやり残したことがないようにしたい
	残された時間に望むありたい姿	起こりえる状況の記録整理 情報が少ない中皮腫の人の為自分のデータを提供する 情報提供をおしめない 今までの治療の経験を活かそうとしている
中皮腫の人のために治療経験を提供し活かす	中皮腫の人のために治療経験を提供し活かす	

4) 先行きの見えない不安と共に生きるプロセス (表 5)

すべてのプロセスに共通してみられたのが【先行きの見えない不安】であり、これを中核カテゴリーとした。＜予期せぬ事態（診断）＞から＜中皮腫という病気に対する情報が少ない＞こと、＜選択できる治療法が少なく、治療しているのに改善されない症状＞、＜予後への不安＞などが語られ、それぞれのプロセスでつきまとう【先行きの見えない不安】と戦いともに生きていることが明らかになった。

(表 5) 先行きの見えない不安と共に生きるプロセス

カテゴリ	サブカテゴリ	コード
先行きの見えない不安と共に生きる	先行きの見えない不安	予期せぬ事態(診断)
		診断を受けて病気にすぐ知りたい気持ち
		中皮腫という病気に対する情報が少ない
		死に至る病になった絶望
		何かあるかもしれないという説明
		なかなか診断がつかず何か大きな病気になっているのではという不安
		前医では治療が出来ず大きな病院へ紹介された
		病気が根絶できないことを悟る
		自分が重篤な病気と知って大変なことだと思った
		選択できる治療法が少なく、治療しているのに改善されない症状
		化学療法による身体的変化
		家にいると体調を気にして不安になる
		術後の経過や日常生活に対する不安
		予後への不安

D. 考察

本研究では、中皮腫患者の様々な苦悩が語られた。研究参加者からは、病気のことを知りたい、誰かに聞いてもらいたいという思いが強くみられた。鶴若らは⁸⁾「語る行為には、語ることによる意味の生成が含まれている。人間は自分が置かれている状況や経験を、物語を作るようにして意味づける」と述べている。患者は語ることによって、今までの自分の経験や思いを整理することができ、この先の自分のことを考えることができると言える。また長松は中皮腫患者との関わりについて「中皮腫患者が体験する恐怖に耳を傾け、必要な時に支援の手を差し伸べることで、患者と家族にとって医療従事者が示す情熱と共感、何よりも重要な意味をもつ」と述べている⁴⁾。中皮腫患者においては、入院の時点で患者に十分に思いを語ってもらうことで、そこに至るまでの背景やそれに伴う苦悩を知り理解することがより重要である。

選択できる治療法が少なく、治療できる施設に限られるという問題に直面した中皮腫患者は、ようやく治療が開始できるということが希望となり、治療に対して前向きに強い期待感を持っていることが明らかになった。近年中皮腫に対する新規薬剤も導入されつつあり、新たな治療法への期待も高まっている。このことから中皮腫患者が多く入院する病棟看護師には、患者の前向きな思いを支えるため患者の知りたい情報を提供できる専門知識が求められ、また医師や他職種と情報共有し、サポート体制を充実させることが必要である。

中皮腫患者は周りの人に自分のことを理解してもらえないという孤独感や、治療開始に伴いその副作用による苦痛を体験し、体調の変化に対しこれからどうなっていくのかという不安を

抱えている。その中でも残された時間を懸命に前向きに生きようとしており、家族や医療従事者の存在が患者の支えであることが明らかになった。長松は「自分自身で治療や人生の過ごし方を決めることは不要な緊張を和らげ、患者自身のコントロール感を蘇らせ、人間関係を向上させ、よいエンドオブライフケアを可能にする」と述べている⁴⁾。残された時間をどのように過ごしたいかは人によって異なるが、自己実現に向けての希望は様々であり、その思いを引き出し、実現に向けての支援を行うことが重要である。

本研究により、すべてのプロセスにおいて中皮腫患者は絶えず先行きの見えない不安とともに生きているということが明らかとなった。その絶えず付きまとう不安について、患者に思いを十分語ってもらうことで明らかにすることが重要であり、中皮腫患者の思いを知り、そのケアニーズを理解すること、体調や気持ちの変化をいち早く察知し、どのような支援が必要かをタイムリーに検討することが患者の QOL 向上につながると考える。

長松ら⁵⁾は、「患者は疾患に対する情報不足、重篤な症状、アスベストで発症したことによる無念さなどの問題を抱えており、医師や看護師の知識と経験不足は中皮腫患者へのケアの提供を妨げる。またケアのタイミングを逃さないためには中皮腫の経過とケアニーズを理解して問題を予測し、先手を打つケアが重要」と述べている。当院でも看護師の知識不足によって中皮腫患者に適切なタイミングでケアが提供出来ていたとは言えず、中皮腫サポートチームを立ち上げているものの十分に活用できていないのが現状である。各スタッフが患者に発生する問題について常に意識を持ち、リアルタイムに中皮腫サポートチームと情報共有しながら専門知識

を深め、患者の求める専門的な支援を提供する必要がある。

E. 結論

1. 中皮腫患者には十分に思いを語ってもらい、そこに至るまでの背景やそれに伴う苦悩を知り、理解することが重要である。
2. 看護師には患者の知りたい情報を提供できる専門知識が求められ、また医師や他職種と情報共有し、サポート体制を充実させることが必要である。
3. 残された時間をどのように過ごしたいかは人によって異なるが、自己実現に向けての希望は様々であり、その思いを引き出し、実現に向けての支援を行うことが重要である。
4. 患者に発生する問題について常に意識を持ち、リアルタイムに他職種で情報共有しながら、専門知識を深め、患者の求める専門的な支援を提供する必要がある。

F. 引用・参考文献

- 1) 厚生労働省 (2014) : アスベスト (石綿) 情報 都道府県別にみた中皮腫による死亡数の年次推移 (平成 7 年から 25 年)
- 2) Murayama,T.et al. (2006) .Estimation of future mortality from flexural malignant mesothelioma in Japan based on an age-cohort model.American Journal of Industrial Medicine,49.1-7
- 3) 三浦溥太郎 (2008) : 中皮腫 - 臨床、森永謙二編、石綿ばく露と補償・救済 増補新装版 (pp. 153 - 172) 東京三信図書
- 4) Helen Clayson、長松康子、中山祐紀子 : ナースのための胸膜中皮腫緩和ケアハンドブック胸膜中皮腫看護研究会 2013 年 1 月 24 日
- 5) 長松康子、堀内成子、名取雄司 : 胸膜中皮腫患者のケアにおける看護師の困難ヒューマンケア研究 第 13 巻 第 1 号 2012

年 6 月 40～52 項

- 6) 秋山正子 (2006) : 患者と家族のケアについて 医療関係者のためのアスベスト講座「石綿関連疾患—診断・ケア・予防—」, 78—91.
- 7) 川井みどり、坂本清美、中山サツキ、崎山三代 : 終末期卵巣がん患者の看護～QOL 調査票の活用による効果的な援助の試み～ 大阪医科大学附属看護専門学校紀要 第 12 号 2006 年 3 月
- 8) 鶴若麻理、麻原きよみ : ナラティブでみる看護倫理～6 つのケースで感じるちからを育む～ 南江堂 4 項 2013 年 12 月 20 日

G. 研究発表

- 1) 原桂子、坂井淳恵、中川淳子、山岡由加里、松本優、岡本和久、中野勝仁、福島由江、西英行、山本博道、藤本伸一、岸本卓巳、菊地馨。当院の中皮腫患者・家族支援プロジェクト活動の現状と課題～QOL 調査票を用いた情報収集を通して～。第 64 回日本職業・災害医学会学術大会。平成 28 年 11 月 22 日、仙台

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。

労災疾病臨床研究事業費補助金
分担研究報告書

【胸膜中皮腫における患者の Quality of Life (QOL) 調査に関する研究】

研究分担者	尾瀬 功	愛知県がんセンター研究所 疫学・予防部 主任研究員
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	青江啓介	山口宇部医療センター 内科系診療部長
研究分担者	加藤勝也	川崎医科大学総合医療センター 放射線医学 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
研究協力者	中川淳子	岡山労災病院 看護部
研究協力者	原 桂子	岡山労災病院 看護部
研究分担者	岸本卓巳	岡山労災病院 副院長
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

中皮腫患者を対象とした横断的な QOL 調査を行った。全国のがん診療施設及び患者会を通じて中皮腫患者に質問票を配布し郵送で回収した。これらの調査を通じて明らかとなった患者の要望に応える方策として、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開発した。

A. 目的

悪性胸膜中皮腫（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。また、多くの患者は疼痛・呼吸困難などの強い症状を呈する。中皮腫患者の QOL は大きく阻害されていると思われるが、これまでに我が国では十分な調査が行われていない。そこで、我が国における中皮腫患者の QOL について、横断的に調査を行った。

B. 研究方法

中皮腫と診断された患者を対象とした。QOL 調査には世界中でがん患者を対象に広く用いられている QOL 尺度である EORTC (The European Organization for Research and Treatment of Cancer) QLQ-C30 と、日本で作成された患者による緩和ケアの包括的 QOL 尺

度である CoQoLo (Comprehensive Quality of Life Outcome inventory) を用いた。EORTC QLQ-C30 は、がん患者の QOL を評価するための指標であり、81 の言語に翻訳され、その信頼性や妥当性が検証され、3,000 以上の試験で世界的に用いられている。5 つの機能スケール（身体、役割、認知、情緒、社会）と 3 つの症状スケール（倦怠感、悪心、痛み）および単一の症状項目から構成され、それぞれ 4 段階（1－全くない、2－少しある、3－多い、4－非常に多い）で評価する。2 つの全般的な QOL スケールは 7 段階（1－とても悪いから 7－とてもよい）で評価する。これに加え、CoQoLo を基に短縮版 CoQoLo の項目を加えた。これら 2 つの QOL 尺度に加えて年齢、性別、診断日、治療、ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Performance Status (PS)、労災や石

綿健康被害救済法の認定の有無などもあわせた自記式質問票を作成した。2016 年 1 月から 3 月にかけて、全国のがん専門病院等の中皮腫診療を行っている 426 病院に協力を依頼し、65 病院から承諾を得た。また、中皮腫・アスベスト疾患・患者と家族の会に協力を依頼した。協力施設を通じて中皮腫患者に質問票を配布した。研究に同意した患者は質問票を記入後、事務局へ郵送することで回収した。得られた QOL スコアは重回帰分析を用いて相関する要因を求めた。本研究は岡山労災病院倫理審査委員会により承認（承認番号 2017-22）されたうえ、各施設においてそれぞれの規定に従い倫理審査を経た。

C. 研究結果

1. EORTC QLQ-C30 および CoQoLo について

133 人の中皮腫患者より回答を得た。年齢は 42-88 歳（平均 69.3 歳）、男性 83.5%、63.2% が診断から 2 年未満であったが、5 年以上の者も 15.0% であった。治療として手術、化学療法、放射線治療、緩和ケアを受けた患者はそれぞれ 55.6%、83.5%、28.6%、45.9% であった。74.4% が労災認定または石綿救済法で補償を受けた。36.8% が患者会の会員であった。

QLQ-C30 機能スコアでは心理機能（平均点±標準偏差、70.1±24.8）、社会機能（67.0±28.0）、認知機能（64.5±25.7）、身体機能（64.4±25.8）、役割機能（54.1±30.3）の順で不良であったが、症状スコアでは疲労（50.8±26.4）、呼吸困難（50.1±29.0）以外は良好であった。

QLQ-C30 のスコアを PS による層別化を行うと、PS 良好群のほうが不良群より症状スコアは有意に良好であるが、機能スコアは有意に不良であった。短縮版 CoQoLo スコアでは、最も良好な項目は「医師を信頼している（5.8±1.5）」で、以下「身の回りのことはたいい自分でできる（5.4±1.6）」、「落ち着いた環境で過ごしている（5.4±1.4）」、「人として大切にされている（5.4±1.3）」で、「臨んだ場所で過ごしている（5.3±1.4）」、「家族や友人と十分な時間を過ごしている（5.0±1.6）」、「楽しみになることがある（4.4±1.7）」、「人生を全うできて

いると感じる（4.4±1.7）」、「人に迷惑をかけて辛い（4.0±1.8）」と続き、「からだの苦痛が少ない（3.8±1.9）」では最も得点が低かった。重回帰分析で QLQ-C30 の全般的健康状態スコアに相関する要因を検討したところ、男性、診断から 2 年以上経過、PS 不良が有意に相関していた。QLQ-C30 の他の項目も同様の傾向であったが、PS 不良については機能スコア不良と相関したが、症状スコアは有意に良好であった。短縮版 CoQoLo コアドメイン合計得点も診断から 2 年以上経過、PS 不良群では有意に不良であった。短縮版 CoQoLo 各項目も同様の傾向であった。

2. QOL 調査自由回答の結果

QOL 調査の回答者 133 名のうち、医師への要望に関する自由回答欄に記載があった 73 名（54.9%）の回答について質的記述的手法を用いて分析した。その結果、医師への要望について、26 のサブカテゴリーが抽出され、これらは「患者が理解できる説明」「患者の立場に立った治療」「ケア体制の整備」「安心させてほしい」「告知に関する要望」「病気の進行を見逃さないための十分な診察」「アスベスト被害者の気持ちの理解」「中皮腫治療への情熱」の 8 カテゴリーにまとめられた。要望の 4 割を占めたのは、医師の説明に関するもので、「安心させて欲しい」、「告知の要望」、「アスベスト被害者の気持ちの理解」を含むと、医師とのコミュニケーションに関する要望は 66.4% に上った。この背景には、希少疾患である中皮腫に関する患者向け情報不足と予後が悪く進行が速いという中皮腫の特性による患者の不安の大きさが関連しているものと推察された。

3. 患者と家族のための胸膜中皮腫ハンドブックの開発

これまでに実施した中皮腫患者に対する調査の結果、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た。現時点でこれらの患者の要望に応える方策を検討した結果、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開発することとした。これまでの患者調査から、患者や家族が知りたい

と思われる内容、医師からの説明が不十分になりがちと思われる項目、あるいは理解しにくいと思われる内容を網羅し、国内外で中皮腫患者の医療・ケアに関して十分な経験を有する医師・看護師が執筆を行った。患者と家族が医療機関情報、情緒的な支援、経済的支援も求めていることから、全国のがん拠点病院情報、中皮腫患者支援団体、労災および石綿被害救済支援などの情報も掲載した。

D. 考察

中皮腫患者は病初期から痛みや呼吸困難などの症状を伴うことが多く、またアスベスト（石綿）という産業物質で死に至る病になったゆえの精神的な苦痛や、補償申請に関連する社会的なストレスなどさまざまな負担がかかる。本研究では中皮腫患者の身体的・精神的・社会的問題点を評価するための QOL 調査を行った。その結果、EORTC QLQ-C30 および CoQoLo による調査票を用いた検討により、中皮腫患者では身体、心理、社会的困難などの機能面の他、全身倦怠感、呼吸困難など、多彩な困難を抱えている事があらためて明らかになった。また、QLQ-C30 において PS 不良患者では良好患者に比べ、機能スコアは不良であるが、症状スコアはむしろ良好であった。このように PS と QOL は必ずしも相関していない。これは健康状態の悪化に伴い、個人の評価基準が変化するレスポンスシフトによるものと考えられた。

また自由記載による医師への要望において、医師の説明に関するものを中心に、医師とのコミュニケーションに関する要望が多数見受けられた。この背景には、希少疾患である中皮腫に関する患者向けの情報不足と、予後が悪く進行が速いという中皮腫の特性による患者の不安が関連しているものと推察した。これらの結果を踏まえ、患者の不安を軽減させ、また医療従事者と患者のコミュニケーションを円滑にするためのツールとして、「患者さんご家族のための胸膜中皮腫ハンドブック」を作成した。作成にあたっては、患者と家族が理解しやすいように平易な言葉で説明し、イラストを多用した。完成したハンドブックは、中皮腫の治療を行う全

国の医療機関や患者会に配布しているが、さらに来年度は、このハンドブックに同封しているアンケート結果を基に、ハンドブック自体の評価調査と、実際の中皮腫診療におけるハンドブックの有用性について評価していく予定である。

E. 結論

中皮腫患者は様々な困難を抱えており、これらを適切に抽出した上で、個別の支援が必要であると考えられた。

F. 研究発表

該当するものなし。

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。

(資料 1)

「胸膜中皮腫患者の QOL 調査」

胸膜中皮腫患者の

QOL 調査

2016

CONTENTS

挨拶.....	2
研究者一覧.....	3
アンケート用紙.....	4
胸膜中皮腫患者のQOL 調査結果	15
文章回答.....	30

「胸膜中皮腫患者のQOL調査」に御協力いただいた皆様へ

私たちは平成28年1月から3月にかけて、胸膜中皮腫に罹患中の患者さんを対象に調査票を用いたQOL調査を実施いたしました。最終的に全国の64の医療機関および中皮腫患者の会の皆様に御協力をいただき、合計133名分の調査票を回収することができました。たくさんの質問にもかかわらず、どの調査用紙も、一つ一つ丁寧にご回答いただいていたこと、自由記載欄にはたくさんの記載をいただきましたことを御礼申し上げます。どのご回答からも患者さんの思いが伝わってきました。

いただきましたデータにつきましては集計、解析に取り組んでおりますが、このたび集計結果を、文章回答欄に記載いただきました内容とともに報告書としてまとめました。

私たちはこの調査結果をよりよい治療の開発やケアの充実につなげていけるよう、引き続き研究を続けていきたいと考えています。

調査に対する御協力にあらためて感謝しますとともに、皆様の健康回復を心よりお祈り申し上げます。

平成29年3月

独立行政法人労働者健康安全機構岡山労災病院 藤本 伸一

聖路加国際大学看護学部 長松 康子

研究者一覧

青 江 啓 介	山口宇部医療センター 腫瘍内科
尾 瀬 功	愛知県がんセンター研究所 疫学・予防部
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 内科
中 川 淳 子	岡山労災病院 看護部
長 松 康 子	聖路加国際大学 看護学部
原 桂 子	岡山労災病院 看護部
藤 本 伸 一	岡山労災病院 腫瘍内科
堀 田 勝 幸	岡山大学病院 新医療研究開発センター

調査の概要

この報告書は、胸膜中皮腫患者さんへのケアの向上を目的に、2016年に行った「胸膜中皮腫患者のQOL調査」を集計したものです。

全国のがん拠点病院422施設宛に、調査協力依頼を行い、同意が得られた64施設（15.2%）へ2016年2月に調査票438部を送付し、対象施設に入院または外来受診した胸膜中皮腫患者に配布していただきました。また、中皮腫アスベスト疾患患者と家族の会のご協力を得まして、2016年3月に会員の胸膜中皮腫患者さん94名に調査票を送付していただきました。調査票は同封の返信封筒によって返送され、全部で133名の患者さんよりご回答がありました。

ご報告にあたり、自由記載については、回答して下さった患者さんおよび、医療機関・その他団体等の名称についてプライバシーに配慮した表現としましたこと、回答の趣旨を変えない程度に表現を整えた部分があることをご理解ください。

この報告書は、胸膜中皮腫患者さんの治療を行う医療機関や関係団体に報告し、今後の支援に役立ててもらいたいと願っております。

詳しい質問の内容は以降の通りです。

クオリティ・オブ・ライフ（Quality of Life: QOL）とは、

人がいかに充実して、その人らしく、幸せな人生を送っているかということです。

近年、がんの治療やケアにおいては、がん細胞を小さくするだけでなく、患者さんやご家族の心と体の負担が少なく、より快適な生活を送れるようにすることも重要であると考えられるようになりました。

クオリティ・オブ・ライフを高める治療やケアは、病気の性質やその方の病状はもちろん、患者さんご家族の様々なご事情、環境、考え方、信念などによって異なります。

私たちは、中皮腫患者さんご家族にとって、少しでもクオリティ・オブ・ライフを高める治療やケアを明らかにしたいと思い、この調査を行いました。



「胸膜中皮腫患者の QOL 調査票」

この調査は、胸膜中皮腫患者さんの生活の質を調べることで、よりよい治療や看護の提供を推進することを目的としています。お手数ですが、ご協力下さい。

調査結果は、学会や論文で公表されます。

- ・ 回答にかかる時間は15分ほどです。
- ・ 調査票は9ページです。その中には、似ている質問が繰り返されることがありますが、それぞれに分析方法が異なりますので、すべての質問にお答えください。
- ・ ご自分で記入が難しい場合は、ご家族の方が読み書きをお手伝いくださって構いません。その場合は、ご家族のお気持ちでなく、患者さんご本人のお気持ちをお答えください。

胸膜中皮腫患者の QOL 調査

I. 患者さんご自身についてお答えください。

1. 年齢 _____ 歳

2. 性別（一方に○をしてください） 男 女

3. 診断された年月 _____ 年 _____ 月

4. これまでにて受けた治療について、あてはまるものに○をしてください。

1) 手術

- ・ 受けていない
- ・ 過去に受けた： _____ 年前に （ 胸膜肺全摘術 ・ 胸膜切除術 ）

2) 化学療法

- ・ 受けていない
- ・ 過去に受けた（ 年前）
- ・ 現在受けている

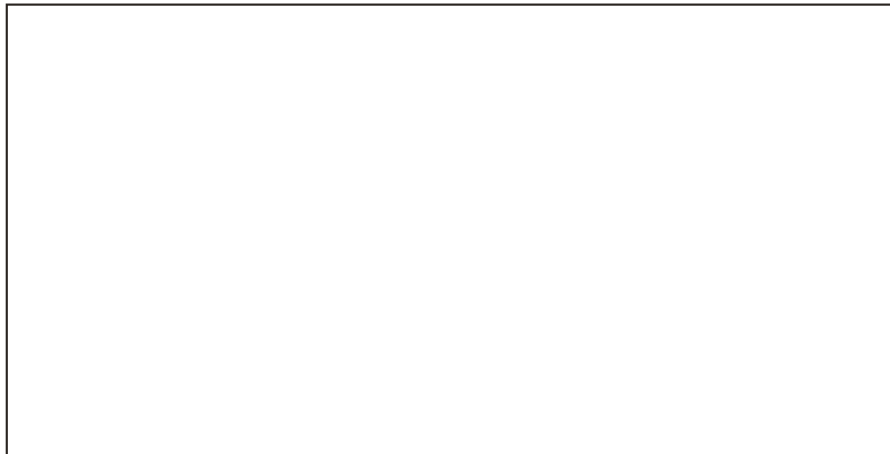
3) 放射線療法

- ・ 受けていない
- ・ 過去に受けた（ 年前）
- ・ 現在受けている

4) 痛みや息苦しさなどに対する治療（緩和ケアを含みます）

- ・ 受けていない
- ・ 過去に受けた
- ・ 現在受けている

5) 現在服用中の薬の名前を書いてください



5. どれ位体を動かせるかについて、最も近いものの番号に○をしてください。

- 1) 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。
- 2) 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。例：軽い家事、事務作業
- 3) 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。
- 4) 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。
- 5) 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。

6. 中皮腫の症状がでて受診してから、診断されるまではスムーズでしたか？
最も近いものの番号に○をしてください。

- 1) スムーズに診断された。
- 2) 概ねスムーズに診断された。
- 3) あまりスムーズに診断されなかった。
- 4) なかなか診断されなかった。

アンケート用紙

7. 現在の治療に満足していますか？（あてはまるものに○をしてください）

とても 満足	満足	どちらでも ない	少し 不満	不満
5	4	3	2	1

8. 主治医との関係（あてはまるものに○をしてください）

とても 良い	良い	どちらでも ない	あまり 良くない	良くない
5	4	3	2	1

9. ご家族はあなたを支えてくれますか？（あてはまるものに○をしてください）

よく 支えてくれる	支えてくれる	どちらでも ない	あまり 支えてくれない	支えてくれない
5	4	3	2	1

10. アスベストで病気になったことについてどのようにお感じですか？

（あてはまるものに○をしてください）

激しい 怒りを感じる	少し 怒りを感じる	どちらでも ない	あまり 怒りを感じない	怒りは 感じない
5	4	3	2	1

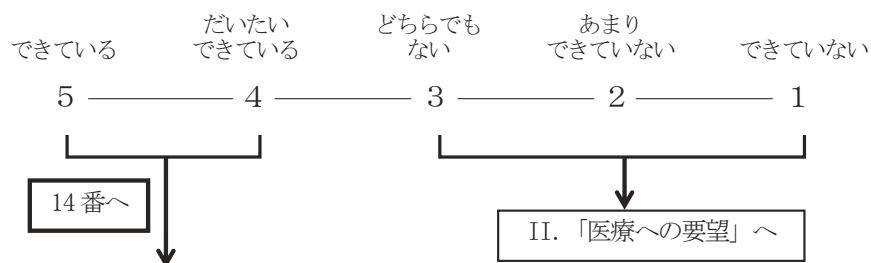
11. 労災の申請について（当てはまる数字に○をしてください）

- 1) 申請していない
- 2) 申請中
- 3) 認定された
- 4) 申請したが認定されなかった

1 2. 石綿健康被害救済法の給付について（当てはまる数字に○をしてください）

- 1) 申請していない
- 2) 申請中
- 3) 認定された
- 4) 申請したが認定されなかった

1 3. 病気や生活、人生について悩んだとき、誰かに気持ちを聞いてもらったり、相談できていますか？（当てはまるものに○をしてください）



1 4. それは、どなたですか？該当者全てに○をしてください。

ご家族 友人 同僚 医師 看護師 患者会

その他（ ）

II. 医療へのご要望

1. 病気や治療について、不安なこと、困っていること、心配なことがおありでしたらお書きください。

2. 今後の治療選択にあたり、どのようなことに重きを置きますか？

当てはまるもの全てに○をしてください。

- 1) 副作用があっても少しでも長く生きられる治療をしたい。
- 2) 新しい薬の治療法の臨床試験に参加したい。
- 3) 少し余命が短くなっても、体に負担のかからない治療をしたい。
- 4) その他

3. 診断や治療にあたって、あなたは医師にどんなことを望みますか？

またどのような態度や言葉で接して欲しいですか？

III. あなたの状態に、もっともよく当てはまる番号一つを○で囲み、全設問にお答え下さい。「正しい」答えや「誤った」答え、といったものではありません。

	まったく ない	少し ある	多い	とても 多い
1 重い買い物袋やスーツケースを運ぶなどの力仕事に支障がありますか。	1	2	3	4
2 長い距離を歩くことに支障がありますか	1	2	3	4
3 屋外の短い距離を歩くことに支障がありますか。	1	2	3	4
4 一日中ベッドやイスで過ごさなければなりませんか。	1	2	3	4
5 食べること、衣類を着ること、顔や体を洗うこと、トイレを使うことに人の手を借りる必要がありますか。	1	2	3	4

この一週間について

	まったく ない	少し ある	多い	とても 多い
6 仕事をすることや日常生活活動に支障がありましたか。	1	2	3	4
7 趣味やレジャーをするのに支障がありましたか。	1	2	3	4
8 息切れがありましたか。	1	2	3	4
9 痛みがありましたか。	1	2	3	4
10 休息をとる必要がありましたか。	1	2	3	4
11 睡眠に支障がありましたか。	1	2	3	4
12 体力が弱くなったと感じましたか。	1	2	3	4
13 食欲がないと感じましたか。	1	2	3	4
14 吐き気がありましたか。	1	2	3	4
15 吐きましたか。	1	2	3	4
16 便秘がありましたか。	1	2	3	4

次のページにお進みください

アンケート用紙

この一週間について	まったく ない	少し ある	多い	とても 多い
17 下痢がありましたか。	1	2	3	4
18 疲れていましたか。	1	2	3	4
19 痛みがあなたの日々の活動のさまたげになりましたか。	1	2	3	4
20 ものごとに集中しにくいことがありましたか。たとえば新聞を読むときや、テレビを見るとき。	1	2	3	4
21 緊張した気分でしたか。	1	2	3	4
22 心配がありましたか。	1	2	3	4
23 怒りっぽい気分でしたか。	1	2	3	4
24 落ち込んだ気分でしたか。	1	2	3	4
25 もの覚えが悪くなったと思いましたか。	1	2	3	4
26 身体の調子や治療の実施が、家族の一員としてのあなたの生活のさまたげになりましたか。	1	2	3	4
27 身体の調子や治療の実施が、あなたの社会的な活動のさまたげになりましたか。	1	2	3	4
28 身体の調子や治療の実施が、あなたの経済上の問題になりましたか。	1	2	3	4

次の質問では、1から7の数字のうち、あなたにもっともよく当てはまる数字を○で囲んで下さい。

29 この一週間のあなたの健康状態は全体としてどの程度だったでしょうか。

1	2	3	4	5	6	7
とても悪い						とてもよい

30 この一週間、あなたの全体的な生活の質はどの程度だったでしょうか。

1	2	3	4	5	6	7
とても悪い						とてもよい

IV. 現在の療養生活をどのようにお感じになられていますか？

もっとも近い番号に○をおつけください。

	全く 思わ ない	そう 思わ ない	あまり 思わ ない	どちら も いえ ない	そう 思 う	や や そう 思 う	そ う 思 う	非 常 に そ う 思 う
○からだの苦痛が少ない	1	2	3	4	5	6	7	
○望んだ場所で過ごせている	1	2	3	4	5	6	7	
○楽しみになることがある	1	2	3	4	5	6	7	
○医師を信頼している	1	2	3	4	5	6	7	
○人に迷惑をかけてつらいと感じる	1	2	3	4	5	6	7	
○ご家族やご友人と十分に時間を過ごせている	1	2	3	4	5	6	7	
○身の回りのことはたいい自分でできる	1	2	3	4	5	6	7	
○落ち着いた環境で過ごせている	1	2	3	4	5	6	7	
○ひととして大切にされていると感じる	1	2	3	4	5	6	7	
○人生をまっとうできていると感じる	1	2	3	4	5	6	7	
○納得がいくまで治療を受けている	1	2	3	4	5	6	7	
○自然に近いかたちで過ごせている	1	2	3	4	5	6	7	
○大切な人に伝えたいことを伝えられている	1	2	3	4	5	6	7	
○先ざきに起こることについて知りたい ことを聞けている	1	2	3	4	5	6	7	
○病気を意識せずに過ごせている	1	2	3	4	5	6	7	
○他人に弱った姿をみせて辛いと感じている	1	2	3	4	5	6	7	
○生きていることに価値を感じている	1	2	3	4	5	6	7	
○信仰に支えられている	1	2	3	4	5	6	7	

V. 「中皮腫・アスベスト疾患・患者と家族の会中皮腫・じん肺・アスベスト関連疾患患者と家族の会」について

当てはまる数字に○をしてください。

- 1) 知らない
- 2) 聞いたことはあるが会員ではない
- 3) 会員である

VI. その他なんでも自由にご意見をお書きください。

お答えの内容確認が必要になった場合に、ご連絡を差し上げてもいいですか？
どちらかに○をしてください。

はい

いいえ



お電話番号をお書きください。

() —

これで終わりです。返信用封筒に入れて投函してください。
ありがとうございました。

胸膜中皮腫患者の

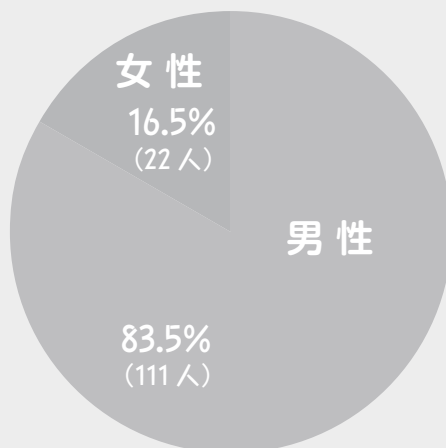
クオリティ・オブ・ライフ

Q O L

調査結果

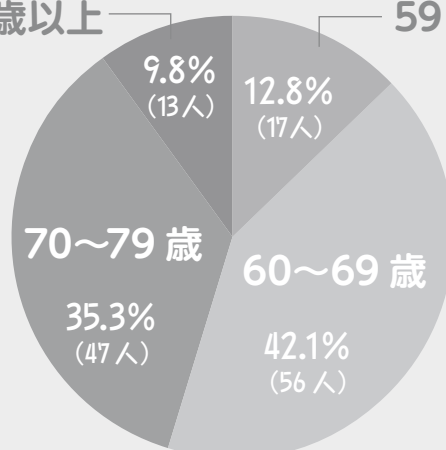
1. 患者さんご自身について

性別



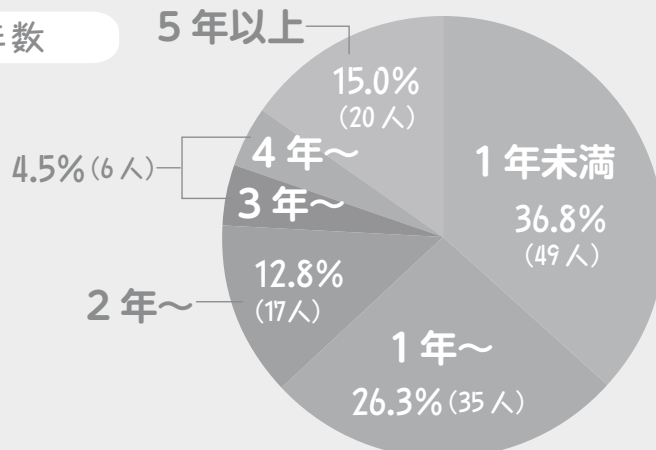
年齢

80 歳以上 59 歳以下



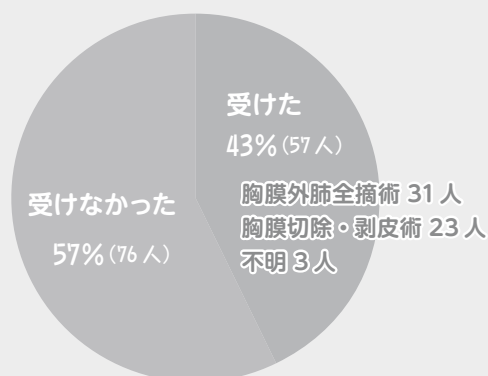
診断からの年数

5 年以上

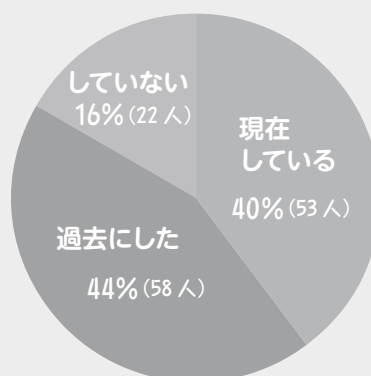


2. 治療について

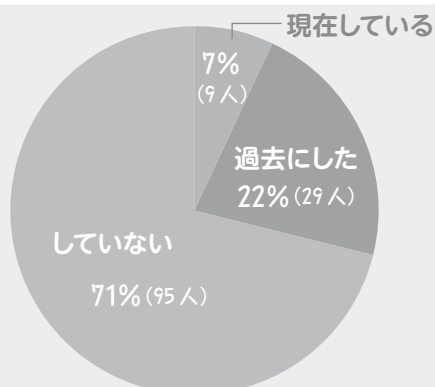
手術



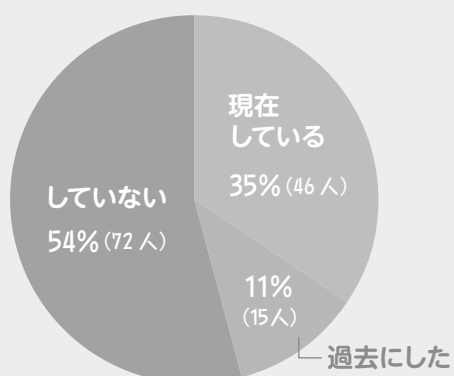
化学療法（抗がん剤治療）



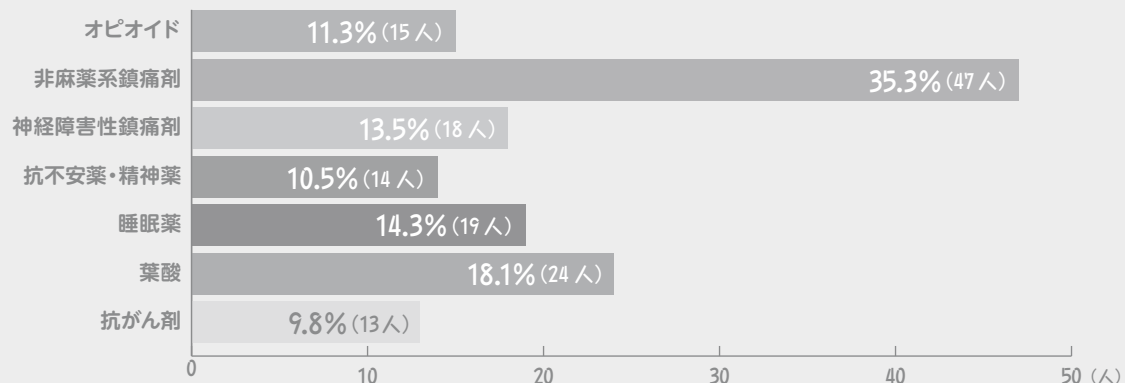
放射線療法



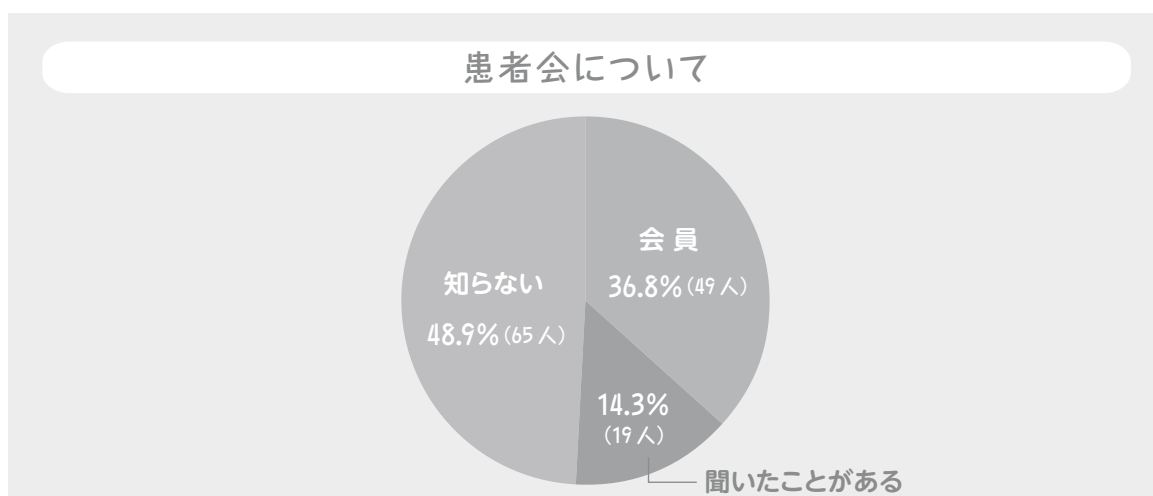
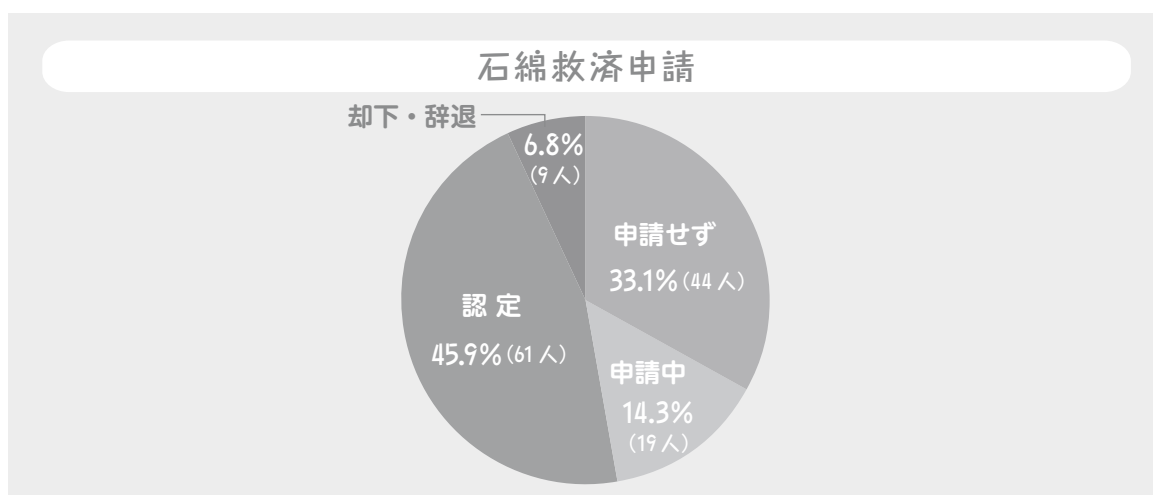
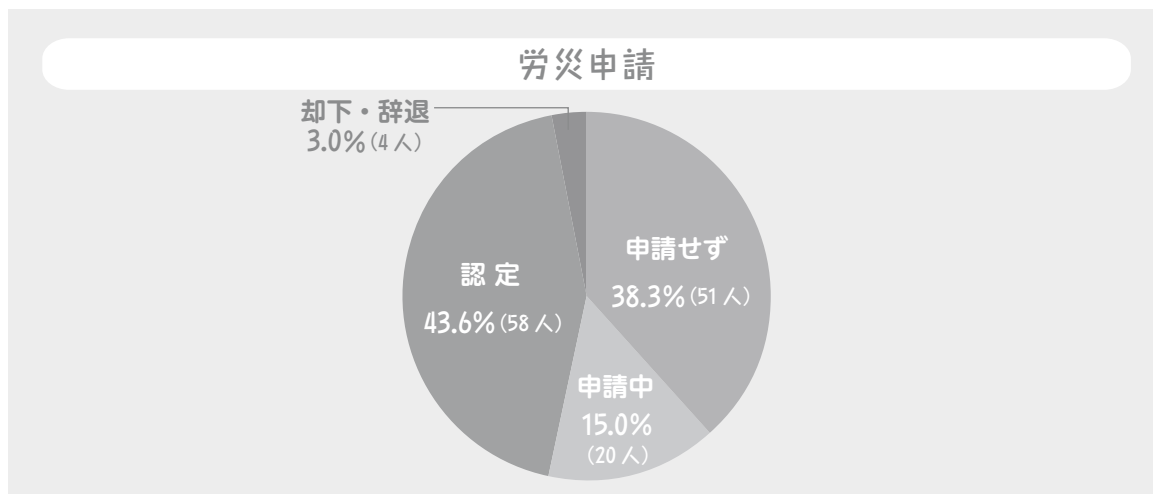
緩和ケア



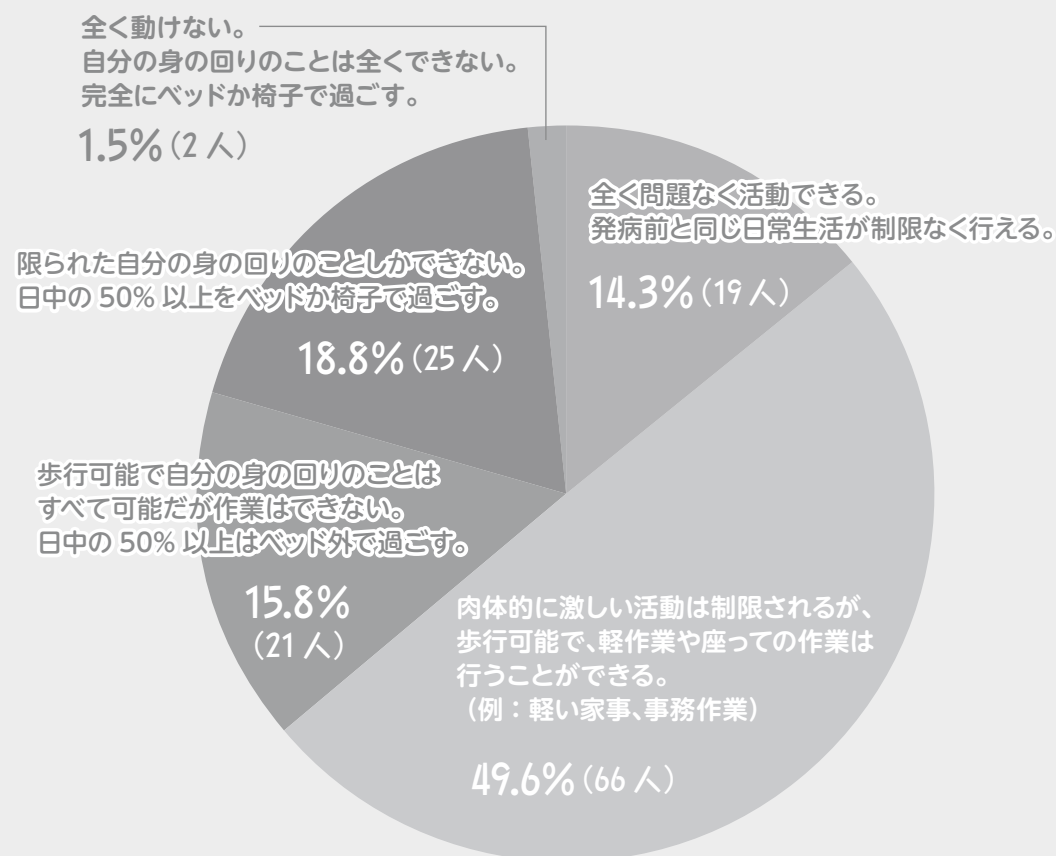
現在服用中の薬



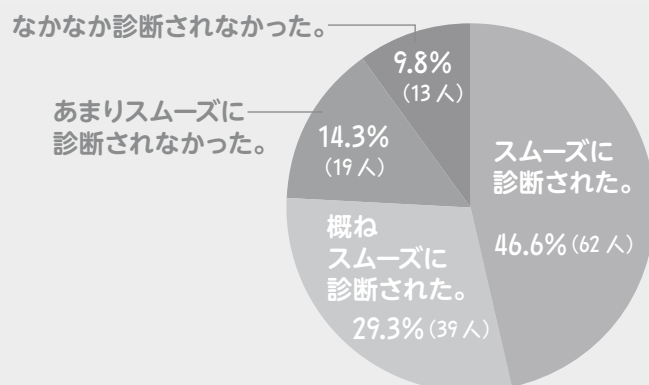
3. 補償・社会支援について



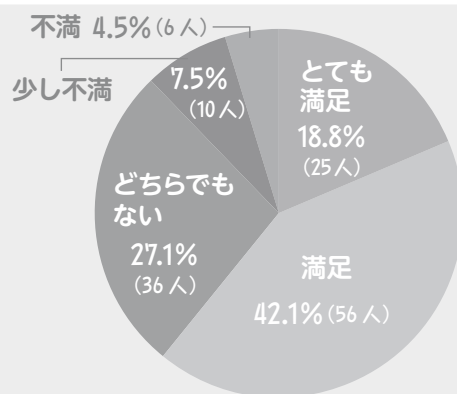
どれくらい身体を動かせますか？



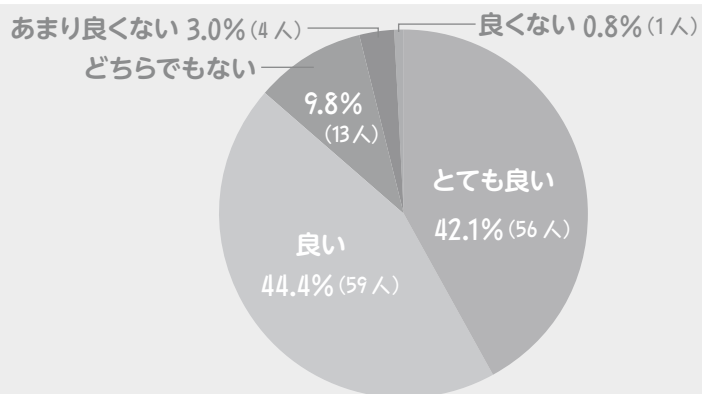
中皮腫の症状がでて受診してから、診断されるまではスムーズでしたか？



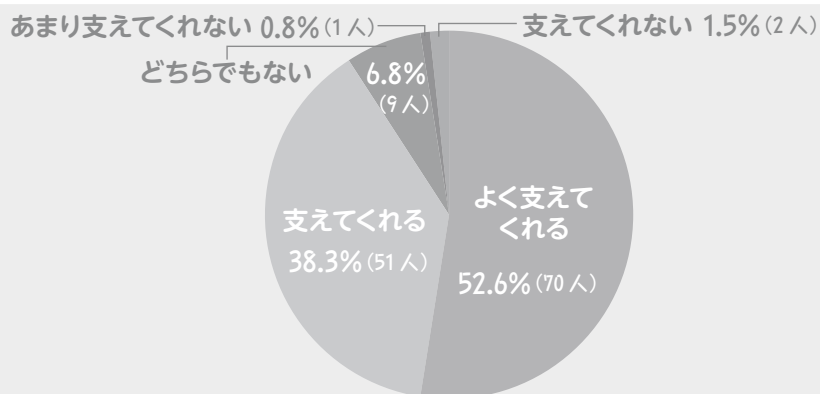
現在の治療に満足していますか？



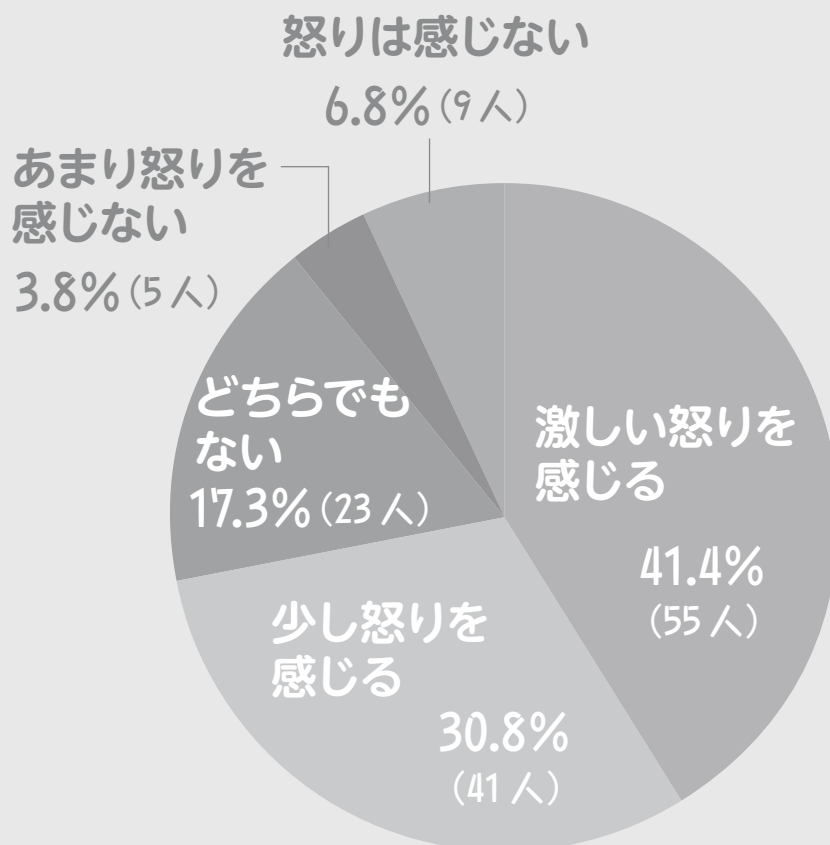
主治医との関係



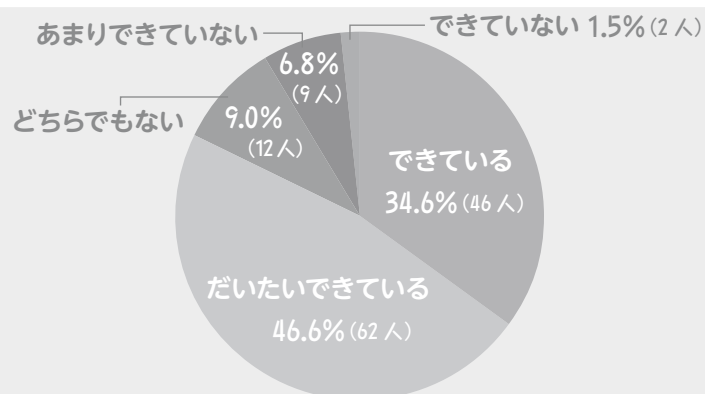
ご家族はあなたを支えてくれますか？



アスベストで病気になったことについてどのようにお感じですか？

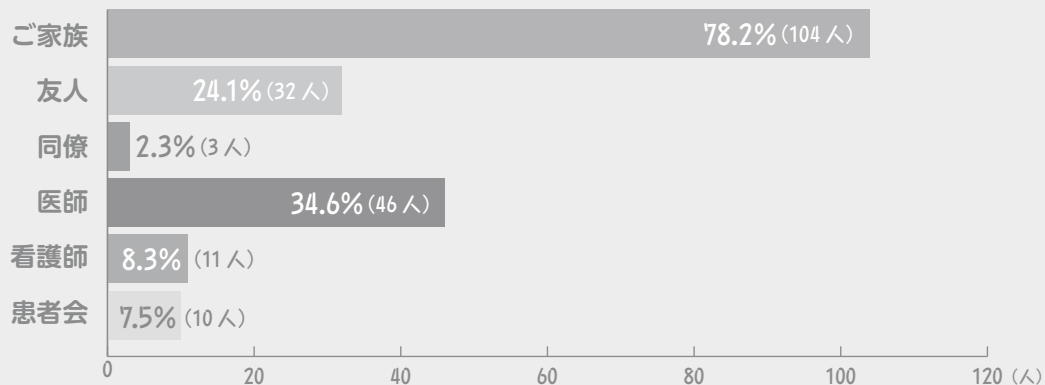


病気や生活、人生について悩んだとき、誰かに気持ちを聞いてもらったり、相談できていますか？

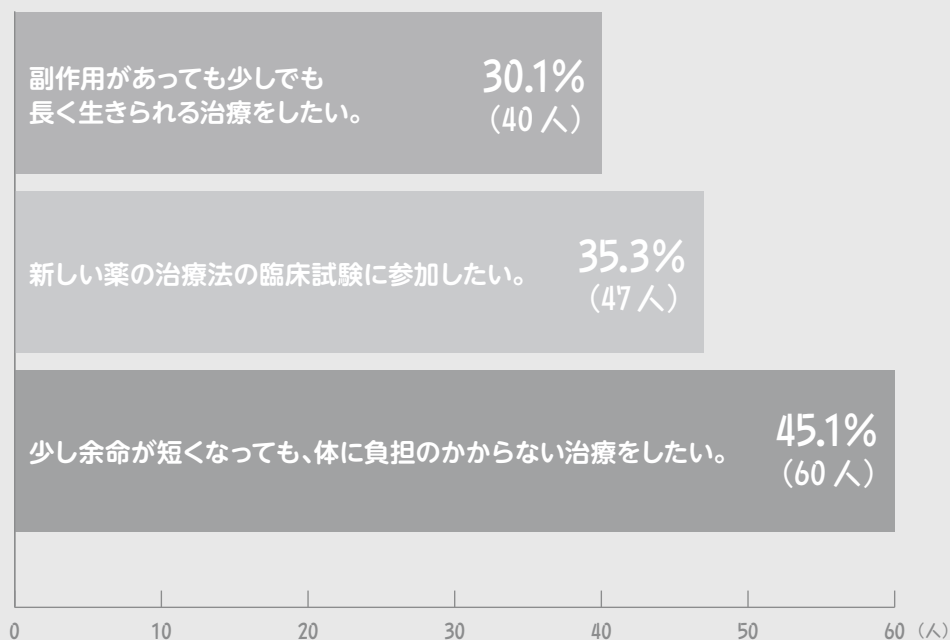


胸膜中皮腫患者のQOL 調査結果

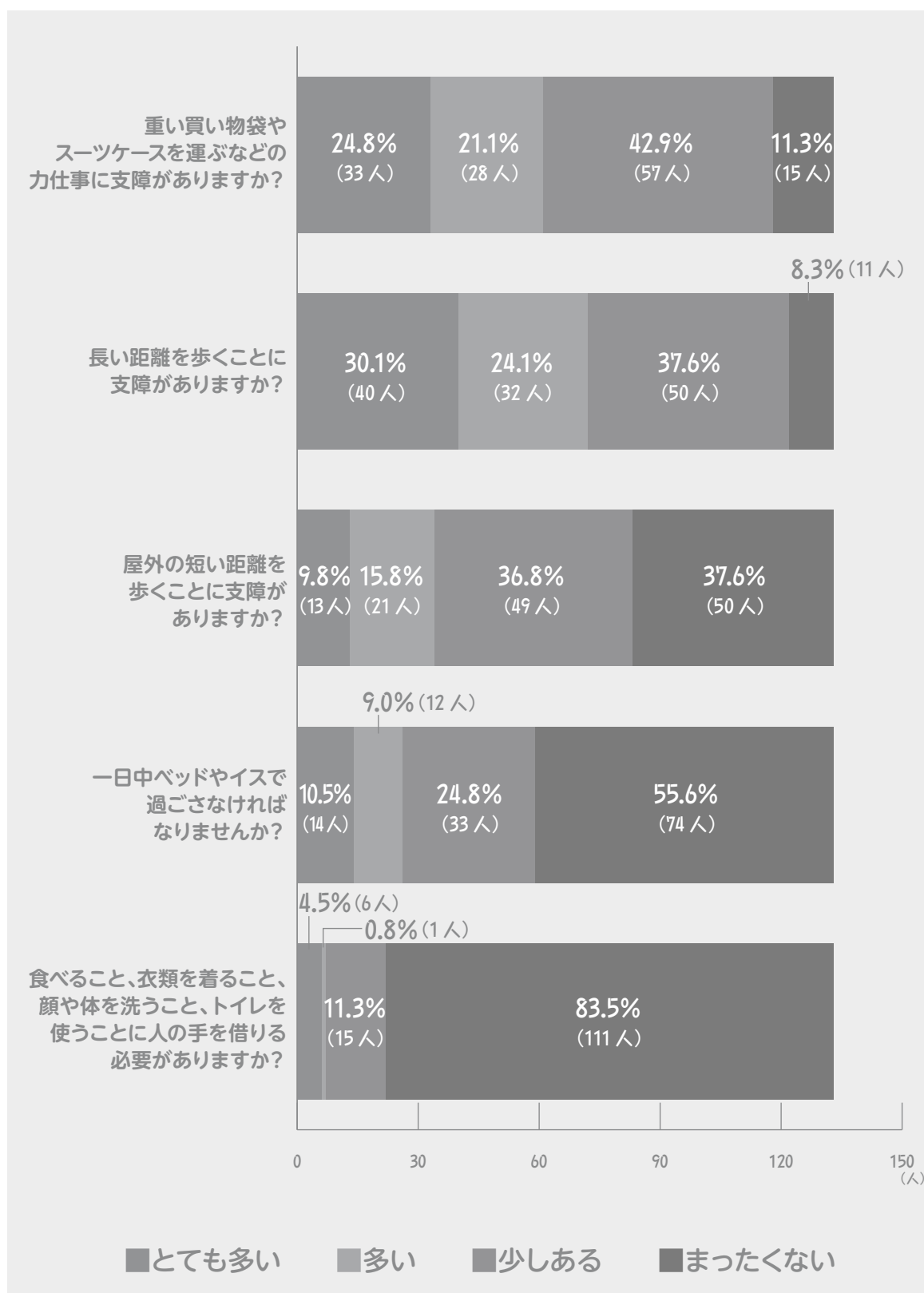
それはどなたですか？（複数回答）



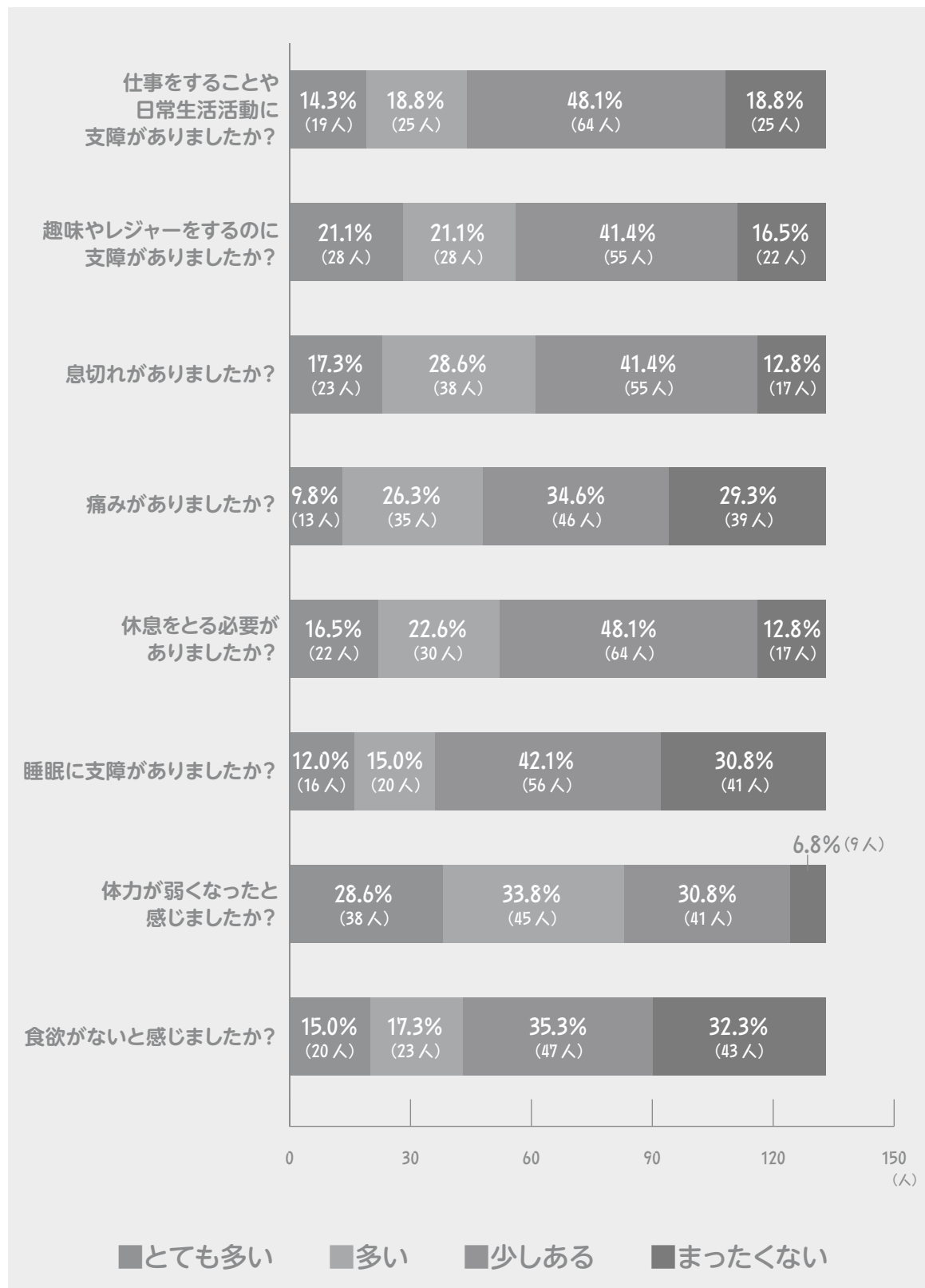
今後の治療選択にあたり、どのようなことに重きを置きますか？（複数回答）

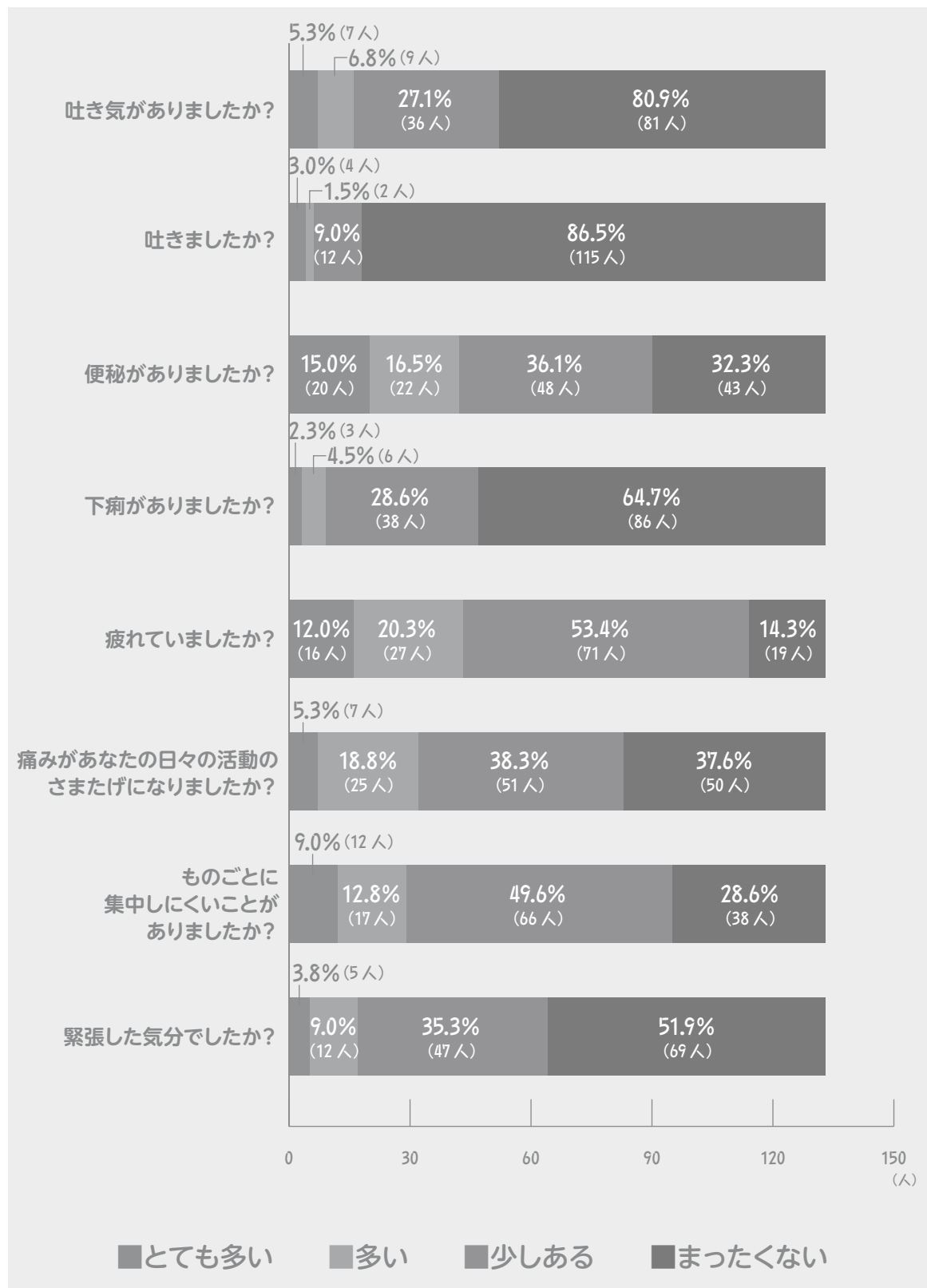


4. 今のあなたの状態について

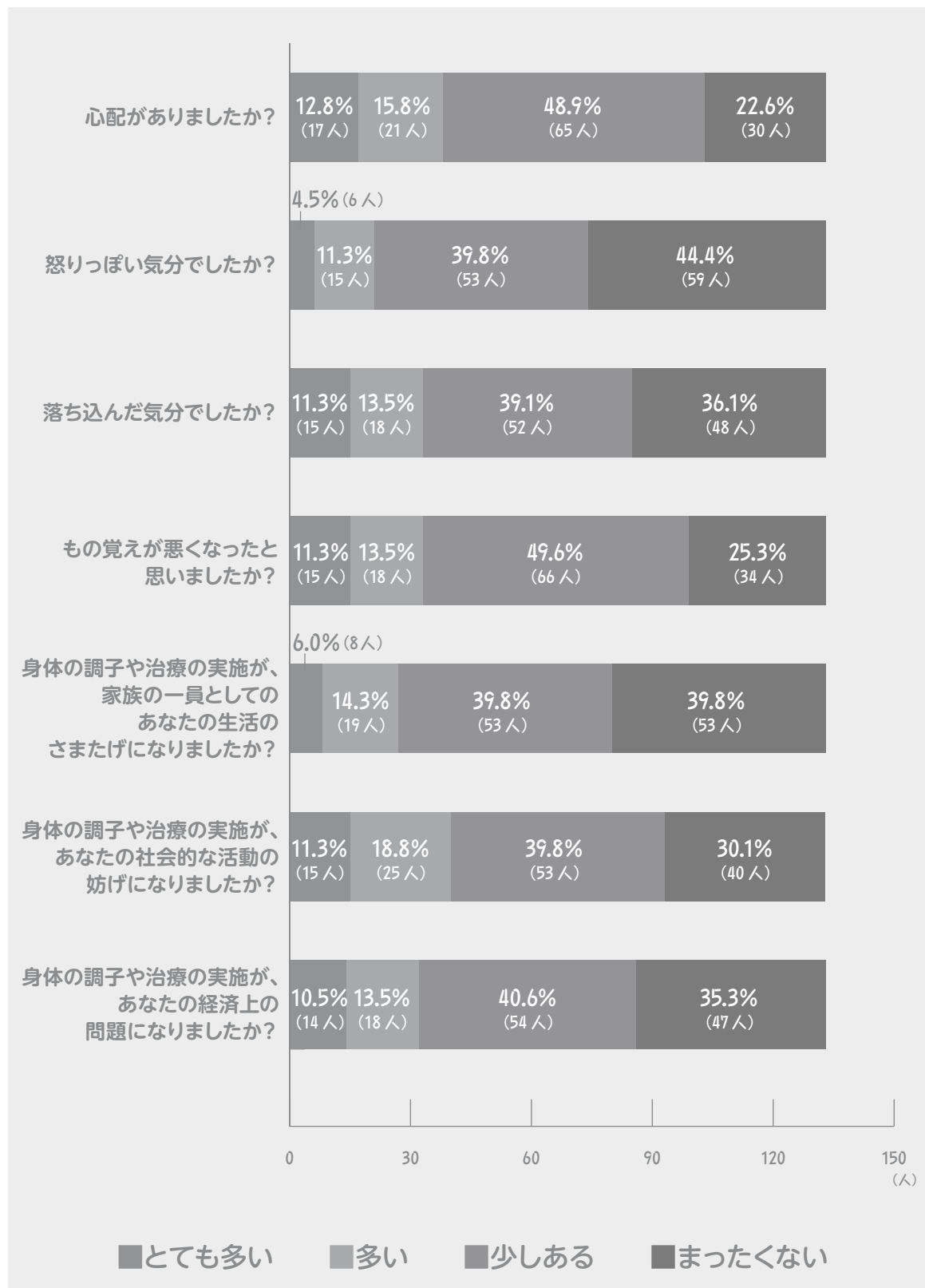


5. この一週間について

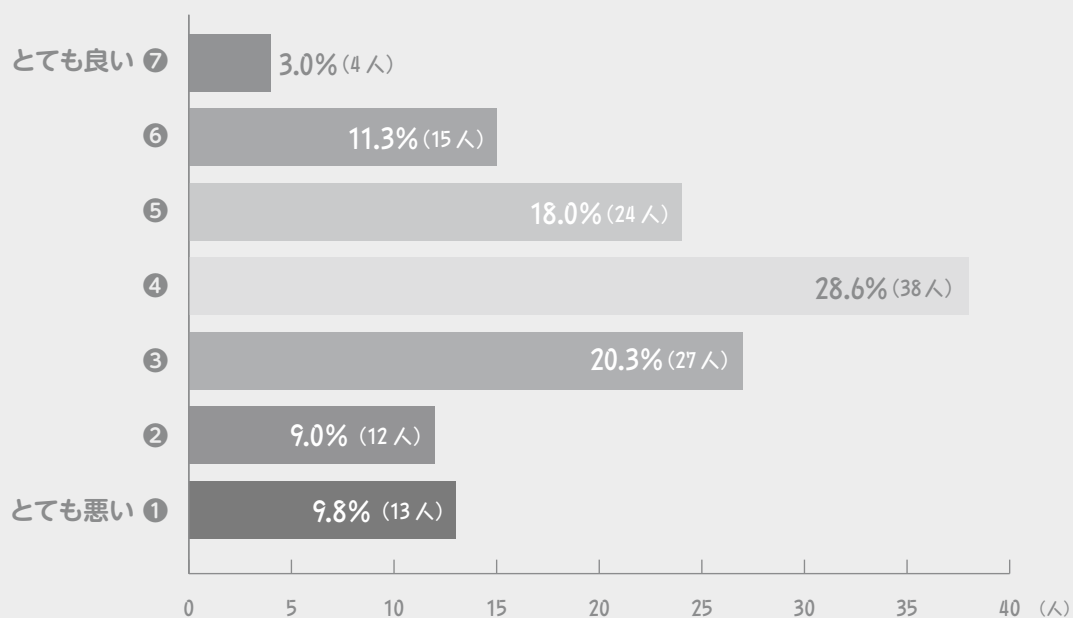




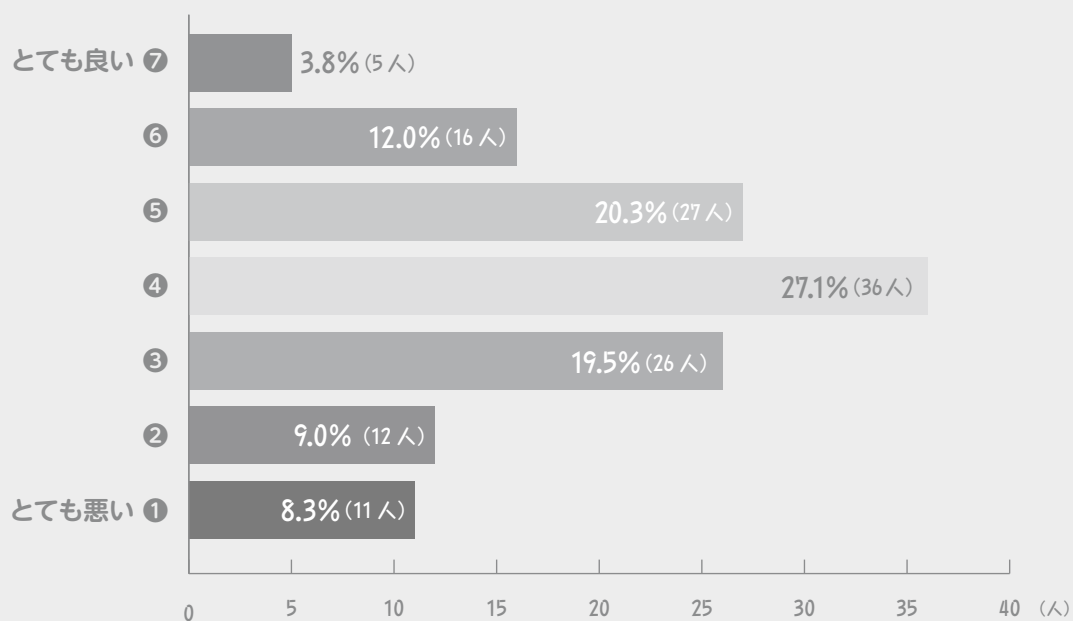
胸膜中皮腫患者のQOL 調査結果



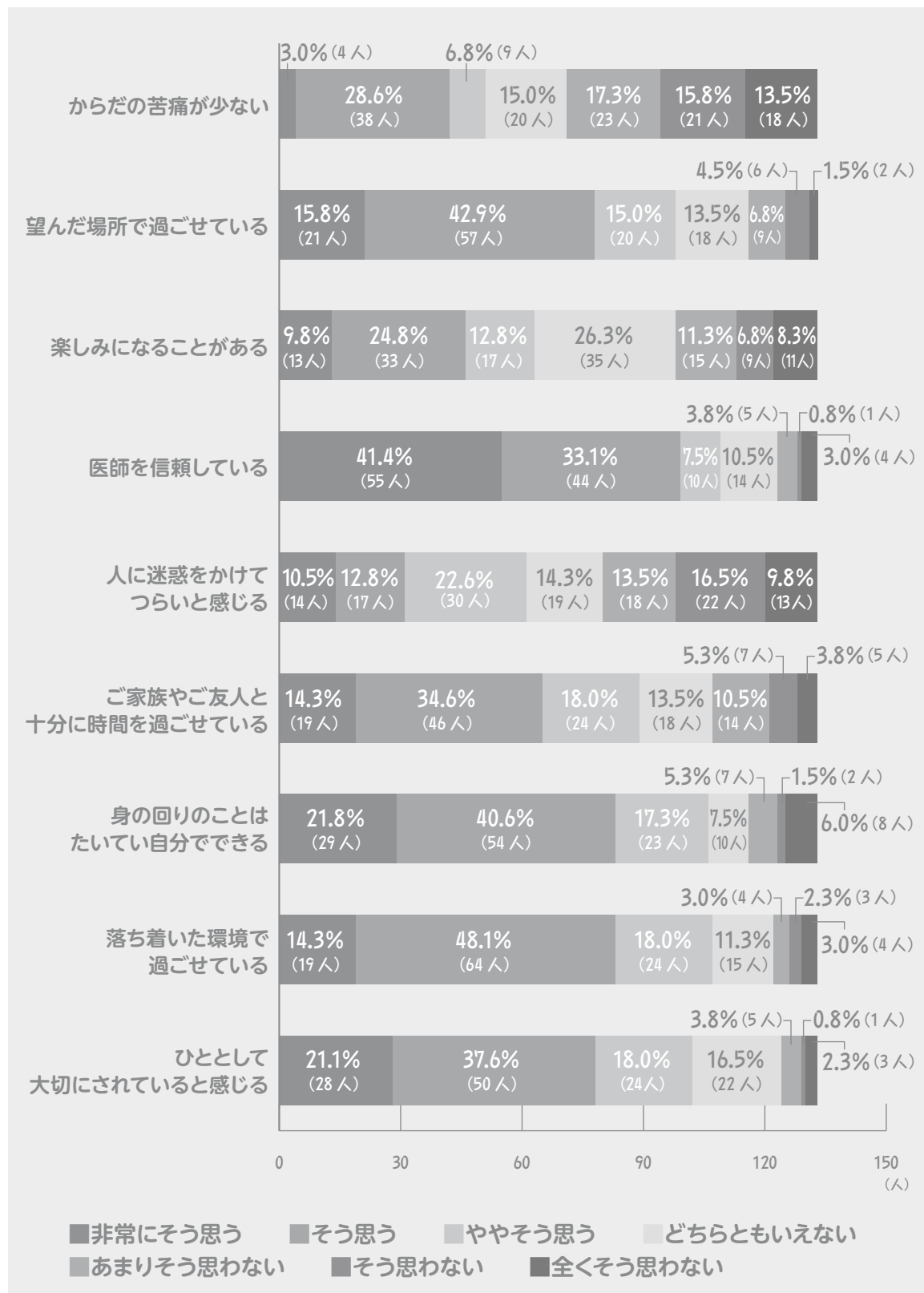
この一週間のあなたの健康状態は全体としてどの程度だったでしょうか？

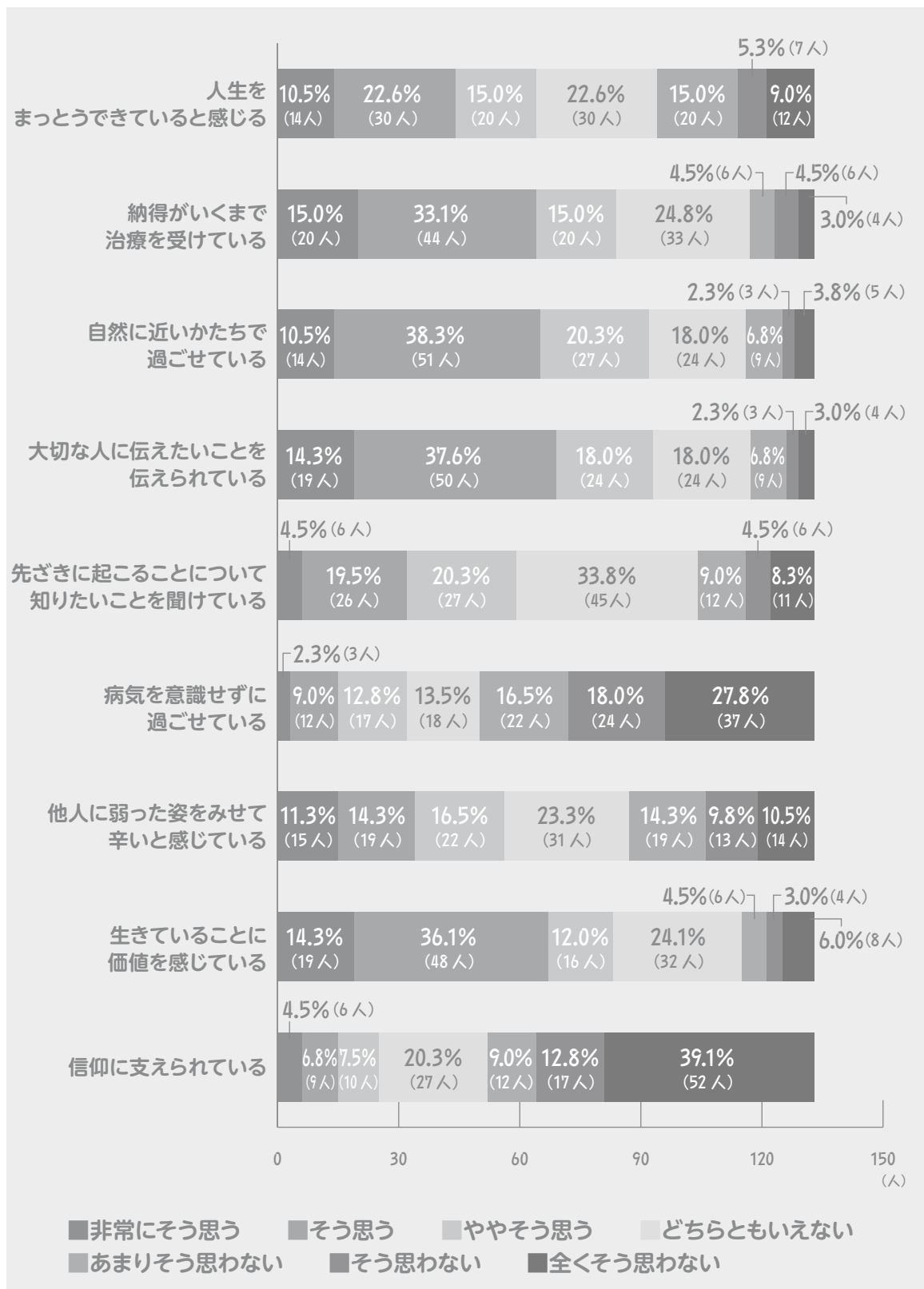


この一週間、あなたの全体的な生活の質はどの程度だったでしょうか？



6. 現在の療養生活について





文章回答

病気や治療について、不安なこと、困っていること、心配なこと

- かぜなど体力がないため感染しやすく健康管理に気をつける
- 片肺なのでよく咳が出たとき、肺が苦しくなる時がありつらい時がある
- 片肺摘出の手術後痛みがある。もう一方の肺も同じようになるのではないかと心配
- どうなるのかと思うと生きているのが不安
- 病気が再発しないかどうか不安。ある程度動けるようにはなったものの睡眠は不十分で、精神的にも不安定なことがよくある
- 再発のこと
- 体力が弱ってきているので疲れやすくなっている。化学療法をしてきてから10日位体調不良で寝ている時間が長い。
- 自分の病気の末期の状態は、ある程度想像できるが、どのような事例があるか、聞いてみたい。
- 再発、転移が起こらないか不安
- ただいま治療中。特に困っていることはない。
- よくわからない
- 特になし
- 近くに専門医がいないことと今のところ通院は出来るが年齢的にいつまで通院できるかが心配。専門医（皮膚科、泌尿科）2科+眼科、それがあれば特別の心配はありません。
- 病気の診断について患者が良く理解できるように説明してほしい。
インフォームドコンセントが不足している。
病名確定までの過程で、途中までは理解できる説明であったが、最後の検査結果は、検査結果のデータの提示もなしで、突然病名を伝えられたことに不安を感じている。
- 先生を信頼している
- そろそろ5コース目の抗がん剤の治療が始まる。主治医によると前回同様の治療になるとのこと。この治療がいつまで続くか心配。
- 悪性胸膜中皮腫に効果のある薬が少ないとの主治医のお話は患者として不安に感じる。
- 足のしびれ
- 今は経過観察中。再発を心配しているが困っていることは特になし。

胸膜中皮腫患者のQOL 調査結果

- 今日まで中皮腫について抗がん剤治療を受けたが何の効果もなかったような気がする。
副作用ばかりが残り苦しんでいる。
- 抗がん剤治療で中皮腫が完治するのか？
- 良い薬が早くできるよう願っている。
- 今薬を飲んで治療中だが、今の段階では治る病気ではないと聞いているのでとても不安だ。
- 胸膜中皮腫に効く薬があればよろしくお願したい。
- 現在の良好な体調がいつまで続いてくれるのか？ 治療に関しては先生に任せているので不安はない。
- 現在の治療では完治しないと聞いている。不安。
- 抗がん剤がどれくらい効き目があったのか不安に思う。
抗がん剤の副作用の発生が個人レベルで異なり、自分の立ち位置がどこにあるのか不安。
一番の心配は、完治しないので余命の目安がどのような判断で行われるのか。
具体的な事実をもって説明されるのか不安。余命あと1か月になった時の身体状況はどうなるのか不安。
- 体力が落ち歩けない。夜眠れない。
- 先生に任せている。
- 治療については主治医にお任せしているが、これから先ずっと今の現状（血液検査、レントゲン）で見守っていけばよいのか心配。
- 化学的療法（抗がん剤）の信頼性に疑問。
- 先が見通せないこと
- 全く動けないので生活に困っている
- しびれがひどくて杖なしでは生活できない。神経は戻るまで何年くらいかかるか不安。
現在2年半苦しんでいる。
- 確定された方法がないことが不安。
- 気になることは看護師さんの人数が少ないので、土、日、祝日はどうしても不安になる。
気管切開をしているのでサイドチューブは40分おきにとらないと気切部から唾液があふれている。
開窓術をして毎日ガーゼの交換をしているが何年間かかかると聞いている。
長期とは聞いていたが少し不安がある。
良くなったら毎日ガーゼの交換に通院と言われているがそれはとても無理だと思う。
- 労災認定のことくらい
- 病気（がん）がどこまで完治するのかが不安。

病気や治療について、不安なこと、
困っていること、心配なこと

- 完治は難しいと思うので、現状維持でできるだけ長く生きたい
- 今は元気ですが。。
- この病気について何の知識もないためこれから先どのように進行するものなのか、
どうなるのか全然わからず不安だらけでいる。
- 病気が治りにくいこと。仕事への心配。
- 副作用が不安。右わき腹、右肩がこる。息切れがする。右乳首の周りに
しこりがある（ゲムシタビン3回投与後から）。病気の進行により、どのような症状が出るか？
多臓器への転移が心配。
- 困っていることはない。医師を信頼している。
- 昨年、抗がん剤治療（アリムタ、カルボプラチン）〇回が終わり、現在は経過観察中。
先生はまた悪くなってきたら、次の治療方法を考えましょうと言っていますが、
抗がん剤もだんだん効かなくなるだろうし、手術しても、完全に治らないらしいので、
現在の状態がいつまで続くのか、また、いつ頃再発するのか、今後の闘病生活は、どのように過ごしたら
一番いいのか、いろいろ考えるとこの先が心配。
- 現在のところ、順調であるが、将来の再発等について何もわからないので不安である。
- 同じ病気になっている人の治療などを医師に聞いても個人情報ということで話を聞くことができない。
治療法の選択が医師の考えによって変わるということを経験している。
- 悪化への進行におびえる。診察のたびに祈るような気持ちで結果を聞くが、
小康状態ならばほっとする自分がいる。
- これから先のことはどうなるか？ 不安、心配はある。
- 抗がん剤の4コース治療をし、アリムタを日帰りで〇回受けたが、胸の痛みと息苦しさはよくなることは
なかった。夫も病気のため、細々と生きていたら夫の世話をできるような気がしたので、
今後入院はしたくないと思っている。現在お薬は飲んでいない状態で、三か月に一度、
血液検査とCTの検査を行っている。体重も10kg減となっている。咳も出るようになった。
- 手術後の経過観察が施術した病院と異なったため、トータルケアができなかった。
- 医者自身がよくわかっていないため、治療方法ができない。〇〇病院では手術は不可。
化学療法もシスプラチン+アリムタはダメ。カルボプラチン+アリムタ 〇回。〇回目に白血球が下がり、
これ以上無理と言われ強制転院した。地方病院に転送。
頼んで、ジェムザール単品を試験的にするとの条件で現在受けている。
抗がん剤を受けたくても受けることができない。。。何もできない。。。ただただ悩んでいるだけ。
副作用はない。自分の身体がどの方向に向かっているか全くわからない。正しい知識が知らされない。
聞くところがない状態である。

胸膜中皮腫患者のQOL調査結果

- 現時点では日常生活に支障は出ていないが、今後どのような状態になっていくかわからないため不安。
- 再発が心配
- 中皮腫の治療方法が限定されていて、最新の免疫治療etc、これといった方法がない。
治療が後半になっているように思われる。
- 化学療法が限界となった。あと残されている道は治験と緩和ケア。治療を受け、治らなくても良いから、一日でも長くこの病がこれ以上進行しないことを願うのみ。
- この病気の現在できる最大限の治療をしてもらったと思っているが、
治癒率が他のがんに比べて低いことがやはり不安だ。
現在通っている〇〇病院は、患者をととても大事にしてくれて信頼できるが、
他にはなかなか患者の心に沿ってくれる病院は少ないように思う。
将来、緩和ケアを受けるような状況になったとき、住んでいる場所から現在の病院は遠いので、
できたら近くでと思っているが、信頼できる所だと思うとそれも難しいように思う。
- 再発したときに、今と同じような身体に戻ることができるのだろうか？
その再発がいつやってくるのだろうか？
- 今使用中に抗がん剤（アリムタ）の効果がなくなったときのことが心配
- 現在は落ち着いた日々を送れているが、悪性中皮腫と診断され、
治療方針（私の場合は手術）の決定までの間は私も私の妻も、精神的に不安定な日々を過ごした。
疾病治療に展望を持つことができず「どういう死にざまを迎えるのか」ということばかり考えていた。
病気、治療については、医師から丁寧な説明が淡々とあったが、
私のメンタルな在り方に対して向き合ってくれる人はいなかった。
妻もパニック状態にあり、妻と不安を共有することはできなかった。
私は昨年〇月に市議会に陳情を提出したが、その一項目にメンタルケアとして向き合ってくれる
市保健所のあり方を求めた。残念ながら、市はメンタルに向き合うために増員は無理ということで、
この点について採択されなかった。
- 先々の自分自身の体がどうなるのか不安がある。
- 過去の統計上の予後生存率が、2年約30%、5年約10%という数字があるのがちょっと心配になる。
- 近畿の中皮腫の中核病院では、患者が多いこともあってあぐらをかいている（病院経営優先）。
この病院は「患者の最期を見届けてあげる、責任をもってやりますよ。」そんな気概を少しも感じない。
どこかおかしい。中皮腫になったことは不幸なことであるが、
治療は患者サイドに立ったものであることを願う。
患者はモルモットではない。丁寧にわかりやすく説明すべき。
現在診てもらっている病院には満足している。

病気や治療について、不安なこと、
困っていること、心配なこと

- 自分は中皮腫で肺全摘出の後、すぐ膿胸に2回なり背中に開窓手術をし、毎日妻にガーゼ交換をしてもらっている。手術して7年目になり、背中の穴も日に日に小さくなり体液も臭く痛さも増して「この後どうなるんやろ、痛み苦しんで死んでいくのかな」と非常に不安。
中皮腫自体は再発はしたが取れるところは取って進行は遅いと言っていた。
- 病状がこれから先どうなるか見えないので不安。
- いつ再発するかわからず不安。
- 胸膜肺全摘術後4年目に再発し、その後の治療方針が定まらず、私の場合は腎機能が弱いこともあって抗がん剤は使用できないので、適切な治療方法は見つからず困惑している。
- 術後の合併症に対しての治療について（開窓状態）、毎日のガーゼ交換処置と今後の治療状況
 - * 現在5年間治療継続中（膿胸状態）毎日の倦怠感。
 - 中皮腫に対する再発恐怖。
 - 生活費用
- 3つの治療終了後リハビリについて全くケアがない（散歩の勧め程度）。
状況から、それどころか生存そのものが懸念対象であったことは十分に理解できる。不満ではない。
後遺症との苦闘が続く今（筋肉が落ちて姿勢を支えるのにエネルギーを消耗する）。
この5年間何か、適切な運動があったかな？ と振り返る。今できることは？
- 余命宣告をされている
- 中皮腫が転移し脊髄オペ後、下半身の運動障害がおこる。歩行困難。
5年前中皮腫の手術中に急に血圧低下。1年前に脊椎した後、心臓が停止。AED後回復。
わからないが脳梗塞が起こり言語障害等が発生し生活が困難。
- 体力減退、集中力、思考低下、痛み継続により仕事力低下→収入源→会社経営しているため、従来のような頑張りがきかず、不安だけでなく、具体的に経済的に困っている。
結局、会社の継続（借金返済含）と命の継続に自信が持てないことがストレスとなっている。

今後の治療選択について 思うこと

- 現状の治療を継続して再発、転移を防ぎたい
- 延命治療は望んでいない。余命を楽しく苦しまず暮らせることが望み。
- よくわからない
- 中皮腫に有効な新しい薬ができることを期待している
- 今のところ満足している
- 治療選択に際してあまりにも医師の説明が足りない。副作用で失う通常の生活のできる期間、そして一方治療によって長らえる時間は？ 体に負担のかからない治療により、余命が短くなる期間は？ など、選択のための情報がほとんどない。患者としては大変迷う。
患者に対して判断できない状況にすることに問題あり。
- 今は考えられない
- 毎月病院へ行き、医師との診察や話をすることで、やさしく接してくれて安心する。
医師も体が急変した時は昼夜を問わず診察すると言ってくれている
- 薬の副作用で苦しんでいる。吐き気、むかつき、息切れ、発汗、手足のしびれがある。
- 新しい薬の治療法も試してみたいが怖い。命が短くなる。
- アスベストに罹患してから病状が出ることには年齢的にも副作用にも耐えられない体になってしまっている。治療に前向きでも体力がついていかない。
- 体調が良好と言えないので負担がかからない治療を受けたいと思う。
- 〇回目の抗がん剤治療の経過により判断したい。
- 日進月歩の治療法がメディアでもよく紹介されている。早く実用化されることを望む。
- 今の主人の身体にはきつい薬や治療は無理だと思う。副作用のないものであれば大丈夫だが、一日でも長く生きていてもらいたいのが私たち家族の願いだ。たとえどんな状態であっても存在があるとないのとは全てが変わってくるので。一日でも一時間でも大切に思う。
一緒に過ごす時間に重きを置いての治療を願う。
- 入院してばかりで10年よりも普通に生活できて5年が良い。
あわよくば新薬で余命が延びていることを望む。
基本は余命が長くなることをみんな望んでと思う。
- これ以上、体に負担のかかる治療は好まないですが、一日でも長く生きてほしい。

今後の治療選択について思うこと

- 臨床試験にしたい。でも、副作用がすごく出て長く苦しむようなら。。。治療してもあまり良くならないのなら。。。。
- 現在の〇〇という臨床試験薬のおかげで快方に向かっており非常に満足している。
- 試験薬治療をして、副作用がひどかったので中止（下痢、関節痛）
- 新しい治療法に参加したいが、〇〇病院で臨床試験参加はできない状態であると言われた。本当に何もすることができないのか。何も治療しないで現在を過ごすことが不安である。ダメならダメで病気の詳細について正確な情報を知った上で、自分の病気を納得の上、人生を終わらせたいと思っているが、何もしないで、何の情報も持たないで、毎日毎日過ごすことが不安。中皮腫はこの病院に行っても医師が良く理解していないようだ。私は中皮腫に理解がある医師の治療を受けたい。
- ・どのような治療方法があるのかの情報が少ない。
現在の病院では手術・化学療法の2つのみと教えてもらっているが、それ以外あるのかないのかわからない。
 - ・ネットで自ら調べるしかない。
 - ・アリムタ、シスプラチン以外の化学療法はあるのか？
 - ・免疫療法はないのか？
- 胸膜切除、抗がん剤〇回、放射線〇グレイと転移部リンパ手術〇回、実施している。まだ年齢が若いので体力はあるが手術による神経障害もある。免疫治療に期待したい。
- （副作用があっても少しでも長く生きられる治療をしたいかについて）とても難しい選択。副作用の内容によっては選択が左右されると思う。
- 今現在、化学療法で腎機能が低下している。副作用のある治療はできればやりたくない。でも、生きるためにはしょうがない。
- 昨年〇月に胸膜肺全摘出を受け、今のところ再発はしていないということのようで、自分の疾病については考えないようにしている。よって、今後の治療についても、あまり考えないようにしている。
- 化学療法後の体はヘトヘトの状態。早く体が立ち上げられるように、温泉に入ったり、栄養（生のニンジンジュース）などに気を付けた。これらの効果もあってか早く元気になったように思う。今のところ、増殖は止まり、転移もない。生活習慣を変え、ストレスをためないなど良いと思うことは何でもやっている。（世の中に多い）いかがわしい治療などには（自分で調べ）手を出していない。毎日散歩、ゴルフを週1回している。いつまで生きられるだろうか？（心の準備）

今後の治療選択について思うこと

- 後遺症での対応、現状とても治癒したとは思えない。
- 努めて“健常の精神”でと、頭がぼけないように仕事らしきことを続けている（セミナー講演、業界紙担当コラムの執筆）。
- 投薬中心の治療継続だが、主治医に何かあれば相談できる体制にある
（ただし、6年間で4人目。。。転勤のため）
- このままでよいとは思わない（自分の努力も足りない）。
加齢に伴う不具合と相乗して日常生活が狭まっている。
体に対して質の良いケアに妙手は？
- 治療はしていない

診断や治療にあたって、 医師に望むこと

- 今のままで十分である
- 病気が再発しても余命のことなどズバリ言わないでほしい。
- 詳しく話してくれ、質問に答えてくれる先生を望む
- すべてを本人に知らせてほしい。
- わかりやすく説明してほしい
- 今まで通り、頑張って良い方向に向かうように見ていただきたい
- 問診だけでなく聴診器をあてて診察してほしい
- 自分なりに覚悟はしているので遠慮せず率直な言葉で病状などを告げてくださるよう希望する。
- 転移に関して、
 1. 患者が注意すべきこと（副作用については十分な説明を受けている）、
 2. 兆候があったら、即座に知りたい。
- 現在で満足している。
- この病気に前向きに取り組みたい。何事も話してほしい。
- わかりやすい言葉で丁寧に接してほしい
- 現状に満足
- 病気でなく患者を見てほしい。前の医者は全く見てくれなかった。
- 今のところ素晴らしい先生に治療していただいているので特になし
- 優しい態度や言葉も必要であろうが、もっとも患者にとって大切なのは信頼性である。
患者に不安や疑いが残る診断や治療では患者の Quality of Life は高められるであろう。
- 先生を信じていますので、先生に任せる以外ない
- 治療の状況は教えてもらっているが、今後どのように進んでいくか、詳しく説明してもらいたい。
治療後の経過によると思うが、例えば今までの治療をしばらく続けていくか、
その後は自分の病気がどのようになっていくかを知りたい。
どれくらい生存できるのか家族がいるので、そのことが心配。
現在の治療は午前、午後 1 回ずつ状況を確認に主治医が来てくれている。ありがたい。
忙しいと思うが今後も続けてほしい。

胸膜中皮腫患者のQOL調査結果

- 各地の大学病院等、病院間で連携をとり保険適用外で良薬があると分かった場合、治療やその費用は本人の選択次第とし、治療の有無をご提案いただければありがたい。
- 今はすごくいい関係で何でも話せている。これからもこのまま続けばと思っている。
- 自分の体のことで病気がどれくらいになっているのかわからない。
体が悪いのはわかっているが数字的に。。
- その時々々の病状を的確に伝えてほしい。
- 細かいことまで聞いてもらっているため特になし
- 悪いこともすべて教えてほしい。態度や言葉は人として常識的な範囲であれば特に希望はない。
- わかりやすく説明してほしい
- 入院中に担当医師と話をしていた「この病気になったことは不幸だが早期発見できたことは幸いだった」という話になり、本当にそうだなと納得。土日に関わらず、毎日のように病室に顔を出す先生に、先生の私生活を心配しつつ、感謝したことが忘れられません。
治療・・特になし。態度・言葉・・・今のままで
- 少しでも中皮腫の治療を受けてみたい。
- 診断の結果はそのまま言ってほしい。
- 現在の医師に不満はない
- 病気の内容を説明してほしい。どの程度回復しているのか？
- 中皮腫の一般的な治療方法はシスプラチン+アリムタの併用療法と聞いているがそれ以外での抗がん剤の治療実績とか成功事例があれば聞きたい。
- 新薬を期待している。
- 聞いて落ち込むこともあるかもしれないがすべてを教えてほしい。
- 今まで通り普通に接してほしい。
- 現在は自分の心配事を話して聞いていただき、そして先生の治療方針を聞かせてもらっているので、特に医師への要望はない。
- 医師を信じ任せる以外ない。
- 正直に現状説明を希望する。あいまいな言葉はいらない。
- できるだけ具体的に何が悪いから何をするのか事実を説明してほしい。
診断のための検査のデータを示して説明してほしい。正常範囲、異常値を説明してほしい。
入院中はできれば毎日顔を合わせてお話ししたい。

診断や治療にあたって、
医師に望むこと

- 全部先生に任せて自分のやりたいことができて良かった。
- 本当に何もわからないので細かいことまでしっかり教えていただきたい。
- 病状を詳しく教えてほしい
- 手術後、「一緒に頑張りましょう」という医師の一言は嬉しかった。
- 新しい治療法があれば積極的に参加したい。
- 良い治療があれば教えてほしい。
- たとえどのような状態になってもあきらめないでほしい。希望を持って治療に臨む姿勢であり続けたい。
とても気の弱い本人。良くないことは絶対耳に入れたくないので、
「治っているよ。良くなっているよ。」と声掛けしてやってほしい。
ほんの少しでも不安を取り除いてやってくれるのは医師の言葉の力だと思う。
主人は大変先生を信頼し尊敬している。自信満々で治療にあたってほしい。
診断、治療、検査、心の奥底に楽観主義で。何が起きても私たちの心の中には悲観や悲嘆もいらない。
運命を価値に転換し、宿命を使命に変えていける、そう信じて治療に臨んでほしい。
- 余命は知らない方が良いかな。態度や言葉は今まで通りでよい。延命治療は望まない。
死ぬ前に点滴とかされても苦痛が長引くだけだから。
- 普通の態度
- 一人一人症状、治療方法が違うと思うのでコミュニケーションを密によりよい治療を実行してほしい。
十分な説明に期待している。
- 詳しく
- 日常生活が問題なく送れるようにしてほしい。
- この病気で2年も元気に過ごせてきたのが不思議だと言われた。
お医者さんは全般的に見て高齢だと言われているが、病気が発覚した時、手術は胸膜を剥ぐしかない、
でも、寝たきりになる可能性が高いと言われた。
あの時、手術を受けていたらもしかしたら元気になれていたのかなと思う後悔は多くある。
- 今のままで良いです
- 症状変化のフィードバック。CT結果を詳しく説明してほしい。
- 医師を信頼している。それ以上のことはない。
- 検査の結果がどうだったのか。不安をいっぱい抱えて、診察室に入っていくので、
少しでも光があれば優しく教えてもらいたい。患者本人も初めての経験なので、
良くなっている方の治療法もアドバイスとして少しは聞きたい。

胸膜中皮腫患者のQOL調査結果

- 現在、〇〇病院に通院しているが、医師、看護師とも親身で優しいので満足している。
- アスベスト疾患・中皮腫についてもっと世の中の多くの方々に（一般の）認知してもらい、それ以上にもっと多くの、各科を問わず医師の先生方が知識を持っていただきたいと思う。専門医でなければ、中皮腫さえ知らないでは（一般内科医など）厚労省のすすめる「かかり医」制度なんかでは中皮腫罹患の早期発見に至らない。と思う。
- 定期的に診察をし、状態を診ているが、時間が短く、過去、現在、未来、どのようにと、いろいろ話ができない。「ここ数年、ほとんど変わっていません」で終わってしまう。
- 患者さんが多いのでゆっくり話すことは不可能だ。新しい治療法等、新聞記事で知ったとき、その概念だけでも話ができればと思う。
- 自分も知識もなく言われるまま手術をし、今まで来た。先生の言うことを受け入れるしかなかったと思う。16年前のことである。
- 再発予告や余命に関する言葉、発言を安易に本人に告げてほしくない。患者の気持ちを少しでも理解しようとする医師を望む。
- 物事ははっきり、あまり納得のいく説明ではなかった。緩和病棟の設備がある入院できる病院をもう少し積極的に紹介してもらいたい。
- 患者は自分の病気を詳しく聞きたい、また知りたいと思っている。完治したいのが本心だ。何度も病気について、また完治について聞く。納得できるまで相談できる対応をお願いしたい。「その件については先日話したでしょう。何度も言わないでください。」と言われる。何度も聞くことは本人は重要なことだ。何の説明もなく「病院内カンファレンスでダメと決まりました。それでできません。この病院ではこれ以上治療はできません。近くの病院に転院してください。」と言われ、理由も今後の治療の説明もない。その場で病院の一覧表を見せられた。
- 中皮腫の抗がん剤は数が少ないようだ。抗がん剤が効かなければ放射線療法を受けてみたいと思う。ありのままを言ってほしい。先生を信頼していきたい。治療もしたが結果はよくなかった。
- 患者の考えに沿って、様々な治療法の選択ができるように紹介してほしい。
- 現状に満足
- すべてオープンに
- 誠心誠意が伝わるようになってほしい。
- 主治医に満足している。効果の出ている治療についての情報や新薬、新しい治療法についての情報が聞きたい。

診断や治療にあたって、
医師に望むこと

- ある病院で、「中皮腫と判断されたら余命9か月」と医師から言われた。
中皮腫という診断が出ただけで十分に動揺しているのにこの言葉は堪えた。
今思えば、いい加減な情報だったと思うし、患者にとっては暴力だと思う。
適切な判断をするためには、現実的な正確な情報が必要である。
それが辛い内容でも事実だったら必要だと思う。それだけに患者にどういう情報を与えるか、
医者はもっと患者に沿ってほしい。
- 忙殺されているお医者さんにいうのは酷だが、パソコン画面を見ずに常に目を見てしゃべってほしい。
- - ・病状の進行具合を明確に教えてもらいたい（こちらから尋ねることには答えてもらえるが。。）
 - ・穏やかに接してもらっているのがありがたく思っている。
- 医師はそれなりに丁寧に應對してくれている。〇〇市は「石綿被害者のケアは医療機関にお願いしている」
と言うが、確かに医療的には対応してくれるが、被害者の疾病状況によっては
医師が対応できないことがあると思う（メンタルケア）。
そういうことから日常的にメンタルケアを受けることができるシステムが求められる。
- 今まで通り、普通にありのまま伝えてもらい治療費にあたってほしい。
- 十分な説明
- もう全くよくなる方法、治療はないのか？ 月に一度外来で病院に行っているが、
大病院で先生も流れ作業的対応で早く致命的悪化を待っているだけのように感じる。
希望のある、出る態度、言葉はほしい。
- 医師の言われる通り
- 主治医（内科）が診断、手術時から現在まで担当しているので、
他の持病（糖尿病、不整脈等）も含めて全般を把握しているので安心して治療を受けている。
患者のアスベストの部分だけでなく生活を含めた全体をしっかりと診てほしい。
お互いのコミュニケーションが最も重要だと思う。
- - ・なるべく詳しく病状を知らせてほしい。
 - ・検査をこまめにやり、経過をよく見てほしい。
 - ・この病気について、学んでほしい（新しい病気だから）
 - ・はっきりと言ってほしい。
 - ・医師としての意見をしっかりと伝えてほしい。
- 何事も隠さず話してほしい。

診断や治療にあたって、
医師に望むこと

- アスベストが新聞やニュースに取り上げられるようになってから国民の間で注目されるようになった。それまでは医師の間でもアスベストによる悪性中皮腫といったような病名も知っている先生方も少なかったと思う。今後は医師も患者同様に勉強してもらい、患者に対して生存率何パーセントと厳しい発言は控え、このような難病に立ち向かうくらいの熱意と情熱がほしい。また、患者に対しては落胆させるような発言は控え、勇気と希望を持たせるような激励の言葉が大切だと思う。
- 本人の希望に対して受け入れ誠意ある対応をしてもらいたい。
- - ・ 抗がん剤、全摘手術、放射線治療、すべての治療で事前説明は十分にもらった。
 - ・ 手術後、その詳細は簡略であったと思う。医師と患者間に複雑な問題が後日発生する例もあり、その懸念だろうか？ 術後の胸内部はブラックボックスだ。不整脈の頻度が意識される折、不安を憶える。絶対的な信頼感で払拭するが。。。
 - ・ 総じて医師、看護師みなさんととても丁寧で親切、人によっては親身になって対峙してくれる。〇〇病院はとても教育が行き届いたところだ。
- 思いやりの言葉でよい
- - ・ 検査をする場合、その目的と結果をきっちり教えてほしい。
 - ・ 治療方法がなくなった場合、代替治療も提案・紹介してほしい（また、勉強してほしい）。三つの治療以外について。
 - ・ 事前にデータを確認して話してほしい。一緒にパソコンの画面を見て、確認説明では不安になる。

その他 (自由記載)

- 中皮腫の血液検査マーカーがあればよかった。中皮腫とわかっていたら肺（左肺上葉）切除ではなく部分切除で済んだかもしれないと思う。肺切除で呼吸がいまだに苦しい。
中皮腫の判断が早くできるように望む。
- 自分の場合は早期に発見され、手術により患部を全除去できた。術後の経過は良好であるが、再発、転移を恐れている。
- 特になし
- 特にありません
- 気になること。
 - ①同意書へのサインが多いこと。（病院の過剰反応）
 - ②インフォームドコンセントのやり方（もっと丁寧に）
 - ③医師側のセカンドオピニオンへの抵抗
 - ④内科、外科、検査部署間の連携（ちょっと事務的に感じる）完治が難しい病気でも、少しでも希望の見える治療を施す姿勢が患者のQOLを高めると思う。
- ぜひ臨床試験に参加したい
- 今はすごく体調が良いので、悪いことを考えず、先生に助けていただいた一日一日を大切にしたい。
- 19～20才くらいの時に、その時は何も知らず仕事をしていた。
年を取って昔の仕事の時の環境からこんな病気になってしまったことは、私の人生かなと思っている。
3年前の町のレントゲン検査でこの病気が見つかり〇〇病院に1か月入院し、検査や診察をした。
他の病院に移り診察や検査や抗がん剤治療をしたが身体を壊してしまいやめた。
今は緩和ケアで自然にあった今までの生活をしている。
気楽に体を動かして生活している。ゆっくりとあわせて生活しよう。
- これから患者が増える病気だと思うので効果的な治療法が早く見つければいいと思う。
- この病気がわかったときはアスベスト肺のニュースがTVで多数流れており、亡くなる人がとても多かった時代だった。私も自分の死を覚悟し、私なりに人生の総決算をしたらどう考えても収支はプラス。
“幸せ” なんだと思ったらその後の片肺全摘も前向きに考えられた。今の生活は私にとって“おまけ”。
- 病院で今まで、中皮腫の治療を全く受けていない。的外れの抗がん剤治療を受けていたような気がする。
2年間でどんどん体力が落ちてしまって、今までの自分の5分の1の気力まで萎えてしまったような気がする。

胸膜中皮腫患者のQOL 調査結果

- 毎年、肺に水がたまるが、2、3か月で自然に水が引いたり、水がたまったりする。主な原因は何か知りたい。
- これからも治療をDrに頼むのでよろしくお願いします
- 中皮腫、アスベストと聞いてがっくりきた。気が付いた時には手遅れ。
検査により早期発見できる体制を望む。
- 最初に病名の診断を担当医師から言われた時に「悪性中皮腫」とは何か全然知らなかったが、病気の説明書を作成してくれていて、概要と今後の治療方針、余命のこと、労災の手続き窓口の紹介など、だいたいのことを理解できたのがありがたかった。「アスベスト石綿と健康被害」石綿による健康被害と救済給付の概要のカラーコピーを手渡されて病気を理解するのに役立った。
- アスベストが原因とされているなら、スピーディーに救済の手が入っても良いのではないか。
(会社のためにも一生懸命に働いた結果がアスベストを吸っていたとは、40～50年で病状が出るとは残念)
- 毎月、定期検診に通院しているので経済的な事が不安。
- 私は女性でアスベストは無関係で全く理解できない。
- 小生の病名は「限局性悪性胸膜中皮腫」という珍しいタイプと医師から告げられた。
幸い手術により完全切除ができたと聞いている。一般の中皮腫とは状況が違うので参考になるかどうか。
- アスベストと宣告され今年の春で3年になる。たくさんの人達に助けられここまでこれたように思う。
特に信仰歴60年近い主人は創価学会の方たちの応援、激励、祈りに包まれ病と闘ってこれたように思う。
この闘病生活がほんの少しでも人の役に立てばこの宿業も使命にかわるのではないか。
現在アスベストと診断されている方、今後そう診断されてしまう方々に何か少しでもできることがあれば心から喜んで協力させていただきたいと思う。
- 診断がつきにくい病気なので的確な診断ができる検査機関が必要だと思う。
- 中皮腫ほかの最新の治療情報をご教示いただきたい
- 父はこの病気にならなかつたら長生きできると思う。家族を養うために仕事をし、、、
このような病気になり言葉がない。
- 生活が成立していけない
- 中皮腫患者と家族の会の活動内容が知りたい。中皮腫の症状と余命の相関関係。発症年齢と余命の相関。
年齢と進行スピードの相関。曝露量と進行スピードの相関。いまわかっているデータの開示。

- 1. 今や多くの患者が発症し、亡くなっていく中で、なぜ国も薬品業界も、また、医学界や研究者たちもその治療方法を発見してくださらないのか。今後も阪神大震災後の片付け、東日本大震災後もしかり、また、将来予想される東南海大地震における各種アスベスト使用建物の倒壊後の片付け始末における作業員等の曝露に対する治療のためにも、国、産、学が一体となってその研究に取り組むべきではないか。否、取り組んでほしい。
- 2. 何十年も経って発症し即死では、ましてや生活習慣病に起因せず遺伝性でもなく、本人の責任には当たらない、あまりに非情と考える。
これは、国や特定企業に因る「未必の故意的殺人」と言っても過言ではないのではないか、と思う。
- 3. データは、論文、学会など発表も大事だと思うが家族会に患者たちの大局の回答だけでも報告し、会の活動の参考になるようにお願いしたい。
- 痛みの場所、痛み方などが年と共に変わってきているのだが、医師に話をしても理解してもらえない。状態の把握ができないと不安と大きなストレスになる。
- 会員の仲間と時の流れと共に少しずつ別れなければならない淋しさと不安。早く良い治療法が確立され、生きている証しと希望の光が見える日が早く来るように。
- もっと早く、このことを知っていたら違っていたかなと思う。自分のことを知り、考えさせられた。でも、今でもアスベストと闘うのは長い。
- 再発等に関する経過観察の検査不足。早期発見を見過ごすことを懸念している。
全身検査を定期的に行っていただきたいと思う。治療法が少なく、選択肢がないため。
- 家族会の場所が遠いため、出て行くことが億劫だ。特に冬場。
- 転院するとき、相談ができる医師を紹介してほしい。現在の状況と今後の治療方針について相談したい。
（と転院時は思った）転院するときはもう死ぬことのみがある状況だと思ってしまった。
それから先はどの方向に進んだら良いか自分自身がよくわからない。体が元気だが、胸に水がたまっている。
歩くこと、階段登りは少し息が苦しい。水を抜くと副作用があるが目が加齢黄斑変性になり、同時治療中。
前立腺がんホルモン治療中。心臓弁膜症 右心房*. * cm²—か所治療中（利尿剤〇錠）
- （患者会の）会合に出席することにより情報が得られ、安心感がある。
- 自己管理や健康管理が不十分、暴飲暴食等、自己責任で病気になれば納得もできるが、
自分でコントロールできなかった石綿曝露による発病。この気持ちを誰に、何に、ぶつけたらいいのか？
悔しさで一杯だ。
- とにかく一日も早い、新薬の開発や承認、新しい治療法の開発が進みますようご尽力、ご協力を賜りたい。

その他（自由記載）

- 私はたまたま「患者と家族の会」を見つけることができた。そのおかげで、今こうして手術を受け元気な身体でいる。中皮腫患者はまず、とりあえずの相談窓口を求める。そのためにももっと大々的に（ホームページの充実）アピールしていただけたらありがたい。これからもっと増えるであろう患者（被害者）のためにも。
- 新薬の開発を早く進めてほしい。
- 石綿被害について国は郊外と認めるべきだ。私は環境曝露だが、今後そういう曝露実態が増えてくると考えられる。私は6＊歳で発症し、子どもたちも独立していたが、現役世代の方の場合、生活的苦痛も大きくのしかかり大変なことになる。国としては、石綿被害者に対し、経済的苦痛を取り除くべき責任があるのではないか。
- 患者自身が勉強することも大事だと思う。患者の立場に立って治療していただける医師が一人でも多く増えることを望んでいる。
- 広い温泉につかりたい。思い切り走りたい。ヒマラヤヘトレッキングに行きたい。
- 今後もアスベスト患者が増えることが予想されているので、早期の検査や罹患者に対する高度な医療体制を早急に構築されることを希望する。
- これまで日の当たらないところで個々の被害者や親族の方が地道に運動されてこられたことによって、各支部のアスベストの会が発足されたものと思われる。こうして今日では、アスベストによる被害も、国民の間にも理解されるようになり、社会問題に発展してきたのである。これもマスメディアの影響がかなり大きいと考えられる。また、アスベスト被害で中皮腫等で罹患された方が治療手段が見つからず、苦慮するのである。結局行き着く先は対処療法か緩和ケアに落ち着くのであるが、なんとか患者さんに勇気と希望のもてるような手だてがほしいものである。
- - 努めて意識の外へと心掛けているが、痛みの強い時や突然の不整脈時は不安がよぎる。
 - 体の屈曲具合で自分のベッドでしか安眠できない。講演で上京した折は、ホテルのベッドでは寝不足となる。
 - 自身の体の“これから”が医師からも具体的に話されることなく、施術跡のブラックボックスが自分にとって謎のままでこうしたアンケートへの回答の中でもきちんと整理して答えることができない。ただ、私のケースでは、中皮腫症例の中でも極めて初期の根治施術で予後に恵まれた例であることは、(患者会の)会報の中で十分認識している。怒りと感謝が同居している。

(資料 2)

「患者さんにご家族のための胸膜中皮腫ハンドブック」

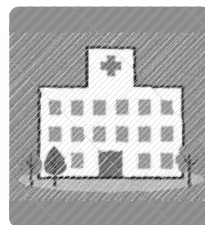
患者さんご家族のための 胸膜中皮腫ハンドブック

2017年3月25日 発行

監 修：藤本伸一

発行元：「胸膜中皮腫に対する新規治療法の臨床導入に関する研究」班

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



胸膜中皮腫ハンドブック 目次

はじめに…………… 1	胸膜中皮腫とQOL (生活の質) …… 28
藤本伸一	尾瀬 功
胸膜中皮腫とは…………… 2	石綿 (アスベスト) と胸膜中皮腫 …… 30
藤本伸一	岸本卓巳
胸膜中皮腫の診断について…………… 4	中皮腫を生きぬくために…………… 32
加藤勝也	ヘレン・クレイソン
胸膜中皮腫の治療…………… 8	胸膜中皮腫のセカンド・オピニオン… 34
藤本伸一	長松康子
胸膜中皮腫の外科治療…………… 10	Q & A…………… 36
岡部和倫	長松康子
化学療法…………… 12	石綿による疾病の労災補償…………… 36
藤本伸一	厚生労働省職業病認定対策室
放射線療法…………… 14	石綿健康被害救済制度について…………… 42
田口耕太郎	環境省石綿健康被害対策室
治療…………… 16	(特別寄稿)
堀田勝幸	胸膜中皮腫患者さんと
胸膜中皮腫の緩和ケア…………… 20	ご家族に寄り添って思うこと…………… 44
青江啓介	中皮腫・アスベスト疾患・患者と家族の会会長
看護師のできること…………… 22	古川和子
原 桂子・中川淳子	おわりに…………… 46
在宅医療・在宅療養について…………… 24	藤本伸一
原 桂子・中川淳子	

はじめに

この冊子を手にしたあなたは、ご自身かご家族、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御協力いただき、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ば幸いです。

岡山労災病院

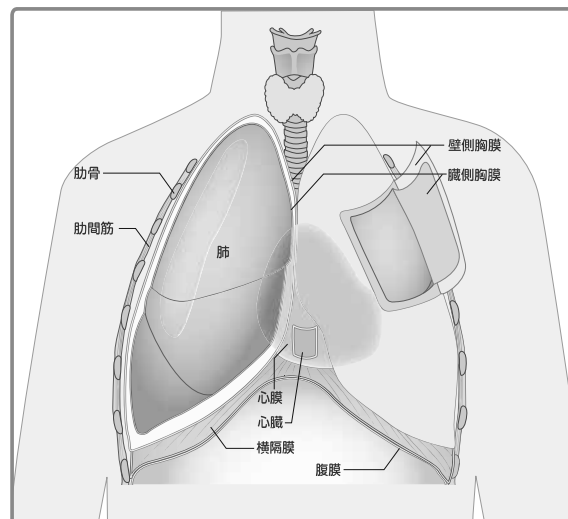
藤本伸一

胸膜中皮腫とは

肺や心臓などの胸部の臓器は、胸膜と呼ばれる薄い膜に包まれています。この膜には「中皮細胞」という細胞が多く含まれており、この中皮細胞から発生する悪性腫瘍が「胸膜中皮腫」です。細胞の形態や特徴から、上皮型、肉腫型、その両者が混じった二相型の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せきが出たり、胸が締め付けられるような症状が出ます。また発熱や体のだるさ、食欲の低下や体重減少をきっかけに発見される場合もあります。ただこれらの症状は胸膜中皮腫に特別な症状ではなく、他の病気でもよく見られる症状であるため、「風邪が長引いているのかな」とか「年のせいかな」と見過ごされていたり、病院で胸水が発見されても中皮腫を疑わずに、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。

（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、心臓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。

（岡部和倫）

胸膜中皮腫の診断について

中皮腫は80～90%程度以上が石綿（アスベスト）吸入によって発症するとされています。ただ、職業的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、アスベストを吹き付けてそれが剥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小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年以上長期間を経て発症することが多い病気です。そのため、現在はアスベストを吸入する機会はほぼ無いのですが、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、今後も長期間にわたり注意が必要となります。

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様々です。進行すると片側全体に凹凸が目立ったり【写真1】、複数の腫瘤影を認めたり【写真2】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様々な理由で貯まりますが、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や胸水を調べて調べたり、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。

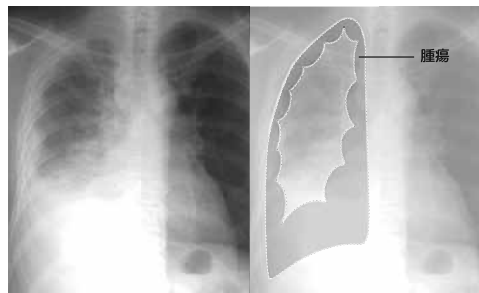


写真1. 胸膜全体に凹凸が目立つ胸膜中皮腫

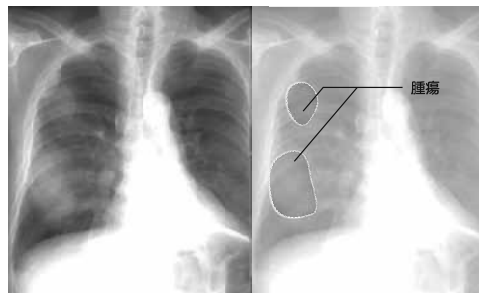


写真2. 複数の腫瘤影を認める胸膜中皮腫

アスベストばく露があるかどうかを単純写真やCTで判断する所見としては、胸膜プラークがあります。[写真3] 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、胸膜プラークが無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無いわけではないことも知っておく必要があります。

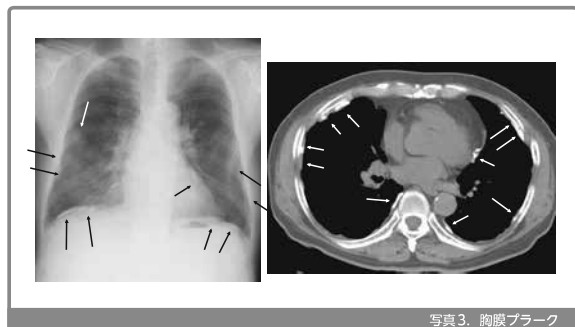
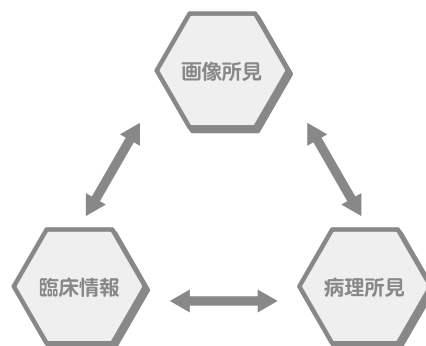


写真3. 胸膜プラーク

組織学的には主に上皮型、肉腫型とその両者が混ざり合っている二相型の3つの型に分けられます。中皮腫は全体に予後が良い病気とはいえませんが、その中で上皮型の方が一般的に少し予後が良いとされています。また中皮腫の病理診断は熟練した病理医の先生でも難しいことがあり、アスベストばく露歴の有無や、画像での経過や胸水の性状などを参考にして、臨床医（内科医、外科医）、放射線科医、病理医で協議しなければ正しく診断できない場合もあります。

（加藤勝也）



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、すべての病変を完全にとりき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）



胸膜中皮腫の外科治療

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。

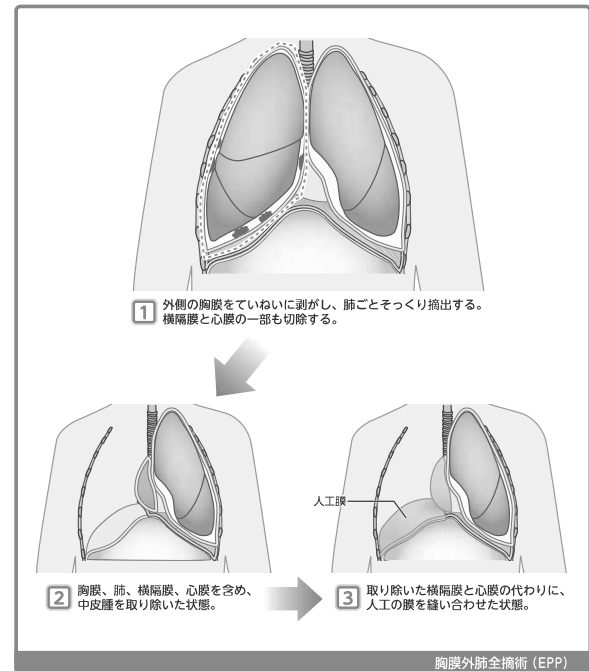
胸膜外肺全摘術（EPP）：壁側胸膜、臓側胸膜と肺、横隔膜、心膜を切除し、人工の膜で横隔膜と心膜を再建する手術です。術後の放射線療法が可能です。中皮腫をより多く取り除くことができます。

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）



化学療法

化学療法とは、抗がん剤を用いてがんを治療することをいいます。抗がん剤には、がん細胞の増殖を抑えたり、再発や転移を防いだりするはたらきがあります。胸膜中皮腫に対する化学療法は、手術で切除できない進行した例や、再発した患者さんに対して行われます。また手術でがんを切り取る前後や、放射線治療などと組み合わせて用いることもあります。

使用するくすりは、ペメトレキセドとシスプラチンというくすりの組み合わせが現在では第一選択です。これは、これら2種類の組み合わせとシスプラチンのみを投与する治療を比較した臨床試験において、2剤の組み合わせで治療された患者さんの方が、シスプラチンのみを投与された患者さんに比べ治療成績が上回った、というデータに基づいています。ペメトレキセドとシスプラチンの併用療法は3週間を1コースとして、通常4から6コースの治療を行います。ただ、実際にこの治療を受けた患者さんの中で、病変が小さくなる効果が認められる患者さんは全体の約3割から4割にとどまり、また効果が認められる場合でも、病変が消失する、いわゆる「がんが治る」までの効果は現時点では期待できないのが実状です。また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。特にシスプラチンは吐き気や腎臓への負担などの副作用が強いため、高齢の患者さんの場合は代わりにカルボプラチンというくすりを用いられます。

これらのくすりを使っても効果が得られない場合には、ビンORELビンやゲムシタピンなどのくすりを用いられることがありますが、現時点ではこれらのくすりの効果は確認されておらず、胸膜中皮腫に対する治療薬としての承認はいたっていません。

近年、がん細胞が増殖するのに必要な特有の因子を探し出し、これらの因子をねらい撃ちする治療の開発が進んでいます。このような治療を「分子標的治療」といいます。分子標的治療は、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治療の効果が確認され、実際に患者さんに用いられていますが、胸膜中皮腫に対してはこれまでのところ分子標的治療の効果は認められてきませんでした。けれども最近、がん細胞に栄養を送る血管を作るためのタンパク質に結合し、がん細胞に栄養を行き渡らせないようにするベバシズマブというくすりを、先のペメトレキセドとシスプラチンにさらに加えることでさらに治療成績が上回る、との報告が海外から出されており、注目されています。

またさらに近年、がん治療においては新たな免疫療法が注目されています。これはがん細胞を直接攻撃するのではなく、がん細胞が患者さんの免疫細胞にかけるブレーキを解除することで免疫細胞を活性化し、がん細胞を攻撃する治療です。この種の治療薬は、すでに一部のがんに対して実際に用いられているほか、幅広い種類のがんに効果があると期待されており、胸膜中皮腫に対しても臨床開発が進んでいます。

（藤本伸一）



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手術・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、疼痛緩和を目的とした放射線療法。

以下に詳しく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くらいとなります。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、嘔気）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疼痛の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、7×7cm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）

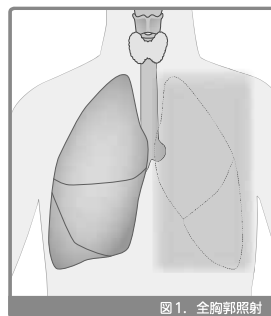


図1. 全胸郭照射

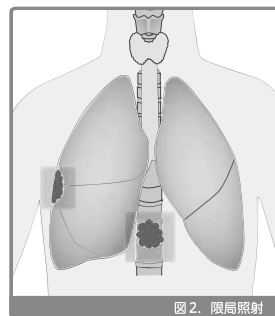


図2. 限局照射

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、今ある抗がん剤に加えて、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、化学合成物や、植物、土壌中の菌、海洋生物などから発見された物質を対象として、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、人での効き目（効果）と副作用（安全性）を慎重に調査します。一般に、細胞や動物でなく、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、説明書を持ち帰って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。



第1相（フェーズ1）

少数の健康な人や患者さんで、ごく少量から少しずつ「くすりの候補物質」の投与量を増やしていき、安全性について調べます。

第2相（フェーズ2）

「くすりの候補物質」が効果を示すと予想される比較的少数の患者さんで、有効性、安全性、使い方（投与量・投与方法など）を調べます。

第3相（フェーズ3）

多数の患者さんで、有効性、安全性、使用法を確認します。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

胸膜中皮腫の緩和ケア

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には、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認められます。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、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）も保つことができます。胸や背中の痛みがあれば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。

胸や背中の痛み

胸や背中の痛みは胸膜中皮腫が胸壁や胸の神経へ広がるために生じます。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。最近は貼付鎮痛薬も普及しています。放射線治療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、貼付剤やモルヒネの持続皮下注射を用いることがあります。

息切れ（呼吸困難）やせき

息切れやせきはしばしば胸水がたまることから生じます。腫瘍が胸腔に広がり、肺が十分に拡張しなくなって生じることもあります。胸水がたまって息切れが出る場合には、胸水がたまるないように胸膜癒着術を行うことがあります。呼吸困難やせき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の酸素濃度を高め、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、体温のあがりさ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よいほうを選ぶとよいでしょう。水分の補給も大切です。

全身倦怠感

全身倦怠感は病期そのものや手術・化学療法の肉体的負担の影響・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ははじめ、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。それまで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。

（青江啓介）

看護師のできること

1. 看護師のできること

看護師は、あなたや家族の「いつもそばにいるスタッフ」です。あなたの抱えている問題や思いを聴いてもらったり、面談時に同席して会話をサポートしてくれたり、さまざまな専門スタッフとの調整役を担っています。以下のような相談に対して支援します。

- 胸膜中皮腫についての情報提供
- セカンド・オピニオンを受けたい時
- 痛い、しんどい、眠れないなど身体や気持ちがつらい時
- 担当医に上手く質問が出来ない時
- 活用出来る助成・支援制度について知りたい時
- 他の患者さんの事が知りたい。患者さん同士の支え合いの場を知りたい時

など

治療や療養生活についてあなたの希望を伝え一緒に考えていきましょう。

2. さまざまな専門スタッフがあなたを支えています

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あなたとご家族を支援します。そしてあなたやご家族もチームの一員です。メンバーは必要に応じて構成されます。代表的なチームの構成と役割です。

●医師

主治医の他に放射線科医、細胞や組織などの検査診断を行う病理医、心のつらさを軽減する精神科医、などが挙げられます。
診断や治療方針について、それぞれ専門的知見に基づいて関わります。



●看護師

担当看護師の他に専門的な知識や技能を持つ専門・認定看護師などが支援します。

●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医療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などを通じて、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）

在宅医療・在宅療養について

最近胸膜中皮腫と診断され、治療期から入院の期間は短く、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

在宅医療・療養のメリット

- ①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、良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、あなたやご家族が過ごしやすい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を整える為には、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、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

① 65歳以上の人 ② 40～64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・福祉の様々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

陰制度が利用出来る場合ケアマネジャーやホームヘルパーなどです。役割りを紹介してみます。

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)



26

27

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（不安やつらさなど）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て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だる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、胸膜という場所の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ためです。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)



28

29

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。



アスベスト原石



用途は建材、ガasket、ブレーキライニングやクラッチ板等です。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年には全面禁止となりました。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、その一部はリンパ流等に乗って、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の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、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80%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、トトロラストという造影剤、遺伝要因やSV40というウイルス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や胸部CTで確認できますが、胸部CTにて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、中皮腫は様々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、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、つらいことです。しかし、患者さんが最後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が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。つらい話し合いますが、

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い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。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)



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番目の意見をもらって、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手術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。そのため病状によっては、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二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。ころなしに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ければならない場合に、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・オピニオンに行って、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

1 主治医から、紹介状と胸部CT等をCD-ROMでもらしましょう。

2 胸膜中皮腫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等で調べられます。後述の中皮腫患者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）



34

35

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。今、体調が良いのなら、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、毎日を生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非常に難しいのです。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。治療やいろん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やご家族は、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でいると、薦められるままに治療方法を選んでしまうことがあります。しかし、どんな時でも納得のいかない治療をする必要はありません。急いで決めずに、まずは、周りで支援してくれる人を探し、患者さんや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ないうえ、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、患者さんは一層苦しみます。しかし、一概に告知といっても、伝え方はいろいろです。どんなふうに伝えてほしいか、どんなことを心配しているかを主治医と話してみよう。

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。

36

37

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、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、そのくすりが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謳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、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、アスベスト吹き付け業、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ことで、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・アスベスト関連疾患・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出会うことは少なく、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でお問い合わせください。

(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、仕事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症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われ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

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「この病気は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などは、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、他疾病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）

特別寄稿

胸膜中皮腫患者さんご家族に 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。この間に出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」といって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ヶ月の間に繰り返し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!」の一言が心の特効薬になります。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。

（中皮腫・アスベスト疾患・患者と家族の会会長 古川和子）

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
<http://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/odjrh3000000ul0g-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)
http://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補償を受けたい

- 環境保全再生機構「アスベスト(石綿)健康被害救済給付」
<http://www.erca.go.jp/asbestos/index.html>
- 環境省ホームページ「石綿(アスベスト)問題への取組」
<http://www.env.go.jp/air/asbestos/>
- 労災保険情報センター
<http://www.rousai-ric.or.jp/tabid/61/Default.aspx>
- 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_roudou/roudoukijun/zigyonushi/rousai/

中皮腫患者会

- 中皮腫・アスベスト関連疾患・患者と家族の会
<http://www.chuuhishu-family.net/w/>

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	山口宇部医療センター 呼吸器外科
尾瀬 功	愛知県がんセンター研究所 疫学・予防部
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 内科
ヘレン・クレイソン	英国バーロウアスベスト疾患患者会(英国)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 看護学部
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

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

< 研究成果の刊行に関する一覧表 >

【 書 籍 】

該当するものなし

【 雑 誌 】

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kato K, Gemba K, Fujimoto N, Aoe K, Takeshima Y, Inai K, Kishimoto T.	Computed Tomographic Features of Malignant Peritoneal Mesothelioma.	Anticancer Res.	36	1067-72	2016
Kato K, Gemba K, Fujimoto N, Aoe K, Takeshima Y, Inai K, Kishimoto T.	Fatal pleural mesothelioma in Japan (2003-2008): Evaluation of computed tomography findings.	Jpn J Radiol.	34	432-8	2016
Kato K, Gemba K, Fujimoto N, Aoe K, Takeshima Y, Inai K, Kishimoto T.	Pleural irregularities and mediastinal pleural involvement in early stages of malignant pleural mesothelioma and benign asbestos pleural effusion.	Eur J Radiol.	85	1594-600	2016
Suzawa K, Yamamoto H, Murakami T, Katayama H, Furukawa M, Shien K, Hashida S, Okabe K, Aoe K, Soh J, Asano H, Tsukuda K, Mimura Y, Toyooka S, Miyoshi S.	Establishment and molecular characterization of cell lines from Japanese patients with malignant pleural mesothelioma.	Oncol Lett.	11	705-712.	2016

＜研究成果の刊行に関する一覧表＞

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kushitani K, Amatya VJ, Okada Y, Katayama Y, Mawas AS, Miyata Y, Okada M, Inai K, Kishimoto T, Takeshima Y.	Utility and pitfall of Immunohistochemistry in the Differential Diagnosis between Epithelioid Mesothelioma and Poorly Differentiated Lung Squamous Cell Carcinoma.	Histopathology.	10.1111/his	13073	2016
Kubo T, Fujiwara K, Hotta K, Okada T, Kuyama S, Harita S, Ninomiya T, Kamei H, Hosokawa S, Bessho A, Maeda T, Kozuki T, Fujimoto N, Ninomiya K, Takemoto M, Kanazawa S, Takigawa N, Tabata M, Tanimoto M, Ueoka H, Kiura K.	A phase II study of topotecan and cisplatin with sequential thoracic radiotherapy in elderly patients with small cell lung cancer; Okayama Lung Cancer Study Group 0102.	Cancer Chemother Pharmacol.	78	769-74	2016

IV. 研究成果の刊行物・別刷

ANTICANCER RESEARCH

International Journal of Cancer Research and Treatment

ISSN: 0250-7005

Computed Tomographic Features of Malignant Peritoneal Mesothelioma

KATSUYA KATO^{1§}, KENICHI GEMBA², NOBUKAZU FUJIMOTO², KEISUKE AOE⁴,
YUKIO TAKESHIMA⁵, KOUKI INAI⁵ and TAKUMI KISHIMOTO³

¹*Department of Radiology, Okayama University Hospital, Shikatacho, Okayama, Japan;*
Departments of ²*Respiratory Medicine and* ³*Internal Medicine,*

Okayama Rosai Hospital, Chikkomidorimachi, Okayama, Japan;

⁴*Department of Medical Oncology, National Hospital Organization Yamaguchi-Ube Medical Center,*
Higashikiwa, Ube, Japan;

⁵*Department of Pathology, Graduate School of Biomedical Sciences,*
Hiroshima University, Minamiku, Hiroshima, Japan

Reprinted from

ANTICANCER RESEARCH 36: 1067-1072 (2016)

ANTICANCER RESEARCH

International Journal of Cancer Research and Treatment



ISSN (print): 0250-7005
ISSN (online): 1791-7530

Editorial Board

P. A. ABRAHAMSSON, Malmö, Sweden
B. B. AGGARWAL, Houston, TX, USA
T. AKIMOTO, Kashiwa, Chiba, Japan
P. Z. ANASTASIADIS, Jacksonville, FL, USA
A. ARGIRIS, San Antonio, TX, USA
J. P. ARMAND, Toulouse, France
V. I. AVRAMIS, Los Angeles, CA, USA
R. C. BAST, Houston, TX, USA
D.-T. BAU, Taichung, Taiwan, ROC
G. BAUER, Freiburg, Germany
E. E. BAULIEU, Le Kremlin-Bicetre, France
E. J. BENZ, Jr., Boston, MA, USA
J. BERGH, Stockholm, Sweden
F. T. BOSMAN, Lausanne, Switzerland
G. BROICH, Monza, Italy
Ø. S. BRULAND, Oslo, Norway
J. M. BUATTI, Iowa City, IA, USA
M. M. BURGER, Basel, Switzerland
M. CARBONE, Honolulu, HI, USA
C. CARLBERG, Kuopio, Finland
J. CARLSSON, Uppsala, Sweden
A. F. CHAMBERS, London, ON, Canada
P. CHANDRA, Frankfurt am Main, Germany
L. CHENG, Indianapolis, IN, USA
J.-G. CHUNG, Taichung, Taiwan, ROC
E. DE CLERCQ, Leuven, Belgium
W. DEN OTTER, Amsterdam, The Netherlands
E. P. DIAMANDIS, Toronto, ON, Canada
G. TH. DIAMANDOPOULOS, Boston, MA, USA
D. W. FELSHER, Stanford, CA, USA
J. A. FERNANDEZ-POL, Chesterfield, MO, USA
I. J. FIDLER, Houston, TX, USA
A. P. FIELDS, Jacksonville, FL, USA
B. FUCHS, Zurich, Switzerland
D. FUCHS, Innsbruck, Austria
G. GABBIANI, Geneva, Switzerland
R. GANAPATHI, Charlotte, NC, USA
A. F. GAZDAR, Dallas, TX, USA
J. H. GESCHWIND, Baltimore, MD, USA
A. GIORDANO, Philadelphia, PA, USA
G. GITSCHE, Freiburg, Germany
R. H. GOLDFARB, Guilford, CT, USA
L. HELSON, Quakertown, PA, USA
R. M. HOFFMAN, San Diego, CA, USA
S. C. JHANWAR, New York, NY, USA
J. V. JOHANNESSEN, Oslo, Norway
B. KAINA, Mainz, Germany
P. -L. KELLOKUMPU-LEHTINEN, Tampere, Finland
D. G. KIEBACK, Marl, Germany
R. KLAPDORF, Hamburg, Germany
S. D. KOTTARIDIS, Athens, Greece
G. R. F. KRUEGER, Köln, Germany
Pat M. KUMAR, Manchester, UK

Shant KUMAR, Manchester, UK
O. D. LAERUM, Bergen, Norway
F. J. LEJEUNE, Lausanne, Switzerland
L. F. LIU, Piscataway, NJ, USA
D. M. LOPEZ, Miami, FL, USA
E. LUNDGREN, Umeå, Sweden
Y. MAEHARA, Fukuoka, Japan
J. MAHER, London, UK
J. MARESCAUX, Strasbourg, France
J. MARK, Skövde, Sweden
S. S. MARTIN, Baltimore, MD, USA
S. MITRA, Houston, TX, USA
S. MIYAMOTO, Fukuoka, Japan
M. MUELLER, Villingen-Schwenningen, Germany
F. M. MUGGIA, New York, NY, USA
M. NAMIKI, Kanazawa, Ishikawa, Japan
R. NARAYANAN, Boca Raton, FL, USA
K. NILSSON, Uppsala, Sweden
S. PATHAK, Houston, TX, USA
J. L. PERSSON, Malmö, Sweden
G. J. PILKINGTON, Portsmouth, UK
C. D. PLATSOUKAS, Norfolk, VA, USA
A. POLLIACK, Jerusalem, Israel
M. RIGAUD, Limoges, France
U. RINGBORG, Stockholm, Sweden
M. ROSELLI, Rome, Italy
A. SCHAUER, Göttingen, Germany
M. SCHNEIDER, Wuppertal, Germany
A. SETH, Toronto, ON, Canada
G. V. SHERBET, Newcastle-upon-Tyne, UK
G.-I. SOMA, Kagawa, Japan
G. S. STEIN, Burlington, VT, USA
T. STIGBRAND, Umeå, Sweden
T. M. THEOPHANIDES, Athens, Greece
P. M. UELAND, Bergen, Norway
H. VAN VLIERBERGHE, Ghent, Belgium
R. G. VILE, Rochester, MN, USA
M. WELLER, Zurich, Switzerland
B. WESTERMARK, Uppsala, Sweden
Y. YEN, Duarte, CA, USA
M.R.I. YOUNG, Charleston, SC, USA
B. ZUMOFF, New York, NY, USA

J. G. DELINASIOS, Athens, Greece
Managing Editor

G. J. DELINASIOS, Athens, Greece
Assistant Managing Editor and
Executive Publisher

E. ILIADIS, Athens, Greece
Production Editor

Editorial Office: International Institute of Anticancer Research, 1st km Kapandritiou-Kalamou Rd., Kapandriti, P.O. Box 22, Attiki 19014, Greece. Tel / Fax: +30-22950-53389.

U.S. Branch: Anticancer Research USA, Inc., 111 Bay Avenue, Highlands, NJ 07732, USA.

E-mails: Editorial Office: journals@iia-anticancer.org

Managing Editor: editor@iia-anticancer.org

ANTICANCER RESEARCH supports: (a) the establishment and the activities of the INTERNATIONAL INSTITUTE OF ANTICANCER RESEARCH (IAR; Kapandriti, Attiki, Greece); and (b) the organization of the International Conferences of Anticancer Research. The IAR is a member of UICC. For more information about ANTICANCER RESEARCH, IAR and the Conferences, please visit the IAR website: www.iia-anticancer.org

Publication Data: ANTICANCER RESEARCH (AR) is published monthly from January 2009. Each annual volume comprises 12 issues. Annual Author and Subject Indices are included in the last issue of each volume. ANTICANCER RESEARCH Vol. 24 (2004) and onwards appears online with Stanford University HighWire Press from April 2009.

Copyright: On publication of a manuscript in AR, which is a copyrighted publication, the legal ownership of all published parts of the paper passes from the Author(s) to the Journal.

Annual Subscription Rates 2016 per volume: Institutional subscription US\$ 1,898.00 (online) or US\$ 2,277.00 (print & online). Personal subscription US\$ 897.00 (online) or US\$ 1,277.00 (print & online). Prices include rapid delivery and insurance. The complete previous volumes of Anticancer Research (Vol. 1-35, 1981-2015) are available at 50% discount on the above rates.

Subscription Orders: Orders can be placed at agencies, bookstores, or directly with the Publisher. (e-mail: subscriptions@iia-anticancer.org)

Advertising: All correspondence and rate requests should be addressed to the Editorial Office.

Book Reviews: Recently published books and journals should be sent to the Editorial Office. Reviews will be published within 2-4 months.

Articles in ANTICANCER RESEARCH are regularly indexed in all bibliographic services, including Current Contents (Life Sciences), Science Citation Index, Index Medicus, Biological Abstracts, PubMed, Chemical Abstracts, Excerpta Medica, University of Sheffield Biomedical Information Service, Current Clinical Cancer, AIDS Abstracts, Elsevier Bibliographic Database, EMBASE, Compendex, GEOBASE, EMBiology, Elsevier BIOBASE, FLUIDEX, World Textiles, Scopus, Progress in Palliative Care, Cambridge Scientific Abstracts, Cancergram (International Cancer Research Data Bank), MEDLINE, Reference Update - RIS Inc., PASCAL-CNRS, Inpharma-Reactions (Datastar, BRS), CABS, Immunology Abstracts, Telegen Abstracts, Genetics Abstracts, Nutrition Research Newsletter, Dairy Science Abstracts, Current Titles in Dentistry, Inpharma Weekly, BioBase, MedBase, CAB Abstracts/Global Health Databases, Investigational Drugs Database, VINITI Abstracts Journal, Leeds Medical Information, PubsHub, Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC) Data Bases.

Authorization to photocopy items for internal or personal use, or the internal or personal clients, is granted by ANTICANCER RESEARCH, provided that the base fee of \$2.00 per copy, plus 0.40 per page is paid directly to the Copyright Clearance Center, 27 Congress Street, Salem, MA 01970, USA. For those organizations that have been granted a photocopy license by CCC, a separate system of payment has been arranged. The fee code for users of the Transactional Reporting Service is 0250-7005/2016 \$2.00 +0.40.

The Editors and Publishers of ANTICANCER RESEARCH accept no responsibility for the opinions expressed by the contributors or for the content of advertisements appearing therein.

Copyright© 2016, International Institute of Anticancer Research
(Dr. John G. Delinasios), All rights reserved.

D.T.P. BY IAR

PRINTED BY ENTYP0, ATHENS, GREECE. PRINTED ON ACID-FREE PAPER

Computed Tomographic Features of Malignant Peritoneal Mesothelioma

KATSUYA KATO^{1§}, KENICHI GEMBA², NOBUKAZU FUJIMOTO², KEISUKE AOE⁴,
YUKIO TAKESHIMA⁵, KOUKI INAI⁵ and TAKUMI KISHIMOTO³

¹Department of Radiology, Okayama University Hospital, Shikatacho, Okayama, Japan;

Departments of ²Respiratory Medicine and ³Internal Medicine,
Okayama Rosai Hospital, Chikkomidorimachi, Okayama, Japan;

⁴Department of Medical Oncology, National Hospital Organization Yamaguchi-Ube Medical Center,
Higashikiwa, Ube, Japan;

⁵Department of Pathology, Graduate School of Biomedical Sciences,
Hiroshima University, Minamiku, Hiroshima, Japan

Abstract. Aim: The objective of this study was to determine the computed tomographic (CT) features of malignant peritoneal mesothelioma (MPM). Patients and Methods: We analyzed CT features of MPM cases and compared them to those of other malignant conditions (non-MPM). Results: Multiple nodular lesions occurred more frequently in the MPM group compared to non-MPM cases ($p=0.013$). Thickening of the mesentery was detected more frequently in MPM cases than in non-MPM cases (56% vs. 18%, $p=0.029$). Pleural plaques were detected in 13 cases (45%) in the MPM group but were not detected in the non-MPM group. The MPM-CT index score, determined in each case as the sum of the findings which are potentially characteristic of MPM, was significantly higher in MPM than in non-MPM cases ($p=0.001$). Conclusion: MPM presented characteristic CT findings, and the MPM-CT index may be useful for differential diagnosis of MPM.

Malignant mesothelioma (MM) is an aggressive tumor that develops from mesothelial cells of the pleura, peritoneum, pericardium, or testicular tunica vaginalis. It is generally associated with a history of asbestos exposure (1) and has a very poor prognosis (2). Once rare, the incidence of MM has increased worldwide as a result of past wide-spread exposure

to asbestos. Malignant peritoneal mesothelioma (MPM) represents the second most common site of MM, accounting for 10-20% of MM (3, 4).

A diagnosis of MPM should be based on the histology of an adequate specimen of the peritoneum or cytological analyses of ascites, but this is often difficult. Paracentesis with fluid cytology has a variable sensitivity of 32-76%, with the major limitation being difficulty in distinguishing benign from malignant lesions (4, 5). In particular, the differential diagnosis between MPM and peritoneal carcinomatosis is a critical issue. Radiological analysis is essential for this differential diagnosis; computed tomographic (CT) imaging is the most common initial imaging modality and can reveal moderate to extensive ascites with peritoneal, visceral, or omental involvement. Magnetic resonance imaging may more accurately quantify the extent of disease; however, its routine use is not yet supported (6). The role of positron-emission tomography is not well defined in detection of this disease (7).

In the current study, we retrospectively examined the CT features for patients with MPM.

Patients and Methods

Study approval. All procedures performed in the current study were in accordance with the Helsinki declaration. This study was performed in accordance with the Ethical Guidelines for Epidemiological Research of the Japanese Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology, and Ministry of Health, Labour and Welfare and was approved by the Japan Labour Health and Welfare Organization and the Institutional Review Boards of Okayama Rosai Hospital. Patient confidentiality was strictly maintained. As described below, informed consent was provided by the closest living relatives of each patient.

Patients. This study was a part of our previous nationwide survey of MM. Methods of the retrospective survey have been described

[§]Present address: Department of Diagnostic Radiology 2, Kawasaki Medical School, Nakasange, Kitaku, Okayama, Japan.

Correspondence to: Nobukazu Fujimoto, MD, Ph.D., Department of Respiratory Medicine, Okayama Rosai Hospital, 1-10-25 Chikkomidorimachi, Okayama 7028055, Japan. Tel: 81-86-2620131, Fax: 81-86-2623391, e-mail: nobufujimot@gmail.com

Key Words: Asbestos, peritoneum, mesothelioma, CT image.

previously (1, 8). In brief, we requested and received authorization to view the death records from the Vital Statistics database in Japan. We then extracted all cases of death due to MM between 2003 and 2005. There were 2,742 deaths due to MM (Figure 1). We contacted the closest living relatives of each patient to obtain consent for our study by postal mail. As a result, informed consent was obtained by postal mail for 1,153 cases. Based on authorization from relatives, we contacted the patients' medical institutions to obtain medical information, including medical records, X-ray and CT images by postal mail. These data were obtained in 743 cases. Among them, we found 105 cases in which the clinical diagnosis of MPM had been made. Pathological specimens were provided in 53 out of the 105 cases. We reviewed the pathological specimen of these cases according to World Health Organization criteria (9), and analyzed the radiological features of the cases.

CT analysis of MPM. The items examined on the CT images were as follows: (i) degree of accumulation of ascites, (ii) location of the lesion, (iii) maximum dimensions of the nodular lesion, (iv) number of tumor masses, (v) extent of peritoneal thickening, (vi) extent of thickening of the mesentery, (vii) stellate pattern findings in the mesentery, and (viii) pleural plaques. These items were examined according to the criteria listed in Table I.

Statistical analysis. Comparisons between independent groups were performed using the Chi-square test and non-parametric analysis was performed with the Mann-Whitney *U*-test. Average values were compared by *t*-test. Areas under the receiver operating characteristic (ROC) curves (AUCs) were calculated using standard techniques. Statistical calculations were performed with SPSS statistical package, version 11.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Results

Pathological review of the cases. As shown in Figure 2, pathological diagnosis of MPM was confirmed in 34 cases. Among the 34 cases, there were 27 (79.0%) cases of epithelioid, four (12.0%) cases of biphasic, and three (9%) cases of sarcomatous sub-types. There were 16 cases ultimately diagnosed as other conditions (non-MPM), including six cases of serous papillary adenocarcinoma, four cases of adenocarcinoma, two cases each of carcinosarcoma and unclassified sarcoma, and one case each of peritoneal metastasis of renal cell carcinoma and rhabdomyosarcoma. Differentiation between the epithelioid sub-type of mesothelioma and poorly differentiated adenocarcinoma was impossible in one case. In another case, a confirmed pathological diagnosis could not be made as to whether it was an epithelioid sub-type of mesothelioma, another malignant condition, or reactive mesothelium. In addition, there was one case in which a malignant condition was highly suspected from CT images, but only reactive mesothelium was demonstrated in the pathological specimen. These three cases were finally categorized as "diagnosis could not be made," and they were excluded from further analyses. The MPM group included 30 (88.2%) males and 4 (11.8%) females and the non-MPM group included two (12.5%) males and 14 (87.5%) females.

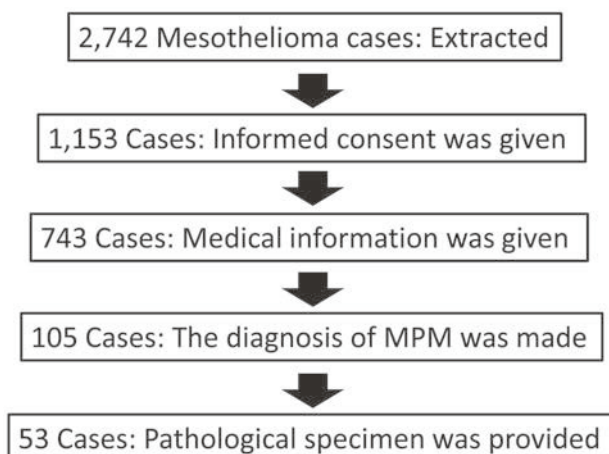


Figure 1. The schema of the case collection of this study.

Radiological analyses. Among the 50 cases, abdominal and pelvic CT scans were available in 32 MPM cases and 11 non-MPM cases (three cases of serous papillary adenocarcinoma, two cases each of adenocarcinoma, carcinosarcoma and unclassified sarcoma, and one case each of peritoneal metastasis of renal cell carcinoma and rhabdomyosarcoma). Chest CT images were available in 40 cases (29 MPM and 11 non-MPM). CT findings of the MPM and non-MPM groups are shown in Table I.

There were 19/32 (59%) cases of moderate to massive accumulation of ascites in the MPM group, and 3/11 (27%) cases in the non-MPM group. Although the proportion was higher in the MPM compared to non-MPM group, the difference did not reach statistical significance ($p=0.066$). We analyzed the location of MPM. For this purpose, the existence or non-existence of MPM in the parahepatic space, great omentum, paracolic gutter, mesentery proper, rectovesical pouch, and perisplenic space was determined. There was no difference concerning the location of the disease between the MPM and non-MPM groups.

We next categorized the maximum dimension of the nodular lesion as <1 cm, 1-3 cm, >3-5 cm, or >5 cm based on the abdominal CT images (Figure 3A). As shown in Table I, the proportion of cases with a maximum dimension of <1 cm was higher in the MPM group than in the non-MPM group, but this difference was not statistically significant (47% vs. 18%, $p=0.097$).

In the MPM group, there were multiple nodular lesions in 30 cases (94%), which was significantly more frequent in MPM than in non-MPM cases ($p=0.013$).

Thickening of the peritoneum was categorized as none, mild, irregular, or massive (defined as ≥ 1 cm, Figure 3B). As shown in Table I, MPM cases had a higher proportion of irregular or massive thickening compared to non-MPM cases, although this

Table I. Computed tomographic findings of malignant peritoneal mesothelioma (MPM) and finding of cases ultimately diagnosed as other conditions (non-MPM).

Characteristic	Findings	Proportion of cases with the finding (%)		p-Value
		MPM	Non-MPM	
Ascites accumulation	None	2 (6.3)	2 (18.2)	0.066
	Small	11 (34.4)	6 (54.5)	
	Moderate	12 (37.5)	2 (18.2)	
	Massive	7 (21.9)	1 (9.1)	
Maximum dimension of nodular lesion	<1 cm	15 (46.9)	2 (18.2)	0.097
	1-3 cm	6 (18.8)	2 (18.2)	
	>3-5 cm	2 (6.3)	3 (27.3)	
	>5 cm	9 (28.1)	4 (36.4)	
Location of MPM				
Parahepatic space	Yes	18 (56.3)	5 (45.5)	0.536
	No	14 (43.8)	6 (54.5)	
Great omentum	Yes	29 (90.6)	8 (72.7)	0.139
	No	3 (9.4)	3 (27.3)	
Paracolic gutter	Yes	18 (56.3)	5 (45.5)	0.536
	No	14 (43.8)	6 (54.5)	
Mesentery proper	Yes	25 (78.1)	8 (72.7)	0.715
	No	7 (21.9)	3 (27.3)	
Rectovesical pouch	Yes	18 (56.3)	9 (81.8)	0.13
	No	14 (43.8)	2 (18.2)	
Perisplenic space	Yes	14 (43.8)	3 (27.3)	0.668
	No	18 (56.3)	8 (72.7)	
Nodular lesions	Solitary	2 (6.3)	4 (36.4)	0.013
	Multiple	30 (93.8)	7 (63.6)	
Thickening of the peritoneum	None	3 (9.4)	3 (27.3)	0.066
	Slight thickening	15 (46.9)	6 (54.5)	
	Irregular thickening	6 (18.8)	2 (18.2)	
	Massive thickening	8 (25.0)	0 (0.0)	
Thickening of the mesentery	None	14 (43.8)	9 (81.8)	0.029
	Slight thickening	12 (37.5)	2 (18.2)	
	Irregular thickening	4 (12.5)	0 (0.0)	
	massive thickening	2 (6.3)	0 (0.0)	
Stellate pattern findings	Yes	11(34.4)	3 (27.3)	0.665
	No	21(65.6)	8 (72.7)	
Pleural plaques	Yes	13 (44.8)	0 (0.0)	0.007
	No	16 (55.2)	11(100.0)	

difference was not statistically significant (44% vs. 18%, $p=0.066$).

Thickening of the mesentery was categorized as none, mild, irregular thickening, or massive thickening (defined as ≥ 3 mm, Figure 3C). Thickening of the mesentery was detected more frequently in MPM cases than in non-MPM cases (56% vs. 18%, $p=0.029$).

We examined stellate pattern findings as an indicator of mesenteric vascular enlargement (Figure 3D). Stellate patterns were detected in 11 cases (34%) in the MPM group and in three cases (27%) in the non-MPM group. This difference was not statistically significant ($p=0.665$).

Finally, pleural plaques were examined in chest CT images, which were available for 29 out of the 32 MPM

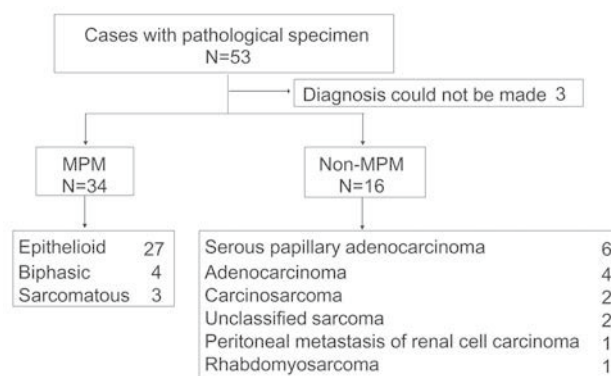


Figure 2. The breakdown of the confirmed pathological diagnosis of enrolled patients.

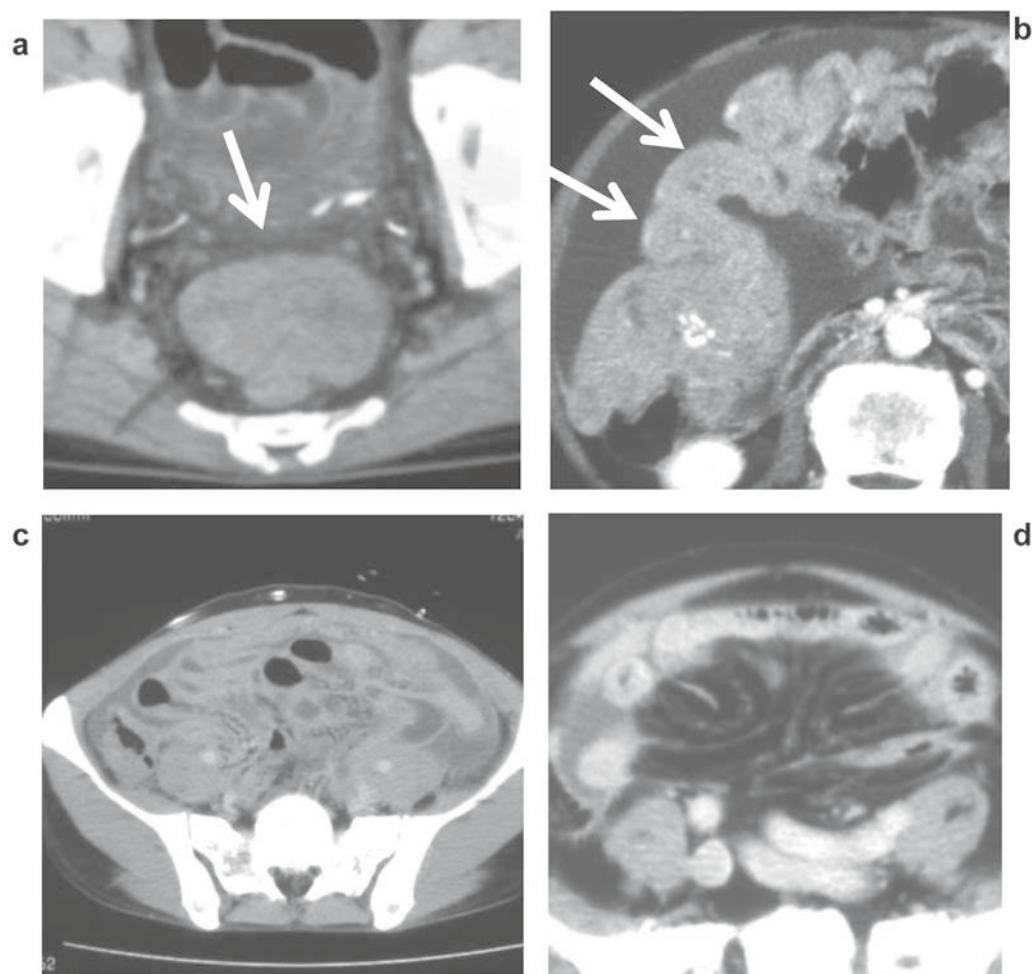


Figure 3. Examples of computed tomographic images of malignant peritoneal mesothelioma with maximum dimension of the nodular lesion >5 cm (A), massive thickening of the peritoneum (B), massive thickening of the mesentery (C), and stellate structure findings (D).

cases and 11 of the non-MPM cases. Pleural plaques were detected in 13 cases (45%) in the MPM group. None were detected among the non-MPM cases.

Proposal of an MPM-CT index. Among the findings analyzed above, we selected six findings that were detected more frequently in MPM than in non-MPM with a p -value of <0.100 : degree of accumulation of ascites, maximum dimension of the nodular lesion, number of tumor masses, extent of peritoneal thickening, extent of thickening of the mesentery, and pleural plaques. In each case, CT findings were scored as 1 in the case of (i) moderate to massive accumulation of ascites, (ii) maximum dimension of nodular lesion <1 cm, (iii) multiple nodular lesions, (iv) irregular to massive thickening of the peritoneum, and (v) mild to massive thickening of the mesentery. The MPM-CT index was determined in each case as the sum of these six findings. As shown in Figure 4A, the index was significantly higher

in MPM than in non-MPM cases ($p=0.001$). To evaluate the utility of the index for differentiation between MPM and non-MPM cases, we performed an ROC analysis. The AUC value for the differential diagnosis between the two groups was 0.821 (95% confidence interval=0.694-0.945) (Figure 4B). Based on a cutoff value of 3, sensitivity was 53% and specificity was 100%.

Discussion

MPM is poorly described and the knowledge of its natural history is very limited. In previous reports, at least 70% of cases of MPM were associated with chronic exposure to asbestos (10, 11); however, it is not clear how inhaled asbestos induces peritoneal neoplasms.

It is often difficult to make a pathological distinction between MPM and peritoneal metastatic adenocarcinoma (12, 13), although some immunohistochemical markers, such

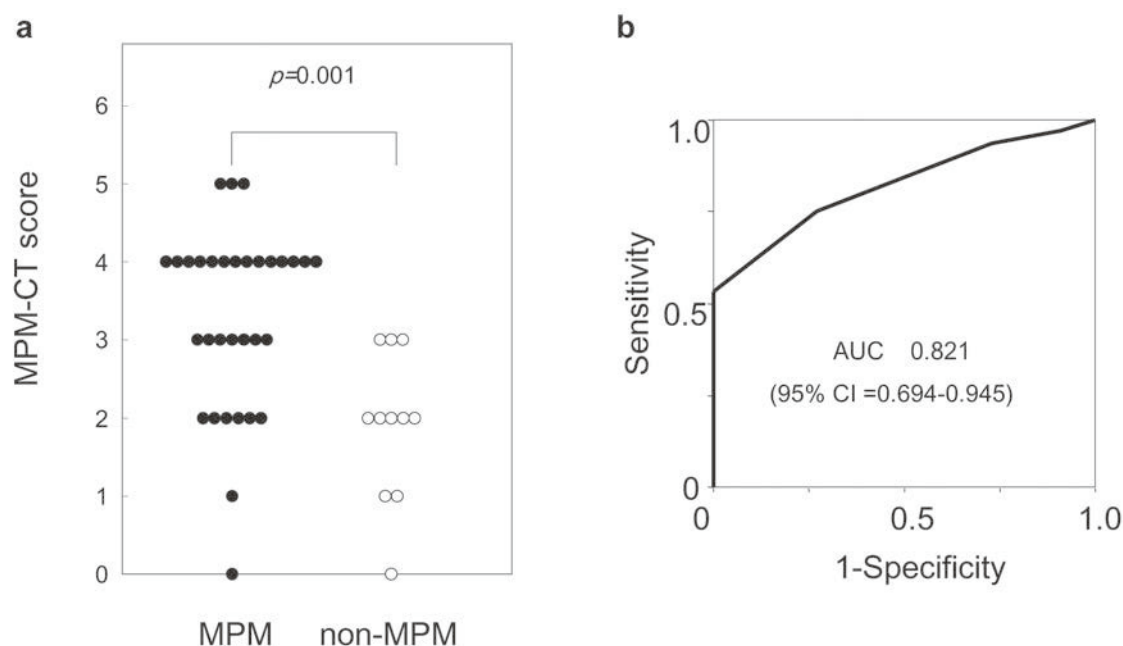


Figure 4. A: Comparison of malignant peritoneal mesothelioma (MPM)–computed tomography (CT) index between MPM and non-MPM groups. B: Receiver operating characteristic curves to evaluate the usefulness of the MPM-CT index for the differentiation between MPM and non-MPM.

as calretinin, thrombomodulin, and cytokeratin 5/6, could facilitate this (14, 15). In the current study, we reviewed the pathological specimens of 53 cases that had been diagnosed as MPM, and confirmed a diagnosis of MPM in only 34 cases (64.2%). The difficulty involved in making a clinical and pathological differential diagnosis often results in a diagnostic delay. Factors contributing to the diagnostic delay include the rarity of this entity, the long latent period from the exposure to asbestos, and the non-specific clinical features of the disease. Biochemistry and tumor markers are of limited assistance in this regard.

In the current study, we analyzed CT features of MPM. For this purpose, we extracted all cases of death due to MM between 2003 and 2005 based on death records from the Vital Statistics in Japan. A strength of our study is that it contained many cases of MPM. To the best of our knowledge, this is the largest study of radiological analysis of MPM. We tried to analyze 105 cases in which the clinical diagnosis of MPM had been made, and after the pathological review of the provided specimens, we determined there were 34 MPM cases. We had to accept the low collection rate of the study based on the postal mail method. However, there is no selection bias throughout the process of data collection.

There is a wide spectrum of imaging findings in MPM, the most common of which include a thickening of the mesentery and peritoneum. Findings on CT images are highly variable; therefore differentiating MPM from other intra-abdominal

malignancies is difficult (12, 16-18). Based on the results of the current study, we proposed the use of an MPM-CT index that comprises accumulation of ascites, maximum dimension of the nodular lesion, number of tumor masses, extent of peritoneal thickening, extent of mesenteric thickening, and pleural plaques. We found marked differences in these findings between the MPM and non-MPM groups. With a cut-off score of 3, diagnostic sensitivity was 53% and specificity of 100%, while ROC analysis revealed an AUC value of 0.821. These results indicate the clinical utility of this MPM-CT index for the differential diagnosis of MPM. In fact, the sensitivity is around 50%; however, the high specificity would contribute to the differentiation.

A limitation of the current study is that this was a retrospective analysis. A validation study to confirm the utility of the index is warranted, with a new patient cohort that includes pathologically confirmed MPM cases and other peritoneal malignant conditions.

Conclusion

MPM is a rare tumor that is difficult to diagnose and treat. An accurate diagnosis of MPM is essential in order to determine the prognosis, and occupation-related compensation claims following asbestos exposure. MPM demonstrates characteristic radiological findings, and the MPM-CT index may be useful for the differential diagnosis of MPM.

Conflicts of Interest

None.

Acknowledgements

This study was supported by the Research and Development and the Dissemination of Projects Related to the Nine Fields of Occupational Injuries and Illnesses of the Japan Labour Health and Welfare Organization. This work is also supported by grants-in-aid from the Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan. These study sponsors had no involvement in study design, writing of the manuscript, the collection of data, and decision to submit the manuscript for publication.

References

- Gemba K, Fujimoto N, Kato K, Aoe K, Takeshima Y, Inai K and Kishimoto T: National survey of malignant mesothelioma and asbestos exposure in Japan. *Cancer Sci* 103: 483-490, 2012.
- Gemba K, Fujimoto N, Aoe K, Kato K, Takeshima Y, Inai K and Kishimoto T: Treatment and survival analyses of malignant mesothelioma in Japan. *Acta Oncol* 52: 803-808, 2013.
- Blackham AU and Levine EA: Cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for malignant peritoneal mesothelioma. *European J Clin Med Oncol* 4: 25-32, 2012.
- Kindler HL: Peritoneal mesothelioma: the site of origin matters. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2013, 182-188, 2013.
- Turner KM, Varghese S and Alexander HR Jr.: Surgery for peritoneal mesothelioma. *Curr Treat Options Oncol* 12: 189-200, 2011.
- Low RN, Sebrechts CP, Barone RM and Muller W: Diffusion-weighted MRI of peritoneal tumors: comparison with conventional MRI and surgical and histopathologic findings – a feasibility study. *AJR* 193: 461-470, 2009.
- Cao Q, Lu M, Heath J, Hausner PF, Alexander HR, Dilsizian V and Chen W: 18F-FDG PET/CT in a recurrent diffuse malignant peritoneal mesothelioma. *Clin Nucl Med* 37: 492-494, 2012.
- Takeshima Y, Inai K, Amatya VJ, Gemba K, Aoe K, Fujimoto N, Kato K and Kishimoto T: Accuracy of pathological diagnosis of mesothelioma cases in Japan: clinicopathological analysis of 382 cases. *Lung Cancer* 66: 191-197, 2009.
- Churg A, Cagle PT and Roggli VL: Tumors of the serosal membrane. *AFIP atlas of tumor pathology. Series 4*. 48-49, 2006.
- D'Albuquerque LA, Padilla JM, Rodrigues AL, Souza MV, Quireze Junior C, Meniconi MT, Copstein JL, dos Santos Junior ED, de Melo CR, Santo GC and de Oliveira e Silva A: Diffuse primary malignant mesothelioma in abdominal cavity. *Arq Gastroenterol* 34: 163-168, 1997.
- Cocco P and Dosemeci M: Peritoneal cancer and occupational exposure to asbestos: results from the application of a job-exposure matrix. *Am J Ind Med* 35: 9-14, 1999.
- Clark JR and Ross WB: An unusual case of ascites: pitfalls in diagnosis of malignant peritoneal mesothelioma. *Aust NZ J Surg* 70: 384-388, 2000.
- Mohamed F and Sugarbaker PH: Peritoneal mesothelioma. *Curr Treat Options Oncol* 3: 375-386, 2002.
- Ordenez NG: Role of immunohistochemistry in distinguishing epithelial peritoneal mesotheliomas from peritoneal and ovarian serous carcinomas. *Am J Surg Pathol* 22: 1203-1214, 1998.
- Attanoos RL, Webb R, Dojcinov SD and Gibbs AR: Value of mesothelial and epithelial antibodies in distinguishing diffuse peritoneal mesothelioma in females from serous papillary carcinoma of the ovary and peritoneum. *Histopathology* 40: 237-244, 2002.
- Ros PR, Yuschok TJ, Buck JL, Shekitka KM and Kaude JV: Peritoneal mesothelioma. Radiologic appearances correlated with histology. *Acta Radiol* 32: 355-358, 1991.
- Smith TR: Malignant peritoneal mesothelioma: marked variability of CT findings. *Abdom Imaging* 19: 27-29, 1994.
- Gupta S, Gupta RK, Gujral RB, Agarwal D, Saxena R and Tandon P: Peritoneal mesothelioma simulating pseudomyxoma peritonei on CT and sonography. *Gastrointest Radiol* 17: 129-131, 1992.

Received November 21, 2015

Revised January 24, 2016

Accepted February 2, 2016

Fatal pleural mesothelioma in Japan (2003–2008): evaluation of computed tomography findings

Katsuya Kato^{1,6} · Kenichi Gemba^{2,7} · Nobukazu Fujimoto² · Keisuke Aoe³ · Yukio Takeshima⁴ · Kouki Inai^{4,8} · Takumi Kishimoto⁵

Received: 4 February 2016 / Accepted: 14 March 2016
© Japan Radiological Society 2016

Abstract

Purpose The purpose of this study was to clarify the characteristic findings of mesothelioma at the time of diagnosis, and determine precautions and guidelines for diagnosing mesothelioma early in imaging studies.

Materials and methods Overall, 327 patients with pleural mesothelioma were selected from 6030 patients who died of mesothelioma between 2003 and 2008 in Japan. Their imaging findings were examined retrospectively.

Results Plaques were found in 35 % of computed tomography (CT) scans. Asbestosis, diffuse pleural thickening, and rounded atelectasis were found in only seven (2 %),

five (2 %), and two cases (1 %), respectively. Pleural thickening findings on CT scans were classified into four stages: no irregularity, mild irregularity, high irregularity, and mass formation. Overall, 18 % of cases did not show a clear irregularity. Localized thickening was observed in the mediastinal (77 %) and basal (76 %) pleura and in the interlobar fissure (49 %). Eight percent of cases did not have any thickening in these three areas.

Conclusions Upon examination of the CT scans at diagnosis, 18 % of mesothelioma cases did not show a clear irregularity. When diagnosing pleural effusion of unknown etiology, it is necessary to consider the possibility of mesothelioma even when no plaque and pleural irregularity are observed.

✉ Katsuya Kato
kato-rad@med.kawasaki-m.ac.jp

¹ Department of Radiology, Okayama University Hospital, 2-1-1 Shikatacho, Okayama 7008558, Japan

² Department of Medical Oncology, Okayama Rosai Hospital, 1-10-25 Chikkomidorimachi, Okayama 7028055, Japan

³ Department of Medical Oncology, National Hospital Organization Yamaguchi-Ube Medical Center, 685 Higashikiwa, Ube 7550241, Japan

⁴ Department of Pathology, Hiroshima University Graduate School of Medicine, 1-2-3 Kasumi, Hiroshima 7340037, Japan

⁵ Department of Internal Medicine, Okayama Rosai Hospital, 1-10-25 Chikkomidorimachi, Okayama 7028055, Japan

⁶ Present Address: Department of Diagnostic Radiology 2, Kawasaki Medical School, 2-1-80 Nakasange, Kita-ku, Okayama 7008505, Japan

⁷ Present Address: Department of Respiratory Medicine, Chugoku Chuo Hospital, 148-13 Miyukicho Oaza Kamiiwanari, Fukuyama 7200001, Japan

⁸ Present Address: Pathologic Diagnostic Center, Inc., 11-28 Hacchobori, Naka-ku, Hiroshima 7300013, Japan

Keywords Mesothelioma · Computed tomography · Japan

Introduction

Mesothelioma is a rare, asbestos-related disease [1, 2] with a poor prognosis [3]. Asbestos was used extensively in Japan for construction and industrial products owing to its useful characteristics; however, since the discovery of its carcinogenic potential, alternative products have been introduced and the manufacture and use of asbestos is now prohibited. It takes 30–40 years of incubation to develop mesothelioma or lung cancer originating from asbestos [4–7], and the number of patients with mesothelioma has been increasing over recent years; this has become a problem in many countries. The United States prohibited asbestos usage earlier compared to other countries, and the number of patients developing asbestos-related problems reached a peak there in 2004, with the number now decreasing. In Europe, the peak is expected be around 2015–2020, and in Japan, where the

prohibition occurred later, the peak will be around 2025, which implies that the number of patients will keep increasing until this time [6]. In accordance with Japanese law, crocidolite and amosite usage was stopped in 1995; chrysotile usage was stopped in 2004. The country's recent discontinuation is evidence of the delay in asbestos regulations in our country, and the damage caused by these delays is apparent. A newspaper article published in June 2005 reported that five residents who lived near the now-closed asbestos cement pipe plant in Amagasaki, Japan, developed pleural mesothelioma [8]. Since this report, asbestos-related problems have raised significant social concern. We performed a nationwide retrospective survey to evaluate all cases of mesothelioma in Japan. As a result, we analyzed more than 6000 cases of mesothelioma that were registered in the Vital Statistics yearly survey performed by the Japanese Ministry of Health, Labour, and Welfare between 2003 and 2008. To the best of our knowledge, this is the largest study of Japanese cases of mesothelioma. Our study used images, mainly computed tomography (CT) and plain radiography, from deceased patients with pleural mesothelioma that were acquired with family and institutional permissions. In a review of the literature, we found no other reports examining the number of cases with mesothelioma and their images. The clinical features of the cases with mesothelioma in this study have already been reported [9]. The purpose of the current study was to clarify the characteristics of the imaging findings obtained at the time of the diagnosis of pleural mesothelioma, and determine precautions and guidelines for diagnosing mesothelioma early in imaging studies.

Subjects and methods

Study approval

This study was conducted according to the Ethical Guidelines for Epidemiological Research by the Japanese Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology, and the Ministry of Health, Labor, and Welfare. The study was approved by the relevant institutional ethical review boards.

Patient selection and imaging studies

The methods of this retrospective survey have been previously described [9]. In brief, we requested and received authorization to view the death records in the Vital Statistics register in Japan, and we extracted all cases of death due to malignant mesothelioma between 2003 and 2008; in total, 6030 deaths were found to be due to mesothelioma. We contacted the closest living relatives of each patient to obtain consent for

our study by postal mail. As a result, informed consent was obtained by mail from the relatives of 2069 patients (34.3 %). Subsequently, we contacted the patients' respective medical institutions to obtain the following information by mail: medical records, radiographs, and/or CT images. Different institutions had different types of CT images. We accepted both digital and film CT scans for review to examine as many cases as possible. We also reviewed the medical records and radiological images to confirm the clinical and pathological diagnoses of malignant mesothelioma.

Image interpretation

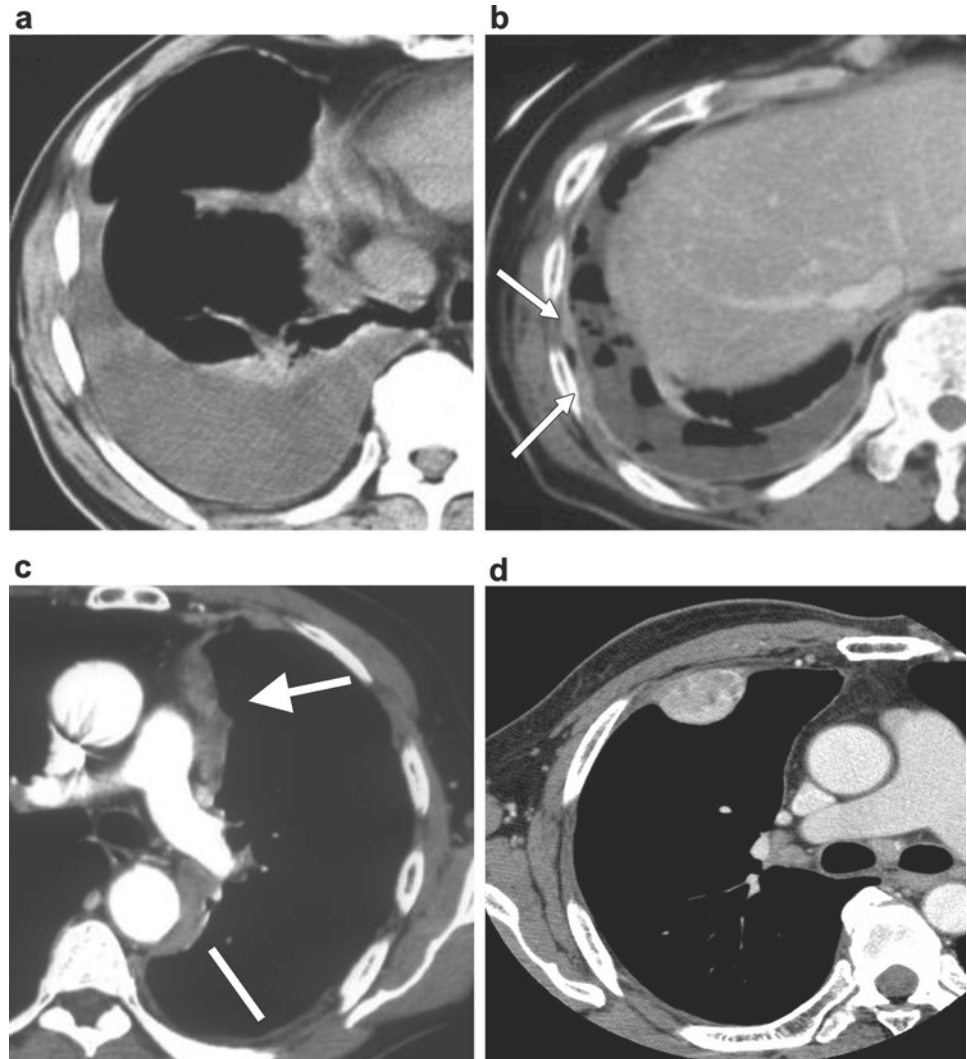
All patients underwent CT and plain radiography at the time of diagnosis of pleural mesothelioma. CT images were obtained using various CT scanners and a range of scan protocols at each institution. CT scans with a 5-mm thickness were the most common, but other slice thicknesses were found, ranging from 1 to 10 mm. Plain radiographs and CT images were retrospectively reviewed with consensus by three co-researchers: one chest radiologist and two pulmonologists. The chest radiologist (K.K.) had 24 years of experience and the two respiratory physicians (T.K. and K.G.) had 28 and 20 years of experience, respectively. Additionally, all three co-researchers had worked in a hospital that specialized in occupational respiratory disease for more than 10 years, and they were members of the official pneumoconiosis examination committee for laborers in the Okayama prefecture.

Evaluating items

First, pleural plaque and its calcification were evaluated on CT images. Pleural plaques were also assessed on plain chest radiographs of the same cases. Additionally, the images were checked for pleural effusion, lung asbestosis, diffuse pleural thickening, and rounded atelectasis.

Next, the pleural findings from the CT images were classified into four stages: no irregularity, mild irregularity, high irregularity, and mass formation. The four stages are shown in Fig. 1. No irregularity indicated that there was no pleural thickening found or that the thickening was ≤ 3 mm with no irregular surface. Mild irregularity indicated a regular surface with a thickening >3 mm but ≤ 5 mm; this stage also included cases of slight asperity with no clear nodular irregularity. Clinically, this was non-specific thickening due to either a benign or a malignant lesion. Mild irregular findings on CT may indicate benign pleural lesions such as pleurisy. High irregularity indicated a thickening >5 mm. Clear nodular thickening was required for this classification, and clinically, a malignancy was strongly suspected. Mass formation indicated that the irregularity was even more severe and that

Fig. 1 **a** No irregularity: pleural effusion but no irregularity of the pleura. **b** Mild irregularity: a slight irregularity of the pleura; however, the irregularity does not indicate a severe irregularity, such as a malignancy. **c** High irregularity: severe irregular thickening of the pleura; a malignant lesion is suspected. **d** Mass formation: severe irregular thickening of the pleura, with clear mass formation; this finding suggests a malignant lesion



a partial mass with a diameter of >1 cm was clearly formed. We did not include massive irregularity in mass formation; we included only the CT findings that identified a clearly formed mass. We examined the entire pleura very carefully, because the grading of pleural irregularity changes even with a localized pleural thickening. Both multiple and isolated masses were defined as a mass formation; clinically, this indicated a malignant lesion.

When we considered the tumor (T) part of the tumor node metastasis classification of malignant tumors staging system, used by the International Mesothelioma Interest Group, for pleural mesothelioma, it was difficult to distinguish between T1 and T2 by using CT alone; therefore, T1 and T2 were considered a single group. Thus, our examination was based on three groups: T1–2, T3, and T4.

Following the staging classification, localization of the pleural lesions was examined; we evaluated for signs of mediastinal pleural lesions, which are characteristic of mesothelioma [10]. The interlobar pleura, where pleural

lesions are more easily identified, and the basal lung, which frequently has lesions, were also examined for the presence of abnormalities (Fig. 2).

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using the chi-squared test to analyze the correlation of each CT finding with the pathological diagnoses that were divided into the epithelial type and non-epithelial type. We considered $p < 0.05$ significant. Statistical calculations were performed using the SPSS statistical package, version 22.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

Results

Data from 1111 patients were obtained. We confirmed the clinical diagnosis of mesothelioma in 929 patients,

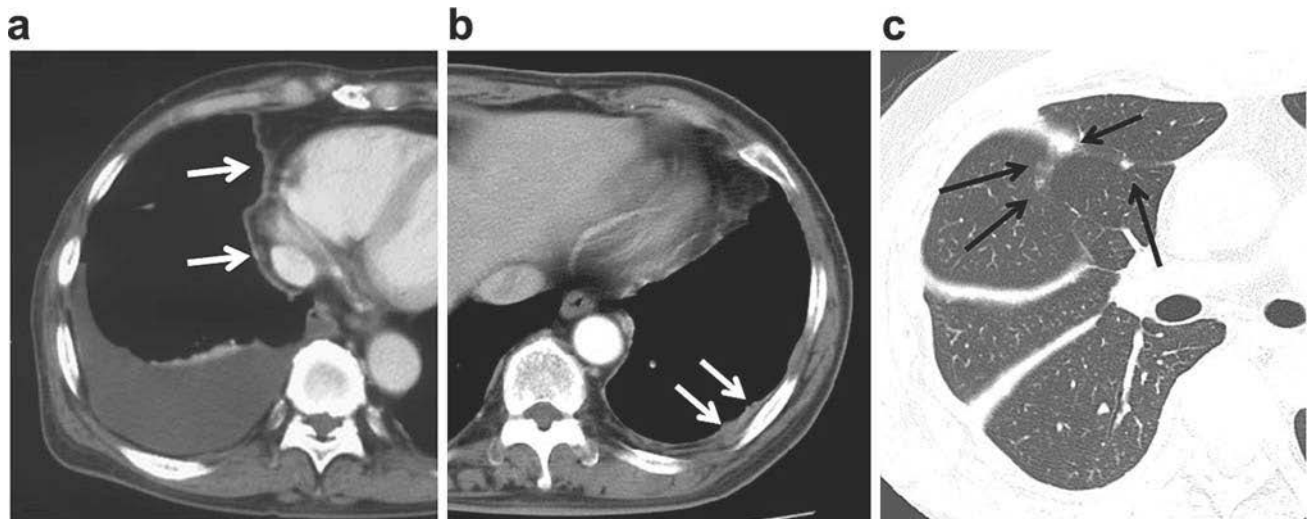


Fig. 2 **a** Mediastinal pleural irregularity: a thickened pleura with a slight irregularity in a broad area of the mediastinal pleura. The thickness is not severe in this classification, but if broad thickening is found in this area, a high potential for mesothelioma can be suspected. **b** Pleura irregularity in the base of the lungs: Tuberos irregular pleural thickening at the base of the left lung. A malignant pleural lesion can be suspected. **c** Irregular interlobar pleura: Tuberos

thickening begins in the right interlobar pleura. The interlobar pleural layer is surrounded by lung parenchyma; therefore, the pleura can be easily evaluated on the images. High-resolution computed tomography (CT) can provide clearer images, but evaluation of the interlobar pleural irregularities is also possible using average CT scans, if carefully examined

including 753 men (81.1 %) and 176 women (18.9 %). The median age at diagnosis was 67.0 years (range, 16–94 years). The origin of mesothelioma was the pleura in 794 patients (85.5 %), peritoneum in 123 (13.2 %), pericardium in seven (0.8 %), and testicular tunica vaginalis in five (0.5 %). Of those 794 patients, 327 (273 men, 54 women; mean age, 68 years) had chest CT images obtained at the time of diagnosis; we examined those images (Fig. 3).

The histological subtypes of mesothelioma were determined in 327 cases based on the World Health Organization's criteria [11]: 176 (54 %) with epithelioid mesothelioma, 75 (23 %) with sarcomatoid mesothelioma, 59 (18 %) with biphasic mesothelioma, and 17 (5 %) with other types.

Pleural plaque was found on chest CT images of 114/327 patients (35 %), and 56 of those (49 %) had calcification. Plain chest radiographs showed that only 36 (11 %) of 327 patients had plaque.

Pleural effusion was found in 304 patients (93 %), but lung asbestosis, diffuse pleural thickening, and rounded atelectasis were only found in seven (2 %), five (2 %), and two patients (1 %), respectively.

Table 1 shows the classification of pleural findings into the four stages. Table 1 compares these four stages with the T classification system. Among the 327 cases of pleural mesothelioma, seven were classified with no irregularity (2 %); 53 with a mild irregularity that included a possible benign lesion (16 %); 140 with a high irregularity that included seemingly malignant lesions (43 %); and 127 with a mass formation that indicated a malignant lesion. Thus,

82 % of cases showed severe pleural irregularities on CT images that were indicative of a potential malignancy, and 18 % of cases did not have irregularities that were indicative of malignant lesions. All the cases with no irregularity were classified as T1–2; 49 cases (92 %) with a mild irregularity were also classified as T1–2. Cases with a mild pleural irregularity progressed slowly. However, cases with a high irregularity and mass formation had a high malignant potential; 78 % of cases with a high irregularity and 84 % of cases with a mass formation were classified as T3–4.

Lesion localization was as follows: the mediastinal pleura in 251 patients (77 %), base of the lungs in 250 (76 %), and interlobar pleura in 159 (49 %) (Table 2). Only 27 cases (8 %) had no lesions in the mediastinal and interlobar pleurae.

Statistically, there was no significant correlation between the CT findings and pathological subtypes (Table 2).

Discussion

Eighty percent of patients with pleural malignant mesothelioma are men [6, 12]. In the present study, 273 patients (83 %) were men. The high percentage of men in our study is similar to the finding of a previous report [6]. The age range of our study was extremely wide, ranging from 16–94 years at diagnosis. This wide age range indicates that cases of mesothelioma caused by environmental

Fig. 3 Procedures used to select computed tomography images of the cases with pleural mesothelioma

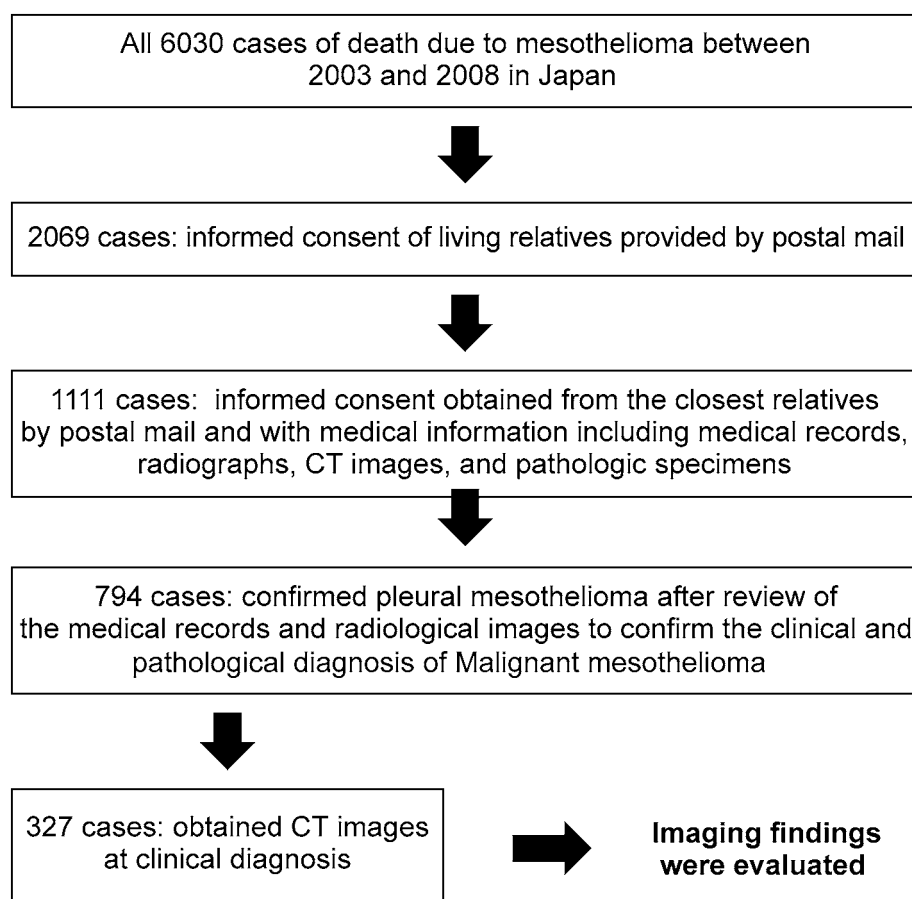


Table 1 CT images at the time of the diagnosis of pleural mesothelioma and pleural findings from CT images at the time of the diagnosis pleural mesothelioma compared to the T classification system in 327 cases

Pleural findings	No irregularity	Mild irregularity	High irregularity	Mass formation
No. of cases	7	53	140	127
Percentage	2	16	43	39
T1–2	7	49	31	20
T3	0	4	89	58
T4	0	0	20	49

CT computed tomography, *no.* number

exposure were included in this study. The average latency period (i.e., the time interval between the first asbestos exposure and death) for mesothelioma development is 30–40 years [13]. Bianchi et al. [7] reported that the latency period ranges from 14–75 years (mean 48.8 years, median 51.0 years). This suggests that if the onset is diagnosed at 16 years old, the patient must have been exposed to the attributing environmental conditions since birth. This could be the case, for example, if the patient was born in a neighborhood with an asbestos factory. Due to this environmental exposure, juvenile mesothelioma would occur; these cases were also included in our study.

The image findings, mainly CT results, of 327 patients with pleural mesothelioma were selected from 6030

patients who died of mesothelioma between 2003 and 2008. Although there are a number of previous studies that have described the findings of pleural mesothelioma on CT scans [10, 13–16], no reports have evaluated the CT scans of as many as 327 patients by using uniform criteria. Therefore, the results of our study are of interest, as we present the first broad report on the results of mesothelioma on CT scans obtained at the time of the initial diagnosis.

Pleural plaque was observed in 35 % of the CT scans but in only 11 % of plain chest radiographs. Previous studies that used CT have shown pleural plaque in 12.1–78 % of cases [10, 14–16]. Additionally, only one-third of cases that had plaque on CT scans also had plaque on radiographs; this result is similar to that of a previous study [17]. Only

Table 2 Results of the statistical evaluation of the difference in CT findings between the epithelial type and non-epithelial type of mesothelioma

		Epithelial	Non-epithelial	<i>p</i> value (χ^2 -test)
CT findings				
Asbestosis	+	3	4	0.523
	–	176	144	
Plaque	+	119	94	0.575
	–	60	54	
Rounded atelec- tasis	+	1	1	0.893
	–	178	147	
Diffuse pleural thickening	+	1	4	0.116
	–	178	144	
Pleural effusion	+	167	137	0.798
	–	12	11	
CT stages				
No irregularity		5	2	0.370
Mild irregularity–mass formation		174	146	
No irregularity–mild irregularity		36	24	0.365
High irregularity–mass formation		143	124	
No irregularity–high irregularity		75	52	0.212
Mass formation		104	96	

CT computed tomography, + positive, – negative

2 % of cases had pulmonary fibrosis equivalent to asbestosis in the current study. Asbestosis results from high-dose asbestos exposure. This examination was a national investigation that included patients who did not work with asbestos and those who worked in asbestos-related industries. Plaque was observed in only 35 % of cases. Therefore, we believe that the ratio of persons with a high concentration of asbestos exposure among the target cases was low.

Regarding pleural irregularities, 18 % of cases had either no irregularity (no clear malignancy on the image) or a mild irregularity (these cases were mainly T1–2). Although previous reports have described the pleural effusion occurrence rate [5, 18], to our knowledge, no reports to date have described the difficulties in diagnosing malignancy based on CT images among the more than 300 known cases. To make a successful early diagnosis, it is necessary to be aware that there could be cases with no irregularities among T1–2 cases. It is necessary to pay extra attention to the possibility of a mild pleural irregularity. According to the International Mesothelioma Interest Group staging system, the median overall survival (OS) rates for patients with stages I and II (T1–2 and N0), stage III, and stage IV tumors were 11.2 months (9.4–13.0 months), 7.9 months

(7.1–8.7 months), and 3.9 months (3.0–4.6 months) (95 % confidence interval), respectively. The OS was significantly shorter for stage III patients than for stages I and II patients ($p < 0.001$); the OS was significantly shorter for stage IV patients than for stage III patients ($p < 0.001$) [8].

Regarding lesion localization, the mediastinal pleura was the most common site (77 % of cases). Abnormal findings were also observed in the basal lung and interlobular pleurae. Overall, lesions in these three sites encompassed 82 % of all cases. Mediastinal pleural lesions can be considered to have a relatively high specificity as malignant pleural lesions, and the basal lung and interlobar pleura are surrounded by lung parenchyma, which makes the evaluation of microlesions easier. Therefore, focusing on these three locations on CT images during diagnosis could improve the sensitivity and potential for diagnosing mesothelioma earlier.

There was no significant correlation between each CT finding and the pathological subtypes. Although the epithelial type of mesothelioma is associated with a better prognosis than the sarcomatous and biphasic subtypes [19], less irregularity subtype groups are not significantly correlated with the epithelial subtype of mesothelioma.

There are a number of limitations in our study. First, our study was retrospective, and the cases were collected from many institutions. Therefore, a variety of imaging devices and methods for both CT and plain radiography were used. However, because we evaluated CT images obtained with various scanners, our image evaluation process was simple; the principal objective was to identify irregular findings that the mesothelioma expert believed to be malignant. In Japan, there is a wide range of CT imaging techniques, but in most cases, an evaluable image was obtained. However, an advantage of this multi-center study was the large number of cases we were able to collect and examine. Secondly, the ability to diagnose mesothelioma differed among the hospitals. As the timing of the mesothelioma diagnosis varied according to the diagnostic ability of each institution, this may have introduced bias into our study; the progression of the mesothelioma lesion could be associated with a delay in diagnosis. Therefore, we speculate that the number of cases with mesothelioma with less severe irregularity findings would increase if each institution had made the diagnosis at an appropriate time. Additionally, in our study, we did not evaluate interobserver variation, thus this was a limitation too. However, all observers were adequately experienced with asbestos-related diseases, and thus good evaluation for radiologic images was performed.

In conclusion, 18 % of cases with mesothelioma in our study did not display a clear irregularity on CT images, and these cases were classified as low T-stage at the time of diagnosis. Therefore, when diagnosing pleural effusion of unknown etiology, the possibility of pleural mesothelioma

must be considered even in cases with no identifiable plaque. When the findings do not indicate a malignant lesion, we can still suspect potential mesothelioma when slight changes are observed in the mediastinal or interlobar pleura. Images of early-stage mesothelioma need to be interpreted accurately.

Acknowledgements This research was funded primarily by grants from the research foundation of the Ministry of Health, Labor, and Welfare of Japan (200500129A, 200635021A, 200733015A, 200733015B, 200836010A, 200938007A, and 201032004B) and by the Industrial Disease Clinical Research Grants from the Ministry of Health, Labor, and Welfare of Japan (1403101). This study is one of the research and development and dissemination projects related to the 13 fields of occupational injuries and illnesses of the Japan Health, Labor, and Welfare Organization. The sponsors had no involvement in the study design, collection, and analysis and interpretation of the data; writing of the manuscript; or decision to submit the manuscript for publication. We thank the living relatives of the patients with mesothelioma who provided consent; medical institutions that provided the medical information on the patients with mesothelioma; and Mrs. Rie Sugimoto, Mrs. Keiko Fujimura, Miss Naomi Ogura, and Miss Shiori Sato for collecting data.

Compliance with ethical standards

Conflict of interest The authors declare that they have no conflicts of interest.

Funding This research was funded primarily by grants from the research foundation of the Ministry of Health, Labor, and Welfare of Japan (200500129A, 200635021A, 200733015A, 200733015B, 200836010A, 200938007A, and 201032004B) and by Industrial Disease Clinical Research Grants from the Ministry of Health, Labor, and Welfare of Japan (1403101).

Ethical statement This study was conducted according to the Ethical Guidelines for Epidemiological Research by the Japanese Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology, and the Ministry of Health, Labor, and Welfare. This study was approved by the Japan Health, Labor, and Welfare Organization and the institutional review boards of each institution. Patient confidentiality was strictly maintained. Informed consent was obtained from the closest living relatives of each patient.

References

- Wagner JC, Sleggs CA, Marchand P. Diffuse pleural mesothelioma and asbestos exposure in the North Western Cape Province. *Br J Ind Med*. 1960;17:260–71.
- Prazakova S, Thomas PS, Sandrini A, Yates DH. Asbestos and the lung in the 21st century: an update. *Clin Respir J*. 2014;8:1–10.
- Muers MF, Stephens RJ, Fisher P, Darlison L, Higgs CM, Lowry E, et al. Active symptom control with or without chemotherapy in the treatment of patients with malignant pleural mesothelioma (MS01): a multicentre randomised trial. *Lancet*. 2008;371:1685–94.
- Rusch VW. A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma from the International Mesothelioma Interest Group. *Lung Cancer*. 1996;14:1–12.
- Metintas M, Ucgun I, Elbek O, Erginel S, Metintas S, Kolsuz M, et al. Computed tomography features in malignant pleural mesothelioma and other commonly seen pleural diseases. *Eur J Radiol*. 2002;41:1–9.
- Robinson BW, Lake RA. Advances in malignant mesothelioma. *New Engl J Med*. 2005;353:1591–603.
- Bianchi C, Brollo A, Ramani L, Bianchi T, Giarelli L. Asbestos exposure in malignant mesothelioma of the pleura: a survey of 557 cases. *Ind Health*. 2001;39:161–7.
- Oshima H. 51 death asbestos-related illness in ten years. *Mainichi Newspapers*. 2005;1.
- Gemba K, Fujimoto N, Aoe K, Kato K, Takeshima Y, Inai K, et al. Treatment and survival analyses of malignant mesothelioma in Japan. *Acta Oncol*. 2013;52:803–8.
- Leung AN, Muller NL, Miller RR. CT in differential diagnosis of diffuse pleural disease. *AJR Am J Roentgenol*. 1990;154:487–92.
- Churg A, Cagle PT, Roggli VL. Separation of benign and malignant mesothelial proliferations. In: AFIP Atlas of tumor pathology. Series 4. Tumors of the serosal membrane. Silver Springs: ARP Press; 2006. p. 83–101.
- Roe OD, Stella GM. Malignant pleural mesothelioma: history, controversy and future of a manmade epidemic. *Eur Respir Rev*. 2015;24:115–31.
- Erzen C, Eryilmaz M, Kalyoncu F, Bilir N, Sahin A, Baris YI. CT findings in malignant pleural mesothelioma related to nonoccupational exposure to asbestos and fibrous zeolite (erionite). *J Comput Assist Tomogr*. 1991;15:256–60.
- Kawashima A, Libshitz HI. Malignant pleural mesothelioma: CT manifestations in 50 cases. *AJR Am J Roentgenol*. 1990;155:965–9.
- Senyigit A, Bayram H, Babayigit C, Topcu F, Nazaroglu H, Bilici A, et al. Malignant pleural mesothelioma caused by environmental exposure to asbestos in the Southeast of Turkey: CT findings in 117 patients. *Respiration*. 2000;67:615–22.
- Seely JM, Nguyen ET, Churg AM, Müller NL. Malignant pleural mesothelioma: computed tomography and correlation with histology. *Eur J Radiol*. 2009;70:485–91.
- Staples CA. Computed tomography in the evaluation of benign asbestos-related disorders. *Radiol Clin North Am*. 1992;30:1191–207.
- Okten F, Koksall D, Onal M, Ozcan A, Simsek C, Erturk H. Computed tomography findings in 66 patients with malignant pleural mesothelioma due to environmental exposure to asbestos. *Clin Imaging*. 2006;30:177–80.
- Meyerhoff RR, Yang CF, Speicher PJ, Gulack BC, Hartwig MG, D'Amico TA, et al. Impact of mesothelioma histologic subtype on outcomes in the surveillance, epidemiology, and end results database. *J Surg Res*. 2015;196:23–32.



Pleural irregularities and mediastinal pleural involvement in early stages of malignant pleural mesothelioma and benign asbestos pleural effusion

Katsuya Kato^{a,*}, Kenichi Gemba^{b,1}, Nobukazu Fujimoto^b, Keisuke Aoe^c, Yukio Takeshima^d, Kouki Inai^{d,2}, Takumi Kishimoto^e

^a Department of Radiology, Okayama University Hospital, 2-1-1 Shikatacho, Okayama 7008558, Japan

^b Department of Medical Oncology, Okayama Rosai Hospital, 1-10-25 Chikkomidorimachi, Okayama 7028055, Japan

^c Department of Medical Oncology, National Hospital Organization Yamaguchi-Ube Medical Center, 685 Higashikiwa, Ube 7550241, Japan

^d Department of Pathology, Hiroshima University Graduate School of Medicine, 1-2-3 Kasumi, Hiroshima 7340037, Japan

^e Department of Internal Medicine, Okayama Rosai Hospital, 1-10-25 Chikkomidorimachi, Okayama 7028055, Japan

ARTICLE INFO

Article history:

Received 8 March 2016

Received in revised form 23 May 2016

Accepted 19 June 2016

Keywords:

Mesothelioma

Benign asbestos pleural effusion

CT scan

ABSTRACT

Objective: To elucidate differences in the level and localization of pleural irregularities in early malignant pleural mesothelioma (eMPM) and benign asbestos pleural effusion (BAPE) using CT.

Study design: Retrospective assessment of CT findings of consecutive patients with BAPE at a single centre and patients with eMPM reported in Japanese vital statistics.

Methodology: Thirty-six patients with confirmed diagnoses of BAPE and sixty-six patients with confirmed diagnoses of eMPM (mesothelioma stages T1 or T2) were included. Informed consent, CT scans, and clinical and pathologic details were obtained for all patients and were reviewed by one radiologist, two pathologists, and two pulmonologists. Asbestosis, pleural plaque, rounded atelectasis, and diffuse pleural thickening were assessed in all patients.

Results: Prevalence of asbestosis, pleural plaque, rounded atelectasis, and diffuse pleural thickening was significantly higher in the BAPE group. Low-level irregularity was more common in the BAPE group ($p < 0.001$), whereas high-level irregularity, mediastinal localization, and interlobar fissure were more prevalent in the eMPM group ($p < 0.001$). Interlobar pleural irregularity was not observed in any patients in the BAPE group, although 55% of patients in the eMPM group showed interlobar pleural irregularity. Mediastinal pleural involvement was observed in 74% of patients in the eMPM group and had a positive predictive value of 89%.

Conclusion: This study demonstrates that the level and localization of pleural irregularities significantly differed between patients with BAPE and eMPM. Large-scale prospective studies are needed to fully establish the diagnostic utility of such differences.

© 2016 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Malignant pleural mesothelioma (MPM) is a neoplasm of mesodermal origin and is associated with exposure to asbestos [1]. MPM has a poor prognosis, but detection in early stages can significantly increase patient survival, as distant metastasis occurs at consider-

ably later stages. Unfortunately, however, the diagnosis of MPM is often delayed, either because of nonspecific symptoms or the unreliability of radiological imaging and pleural biopsy techniques [2]. In particular, the variability of pleural findings makes features of anatomical imaging modalities complicated [3], leading to poor differential diagnosis with benign tumours and with other malignant tumours, such as sarcomas and adenocarcinomas [4–6].

Benign asbestos pleural effusion (BAPE) is a complication of chronic exposure to asbestos. It is generally classified as the accumulation of pleural fluid and may be asymptomatic or associated with pain, fever, and dyspnoea. Differentiation of BAPE from early stages of MPM is difficult, due to several overlapping radiological features [7,8]. Considerable work has been conducted to discern

* Corresponding author at: Department of Diagnostic Radiology 2, Kawasaki Medical School, 2-1-80 Nakasange, Kita-ku, Okayama 700-8505, Japan.

E-mail address: kato-rad@med.kawasaki-m.ac.jp (K. Kato).

¹ Present address: Department of Respiratory Medicine, Chugoku Chuo Hospital, Fukuyama, Japan.

² Present address: Pathologic Diagnostic Center, Inc., Hiroshima, Japan.

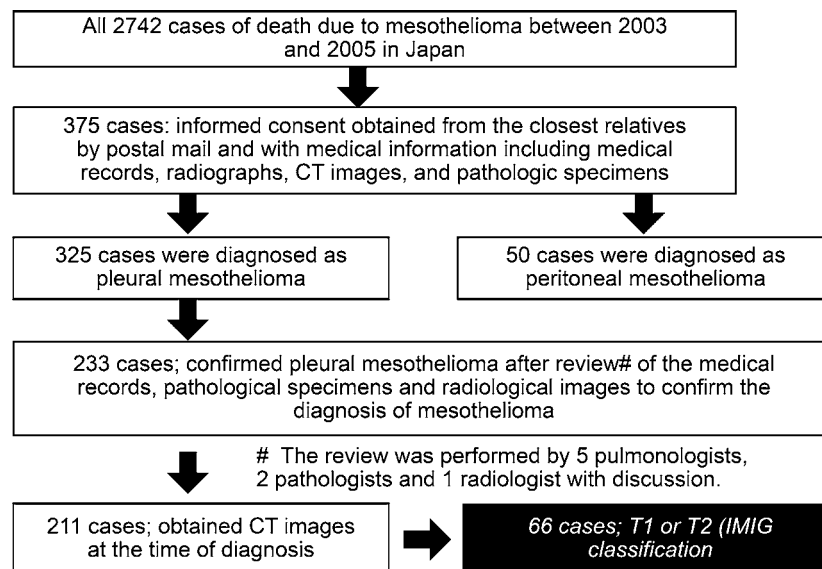


Fig. 1. Flow chart summarizing enrolment of patients in eMPM group.

distinct features of MPM and BAPE, using different diagnostic modalities including X-ray, PET, MRI, and CT [9–11]. However, confirmatory diagnoses of MPM mostly still depend on histopathologic evaluations of biopsy specimens, even though the procedure is associated with complications [12].

In Japan, the production and application of asbestos have been prohibited since 2004. However, since asbestos-related diseases have long latency periods, the number of mesothelioma patients has increased in recent years [13–15]. Evidence suggests that it takes 30–40 years of incubation to develop mesothelioma after exposure to asbestos. It has therefore been postulated that the number of MPM patients in Japan will peak in 2025. The trend is in line with other advanced countries, as in the past, asbestos was used extensively for construction and industrial products [16,17]. We researched the Vital Statistics survey carried out by the Japanese Ministry of Health, Labour, and Welfare and found more than 6000 mesothelioma cases [17]. These statistics, along with the diagnostic issues outlined above, clearly stress an immediate need for efficient strategies for the early diagnosis and management of MPM.

Computed tomography (CT) has been used as a non-invasive tool for diagnosing, staging, and following-up MPM. Asbestos exposure may lead to pleural effusion, pleural thickening, and pleural plaques, which can be effectively diagnosed using CT scans [18]. However, the differences between the CT features of benign and malignant pleural diseases are poorly understood [3,4,19]. The purpose of this study was to evaluate the differences between the CT findings of patients diagnosed with stage I and II MPM and patients diagnosed with BAPE. We also attempted to assess changes in the grade of pleural irregularity, localization of pleural irregularity, and changes in CT scan features during follow-up.

2. Subjects and methods

2.1. BAPE group

Thirty-six patients who were referred to the Okayama Rosai Hospital between Mar 1, 2005 and Apr 30, 2008 and who had a definitive diagnosis of BAPE were included. BAPE was indicated by symptoms including chronic cough, abnormal pulmonary function tests, chest pain, breathlessness, hoarseness of the voice, and CT scan results. All patients had a history of asbestos exposure. Pleural biopsy was performed in all cases. All pathologic specimens were

reviewed by a pathologist, and the histological assessment of malignancy was made on the basis of standard cytological tests. BAPE was defined on the basis of four criteria: (a) history of asbestos exposure, (b) radiologic or thoracentesis confirmation of pleura, (c) absence of another cause for the pleural effusion, and (d) no malignant tumour developing within one year [20–22]. Follow-up was conducted through routine visits. Informed consent was obtained from all patients, and the Institutional Ethical Review Board of Okayama Rosai Hospital approved the study.

The CT scans were obtained using X-vigor in 6 cases and Aquilion™32 (Toshiba Medical Systems, Otawara, Tochigi, Japan) in 30 cases. Patients were screened in the supine position with or without injection of contrast media, depending on the radiologists' judgment; 9 cases were screened without contrast media, while 24 cases used it and 3 cases were screened both with and without contrast media. A slice thickness of 5 mm and mediastinal and lung parenchymal window settings were used. The window width was 1500 HU for parenchymal imaging and 350 HU for soft tissues. Parenchymal and soft tissue images were reconstructed with sharp and smooth filters, respectively. Intravenous iodinated contrast medium was used to determine lymph node enlargement and pleural irregularities. The CT scans and accompanying chest radiographs were reviewed by one radiologist and two pulmonologists (K. K., T. K., and N. F.) who were familiar with asbestos-related disease and who were members of the official pneumoconiosis examination committee for labourers in the Okayama prefecture. The observers were unaware of the pathologic diagnosis; a conclusion was reached by consensus.

2.2. Early MPM (eMPM) group

Sixty-six patients were included in the early MPM group. The subjects were selected from mesothelioma death cases in the Japanese Vital Statistics (2003–2005). The detailed method for patient selection and data collection has been described elsewhere [23]. In brief, we extracted all cases of death due to malignant mesothelioma in the Vital Statistics register in Japan (2003–2005). Informed consent was obtained from living relatives, and complete medical records, radiographs, and/or CT images were obtained from the respective medical institutions. We reviewed medical records and radiological images with clinically and pathologically confirmed diagnoses of malignant mesothelioma based on ICD CD46.

Table 1

Characteristics of patients in BAPE and eMPM groups.

Characteristic	Total (n = 102)	BAPE (n = 36)	eMPM (n = 66)	P value
Age, years (Mean \pm SD)	69.3 \pm 9.3	72.0 \pm 7.2	67.8 \pm 10.1	0.0297
Sex (M/F)	92/10	36/0	56/10	0.0133
History of asbestos exposure, years (Mean \pm SD)	24.1 \pm 15.9	28.1 \pm 14.7	16.6 \pm 17.0	0.0009
Latency, years (Mean \pm SD)	31.3 \pm 21.6	46.3 \pm 11.5	24.0 \pm 21.6	0.0001
eMPM histological subtype				
Epithelioid			41 (62.12%)	
Sarcomatoid			8 (12.12%)	
Biphasic			12 (18.18%)	
Unknown			5 (7.58%)	

Table 2

Clinical imaging characteristics in BAPE and eMPM groups.

	BAPE (n = 36)	eMPM (n = 66)	P value
Asbestosis		6 (17%)	1 (2%)
PR classification	PR1	4	1
	PR2	1	0
	PR3	1	0
Pleural plaque		33 (92%)	23 (35%)
Calcification (+)		25	10
Rounded atelectasis		16 (44%)	0 (0%)
Diffuse pleural thickensses		9 (25%)	1 (2%)
Pleural effusion		36 (100%)	64 (97%)

PR: profusion rate.

Thirty-four cases were screened without contrast media, while 27 cases used contrast media, and 5 cases were screened both with and without contrast media. Patients with incomplete CT findings were excluded. All CT scans were retrospectively reviewed at our institution by one radiologist and two pulmonologists (K. K., T. K., and K. G.) who were familiar with asbestos-related disease and who were members of the official pneumoconiosis examination committee for labourers in the Okayama prefecture. The TNM Classification of Malignant Tumors staging system used by the International Mesothelioma Interest Group (IMIG) for pleural mesothelioma was used to stage MPM [24]. Only patients with stage T1 and T2 tumours were included in the analysis (Fig. 1).

2.3. Pleural findings

The images were analysed to identify pleural plaques and calcification, pleural effusion, lung asbestosis, diffuse pleural thickening, and rounded atelectasis. Pleural plaques were defined as circumscribed, pleural areas of opacity with well-demarcated edges [25]. The pleural findings from the CT images were classified into four stages: “no irregularity”, “low-level irregularity”, “high-level irregularity”, and “mass formation”. These four stages are shown in Supplementary Figs. 1–4. “No irregularity” indicated complete absence of pleural thickening or thickening ≤ 3 mm with no irregular surface. “Low-level irregularity” indicated a regular surface with a thickening > 3 mm but ≤ 1 cm; this stage also included cases of slight asperity with no clear nodular irregularity < 5 mm. Clinically, this was non-specific thickening due to either a benign or a malignant lesion. Mild irregular findings on CT may indicate benign pleural lesions such as pleurisy. “High-level irregularity” indicated a regular thickening > 1 cm, an irregular thickening > 5 mm, and clear nodularity > 3 mm but not “mass formation”. For an irregular thickening, slight asperity was required for this classification. Clinically “high-level irregularities” have a high index of suspicion for malignancy. “Mass formation” indicated a clearly formed partial mass with a diameter of > 1 cm. We examined the entire pleura very carefully, to ensure careful grading of pleural irregularity changes, even with localized pleural thickening. Both multiple and isolated masses were defined as mass formation; clinically, this indicated

a malignant lesion [17]. Metintas et al. showed that thicknesses > 1 cm were not a meaningful variable in univariate analyses [9]. In this work, we therefore proposed criteria based on much lower pleural thickening (no irregularities ≤ 3 mm; low-level irregularities > 3 mm but ≤ 5 mm, high-level > 5 mm, and mass formation was noted at > 1 cm). We believe that these criteria can be useful for the diagnosis of the early stages of MPM (I & II) [26]. In the case of the BAPE and eMPM groups, all pleural thickenings were measured on the monitor with electronic callipers in the DICOM medical image viewer at an appropriate digital magnification. In the BAPE group, all measurements were made with the Synapse medical imaging and information management system (Fuji Medical, Tokyo, Japan). In the eMPM group, when digital data were available, measurements were performed in the POP-net system (Image ONE, Tokyo, Japan). When digital images were not available, we measured the numbers of pixels in a 1 cm scale on the scanned film and used the pixels in the pleura to calculate the thickness of the pleura. All cases where diffuse pleural thickening was observed involved contrast CT, and we could differentiate thickened pleura from the collapsed lung.

2.4. Statistical analysis

Statistical analysis was carried out using the SPSS 20 software. Descriptive statistical tests were used for analysis of data. Unpaired *t*-tests and Mann-Whitney tests were used to compare differences. P values less than 0.05 were considered to be statistically significant.

3. Results

Thirty-six patients (all males), with a mean age of 72.0 years, were included in the BAPE group, and sixty-six patients, with a mean age 67.8 years, were included in the eMPM group. In the BAPE group, histopathological results indicated chronic inflammation in the majority of cases; the average history of exposure to asbestos was 28.1 years and the mean latency (the gap between exposure to asbestos and diagnosis) was 46.3 years. In the eMPM group, complete data and informed consent were obtained from

Table 3
Grade of pleural irregularity in BAPE and eMPM groups.

	BAPE (n = 36)	eMPM (n = 66)	P value
No irregularity	8 (22%)	6 (9%)	<0.001 [#]
Low-level irregularity	26 (72%)	36 (54%)	
High-level irregularity	2 (5%)	15 (23%)	
Mass formation	0 (0%)	9 (14%)	<0.001 [*]

Low-level irregularity" indicated a regular surface with a thickening >3 mm but ≤1 cm, and "High-level-irregularity" indicated a regular thickening >1 cm, or an irregular thickening >5 mm, and clear nodularity >3 mm but not "mass formation".
[#]No- and low-level pleural irregularity together (BAPE vs. eMPM: 94.4% vs. 63.6%; P<0.001).

^{*}High-level pleural irregularity and mass formation together (BAPE vs. eMPM: 5.5% vs. 36.4%; P<0.001 (χ^2 test)).

Table 4
Localization of pleural irregularity in BAPE and eMPM groups.

	BAPE (n = 36)	eMPM (n = 66)	P value
Mediastinal	8 (22%)	49 (74%)	<0.001
Basal	32 (91%)	51 (77%)	0.150
Interlobar fissure	0 (0%)	36 (55%)	<0.001

1111 patients, and thoracoscopic biopsy, pleural biopsy, and pleural fluid cytology confirmed the diagnosis of stage I and stage II MPM in 66 patients. The mean age at diagnosis was 67.8 years, and the origin of eMPM was epithelioid in 41 cases, sarcomatoid in 8 cases, biphasic in 12 cases, and unknown in 5 cases. Of the eMPM subjects, 60.6% had an occupational exposure to asbestos, with a mean duration of exposure of 16.6 years and a mean latency of 24.0 years (Table 1).

Asbestosis was found in 6 patients in the BAPE group, and the incidence was higher than that observed in the eMPM group. The prevalence of pleural plaque was notably higher in the BAPE group. Rounded atelectasis and diffuse pleural thickening were also significantly more common in the BAPE group, although there was no significant difference in pleural effusion (Table 2).

The grades of pleural irregularity are presented in Table 3. No irregularity was found in 22% of the BAPE group and 9% of the eMPM group. No mass formation was observed in the BAPE group, but it was found in 14% of patients in the eMPM group. Interestingly, no- or low-level pleural irregularity together were more prevalent in the BAPE group and high-level pleural irregularity and mass formation together were more prevalent in the eMPM group.

Table 4 presents the locations of pleural irregularity. Mediastinal and interlobar fissure were found to be statistically different between the two groups. Interlobar pleural fissure was not observed in any of the patients in the BAPE group, although 55% of patients in the eMPM group had interlobar pleural fissure (P<0.001). Mediastinal pleural involvement was observed in 74% of patients in the eMPM group and just 22% in the BAPE group (P<0.001); notably, mediastinal involvement had a sensitivity of 79.5%, specificity of 81%, positive predictive value of 89%, and negative predictive value of 68% for eMPM diagnosis. Basal irregularities were higher in the BAPE group (91% vs. 77%), although the difference did not reach statistical significance.

In addition to differences in pleural irregularity, location, and plaques in the BAPE and eMPM groups, a significant difference was observed in the pleural parameters during follow-up. In patients diagnosed with BAPE, pleural irregularities either regressed or remained unchanged, whereas in patients diagnosed with eMPM, pleural irregularities were found to worsen or remain unchanged during follow-up. Fig. 2 presents a representative case of a patient in the BAPE group who had shown high-level unilateral pleural irregularities at diagnosis. During the 5-year follow-up period, the level of pleural irregularities remained high, with little change in features. Fig. 3(A–D) shows changes in the CT scan features during

follow-up of two patients in the BAPE group. One patient showed bilateral mediastinal pleural thickening at diagnosis, which significantly regressed within two months in both axial and coronal CT scans. In another patient (Fig. 3C,D), unilateral mediastinal pleural thickening and effusion in the right thorax was observed at presentation and significantly regressed before the CT scan recorded 3 months later. Fig. 4 shows a CT scan of a patient in the eMPM group at presentation and follow-up; CT findings did not indicate any regression of pleural irregularities. Fig. 5 shows a CT scan of another patient diagnosed with eMPM at presentation and at follow-up; it was evident that pleural irregularities rapidly worsened within a period of few months.

4. Discussion

Our results indicate that CT imaging features can aid early diagnosis of MPM. One distinct feature was the involvement of mediastinal pleura, which was found to be significantly more prevalent in patients with eMPM than in patients with BAPE. Metintas et al. reviewed the CT findings of patients with MPM and benign pleural disease [9]. They concluded that circumferential lung encasement by multiple nodules and pleural thickening with irregular pleuropulmonary margins were more prevalent in patients with MPM. They also reported mediastinal pleural involvement as an independent factor that could be used for differentiation of MPM from benign pleural diseases; in our work, mediastinal pleural involvement was observed in 74% of patients with eMPM and just 22% of patients with BAPE (P<0.001), highlighting the mediastinal pleural involvement even in early stages of MPM. Leung et al. investigated differential diagnoses of benign and malignant pleural diseases using CT scans and also reported mediastinal pleural involvement [25]. In our work, asbestosis was found more frequently in the BAPE group, which supports the belief that asbestosis is probably not involved in the initial stages of asbestosis-induced lung carcinogenesis, though it might increase the risk of lung cancer [1,19,27].

Ökten et al. reported pleural effusion in 83% of patients with MPM [28]; they cautioned that no CT scan findings were pathognomonic for MPM, although such findings may provide clues for differential diagnosis. In another study, pleural effusion was observed in almost 80% of the cases, but an independent association was not established [29]. In our work, we found 97% and 100% pleural effusion in the BAPE and eMPM groups, respectively, without any statistical difference. This observation supports the findings of Ökten et al. and indicates that pleural effusion should be used with caution for the diagnosis of MPM, especially in the early stages. Interestingly, we found that pleural plaques were more prevalent in the BAPE group than in the eMPM group (92% vs. 35%, P<0.001), undermining the diagnostic utility of pleural plaques for the diagnosis of eMPM. This finding is of particular importance since pleural plaques are reported in some studies to have strong association with mesothelioma [27], even after adjustment for time since first exposure to asbestos and cumulative exposure index. Conversely, out of 13 identified studies on the association of pleural plaques with lung cancer, only three have reported such correlations [19,27,30]. In spite of disagreement among different studies on association of pleural plaques with MPM, the markedly higher prevalence of pleural plaques observed in patients with BAPE in this work provides strong evidence for the poor utility of pleural plaques for the diagnosis of early stages of MPM.

Our results suggest that pleural irregularity grade and location have different features in BAPE and eMPM patients. Patients with BAPE showed a high prevalence of low-level pleural irregularity, whereas MPM patients had high-level pleural irregularity and mass formation. We defined irregularities on the basis of pleural

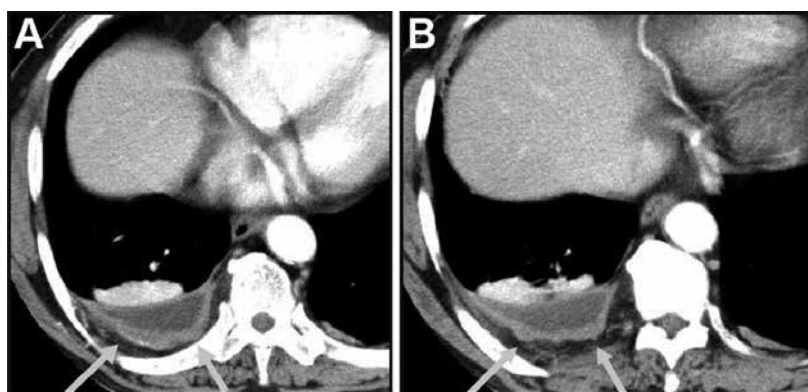


Fig. 2. Changes in the CT scan features of a patient in the BAPE group (male, 70 years) with a 21-year history of asbestos exposure. (A) Axial CT scan at diagnosis, showing high-level irregular pleural thickening (arrows). (B) Axial CT scan after five years of follow-up; a similar level irregular pleural thickening persists.

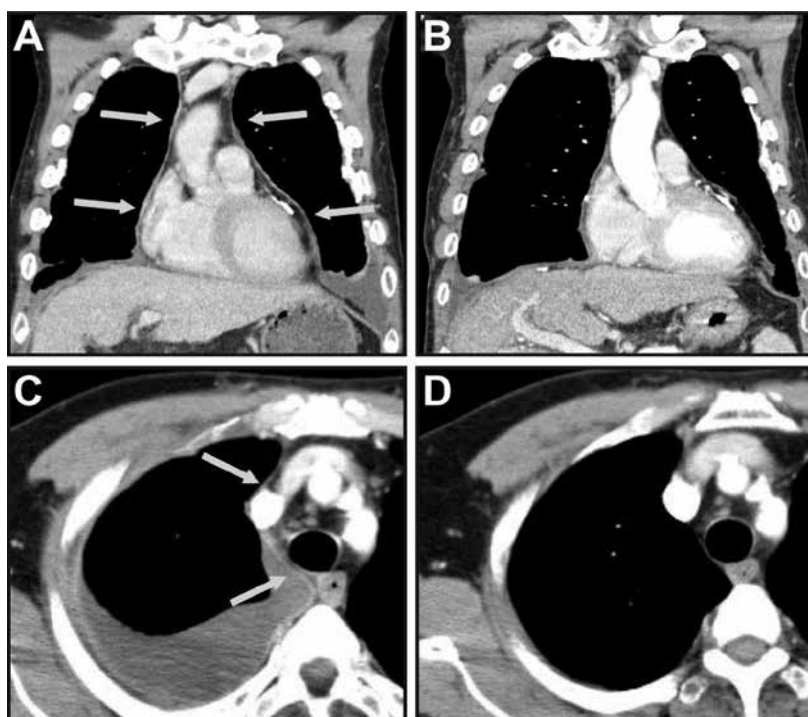


Fig. 3. Changes in the contrast-enhanced CT scan features of a patient in the BAPE group (male, 64 years) with a 39-year history of asbestos exposure. (A) Coronal view of the patient at diagnosis, with visible bilateral mediastinal pleural thickening and left pleural effusion. (B) Coronal view of the same patient after two months, showing regression. (C) Another patient (male, 69 years) with a 42-year history of asbestos exposure. Axial CT scan at diagnosis, showing unilateral mediastinal pleural thickening and effusion in the right thorax (arrows). (D) Axial CT scan after three months of follow-up, showing regression.

thickening. Leung et al. reported that parietal pleural thickening greater than 1 cm was helpful in distinguishing benign cases from malignant ones, although they also used criteria such as circumferential and nodular pleural thickening [28]. MPM is generally locally aggressive, with frequent invasion of the chest wall, mediastinum, and diaphragm, which might complicate CT scan. In the analysis of follow-up CT scans, it was evident that in cases of BAPE, pleural effusion either regressed or remained constant, whereas in cases of eMPM, pleural effusion either advanced or remained constant. Mavi et al. used dual time point 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to differentiate between benign and malignant plural diseases [31]. They showed that, in MPM, 18F-FDG uptake increased with time. Conversely, in benign pleural disease, the uptake of 18F-FDG decreased with time. Our results indicated that changes in pleural irregularities during follow-up might be useful for eMPM and BAPE diagnosis, although a more extensive

study is needed to clearly establish the suitability of follow-up CT scans for differential diagnosis.

Our study had certain limitations. First, as the eMPM group used retrospective data collection from multiple centres, there was an inhomogeneity in the CT scan parameters and protocols used. However, the multicentre nature of the eMPM group helped us avoid any regional biases. Furthermore, adding to the strength of this work, obtaining a prospective group with this much sample size is practically difficult considering the rarity of the disease, and all CT scan image analyses were done by a team of independent reviewers who were blinded to the histopathologic results. The other limitation was that the BAPE group was another unique group and was single centre based. There is therefore a possibility that the patients were representative only of a particular region in Japan. Another limitation is that there could be an effect of contrast media in CT scan images; however, being a retrospective and registry-based

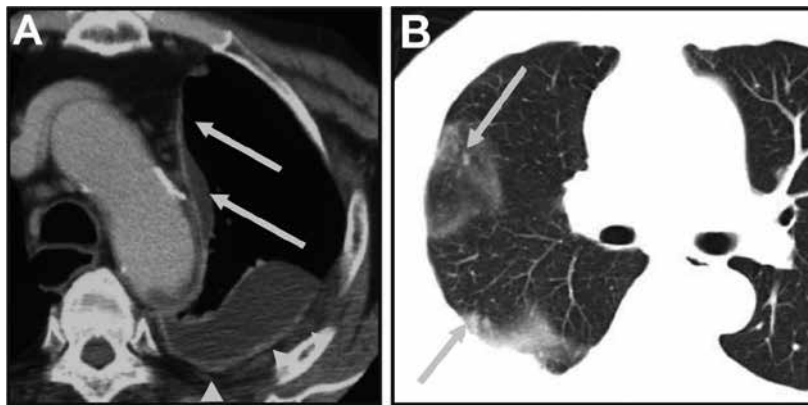


Fig. 4. A representative axial CT scan showing mediastinal pleural thickening and interlobar fissural pleural thickening of patients in eMPM group. (A) Male, 75 years old, with a 33-year history of asbestos exposure, showing unilateral mediastinal pleural thickening. (B) Posterior pleural thickening in the same patient. Mediastinal pleural thickening (arrows) and basal pleural thickening (arrow heads).

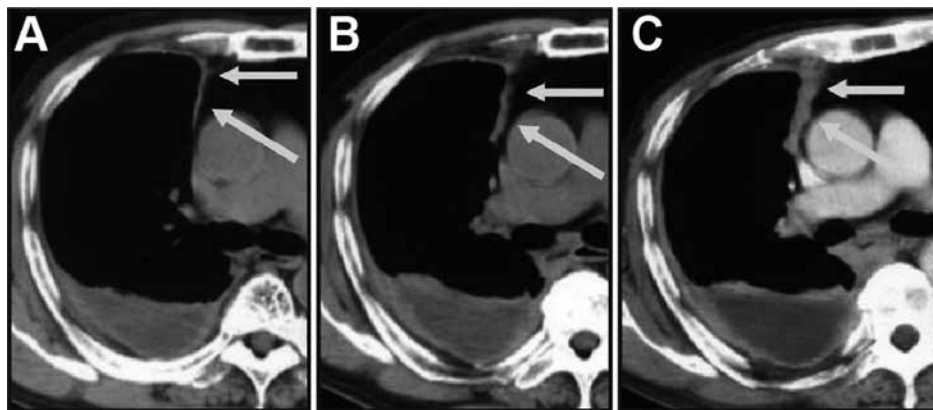


Fig. 5. A representative axial CT scan depicting changes during follow-up in a male, 78 years old, with a 35-year history of asbestos exposure. (A) Unilateral mediastinal and posterior pleural thickening and pleural effusion. (B) Progressed irregular pleural thickening after two months. (C) Progressed irregular pleural thickening after 8 months.

study, we could not investigate the effect of contrast media on pleural irregularities in all cases. Nevertheless, in 8 cases (3 BAPE and 5 eMPM) we could obtain CT scans both with and without contrast media. Our analysis indicated no difference between CT scans with or without contrast media. Despite this, a dedicated independent study with a large sample size is needed to further strengthen the effect of contrast media. Additionally, in this study, to avoid ambiguity, decisions on CT findings were made by relying on the agreement within a team of one radiologist and two pulmonologists. Inter-rater reliability and independent association between parameters should be taken in future studies.

However, in spite of these limitations, this work clearly underscores the significance of level and localization of pleural irregularities, which could provide important clues for the diagnosis of early stages of MPM. More large-scale, multicentre studies with long-term follow-up are needed to establish a diagnostic standard for eMPM and to fully elucidate pleural irregularities in the early stages of MPM. This study serves as a basis for such studies.

5. Conclusion

This study indicated that the level and location of pleural irregularities could be of potential help in the differential diagnosis between BAPE and eMPM. There was no significant difference between the two groups in term of prevalence of pleural effusion. However, mediastinal pleural involvement was found more frequently in patients with early MPM. Large-scale multicentre

prospective studies with long-term follow-up are needed to fully establish a standard protocol.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflicts of interest to disclose.

Funding

This research was funded primarily by grants from the research foundation of the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan (200500129A, 200635021A, 200733015A, 200733015B, 200836010A, 200938007A, and 201032004B) and by Industrial disease clinical research grants from the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan (150401).

Role of funding

The funding source had no role in study design and concept, data acquisition, data analysis and interpretation, and manuscript preparation and submission.

Author contribution

Katsuya Kato: image reading/interpretation (BAPE, eMPM), analysis of imaging results.

Kenichi Gemba; image reading/interpretation (eMPM), statistical analysis, clinical analysis.

Nobukazu Fujimoto; image reading/interpretation (BAPE), gathering cases, clinical analysis.

Keisuke Aoe; gathering and management of cases, clinical analysis.

Yukio Takeshima; pathological investigation.

Kouki Inai; pathological investigation.

Takumi Kishimoto; image reading/interpretation (BAPE, eMPM), gathering and management of cases, research supervision.

All authors have approved the final article.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2016.06.013>.

References

- [1] S. Prazakova, P.S. Thomas, A. Sandrini, D.H. Yates, Asbestos and the lung in the 21st century: an update, *Clin. Resp. J.* 8 (2014) 1–10.
- [2] L.T. Nickell, J.P. Lichtenberger, L. Khorashadi, G.F. Abbott, B.W. Carter, Multimodality imaging for characterization classification, and staging of malignant pleural mesothelioma, *Radiographics* 34 (2014) 1692–1706.
- [3] M.B. Gotway, Pleural abnormalities and volume loss: imaging considerations, *Clin. Pulm. Med.* 16 (2009) 346–349.
- [4] S.G. Armato III, A.K. Nowak, R.J. Francis, M. Kocherginsky, M.J. Byrne, Observer variability in mesothelioma tumor thickness measurements: defining minimally measurable lesions, *J. Thorac. Oncol.* 9 (2014) 1187–1194.
- [5] K.H. Lee, et al., Mesenchymal tumours of the thorax: CT findings and pathological features, *Clin. Radiol.* 58 (2003) 934–944.
- [6] R. Maeda, N. Isowa, H. Onuma, et al., Minute localized malignant pleural mesothelioma coexisting with multiple adenocarcinomas, *Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 58 (2010) 91–94.
- [7] M. Metintas, I. Ucgun, O. Elbek, et al., Computed tomography features in malignant pleural mesothelioma and other commonly seen pleural diseases, *Eur. J. Radiol.* 41 (2002) 1–9.
- [8] C.S. Ng, R.F. Munden, H.I. Libshitz, Malignant pleural mesothelioma: the spectrum of manifestations on CT in 70 cases, *Clin. Radiol.* 54 (1999) 415–421.
- [9] A.M. Khan, K. Tlemcani, N. Shanmugam, A localized pleural based mass with intense uptake on positron emission tomography scan, *Chest* 131 (2007) 294–299.
- [10] J.M. Seely, E.T. Nguyen, A.M. Churg, et al., Malignant pleural mesothelioma: computed tomography and correlation with histology, *Eur. J. Radiol.* 70 (2009) 485–491.
- [11] T. Terada, C. Tabata, R. Tabata, et al., Clinical utility of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in malignant pleural mesothelioma, *Exp. Ther. Med.* 4 (2012) 197–200.
- [12] N.A. Maskell, F.V. Gleeson, R.J.O. Davies, Standard pleural biopsy versus CT-guided cutting-needle biopsy for diagnosis of malignant disease in pleural effusions: a randomised controlled trial, *Lancet* 361 (2003) 1326–1330.
- [13] A. Iyoda, T. Yusa, C. Kadoyama, et al., Diffuse malignant pleural mesothelioma: a multi-institutional clinicopathological study, *Surg. Today* 38 (2008) 993–998.
- [14] N. Fujimoto, K. Aoe, K. Gemba, et al., Clinical investigation of malignant mesothelioma in Japan, *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 136 (2010) 1755–1759.
- [15] K. Gemba, N. Fujimoto, K. Aoe, et al., Treatment and survival analyses of malignant mesothelioma in Japan, *Acta Oncol.* 52 (2013) 803–808.
- [16] T. Kishimoto, K. Morinaga, S. Kira, The prevalence of pleural plaques and/or pulmonary changes among construction workers in Okayama, Japan, *Am. J. Ind. Med.* 37 (2000) 291–295.
- [17] C. Bianchi, A. Brollo, L. Ramani, T. Bianchi, L. Giarelli, Asbestos exposure in malignant mesothelioma of the pleura: a survey of 557 cases, *Ind. Health* 39 (2001) 161–167.
- [18] K. Chaisawong, T. Aach, P. Jäger, et al., Computer-assisted diagnosis for early stage pleural mesothelioma: towards automated detection and quantitative assessment of pleural thickenings from thoracic CT images, *Methods Inf. Med.* 46 (2007) 324–331.
- [19] J. Ameille, P. Brochard, M. Letourneux, C. Paris, J.C. Pairon, Asbestos-related cancer risk in patients with asbestosis or pleural plaques, *Rev. Mal. Respir.* 28 (2011) e11–e17.
- [20] G.R. Epler, T.C. McLoud, E.A. Gaensler, Prevalence and incidence of benign asbestos pleural effusion in a working population, *JAMA* 247 (1982) 617–622.
- [21] T.L. Guidotti, C.A. Brodtkin, D. Christiani, et al., Diagnosis and initial management of nonmalignant diseases related to asbestos, *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 170 (2004) 691–715.
- [22] D.W. Henderson, et al., Asbestos, asbestosis, and cancer: the Helsinki criteria for diagnosis and attribution, *Scand. J. Work Environ. Health* 23 (1997) 311–316.
- [23] T. Kishimoto, K. Gemba, N. Fujimoto, et al., Clinical study on mesothelioma in Japan: relevance to occupational asbestos exposure, *Am. J. Ind. Med.* 53 (2010) 1081–1087.
- [24] V.W. Rusch, A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma: from the international mesothelioma interest group, *Lung Cancer* 14 (1996) 1–12.
- [25] A.N. Leung, N.L. Muller, R.R. Miller, CT in differential diagnosis of diffuse pleural disease, *Am. J. Roentgenol.* 154 (1990) 487–492.
- [26] A. Orki, O. Akin, A.E. Tasci, et al., The role of positron emission tomography/computed tomography in the diagnosis of pleural diseases, *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 57 (2009) 217–221.
- [27] J.C. Pairon, F. Laurent, M. Rinaldo, et al., Pleural plaques and the risk of pleural mesothelioma, *J. Natl. Cancer Inst.* 105 (2013) 293–301.
- [28] F. Ökten, D. Köksal, M. Onal, et al., Computed tomography findings in 66 patients with malignant pleural mesothelioma due to environmental exposure to asbestos, *Clin. Imaging* 30 (2006) 177–180.
- [29] O. Tamer Dogan, I. Salk, F. Tas, et al., Thoracic computed tomography findings in malignant mesothelioma, *Iran. J. Radiol.* 9 (2012) 209–211.
- [30] U. Elboga, M. Yılmaz, M. Uyar, et al., The role of FDG PET-CT in differential diagnosis of pleural pathologies, *Rev. Esp. Med. Nucl. Imagen Mol.* 31 (2012) 187–191.
- [31] A. Mavi, S. Basu, T.F. Cermik, et al., Potential of dual time point FDG-PET imaging in differentiating malignant from benign pleural disease, *Mol. Imaging Biol.* 11 (2009) 369–378.

Establishment and molecular characterization of cell lines from Japanese patients with malignant pleural mesothelioma

KEN SUZAWA¹, HIROMASA YAMAMOTO^{1,2,3}, TOMOYUKI MURAKAMI³, HIDEKI KATAYAMA^{3,4},
MASASHI FURUKAWA¹, KAZUHIKO SHIEN^{1,5}, SHINSUKE HASHIDA¹, KAZUNORI OKABE^{2,3},
KEISUKE AOE^{3,4}, JUNICHI SOH¹, HIROAKI ASANO¹, KAZUNORI TSUKUDA¹,
YUSUKE MIMURA³, SHINICHI TOYOOKA^{1,5} and SHINICHIRO MIYOSHI¹

¹Department of Thoracic, Breast and Endocrinological Surgery, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama 700-8558; Departments of ²Thoracic Surgery, ³Clinical Research and

⁴Medical Oncology, National Hospital Organization Yamaguchi-Ube Medical Center, Ube, Yamaguchi 755-0241;

⁵Department of Clinical Genomic Medicine, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama 700-8558, Japan

Received November 3, 2014; Accepted September 14, 2015

DOI: 10.3892/ol.2015.3955

Abstract. Malignant pleural mesothelioma (MPM) is an aggressive disease that is resistant to conventional therapies. Cell lines are useful models for studying the biological characteristics of tumors; therefore, the establishment of MPM cell lines is valuable for exploring novel therapeutic strategies for MPM. In the present study, 4 MPM cell lines (YUMC8, YUMC44, YUMC63, and YUMC64) were established, which consisted of 2 epithelioid and 2 sarcomatoid mesothelioma histological subtypes, from Japanese patients with MPM. The DNA methylation status, mutations, copy number gains, protein expression of representative genes, and the sensitivity to several drugs were examined in these 4 cell lines. Methylation of *P16* was demonstrated in 3/4 cell lines, in which the protein expression of p16 was lost. Methylation of *RASSF1A* was observed in 3/4 cell lines. Copy number gains of *EGFR*, *HER2* or *MET* were not detected in the 4 cell lines. Mutations in various genes, including *EGFR*, *KRAS*, *HER2*, *BRAF*, and *PIK3CA*, which are frequently detected in non-small cell lung cancer, were not detected in the 4 cell lines. microRNA-34b/c is a direct transcriptional target of p53 and is often silenced in MPM by promoter methylation. In

the present study, miR-34b/c was heavily methylated in 2/4 established MPM cell lines. For cell adhesion molecules, E-cadherin expression was detected in the 2 epithelioid MPM cell lines, whereas N-cadherin expression was detected in all 4 established cell lines by western blotting. Vimentin was strongly expressed in the 2 sarcomatoid MPM cell lines. None of the established MPM cell lines demonstrated significant responses to the drugs tested, including NVP-AUY922, 17-DMAG, Trichostatin A, and Vorinostat. Although novel molecular findings were not observed in the current characterization of these MPM cell lines, these lines will be useful for future extensive analyses of the biological behavior of MPM and the development of novel therapeutic strategies.

Introduction

Malignant pleural mesothelioma (MPM) is an aggressive tumor with a poor prognosis, arising from mesothelial cells in the pleural cavity (1). Exposure to asbestos is closely associated with the development of MPM (2). MPM is historically a rare disease; however, the incidence of MPM is predicted to increase due to the use of asbestos worldwide and the long latency period for the development of MPM following exposure (3). Multimodality therapy that is centered on surgical resection is indicated for the treatment of MPM in the early stage (4). However, MPM is often diagnosed at an advanced stage, and it is known to be refractory to conventional therapies, such as surgery, chemotherapy, and radiotherapy (1). Therefore, novel strategies for the diagnosis and treatment of MPM are needed. However, much less information is available for MPM compared with other solid neoplasms. Thus, it is of great importance to investigate the biological behaviors of MPM.

In the current study, 4 MPM cell lines were established from Japanese patients and the methylation status, presence of mutations, copy number and protein expression of representative genes, including *NF2*, *P16*, and *RASSF1A*, which have

Correspondence to: Professor Shinichi Toyooka, Department of Clinical Genomic Medicine, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, 2-5-1 Shikata-Cho, Kita-Ku, Okayama 700-8558, Japan
E-mail: toyooka@md.okayama-u.ac.jp

Abbreviations: MPM, malignant pleural mesothelioma; PCR, polymerase chain reaction; qPCR, quantitative PCR

Key words: malignant pleural mesothelioma, cell line, methylation, deletion, drug sensitivity

been reported to be frequently altered in MPM, were characterized (5-7). In addition, the status of the microRNA (miR) 34 family, which we have previously reported to be important in the pathogenesis of MPM, were analyzed (8). MiR-34b/c is the direct transcriptional target of p53, is reported to serve an important role in the pathogenesis of MPM and to be frequently downregulated in MPM by promoter methylation (8). Furthermore, the sensitivity of the established cell lines were examined in response to various drugs, including conventional chemotherapeutic drugs, histone deacetylase inhibitors, and heat shock protein 90 inhibitors.

Materials and methods

Patients and establishment of the cell lines. A total of 4 Japanese patients with pleural thickening and/or pleural effusion were diagnosed with MPM through histopathological examinations of hematoxylin-eosin and immunocytochemical staining of the specimens that were obtained from pleural biopsies at Yamaguchi-Ube Medical Center (Ube, Japan). YUMC8 was established from the pleural effusion of a 76-year-old man; YUMC44 was established from the tumor tissue of a 67-year-old man; YUMC63 was established from the pleural effusion of a 72-year-old man; and YUMC64 was established from the pleural effusion of a 58-year-old man. After the collection of the materials, the pleural effusion or dissected tumor samples were transferred into Primaria™ culture dishes (BD Biosciences, Franklin Lakes, NJ, USA). The samples were incubated in AmnioMAX-C100 medium (Life Technologies, Carlsbad, CA) at 37°C in a humidified atmosphere with 5% CO₂. To eliminate fibroblasts, the medium was replaced with serum-free medium GIT (Nihon Pharmaceuticals Co, Ltd., Tokyo, Japan) accordingly. After stable growth of the tumor cells was observed, the medium was replaced with RPMI 1640 medium (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA) with 10% fetal bovine serum (FBS). To confirm the uniqueness and absence of cross-contamination of the established cell lines, DNA fingerprinting was performed with a Cell ID™ System (Promega Corporation, Madison, WI, USA). The resulting electropherogram was compared to the fingerprint results of hundreds of cell lines that were obtained by Gazdar *et al* (9). The present study was approved by the Ethical Committee of Yamaguchi-Ube Medical Center (Ube, Japan), and written informed consent was obtained from all of the patients.

Additional cell lines used in the present study. A total of 4 MPM cell lines, NCI-H28, NCI-H290, NCI-H2052, and NCI-H2452, and one human bronchial epithelial cell line, HBEC-5KT, were kindly provided by Dr. Adi F. Gazdar (Hamon Center for Therapeutic Oncology Research and Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX, USA). The lung cancer cell line A549 and the nonmalignant transformed human pleural mesothelial cell line MeT-5A were purchased from the American Type Culture Collection (Manassas, VA, USA). The MPM cell lines and A549 were cultured in RPMI 1640 medium that was supplemented with 10% FBS, 100 U/ml of penicillin, and 100 mg/ml of streptomycin. The MeT-5A cell line was cultured in Medium 199 (Life Technologies, Grand Island, NY, USA),

which was supplemented with 20 mM of HEPES, 24 mM of sodium bicarbonate, 3.3 nM of epidermal growth factor (EGF; Sigma-Aldrich), 100 nM of hydrocortisone (Sigma-Aldrich), 4 mg/l of insulin (Wako, Osaka, Japan), 2 mM of L-glutamine (Life Technologies, Inc.), 100 U/ml of penicillin (Life Technologies, Inc.), 100 mg/ml of streptomycin (Life Technologies, Inc.), and 10% FBS (Life Technologies, Inc.). The HBEC-5KT cell line was maintained in Keratinocyte serum-free medium (Life Technologies, Inc.) with bovine pituitary extract and human recombinant EGF. They were grown in a humidified incubator with 5% CO₂ at 37°C.

Cytological examination and immunocytochemistry. The established cell lines were seeded onto autoclaved glass slides in culture dishes. After growing on the glass slides, the cells were immediately fixed in ice-cold 70% ethanol and then stained with hematoxylin-eosin (Sakura Finetek, Tokyo, Japan), Papanicolaou, and monoclonal antibodies against cytokeratin (CAM5.2; BD Biosciences; ready to use), pan-cytokeratin (AE1/AE3; Dako Denmark A/S, Glostrup, Denmark; diluted 1:100), Calretinin (Life Technologies; diluted 1:100), podoplanin (D2-40; Dako Denmark A/S; diluted 1:100), cytokeratin 5/6 (CK5/6; Dako Denmark A/S; diluted 1:50), Wilms' Tumor-1 (WT-1; Leica Biosystems Newcastle Ltd., Newcastle upon Tyne, UK; diluted 1:40), carcinoembryonic antigen (CEA; Biocare Medical, Concord, CA, USA; diluted 1:100), thyroid transcription factor-1 (TTF-1; Dako Denmark A/S; diluted 1:100), epithelium (BerEP4; Dako Denmark A/S; diluted 1:400), epithelial-related antigen (MOC31; Dako Denmark A/S; diluted 1:50), desmin (Dako Denmark A/S; diluted 1:100), S-100 (Dako Denmark A/S; diluted 1:1,000), α -smooth muscle actin (α -SMA; Dako Denmark A/S; diluted 1:100), glucose transporter 1 (GLUT1; Spring Bioscience, Inc., Pleasanton, CA; ready to use), and p53 (Dako Denmark A/S; diluted 1:50).

For immunocytochemistry, the specimens were heated to 110°C in a Decloaking Chamber (Biocare Medical) at a pH of 6 or 9 or incubated with trypsin at 37°C to facilitate antigen retrieval. Before applying the antibodies, internal peroxidase activity was inhibited with 3% H₂O₂. The specimens were incubated with each antibody, and a secondary antibody was then applied (Histofine Simple Stain MAX PO, Nichirei Biosciences Inc., Tokyo, Japan). Finally, diaminobenzidine was applied to the specimens and counterstained with hematoxylin.

DNA extraction. Genomic DNA was obtained from the cell lines with a DNeasy Tissue Kit (Qiagen Inc., Valencia, CA, USA) according to the manufacturer's instructions.

Gene mutational analyses with SNaPShot and polymerase chain reaction (PCR)-based sizing assays. Mutational status was determined for *EGFR*, *KRAS*, *BRAF*, *AKT1*, *MEK1*, *NRAS*, *PIK3CA*, and *PTEN* with a SNaPShot assay, which is a targeted mutational analysis assay that was designed by Su *et al* (10). The platform involves 2 methods: A screen (SNaPShot) that is based on the multiplex PCR, primer extension, and capillary electrophoresis of 38 somatic mutations in the eight genes and a PCR-based sizing assay that assessed *EGFR* exon 19 deletions, *EGFR* exon 20 insertions, and

HER2 exon 20 insertions. The Snapshot assay reagents were purchased from Applied Biosystems (Foster City, CA, USA), and performed as described previously (10).

Copy number analysis by quantitative PCR (qPCR). Copy number gains of *EGFR*, *HER2*, and *MET* genes were determined by qPCR with Power SYBR Green PCR Master Mix (Life Technologies), as previously reported (8,11). In brief, the *LINE-1* gene was used as a reference gene for each copy number analysis. The gene dosage of each target and reference gene was calculated by the standard curve method. Relative copy number of each sample was determined by comparing the ratio of the target gene to *LINE-1* in each sample with the ratio of these genes in human genomic DNA (Merck KGaA, Darmstadt, Germany).

Copy number loss of the *PI6* and *NF2* genes in the genomic DNA of MPM cells was analyzed by qPCR and determined by the comparative threshold cycle method using the *RPS6* gene as a control and the genomic DNA of MeT-5A, which are human pleural mesothelial cells, as a reference, as described previously (12). In the comparative threshold cycle method, a calculated value of 1.0 indicates no deletion, a value of 0.5 indicates a one-allele deletion, and a value of 0 indicates a two-allele deletion.

Methylation-specific PCR assay. Genomic DNA was subjected to bisulfite treatment with an Epitect Bisulfite Kit (Qiagen Inc.), according to the manufacturer's protocol. The DNA methylation status of *PI6*, *RASSF1A*, and miR-34s was examined by bisulfite genomic sequencing and methylation-specific PCR, as previously reported (13).

MiR-34s expression analysis with reverse transcription-quantitative PCR (RT-qPCR). MicroRNA were isolated using TaqMan MicroRNA Cells-to-CT Kit (Life Technologies), and reverse transcription was conducted using TaqMan MicroRNA Reverse Transcriptional Kit system (Life Technologies) and TaqMan primers for each miR as to the manufacturer's instructions. The primer and probe sets were purchased from Life Technologies. PCR amplification was conducted on an ABI StepOne Real-Time PCR Instrument (Life Technologies), and gene expression was calculated with the comparative Cq method. To quantify the relative changes in the gene expression, the $\Delta\Delta Cq$ method was used, and the reactions were normalized to miR-374 expression level. As miR-34b/c was partially methylated in normal mesothelial cells (MeT-5A), normal bronchial cells (HBECK-5KT) were used as a reference for each analysis of miR-34s expression. miR-34b/c expression values were relative expression values that were compared to those of HBECK-5KT, which was defined as 100.

Western blotting. Preparation of total cell lysates and western blotting were performed as described previously (8). The primary antibodies that were used for western blotting were as follows: rabbit monoclonal anti-E-cadherin, anti-N-cadherin, and anti-vimentin antibody from Cell Signaling Technology, Inc. (Danvers, MA) and rabbit polyclonal anti-NF2 and mouse monoclonal anti-p16 antibody from Santa Cruz Biotechnology, Inc. (Santa Cruz, CA). Mouse monoclonal anti-actin antibody, which was used as an equal loading control, was purchased

from Merck KGaA. The following secondary antibodies were used: horseradish peroxidase-conjugated goat anti-rabbit or anti-mouse IgG (Santa Cruz Biotechnology, Inc.). To detect specific signals, the membranes were examined with an ECL Prime Western Blotting Detection System (GE Healthcare Life Sciences, Chalfont, UK).

Cell growth inhibition assay. The drugs were obtained from the following sources. The chemotherapeutic agents cisplatin and docetaxel were purchased from Wako Pure Chemical Industries, Ltd. (Osaka, Japan). Vinorelbine was purchased from Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd. (Tokyo, Japan). Pemetrexed was purchased from Eli Lilly Japan K.K. (Kobe, Japan). The histone deacetylase inhibitors Trichostatin A and Vorinostat were purchased from Sigma-Aldrich Co. LLC and Cayman Chemical Company (Ann Arbor, MI), respectively. The heat shock protein 90 inhibitors 17-dimethylaminoethylamino-17-demethoxygeldanamycin (17-DMAG) and NVP-AUY922 (AUY-922) were obtained from LC Laboratories (Woburn, MA) and Novartis (Nuremberg, Germany), respectively.

The sensitivities of the MPM cell lines to the drugs above were determined by a modified MTS assay with CellTiter® 96 Aqueous One Solution Reagent (Promega Corporation), as described previously (14). The anti-proliferative activities of each drug are presented as IC₅₀, which is the concentration of the drug required to inhibit cell proliferation by 50%.

Results

Establishment of the MPM cell lines. The 4 cell lines that were designated as YUMC8, YUMC44, YUMC63, and YUMC64 were established from pleural effusion or tumor tissue of Japanese patients with MPM by Dr Hirosoma Yamamoto. The patients' backgrounds and the immunocytochemical results of each cell line are summarized in Table I. Representative images of these cells stained with immunocytochemical staining are presented in Fig. 1. The cytological examinations and immunocytochemistry that were performed in the established cell lines demonstrated that all of the established cell lines were derived from MPM and that the immunocytochemical characteristics were concordant with those of each original specimen. In YUMC8 cells, the immunocytochemical staining for desmin in the original tissue was partially positive: Only some components of the tumor cells were stained positively. It is possible that the desmin-positive cells were not tumor cells but instead normal spindle mesothelial cells that were mixed in the tumor tissue. As for the histological subtypes, YUMC8 and YUMC44 cells were diagnosed as the sarcomatoid type, and YUMC63 and YUMC64 cells were diagnosed as the epithelioid type. The results of DNA fingerprinting revealed that each established cell line was unique, that there was no cross-contamination of cell lines, and that none of the cell lines were contaminated by mycoplasma (data not shown).

Profiling of the molecular characteristics of the established MPM cell lines. The genetic and epigenetic characteristics of several molecules were analyzed in each established cell line. *NF2* deletion was observed in YUMC44 cells, and *PI6* deletion was observed in YUMC44 and YUMC64 cells (Table II).

Table I. Characteristics and immunocytochemical findings of 4 established MPM cell lines.

Cell line name	YUMC8		YUMC44		YUMC63		YUMC64	
Sex	M		M		M		M	
Age	76		67		72		58	
Histological subtype	Sarcomatoid		Sarcomatoid		Epithelioid		Epithelioid	
Asbestos exposure	No		Yes		No		Yes	
Smoking status (pack/year)	90		10		100		120	
Origin of culture	Pleural effusion		Tumor		Pleural effusion		Pleural effusion	
Pretreatment at the time of primary culture	No		No		No		No	
Immunocytochemical profile	Cell line	Original tissue	Cell line	Original tissue	Cell line	Original tissue	Cell line	Original tissue
CAM5.2	+	ND	+	+	+	ND	+	ND
AE1/AE3	+	+	+	+	+	ND	+	ND
Calretinin	+	+	+	+	+	+	+	+
D2-40	-	ND	+	+	-	ND	-	+
CK5/6	ND	+	-	-	+	ND	-	+
WT-1	-	ND	-	-	+	ND	+	ND
HBME1	ND	-	ND	-	-	+	-	+
Thrombomodulin	ND	ND	ND	+	-	+	+	+
CEA	-	ND	-	-	-	-	-	ND
TTF-1	-	ND	-	-	-	ND	-	ND
BerEP4	ND	ND	ND	-	-	-	-	-
MOC31	ND	ND	-	-	-	-	+	-
Desmin	-	partially +	-	-	-	ND	-	ND
S-100	-	-	-	ND	ND	ND	ND	ND
α -SMA	-	-	-	ND	ND	ND	-	ND
GLUT1	ND	ND	ND	ND	+	ND	+	ND
p53	ND	ND	ND	ND	-	ND	+	ND

MPM, malignant pleural mesothelioma; M, male; F, female; ND, not done.

Table II. Genetic and epigenetic alterations in MPM cell lines.

Cell line	YUMC8	YUMC44	YUMC63	YUMC64	NCI-H28	NCI-H290	NCI-H2052
Copy number change							
<i>NF2</i>	1.3	0	1.12	1.44	1.66	1.33	2.52
<i>p16</i>	1.57	0	1.7	0	0	0	0
<i>EGFR</i>	3.91	1.77	2.71	1.65	2.67	2.41	1.19
<i>HER2</i>	2.87	3.32	3.2	2.72	2.85	3.17	2.5
<i>MET</i>	2.35	2	2.62	1.67	0.97	1.72	1.1
Methylation							
<i>p16</i>	M	M	M/U	M	M	M	M
<i>RASSF1A</i>	M/U	U	M/U	M	U	M	M
<i>miR-34b/c</i>	M	U	U	M	M/U	M	M/U
Mutational status							
<i>EGFR</i>	WT	WT	WT	WT	WT	WT	WT
<i>KRAS</i>	WT	WT	WT	WT	WT	WT	WT
<i>HER2</i>	WT	WT	WT	WT	WT	WT	WT
<i>BRAF</i>	WT	WT	WT	WT	WT	WT	WT
<i>AKT1</i>	WT	WT	WT	WT	WT	WT	WT
<i>MEK1</i>	WT	WT	WT	WT	WT	WT	WT
<i>NRAS</i>	WT	WT	WT	WT	WT	WT	WT
<i>PIK3CA</i>	WT	WT	WT	WT	WT	WT	WT
<i>PTEN</i>	WT	WT	WT	WT	WT	WT	WT

M, methylated form; U, unmethylated form; WT, wild-type.

Table III. Sensitivity (IC₅₀ values) to various drugs in 4 MPM cell lines.

Cell line	YUMC8	YUMC44	YUMC63	YUMC64
Drugs				
Cisplatin	5.9±2.4	19.6±5.9	12.6±2.9	4.8±0.13
Pemetrexed	>100	>160	>160	>160
Vinorelbine	0.0078±0.0026	1.1±0.9	>10	0.020±0.016
NVP-AUY922	0.019±0.010	1.7±0.3	>10	3.2±2.0
17-DMAG	0.056±0.026	0.19±0.12	>10	4.3±2.5
Trichostatin A	0.060±0.012	0.20±0.04	0.15±0.05	0.18±0.01
Vorinostat	5.1±3.6	5.6±1.5	7.5±5.8	10.3±4.5

Values are represented as mean ± standard deviation.

As for methylation, *P16* was heavily methylated in YUMC8, YUMC44, and YUMC64 cells and partially methylated in YUMC63 cells. *RASSF1A* was heavily methylated in YUMC64 cells and partially methylated in YUMC8 and YUMC63 cells. *miR-34b/c* was heavily methylated in YUMC8 and YUMC64 cells, and *miR-34a* was partially methylated in YUMC8 and YUMC63 cells (Fig. 2).

The expression of *miR-34b* and *miR-34c* was examined with RT-qPCR. As *miR-34b/c* was partially methylated in normal mesothelial cells (MeT-5A), the expression levels of these *miRs* were examined in established MPM cells to those of normal bronchial cells (HBECK-5KT). In all of the MPM cell lines, including unmethylated cells (YUMC44

and YUMC63), the expression of *miR-34b/c* was suppressed (Fig. 3).

The copy number gains for *EGFR*, *HER2*, and *MET* were analyzed, which are often altered in non-small cell lung cancer (15). These genes were not amplified in the MPM cell lines that were established. Although the mutational statuses of *EGFR*, *KRAS*, *HER2*, *BRAF*, and *PIK3CA* were also studied, mutations were not detected in these genes (Table II). These results were consistent with those of previous reports regarding MPMs (16,17).

Western blotting revealed that E-cadherin was expressed in the epithelioid MPM cell lines (YUMC63 and YUMC64). N-cadherin and vimentin were expressed in all of the MPM

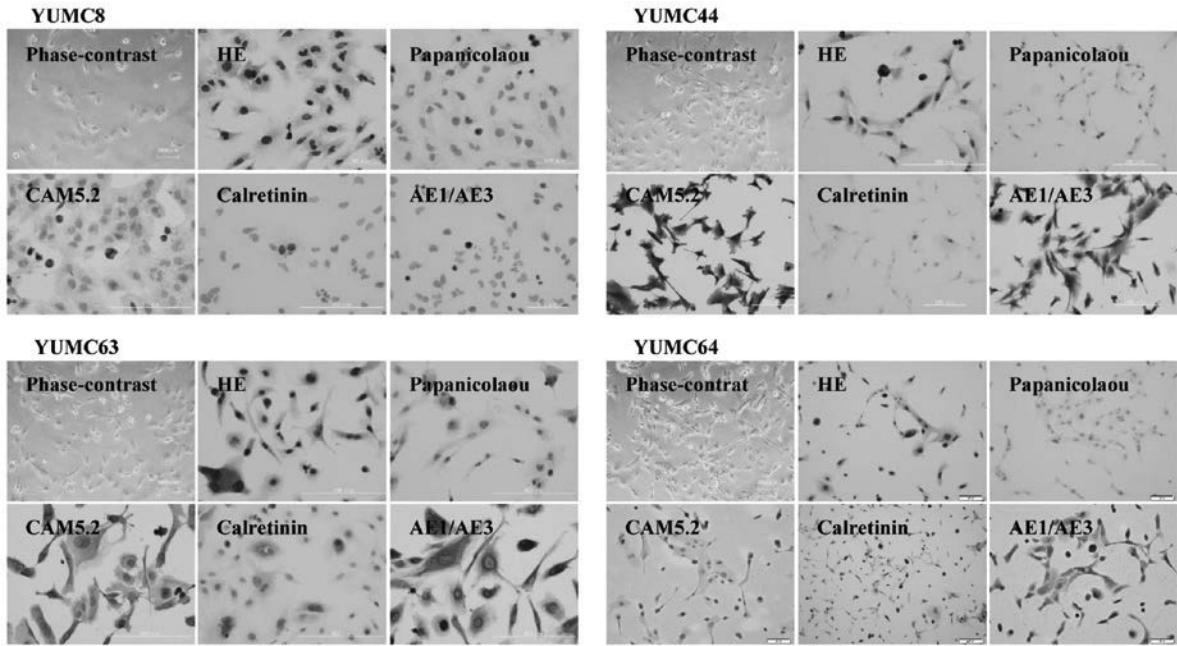


Figure 1. Representative images of the established malignant pleural mesothelioma (MPM) cell lines. Phase-contrast microscopic images of hematoxylin-eosin (HE), Papanicolaou, and immunocytochemical staining of CAM5.2, Calretinin, and AE1/AE3 of the YUMC8, YUMC44, YUMC63, and YUMC64 cells, respectively. Scale bar, 100 μ m.

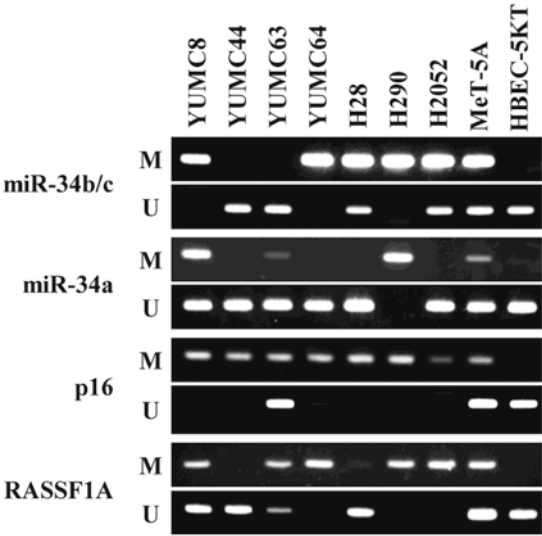


Figure 2. Methylation-specific polymerase chain reaction (PCR) assay of the MPM cell lines. M; methylated form, U; unmethylated form.

cell lines. NF2 was not expressed in YUMC44 cells. p16 was expressed only in YUMC63 cells (Fig. 4).

Association between the molecular characteristics and drug sensitivity. The drug sensitivities against various agents are presented as IC₅₀ in Table III. Associations between the drug sensitivities and the molecular profile were not observed in this study.

Discussion

In the current study, 4 MPM cell lines were newly established that consisted of 2 sarcomatoid and 2 epithelioid cell lines, and their immunocytochemical characteristics were concordant

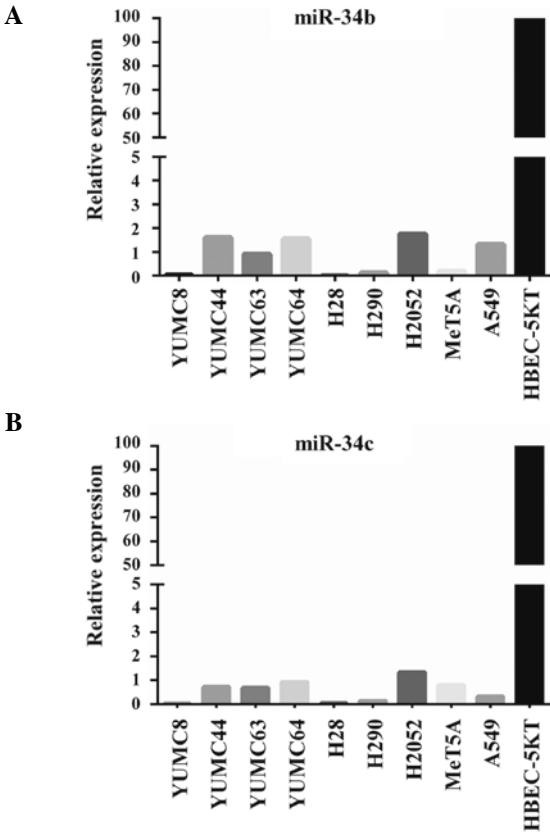


Figure 3. Relative expression levels of (A) miR-34b and (B) miR-34c. miR-34s expression values are relative expression values compared with those of normal bronchial cells (HBEC-5KT), which were defined as 100.

with those of the original tumors. Established tumor cell lines are useful for elucidating the molecular characteristics of the tumors that they are derived from, which results in substantial

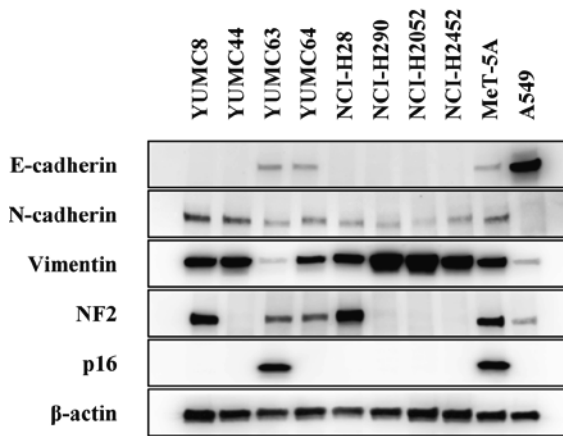


Figure 4. Protein expression profile of the established MPM cell lines. Whole cell lysates were subjected to western blotting with the antibodies indicated in this figure. Actin expression is shown for equal protein loading.

contributions to tumor translational research. For example, >200 lung cancer cell lines have been established and used for research, which has led to the discovery of intriguing properties that are linked with treatment, such as *EGFR*-activating mutations and *EML-ALK* fusion genes (9). In contrast, a relatively small number of MPM cell lines have been established compared with those for lung cancer (12,17), and the number of cell lines that have been deposited in publicly open banks is limited. Thus, we plan to deposit them with the molecular profiles that we determined in a public cell bank for the convenience of other researchers.

The molecular statuses of representative tumor-associated genes or proteins of these established cell lines. Among the examined molecules, the *P16^{INK4a}* gene, which is located at chromosome 9p21, is frequently deleted in MPM, and it has been demonstrated that its deletion results in the dysregulation of cell-cycle control through the Rb pathway and malignant transformation (18,19). In addition, the present authors have previously reported that DNA methylation of *P16* is another mechanism that leads to the loss of p16 expression (7). In the present study, *P16* deletion was observed in YUMC44 and YUMC64 cells, and *P16* was methylated completely in YUMC8, YUMC44, and YUMC64 cells and partially in YUMC63 cells. Both deletion and methylation were observed as the cause of the loss of protein expression.

The status of the other molecules, such as the methylation status of *RASSF1A* and *miR-34b/c*, the expression of *miR-34b/c*, the mutational status of 8 cancer-related genes and the expression of EMT markers, were similar to those of previous reports (6,8,17,20). The sensitivity of the cell lines to a number of therapeutic drugs and their associations with the molecular profile were examined, however no significant effects were observed. Taken together, the molecular characteristics of these cell lines appeared to be similar to those of previous reports, which indicated that the characteristics of the established cell lines were representative of MPM and thus they may be considered useful for studying the biological behavior of MPM.

To determine the anchorage-independent growth of the 4 established MPM cell lines, a soft agar assay was performed. However, a significant number of colonies were not detected

(data not shown). *In vivo* experiments of the tumorigenicity of the established MPM cell lines were not performed, because these cell lines did not demonstrate anchorage-independent growth.

In conclusion, novel MPM cell lines were established that were named YUMC8, YUMC44, YUMC63, and YUMC64. Since MPM cell lines are less established compared with other malignancies, these established cell lines are valuable for analyzing the molecular and biological characteristics of MPMs, which may lead to the development of novel therapeutic strategies.

Acknowledgements

The authors wish to thank Ms. Fumiko Isobe for her technical assistance. The present study was supported by a Grant-in-Aid for Scientific Research from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology of Japan (grant no. 22591566 to Dr Shinichi Toyooka).

References

- Robinson BW and Lake RA: Advances in malignant mesothelioma. *N Engl J Med* 353: 1591-1603, 2005.
- Spiras R, Heineman EF, Bernstein L, Beebe GW, Keehn RJ, Stark A, Harlow BL and Benichou J: Malignant mesothelioma: Attributable risk of asbestos exposure. *Occup Environ Med* 51: 804-811, 1994.
- Robinson BM: Malignant pleural mesothelioma: An epidemiological perspective. *Ann Cardiothorac Surg* 1: 491-496, 2012.
- Flores RM, Riedel E, Donington JS, Alago W, Ihekweazu U, Krug L, Rosenzweig K, Adusumilli PS, Carbone M and Pass HI: Frequency of use and predictors of cancer-directed surgery in the management of malignant pleural mesothelioma in a community-based (Surveillance, Epidemiology, and End Results [SEER]) population. *J Thorac Oncol* 5: 1649-1654, 2010.
- Sekido Y, Pass HI, Bader S, Mew DJ, Christman MF, Gazdar AF and Minna JD: Neurofibromatosis type 2 (NF2) gene is somatically mutated in mesothelioma but not in lung cancer. *Cancer Res* 55: 1227-1231, 1995.
- Toyooka S, Carbone M, Toyooka KO, Bocchetta M, Shivapurkar N, Minna JD and Gazdar AF: Progressive aberrant methylation of the *RASSF1A* gene in simian virus 40 infected human mesothelial cells. *Oncogene* 21: 4340-4344, 2002.
- Kobayashi N, Toyooka S, Yanai H, Soh J, Fujimoto N, Yamamoto H, Ichihara S, Kimura K, Ichimura K, Sano Y, *et al*: Frequent p16 inactivation by homozygous deletion or methylation is associated with a poor prognosis in Japanese patients with pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 62: 120-125, 2008.
- Kubo T, Toyooka S, Tsukuda K, Sakaguchi M, Fukazawa T, Soh J, Asano H, Ueno T, Muraoka T, Yamamoto H, *et al*: Epigenetic silencing of microRNA-34b/c plays an important role in the pathogenesis of malignant pleural mesothelioma. *Clin Cancer Res* 17: 4965-4974, 2011.
- Gazdar AF, Girard L, Lockwood WW, Lam WL and Minna JD: Lung cancer cell lines as tools for biomedical discovery and research. *J Natl Cancer Inst* 102: 1310-1321, 2010.
- Su Z, Dias-Santagata D, Duke M, Hutchinson K, Lin YL, Borger DR, Chung CH, Massion PP, Vnencak-Jones CL, Iafrate AJ and Pao W: A platform for rapid detection of multiple oncogenic mutations with relevance to targeted therapy in non-small-cell lung cancer. *J Mol Diagn* 13: 74-84, 2011.
- Soh J, Okumura N, Lockwood WW, Yamamoto H, Shigematsu H, Zhang W, Chari R, Shames DS, Tang X, MacAulay C, *et al*: Oncogene mutations, copy number gains and mutant allele specific imbalance (MASI) frequently occur together in tumor cells. *PLoS One* 4: e7464, 2009.
- Sato A, Torii I, Tao LH, Song M, Kondo N, Yoshikawa Y, Hashimoto-Tamaoki T, Hasegawa S, Nakano T and Tsujimura T: Establishment of a cell line from a Japanese patient useful for generating an in vivo model of malignant pleural mesothelioma. *Cancer Sci* 102: 648-655, 2011.
- Herman JG, Graff JR, Myöhänen S, Nelkin BD and Baylin SB: Methylation-specific PCR: A novel PCR assay for methylation status of CpG islands. *Proc Natl Acad Sci USA* 93: 9821-9826, 1996.

14. Shien K, Ueno T, Tsukuda K, Soh J, Suda K, Kubo T, Furukawa M, Muraoka T, Maki Y, Tanaka N, *et al*: Knockdown of the epidermal growth factor receptor gene to investigate its therapeutic potential for the treatment of non-small-cell lung cancers. *Clin Lung Cancer* 13: 488-493, 2012.
15. Zhang X and Chang A: Molecular predictors of EGFR-TKI sensitivity in advanced non-small cell lung cancer. *Int J Med Sci* 5: 209-217, 2008.
16. Taniguchi T, Karnan S, Fukui T, Yokoyama T, Tagawa H, Yokoi K, Ueda Y, Mitsudomi T, Horio Y, Hida T, *et al*: Genomic profiling of malignant pleural mesothelioma with array-based comparative genomic hybridization shows frequent non-random chromosomal alteration regions including JUN amplification on 1p32. *Cancer Sci* 98: 438-446, 2007.
17. Usami N, Fukui T, Kondo M, Taniguchi T, Yokoyama T, Mori S, Yokoi K, Horio Y, Shimokata K, Sekido Y and Hida T: Establishment and characterization of four malignant pleural mesothelioma cell lines from Japanese patients. *Cancer Sci* 97: 387-394, 2006.
18. Prins JB, Williamson KA, Kamp MM, Van Hezik EJ, Van der Kwast TH, Hagemeijer A and Versnel MA: The gene for the cyclin-dependent-kinase-4 inhibitor, CDKN2A, is preferentially deleted in malignant mesothelioma. *Int J Cancer* 75: 649-653, 1998.
19. Lee AY, Raz DJ, He B and Jablons DM: Update on the molecular biology of malignant mesothelioma. *Cancer* 109: 1454-1461, 2007.
20. Donniger H, Vos MD and Clark GJ: The RASSF1A tumor suppressor. *J Cell Sci* 120: 3163-3172, 2007.

Utility and pitfalls of immunohistochemistry in the differential diagnosis between epithelioid mesothelioma and poorly differentiated lung squamous cell carcinoma

Kei Kushitani,¹ Vishwa J Amatya,¹ Yasuko Okada,² Yuya Katayama,² Amany S Mawas,^{1,3} Yoshihiro Miyata,⁴ Morihito Okada,⁴ Kouki Inai,^{1,5} Takumi Kishimoto⁶ & Yukio Takeshima¹

¹Department of Pathology, Institute of Biomedical and Health Sciences, Hiroshima University, Hiroshima, Japan,

²Faculty of Medicine, Hiroshima University, Hiroshima, Japan, ³Department of Pathology and Clinical Pathology,

Faculty of Veterinary Medicine, South Valley University, Qena, Egypt, ⁴Department of Surgical Oncology, Research

Centre for Radiation Casualty Medicine, Research Institute for Radiation Biology and Medicine, Hiroshima University,

Hiroshima, Japan, ⁵Pathologic Diagnostic Centre, Inc., Hiroshima, Japan, and ⁶Department of Internal Medicine,

Okayama Rosai Hospital, Okayama, Japan

Date of submission 30 June 2016

Accepted for publication 30 August 2016

Published online Article Accepted 2 September 2016

Kushitani K, Amatya V J, Okada Y, Katayama Y, Mawas A S, Miyata Y, Okada M, Inai K, Kishimoto T & Takeshima Y

(2016) *Histopathology*. DOI: 10.1111/his.13073

Utility and pitfalls of immunohistochemistry in the differential diagnosis between epithelioid mesothelioma and poorly differentiated lung squamous cell carcinoma

Aims: The aims of this study were to clarify the usefulness of immunohistochemistry in the differential diagnosis of epithelioid mesothelioma with a solid growth pattern [solid epithelioid mesothelioma (SEM)] and poorly differentiated squamous cell carcinoma (PDSCC), and to confirm the validity of a specific type of antibody panel. Additionally, we aimed to clarify the pitfalls of immunohistochemical analyses.

Methods and results: Formalin-fixed paraffin-embedded specimens from 36 cases of SEM and 38 cases of PDSCC were immunohistochemically examined for calretinin, podoplanin (D2-40), Wilms' tumour gene product (WT1), cytokeratin (CK) 5/6, p40, p63, carcinoembryonic antigen (CEA), epithelial-related antigen (MOC31), claudin-4, thyroid transcription factor-1 (TTF-1), and napsin A. WT1 showed the highest diagnostic accuracy (85.1%) as a mesothelial marker, and CEA, p40 and claudin-4

showed higher diagnostic accuracies (95.9%, 94.6%, and 93.2%, respectively) as carcinoma markers. Calretinin (diagnostic accuracy: 75.7%), D2-40 (diagnostic accuracy: 67.6%), CK5/6 (diagnostic accuracy: 63.5%), TTF-1 (diagnostic accuracy: 55.4%) and napsin A (diagnostic accuracy: 52.7%) could not differentiate between SEM and PDSCC. Among these markers, the combination of calretinin and WT1 showed the highest diagnostic accuracy (86.5%) as a positive marker, and the combination of p40 and CEA showed the highest diagnostic accuracy (97.3%) as a negative marker. The combination of CEA and claudin-4 also showed relatively high diagnostic accuracy (94.6%) as a negative marker.

Conclusions: We recommend the combination of WT1 and calretinin as a positive marker, and the combination of CEA and claudin-4 as a negative marker, for differential diagnoses of SEM and PDSCC.

Keywords: calretinin, carcinoembryonic antigen, claudin-4, immunohistochemistry, mesothelioma, p40, squamous cell carcinoma, WT1 protein

Address for correspondence: Yukio Takeshima, MD, PhD, 1-2-3 Kasumi, Minami-ku, Hiroshima 734-8551, Japan. e-mail: ykotake@hiroshima-u.ac.jp

© 2016 John Wiley & Sons Ltd.

Introduction

Malignant mesothelioma (MM) is a rare, aggressive malignant neoplasm that most commonly arises from

pleural mesothelial cells. MM is correlated with occupational and environmental asbestos exposure.^{1–5} As the incidence of MM has increased in many countries, pathologists encounter this disease frequently. In Japan, the death toll from MM has been increasing since the 1990s, and it is predicted to peak in the 2030s.⁶

A diffuse pleurotropic growth pattern is characteristic of MM.^{7,8} However, a number of non-mesotheliomatous neoplasms showing diffuse pleurotropic growth patterns (described as ‘pseudomesotheliomatous growth’) have been reported, and most of these tumours are peripheral lung carcinomas.^{9–13} Although the majority of pseudomesotheliomatous lung carcinomas are adenocarcinomas (ACs), a few pseudomesotheliomatous pulmonary squamous cell carcinoma (SCC) cases have also been reported.¹⁴ Lately, the incidence of peripheral-type pulmonary SCC, but not central SCC, has been increasing.^{15,16} Thus, the chance of encountering ‘pseudomesotheliomatous’ SCCs might increase. Additionally, MM may occur as a localized mass similar to peripheral lung cancer and other pleural tumours; it is then classified as ‘localized MM’ according to the new World Health Organization (WHO) classification.⁷ Therefore, the histopathological differential diagnosis of MM and SCC will become crucial in the future.

Malignant mesotheliomas are divided into three major histological subtypes: epithelioid, sarcomatoid, and biphasic. Among these, epithelioid mesothelioma (EM) shows a wide range of histological and cytological patterns, such as papillary, tubular, solid, clear cell, deciduoid, rhabdoid, and pleomorphic.¹⁷ Poorly differentiated SCC (PDSCC) shows a nested, sheet-like or cord-like histological pattern, and lacks obvious keratinization and/or intercellular bridges in some parts of or throughout the tumour.¹⁸ Therefore, the differential diagnosis between EM showing a solid histological pattern [solid EM (SEM)] and PDSCC can be challenging with conventional light

microscopy (haematoxylin and eosin-stained specimen) alone.

The role of immunohistochemistry in distinguishing pleural EM from pulmonary AC has received much attention. Currently, many immunohistochemical markers are available for distinguishing pleural EM from pulmonary AC. Among these, calretinin, cytokeratin (CK) 5/6, podoplanin (D2-40) and Wilms’ tumour gene product (WT1) are regarded as the best positive markers for EM, and carcinoembryonic antigen (CEA), MOC31 [epithelial-related antigen (ERA)], Ber-EP4, BG-8, thyroid transcription factor-1 (TTF)-1, and napsin A are regarded as the best positive markers for lung AC.^{19–22}

However, there are only a few reports on the immunohistochemical differential diagnosis of EM and lung SCC. Ordonez *et al.* have reported the immunohistochemical analyses of 30 EMs showing a solid pattern and 30 pulmonary non-keratinizing SCCs, and have recommended the combination of two positive (WT1 and calretinin/mesothelin) and two negative (p63 and ERA) markers for differentiating EM from lung SCC.²³

Here, we examined 11 commercially available immunohistochemical markers in histological specimens of SEM and PDSCC obtained from Japanese cases. We aimed to evaluate the usefulness of immunohistochemistry in differentiating SEM from PDSCC, and to recommend the best antibody panel for use in pathological laboratories, after considering the pitfalls of immunohistochemical analyses.

Materials and methods

PATIENTS AND HISTOLOGICAL SAMPLES

We used formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) specimens from 36 patients with a definite histological diagnosis of SEM who had undergone pleural biopsy, pleurectomy/decortication, extrapleural pneumonectomy or autopsy between 2000 and 2014.

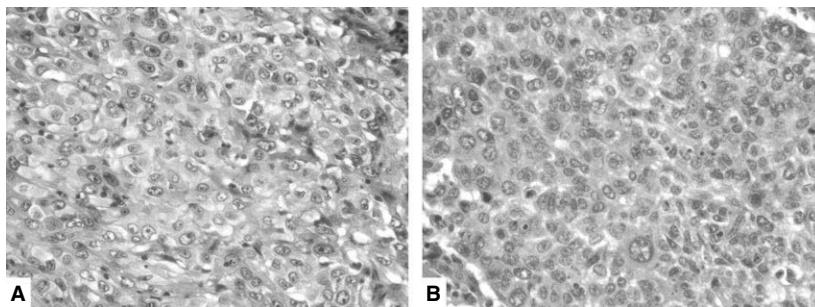


Figure 1. Representative histological images of solid epithelioid mesothelioma and poorly differentiated squamous cell carcinoma. (A) Solid epithelioid mesothelioma. (B) Poorly differentiated squamous cell carcinoma.

SEM was defined as 'EM consisting of mainly solid, sheet-like or cord-like proliferations of cuboidal or polygonal epithelioid cells' (Figure 1A). All SEM cases used in this study were comprehensively diagnosed according to a combination of clinical history (e.g. occupational asbestos exposure), radiographic examination (e.g. diffuse pleurotropic growth pattern, lack of intrapulmonary mass, or the presence of pleural plaques), and histopathological findings. In all cases, we performed immunohistochemical investigation with 15–20 markers, including the 11 markers examined in this study.

Formalin-fixed paraffin-embedded histological samples of the surgical specimens from 38 patients with a histological diagnosis of primary pulmonary PDSCC were obtained by surgical resection (wedge resection, segmentectomy, lobectomy, or pneumonectomy) from 2000 to 2014. PDSCC included keratinizing SCC with minimal squamous differentiation (keratinization and/or intercellular bridge) and non-keratinizing SCC, as defined in the WHO 2015 criteria (Figure 1B).²⁴ The samples were collected from the archives of the Department of Pathology at Hiroshima University. Among 38 PDSCCs that we examined, 34 were of the peripheral type, and four were of the central type. Ten cases showed invasion to the visceral pleura but not right through and exposed on the surface of the pleura, seven cases showed focal invasion to the parietal pleura or chest wall, and 21 cases were intrapulmonary lesions without pleural invasion. There was no case showing diffuse pleurotropic growth.

Each tumour specimen was reviewed by three pathologists (K.K., V.J.A., and Y.T.); all of the cases were rediagnosed on the basis of the currently accepted histological criteria.^{17,18}

This study was performed in accordance with the Ethics Guidelines for Human Genome/Gene Research enacted by the Japanese government for the collection of tissue specimens, and was approved by the institutional ethics review committee (Hiroshima University E-48).

IMMUNOHISTOCHEMICAL PROCEDURES

Immunohistochemical staining of sections from the FFPE tissue samples was performed with Ventana BenchMark GX (Roche Diagnostics, Basel, Switzerland), by use of the Ventana ultraView Universal DAB Detection Kit; the staining procedure is based on the indirect biotin-free system. Protocols involving heat induction-based or protease digestion-based antigen retrieval were performed as recommended by the

Table 1. Primary antibodies used in this study

Marker	Clone	Manufacturer	Dilution	Location of evaluation
Calretinin	SP65	Ventana	Prediluted	Nucleus
Podoplanin	D2-40	Nichirei Bioscience	Prediluted	Membrane
WT1	6F-H2	Ventana	Prediluted	Nucleus
CK5/6	D5/16 B4	Dako	1:25	Membrane and/or cytoplasm
p40	BC28	Biocare Medical	1:100	Nucleus
p63	DAK-p63	Dako	1:25	Nucleus
CEA	COL-1	Nichirei Bioscience	Prediluted	Membrane and/or cytoplasm
ERA	MOC31	Dako	1:25	Membrane
Claudin-4	3E2C1	Life Technologies	1:100	Membrane
TTF-1	SPT24	Nichirei Bioscience	Prediluted	Nucleus
Napsin A	MRQ-60	Ventana	Prediluted	Cytoplasm

CEA, carcinoembryonic antigen; CK, cytokeratin; ERA, epithelial-related antigen; TTF-1, thyroid transcription factor-1; WT1, Wilms' tumour gene product.

manufacturer, with some modifications. Table 1 shows the list of primary antibodies, clones, sources, and antibody dilutions.

Immunoreactivity was scored as either negative (no immunostaining) or positive. Cells showing nuclear staining for calretinin, WT1, p40, p63, and TTF-1, membranous staining for podoplanin, ERA, and claudin-4, cytoplasmic staining for napsin A or membranous and/or cytoplasmic staining for CK5/6 and CEA were regarded as 'positive'. The immunoreactivity grade was semiquantified as follows: 0, 0% positive cells or trace staining; 1+, 1–10% positive cells; 2+, 11–50% positive cells; and 3+, >51% positive cells.

EVALUATION OF UTILITY OF EACH MARKER AND COMBINATIONS OF TWO MARKERS

Sensitivity, specificity, positive predictive values (PPVs), negative predictive values (NPVs) and diagnostic accuracies were calculated for each marker and combination of two markers.

Results

IMMUNOREACTIVITY OF ANTIBODIES FOR SEM AND PDSCC

The detection rates of each antibody in SEM and PDSCC are shown in Table 2. Representative immunohistochemical staining images for SEM and PDSCC are shown in Figures 2 and 3, respectively. The staining pattern for each antibody for the two tumour types is described in the following paragraphs.

CALRETININ

Thirty-three of 36 SEMs (91.7%) and 15 of 38 PDSCCs (39.5%) were positive for calretinin. In SEMs, immunoreactivity was generally strong and diffuse (grade 3+). In contrast, in PDSCCs, the staining grade was distributed from 1+ to 3+ approximately equally.

D2-40

Thirty-five of 36 SEMs (97.2%) and 23 of 38 PDSCCs (60.5%) were positive for D2-40. In the majority of SEMs, immunoreactivity was strong and diffuse

(grade 3+), whereas the majority of PDSCCs showed a focal or multifocal positive pattern (grade 1+/2+).

WT1

Twenty-six of 36 SEMs (72.2%) were positive for WT1, with most of them showing grade 3+, whereas only one PDSCC (2.6%) was focally positive (grade 1+) for WT1.

CK5/6

Twenty-six of 36 (72.2%) of SEMs and 37 of 38 (97.4%) of PDSCCs were positive for CK5/6. For both tumours, the majority of cases showed diffuse and strong immunoreactivity (grade 3+).

p40

Only two SEMs (5.6%) were positive for p40, and staining was observed in an extremely confined area (grade 1+). In contrast, 36 of 38 PDSCCs (94.7%) were positive for p40, and most cases showed diffuse and strong immunoreactivity (grade 3+).

Table 2. Immunohistochemical findings for solid epithelioid mesothelioma (SEM) and poorly differentiated squamous cell carcinoma (PDSCC) for various antibodies

Marker	SEM, <i>n</i> (%)	SEM staining grade				PDSCC, <i>n</i> (%)	PDSCC staining grade			
		0	1+	2+	3+		0	1+	2+	3+
Calretinin	33/36 (91.7)	3	0	2	31	15/38 (39.5)	23	7	4	4
D2-40	35/36 (97.2)	1	3	2	30	23/38 (60.5)	15	5	12	6
WT1	26/36 (72.2)	10	5	3	18	1/38 (2.6)	37	1	0	0
CK5/6	26/36 (72.2)	10	5	6	15	37/38 (97.4)	1	2	6	29
p40	2/36 (5.6)	34	2	0	0	36/38 (94.7)	2	0	4	32
p63	6/36 (16.7)	30	5	0	1	37/38 (97.4)	1	1	2	34
CEA	0/36 (0)	36	0	0	0	35/38 (92.1)	3	14	13	8
ERA	12/36 (33.3)	24	8	3	1	34/38 (89.5)	4	5	11	18
Claudin-4	2/36 (5.6)	34	2	0	0	35/38 (92.1)	3	3	17	15
TTF-1	0/36 (0)	36	0	0	0	5/38 (13.2)	33	5	0	0
Napsin A	0/36 (0)	36	0	0	0	3/38 (7.9)	35	3	0	0

CEA, carcinoembryonic antigen; CK, cytokeratin; ERA, epithelial-related antigen; TTF-1, thyroid transcription factor-1; WT1, Wilms' tumour gene product.

The grade of immunoreactivity was semiquantified as follows: 0, 0% positive cells or trace staining; 1+, 1–10% positive cells; 2+, 11–50% positive cells; 3+, >51% positive cells.

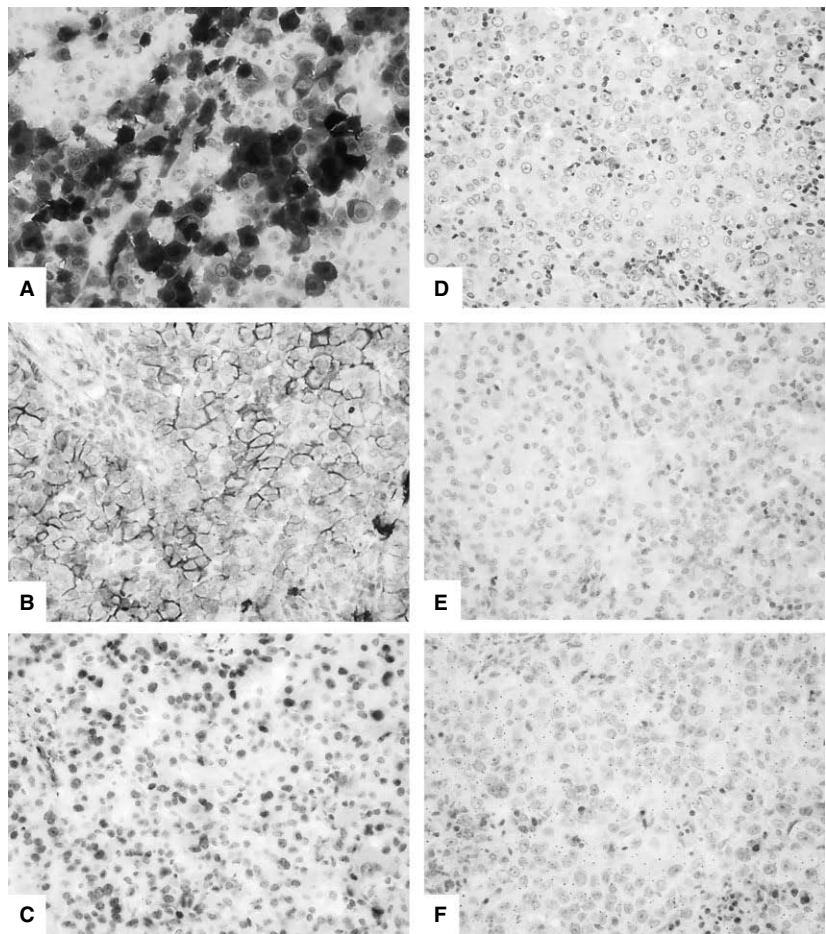


Figure 2. Representative immunohistochemical staining panel for solid epithelioid mesothelioma. The mesothelioma cells showed positivity for calretinin (nuclear) (A), D2-40 (membranous) (B), and Wilms' tumour gene product (nuclear) (C), but were negative for carcinoembryonic antigen (D), p40 (E), and claudin-4 (F).

P 63

Six of 36 SEMs (16.7%) were positive for p63, and most of them showed staining in an extremely confined area (grade 1+). However, one SEM showed diffuse and strong immunoreactivity (grade 3+). In contrast, 37 of 38 PDSCCs (97.4%) were positive for p63, and most of them showed diffuse and strong immunoreactivity (grade 3+).

CEA

None of the SEMs were positive CEA. In contrast, 92.1% of PDSCCs were positive for CEA. However, in the majority of the CEA-positive PDSCCs, staining was limited to $\leq 50\%$ of the tumour cells (grades 1+ and 2+).

ERA

Approximately 33.3% of SEMs and 89.5% of PDSCCs were positive for ERA. In the majority of the ERA-

positive SEMs, staining was limited to $\leq 50\%$ of the tumour cells (grades 1+ and 2+). In contrast, approximately half of the ERA-positive PDSCCs showed diffuse and strong immunoreactivity (grade 3+).

CLAUDIN-4

Only two SEMs (5.6%) were positive for claudin-4, and staining was observed in an extremely confined area (grade 1+). In contrast, 35 of 38 PDSCCs (92.1%) were positive for claudin-4, and, in most of them, staining was observed in $\geq 10\%$ of the tumour cells (grade 2+ or 3+).

TTF-1 AND NAPSIN A

None of the SEMs were positive for TTF-1 or napsin A; five PDSCCs that were positive for TTF-1 and three PDSCCs that were positive for napsin A showed focal immunoreactivity (grade 1+).

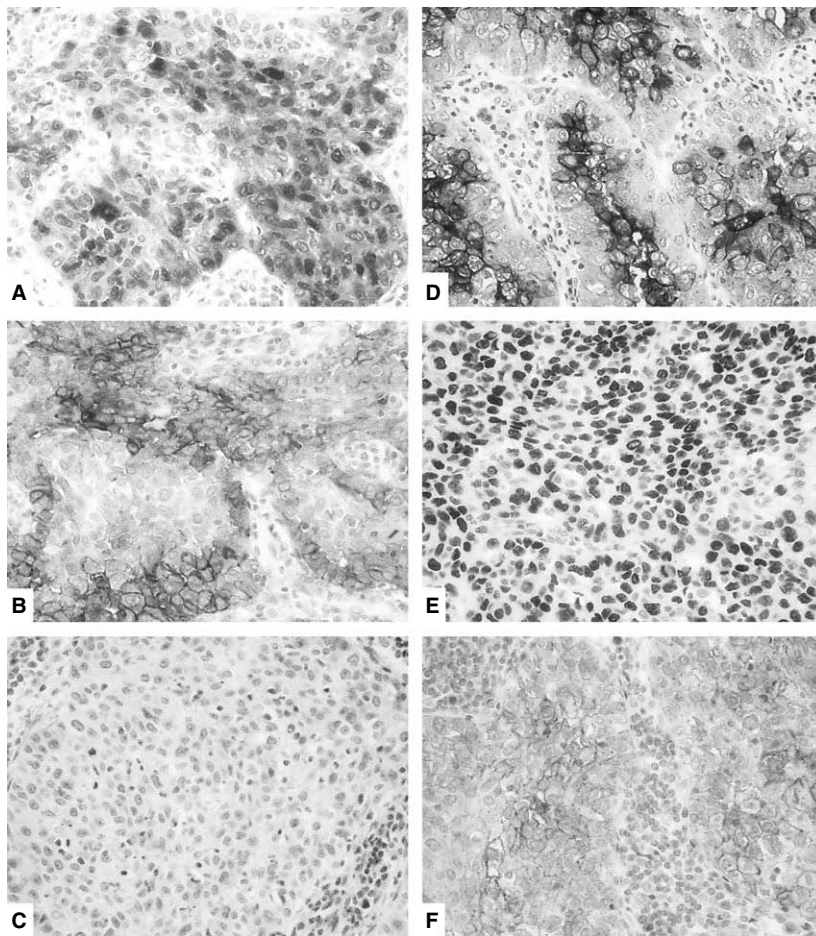


Figure 3. Representative immunohistochemical staining panel for poorly differentiated squamous cell carcinoma. The carcinoma cells were positive for calretinin (nuclear) (A), D2-40 (membranous) (B), carcinoembryonic antigen (cytoplasmic) (D), p40 (nuclear) (E), and claudin-4 (membranous) (F), but negative for Wilms' tumour gene product (C).

SENSITIVITY, SPECIFICITY, PPVS, NPVS AND DIAGNOSTIC ACCURACIES OF EACH ANTIBODY FOR DIFFERENTIAL DIAGNOSIS BETWEEN SEM AND PDSCC

The sensitivity, specificity, PPVs, NPVs and diagnostic accuracies of each marker and combination of two markers for the differential diagnosis between SEM and PDSCC are shown in Tables 3–5.

For SEM, WT1 as a positive marker and p40, p63, CEA and claudin-4 as negative markers showed relatively high diagnostic accuracy (>80%). Among the 11 antibodies evaluated, that for CEA showed the highest sensitivity, NPV and diagnostic accuracy (Table 3).

Among the combinations of two markers, the combination of calretinin and WT1 (both calretinin positivity and WT1 positivity) showed the highest specificity, PPV and diagnostic accuracy as a positive marker (Table 4), and the combination of p40 and CEA (both p40 negativity and CEA negativity)

showed the highest specificity, PPV and diagnostic accuracy as a negative marker (Table 5).

Discussion

Here, we used various commercially available markers to differentiate SEM with a solid growth pattern from PDSCC showing minimal or no keratinization, and attempted to identify the best antibody panel for differentiating SEM and PDSCC, with their pitfalls in interpretation. We found that WT1 had the highest diagnostic accuracy as a positive marker, and that CEA, p40, p63 and claudin-4 showed high diagnostic accuracies as negative markers (>90%).

Wilms' tumour gene product encodes a zinc-finger transcription factor that controls the expression of many growth factors and their receptors.²⁵ Nuclear immunoreactivity for WT1 has been reported in 43–100% of EMs,^{20–22,26} whereas it is negligibly expressed in pulmonary ACs and SCCs.^{20,21,23,27} In

Table 3. Sensitivity, specificity, positive predictive values (PPVs), negative predictive values (NPVs) and diagnostic accuracies of each antibody for the differential diagnosis between solid epithelioid mesothelioma and non-keratinizing squamous cell carcinoma

Immunohistochemical findings	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)	Diagnostic accuracy (%)
Calretinin-positive	91.7	60.5	68.8	88.5	75.7
D2-40-positive	97.2	39.5	60.3	93.8	67.6
WT1-positive	72.2	97.4	96.3	78.7	85.1
CK5/6-positive	72.2	2.6	41.3	9.1	36.5
p40-negative	94.4	94.7	94.4	94.7	94.6
p63-negative	83.3	97.4	96.8	86.0	90.5
CEA-negative	100	92.1	92.3	100	95.9
ERA-negative	66.7	89.5	85.7	73.9	78.4
Claudin-4-negative	94.4	92.1	91.9	94.6	93.2
TTF-1-negative	100	13.2	52.2	100	55.4
Napsin A-negative	100	7.9	50.7	100	52.7

CEA, carcinoembryonic antigen; CK, cytokeratin; WT1, TTF-1, thyroid transcription factor-1; Wilms' tumour gene product.

Table 4. Sensitivity, specificity, positive predictive values (PPVs), negative predictive values (NPVs) and diagnostic accuracies of combinations of two positive markers for the differential diagnosis between solid epithelioid mesothelioma and non-keratinizing squamous cell carcinoma

Combination of two markers	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV	NPV	Diagnostic accuracy
Calretinin-positive and D2-40-positive	88.9	73.7	76.2	87.5	81.1
Calretinin-positive or D2-40-positive	100	26.3	56.3	100	62.2
Calretinin-positive and WT1-positive	72.2	100	100	79.2	86.5
Calretinin-positive or WT1-positive	91.7	57.9	67.3	88	74.3
D2-40-positive and WT1-positive	72.2	97.4	96.3	78.7	85.1
D2-40-positive or WT1-positive	97.2	39.5	60.3	93.8	67.6

WT1, Wilms' tumour gene product.

this study, although the sensitivity of WT1 (72.2%) was the lowest among the positive markers, its high specificity (97.4%) and the fact that it showed the highest diagnostic accuracy (85.1%) among three positive markers (calretinin, D2-40, and WT1) for differentiating SEM from PDSCC led us to consider WT1 as the best positive marker. Previously, Ordonez *et al.* had reported WT1 positivity in 93% (28 of 30 cases) of the EMs studied.²³ In this study, 72.2% of EMs

tested positive for WT1, which is lower than the positivity percentage reported by Ordonez *et al.* Differences in the source of the primary antibody or staining system might explain this discrepancy. The positivity rate for WT1 in SEMs in this study was similar to that observed in our previous studies on EMs with a tubulopapillary pattern,^{20,21} indicating that the WT1 positivity rate is not different between tubulopapillary and solid EMs. Additionally, we

Table 5. Sensitivity, specificity, positive predictive values (PPVs), negative predictive values (NPVs) and diagnostic accuracies of combinations of two negative markers for the differential diagnosis between solid epithelioid mesothelioma and non-keratinizing squamous cell carcinoma

Combination of two markers	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)	Diagnostic accuracy (%)
p40-negative and CEA-negative	94.4	100	100	95	97.3
p40-negative or CEA-negative	100	86.8	87.8	100	93.2
p40-negative and claudin-4-negative	91.7	100	100	92.7	95.9
p40-negative or claudin-4-negative	100	86.8	87.8	100	93.2
CEA-negative and claudin-4-negative	94.4	94.7	94.4	94.7	94.6
CEA-negative or claudin-4-negative	100	89.5	90	100	94.6

CEA, carcinoembryonic antigen.

detected positivity in the endothelium of blood vessels in the same sections of SEM, which excludes the possibility of false-negative results.

Calretinin is a 29-kDa, calcium-binding protein involved in calcium signalling, and is strongly expressed in the neurons of the retina and sensory pathways.^{28,29} Immunoreactivity for calretinin has been reported in 55–100% of EM cases.²² In this study, calretinin showed relatively high sensitivity (91.7%) as a positive marker for SEM. However, the specificity (60.5%) and diagnostic accuracy (75.7%) were not sufficiently high, although the distribution of the reactive grade in PDSCC was lower than that in EM. Therefore, the utility of calretinin for differentiation between SEM and PDSCC is limited. However, the combination of calretinin and WT1 antibodies would be helpful for elevating the low sensitivity of WT1 (72.2%) for practical application and detection of mesothelial origin. D2-40 is not useful for differentiating SEM from PDSCC; although D2-40 showed the highest sensitivity (97.2%) as a positive marker for SEM, its specificity (39.5%) and diagnostic accuracy (67.6%) were the lowest among the three positive markers for mesothelioma (calretinin, D2-40, and WT1).

p40 (Δ Np63), a non-transactivating isoform of p63, is a squamous/basal-type biomarker.³⁰ p63 and p40 are expressed in most SCCs, but are rarely expressed in EMs; p40 shows higher sensitivity and specificity than p63.^{30,31} In addition, Bishop *et al.* reported that p63 was expressed in various proportions of ACs and large-cell lymphomas, and p40 showed much higher specificity for SCC.³² In this study, both p40 and p63 showed high sensitivity, specificity, and diagnostic accuracy, but the

sensitivity and diagnostic accuracy of p40 were higher than those of p63, suggesting that p40 is a useful negative marker for distinguishing SEM from PDSCC. However, a small number of EMs showed positivity for p40 and/or p63 (most cases were graded as 1+); this phenomenon must be kept in mind when p40 is used in practical pathological diagnosis.

Claudin-4 is a major component of tight junctions, and is widely expressed in most epithelial and carcinoma cells.^{33–35} Membranous immunoreactivity for claudin-4 has been reported in 88–100% of carcinomas of various origins and in 0–29% of EMs.^{33,34,36,37} Therefore, claudin-4 is considered to be a useful immunohistochemical marker for distinguishing EM from various carcinomas. In this study, claudin-4 showed high sensitivity (94.4%), specificity (92.1%), and diagnostic accuracy (93.2%), implying that claudin-4 is a useful negative marker for distinguishing SEM from PDSCC.

Carcinoembryonic antigen was the first accepted immunohistochemical marker for differentiating EM from lung AC;³⁸ because of its high sensitivity and specificity, it is still considered to be one of the best markers.³⁹ Ordonez reported that CEA is also useful for differentiating EM from lung SCC.²³ In this study, CEA showed the best sensitivity (100%) and diagnostic accuracy (95.9%) among all 11 evaluated markers, suggesting that CEA is the best negative marker for distinguishing SEM from PDSCC.

Ordonez *et al.* and the IMIG2012 update recommend MOC31 (ERA) as a negative marker (positivity rate: EM, 2–10%; SCC, 97–100%).^{17,23} However, on the basis of the results of the present study, we cannot recommend the use of MOC31 as a negative marker

(positivity rate: EM, 33.3; SCC, 89.5). This discrepancy may be attributable to the different clones of antibodies and differences in the antigen detection systems used.

The IMIG2012 guideline recommended consideration of two mesothelial and two carcinoma markers, on the basis of morphology at initial workup,¹⁷ and the new WHO classification recommends calretinin, CK5/6, WT1 and D2-40 as the best mesothelial markers.⁷ However, the choice of markers for differentiating SEM from poorly differentiated non-small cell carcinoma requires attention. Calretinin, D2-40 and CK5/6 are useful mesothelial markers for differentiating EM from AC. However, these markers are not useful for distinguishing SEM from PDSCC, because of their low sensitivity or specificity. Therefore, when two of these three markers are chosen as mesothelial markers, there is some possibility of misdiagnosing PDSCC as SEM. Similarly, although TTF-1 and napsin A are useful carcinoma markers for differentiating EM from pulmonary AC, they are not useful for differentiating EM from SCC. Therefore, the use of TTF-1 and napsin A as carcinoma markers may also lead to misdiagnosis of PDSCC as SEM.

In this study, the combination of calretinin and WT1 showed the highest diagnostic accuracy as a positive marker panel, and the combination of p40 and CEA showed the highest diagnostic accuracy (97.3%) as a negative marker panel. From these results, the combination of calretinin, WT1, p40 and CEA seems to be the best immunohistochemical marker panel for distinguishing SEM from PDSCC. However, when p40 is chosen as one of the carcinoma markers, there is some possibility of misdiagnosing solid AC as SEM, because p40 is rarely expressed in AC.^{30–32} In contrast, claudin-4 is widely expressed in both AC and SCC,^{33–35} and the diagnostic accuracy of the combination of CEA and claudin-4 (94.6%) was comparable to that of p40 and CEA (97.3%). On the basis of these considerations, claudin-4 should be used as a carcinoma marker instead of p40, in the histopathological differential diagnosis of pleural tumours consisting of solid, sheet-like or cord-like proliferations of epithelioid cells, which require differentiation from PDSCC or solid AC.

In conclusion, we conducted immunohistochemical analyses for differentiating SEM from PDSCC, using 11 commercially available antibodies. On the basis of our results, we recommend the use of a combination of WT1 and calretinin as a positive marker, and a combination of CEA and claudin-4 as a negative marker, to overcome the weaknesses of the individual markers to some extent. In the future, there should

be an emphasis on the identification and utilization of new markers, especially mesothelial-specific positive markers.

Conflicts of interest

The authors have no conflicts of interest to declare.

Author contributions

K. Inai, T. Kishimoto and Y. Takeshima designed the research study. K. Kushitani, Y. Miyata, M. Okada and Y. Takeshima contributed to the collection of cases. K. Kushitani, Y. Okada and Y. Katayama performed the research. K. Kushitani wrote the first draft of the manuscript. V. J. Amatya, A. S. Mawas and Y. Takeshima contributed to the final approval of the manuscript.

Acknowledgements

The authors thank the Technical Centre, Hiroshima University, for technical assistance, and thank Editage (www.editage.jp) for English-language editing. This study was funded in part by the Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare.

References

1. Gemba K, Fujimoto N, Aoe K *et al.* Treatment and survival analyses of malignant mesothelioma in Japan. *Acta Oncol.* 2013; **52**: 803–808.
2. Gemba K, Fujimoto N, Kato K *et al.* National survey of malignant mesothelioma and asbestos exposure in Japan. *Cancer Sci.* 2012; **103**: 483–490.
3. Prazakova S, Thomas PS, Sandrini A, Yates DH. Asbestos and the lung in the 21st century: an update. *Clin. Respir. J.* 2014; **8**: 1–10.
4. Robinson BW, Musk AW, Lake RA. Malignant mesothelioma. *Lancet* 2005; **366**: 397–408.
5. Roggli VL, Sharma A, Butnor KJ, Sporn T, Vollmer RT. Malignant mesothelioma and occupational exposure to asbestos: a clinicopathological correlation of 1445 cases. *Ultrastruct. Pathol.* 2002; **26**: 55–65.
6. Murayama T, Takahashi K, Natori Y, Kurumatani N. Estimation of future mortality from pleural malignant mesothelioma in Japan based on an age-cohort model. *Am. J. Ind. Med.* 2006; **49**: 1–7.
7. Galateau-Salle F, Churg A, Roggli V *et al.* Tumours of the pleura. In Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG eds. *World Health Organization classification of tumours of the lung, pleura, thymus and heart*. Lyon: IARC Press, 2015; 153–181.
8. Churg A, Cagle P, Roggli V. *Tumors of the serosal membranes*. Washington, DC: American Registry of Pathology, 2006; 147.

9. Harwood TR, Gracey DR, Yokoo H. Pseudomesotheliomatous carcinoma of the lung. A variant of peripheral lung cancer. *Am. J. Clin. Pathol.* 1976; **65**: 159–167.
10. Koss MN, Fleming M, Przygodzki RM, Sherrod A, Travis W, Hochholzer L. Adenocarcinoma simulating mesothelioma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 29 cases. *Ann. Diagn. Pathol.* 1998; **2**: 93–102.
11. Mayall FG, Gibbs AR. 'Pleural' and pulmonary carcinosarcomas. *J. Pathol.* 1992; **167**: 305–311.
12. Oka K, Otani S, Yoshimura T *et al.* Mucin-negative pseudomesotheliomatous adenocarcinoma of the lung: report of three cases. *Acta Oncol.* 1999; **38**: 1119–1121.
13. Shah IA, Salvatore JR, Kummet T, Gani OS, Wheeler LA. Pseudomesotheliomatous carcinoma involving pleura and peritoneum: a clinicopathologic and immunohistochemical study of three cases. *Ann. Diagn. Pathol.* 1999; **3**: 148–159.
14. Attanoos RL, Gibbs AR. 'Pseudomesotheliomatous' carcinomas of the pleura: a 10-year analysis of cases from the Environmental Lung Disease Research Group, Cardiff. *Histopathology* 2003; **43**: 444–452.
15. Funai K, Yokose T, Ishii G *et al.* Clinicopathologic characteristics of peripheral squamous cell carcinoma of the lung. *Am. J. Surg. Pathol.* 2003; **27**: 978–984.
16. Sakurai H, Asamura H, Watanabe S, Suzuki K, Tsuchiya R. Clinicopathologic features of peripheral squamous cell carcinoma of the lung. *Ann. Thorac. Surg.* 2004; **78**: 222–227.
17. Husain AN, Colby T, Ordonez N *et al.* Guidelines for pathologic diagnosis of malignant mesothelioma: 2012 update of the consensus statement from the International Mesothelioma Interest Group. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2013; **137**: 647–667.
18. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG *et al.* The 2015 World Health Organization classification of lung tumors: impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification. *J. Thorac. Oncol.* 2015; **10**: 1243–1260.
19. Galateau-Salle F, Churg A, Roggli V, Travis WD; World Health Organization Committee for Tumors of the Pleura. The 2015 World Health Organization classification of tumors of the pleura: advances since the 2004 classification. *J. Thorac. Oncol.* 2016; **11**: 142–154.
20. Kushitani K, Takeshima Y, Amatya VJ, Furonaka O, Sakatani A, Inai K. Immunohistochemical marker panels for distinguishing between epithelioid mesothelioma and lung adenocarcinoma. *Pathol. Int.* 2007; **57**: 190–199.
21. Amatya VJ, Takeshima Y, Kohno H *et al.* Caveolin-1 is a novel immunohistochemical marker to differentiate epithelioid mesothelioma from lung adenocarcinoma. *Histopathology* 2009; **55**: 10–19.
22. Ordonez NG. Application of immunohistochemistry in the diagnosis of epithelioid mesothelioma: a review and update. *Hum. Pathol.* 2013; **44**: 1–19.
23. Ordonez NG. The diagnostic utility of immunohistochemistry in distinguishing between epithelioid mesotheliomas and squamous carcinomas of the lung: a comparative study. *Mod. Pathol.* 2006; **19**: 417–428.
24. Tsao M-S, Brambilla E, Nicholson AG *et al.* Squamous cell carcinoma. In Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG eds. *World Health Organization classification of tumours of the lung, pleura, thymus and heart*. Lyon: IARC Press, 2015; 51–55.
25. Hohenstein P, Hastie ND. The many facets of the Wilms' tumour gene, WT1. *Hum. Mol. Genet.* 2006; **15**(Spec. No. 2): R196–R201.
26. Takeshima Y, Amatya VJ, Kushitani K, Inai K. A useful antibody panel for differential diagnosis between peritoneal mesothelioma and ovarian serous carcinoma in Japanese cases. *Am. J. Clin. Pathol.* 2008; **130**: 771–779.
27. Ordonez NG. The immunohistochemical diagnosis of mesothelioma: a comparative study of epithelioid mesothelioma and lung adenocarcinoma. *Am. J. Surg. Pathol.* 2003; **27**: 1031–1051.
28. Rogers JH. Calretinin: a gene for a novel calcium-binding protein expressed principally in neurons. *J. Cell Biol.* 1987; **105**: 1343–1353.
29. Doglioni C, Dei Tos AP, Laurino L *et al.* Calretinin: a novel immunocytochemical marker for mesothelioma. *Am. J. Surg. Pathol.* 1996; **20**: 1037–1046.
30. Pelosi G, Rossi G, Cavazza A *et al.* Deltanp63 (p40) distribution inside lung cancer: a driver biomarker approach to tumor characterization. *Int. J. Surg. Pathol.* 2013; **21**: 229–239.
31. Tatsumori T, Tsuta K, Masai K *et al.* P40 is the best marker for diagnosing pulmonary squamous cell carcinoma: comparison with p63, cytokeratin 5/6, desmocollin-3, and SOX2. *Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol.* 2014; **22**: 377–382.
32. Bishop JA, Teruya-Feldstein J, Westra WH, Pelosi G, Travis WD, Rekhman N. P40 (DeltaNp63) is superior to p63 for the diagnosis of pulmonary squamous cell carcinoma. *Mod. Pathol.* 2012; **25**: 405–415.
33. Facchetti F, Lonardi S, Gentili F *et al.* Claudin 4 identifies a wide spectrum of epithelial neoplasms and represents a very useful marker for carcinoma versus mesothelioma diagnosis in pleural and peritoneal biopsies and effusions. *Virchows Arch.* 2007; **451**: 669–680.
34. Soini Y, Kinnula V, Kahlos K, Paakko P. Claudins in differential diagnosis between mesothelioma and metastatic adenocarcinoma of the pleura. *J. Clin. Pathol.* 2006; **59**: 250–254.
35. Lodi C, Szabo E, Holczbauer A *et al.* Claudin-4 differentiates biliary tract cancers from hepatocellular carcinomas. *Mod. Pathol.* 2006; **19**: 460–469.
36. Lonardi S, Manera C, Marucci R, Santoro A, Lorenzi L, Facchetti F. Usefulness of claudin 4 in the cytological diagnosis of serosal effusions. *Diagn. Cytopathol.* 2011; **39**: 313–317.
37. Ordonez NG. Value of claudin-4 immunostaining in the diagnosis of mesothelioma. *Am. J. Clin. Pathol.* 2013; **139**: 611–619.
38. Wang NS, Huang SN, Gold P. Absence of carcinoembryonic antigen-like material in mesothelioma: an immunohistochemical differentiation from other lung cancers. *Cancer* 1979; **44**: 937–943.
39. Ordonez NG. What are the current best immunohistochemical markers for the diagnosis of epithelioid mesothelioma? A review and update *Hum. Pathol.* 2007; **38**: 1–16.

A phase II study of topotecan and cisplatin with sequential thoracic radiotherapy in elderly patients with small-cell lung cancer: Okayama Lung Cancer Study Group 0102

Toshio Kubo¹ · Keiichi Fujiwara² · Katsuyuki Hotta^{3,4} · Toshiaki Okada^{5,7} · Shoichi Kuyama^{6,7} · Shingo Harita⁷ · Takashi Ninomiya^{3,8} · Haruhito Kamei^{8,9} · Shinobu Hosokawa¹⁰ · Akihiro Bessho¹⁰ · Tadashi Maeda⁹ · Toshiyuki Kozuki¹¹ · Nobukazu Fujimoto¹² · Kiichiro Ninomiya³ · Mitsuhiro Takemoto^{13,14} · Susumu Kanazawa¹⁴ · Nagio Takigawa¹⁵ · Masahiro Tabata¹ · Mitsune Tanimoto¹⁶ · Hiroshi Ueoka^{7,9} · Katsuyuki Kiura³

Received: 16 June 2016 / Accepted: 11 August 2016 / Published online: 20 August 2016
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

Abstract

Purpose The treatment outcome in elderly patients with limited-disease small-cell lung cancer (LD-SCLC) remains poor. We carried out a phase II trial of split topotecan and cisplatin (TP) therapy and sequential thoracic radiotherapy for elderly LD-SCLC patients as a follow-up to our previous phase I trial.

Methods In total, 30 patients aged 76 years or older, with untreated LD-SCLC were enrolled. Four courses of topotecan (1.0 mg/m², days 1–3) and cisplatin (20 mg/m², days 1–3) were administered, followed by thoracic radiotherapy

(1.8 Gy/day, total of 45 Gy). The primary end point was the overall response rate (ORR).

Results The trial was terminated early with 22 patients because of slow accrual. Their median age was 79 years. The median number of courses of chemotherapy administered was three, and the actual completion rate of the entire treatment course was 41 %. The ORR was 68 % with a 95 % confidence interval of 47–89 % (15/22 cases). The median progression-free survival and overall survival were 9.1 and 22.2 months, respectively. The main toxicity was myelosuppression, with grades 3–4 neutropenia (96 %), thrombocytopenia (50 %), and febrile neutropenia (32 %).

Conclusions This regimen produced a favorable survival outcome, despite moderate-to-severe toxicity profiles.

Electronic supplementary material The online version of this article (doi:10.1007/s00280-016-3135-2) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ Katsuyuki Hotta
khotta@okayama-u.ac.jp

¹ Center for Clinical Oncology, Okayama University Hospital, Okayama, Japan

² Department of Respiratory Medicine, Okayama Medical Center, Okayama, Japan

³ Department of Respiratory Medicine, Okayama University Hospital, Okayama, Japan

⁴ Center for Innovative Clinical Medicine, Okayama University Hospital, 2-5-1 Shikata-cho, Kita-ku, Okayama 700-8558, Japan

⁵ Department of Respiratory Medicine, Fukuyama Medical Center, Fukuyama, Japan

⁶ Department of Respiratory Medicine, Iwakuni Medical Center, Iwakuni, Japan

⁷ Department of Respiratory Medicine, Chugoku Central Hospital, Fukuyama, Japan

⁸ Department of Clinical Oncology, Sumitomo Besshi Hospital, Niihama, Japan

⁹ Department of Medical Oncology, Yamaguchi-Ube Medical Center, Ube, Japan

¹⁰ Department of Respiratory Medicine, Japanese Red Cross Okayama Hospital, Okayama, Japan

¹¹ Department of Thoracic Oncology and Medicine, Shikoku Cancer Center, Matsuyama, Japan

¹² Department of Respiratory Medicine, Okayama Rosai Hospital, Okayama, Japan

¹³ Department of Radiotherapy, Japanese Red Cross Society Himeji Hospital, Himeji, Japan

¹⁴ Department of Radiology, Okayama University Hospital, Okayama, Japan

¹⁵ Department of General Internal Medicine 4, Kawasaki Medical School, Okayama, Japan

¹⁶ Department of Hematology and Oncology, Okayama University Hospital, Okayama, Japan

Further efforts are necessary to define an optimal regimen for elderly patients with limited SCLC.

Keywords Lung cancer · Elderly patient · Chemotherapy · Topotecan

Introduction

The standard treatment for patients with limited-disease small-cell lung cancer (LD-SCLC) is a combination of early concurrent twice-daily thoracic radiotherapy (TRT) and chemotherapy, consisting of etoposide (ETP) and cisplatin (CDDP) [1]. For extensive disease (ED)-SCLC, chemotherapy consisting of CDDP and ETP (PE) [2, 3] or CDDP and irinotecan (CPT-11) (PI) has widely been investigated [4].

However, elderly patients were excluded from these previous trials [4]. PE with early concurrent twice-daily TRT in elderly patients was effective, but highly toxic [5]. A combination of carboplatin and CPT-11 caused a high incidence of diarrhea (grade 2 or greater: 40 % [6]). Also, a combination of carboplatin and VP-16 is now often used for elderly patients [7], but no standard regimen has been established. Thus, there is ongoing need to further develop treatment strategies for the elderly.

Topotecan (TOP) is a promising drug for relapsed SCLC patients. TOP monotherapy produced better survival than best supportive care in a phase III trial [8]. In previously untreated SCLC patients, TOP monotherapy showed a 39 % overall response rate (ORR) [9]. Non-hematological toxicities were mild. In particular, diarrhea, which is the dose-limiting toxicity (DLT) of CPT-11, is reportedly rare [10, 11]. However, its utility in a first-line setting in the elderly remains unclear.

In a prior phase I trial, we demonstrated the safety profile of split TOP and CDDP (TP) therapy; the DLTs were febrile neutropenia (FN), persistent neutropenia, hyponatremia, and hepatic toxicity [12]. In that study, the ORR was 60 % in LD-SCLC patients and 55 % in ED-SCLC patients, with median survival times of 16.0 and 11.0 months, respectively. Based on these findings, we subsequently conducted a phase II trial of split TP therapy, with the primary end point of ORR and secondary end points of 1-year survival rate and toxicity.

Patients and methods

Eligibility

The eligibility criteria are listed in Supplemental Table 1. The baseline pretreatment evaluations included a complete

history, physical examination, laboratory tests, a chest radiograph, computed tomography (CT) scans of the chest and abdomen, bronchoscopy, magnetic resonance imaging of the brain, and a radionuclide bone scan, if medically indicated.

Written informed consent was obtained from each patient before any screening or inclusion procedure. This study was conducted in compliance with the principles of the Declaration of Helsinki. The protocol was approved by the institutional review board of each participating institution.

Treatment schedule

The dose and schedule of the investigational regimen were intended to be the same as in the phase I trial [12]. TOP (1 mg/m², days 1–3), diluted in 100 mL of physiological saline, was administered intravenously for 30 min on days 1–3. After completion of the TOP infusion, CDDP (20 mg/m², days 1–3), diluted in 300 mL of physiological saline, was administered intravenously over 1 h on the same days. The treatment was repeated every 3 weeks until PD or a maximum of four cycles. Each patient was pre-medicated with dexamethasone and 5-HT₃ inhibitor.

Initiation of the next cycle of chemotherapy was delayed until recovery of the white blood cell count to $\geq 3000/\text{mm}^3$, the neutrophil count to $\geq 1500/\text{mm}^3$, the platelet count to $\geq 10 \times 10^4/\text{mm}^3$, hemoglobin to ≥ 8.0 g/dL, and serum creatinine to ≤ 1.5 mg/dL. If grade 4 leukopenia, neutropenia, or FN was noted, the use of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) was permitted.

Patients with LD-SCLC received thoracic irradiation at a total of 45 Gy in 25 fractions after the completion of chemotherapy. Prophylactic cranial irradiation was not planned.

Assessments of toxicity and antitumor activity

All toxicities were graded according to National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (ver. 2). The standard Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (ver. 1) was used to evaluate responses. A CT scan to assess target and nontarget lesions was designed to be done every 3 weeks during treatment. After the planned treatment, a CT scan was done at least every 6 months.

Statistical considerations

The efficacy of this combination therapy was assessed separately for LD- and ED-SCLC. In the LD group, assuming that an ORR of 90 % in eligible patients would indicate potential utility, whereas a rate of 70 % would be the lower limit of interest, with $\alpha = 0.05$ and $1 - \beta = 0.8$, and the estimated accrual number was 30 patients. An interim

Table 1 Clinical demographics of the 22 patients with LD-SCLC

Age, years (median, range)	79 (76–84)
Gender (male/female)	19 (86 %)/3 (14 %)
Staging (I/II/IIIA/IIIB)	3 (14 %)/3 (14 %)/7 (32 %)/9 (41 %)
ECOG PS (0–1/2)	20 (91 %)/2 (9 %)
Smoking (never/ever)	4 (18 %)/18 (82 %)
Median Charlson score (range)	3 (2–6)

LD-SCLC limited-disease small-cell lung cancer, *ECOG* Eastern Cooperative Oncology Group, *PS* performance status

analysis was preplanned, so that the regimen would be rejected if 19 or fewer of the first 23 patients had an objective response with Simon's minimax design. The primary end point would be considered to be met if 22 or more patients had an overall response at the final analysis.

In the ED group, assuming that an ORR of 85 % would indicate potential utility, whereas a rate of 60 % would be the lower limit of interest, with $\alpha = 0.05$ and $1 - \beta = 0.8$, and the estimated accrual number was 25 patients. This regimen would be rejected if three or fewer of the first five patients showed an objective response. The primary end point would be considered to be met if 18 or more patients had an overall response at the final analysis.

Results

Patient characteristics

Enrollment in this study began in December 2004. In the ED group, the trial was terminated at the time of the interim analysis for ED-SCLC (performed in 2007) because only

three of the first five patients had an objective response (Supplemental Table 2). Therefore, further investigations were not evaluated in ED group. For LD-SCLC patients, the trial was also terminated early with 22 of the planned 30 patients because of slow accrual. The demographics of the 22 patients are listed in Table 1. The median age was 79 years (range 76–84), and 86 % of the patients were male (19/3). Most patients were ever smokers (82 %) had a performance status of 0–1 (91 %) and had a median Charlson score of 3 (range 2–6). Treatment delivery is shown in Fig. 1. Ultimately, 9 of 22 (41 %) patients completed the planned treatment.

Efficacy

With an intention to treat analysis, the ORR was 68 % (15/22, 95 % confidence interval [CI] 47–89 %) with no complete response; this did not meet the primary end point. The disease control rate, defined as the percentage of patients with partial responses and stable disease, was 77 % (95 % CI 58–96 %; Table 2).

For the survival analysis, with a median follow-up time for surviving patients of 17.9 months, 19 (86 %) patients experienced disease progression or died. The median progression-free survival (PFS) was 9.1 (95 % CI 4.7–14.9) months (Fig. 2a), and the median overall survival (OS) was 22.2 (95 % CI 9.8–35.4) months (Fig. 2b). The 1-year survival rate was 72 % (95 % CI 49–87 %).

Toxicity

We assessed toxicity in 22 patients. The main grade 3 or 4 toxicities are listed in Table 3. The most common adverse event was neutropenia (96 %, 21/22), followed

Fig. 1 Study flow. *TRT* thoracic radiotherapy, *AE* adverse event, *MOF* multiple organ failure

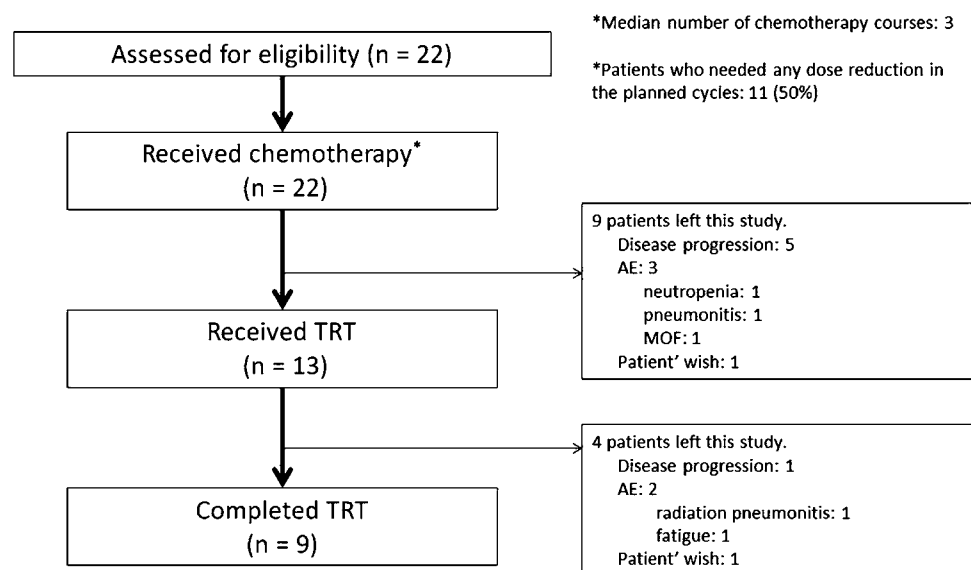
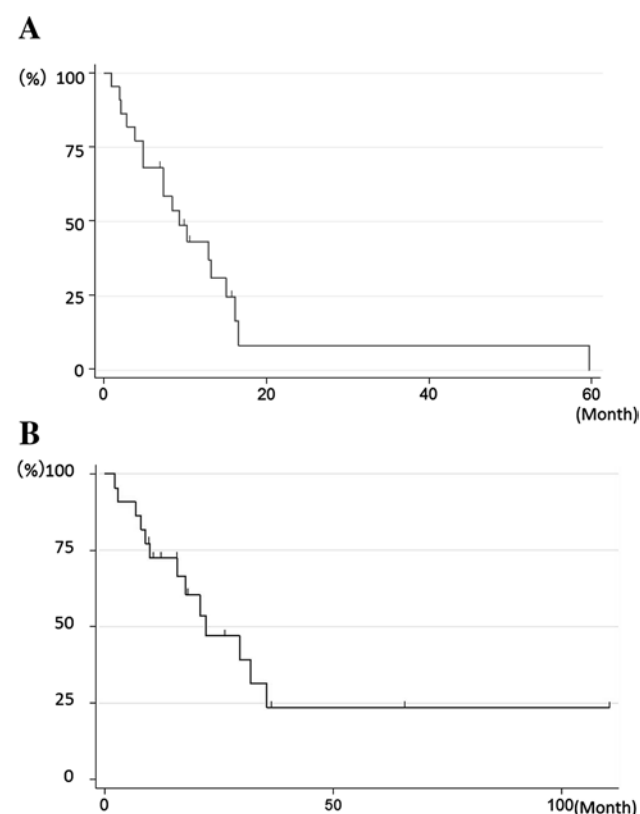


Table 2 Overall response rate ($n = 22$)

	No. of patients	%
Response rate	15	68
Disease control rate	17	77
Partial response	15	68
Complete response	0	0
Stable disease	2	9
Progressive disease	4	18
Not evaluated	1	4.5

Disease control rate was defined as the proportion of partial response, complete response, and stable disease

**Fig. 2** **a** Progression-free survival curve ($n = 22$). **b** Overall survival curve ($n = 22$)

by thrombocytopenia (50 %, 11/22), and anemia (36 %, 8/22). These hematological adverse events were tolerable with an appropriate treatment or dose reduction of the protocol treatment. Other common adverse events were FN (32 %, 7/22), pneumonitis (18 %, 4/22), and nausea (14 %, 3/22). One treatment-related death during cycle 4 was observed, due to multiple organ failure, followed by hepatotoxicity.

Table 3 Adverse events ($n = 22$)

Toxicity	No. of patients			
Grades	Any grades	3	4	5
<i>Hematological</i>				
Neutropenia	22 (100 %)	5 (23 %)	16 (73 %)	0 (0 %)
Thrombocytopenia	18 (82 %)	7 (32 %)	4 (18 %)	0 (0 %)
Anemia	17 (77 %)	7 (32 %)	1 (4.5 %)	0 (0 %)
<i>Non-hematological</i>				
Febrile neutropenia	7 (32 %)	7 (32 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Creatinine elevation	5 (23 %)	1 (4.5 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
AST/ALT increased	10 (45.5 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (5 %)
Nausea/vomiting	12 (54 %)	3 (13 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Diarrhea	6 (27 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Esophagitis	8 (36 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Pneumonitis	11 (50 %)	4 (18 %)	0 (0 %)	0 (0 %)

Subsequent treatments

At the time of the analysis, 17 (77 %) patients showed recurrence, 7 (41 %) developed distant metastases, 8 (47 %) had loco-regional disease, and 2 (12 %) developed both loco-regional disease and distant metastases. Brain metastases were observed in 2 patients (12 %). Of the 17 patients, 13 (76 %) received subsequent treatment (Table 4).

Response and survival stratified by clinical factors

The efficacy stratified by several clinical factors is shown in Supplemental Table 3. No significant difference in ORR or survival time was evident between the groups.

Discussion

We conducted a phase II trial of split TP therapy in elderly SCLC patients. In the ED group, the ORR was 68 %, which did not meet the primary end point. The survival outcome was somewhat favorable with a median PFS time of 9.1 months and median OS of 22.2 months, but moderate-to-severe toxicities were observed with one treatment-related death, leading to a low completion rate of the whole treatment (41 %).

Regarding ORR (the primary end point), it did not satisfy the preplanned criterion. Although this study was terminated early, the registered number of 22 patients was sufficient to determine whether the ORR did meet the end point in the interim analysis. The ORR of 68 % in this

Table 4 Subsequent treatments ($n = 17$)

Chemotherapy	7 (41 %)
CBDCA + ETP	4
CPT-11 + AMR	1
ETP	1
AMR	1
Chemotherapy + TRT	4 (24 %)
AMR followed by TRT	2
CBDCA + ETP followed by TRT	1
ETP + TRT	1
Palliative RT	2 (12 %)
Best supportive care	4 (24 %)

CBDCA carboplatin, ETP etoposide, CPT-11 irinotecan, AMR amrubicin, TRT thoracic radiotherapy, RT radiotherapy

phase II trial was consistent with our phase I trial result—2 of 3 (67 %) patients at the recommended dose responded to treatment [12]. This reproducibility suggests that the current negative result was attributable simply to the pre-defined statistical consideration that was too strict in this phase II trial, and, possibly, to the moderate-to-severe toxicity profile and low completion rate of the planned treatment.

The median survival time of 22.2 months was favorable. It was not inferior to those noted in previous trials (Supplemental Table 4) [6, 7, 13, 14]. This was partly attributable to the high proportion of subsequent treatment after progression. This might mean that TP therapy is a regimen that can easily be transitioned to a subsequent treatment. Another reason might be patient selection; in fact, the median Charlson score was 3, meaning that the patients who participated in this trial were in good general condition.

In terms of safety, the main toxicity was myelosuppression, especially neutropenia (Table 3). Thus, several of the toxicities that occurred with this regimen may be preventable using prophylactic PEGylated G-CSF administration. In fact, it can reduce the proportion of FN by 6–68 % [15, 16], and 6–22 % in elderly patients. In total, the toxicities were more severe than those in previous trials, although there was no severe diarrhea, which is an advantage of TOP versus CPT-11 (Supplemental Table 4). Of note, severe pneumonitis was observed in 4 (18 %) patients, while its severity in TOP and radiotherapy has rarely been reported. The reason for this high proportion is unclear, but it might be due to patient selection. Careful patient follow-up is needed with our regimen, even though there was no treatment-related death due to pneumonitis.

This study has several limitations. The time period of accrual was too long, and factors other than the investigational regimen itself potentially affected the outcome, including the starting situation and any change in

supportive care. Unfortunately, we could not obtain information about the actual number of patients who underwent a positron emission tomography scan. Also, we did not have detailed information as to how large the volume of lung receiving at least 20 Gy (V20) was and how the radiotherapy field was set in each patient, although these might have affected the efficacy, including PFS and OS. Thus, our results should be interpreted cautiously. Furthermore, we did not have any biomarker of this regimen for efficient patient selection, as is often the case with other cytotoxic agents.

In summary, split TP therapy and sequential thoracic radiation therapy did not meet the primary outcome criteria, with moderate-to-severe toxicities. The regimen is not useful and further efforts are necessary to define an optimal regimen for elderly patients with limited SCLC.

Acknowledgments We thank the patients and their families for participating in this trial. We also thank Yasunari Nakata, Masafumi Fujii, Hiroshi Date (Kyoto University Hospital), Masahiro Osawa, Daisuke Morichika, Tomoki Tamura (Okayama University Hospital), Hiromasa Takeda (Tsuyama Central Hospital), Nobuhiro Honda (Kawasaki Hospital), and Toshi Murakami (Japanese Red Cross Society Himeji Hospital), for cooperating in this trial. This study has been conducted with support from the Center for Innovative Clinical Medicine, Okayama University Hospital.

Author contributions TK, KH, and KN had full access to all of the data and take responsibility for the integrity of the data and accuracy of the data analysis. KF, NT, KH, and KK contributed to the study design. TK, KH, and KN contributed to data collection and analysis. All of the authors contributed to the writing of the manuscript and provided final approval of the version to be published.

Compliance with ethical standards

Conflict of interest K.H. has received honoraria from AstraZeneca, Eli Lilly Japan, Daiichi-Sankyo Pharmaceutical, Boehringer-Ingelheim, Nihon Kayaku, Taiho Pharmaceutical, and Chugai Pharmaceutical. KH also has received research funding from Eli Lilly Japan, MSD, and Chugai Pharmaceutical. J.S. has received honoraria from Pfizer, Eli Lilly, Taiho Pharmaceutical, Chugai Pharmaceutical, Boehringer-Ingelheim, AstraZeneca, and Kyowa Kirin. N.T. has received honoraria from Eli Lilly Japan, AstraZeneca, Daiichi-Sankyo Pharmaceutical, Chugai Pharmaceutical, Taiho Pharmaceutical, Pfizer Japan Inc, and Boehringer-Ingelheim in Japan. K.K. has received honoraria from Eli Lilly Japan, Nihon Kayaku, AstraZeneca, Daiichi-Sankyo Pharmaceutical, Chugai Pharmaceutical, Taiho Pharmaceutical, and Sanofi-Aventis. The remaining authors have stated that they have no conflicts of interest.

References

1. Socinski MA, Bogart JA (2008) Limited-stage small-cell lung cancer: the current status of combined-modality therapy. *J Clin Oncol* 25:4137–4145
2. Roth BJ, Johnson DH, Einhorn LH, Schacter LP, Cherng NC, Cohen HJ, Crawford J, Randolph JA, Goodlow JL, Broun GO et al (1992) Randomized study of cyclophosphamide,

- doxorubicin, and vincristine versus etoposide and cisplatin versus alternation of these two regimens in extensive small-cell lung cancer: a phase III trial of the Southeastern Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 10:282–291
3. Fukuoka M, Furuse K, Saijo N, Nishiwaki Y, Ikegami H, Tamura T, Shimoyama M, Suemasu K (1991) Randomized trial of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine versus cisplatin and etoposide versus alternation of these regimens in small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 83:855–861
 4. Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, Negoro S, Sugiura T, Yokoyama A, Fukuoka M, Mori K, Watanabe K, Tamura T, Yamamoto S, Saijo N (2002) Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 346:85–91
 5. Okamoto K, Okamoto I, Takezawa K, Tachibana I, Fukuoka M, Nishimura Y, Nakagawa K (2010) Cisplatin and etoposide chemotherapy combined with early concurrent twice-daily thoracic radiotherapy for limited-disease small cell lung cancer in elderly patients. *Jpn J Clin Oncol* 40:54–59
 6. Murata Y, Hirose T, Yamaoka T, Shirai T, Okuda K, Sugiyama T, Kusumoto S, Nakashima M, Ohmori T, Adachi M (2011) Phase II trial of the combination of carboplatin and irinotecan in elderly patients with small-cell lung cancer. *Eur J Cancer* 47:1336–1342
 7. Okamoto H, Watanabe K, Nishiwaki Y, Mori K, Kurita Y, Hayashi I, Masutani M, Nakata K, Tsuchiya S, Isobe H, Saijo N (1999) Phase II study of area under the plasma-concentration-versus-time curve-based carboplatin plus standard-dose intravenous etoposide in elderly patients with small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 17:3540–3545
 8. O'Brien ME, Ciuleanu TE, Tsekov H, Shparyk Y, Cuceviá B, Juhasz G, Thatcher N, Ross GA, Dane GC, Crofts T (2006) Phase III trial comparing supportive care alone with supportive care with oral topotecan in patients with relapsed small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 24:5441–5447
 9. Schiller JH, Kim K, Hutson P, DeVore R, Glick J, Stewart J, Johnson D (1996) Phase II study of topotecan in patients with extensive-stage small-cell carcinoma of the lung: an Eastern Cooperative Oncology Group Trial. *J Clin Oncol* 14:2345–2352
 10. Masuda N, Fukuoka M, Kusunoki Y, Matsui K, Takifuji N, Kudoh S, Negoro S, Nishioka M, Nakagawa K, Takada M (1992) CPT-11: a new derivative of camptothecin for the treatment of refractory or relapsed small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 10:1225–1229
 11. Negoro S, Fukuoka M, Masuda N, Takada M, Kusunoki Y, Matsui K, Takifuji N, Kudoh S, Niitani H, Taguchi T (1991) Phase I study of weekly intravenous infusions of CPT-11, a new derivative of camptothecin, in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 83:1164–1168
 12. Fujiwara K, Ueoka H, Kiura K, Tabata M, Takigawa N, Hotta K, Umemura S, Sugimoto K, Shibayama T, Kamei H, Harita S, Okimoto N, Tanimoto M (2006) A phase I study of 3-day topotecan and cisplatin in elderly patients with small-cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 57:755–760
 13. Inoue A, Ishimoto O, Fukumoto S, Usui K, Suzuki T, Yokouchi H, Maemondo M, Kanbe M, Ogura S, Harada T, Oizumi S, Harada M, Sugawara S, Fukuhara T, Nukiwa T (2009) A phase II study of amrubicin combined with carboplatin for elderly patients with small-cell lung cancer: North Japan Lung Cancer Study Group Trial 0405. *Ann Oncol* 21:800–803
 14. Tada A, Ueoka H, Kiura K, Tabata M, Takemoto M, Yamane H, Hiyama J, Aoe K, Shibayama T, Kamei H, Kawahara S, Harita S, Sato T, Kobayashi M, Eguchi K, Hiraki S, Hiraki Y, Tanimoto M (2002) Combination chemotherapy with carboplatin and etoposide for elderly patients aged 76 years or older with small cell lung cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 29:751–756
 15. Kosaka Y, Rai Y, Masuda N, Takano T, Saeki T, Nakamura S, Shimazaki R, Ito Y, Tokuda Y, Tamura K (2015) Phase III placebo-controlled, double-blind, randomized trial of pegfilgrastim to reduce the risk of febrile neutropenia in breast cancer patients receiving docetaxel/cyclophosphamide chemotherapy. *Support Care Cancer* 23:1137–1143
 16. Balducci L, Al-Halawani H, Charu V, Tam J, Shahin S, Dreiling L, Ershler WB (2007) Elderly cancer patients receiving chemotherapy benefit from first-cycle pegfilgrastim. *Oncologist* 12:1416–1424

労災疾病臨床研究事業費補助金

胸膜中皮腫に対する新規治療法の臨床導入に関する研究

平成 28 年度 総括・分担研究報告書

平成 29 年 3 月 31 日発行

発行：研究代表者 藤本 伸一

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