

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 29 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 藤本 伸一

平成 30（2018）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	15
研究代表者 藤本 伸一 岡山労災病院 腫瘍内科部長／呼吸器内科第二部長	
研究分担者 尾 瀬 功 愛知県がんセンター研究所 遺伝子医療研究部 主任研究員	
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 放射線医学（画像診断 2） 教授	
研究分担者 岸本 卓巳 岡山労災病院 副院長	
研究協力者 上月 稔幸 四国がんセンター 呼吸器内科 臨床試験支援室長	
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	
（資料 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、ペメトレキセド及びニボルマブ併用化学療法の第 II 相試験 本治験実施計画の概要	
2. 胸膜中皮腫における患者の Quality of Life (QOL) 調査に関する研究	33
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 尾 瀬 功 愛知県がんセンター研究所 遺伝子医療研究部 主任研究員	
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 放射線医学（画像診断 2） 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	
研究協力者 上月 稔幸 四国がんセンター 呼吸器内科 臨床試験支援室長	
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 2）患者さんご家族のための胸膜中皮腫ハンドブック 第 2 版	

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	53
---------------------------	----

IV. 研究成果の刊行物・別刷	55
-----------------------	----

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。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、治験を開始した。

また悪性胸膜中皮腫患者の Quality of Life (QOL) は損なわれているものと思われるが我が国における現状を調査した報告はない。全国のがん診療施設及び患者会を通じて中皮腫患者に QOL 調査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ため、中皮腫患者や家族に適切な情報を提供するツールとして患者と家族向けのハンドブックを作成した。

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
遺伝子医療研究部 主任研究員
加藤 勝也：川崎医科大学 放射線医学(画像
診断2) 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
野上 尚之：四国がんセンター 呼吸器内科
外来部長
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

上月 稔幸：四国がんセンター 呼吸器内科
臨床試験支援室長
宮本 洋輔：岡山労災病院 呼吸器内科 医師
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

A. 研究目的

胸膜中皮腫に対する新たな治療法として、「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（以下本治験）として行う。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に対し、初回化学療法として、シスプラチン (75 mg/m²)、ペメトレキセド (500 mg/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及び安全性を多角的に検討する。

また中皮腫患者の QOL に関連して、我が国における中皮腫患者が抱える問題点を抽出する目的で横断的な調査を行った。

B. 研究方法

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。主目的は、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 (75 mg/m²)、ペメトレキセド (500 mg/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、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。実施可能性を考慮し、症例数は18例と設定した。

また中皮腫と診断された患者を対象としQOL調査(以下本調査)を行った。本調査ではEORTC (The European Organization for Research and Treatment of Cancer) QLQ-C30と、CoQoLo (Comprehensive Quality of Life Outcome inventory)を用いた。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施設に協力を依頼し、65施設から承諾を得た。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。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。

C. 研究結果

2018年1月より本治験を開始しており症例集積中である。2018年中に症例を集積する予定であり、2019年6月まで観察する。

また本調査では、133人の中皮腫患者より回答を得た。QOLスコアの解析結果については、昨年度の本研究報告書内で報告しており、現在英文誌に投稿し、掲載済である。

本調査の結果、患者及び家族からさまざまな要望が挙げられたが、それらを通じ患者や家族における、中皮腫に関する情報が不足していると考えられたため、適切な情報を提供するための患者と家族向けのハンドブックを開発した。2016年度に開発した初版を国内に幅広く頒布し、患者、家族、遺族、医療関係者より意見を募ったところ、有用性が高く評価された一方で、改善のための要望が挙げられた。そこで、それらの要望をできるだけ取り入れて内容を改訂し、ハンドブックを完成させた。

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とメダレックス社(現、ブリストル・マイヤーズ スクイブ社)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る。悪性胸膜中皮腫に対しても、ニボルマブを用いた探索的試験が進行中である。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する。また本治験は、悪性胸膜中皮腫に対する内科的治療において、医薬品の臨床試験に関する基準 (Good Clinical Practice, GCP) に準拠する国内で初めての医師主導の臨床試験であり、今後の新規治療法の開発において極めて重要である。

また本研究では中皮腫患者および家族のQOLの向上のため、まず横断的調査を行い、その結果に基づき現時点でこれらの患者の要望に応える方策として患者と家族向けのハンドブックを開発した。ハンドブックはおおむね好意的に受け止められており、「患者向けの中皮腫に関する情報提供」との当初の目的は、ある程度達成されたものと思われる。今後はさらなる頒布の方法や、インターネットを介した頒布方法などを確立する必要がある。

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開始した。

中皮腫患者を対象とした横断的なQOL調査を行い、中皮腫患者や家族に適切な情報を提供するツールとして患者と家族向けのハンドブックを作成した。

F. 健康危険情報

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

(藤本)

- 1) Nagamatsu Y, Oze I, Aoe K, Hotta K, Kato K, Nakagawa J, Hara K, Kishimoto T, Fujimoto N. Quality of life of survivors with malignant pleural mesothelioma in Japan: a cross sectional study. BMC Cancer (2018)18:350
- 2) Iga N, Nishi H, Fujimoto N, Kishimoto T. Clinical features of secondary spontaneous pneumothorax complicated with silicosis. Respir Investig. 2018 Mar;56(2):144-149. doi: 10.1016/j.resinv.2017.11.007. Epub 2018 Mar 1.
- 3) 野村伽奈子、亀谷友理恵、原桂子、中川淳子、池元友子、菊地馨、岸本卓巳、藤本伸二。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。日職災医誌(in press)
- 4) Takada K, Fujimoto N, Ozeki T, Nishimura J, Miyamoto Y, Asano M, Fuchimoto Y, Wada S, Ozaki S, Igawa T, Sonobe H, Kishimoto T. Small-intestinal intussusception in an adult. J clin Pathol (in press)
- 5) Kato K, Gemba K, Ashizawa K, Arakawa H, Honda S, Noguchi N, Honda S, Fujimoto N, Kishimoto T. Low-dose chest computed tomography screening of subjects exposed to asbestos. Eur J Radiol 101:124-128, 2018.
- 6) Kuyama S, Ochi N, Bessho A, Hotta K, Ikeda G, Kishino D, Kubo T, Harada D, Fujimoto N, Nakanishi M, Umeno T, Okada T, Chikamori K, Yamagishi T, Ohashi K, Ichihara E, Takigawa N, Tanimoto M, Kiura K. A Phase II trial of carboplatin plus S-1 for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer with wild-type epidermal growth factor receptor: The Okayama Lung Cancer Study Group Trial 1202. Lung Cancer 112: 188-194, 2017.
- 7) Ninomiya T, Nogami N, Kozuki T, Harada D, Kubo T, Ohashi K, Kuyama S, Bessho A, Fujimoto N, Aoe K, Shibayama T, Takigawa N, Sugimoto K, Kudo K, Fukamatsu N, Hotta K, Kiura K. A phase I trial of afatinib and bevacizumab in chemo-naïve patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring EGFR-mutations: Okayama Lung Cancer Study Group Trial 1404. Lung Cancer. 2018 Jan;115:103-108. doi: 10.1016/j.lungcan.2017.11.025. Epub 2017 Nov 28.
- 8) 岸本卓巳、藤本伸一。石綿ばく露によるびまん性胸膜肥厚と中皮腫・肺癌発生に関する検討。日職災医誌, 65: 153-159, 2017。
- 9) Ozeki T, Asano M, Fujimoto N, Nishimura J, Takada K, Miyamoto Y, Fuchimoto Y, Wada S, Ozaki S, Kishimoto t. Esophagobronchial fistula in a patient with squamous cell carcinoma of the lung: A case report. Case Rep Oncol. 2017 Jun 22;10(2):553-557. doi: 10.1159/000477659.
- 10) Nishimura J, Miyamoto Y, Fujimoto N, Ozeki T, Takada K, Asano M, Fuchimoto Y, Wada S, Ozaki S, Kishimoto T. Adenocarcinoma of the lung acquiring resistance to afatinib by transformation to small cell carcinoma: A case report. Case Rep Oncol. 2017 Jul 21;10(2):666-

670. doi: 10.1159/000479147.

(岸本)

- 1) Kushitani K, Amatya VJ, Mawas AS, Suzuki R, Miyata Y, Okada M, Inai K, Kishimoto T, Takeshima Y. Utility of Survivin, BAP1, and Ki-67 immunohistochemistry in distinguishing epithelioid mesothelioma from reactive mesothelial hyperplasia. *Oncology Letters*. 2018;15:3540-3547.
- 2) Kuraoka M, Amatya VJ, Kushitani K, Mawas AS, Miyata Y, Okada M, Kishimoto T, Inai K, Nishisaka T, Sueda T, Takeshima Y. Identification of DAB2 and Intellectin-1 as Novel Positive Immunohistochemical Markers of Epithelioid Mesothelioma by Transcriptome Microarray Analysis for its Differentiation From Pulmonary Adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2017;41(8):1045-1052.
- 3) Amatya VJ, Kushitani K, Mawas AS, Miyata Y, Okada M, Kishimoto T, Inai K, Takeshima Y. MUC4, a novel immunohistochemical marker identified by gene expression profiling, differentiates pleural sarcomatoid mesothelioma from lung sarcomatoid carcinoma. *Mod Pathol*. 2017 Jan 27. doi: 10.1038/modpathol.
- 4) 岸本卓巳 アスベストの発がん機序 環境による健康リスク 日本医師会雑誌 2017;146(2):S253.
- 5) 岸本卓巳 職業性肺疾患(労災)への対応 呼吸器ジャーナル 2017;65(2):326-36.
- 6) 岸本卓巳、藤本伸一 石綿ばく露によるびまん性胸膜肥厚と中皮腫・肺癌発生に関する検討 日本職業・災害医学会会誌 2017;65(4): 153-159.

(青江)

- 1) Sato H, Sakaguchi M, Yamamoto H, Tomida S, Aoe K, Shien K, Yoshioka T, Namba K, Torigoe H, Soh J, Tsukuda K,

Tao H, Okabe K, Miyoshi S, Pass HI, Toyooka S. Therapeutic potential of targeting S100A11 in malignant pleural mesothelioma. *Oncogenesis*. 2018 Jan 24;7(1):11. doi: 10.1038/s41389-017-0017-3.

- 2) Hotta K, Aoe K, Kozuki T, Ohashi K, Ninomiya K, Ichihara E, Kubo T, Ninomiya T, Chikamori K, Harada D, Nogami N, Hirata T, Hinotsu S, Toyooka S, Kiura K. A Phase II Study of Trastuzumab Emtansine in HER2-positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2017 Dec 4. pii: S1556-0864(17)33065-4. doi: 10.1016/j.jtho.2017.10.032. [Epub ahead of print]
- 3) Ninomiya T, Nogami N, Kozuki T, Harada D, Kubo T, Ohashi K, Kuyama S, Bessho A, Fujimoto N, Aoe K, Shibayama T, Takigawa N, Sugimoto K, Kudo K, Fukamatsu N, Hotta K, Kiura K. A phase I trial of afatinib and bevacizumab in chemo-naïve patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring EGFR mutations: Okayama Lung Cancer Study Group Trial 1404. *Lung Cancer* 2018; 115: 103-108
- 4) Katakami N, Uchino J, Yokoyama T, Naito T, Kondo M, Yamada K, Kitajima H, Yoshimori K, Sato K, Saito H, Aoe K, Tsuji T, Takiguchi Y, Takayama K, Komura N, Takiguchi T, Eguchi K. Anamorelin (ONO-7643) for the treatment of patients with non-small cell lung cancer and cachexia: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study of Japanese patients (ONO-7643-04). *Cancer*. 2017 Dec 4. doi: 10.1002/cncr.31128. [Epub ahead of print]
- 5) Murata Y, Aoe K, Mimura-Kimura Y, Murakami T, Oishi K, Matsumoto T,

Ueoka H, Matsunaga K, Yano M, Mimura Y. Association of immunoglobulin G4 and free light chain with idiopathic pleural effusion. *Clin Exp Immunol*. 2017 Oct;190(1):133-142. doi: 10.1111/cei.12999. Epub 2017 Jul 17.

(尾瀬)

- 1) Nakagawa-Senda H, Hachiya T, Shimizu A, Hosono S, Oze I, Watanabe M, Matsuo K, Ito H, Hara M, Nishida Y, Endoh K, Kuriki K, Katsuura-Kamano S, Arisawa K, Nindita Y, Ibusuki R, Suzuki S, Hosono A, Mikami H, Nakamura Y, Takashima N, Nakamura Y, Kuriyama N, Ozaki E, Furusyo N, Ikezaki H, Nakatochi M, Sasakabe T, Kawai S, Okada R, Hishida A, Naito M, Wakai K, Momozawa Y, Kubo M, Tanaka H. A genome-wide association study in the Japanese population identifies the 12q24 locus for habitual coffee consumption: The J-MICC Study. *Sci Rep*. 2018;8(1):1493.
- 2) 尾瀬功. 食道がん. *日本臨床*. 2017;75 (増刊号 8) :31-5.
- 3) Ugai T, Matsuo K, Oze I, Ito H, Wakai K, Wada K, Nagata C, Nakayama T, Liu R, Kitamura Y, Tamakoshi A, Tsuji I, Sugawara Y, Sawada N, Sadakane A, Tanaka K, Mizoue T, Inoue M, Tsugane S, Shimazu T, Research Group for the D, Evaluation of Cancer Prevention Strategies in J. Smoking and subsequent risk of acute myeloid leukaemia: A pooled analysis of 9 cohort studies in Japan. *Hematol Oncol*. 2017.
- 4) Taniguchi C, Tanaka H, Saka H, Oze I, Tachibana K, Nozaki Y, Suzuki Y, Sakakibara H. Cognitive, behavioural and psychosocial factors associated with successful and maintained quit smoking status among patients who received smoking cessation intervention with nurses' counselling. *J Adv Nurs*. 2017.
- 5) Taniguchi A, Miyahara N, Oda N, Morichika D, Ichihara E, Oze I, Tanimoto Y, Ichikawa H, Fujii U, Tanimoto M, Kanehiro A, Kiura K. Protective Effects of Bisoprolol against Acute Exacerbation in Moderate-to-Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Acta Med Okayama*. 2017;71(5):453-7.
- 6) Senda Nakagawa H, Ito H, Hosono S, Oze I, Tanaka H, Matsuo K. Coffee consumption and the risk of colorectal cancer by anatomical subsite in Japan: Results from the HERPACC studies. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2017.
- 7) Sawabe M, Ito H, Takahara T, Oze I, Kawakita D, Yatabe Y, Hasegawa Y, Murakami S, Matsuo K. Heterogeneous impact of smoking on major salivary gland cancer according to histopathological subtype: A case-control study. *Cancer*. 2017.
- 8) Sawabe M, Ito H, Oze I, Hosono S, Kawakita D, Tanaka H, Hasegawa Y, Murakami S, Matsuo K. Heterogeneous impact of alcohol consumption according to treatment method on survival in head and neck cancer: A prospective study. *Cancer science*. 2017;108(1):91-100.
- 9) Sasakabe T, Wakai K, Kawai S, Hishida A, Naito M, Suzuki S, Nindita Y, Arisawa K, Kita Y, Hara M, Kuriyama N, Hirata A, Mikami H, Oze I, Kubo M, Tanaka H, Hamajima N. Modification of the Associations of Alcohol Intake With Serum Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Triglycerides by ALDH2 and ADH1B Polymorphisms in Japanese Men. *Journal of epidemiology / Japan Epidemiological Association*. 2017.
- 10) Oze I, Shimada S, Nagasaki H, Akiyama Y, Watanabe M, Yatabe Y,

- Matsuo K, Yuasa Y. Plasma microRNA-103, microRNA-107, and microRNA-194 levels are not biomarkers for human diffuse gastric cancer. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2017;143(3):551-4.
- 11) Ninomiya K, Ichihara E, Hotta K, Sone N, Murakami T, Harada D, Oze I, Kubo T, Tanaka H, Kuyama S, Kishino D, Bessho A, Harita S, Katsui K, Tanimoto M, Kiura K. Three-Arm Randomized Trial of Sodium Alginate for Preventing Radiation-Induced Esophagitis in Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Receiving Concurrent Chemoradiotherapy: The OLCSG1401 Study Protocol. *Clin Lung Cancer*. 2017;18(2):245-9.
 - 12) Koyanagi YN, Matsuo K, Ito H, Tamakoshi A, Sugawara Y, Hidaka A, Wada K, Oze I, Kitamura Y, Liu R, Mizoue T, Sawada N, Nagata C, Wakai K, Nakayama T, Sadakane A, Tanaka K, Inoue M, Tsugane S, Sasazuki S. Body-Mass Index and Pancreatic Cancer Incidence: A Pooled Analysis of Nine Population-Based Cohort Studies With More Than 340,000 Japanese Subjects. *Journal of epidemiology / Japan Epidemiological Association*. 2017.
 - 13) Koyanagi YN, Ito H, Oze I, Hosono S, Tanaka H, Abe T, Shimizu Y, Hasegawa Y, Matsuo K. Development of a prediction model and estimation of cumulative risk for upper aerodigestive tract cancer on the basis of the aldehyde dehydrogenase 2 genotype and alcohol consumption in a Japanese population. *Eur J Cancer Prev*. 2017;26(1):38-47.
 - 14) Koyama T, Kuriyama N, Ozaki E, Matsui D, Watanabe I, Takeshita W, Iwai K, Watanabe Y, Nakatochi M, Shimano C, Tanaka K, Oze I, Ito H, Uemura H, Katsuura-Kamano S, Ibusuki R, Shimoshikiryo I, Takashima N, Kadota A, Kawai S, Sasakabe T, Okada R, Hishida A, Naito M, Kuriki K, Endoh K, Furusyo N, Ikezaki H, Suzuki S, Hosono A, Mikami H, Nakamura Y, Kubo M, Wakai K. Genetic Variants of RAMP2 and CLR are Associated with Stroke. *J Atheroscler Thromb*. 2017.
 - 15) Inoue S, Hosono S, Ito H, Oze I, Nishino Y, Hattori M, Matsuda T, Miyashiro I, Nakayama T, Mizuno M, Matsuo K, Kato K, Tanaka H, Ito Y, Group JCR. Improvement in 5-Year Relative Survival in Cancer of the Corpus Uteri From 1993-2000 to 2001-2006 in Japan. *Journal of epidemiology / Japan Epidemiological Association*. 2017.
 - 16) Abe M, Ito H, Oze I, Nomura M, Ogawa Y, Matsuo K. The more from East-Asian, the better: risk prediction of colorectal cancer risk by GWAS-identified SNPs among Japanese. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2017.
- (加藤)
- 1) Nagamatsu Y, Oze I, Aoe K, Hotta K, Kato K, Nakagawa J, Hara K, Kishimoto T, Fujimoto N. Quality of life of survivors with malignant pleural mesothelioma in Japan: a cross sectional study. *BMC Cancer* (2018)18:350
 - 2) Kato K, Gemba K, Ashizawa K, Arakawa H, Honda S, Noguchi N, Honda S, Fujimoto N, Kishimoto T. Low-dose chest computed tomography screening of subjects exposed to asbestos. *Eur J Radiol* 101:124-128, 2018.
- (長松)
- 1) Nagamatsu Y, Oze I, Aoe K, Hotta K, Kato K, Nakagawa J, Hara K, Kishimoto T, Fujimoto N. Quality of life of survivors with malignant pleural mesothelioma in Japan: a cross sectional study. *BMC Cancer* (2018)18:350

(野上)

- 1) 原田大二郎、野上尚之. 【肺癌治療の最前線】 進行・再発肺癌の最新治療 非小細胞肺癌における血管新生阻害薬の役割. 日本内科学会雑誌. 2017 年; 106 巻 6 号: 1108-1116.
- 2) Tambo Y, Hosomi Y, Sakai H, Nogami N, Atagi S, Sasaki Y, Kato T, Takahashi T, Seto T, Maemondo M, Nokihara H, Koyama R, Nakagawa K, Kawaguchi T, Okamura Y, Nakamura O, Nishio M, Tamura T. Phase I/II study of docetaxel combined with resminostat, an oral hydroxamic acid HDAC inhibitor, for advanced non-small cell lung cancer in patients previously treated with platinum-based chemotherapy. *Invest New Drugs*. 2017 Apr; 35(2):217-226.
- 3) Tamura T, Kiura K, Seto T, Nakagawa K, Maemondo M, Inoue A, Hida T, Yoshioka H, Harada M, Ohe Y, Nogami N, Murakami H, Kuriki H, Shimada T, Tanaka T, Takeuchi K, Nishio M. Three-Year Follow-Up of an Alectinib Phase I/II Study in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: AF-001JP. *J Clin Oncol*. 2017 May; 35(14):1515-1521.
- 4) Hida T, Nishio M, Nogami N, Ohe Y, Nokihara H, Sakai H, Satouchi M, Nakagawa K, Takenoyama M, Isobe H, Fujita S, Tanaka H, Minato K, Takahashi T, Maemondo M, Takeda K, Saka H, Goto K, Atagi S, Hirashima T, Sumiyoshi N, Tamura T. Efficacy and safety of nivolumab in Japanese patients with advanced or recurrent squamous non-small cell lung cancer. *Cancer Sci*. 2017 May; 108(5):1000-1006.
- 5) Sekine I, Harada H, Yamamoto N, Wakabayashi M, Murakami H, Goto K, Nogami N, Seto T, Oshita F, Okamoto H, Tanaka H, Tamura T, Ishikura S, Ohe Y. Randomized phase II trial of weekly dose-intensive chemotherapy or amrubicin plus cisplatin chemotherapy following induction chemoradiotherapy for limited-disease small cell lung cancer (JCOG1011). *Lung Cancer*. 2017 Jun; 108:232-237.
- 6) Ramalingam SS, Yang JC, Lee CK, Kurata T, Kim DW, John T, Nogami N, Ohe Y, Mann H, Rukazenzov Y, Ghiorghiu S, Stetson D, Markovets A, Barrett JC, Thress KS, Jänne PA. Osimertinib As First-Line Treatment of EGFR Mutation-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2017 Aug; *J Clin Oncol*. JCO2017747576. doi: 10.1200/JCO.2017.74.7576. [Epub ahead of print].
- 7) Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, Dechaphunkul A, Imamura F, Nogami N, Kurata T, Okamoto I, Zhou C, Cho BC, Cheng Y, Cho EK, Voon PJ, Planchard D, Su WC, Gray JE, Lee SM, Hodge R, Marotti M, Rukazenzov Y, Ramalingam SS; FLAURA Investigators. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017 Nov; doi: 10.1056/NEJMoa1713137. [Epub ahead of print].
- 8) 山本 将一郎、野上 尚之. 【肺がんアップデート-基礎から最新トピックスまで-】 肺がんにおける基本的な治療法 遺伝子異常 (ドライバーがん遺伝子) を有さない非小細胞肺癌の治療戦略. 診断と治療. 2017 年; 105 巻 11 号 Page1419-1425.
- 9) Ninomiya T, Nogami N, Kozuki T, Harada D, Kubo T, Ohashi K, Kuyama S, Kudo K, Bessho A, Fukamatsu N, Fujimoto N, Aoe K, Shibayama T, Sugimoto K, Takigawa N, Hotta K, Kiura K. A phase I trial of afatinib and bevacizumab in chemo-naïve patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring EGFR mutations: Okayama Lung Cancer Study Group

- Trial 1404. Lung Cancer. 2018 Jan; 115:103-108.
- 10) Hotta K, Aoe K, Kozuki T, Ohashi K, Ninomiya K, Ichihara E, Kubo T, Ninomiya T, Chikamori K, Harada D, Nogami N, Hirata T, Hinotsu S, Toyooka S, Kiura K. A Phase II Study of Trastuzumab Emtansine in HER2-Positive Non-Small Cell Lung Cancer. J Thorac Oncol. 2018 Feb; 13(2):273-279.
- (堀田)
- 1) Ninomiya T, Nogami N, Kozuki T, Harada D, Kubo T, Ohashi K, Kuyama S, Kudo K, Bessho A, Fukamatsu N, Fujimoto N, Aoe K, Shibayama T, Sugimoto K, Takigawa N, Hotta K, Kiura K. A phase I trial of afatinib and bevacizumab in chemo-naïve patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring EGFR mutations: Okayama Lung Cancer Study Group Trial 1404. Lung Cancer. 2018 Jan; 115:103-108.
 - 2) Hotta K, Aoe K, Kozuki T, Ohashi K, Ninomiya K, Ichihara E, Kubo T, Ninomiya T, Chikamori K, Harada D, Nogami N, Hirata T, Hinotsu S, Toyooka S, Kiura K. A Phase II Study of Trastuzumab Emtansine in HER2-Positive Non-Small Cell Lung Cancer. J Thorac Oncol. 2018 Feb; 13(2):273-279.
 - 3) Kuyama S, Ochi N, Bessho A, Hotta K, Ikeda G, Kishino D, Kubo T, Harada D, Fujimoto N, Nakanishi M, Umeno T, Okada T, Chikamori K, Yamagishi T, Ohashi K, Ichihara E, Takigawa N, Tanimoto M, Kiura K. A Phase II trial of carboplatin plus S-1 for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer with wild-type epidermal growth factor receptor: The Okayama Lung Cancer Study Group Trial 1202. Lung Cancer 112: 188–194, 2017.
 - 4) Ninomiya K, Ichihara E, Hotta K, Sone N, Murakami T, Harada D, Oze I, Kubo T, Tanaka H, Kuyama S, Kishino D, Bessho A, Harita S, Katsui K, Tanimoto M, Kiura K. Three-Arm Randomized Trial of Sodium Alginate for Preventing Radiation-Induced Esophagitis in Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Receiving Concurrent Chemoradiotherapy: The OLCSG1401 Study Protocol. Clin Lung Cancer. 2017;18(2):245-9.
 - 5) Hida T, Nokihara H, Kondo M, Kim YH, Azuma K, Seto T, Takiguchi Y, Nishio M, Yoshioka H, Imamura F, Hotta K, Watanabe S, Goto K, Satouchi M, Kozuki T, Shukuya T, Nakagawa K, Mitsudomi T, Yamamoto N, Asakawa T, Asabe R, Tanaka T, Tamura T. Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial. Lancet. 2017 Jul;390(10089):29-39.
- (上月)
- 1) Hida T, Nokihara H, Kondo M, Kim YH, Azuma K, Seto T, Takiguchi Y, Nishio M, Yoshioka H, Imamura F, Hotta K, Watanabe S, Goto K, Satouchi M, Kozuki T, Shukuya T, Nakagawa K, Mitsudomi T, Yamamoto N, Asakawa T, Asabe R, Tanaka T, Tamura T. Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial. Lancet. 2017 Jul;390(10089):29-39.
 - 2) Ninomiya T, Nogami N, Kozuki T, Harada D, Kubo T, Ohashi K, Kuyama S, Kudo K, Bessho A, Fukamatsu N, Fujimoto N, Aoe K, Shibayama T, Sugimoto K, Takigawa N, Hotta K, Kiura K. A phase I trial of afatinib and bevacizumab in chemo-naïve patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring EGFR mutations: Okayama Lung Cancer Study Group

- Trial 1404. Lung Cancer. 2018 Jan; 115:103-108.
- 3) Hotta K, Aoe K, Kozuki T, Ohashi K, Ninomiya K, Ichihara E, Kubo T, Ninomiya T, Chikamori K, Harada D, Nogami N, Hirata T, Hinotsu S, Toyooka S, Kiura K. A Phase II Study of Trastuzumab Emtansine in HER2-Positive Non-Small Cell Lung Cancer. J Thorac Oncol. 2018 Feb; 13(2):273-279.
2. 学会発表
(藤本)
- 1) Fujimoto N, Kojima Y, Kishimoto T. Secretary leukocyte peptide inhibitor (SLPI) in pleural fluid is useful as a diagnostic marker of malignant pleural mesothelioma. 2017 ASCO Annual Meeting, June 3-7, 2017, Chicago, USA. Abstr e23098
 - 2) 藤本伸一、長松康子、青江啓介、堀田勝幸、加藤勝也、尾瀬功、中川淳子、原桂子、岸本卓巳。「患者と家族のための胸膜中皮腫ハンドブック」の作成。第 15 回日本臨床腫瘍学会学術集会。平成 29 年 7 月 27-29 日、神戸。
 - 3) 藤本伸一、児島葉子、宮本洋輔、浅野美智子、淵本康子、和田佐恵、小崎晋司、岸本卓巳。胸膜中皮腫の診断における胸水 Secretary leukocyte peptide inhibitor (SLPI) の有用性について。第 15 回日本臨床腫瘍学会学術集会。平成 29 年 7 月 27-29 日、神戸。
 - 4) 藤本伸一、宮本洋輔、和田佐恵、野上尚之、久山彰一、別所昭宏、堀田勝幸、青江啓介、南大輔、木浦勝行。EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌に対する afatinib・bevacizumab 併用療法の第 I 相試験：OLCSG1404。第 58 回日本肺癌学会学術集会。平成 29 年 10 月 14 日、横浜。
 - 5) 藤本伸一、西村淳、宮本洋輔、浅野美智子、淵本康子、和田佐恵、小崎晋司、伊賀徳周、西英行、岸本卓巳。「胸水のみ」を呈する胸膜中皮腫症例の検討。第 58 回日本肺癌学会学術集会。平成 29 年 10 月 14 日、横浜。
 - 6) 藤本伸一、岸本卓巳、青江啓介、加藤勝也、堀田勝幸、尾瀬功、長松康子。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。労災疾病等医学研究・両立支援報告。第 65 回日本職業災害医学会学術集会。平成 29 年 11 月 25 日、北九州。
 - 7) Kato K, Gemba K, Ashizawa K, Kishimoto T, Fujimoto N, Aoe K, Takeshima Y, Inai K. CT Findings of Malignant Pleural Mesothelioma and Correlation with the Survival Period. The 4th World Congress of Thoracic Imaging (WCTI) 2017 年 6 月 18~21 日 Boston, Massachusetts
 - 8) Oze I, Nagamatsu Y, Aoe K, Hotta K, Kato K, Nakagawa J, Hara K, Kishimoto T, Fujimoto N. Evaluation of quality of life in survivors with malignant pleural mesothelioma in Japan. EUROPEAN SOCIETY FOR MEDICAL ONCOLOGY 2017 Congress (ESMO2017) 2017 年 9 月 8-12 日 MADRID SPAIN
- (岸本)
- 1) 岸本卓巳、藤本伸一。胸膜中皮腫の診断時胸部 CT 所見の検討 第 65 回日本職業・災害医学会学術大会 2017 年 (11 月 25 日 北九州)
 - 2) 藤本伸一、岸本卓巳、青江啓介、加藤勝也、堀田勝幸、尾瀬功、長松康子。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 第 65 回日本職業・災害医学会学術大会 2017 年 (11 月 25 日 北九州)
 - 3) Kuraoka M, Amatya VJ, Kushitani K, Mawas AS, Miyata Y, Okada M, Kishimoto T, Inai K, Nishisaka T, Sueda T, Takeshima Y. Identification of DAB2 and Intelectin-1 as Novel Positive Immunohistochemical Markers of Epithelioid Mesothelioma. 18th World Conference on Lung Cancer 2017 年 (10 月 16 日 Yokohama)
 - 4) 藤本伸一、西村淳、宮本洋輔、浅野美智子、淵本康子、和田佐恵、小崎晋司、伊賀徳周、

- 西英行、岸本卓巳. 「胸水のみ」を呈する胸膜中皮腫症例の検討 第 58 回日本肺癌学会学術集会 2017 年 (10 月 14 日 横浜)
- 5) 西村泰光、李順姫、松崎秀紀、武井直子、吉留敬、岡本賢三、岸本卓巳. 包括的免疫機能解析による悪性中皮腫とびまん性胸膜肥厚との判別指標の探索 第 24 回石綿・中皮腫研究会 2017 年 (10 月 7 日 大阪国際がんセンター)
 - 6) Oze I, Nagamatsu Y, Aoe K, Hotta K, Kato K, Nakagawa J, Hara K, Kishimoto T, Fujimoto N. Evaluation of quality of life in survivors with malignant pleural mesothelioma in Japan. EUROPEAN SOCIETY FOR MEDICAL ONCOLOGY 2017 Congress (ESMO2017) 2017 年 (9 月 8-12 日 MADRID SPAIN)
 - 7) 藤本伸一、長松康子、青江啓介、堀田勝幸、加藤勝也、尾瀬功、中川淳子、原桂子、岸本卓巳. 「患者と家族のための胸膜中皮腫ハンドブック」の作成 第 15 回日本臨床腫瘍学会学術集会 2017 年 (7 月 29 日 神戸)
 - 8) 中川淳子、小林幸以、石丸直樹、野村伽奈子、亀谷友里恵、藤本伸一、岸本卓巳. 胸膜中皮腫患者の経時的ケアニーズ 第 15 回日本臨床腫瘍学会学術集会 2017 年 (7 月 29 日 神戸)
 - 9) 尾瀬功、長松康子、青江啓介、加藤勝也、堀田勝幸、中川淳子、原桂子、岸本卓巳、藤本伸一. 悪性胸膜中皮腫患者の QOL 調査結果 第 15 回日本臨床腫瘍学会学術集会 2017 年 (7 月 28 日 神戸)
 - 10) 藤本伸一、児島葉子、宮本洋輔、浅野美智子、淵本康子、和田佐恵、小崎晋司、岸本卓巳. 胸膜中皮腫の診断における胸水 Secretary leukocyte peptide inhibitor (SLPI) の有用性について 第 15 回日本臨床腫瘍学会学術集会 2017 年 (7 月 27 日 神戸)
 - 11) Kato K, Gemba K, Ashizawa K, Kishimoto T, Fujimoto N, Aoe K, Takeshima Y, Inai K. CT Findings of Malignant Pleural Mesothelioma and Correlation with the Survival Period. The 4th World Congress of Thoracic Imaging (WCTI) 2017 年 (6 月 18-21 日 Boston, Massachusetts)
 - 12) Fujimoto N, Kojima Y, Kishimoto T. Secretary leukocyte peptide inhibitor (SLPI) in pleural fluid is useful as a diagnostic marker of malignant pleural mesothelioma. ASCO2017 (American Society of Clinical Oncology Annual Meeting) 2017 年 (6 月 3-7 日 Chicago, USA)
- (青江)
- 1) 坂本健次、近森研一、村田順之、青江啓介、前田忠士、亀井治人、松本常男. PP664 両側肺動脈腫瘍の肺浸潤に対し、TBLB で悪性軟部腫瘍と診断した一例. 第 57 回日本呼吸器学会学術講演会、平成 29 年 4 月 22 日、東京.
 - 2) 村田順之、青江啓介、宇都宮利彰、三村雄輔、松本常男. PP725 胸膜に IgG4 陽性形質細胞を認めた胸水症例の解析. 第 57 回日本呼吸器学会学術講演会、平成 29 年 4 月 23 日、東京.
 - 3) 坂本健次、村田順之、近森研一、青江啓介、前田忠士、亀井治人、丸山治彦. P15-3. 肺結核、結核性胸膜炎との鑑別を要したウェステルマン肺吸虫症の一例. 第 40 回日本呼吸器内視鏡学会学術集会、平成 29 年 6 月 10 日、長崎.
 - 4) Oze I, Nagamatsu Y, Aoe K, Hotta K, Kato K, Nakagawa J, Hara K, Kishimoto T, Fujimoto N. Evaluation of quality of life in survivors with malignant pleural mesothelioma in Japan. EUROPEAN SOCIETY FOR MEDICAL ONCOLOGY 2017 Congress (ESMO2017) 2017 年 9 月 8-12 日 MADRID SPAIN
 - 5) 藤本伸一、宮本洋輔、和田佐恵、野上尚之、久山彰一、別所昭宏、堀田勝幸、青江啓介、南大輔、木浦勝行. O25-1. EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌に対する afatinib・

- bevacizumab 併用療法の第 I 相試験 : OLCAG1404. 第 58 回日本肺癌学会学術集会、平成 29 年 10 月 14 日、横浜.
- 6) 近森研一、関千尋、青江啓介、前田忠士、坂本健次、村田順之、宇都宮利彰、亀井治人. O40-1. ニボルマブ使用後に薬剤性肺障害を発症した非小細胞肺癌症例の当院での臨床的特徴. 第 58 回日本肺癌学会学術集会、平成 29 年 10 月 15 日、横浜.
 - 7) 関千尋、前田忠士、青江啓介、近森研一、坂本健次、村田順之、宇都宮利彰、亀井治人. P28-3. ニボルマブを早期肺障害で中止したが、ペムブロリズマブへ変更し、効果が得られていた進行肺腺癌の一例. 第 58 回日本肺癌学会学術集会、平成 29 年 10 月 14 日、横浜.
 - 8) 坂本健次、村田順之、大畑秀一郎、宇都宮利彰、近森研一、青江啓介、前田忠士、亀井治人、松本常男. 102 肺 MAC 症に MALT リンパ腫を併発した一例. 第 26 回日本呼吸器内視鏡学会中国四国支部会、平成 29 年 10 月 28 日、広島.
- (尾瀬)
- 1) 尾瀬功、長松康子、青江啓介、加藤勝也、堀田勝幸、中川淳子、原桂子、岸本卓巳、藤本伸一. 悪性胸膜中皮腫患者の QOL 調査結果 第 15 回日本臨床腫瘍学会学術集会 2017 年 7 月 神戸
 - 2) Oze I, Nagamatsu Y, Aoe K, Hotta K, Kato K, Nakagawa J, Hara K, Kishimoto T, Fujimoto N. Evaluation of quality of life in survivors with malignant pleural mesothelioma in Japan. EUROPEAN SOCIETY FOR MEDICAL ONCOLOGY 2017 Congress (ESMO2017) 2017 年 9 月 8-12 日 MADRID SPAIN
- (加藤)
- 1) 藤本伸一、岸本卓巳、青江啓介、加藤勝也、堀田勝幸、尾瀬功、長松康子. 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. 第 65 回日本職業災害医学会学術集会 2017 年 11 月 25 日 北九州
- 2) Oze I, Nagamatsu Y, Aoe K, Hotta K, Kato K, Nakagawa J, Hara K, Kishimoto T, Fujimoto N. Evaluation of quality of life in survivors with malignant pleural mesothelioma in Japan. EUROPEAN SOCIETY FOR MEDICAL ONCOLOGY 2017 Congress (ESMO2017) 2017 年 9 月 8-12 日 MADRID SPAIN
 - 3) 藤本伸一、長松康子、青江啓介、堀田勝幸、
- 2) Oze I, Nagamatsu Y, Aoe K, Hotta K, Kato K, Nakagawa J, Hara K, Kishimoto T, Fujimoto N. Evaluation of quality of life in survivors with malignant pleural mesothelioma in Japan. EUROPEAN SOCIETY FOR MEDICAL ONCOLOGY 2017 Congress (ESMO2017) 2017 年 9 月 8-12 日 MADRID SPAIN
 - 3) 藤本伸一、長松康子、青江啓介、堀田勝幸、加藤勝也、尾瀬功、中川淳子、原桂子、岸本卓巳. 「患者と家族のための胸膜中皮腫ハンドブック」の作成 第 15 回日本臨床腫瘍学会学術集会 2017 年 7 月 29 日 神戸
 - 4) 尾瀬功、長松康子、青江啓介、加藤勝也、堀田勝幸、中川淳子、原桂子、岸本卓巳、藤本伸一. 悪性胸膜中皮腫患者の QOL 調査結果 第 15 回日本臨床腫瘍学会学術集会 2017 年 7 月 28 日 神戸
 - 5) Kato K, Gemba K, Ashizawa K, Kishimoto T, Fujimoto N, Aoe K, Takeshima Y, Inai K. CT Findings of Malignant Pleural Mesothelioma and Correlation with the Survival Period. The 4th World Congress of Thoracic Imaging (WCTI) 2017 年 6 月 18-21 日 Boston, Massachusetts
- (長松)
- 1) 藤本伸一、岸本卓巳、青江啓介、加藤勝也、堀田勝幸、尾瀬功、長松康子. 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. 第 65 回日本職業災害医学会学術集会 2017 年 11 月 25 日 北九州
 - 2) Oze I, Nagamatsu Y, Aoe K, Hotta K, Kato K, Nakagawa J, Hara K, Kishimoto T, Fujimoto N. Evaluation of quality of life in survivors with malignant pleural mesothelioma in Japan. EUROPEAN SOCIETY FOR MEDICAL ONCOLOGY 2017 Congress (ESMO2017) 2017 年 9 月 8-12 日 MADRID SPAIN
 - 3) 藤本伸一、長松康子、青江啓介、堀田勝幸、

加藤勝也、尾瀬功、中川淳子、原桂子、岸本卓巳。「患者と家族のための胸膜中皮腫ハンドブック」の作成 第 15 回日本臨床腫瘍学会学術集会 2017 年 7 月 29 日 神戸

- 4) 尾瀬功、長松康子、青江啓介、加藤勝也、堀田勝幸、中川淳子、原桂子、岸本卓巳、藤本伸一。悪性胸膜中皮腫患者の QOL 調査結果 第 15 回日本臨床腫瘍学会学術集会 2017 年 7 月 28 日 神戸

(野上)

- 1) 富澤由雄、田宮朗裕、藤田結花、後藤秀人、野上尚之、吉井明弘、北 俊之、井部達也、森本将裕、福田礁一、安宅信二：ミニシンポジウム 71 才以上高齢者、切除不能局所進行非小細胞肺癌に対する、ペメトレキセド＋胸部放射線同時併用療法の第 I/II 相試験。第 57 回日本呼吸器学会学術講演会。2017 年 4 月、東京都千代田区
- 2) 野上尚之：メディカルセミナー 発熱性好中球減少症から患者を守れ！～四国がんセンター肺癌医療チームの挑戦～。第 15 回日本臨床腫瘍学会学術集会。2017 年 7 月、兵庫県神戸市
- 3) 上月稔幸、原田大二郎、寺本典弘、野上尚之：EGFR 変異陽性非小細胞肺癌症例に対する再生検の現状。第 58 回日本肺癌学会学術集会。2017 年 10 月、神奈川県横浜市
- 4) 武智宣佳、上月稔幸、生田智基、森木智子、小暮友毅、原田大二郎、山本 宏、野上尚之：当院肺癌患者における Pegfilgrastim 投与地域連携の実情。第 58 回日本肺癌学会学術集会。2017 年 10 月、神奈川県横浜市
- 5) 鏡 亮吾、野上尚之、山本信之、安宅信二、坂 英雄、田代尚樹、瀬戸貴司：EGFR-TKI 治療中の病勢進行時における遺伝子変異検査及び治療方針決定に関する実態調査。第 58 回日本肺癌学会学術集会。2017 年 10 月、神奈川県横浜市
- 6) 藤本伸一、宮本洋輔、和田佐恵、野上尚之、久山彰一、別所昭宏、堀田勝幸、青江啓介、南 大輔、木浦勝行：EGFR 遺伝子変異

陽性非小細胞肺癌に対する afatinib・bevacizumab 併用療法の第 I 相試験：OLCSG1404。第 58 回日本肺癌学会学術集会。2017 年 10 月、神奈川県横浜市

- 7) 原田大二郎、山田一彦、田中洋史、久保田馨、岸 一馬、下川恒生、斉藤春洋、滝口裕一、細見幸生、加藤晃史、野上尚之、益田典幸、笠井 尚、湊 浩一、鍋木孝之、猶木克彦、中村洋一、山中竹春、岡本浩明：シンポジウム 根治照射可能 III 期 NSCLC に対する CDDP+S-1+TRT 併用療法と CDDP+DTX+TRT 併用療法のランダム化第 II 相試験。第 58 回日本肺癌学会学術集会。2017 年 10 月、神奈川県横浜市
- 8) 西岡晶子、岡本由紀子、鈴木寛子、有田佳代子、原田大二郎、上月稔幸、野上尚之：肺癌一次治療で免疫チェックポイント阻害剤の治験をする際の同意取得から治験開始までの期間についての調査。第 58 回日本肺癌学会学術集会。2017 年、神奈川県横浜市
- 9) 生田智基、武智宣佳、森木智子、小暮友毅、原田大二郎、上月稔幸、山本 宏、野上尚之：当院におけるシスプラチン Short Hydration 導入前後の腎機能における比較検討。第 58 回日本肺癌学会学術集会。2017 年、神奈川県横浜市
- 10) D. Harada, T. Kozuki, N. Nogami, K. Hotta, K. Aoe, K. Ohashi, K. Ninomiya, T. Hirata, S. Hinotsu, Shinichi Toyooka, K. Kiura : A Phase II Study of Trastuzumab Emtansine in HER2-positive Non-Small-Cell-Lung Cancer. The IASLC 18th World Conference on Lung Cancer. 2017 Oct, Yokohama, Japan
- 11) 別所昭宏、細川 忍、越智宣昭、久山彰一、張田信吾、野上尚之、近森研一、藤本伸一、久保寿夫、堀田勝幸、瀧川奈義夫、谷本光音、木浦勝行、岡山肺癌治療研究会：高齢者未治療非小細胞肺癌に対するカルボプラチン+S-1 併用療法の第 2 相試験 (OLCSG1202)。第 55 回日本癌治療学会学術集会。2017 年 10 月、神奈川県横浜

- 市
- 12) 別所昭宏、深松伸明、野上尚之、久山彰一、大橋圭明、藤本伸一、杉本啓介、瀧川奈義夫、二宮 崇、木浦勝行：EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌に対するafatinib+bevacizumab併用療法の第I相試験。第55回日本癌治療学会学術集会。2017年10月、神奈川県横浜市
 - 13) 野上尚之：イブニングセミナー 免疫チェックポイント阻害剤によるがん治療～非小細胞肺癌における免疫療法の現状と課題～。第112回日本呼吸器学会東海地方学会。2017年11月、三重県津市
 - 14) D. Harada, N. Nogami, T. Kozuki, T. Ninomiya, A. Bessho, S. Kuyama, N. Fujimoto, K. Sugimoto, K. Aoe, N. Ochi, D. Minami, N. Fukamatsu, K. Kudo, K. Kiur : A Phase I Trial of Afatinib and Bevacizumab in Untreated Patients with Advanced NSCLC Harboring EGFR mutations: OLCSG1404. ESMO asia 2017. 2017 Nov、Suntec City, Singapore
 - 15) 野上尚之：イブニングセミナー Non-Driver Mutation NSCLC の薬物療法と現在と未来。第107回日本肺癌学会関西支部学術集会。2018年2月、大阪府大阪市
- (堀田)
- 1) 藤本伸一、岸本卓巳、青江啓介、加藤勝也、堀田勝幸、尾瀬功、長松康子。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。第65回日本職業災害医学会学術集会 2017年11月25日 北九州
 - 2) 藤本伸一、宮本洋輔、和田佐恵、野上尚之、久山彰一、別所昭宏、堀田勝幸、青江啓介、南大輔、木浦勝行。EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌に対する afatinib・bevacizumab 併用療法の第I相試験：OLCSG1404 第58回日本肺癌学会学術集会 2017年10月14日 横浜
 - 3) 曾根尚之、吉岡弘鎮、原田大二郎、上月稔幸、別所昭宏、堀田勝幸、久山彰一、張田信吾、越智宣昭、木浦勝行：ドライバー遺伝子変異陰性の既治療進行再発非小細胞肺癌に対する nab+paclitaxel の第1/2 相試験：OLCSG1303。第58回日本肺癌学会学術集会。2017年10月 横浜
 - 4) D. Harada, T. Kozuki, N. Nogami, K. Hotta, K. Aoe, K. Ohashi, K. Ninomiya, T. Hirata, S. Hinotsu, Shinichi Toyooka, K. Kiura : A Phase II Study of Trastuzumab Emtansine in HER2-positive Non-Small-Cell-Lung Cancer. The IASLC 18th World Conference on Lung Cancer. 2017 Oct、Yokohama, Japan
 - 5) 別所昭宏、細川 忍、越智宣昭、久山彰一、張田信吾、野上尚之、近森研一、藤本伸一、久保寿夫、堀田勝幸、瀧川奈義夫、谷本光音、木浦勝行、岡山肺癌治療研究会：高齢者未治療非小細胞肺癌に対するカルボプラチン+S-1 併用療法の第2相試験(OLCSG1202)。第55回日本癌治療学会学術集会。2017年10月 横浜
 - 6) 八杉 昌幸、玄馬 顕一、池田元洋、原田大二郎、上月稔幸、別所昭宏、堀田勝幸、吉岡弘鎮、久山彰一、本多宣裕、尾瀬 功、木浦勝行：ドライバー遺伝子変異陰性の既治療進行・再発NSCLCに対するnab-PTX療法の第I/II相試験。第55回日本癌治療学会学術集会。2017年10月 横浜
 - 7) Oze I, Nagamatsu Y, Aoe K, Hotta K, Kato K, Nakagawa J, Hara K, Kishimoto T, Fujimoto N. Evaluation of quality of life in survivors with malignant pleural mesothelioma in Japan. EUROPEAN SOCIETY FOR MEDICAL ONCOLOGY 2017 Congress (ESMO2017) 2017年9月8-12日 MADRID SPAIN
 - 8) 藤本伸一、長松康子、青江啓介、堀田勝幸、加藤勝也、尾瀬功、中川淳子、原桂子、岸本卓巳。「患者と家族のための胸膜中皮腫ハンドブック」の作成 第15回日本臨床腫瘍学会学術集会 2017年7月29日 神戸
 - 9) 尾瀬功、長松康子、青江啓介、加藤勝也、堀田勝幸、中川淳子、原桂子、岸本卓巳、藤本伸一。悪性胸膜中皮腫患者の QOL

調査結果 第 15 回日本臨床腫瘍学会学術
集会 2017 年 7 月 28 日 神戸

(上月)

- 1) 上月稔幸：イブニングセミナー 改めて考える NSCLC における細胞障害性抗がん剤～ガイドラインだけでは語れないコト～. 第 56 回日本肺癌学会中国・四国支部学術集会. 2017 年 7 月、高知県高知市
- 2) 上月稔幸：EGFR 変異陽性非小細胞肺癌症例に対する再生検の現状. 第 15 回日本臨床腫瘍学会学術集会. 2017 年 7 月、兵庫県神戸市
- 3) 中田 英二、杉原 進介、尾崎 敏文、上月稔幸、原田 大二郎、武智 宣佳：肺がん骨転移に対するニボルマブの治療効果. 第 129 回中部日本整形外科災害外科学会・学術集会. 2017 年 10 月、富山県富山市
- 4) 上月稔幸、原田大二郎、寺本典弘、野上尚之：EGFR 変異陽性非小細胞肺がん症例に対する再生検の現状. 第 58 回日本肺癌学会学術集会. 2017 年 10 月、神奈川県横浜市
- 5) 武智宣佳、上月稔幸、生田智基、森木智子、小暮友毅、原田大二郎、山本 宏、野上尚之：当院肺がん患者における Pegfilgrastim 投与地域連携の実情. 第 58 回日本肺癌学会学術集会. 2017 年 10 月、神奈川県横浜市
- 6) 曾根尚之、吉岡弘鎮、原田大二郎、上月稔幸、別所昭宏、堀田勝幸、久山彰一、張田信吾、越智宣昭、木浦勝行：ドライバー遺伝子変異陰性の既治療進行再発非小細胞肺癌に対する nab+paclitaxel の第 1/2 相試験：OLCSG1303. 第 58 回日本肺癌学会学術集会. 2017 年 10 月、神奈川県横浜市
- 7) 西岡晶子、岡本由紀子、鈴木寛子、有田佳代子、原田大二郎、上月稔幸、野上尚之：肺癌一次治療で免疫チェックポイント阻害剤の治験をする際の同意取得から治験開始までの期間についての調査. 第 58 回日本肺癌学会学術集会. 2017 年、神奈川県横浜市
- 8) 生田智基、武智宣佳、森木智子、小暮友毅、原田大二郎、上月稔幸、山本 宏、野上尚之：当院におけるシスプラチン Short Hydration 導入前後の腎機能における比較検討. 第 58 回日本肺癌学会学術集会. 2017 年、神奈川県横浜市
- 9) D. Harada, T. Kozuki, N. Nogami, K. Hotta, K. Aoe, K. Ohashi, K. Ninomiya, T. Hirata, S. Hinotsu, Shinichi Toyooka, K. Kiura : A Phase II Study of Trastuzumab Emtansine in HER2-positive Non-Small-Cell-Lung Cancer. The IASLC 18th World Conference on Lung Cancer. 2017 Oct、Yokohama, Japan
- 10) 八杉 昌幸、玄馬 顕一、池田元洋、原田大二郎、上月稔幸、別所昭宏、堀田勝幸、吉岡弘鎮、久山彰一、本多宣裕、尾瀬 功、木浦勝行：ドライバー遺伝子変異陰性の既治療進行・再発 NSCLC に対する nab-PTX 療法の第 I/II 相試験. 第 55 回日本癌治療学会学術集会. 2017 年 10 月、神奈川県横浜市
- 11) D. Harada, N. Nogami, T. Kozuki, T. Ninomiya, A. Bessho, S. Kuyama, N. Fujimoto, K. Sugimoto, K. Aoe, N. Ochi, D. Minami, N. Fukamatsu, K. Kudo, K. Kiur : A Phase I Trial of Afatinib and Bevacizumab in Untreated Patients with Advanced NSCLC Harboring EGFR mutations: OLCSG1404. ESMO asia 2017. 2017 Nov、Suntec City, Singapore

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
該当するものなし。
2. 実用新案登録
該当するものなし。
3. その他
特記すべき事項なし。

• 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 尾瀬 功 愛知県がんセンター研究所 遺伝子医療研究部 主任研究員
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 放射線医学（画像診断 2） 教授
研究分担者 岸本 卓巳 岡山労災病院 副院長
研究協力者 上月 稔幸 四国がんセンター 呼吸器内科 臨床試験支援室長
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。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、治験を開始した。

本試験は、悪性胸膜中皮腫に対する内科的治療において、医薬品の臨床試験に関する基準（Good Clinical Practice, GCP）に準拠する国内で初めての医師主導の臨床試験であり、今後の新規治療法の開発において極めて重要である。

A. 研究目的

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（75 mg/m²）、ペメトレキセド（500 mg/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。

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。

B. 研究方法

1. 対象

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患者

2. 選択基準

登録時に、下記のすべての基準を満たす被験者を選択する。なお、登録から 3 剤併用化学療法の初回投与前までに下記の基準を満たさないことが明らかとなった場合は、3 剤併用化学療法の 1 コース目の投与を開始しない。

- 1) 年齢（同意取得時）：20 歳以上
- 2) 病理学的に悪性胸膜中皮腫と診断された患者
- 3) 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患者

- 4) 登録前 28 日以内の画像診断において、CT 又は MRI により、Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) criteria に定義される測定可能病変を一つ以上有する患者。ただし、測定可能病変が胸膜病変のみで胸膜癒着術の既往がある場合は、胸膜癒着術後の画像診断において測定可能病変を確認できた患者に限る。
 - 5) 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
 - 6) Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status が 0 又は 1 の患者
 - 7) 90 日以上生存が期待される患者
 - 8) 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。
 - 9) 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。
 - ① 好中球数が $1,500/\text{mm}^3$ 以上
 - ② 血小板数が $100,000/\text{mm}^3$ 以上
 - ③ ヘモグロビンが 9.0 g/dL 以上
 - ④ AST (GOT) 及び ALT (GPT) が施設基準値上限の 3.0 倍以下
 - ⑤ 総ビリルビンが施設基準値上限の 2.0 倍以下
 - ⑥ クレアチニンが施設基準値上限以下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。
 - 10) 妊娠する可能性のある女性 (化学閉経などの医学的理由により月経がない患者も含む) の場合、同意取得時からニボルマブ最終投与後少なくとも 5 カ月間 (ニボルマブの 5 倍半減期と排卵周期の合計) の避妊に同意した患者、若しくは完全禁欲に同意した患者。また同意取得時からニボルマブ最終投与後少なくとも 5 カ月間授乳しないことに同意した患者
 - 11) 男性の場合、ニボルマブ投与開始後からニボルマブ最終投与後少なくとも 7 カ月間 (ニボルマブの 5 倍半減期と精子の代謝回転に要する期間の合計) の避妊に同意した患者、若しくは完全禁欲に同意した患者
 - 12) 治験責任医師等より、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
3. 除外基準
- 登録時に、下記のいずれかの基準に該当すると考えられる被験者は除外する。なお、登録から 3 剤併用化学療法の初回投与前までに下記のいずれかの基準に抵触した場合は、3 剤併用化学療法の 1 コース目の投与を開始しない。
- 1) 抗体製剤を含む他の薬剤に対する高度の過敏反応の合併又は既往を有する患者
 - 2) 自己免疫疾患の合併又は慢性的あるいは再発性の自己免疫疾患の既往を有する患者。ただし、全身療法を必要としない皮膚疾患 (白斑、乾癬、脱毛症など) 又は外的誘因の非存在下では再発すると考えられない疾患、ホルモン補充療法により対処可能な甲状腺機能低下症を合併している患者は登録可能とする。
 - 3) 重複がんを有する患者 (完全切除された基底細胞がん、Stage I の有棘細胞がん、上皮内がん、粘膜内がん又は表在性膀胱がん、あるいは 5 年間以上再発が認められない他のがんの既往を有する患者は登録可能とする)
 - 4) 脳又は髄膜に転移巣を有する患者。ただし、無症状かつ治療を必要としない患者は登録可能とする。また、本治験への登録の 28 日以上前に同病巣に対する治療を終えて病状が安定しており、かつ本治験への登録の前 14 日間で全身性副腎皮質ホルモンの継続使用を要さない患者は登録可能とする。
 - 5) 画像診断又は臨床所見により診断された間質性肺疾患若しくは肺線維症の合

- 併又は既往を有する患者。ただし、放射線性肺臓炎については、線維化による安定化が確認され、再発の懸念がない患者は登録可能とする。
- 6) 憩室炎又は症候性消化管潰瘍疾患を合併している患者
 - 7) 2 週間に 1 回を超える頻度で排便を必要とする胸水の貯留を認める患者
 - 8) 治療を必要とする心嚢液又は腹水の貯留を認める患者
 - 9) 腫瘍に関連する疼痛が安定せず、管理不能な患者
 - 10) 登録前 180 日以内に一過性脳虚血発作、脳血管発作、血栓症又は血栓塞栓症（肺動脈塞栓症又は深部静脈血栓症）の既往を有する患者
 - 11) 下記の管理不能又は重大な心血管疾患を有する患者
 - ① 登録前 180 日以内の心筋梗塞
 - ② 登録前 180 日以内の管理不能な狭心症
 - ③ New York Heart Association (NYHA) 心機能分類Ⅲ度又はⅣ度のうっ血性心不全
 - ④ 適切な治療にもかかわらず管理不能な高血圧（収縮期血圧 150 mmHg 以上又は拡張期血圧 90 mmHg 以上が 24 時間以上持続するなど）
 - ⑤ 管理不能な不整脈
 - 12) 抗凝固療法（低用量アスピリンを含む抗血小板療法を除く）を受けている又はそれらを必要とする疾患を有する患者
 - 13) 管理不能な糖尿病を合併している患者
 - 14) 治療を必要とする全身性感染症を有する患者
 - 15) HIV への感染が明らかな患者
 - 16) HTLV-1 抗体検査、HBs 抗原検査又は HCV 抗体検査のいずれかが陽性の患者。また、HBs 抗原検査が陰性であるが、HBs 抗体検査又は HBc 抗体検査のいずれかが陽性かつ HBV-DNA 定量が検出感度以上の患者
 - 17) 過去にニボルマブ（MDX-1106 又は BMS-936558）、抗 PD-1 抗体、抗 PD-L1 抗体、抗 PD-L2 抗体、抗 CD137 抗体、抗 CTLA-4 抗体又はその他の T 細胞制御を目的とした抗体療法若しくは薬物療法の前治療歴を有する患者
 - 18) 登録前 14 日以内に局所又は表面麻酔を伴う手術療法を受けた患者
 - 19) 登録前 28 日以内に全身麻酔を伴う手術療法を受けた患者
 - 20) 登録前 14 日以内に胸膜癒着術を受けた患者（ピシバニールによるものを除く）
 - 21) 登録前 28 日以内にピシバニールによる胸膜癒着術を受けた患者
 - 22) 心膜癒着術あるいは腹膜癒着術の既往のある患者
 - 23) 登録前 14 日以内に疼痛緩和を目的とした放射線療法を受けた患者
 - 24) 登録前 56 日以内に放射性医薬品（検査及び診断を目的とした放射性医薬品の使用を除く）の投与を受けた患者
 - 25) 登録前 28 日（抗体製剤の場合は 90 日）以内に他の未承認薬の投与（悪性胸膜中皮腫に対する効能・効果を有しない承認薬、臨床研究による投与や未承認の配合薬、新剤形薬も含む）を受けた患者
 - 26) 登録前 28 日以内に全身性副腎皮質ホルモン（検査、アレルギー反応に対する予防投与又は放射線療法に伴う浮腫軽減などを目的とした一時的な使用を除く）又は免疫抑制剤の投与を受けた患者
 - 27) 妊娠中、授乳中又は妊娠している可能性のある患者
 - 28) 認知症の合併などにより同意能力を欠く状態であると判断される患者
 - 29) その他、治験責任医師等が治験対象として不適当と判断した患者
- #### 4. 投与量及び投与方法
- 本治験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に、標準療法である PC 療法（シスプラチン、ペメトレキセド療法）にニボルマブを加えた 3 剤併用化学療法の有効性及び安全性を検討する多施設共同非盲検非対照試験である。本治験はスクリーニング期、治療期及び後観察期からなる。「選択基準」に示す基準を満たし、かつ「除外基準」に示す基準に該当せず、治験責任医師又は治験分担医師が本治

験の対象として適格と判断した患者を組み入れる。

治療期は、「3 剤併用化学療法期」と「ニボルマブ単独維持療法期」から構成される。初回投与は登録から 7 日以内に行う。3 剤併用化学療法期では、シスプラチン (75 mg/m²)、ペメトレキセド (500 mg/m²)、ニボルマブ (360 mg/body) の用量を 3 週間間隔で静脈内投与する。3 週間を 1 コースとして、2 コース間隔で画像診断 (CT/MRI など) を実施し、「3 剤併用化学療法期の投与継続基準」に示す基準をすべて満たす被験者は 3 剤併用化学療法を 4~6 コース行う。3 剤併用化学療法期を完了するか、もしくは 3 剤併用化学療法の投与中止基準のいずれかに該当する場合は、ニボルマブ単独維持療法期への移行基準を確認のうえ、ニボルマブ単独維持療法期に移行する。移行期は「ニボルマブ単独維持療法期の投与中止基準」のいずれにも該当しない場合、3 週間間隔で継続可能である。ニボルマブ単独維持療法期に移行できない場合や移行例が「ニボルマブ単独維持療法期の投与中止基準」のいずれかに該当する場合は、後観察期に移行する。

5. 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)

6. 計画された被験者数とその根拠

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。必要被験者数の算出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。

7. 評価項目

1) 有効性の評価項目

①主要評価項目

Modified RECIST criteria による奏効率 (中央判定)

②副次評価項目

- a. 奏効率 (実施医療機関の医師による判定、Modified RECIST criteria)
- b. 奏効率 (中央判定、Modified RECIST criteria)
- c. 病勢制御率 (中央判定、Modified RECIST criteria)
- d. 全生存期間
- e. 無増悪生存期間 (中央判定、Modified RECIST criteria)
- f. 奏効期間 (中央判定、Modified RECIST criteria)
- g. 奏効に至るまでの期間 (中央判定、Modified RECIST criteria)
- h. 最良総合効果 (中央判定、Modified RECIST criteria)
- i. 標的病変の腫瘍径和の変化率 (実施医療機関の医師による判定、Modified RECIST criteria)

2) 安全性の評価項目

①有害事象

- a. 臨床検査 (血液学的検査、生化学的検査、腎機能検査、血液凝固系検査、尿検査、免疫学的検査、ホルモン検査)
- b. バイタルサイン (収縮期血圧/拡張期血圧、脈拍数、体温)、体重
- c. 12 誘導心電図
- d. 胸部 X 線
- e. ECOG performance status

3) QOL 評価

QOL (EQ-5D、LCSS-Meso)

4) 探索的評価項目

PD-L1 の免疫組織化学的解析

8. 治験実施期間

2018 年 1 月~2019 年 6 月 (18 カ月)

①登録期間と根拠

2018年1月から2018年12月（12カ月）
1～2例/月の登録を見込んで、上記期間に
18例を集積する。

②観察期

2018年1月から2019年6月まで（最終患
者登録から6カ月後まで）

C. 研究結果

治験をすでに開始しており、現在症例登録中
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石綿（アスベスト）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する。

また本試験は、悪性胸膜中皮腫に対する内科
的治療において、医薬品の臨床試験に関する基
準（Good Clinical Practice, GCP）に準拠する
国内で初めての医師主導の臨床試験であり、今
後の新規治療法の開発において極めて重要で
ある。

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。すでに治
験を開始しており、登録中である。

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. 学会発表

- 1) 藤本伸一、岸本卓巳、青江啓介、加藤勝也、堀田勝幸、尾瀬功、長松康子。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。労災疾病等医学研究・両立支援報告。第 65 回日本職業災害医学会学術集会。平成 29 年 11 月 25 日、北九州。

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。

（資料 1）

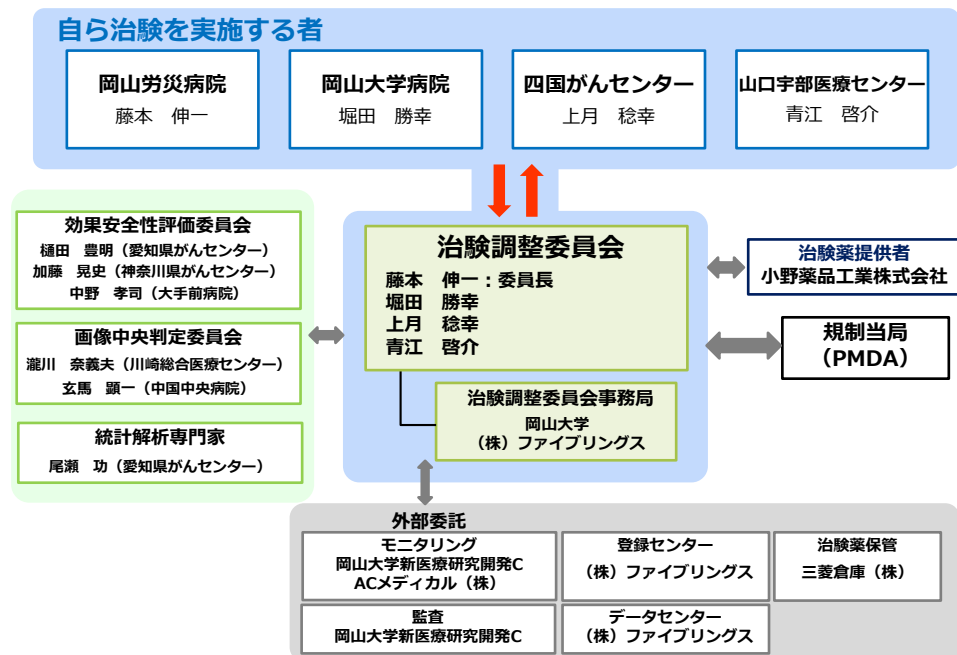
切除不能悪性胸膜中皮腫に対する初回化学療法としてのシスプラチン、ペメトレキセド及びニボルマブ併用化学療法の第 II 相試験
本治験実施計画の概要

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、ペメトレキセド及びニボルマブ併用 化学療法の第II相試験

本治験実施計画の概要

2017年12月21日

治験実施体制



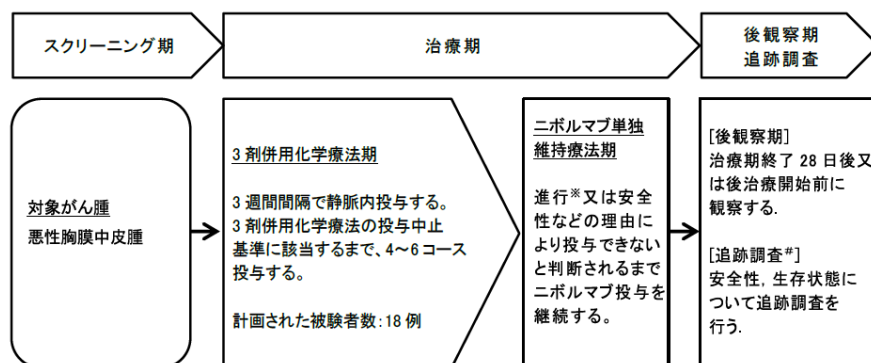
治験実施計画の概要

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、ペメトレキセド及びニボルマブ併用化学療法の第II相試験（治験実施計画書番号：JME-001）

フェーズ		第II相
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標準療法（シスプラチン、ペメトレキセド療法）にニボルマブを加えた3剤併用化学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により検討する。
評価項目	有効性の評価項目	主要評価項目 Modified RECIST criteriaによる奏効率（中央判定） 副次評価項目 1) 奏効率（実施医療機関の医師による判定、Modified RECIST criteria） 2) 奏効率（中央判定、RECIST ガイドライン1.1版） 3) 病勢制御率（中央判定、Modified RECIST criteria） 4) 全生存期間 5) 無増悪生存期間（中央判定、Modified RECIST criteria） 6) 奏効期間（中央判定、Modified RECIST criteria） 7) 奏効に至るまでの期間（中央判定、Modified RECIST criteria） 8) 最良総合効果（中央判定、Modified RECIST criteria） 9) 標的病変の腫瘍径和の変化率（実施医療機関の医師による判定、Modified RECIST criteria）
	安全性の評価項目	1) 有害事象 2) 臨床検査（血液学的検査、生化学的検査、臓機能検査、血液凝固系検査、尿検査、免疫学的検査、ホルモン検査） 3) バイタルサイン（収縮期血圧／拡張期血圧、脈拍数、体温）、体重 4) 12誘導心電図 5) 胸部X線 6) ECOG Performance Status
	QOL評価	QOL（EQ-5D、LCSS-Meso）
	探索的評価項目	PD-L1の免疫組織化学的解析
	対象	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患者
目標症例数		18例
治験実施期間		2018年1月～2019年6月

治験実施計画の概要

治験デザイン



- ◆ 未治療、外科的切除不能、進行又は転移性悪性胸膜中皮腫
- ◆ ECOG PS:0 or 1
- ◆ Modified RECIST criteria に定義される
測定可能病変を有する

※：進行が確認された後でも、治験実施計画書に規定する状況下で投与を継続できる。
 #：総合効果がCR、PR又はSDと判定されたにもかかわらず、安全性の理由で治療期を終了した場合は、後治療期を開始するまで又はPDと判定されるまで画像診断を継続する。

投与量及び投与方法

1) 3剤併用化学療法期

シスプラチン（75 mg/m²）、ペメトレキセド（500 mg/m²）、ニボルマブ（360 mg/body）の用量を3週間間隔で静脈内投与する。

3剤併用化学療法期の投与継続基準をすべて満たす被験者に3剤併用化学療法を4～6コース行う。

3剤併用化学療法では、ニボルマブを30±10分かけて静脈内投与し、その約60分後にペメトレキセドを10±5分かけて静脈内投与、その後30分以上経過してからシスプラチンを60±20分かけて静脈内投与する。

2) ニボルマブ単独維持療法期

ニボルマブ（360 mg/body）の用量を3週間間隔で30±10分かけて静脈内投与する。ニボルマブ単独維持療法期の投与中止基準に該当しない場合は3週間間隔で継続可能である。

選択基準

- 1) 年齢（同意取得時）：20歳以上
- 2) 病理学的に悪性胸膜中皮腫と診断された患者
- 3) 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患者
- 4) 登録前28日以内の画像診断において、CT又はMRIにより、Modified RECIST criteriaに定義される測定可能病変を一つ以上有する患者。ただし、測定可能病変が胸膜病変のみで胸膜癒着術の既往がある場合は、胸膜癒着術後の画像診断において測定可能病変を確認できた患者に限る。
- 5) 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
- 6) ECOG Performance Statusが0又は1の患者
- 7) 90日以上生存が期待される患者
- 8) 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。
- 9) 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。
 - ・好中球数が1,500/mm³以上 ・血小板数が100,000/mm³以上 ・ヘモグロビンが9.0 g/dL以上
 - ・AST（GOT）及びALT（GPT）が施設基準値上限の3.0倍以下 ・総ビリルビンが施設基準値上限の2.0倍以下
 - ・クレアチニンが施設基準値上限以下かつクレアチンクリアランス（Cockcroft/Gault式による推定値）が60mL/minを超える。
- 10) 妊娠する可能性のある女性（化学閉経などの医学的理由により月経がない患者も含む）^{#1}の場合、同意取得時からニボルマブ最終投与後少なくとも5ヵ月間（ニボルマブの5倍半減期と排卵周期の合計）の避妊^{#2}に同意した患者、若しくは完全禁欲に同意した患者。また、同意取得時からニボルマブ最終投与後少なくとも5ヵ月間授乳しないことに同意した患者
- 11) 男性の場合、ニボルマブ投与開始後からニボルマブ最終投与後少なくとも7ヵ月間（ニボルマブの5倍半減期と精子の代謝回転に要する期間の合計）の避妊^{#2}に同意した患者、若しくは完全禁欲に同意した患者
- 12) 治験責任医師等より、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

^{#1}：妊娠する可能性のある女性とは、初潮を経験しており、不妊手術（子宮摘出術、両側卵管結紮又は両側卵巢摘出術など）を受けておらず、閉経していない女性すべてが含まれる。閉経後の定義は、特筆すべき理由がないにもかかわらず、12ヵ月以上連続して無月経であることとする。経口避妊薬又は子宮内避妊器具やバリア法などの機械的避妊法を使用している女性は妊娠する可能性があるものとみなす。

^{#2}：避妊については、男性患者又は相手男性の精管切除若しくはコンドーム、あるいは女性患者又は相手女性の卵管結紮、避妊ベッサリー、子宮内避妊器具若しくは経口避妊薬のうち、いずれか2つによる二重避妊に同意する必要がある。

治験実施計画の概要

除外基準

- 1) 抗体製剤を含む他の薬剤に対する高度の過敏反応の合併又は既往を有する患者
- 2) 自己免疫疾患の合併又は慢性的あるいは再発性の自己免疫疾患の既往を有する患者。ただし、全身療法を必要としない皮膚疾患（白斑、乾癬、脱毛症など）又は外的誘因の非存在下では再発すると考えられない疾患、ホルモン補充療法により対処可能な甲状腺機能低下症を合併している患者は登録可能とする。
- 3) 重複がんを有する患者（完全切除された基底細胞がん、Stage I の有棘細胞がん、上皮内がん、粘膜内がん又は表在性膀胱がん、あるいは5年間以上再発が認められない他のがんの既往を有する患者は登録可能とする）
- 4) 脳又は髄膜に転移巣を有する患者。ただし、無症状かつ治療を必要としない患者は登録可能とする。また、本治験への登録の28日以上前に同病巣に対する治療を終えて病状が安定しており、かつ本治験への登録の前14日間で全身性副腎皮質ホルモン継続使用を要さない患者は登録可能とする。
- 5) 画像診断又は臨床所見により診断された間質性肺疾患若しくは肺線維症の合併又は既往を有する患者。ただし、放射線性肺炎については、線維化による安定化が確認され、再発の懸念がない患者は登録可能とする。
- 6) 憩室炎又は症候性消化管潰瘍疾患を合併している患者
- 7) 2週間に1回を超える頻度で排液を必要とする胸水の貯留を認める患者
- 8) 治療を必要とする心嚢液又は腹水の貯留を認める患者
- 9) 腫瘍に関連する疼痛が安定せず、管理不能な患者
- 10) 登録前180日以内に一過性脳虚血発作、脳血管発作、血栓症又は血栓塞栓症（肺動脈血栓症又は深部静脈血栓症）の既往を有する患者
- 11) 下記の管理不能又は重大な心血管疾患を有する患者
 - ・登録前180日以内の心筋梗塞
 - ・登録前180日以内の管理不能な狭心症
 - ・New York Heart Association (NYHA) 心機能分類Ⅲ度又はⅣ度のうつ血性心不全
 - ・適切な治療にもかかわらず管理不能な高血圧（収縮期血圧150mmHg以上又は拡張期血圧90mmHg以上が24時間以上持続するなど）
 - ・管理不能な不整脈
- 12) 抗凝固療法（低用量アスピリンを含む抗血小板療法を除く）を受けている又はそれらを必要とする疾患を有する患者
- 13) 管理不能な糖尿病を合併している患者
- 14) 治療を必要とする全身性感染症を有する患者

治験実施計画の概要

除外基準（続き）

- 15) HIVへの感染が明らかな患者
- 16) HTLV-1抗体検査、HBs抗原検査又はHCV抗体検査のいずれかが陽性の患者。また、HBs抗原検査が陰性であるが、HBs抗体検査又はHBc抗体検査のいずれかが陽性かつHBV-DNA 定量が検出感度以上の患者
- 17) 過去にニボルマブ（MDX-1106又はBMS-936558）、抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、抗PD-L2抗体、抗CD137抗体、抗CTLA-4抗体又はその他のT細胞制御を目的とした抗体療法若しくは薬物療法の前治療歴を有する患者HIVへの感染が明らかな患者
- 18) HTLV-1抗体検査、HBs抗原検査又はHCV抗体検査のいずれかが陽性の患者。また、HBs抗原検査が陰性であるが、HBs抗体検査又はHBc抗体検査のいずれかが陽性かつHBV-DNA 定量が検出感度以上の患者
- 19) 過去にニボルマブ（MDX-1106又はBMS-936558）、抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、抗PD-L2抗体、抗CD137抗体、抗CTLA-4抗体又はその他のT細胞制御を目的とした抗体療法若しくは薬物療法の前治療歴を有する患者
- 18) 登録前14日以内に局所又は表面麻酔を伴う手術療法を受けた患者
- 19) 登録前28日以内に全身麻酔を伴う手術療法を受けた患者
- 20) 登録前14日以内に胸膜癒着術を受けた患者（ビシバニールによるものを除く）
- 21) 登録前28日以内にビシバニールによる胸膜癒着術を受けた患者
- 22) 心膜癒着術あるいは腹膜癒着術の既往のある患者
- 23) 登録前14日以内に疼痛緩和を目的とした放射線療法を受けた患者
- 24) 登録前56日以内に放射性医薬品（検査及び診断を目的とした放射性医薬品の使用を除く）の投与を受けた患者
- 25) 登録前28日（抗体製剤の場合は90日）以内に他の未承認薬の投与（悪性胸膜中皮腫に対する効能・効果を有しない承認薬、臨床研究による投与や未承認の配合薬、新剤形薬も含む）を受けた患者
- 26) 登録前28日以内に全身性副腎皮質ホルモン（検査、アレルギー反応に対する予防投与又は放射線療法に伴う浮腫軽減などを目的とした一時的な使用を除く）又は免疫抑制剤の投与を受けた患者
- 27) 妊娠中、授乳中又は妊娠している可能性のある患者
- 28) 認知症の合併などにより同意能力を欠く状態であると判断される患者
- 29) その他、治験責任医師等が治験対象として不適当と判断した患者

治験実施計画の概要

治験スケジュール

項目		スクリーニ ング期 ¹	治療期					後観察期	追跡調査期
			3 剤併用化学療法期			ニボルマブ単剤 維持療法期			
			コース 1		コース 2-6				
試験日		1 日目		8 日目	1 日目	1 日目	治験期 終了時 (中止時) ²	治療期終 了 28 日後 ²³	追跡調査
		投与前	投与後						
採用幅(日)		-7~0	1	±3 (5 日目 ~11 日目)	0~+2 (前コース 22 日目~24 日目)	±3 (前コース 19 日目~25 日目)	±3	±7	—
文書同意取得/登録		○ ⁴							
患者背景/選択・除外基準		○							
治験薬投与 ⁵			○		○	○			
ウイルス検査		○							
妊娠検査 ⁵		○							
Performance Status		○	○	○	○ ⁶	○ ⁶	○	○	
診療/バイタルサイン/体重		○	○	○ ⁷	○ ⁶	○ ⁶	○	○	
12 誘導心電図		○	○		○ ⁶	○ ⁶	○	○	
臨床 検査	一般 血液 検査	血液学的検査	○		○	○ ⁶	○ ⁶	○	○
		生化学的検査	○		○	○ ⁶	○ ⁶	○	○
		腎機能検査	○			○ ⁹	○ ⁹	○	○
		血液凝固系検査	○		○	○ ⁶	○ ⁶	○	○
		尿検査	○		○	○ ⁶	○ ⁶	○	○
		腫瘍マーカー	○			○ ⁹	○ ⁹	○	○
		心筋マーカー	○			○ ⁹	○ ⁹	○	○
		免疫学的検査/ホルモン検査	○			○ ⁹	○ ⁹	○	○
胸部 X 線 ¹⁰					○ ⁹	○ ⁹	○	○	
PD-L1 発現解析(腫瘍組織) ⁸		○							
画像解析(CT/MRI) ¹¹		○ ¹²			○ ⁹	○ ⁹	○	○	○ ¹³
QOL/EQ-5D/LCSS-Meso) ¹⁴			○		○ ⁹	○ ⁹	○	○	
併用治療/有害事象 ¹									○ ¹⁶
転帰調査									○ ¹⁷

○：必須項目、※：中央測定

治験実施計画の概要

3剤併用化学療法期 1) 投与継続基準

毎回の投与開始時において、以下のすべての基準に合致しなければならない。

- 1) 好中球数が1,500 /mm³以上である。
- 2) 血小板数が100,000 /mm³以上である。
- 3) シスプラチン、ペメトレキセド又はニボルマブとの因果関係が否定できないGrade 3以上の非血液毒性を認めない。ただし、臨床症状を伴わないGrade 3のアミラーゼ増加及びリパーゼ増加の場合は、治験調整委員会と慎重に協議の上、投与継続を可能とする。
- 4) シスプラチン、ペメトレキセド又はニボルマブとの因果関係が否定できないGrade 2以上の下痢、大腸炎、クレアチニン増加又は神経毒性が発現していない。
- 5) シスプラチン、ペメトレキセド又はニボルマブとの因果関係が否定できない、投与開始前の結果から2-Grade以上のAST（GOT）、ALT（GPT）又は総ビリルビンの上昇（例えば、Grade 1からGrade 3への上昇、又はGrade 0からGrade 2への上昇）を認めない。
- 6) Grade 2以上の間質性肺炎を認めない。*
- 7) 自己覚所見又は臨床検査などにより自己免疫疾患の発症が疑われていない。
- 8) 治験責任医師等により3剤併用化学療法が可能と判断される。

* 3剤併用化学療法期にGrade1の間質性肺炎が生じた場合、Grade0への回復、あるいはGrade1内での軽快が認められれば、治験調整委員会と慎重に協議の上、継続可能とする。

治験実施計画の概要

3剤併用化学療法期 2) 増量、減量、スキップ基準

① スキップ

3剤併用化学療法期において、投与継続可否の判断時に以下の3剤併用化学療法期の投与継続基準投与継続基準に示す項目の一部を満たさない場合、全てを満たすまで同療法をスキップする。

ただし、スキップ中、下記1)～3)のすべての基準に合致する場合は、治験調整委員会と慎重に協議の上、ニボルマブの単独投与による治療継続を可能とする。早急にニボルマブの投与が必要と判断される場合に限り、治験調整委員会への事後報告を許容する。この場合、治験責任医師等は、ニボルマブの単独投与による治療継続を開始する前に、被験者の治療継続の意思を確認した上で診療記録に記録を残すこととする。

- 1) 病勢進行によると判断される臨床症状の悪化を認めない。
- 2) 投与継続による臨床的ベネフィットが期待される。
- 3) 被験者のベースラインを考慮して安全にニボルマブの投与を継続可能と判断される。

なお、抗腫瘍効果を判定するための画像診断や安全性評価などは、3剤併用化学療法の投与の有無にかかわらず、スケジュールに従って実施する。

治験実施計画の概要

3剤併用化学療法期 2) 増量、減量、スキップ基準

② 減量基準

➤ ニボルマブ

用量の変更は行わない。（3剤併用化学療法期及びニボルマブ単独維持療法期に共通）

➤ 化学療法（ペメトレキセド、シスプラチン）

表を参考に減量する。化学療法を減量した場合、頻回に臨床検査を繰り返すなど被験者の安全性を十分に配慮する必要がある。その後も同じ用量又は更に減量された用量で治療を継続し、用量の増量は行わないこととする。ただし、被験者の臨床状況が表の規定内容にそぐわないと治験責任医師等が判断する場合、治験調整委員会との相談を介して、記述以外の対応を行うことを許容する。

化学療法の用量減量

用量レベル	ペメトレキセド	シスプラチン
開始用量	500mg/m ²	75mg/m ²
1次減量	375mg/m ²	60mg/m ²
2次減量	3剤併用化学療法を中止	

化学療法の減量基準

有害事象	ペメトレキセド	シスプラチン
グレード3以上の発熱性好中球減少症	1用量レベル減量	1用量レベル減量
グレード3以上の血小板数減少	1用量レベル減量	1用量レベル減量
グレード3以上の下痢	1用量レベル減量	1用量レベル減量
グレード2以上の知覚異常	変更なし	1用量レベル減量
1.5mg/dLを超える血清クレアチニン値	1用量レベル減量	1用量レベル減量
その他、シスプラチンあるいはペメトレキセドとの因果関係が否定できない、グレード3以上の有害事象、あるいは、忍容不能なグレード2の有害事象	1用量レベル減量考慮	1用量レベル減量考慮

治験実施計画の概要

3剤併用化学療法期 3) 投与中止基準

下記の基準のいずれかに該当した被験者は、予定された3剤併用化学療法の投与を中止する。

- 1) 1回の化学療法の減量にもかかわらず有害事象の発現により、2回目の減量が必要と判断された。
- 2) Modified RECIST criteriaに従い、治験責任医師等により総合効果がPDと判定された。
- 3) 病勢進行によると判断される明らかな臨床症状の悪化により治療継続が不適切と判定された。
- 4) シスプラチン、ペメトレキセド又はニボルマブとの因果関係の有無にかかわらずGrade 2以上の間質性肺疾患が発現した、あるいは、Grade1の間質性肺疾患が発現し、軽快傾向がみられない。
- 5) 局所治療によりGrade 1以下に軽快しないシスプラチン、ペメトレキセド又はニボルマブとの因果関係が否定できないGrade 2以上の眼障害（眼痛又は視力低下）が発現した。
- 6) シスプラチン、ペメトレキセド又はニボルマブとの因果関係が否定できないGrade 3以上の気管支痙攣、神経毒性、過敏症反応、注入反応（発熱、悪寒、悪心、疼痛、頭痛、咳、そう痒又は発疹など）又はブドウ膜炎が発現した。
- 7) 有害事象の発現などにより、シスプラチン、ペメトレキセド又はニボルマブの最終投与日から6週間以内にシスプラチン、ペメトレキセド又はニボルマブが投与されなかった。ただし、副腎皮質ホルモンの投与量を漸減するために6週間を超えてスキップされる場合はこの限りではない。
- 8) 被験者又は被験者のパートナーの妊娠が判明した。
- 9) 併用禁止薬、併用禁止療法が必要となった。
- 10) 被験者が同意を撤回した。
- 11) 3剤併用化学療法開始後、不適格症例であると判明した。
- 12) 被験者の都合で必要な観察、検査の実施が不可能であることが判明した。
- 13) その他、有効性又は安全性を考慮して、治験による3剤併用化学療法の継続が適当でないと治験責任医師等により判断された。

治験実施計画の概要

3剤併用化学療法期 3) 投与中止基準（続き）

ただし、3剤併用化学療法期の投与中止基準1)、4)、7)、13)の基準に該当した場合は、その時点で問題となっている有害事象の軽快を確認し、被験者の安全性も十分に考慮した上で、ニボルマブ単独維持療法期への移行基準に従いニボルマブの単独投与による維持療法への移行の可否を判断する。

<3剤併用化学療法期 投与中止基準>（抜粋）

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none">1) 1回の化学療法の減量にもかかわらず有害事象の発現により、2回目の減量が必要と判断された。4) シスプラチン、ペメトレキセド又はニボルマブとの因果関係の有無にかかわらずGrade 2以上の間質性肺疾患が発現した、あるいは、Grade1の間質性肺疾患が発現し、軽快傾向がみられない。7) 有害事象の発現などにより、シスプラチン、ペメトレキセド又はニボルマブの最終投与日から6週間以内にシスプラチン、ペメトレキセド又はニボルマブが投与されなかった。ただし、副腎皮質ホルモンの投与量を漸減するために6週間を超えてスキップされる場合はこの限りではない。13) その他、有効性又は安全性を考慮して、治験による3剤併用化学療法の継続が適当でないと治験責任医師等により判断された。 |
|--|

治験実施計画の概要

3剤併用化学療法期 3) 投与中止基準（続き）

2)の基準にのみ該当した場合でも、治験責任医師等が以下に示す①～④のすべての基準に合致すると判断する場合には、治験調整委員会と慎重に協議の上、3剤併用化学療法を継続できる場合がある。投与継続によるベネフィットが期待され、早急に治験薬の投与が必要と判断される場合は、治験調整委員会への事後報告を許容する。この場合、治験薬の投与を継続することについて、治験薬の投与継続の前に被験者の治療継続の意思を確認し、診療録に記録を残すこととする。

- ① 急速な病勢進行を認めず、治験薬投与を継続することによる臨床的有用性が期待される。
- ② 3剤併用化学療法に対して忍容性がある。
- ③ ECOG Performance Status が安定している。
- ④ 治験による治療の継続により、病勢進行に伴う重大な合併症（脳転移など）に対する予防的介入を遅延させない。

なお、Modified RECIST criteriaに準じ、初回PD 後に治験による治療の継続を判断した時点の評価を起点として更なる進行（新病変を含むすべての測定可能病変の径和が更に20%以上増加した場合、新病変が出現した場合、非標的病変の明らかな増悪が認められた場合などと定義する）、あるいは、上記①～④のいずれかを満たさなくなった場合は、3剤併用化学療法を中止しなければならない。

<3剤併用化学療法期 投与中止基準>（抜粋）

2) Modified RECIST criteriaに従い、治験責任医師等により総合効果がPDと判定された。

治験実施計画の概要

ニボルマブ単独維持療法期への移行基準

3剤併用化学療法期に関して、以下の(1)(2)のいずれかに該当し、しかも治験責任医師等が、以下の移行基準①～④のすべてに合致すると判断する場合には、被験者の安全性も十分に考慮したうえで、ニボルマブ単独維持療法期に移行する。

- (1) 3剤併用化学療法期の投与が完了した場合
- (2) 3剤併用化学療法の投与中止基準において1)、4)、7)、13)の基準に該当して3剤併用化学療法の投与を中止し、なおかつ中止時点で問題となった有害事象の軽快を確認した場合

移行基準：

- ① 急速な病勢進行を認めず、ニボルマブ投与を継続することによる臨床的有用性が期待される。
- ② ニボルマブに対して忍容性がある。
- ③ ECOG Performance Statusが安定している。
- ④ 治験による治療の継続により、病勢進行に伴う重大な合併症（脳転移など）に対する予防的介入を遅延させない。

ニボルマブ単独維持療法期に移行しない場合は、治療期終了時（中止時）の評価を行い、後観察期に移行する。

治験実施計画の概要

ニボルマブ単独維持療法期 1) 投与継続基準

毎回の投与開始時において、以下のすべての基準に合致しなければならない。

- 1) ニボルマブとの因果関係が否定できないGrade 3以上の非血液毒性を認めない。ただし、臨床症状を伴わないGrade 3のアミラーゼ増加及びリパーゼ増加の場合は、治験調整委員会と慎重に協議の上、投与継続を可能とする。
- 2) ニボルマブとの因果関係が否定できないGrade 2以上の下痢、大腸炎、クレアチニン増加又は神経毒性が発現していない。
- 3) ニボルマブとの因果関係が否定できない、3剤併用化学療法の投与開始前の結果から2-Grade以上のAST (GOT)、ALT (GPT) 又は総ビリルビンの上昇（例えば、Grade 1からGrade 3への上昇、又はGrade 0からGrade 2への上昇）を認めない。
- 4) ニボルマブ単独維持療法期への移行基準を満たしている。
- 5) Grade 2以上の間質性肺炎を認めない。*
- 6) 自他覚所見又は臨床検査などにより自己免疫疾患の発症が疑われていない。
- 7) 治験責任医師等によりニボルマブの投与が可能と判断される。

* ニボルマブ単独維持療法期にGrade1の間質性肺炎が生じた場合、Grade0への回復、あるいはGrade1内での軽快が認められれば、治験調整委員会と慎重に協議の上、継続可能とする。

ニボルマブ単独維持療法期において、投与継続可否の判断時にニボルマブ単独維持療法期の投与継続基準に示す項目の一部を満たさない場合、全てを満たすまで予定されたニボルマブの投与をスキップする。

治験実施計画の概要

ニボルマブ単独維持療法期 2) 投与中止基準

ニボルマブ単独維持療法期において、下記の基準のいずれかに該当した被験者は治験によるニボルマブ単独維持療法を中止し、維持療法期終了時（中止時）の評価を行い、後観察期に移行する。なお、治験期間終了に伴い維持療法期を終了する場合は完了例とみなし、後観察期には移行せずに、維持療法期終了時の評価を行う。

- 1) Modified RECIST criteriaに従い、治験責任医師等により総合効果がPDと判定された
- 2) 病勢進行によると判断される明らかな臨床症状の悪化により治療継続が不適切と判定された。
- 3) ニボルマブとの因果関係の有無にかかわらずGrade 2以上の間質性肺疾患が発現した、あるいは、Grade1の間質性肺疾患が発現し、軽快傾向がみられない。
- 4) 局所治療によりGrade 1以下に軽快しないニボルマブとの因果関係が否定できないGrade 2以上の眼障害（眼痛又は視力低下）が発現した。
- 5) ニボルマブとの因果関係が否定できないGrade 3以上の気管支痙攣、神経毒性、過敏症反応、注入反応（発熱、悪寒、悪心、疼痛、頭痛、咳、そう痒又は発疹など）又はブドウ膜炎が発現した。
- 6) 有害事象の発現などにより、ニボルマブの最終投与日から6週間以内にニボルマブが投与されなかった。ただし、副腎皮質ホルモンの投与量を漸減するために6週間を超えてスキップされる場合はこの限りではない。
- 7) 被験者又は被験者のパートナーの妊娠が判明した。
- 8) 併用禁止薬、併用禁止療法が必要となった。
- 9) 被験者が同意を撤回した。
- 10) ニボルマブ単独維持療法の実施中、不適格症例であると判明した。
- 11) 被験者の都合で必要な観察、検査の実施が不可能であることが判明した。
- 12) その他、有効性又は安全性を考慮して、治験による治療の継続が適当でないと治験責任医師等により判断された。

治験実施計画の概要

ニボルマブ単独維持療法期 2) 投与中止基準（続き）

1)の基準にのみ該当した場合でも、治験責任医師等が以下に示す①～④のすべての基準に合致すると判断する場合には、治験調整委員会と慎重に協議の上、ニボルマブ単独維持療法を継続できる場合がある。投与継続によるベネフィットが期待され、早急にニボルマブの投与が必要と判断される場合は、治験調整委員会への事後報告を許容する。この場合、ニボルマブの投与を継続することについて、ニボルマブの投与継続の前に被験者の治療継続の意思を確認し、診療録に記録を残すこととする。

- ① 急速な病勢進行を認めず、治験薬投与を継続することによる臨床的有用性が期待される。
- ② ニボルマブに対して忍容性がある。
- ③ ECOG Performance Status が安定している。
- ④ 治験による治療の継続により、病勢進行に伴う重大な合併症（脳転移など）に対する予防的介入を遅延させない。

なお、Modified RECIST criteriaに準じ、初回PD 後に治験による治療の継続を判断した時点の評価を起点として更なる進行（新病変を含むすべての測定可能病変の径和が更に20%以上増加した場合、新病変が出現した場合、非標的病変の明らかな増悪が認められた場合などと定義する）、あるいは、上記①～④のいずれかを満たさなくなった場合は、ニボルマブの投与を中止しなければならない。

<3剤併用化学療法期 投与中止基準>（抜粋）

- | |
|---|
| 1) Modified RECIST criteriaに従い、治験責任医師等により総合効果がPDと判定された。 |
|---|

治験実施計画の概要

後観察期

3剤併用化学療法を終了又は中止しニボルマブ単独維持療法期に移行できなかった被験者及びニボルマブ単独維持療法を終了*又は中止した被験者に対して、治療期終了時（中止時）の評価を行う。その後、後観察期に移行する。治療期終了時（中止時）の評価から28日後に、治験スケジュールに規定された観察・検査を実施し、それを以て後観察期を終了する。なお、治療期終了時（中止時）の評価から28日後より前に、臨床上の必要性から悪性胸膜中皮腫に対する後治療を開始する場合、後治療の開始前かつ可能な限り開始に近い時点で付録4に規定された観察・検査を実施し、それを以て後観察期を終了する。

* 治験期間終了に伴うニボルマブ単独維持療法の終了を指す。

追跡調査

転帰調査（死亡している場合は死亡日及び死因の確認）は、電話、FAX又は手紙などによる調査を可能とし、6～8週間間隔を目安にイベントの発生状況に応じて、随時追跡調査する。追跡調査中は、悪性胸膜中皮腫に対する後治療の有無、治療開始日及び治療内容についても可能な限り調査を行い、症例報告書に記入する。

治験実施計画の概要

併用禁止薬・療法

治験薬投与開始から後観察期終了までは、以下の治療法を禁止する。

- 1) 免疫抑制剤
- 2) 10 mg/日を超えるプレドニソロン相当量の副腎皮質ホルモン^{注1)}
- 3) 抗体製剤を含むすべての抗悪性腫瘍療法（化学療法、分子標的療法及び免疫療法など^{注2)}）
なお、3剤併用化学療法期のPC療法の併用は可とする。
- 4) 悪性腫瘍に対する手術療法
- 5) 腹膜癒着術、心膜癒着術及び胸膜癒着術
- 6) 腹水穿刺、心嚢穿刺及び2週間に1回を超える頻度の胸水穿刺^{注3)}
- 7) 放射線療法（化学放射線療法を含む）
- 8) 放射性医薬品^{注4)}
- 9) ビスホスホネート製剤及び抗RANKL抗体^{注5)}
- 10) 移植療法
- 11) 他の未承認薬（悪性胸膜中皮腫に対する効能・効果を有しない承認薬、臨床研究による投与や未承認の配合薬、新剤形薬も含む）

^{注1)}：副腎皮質ホルモンについては、外用、関節内投与、鼻腔内投与、点眼又は吸入などの局所投与、あるいは造影剤アレルギー又は有害事象などの治療、若しくは予防に対する一時的な使用は可能とする。ただし、ニボルマブとの因果関係が否定できない有害事象に対して副腎皮質ホルモンの全身投与を必要とするにもかかわらず、ニボルマブの投与継続を考慮する場合は治験調整委員会への連絡を必須とし、必要に応じてニボルマブの投与継続の可否を治験調整委員会と協議の上、決定することとする。

^{注2)}：ビンブエールなどの局所療法を含む。

^{注3)}：2週間に1回を超える頻度の胸水穿刺を必要とするにもかかわらず、ニボルマブの投与継続を考慮する場合は治験調整委員会への連絡を必須とし、ニボルマブの投与継続の可否を治験調整委員会と協議の上、決定することとする。

^{注4)}：検査及び診断を目的とした放射性医薬品の使用は可能とする。

^{注5)}：ビスホスホネート製剤及び抗RANKL抗体については、ニボルマブの初回投与前より使用している場合、可能な限り同一の用法・用量により継続して投与することは可能とする。

治験実施計画の概要

被験者の治験中止

被験者登録後に以下に該当することが判明した場合、直ちに当該被験者に対する治験を中止する。

- 1) 被験者より治験中止の申し出があった場合
- 2) 被験者の選択基準を満たしていないことが判明した場合
- 3) 被験者の除外基準に抵触することが判明した場合
- 4) 有害事象が発現のため治験の継続が困難と治験責任医師等が判断した場合
- 5) 病勢進行により治験の継続が適当でないと治験責任医師等が判断した場合
- 6) 併用禁止薬の投与、併用禁止療法の施行が必要となった場合
- 7) 必要な観察、検査の実施が不可能であることが判明した場合
- 8) 被験者又は被験者のパートナーが妊娠した場合
- 9) その他、治験責任医師等が治験を中止すべきと判断した場合

上記に定める基準のいずれかに該当した場合、直ちに治験を中止し、治験責任医師等は適切な処置を実施し、可能な限り中止時の臨床症状及び他覚所見などについて観察・測定を行う。更に、中止日、中止理由、中止後の処置及び経過などを症例報告書に記入し、治験調整委員会事務局へ速やかに連絡する。来院予定日に来院せず、治験薬の投与ができなくなった場合には、治験責任医師等はその理由とその後の経過について、可能な限り追跡調査を行い、被験者の状況を確認し、その内容を症例報告書に記入する。

【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 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 尾瀬 功 愛知県がんセンター研究所 遺伝子医療研究部 主任研究員
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 放射線医学（画像診断2） 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
研究協力者 上月 稔幸 四国がんセンター 呼吸器内科 臨床試験支援室長
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作成した。今年度はハンドブックを幅広く頒布して実際に中皮腫の患者さんや家族からの感想や意見を集め、それを基に改訂し、ハンドブックを完成させた。

A. 研究目的

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。我が国における中皮腫患者が抱える問題点を抽出する目的で、横断的な調査を行った。その結果、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り、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。

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。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 施設に協力を依頼し、65 施設から承諾を得た。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。

QOL スコアの解析結果については、昨年度の本研究報告書内で報告している。また現在英文誌に投稿し、掲載済である。

2. QOL 調査自由回答の結果

初年度に実施した胸膜中皮腫患者への QOL 調査の自由記載を質的に分析した（N=73）。

その結果、胸膜中皮腫患者は医師に対して 8 カテゴリーの要望を持っていることが明らかになった。すなわち、「わかりやすい説明」、「患者の意向に沿った治療」、「ケアの向上」、「心理的支援」、「患者にあった告知の仕方」、「病気の進行を見逃さないこと」、「アスベスト被害者としての苦しみに対する共感的態度」、「中皮腫の治療に対する情熱」である。この分析結果は、英文誌 BMC Cancer に発表済みである。

3. 患者と家族のための胸膜中皮腫ハンドブックの開発

これらの調査の結果、患者向けの中皮腫に関する情報が不足していると考えた。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。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。ハンドブックは全国の医療機関や患者会を通じて幅広く頒布し、その際にアンケート用紙と返信用の封筒を同封し、幅広く感想や意見を募集した。

4. ハンドブックの改訂

昨年度に開発した「患者さんとご家族のための胸膜中皮腫ハンドブック」を国内に幅広く頒布し、患者、家族、遺族、医療関係者より意見を募ったところ、21 通の回答があった。平易な言葉でわかりやすく説明している、患者と家族の視点に立った内容、理解しやすい図や写真を多用している、読み手の恐怖を和らげるイラスト、患者と家族の辛い気持ちに共感する姿勢が現れた文章などの理由で、有用性が高く評価された。一方で、難しい漢字がある、病期ごとの詳しい分冊を作してほしい、事例を増やしてほしい、患者が読んだ時に前向きになれるような内容がほしい、療養の経過におけるケアの移行について知りたい、イラストを改善してほしい、治療選択における具体例を示してほしい、長期生存例を知りたい、腫瘍マーカーはないのか、日常生活におけるアスベスト関連の情報を増やしてほしい、胸腔鏡下胸膜生検について説明してほしい、関連した動画情報が知りたいなどの要望があった。そこで、より患者と家族の視点に立ったハンドブックにするため、要望をできるだけ取り入れて内容を改訂した。具体的には、治療選択や病気を抱えた患者の生活をイメージしやすいように事例を加え、恐怖感を軽減するためにさらにイラストを追加し、文章の表現をさらにわかりやすく平易にした。

D. 考察

中皮腫患者および家族の QOL の向上のため、まず横断的調査を行い、その結果に基づき現時点でこれらの患者の要望に応える方策として患

者と家族向けのハンドブックを開発した。

昨年度に作成したものを、全国の医療機関や患者会を通じて幅広く頒布した。ハンドブックはおおむね好意的に受け止められており、「患者向けの中皮腫に関する情報提供」との当初の目的は、ある程度達成されたものと思われる。今後はさらなる頒布の方法や、インターネットを介した頒布方法などを確立するとともに、実際にこのハンドブックが診療・療養の場でどのように活用され、中皮腫患者や家族の QOL の向上に役立っているのかどうかを継続的に評価していく必要がある。

E. 結論

中皮腫患者を対象とした横断的な QOL 調査を行った。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り、適切な情報を提供するツールとして患者と家族向けのハンドブックを作成した。

F. 研究発表

1. 学会発表

- 1) Nagamatsu Y, Oze I, Aoe K, Hotta K, Kato K, Nakagawa J, Hara K, Kishimoto T, Fujimoto N. Quality of life of survivors with malignant pleural mesothelioma in Japan: a cross sectional study. BMC Cancer (2018)18:350
- 2) 藤本伸一、長松康子、青江啓介、堀田勝幸、加藤勝也、尾瀬功、中川淳子、原桂子、岸本卓巳。「患者と家族のための胸膜中皮腫ハンドブック」の作成。第 15 回日本臨床腫瘍学会学術集会。平成 29 年 7 月 27-29 日、神戸。
- 2) 尾瀬功、長松康子、青江啓介、加藤勝也、堀田勝幸、中川淳子、原桂子、岸本卓巳、藤本伸一。悪性胸膜中皮腫患者の QOL 調査結果。第 15 回日本臨床腫瘍学会学術集会。平成 29 年 7 月 27-29 日、神戸。
- 3) Isao Oze, Yasuko Nagamatsu, Keisuke Aoe, Katsuya Kato, Katsuyuki Hotta, Junko Nakagawa, Keiko Hara, Takumi Kishimoto, Nobukazu Fujimoto,

Evaluation of Quality of Life in survivors with malignant pleural mesothelioma in Japan, 2017 Sep. Madrid, Spain

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 2)

「患者さんにご家族のための胸膜中皮腫ハンドブック 第2版」



患者さんご家族のための 胸膜中皮腫ハンドブック

第2版 2018年3月4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

イラスト：あやぞう

印 刷：株式会社 イーフォー

謝辞：このハンドブックは、厚生労働省労災疾病臨床研究補助金事業の助成を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	在宅医療・在宅療養について……………	28
藤本伸一		原 桂子・中川淳子	
胸膜中皮腫とは……………	2	胸膜中皮腫と QOL（生活の質）……………	32
藤本伸一・岡部和倫		尾瀬 功	
胸膜中皮腫の画像所見……………	4	石綿（アスベスト）と胸膜中皮腫……………	34
加藤勝也		岸本卓巳	
胸膜中皮腫の診断……………	8	中皮腫を生きぬくために……………	36
藤本伸一		ヘレン・クレイソン	
胸膜中皮腫の治療……………	10	胸膜中皮腫のセカンドオピニオン……………	38
藤本伸一		長松康子	
胸膜中皮腫の治療		Q & A……………	40
外科療法……………	12	長松康子	
岡部和倫		石綿による疾病の労災補償……………	50
化学療法……………	14	厚生労働省職業病認定対策室	
藤本伸一		石綿健康被害救済制度について……………	52
放射線療法……………	16	環境省石綿健康被害対策室	
田口耕太郎		(特別寄稿)	
治験……………	18	胸膜中皮腫患者さん	
堀田勝幸		ご家族に寄り添って思うこと……………	54
胸膜中皮腫の緩和ケア……………	22	中皮腫・アスベスト疾患・患者と家族の会	
青江啓介		古川和子	
看護師のできること……………	24	医師の立場から胸膜中皮腫患者さん	
原 桂子・中川淳子		ご家族に寄り添って思うこと……………	56
さまざまな専門職による支援……………	26	上月稔幸	
原 桂子・中川淳子		おわりに……………	58
		藤本伸一	

はじめに

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

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

岡山労災病院
藤本伸一

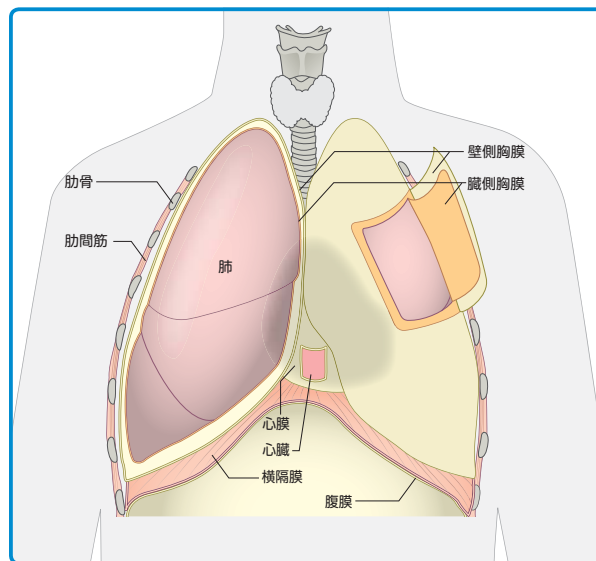


胸膜中皮腫とは

肺や心臓などの胸部の臓器は、胸膜と呼ばれる薄い膜に包まれています。この膜には「中皮細胞」という細胞が多く含まれており、この中皮細胞から発生する悪性腫瘍が「胸膜中皮腫」です。細胞の形態や特徴から、上皮型、肉腫型、その両者が混ざり合っている存在する二相型の3種類に分けられます。胸膜中皮腫の約8割が石綿（アスベスト）ばく露によると考えられており、ばく露から平均で40年も経った後に発症します。多くの場合、胸膜のあちこちへと広がるように発生することが多く、胸膜が腫れると痛みが出たり、胸に水（胸水といいます）がたまって息切れや咳が出たり、胸が締め付けられるような症状が出ます。また発熱や体のだるさ、食欲の低下や体重減少をきっかけに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、心膜という袋の中で拍動しています。胸部と腹部の境には、筋肉でできた横隔膜があります。

（岡部和倫）

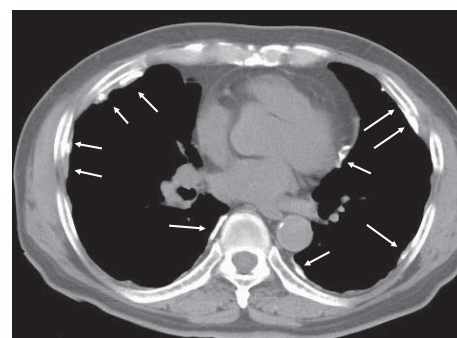
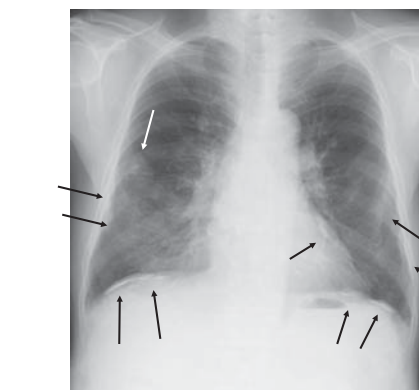
胸膜中皮腫の画像所見

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

胸膜プラークの画像

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

写真1：胸膜プラーク



胸膜中皮腫のレントゲン写真

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

(加藤勝也)

写真2. 胸膜全体に凹凸が目立つ胸膜中皮腫

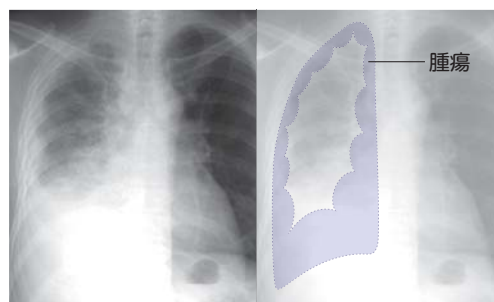
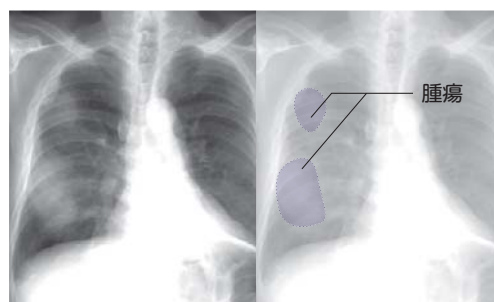


写真3. 複数の腫瘤影を認める胸膜中皮腫



胸膜中皮腫の診断

レントゲン写真やCTなどの画像検査にて胸膜中皮腫が疑われた場合、診断をはっきりさせるための病理診断が必要です。そのためには実際に病変の部位を採ってきて、中皮腫細胞がないか顕微鏡で調べます。

胸水細胞診

胸水がたまっている場合、まずは胸水の一部をとって細胞を調べます。

胸膜生検

胸膜中皮腫は胸水細胞診のみで診断できる例は少なく、多くの場合、胸膜の一部を採取する検査（胸膜生検）が必要となります。これには、全身麻酔下あるいは局所麻酔下で行う胸腔鏡という細い内視鏡を胸から入れて、病変部分をよく確認しながら胸膜のサンプルを採る「胸腔鏡下胸膜生検」がよいとされていますが、CTや超音波で場所を確かめながら、体表面から針を刺して採取する経皮的生検もあります。患者さんから採った胸膜の一部に中皮腫細胞がないかを調べ、見つかった場合は、細胞の型や特徴をよく調べて、その後の診断に生かします。

中皮腫は、組織学的に上皮型、肉腫型とその両者が混ざり合って存在する二相型の3種類に分けられます。中皮腫は全体に予後が良い病気とはいえませんが、上皮型の方が一般的に少し予後が良いとされています。

中皮腫の病理診断は熟練した病理医でも難しいことがあります。アスベストばく露の有無、画像の経過、胸水の有無や患者さんの症状などを参考にして、臨床医（内科医、外科医）、放射線科医、病理医で合議して慎重に診断します。

画像 アスベストばく露
病理検査 診断
症状 胸水

*血液検査でがんを早期に発見し診断するための腫瘍マーカーの研究も進められていますが、これまでのところ胸膜中皮腫を確実に診断する腫瘍マーカーは発見されていません。

(藤本伸一)



胸膜中皮腫の診断のために、胸腔鏡を使って胸膜の一部を採っているところ

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切り切ることが可能であると判断される場合には、手術の対象となります。手術で病変を取り切ることが難しいと考えられる場合には、放射線療法や化学療法が行われます。

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

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

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

（藤本伸一）



胸膜中皮腫の治療 外科療法

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

胸膜とは

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

胸膜外肺全摘術（EPP）

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

胸膜切除剥皮術（P/D）

壁側胸膜と臓側胸膜を切除し、必要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、心肺機能が全身状態がやや低下している患者さんにも実施できます。肺への悪影響があるので、術後の放射線療法はできません。

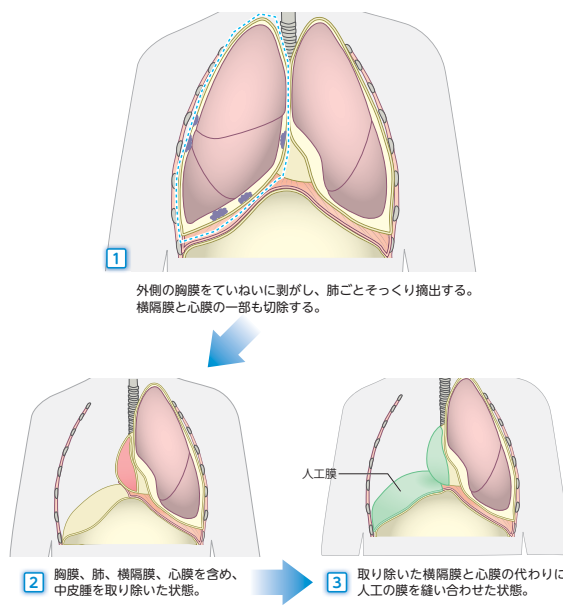
両術式の最大の違いは、肺の摘出です。胸膜外肺全摘術（EPP）は肺を摘出しますが、胸膜切除剥皮術（P/D）は肺を摘出しません。腫瘍の減量効果は、胸膜外肺全摘術（EPP）のほうが高いとされています。両術式の治療成績を科

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

患者さんの健康回復とご家族の安心をお祈り申し上げます。

（岡部和倫）

胸膜外肺全摘術（EPP）



胸膜中皮腫の治療 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、放射線療法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4～6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3～4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oreル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に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「分子標的療法」といいます。分子標的療法は、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療法の効果が確認され、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療法の効果は認められてきませんでした。けれども最近、がんの内部や周囲の血管の形成と再生を阻害し、がんの栄養分を不足させ細胞死に至らしめてがんを縮小させるニテダニブというくすりを、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も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)



胸膜中皮腫の治療 放射線療法－術後再発予防と患部の疼痛軽減－

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

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

以下に2つの放射線療法について詳しく述べます。

①術後再発予防のための放射線療法

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

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

②疼痛軽減のための放射線療法

根治手術困難な患者さんや術後に再発してしまった患者さんにも放射線療法

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

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

(田口耕太郎)

図1. 全胸郭照射

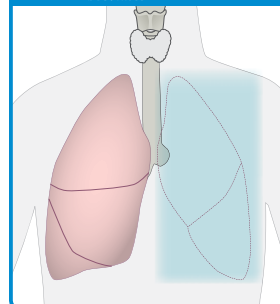
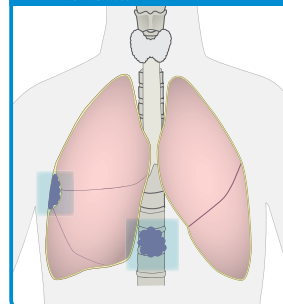


図2. 限局照射



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。

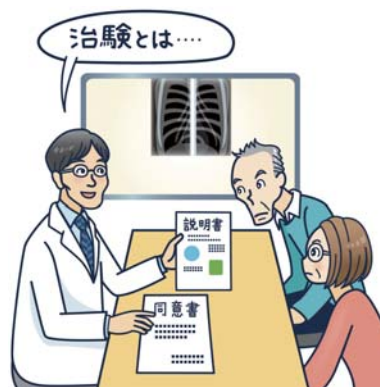
新しい「くすり」を開発するためには、化学合成物や、植物、土壌中の菌、海洋生物などから発見された物質を対象として、試験管の実験や動物実験により、病気に効果があるかどうかをまず調べていきます（非臨床試験といいます）。その上で、健康な人や患者さんの協力をいただき、人での効き目（効果）と副作用（安全性）を慎重に調査します。一般に、細胞や動物ではなく、人を



対象として、とある物質の効き目や副作用を検討する試験を「臨床試験」といいます。その中でも特に、「くすりの候補」を用いて国の承認を得るための成績を集める臨床試験を、「治験」と呼びます。

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

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



治 験

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

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



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、使い方を確認します。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）



胸膜中皮腫の緩和ケア

胸膜中皮腫は、腫瘍がそれほど進展していない時期には、胸水だけあるいは息切れや咳が主な症状です。腫瘍が胸壁に浸潤してくると胸・背中への痛みが出現するようになり、さらに進行すると全身倦怠感や体重減少などが起こります。発熱を呈することもあります。最近では緩和ケアが普及・発展して、きちんとした治療を受ければ症状は改善され、QOL（生活の質）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。最近では貼り薬も普及しています。放射線療法が有効なこともあります。鎮痛薬の内服が困難な場合、貼り薬や持続皮下注射、背中から硬膜外麻酔の痛み止めなどを用いることがあります。

息切れ（呼吸困難）や咳

息切れや咳は、しばしば胸水がたまることから生じます。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、胸水がたまらないように胸膜癒着術を行うことがあります。呼吸困難や咳の症状が進むとコルチコステロイドやモルヒネ、抗不安薬などを用います。低酸素血症になった場合は、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、鼻カニューレなどを用いて酸素を吸います。



発熱

発熱で不快なのは、高熱そのものよりも体温の上がり下がりによる悪寒や発汗です。体温の上昇を抑えるため、解熱剤を使います。一般的に発熱時は冷やし、悪寒時は温めることが好まれますが、患者さんの気持ちのい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、病気そのものや手術・化学療法による心身への負担、くすりの影響、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たり、ヨガなどのリラクゼーションや生活リズムの改善などによって軽減することもありますし、点滴による栄養補給、抗うつ薬やコルチコステロイドの投与などを行うこともあります。

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緩和ケアを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のが良いでしょう。緩和ケア専門医の探し方がわからないときはがん相談窓口、地域連携室などにたずねてください。（青江啓介）

看護師のできること

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

胸膜中皮腫について知りたい時

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

セカンドオピニオンを受けたい時

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

痛い、しんどい、眠れないなど、身体が辛い時

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

気持ちが辛い時

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

主治医にうまく質問が出来ない時

患者さんやご家族にとって、主治医に質問をしたり、希望を伝えるのは勇気がいるものです。どのように伝えたらよいかわからない事もあると思います。そんな時は、まずは身近にいる看護師にご相談ください。どのように質問したらよいのかを一緒に考え、主治医との面談時に同席して会話をサポートします。



胸膜中皮腫患者さんが受けられる支援制度について知りたい時

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

患者さん同士の支え合いの場を知りたい時

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

ご家族の心が辛い時

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

（原 桂子・中川淳子）

さまざまな専門職による支援

さまざまな専門スタッフが患者さんご家族を支えています

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

医師

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

看護師

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

薬剤師

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

医療ソーシャルワーカー

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

リハビリテーション専門職（理学療法士、作業療法士など）

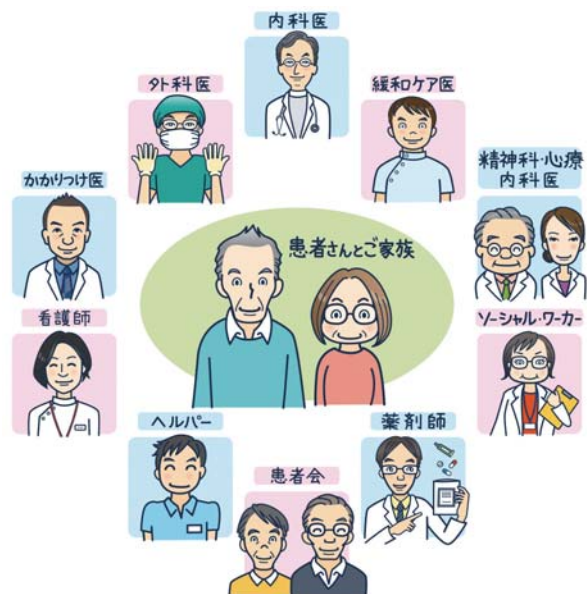
患者さんの自立を助け、安全な日常生活を維持するための訓練を行います。

管理栄養士

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

カウンセラー（臨床心理士）

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



(原 桂子・中川淳子)

在宅医療・在宅療養について

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



1. 在宅医療・在宅療養にはこんなメリットがあります

在宅療養・療養のメリット

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

しかし、このようなメリットを引き出す為には、患者さん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に整える為には、支援してくれる制度や施設などを活用することができます。

介護保険制度

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

在宅支援してくれる施設・職種

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

在宅医

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

在宅療養支援診療所

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

訪問看護

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

ケアマネジャー

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

訪問介護

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

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

(原 桂子・中川淳子)



胸膜中皮腫と QOL (生活の質)

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

QOL の定義

国際連合の専門機関である世界保健機関（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る総合的に判断します。QOL は本人がどう感じたかという主観的な事柄ですので、他人が見て推測する QOL と、本人が感じる QOL は異なる場合があります。こうした主観的な事柄を客観的かつ科学的にとらえるため、手順に従って検証された質問紙を使って計測します。

がん治療での QOL

近年、がんの治療で QOL が重視されるようになってきました。以前はがんを治療して寿命を延ばすことのみが重視され、つらい症状や副作用・後遺症などはあまり考慮されませんでした。しかし、現在ではできるだけ QOL がよい状態を長く続けることを目標に治療を計画することが一般的です。がん治療の進歩により副作用の少ない治療が選べるようになったこと、痛みなどのつらい

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

(尾瀬 功)



石綿（アスベスト）と胸膜中皮腫

(1) 石綿（アスベスト）とは

アスベストとは繊維性ケイ酸塩鉱物の総称で、蛇紋石族のクリソタイル（白石綿）と角閃石族のクロシドライト（青石綿）、アモサイト（茶石綿）、トレモライト、アクチノライト、アンソフィライトがアスベストと呼ばれています。アスベストは耐熱性に優れ、絶縁性、断熱性、防音性に富み、なおかつ安価であるため広く使用されてきました。用途は建材、ガasket、ブレーキライニングやクラッチ板など



アスベスト原石



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、その一部はリンパの流れなどに乗って胸膜腔へと運ばれ、長い潜伏期間を経て胸膜中皮腫が発生します。アスベストばく露の形態には職業性ばく露、家庭内ばく露、近隣ばく露があります。通常、職業性ばく露が最も高濃度ばく露ですが、家庭内ばく露や近隣ばく露のような比較的低濃度ばく露によっても胸膜中皮腫は発生します。

(3) 胸膜中皮腫とアスベストばく露及びその他の原因

胸膜中皮腫とは胸壁に内面を覆う胸膜の表面にある中皮細胞が腫瘍化した悪性腫瘍です。アスベストばく露によって胸膜中皮腫が発生することは疫学的研究、動物実験から明らかにされていますが、発生機序については現在でも不明な点があります。アスベスト肺や肺がんはアスベスト高濃度ばく露によるのみ発生しますが、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、喫煙との関連性はありません。また、初回ばく露から胸膜中皮腫の発生までには40年以上を要するためアスベストばく露を確認することが難しいこともあります。胸膜中皮腫発生原因のうち、約8割がアスベストばく露ですが、アスベスト以外の原因として、エリオナイト、過去の放射線治療、ト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写真やCTで確認できます。CTでも検出できないような薄いプラークであっても肉眼的には容易に確認できます。アスベスト小体は肺組織や気管支洗浄液などを光学顕微鏡下で確認し、アスベスト繊維は電子顕微鏡でその数を計測し、金属分析によってその他の繊維との鑑別や種類を確認します。

(岸本卓巳)

中皮腫を生きぬくために

現時点では、中皮腫を完全に治す治療法はありません。医師から「治療法がない」と告げられ、中皮腫患者さんご家族は絶望します。しかし、完治できなくても、患者さん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う、支援してもらいましょう。

告知について

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

心のケア

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

最期の時について話し合う

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

ご家族と患者さんと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みてください。ご家族を動揺させたくなくて患者さんが話を切り出せないこともあります。患者さんがご自分の死後のことを心配していると感じたら、ご家族は、話をする機会を作ってあげてください。つらい話し合いですが、患者さんご家族が心を打ち明ける機会になります。最期の時の準備について話し合った後に、患者さんがご家族にとって生涯の宝となる思いやりの言葉を伝えあえたという話をよく聞きます。



ご家族のケア

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

患者さんが亡くなった後のこと

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

(ヘレン・クレイソン／和訳 長松康子)

胸膜中皮腫のセカンドオピニオン

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

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

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

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

セカンドオピニオンを上手に利用して、納得のいく治療を選んでください。

セカンドオピニオンの受け方

主治医に以下のものをもらいましょう。

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

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

- 3 いよいよセカンドオピニオンのために受診します。

（長松康子）



Q & A

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

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

Q2 胸膜中皮腫は2年くらいで亡くなると聞き、ショックを受けている。

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



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

A3 胸膜中皮腫と診断された患者さんやご家族は、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・アスベスト疾患・患者と家族の会に相談するなど、気持ちを整理することは、闘病生活を始めるうえでとても重要です。特に治療選択にあたっては、混乱したり気が急いていると、良い決断ができません。どんな時でも納得のいかない治療をすることがあってはいけません。急いで決めずに、周りで支援してくれる人を探し、混乱している時こそ、患者さん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ません。病状が悪化すれば患者さんは自分が嘘をつかれていたことに気づいて、一層苦しみます。しかし、一概に告知といっても、伝え方はいろいろです。どのように伝えてほしいか、どのようなことを心配しているかを主治医に話してみましょう。

Aさんの決断

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

Q5 どうしても手術をしてほしいのにしてもらえない。

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

Q6 新しい抗がん剤を試したいが、命を縮めないか？

A6 抗がん剤は、中皮腫細胞だけでなく、正常な細胞にも副作用を起こします。副作用があっても中皮腫細胞が小さくなれば余命は延びるかもしれませんが、そもそも中皮腫細胞を攻撃することのできない抗がん剤を投与しても、体に負担が生じるばかりです。そうなれば胸膜中皮腫と戦う潜在的な力が弱まり、QOL（生活の質）が落ち、余命を短くしてしまいます。化学療法はむやみやたらに行うのではなく、中皮腫細胞を小さくする可能性があって初めて試みる価値がありますので、そのくすり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うたった高額商品もあるようですが、安全性が不確かなうえ、効果の科学的根拠はありません。マッサージ、鍼治療、ヨガなど、体への悪影響がなく、リラックス効果のある健康増進の方が安全です。



Q8 胸膜中皮腫の最期はどうか？

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

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

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

Q10 同じ病気の患者さんと話をしたり、情報交換がしたい。

A10 胸膜中皮腫は、日本全国で年間1500名と珍しい病気のため、病院で同じ病気の患者さん同士が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・アスベスト疾患・患者と家族の会は、全国に支部があり、患者さん同士の交流会を行っているのをお問い合わせください。

Q11 長期生存している人はいるか？

A11 いらっしゃいます。胸膜中皮腫の診断技術が進んだことやペメトレキセドとシスプラチンの併用化学療法の開発により、以前よりも長生きをされる患者さんが増えました。診断から5年以上生存されている方もいます。長生きするようになっただけでなく、患者さんがご自分に合った治療やケアを病院やご自宅

で受けられるようになるなど、患者さんご家族にとって選択肢が広がっています。新しいくすりの開発も行われています。長期生存される患者さんに共通していることは、胸膜中皮腫の診断や治療に卓越した医師とよく話し合い、効果が期待される治療法を、病状や体力に合わせて慎重に選んで実施していること、そして、前向きにいきいきと過ごしていることです。胸膜中皮腫の患者さんで、趣味の山登りや海外旅行を楽しんでいる方もいますし、症状が出ても緩和ケアを受けながら、お仕事を続けている方もいます。病気に心が打ちのめされることがあっても、希望をもって毎日を大切に過ごされている方の生きる力かもしれません。



Q12 家族間で治療についての意見が合わず困っている。

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

- ①検討している治療法の効果がどれ位あるのか
- ②治療効果が期待できそうな場合、どのようなリスクや副作用があるのか
- ③その治療を行ったら、患者さんの生活にどれ位影響が出そうなのか
- ④これらを総合的に考えて、その治療を行う意味があるのか

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

Bさんと主治医

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

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

(長松康子)



石綿による疾病の労災補償

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

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

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

中皮腫の労災認定ですが、石綿を吸い込む作業に従事した労働者に発症した胸膜、腹膜、心膜または精巣鞘膜の中皮腫であって、胸部エックス線写真で、第1型以上の石綿肺所見があるか、石綿を吸い込む作業に1年以上従事した場合に、業務上疾病として取り扱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を診断された場合、最初の石綿を吸い込む作業を開始したときから10年未満で発症した中皮腫については、労働基準監督署で必要な調査を行った後、厚生労働本省において、医師等の専門家による検討を行い、業務上疾病として取り扱えるか、どうかの判断をすることとなっています。

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

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

前述のとおり、中皮腫は潜伏期間が長い病気なので、御自身の病気が石綿に由来するものであることに気が付かないケースがあるかもしれません。主治医等から「この病気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ても、過去に石綿に関する職歴がある場合には、年に2回無料で健康診断を受診できる「石綿健康管理手帳」の交付を受けられる場合があります。健康管理手帳の交付は、都道府県労働局が行いますので、お近くの労働局に御相談ください。

（厚生労働省職業病認定対策室）



石綿健康被害救済制度について

中皮腫にかかった方は、石綿健康被害救済制度の対象となります。

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

制度の対象となる疾病（指定疾病）は、石綿を原因とする

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

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

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



胸膜中皮腫患者さんにご家族に 寄り添って思うこと

私が中皮腫の患者さんの支援活動を始めて13年になります。この間に会った患者さんと家族は500人を超えます。当初は「24時間電話 OK です」といつ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「この病棟に入ってから良かったです」と語った T さんの笑顔は清々しさを感じました。発症から8カ月の間に繰り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！」の一言が心の特效薬になります。医療行為は何もできないけれども、心のサポートはできると信じています。私は毎月ある機関誌で「それぞれのアスベスト禍」と題して患者と家族の闘いの記録を紹介しています。「アスベストショック」から通算すると100回を超えました。この間多くの方と出会いがありましたが、さまよう心が辿りつく場所はおなじ様な気がします。でもそこに辿りつくまでには、それぞれの葛藤があり、それぞれの道があります。このように、一度だけの人生の中で多くの命と向き合うことが出来る私は、果報者なのかもしれません。

(中皮腫・アスベスト疾患・患者と家族の会 古川和子)



医師の立場から胸膜中皮腫患者さんにご家族に寄り添って思うこと

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

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

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

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



(上月稔幸)

おわりに

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

それぞれ立場は異なりますが、どの執筆者も少しでも患者さんやご家族のお役に立ちたいと考えています。1人で悩まず、あきらめずに、病氣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/odjrh3000000u0g-att/121.pdf

診断や治療の出来る病院を探す

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

新薬開発の治験について調べる

- がん臨床試験検索サイト (国立がん研究センターがん情報サービス)
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公的支援を受けたい

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

中皮腫患者会

- 中皮腫・アスベスト疾患・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 遺伝子医療研究部
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
上月稔幸	四国がんセンター 呼吸器内科
ヘレン クレイソン Helen Clayson	英国パーロウアスベスト疾患患者会主催、 中皮腫緩和ケア医師
田口耕太郎	山口宇部医療センター 放射線科
中川淳子	岡山労災病院 看護部
長松康子	聖路加国際大学大学院 看護学研究科
原 桂子	岡山労災病院 看護部
堀田勝幸	岡山大学病院 新医療研究開発センター 臨床研究部

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
Nagamatsu Y, Oze I, Aoe K, Hotta K, Kato K, Nakagawa J, Hara K, Kishimoto T, Fujimoto N.	Quality of life of survivors of malignant pleural mesothelioma in Japan: a cross sectional study	BMC Cancer	DOI10.1186/s12885-018-4293-		2018
Kato K, Gemba K, Ashizawa K, Arakawa H, Honda S, Noguchi N, Honda S, Fujimoto N, Kishimoto T.	Low-dose chest computed tomography screening of subjects exposed to asbestos	Eur J Radiol	101	124-8	2018
岸本卓巳、藤本伸一	石綿ばく露によるびまん性胸膜肥厚と中皮腫・肺癌発生に関する検討	日職災医誌	65	153-9	2017
Nishimura J, Miyamoto Y, Fujimoto N, Ozeki T, Takada K, Asano M, Fuchimoto Y, Wada S, Ozaki S, Kishimoto T	Adenocarcinoma of the Lung Acquiring Resistance to Afatinib by Transformation to Small Cell Carcinoma : A Case Report	Case Rep Oncol	10	666-70	2017

＜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
Ozeki T, Asano M, Fujimoto N, Nishimura J, Takada K, Miyamoto Y, Fuchimoto Y, Wada S, Ozaki S, Kishimoto T.	Esophagobronchial Fistula in a Patient with Squamous Cell Carcinoma of the Lung : A Case Report	Case Rep Oncol	10	553-7	2017

IV. 研究成果の別刷

RESEARCH ARTICLE

Open Access



Quality of life of survivors of malignant pleural mesothelioma in Japan: a cross sectional study

Yasuko Nagamatsu¹, Isao Oze², Keisuke Aoe³, Katsuyuki Hotta⁴, Katsuya Kato⁵, Junko Nakagawa⁶, Keiko Hara⁶, Takumi Kishimoto⁷ and Nobukazu Fujimoto^{8*} 

Abstract

Background: Previous studies have indicated that people with malignant pleural mesothelioma (MPM) have a poor quality of life (QOL); however, information about the QOL of people with MPM in Japan is anecdotal. The aims of this study were to investigate the QOL of survivors of MPM in Japan and to determine the factors that correlate with their QOL.

Methods: This was a cross sectional study. The included patients were those diagnosed with MPM in Japan. We created a self-administered questionnaire consisting of 64 questions. The questionnaires were sent to hospitals and patient advocacy groups, distributed to the patients, completed, and sent back to the researchers by postal mail. QOL was assessed with the European Organization for Research and Treatment of Cancer 16 questionnaire (QLQ) and the short version of the core domains of the Comprehensive Quality of Life Outcome questionnaire (CoQoLo).

Results: In total, 133 questionnaires were collected. The QLQ assessments demonstrated that the survivors of MPM most frequently complained of fatigue, pain, sleep disturbances, and dyspnea. The symptom scales were acceptable, but the functional scales were significantly poorer for the patients with poor performance statuses (PSs). The short CoQoLo assessment was very unfavorable for 'Being free from physical pain.' Being a long-term survivor and a survivor with a poor PS were significantly correlated with poor global health status.

Conclusions: Survivors of MPM have impaired function, a variety of symptoms, and lower QOL. Survivors of MPM, even those in good physical condition, need broad support.

Keywords: Asbestos, CoQoLo, Mesothelioma, Palliative care, Quality of life, Questionnaire

Background

The World Health Organization (WHO) reported that 107,000 people die from occupational exposure to asbestos each year, and the WHO advocates for the elimination of asbestos-related diseases [1, 2]. Mesothelioma is a rare malignancy caused by asbestos exposure that affects the pleura, peritoneum, and pericardium [3]. Malignant pleural mesothelioma (MPM), which is the most common mesothelioma, is almost always fatal [4]. The overall median survival time and 2-year survival rate of patients with resectable disease, who have undergone

trimodal treatment composed of induction chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy and post-operative radiation therapy, are 19.9 months and 42.9%, respectively [5], and the median overall survival of patients with advanced surgically unresectable disease who received cisplatin and pemetrexed is approximately 12 months [6]. Additionally, MPM causes debilitating physical symptoms, such as pain, dyspnea, fatigue, and loss of appetite [7, 8]. The British Thoracic Society Standards of Care Committee recommends that palliative care and symptom control be central to any management plan for mesothelioma patients [9]. Recently, maintaining patients' quality of life (QOL) has become more important in the treatment of MPM because of its poor prognosis. The Australian guidelines were

* Correspondence: nobufujimoto@gmail.com

⁸Department of Medical Oncology, Okayama Rosai Hospital, 1-10-25 Chikkomidorimachi, Okayama 7028055, Japan

Full list of author information is available at the end of the article



developed by employing questions about the QOL of the patient, interventions, comparisons, and outcomes [4]. The QOL has been assessed in studies of treatments for MPM, such as chemotherapy [10], pleurectomy [11], and extrapleural pneumonectomy [12]. There are previous reports that MPM impairs the QOL of patients and their care givers [13, 14]. Kao et al. reported that health-related QOL is associated with survival in MPM patients [15].

Japan is one of the world's largest importers and users of asbestos [16, 17], and the number of deaths due to MPM reached 1500 in 2015 [18]. A total of 100,000 deaths are expected in Japan in the next 40 years [19]. Previous research has demonstrated that patients with MPM in Japan exhibit different care needs in the different stages of the disease. A previous study reported a lack of information about their disease and treatment options upon diagnosis, pain and deteriorated physical condition after extrapleural pneumonectomy, uncomfortable symptoms from chemotherapy, shock of the recurrence of the disease, uncontrolled symptoms in the terminal stage, anxiety and anger about developing disease due to asbestos, and burden of legal procedures in all stages [20]. Nurses who care for patients with MPM also experienced difficulties, such as struggling with care, failure to introduce palliative care, limited support for patients with decision making, difficulty in dealing with families, unsuccessful communication, and emotional distress after being with patients with MPM [21]. Previous studies indicate that people with MPM have a poor QOL. Moore et al. reported that support groups can provide an important source of information and support for patients with MPM and their family members [22]. However, information about the QOL of people with MPM in Japan is anecdotal.

This study investigated the QOL of patients with MPM in Japan and determined factors that correlated with their QOL.

Methods

Study design

This was a cross-sectional study. The inclusion criteria were 1) patients who were diagnosed with MPM and 2) those who could respond to self-administered questionnaires written in Japanese. No exclusion criteria were applied. A request for cooperation was sent to all hospitals designated to promote quality oncologic care by the Japanese Ministry of Health and Welfare. Based on their agreements, the questionnaires were sent to the hospitals and distributed to patients with MPM. Questionnaires were also sent to 15 branches of a patient advocacy group (Patients and Family Support Group in Japan) for distribution to survivors of MPM. Completed

questionnaires were returned to the researchers by postal mail.

QOL assessment

A self-administered questionnaire was developed that consisted of 64 questions about QOL and collected information about the patients' age, gender, duration of their disease, and treatments received. The questionnaire also asked whether the patient had received worker's compensation or support from the asbestos-related health damage relief system and whether the patient had contact with a patient advocacy group. QOL was assessed with the European Organization for Research and Treatment of Cancer questionnaire (EORTC-QLQ C30; QLQ) [23] and the short version of the core domains of the Comprehensive Quality of Life Outcome questionnaire (CoQoLo) [24]. These measures were included in the distributed questionnaire.

The QLQ is a validated, patient-rated, core questionnaire for assessing the health-related QOL of cancer patients. The questionnaire incorporates 5 functional scales (physical, role, cognitive, emotional, and social), symptom scales (fatigue, pain, and nausea and vomiting), a global health and QOL scale, and single items for assessing additional symptoms commonly reported by cancer patients (i.e., dyspnea, loss of appetite, sleep disturbances, constipation, and diarrhea) as well as the perceived functional influence of the disease and its treatment. All items are scored on a 4-point Likert scale (1 = not at all, 2 = a little, 3 = quite a bit, 4 = very much) except for the global health and QOL scale, which uses a modified 7-point linear analog scale (from 1 = very poor to 7 = excellent). The scores for each scale and single-item measures were averaged and linearly transformed into a score ranging from 0 to 100. A high score for the Global Health Status/QOL represents health-related QOL, whereas high scores for the functional and symptom scales and single items represent worse functional ability or significant symptomatology.

The CoQoLo consists of 10 subscales and 28 items and has been validated for Japanese cancer patients. The CoQoLo assesses the QOL of patients with advanced cancer in the terminal stage to support a 'good death' based on the patient's perspective [24]. In the current study, we applied the short version of the CoQoLo (short CoQoLo) to minimize the burden on participants. The short CoQoLo includes the following 10 items that assess physical and psychological comfort: staying in the patient's favorite place, maintaining hope and pleasure, good relationships with the medical staff, not being a burden to others, good relationships with family, independence, environmental comfort, being respected as an individual, and having a fulfilling life. These items were

answered on a 7-point Likert scale (from 1 = completely disagree to 7 = completely agree).

Statistical analysis

The scores on the QLQ were calculated using a previously described scoring procedure [25]. The Likert scales for each item on the short CoQoLo were used to score each item. A multiple regression analysis was assessed to estimate the correlations between the QOL scores and the clinical and social factors that potentially affected the factors for the QOL scores. Age was categorized as less than 60 years, 60–69 years, 70–79 years, and 80 years or older. Sex, receiving surgery, receiving chemotherapy, receiving radiotherapy, receiving supportive care, receiving compensation, and membership in an advocacy group were treated as dichotomous variables. The years from diagnosis were divided into categories of less than 2 years and two or more years. A *p* value less than 0.05 was considered statistically significant. The statistical analyses were performed using STATA version 14.2 (STATA corporation, College Station, TX, USA).

Results

Collection of questionnaires

Requests for cooperation were sent to 422 cancer hospitals, and 64 (15.2%) agreed to participate. The main reason for nonparticipation was the absence of patients with MPM. In February 2016, 438 questionnaires were distributed throughout the hospitals to patients with MPM. By the end of April 2016, 88 patients had returned the questionnaires to the researchers by postal mail. Additionally, 94 questionnaires were mailed to survivors of MPM through a patient advocacy group in March 2016. Among these, 45 (47.9%) were returned. In total, 133 questionnaires were collected.

Characteristics of the participants

The characteristics of the participants are presented in Table 1. Overall, 83.5% were male, and the mean age was 69.3 years. The mean ($\pm$ standard deviation) duration of MPM was 31.0 ($\pm$ 43.6) months, 55.6% of the patients had undergone surgery, 83.5% had received chemotherapy, 28.6% had received radiotherapy, and 45.9% had received palliative care. Either worker's compensation or assistance from the asbestos-related health damage relief system was received by 74.4%, and 36.8% were members of a patient advocacy group.

QOL assessment in MPM survivors

The QOL scores are presented in Table 2. The mean global QOL score was 47.9, and the mean scores for the 5 functional scales, i.e., physical, role, cognitive, emotional, and social function, were 64.4, 54.1, 64.5, 70.1, and 67.0, respectively. Regarding the symptom scales,

Table 1 Sociodemographics of the participants

	N (133)	Percent
Sex		
Male	111	83.5
Female	22	16.5
Age		
≤ 59	17	12.8
60–69	56	42.1
70–79	47	35.3
≥ 80	13	9.8
Duration of disease (months)		
0–11	49	36.8
12–23	35	26.3
24–35	17	12.8
36–47	6	4.5
48–60	6	4.5
≥ 61	20	15.0
Performance status		
0	19	14.3
1	66	49.6
2	21	15.8
3	25	18.8
4	2	1.5
Received treatment	0	0
Surgery	57	55.6
Extra pleural pneumonectomy	31	
Pleurectomy decortication	23	
Unknown	3	
Chemotherapy	111	83.5
Radiotherapy	38	28.6
Palliative Care	61	45.9
Compensated (there is some overlap)	99	74.4
Workmen's accident compensation insurance	58	
The asbestos-related health damage relief system	61	
Patient and family support group membership	49	36.8

the mean scores for fatigue, pain, nausea and vomiting, dyspnea, appetite loss, sleep disturbance, constipation and diarrhea were 50.8, 34.7, 12.9, 50.1, 38.3, 36.1, 38.1, and 14.8, respectively. The scores on the symptom scales and functional scales were significantly worse among those with poor performance statuses (PSs).

The results of the short CoQoLo assessment revealed favorable scores for 'Trusting physician' (5.8), 'Being dependent in daily activities' (5.4), 'Being valued as a person' (5.4), 'Being able to stay at one's favorite place' (5.3), and 'Spending enough time with one's family' (5.0). The scores were not very favorable

Table 2 Quality of life scores of the survivors with MPM

EORTC QLQ C-30	Mean	SD	Short CoQoLo	Mean	SD
Global QOL	47.9	24.9	Total score	48.9	9.7
Physical functioning	64.4	25.8	Being free from physical pain	3.8	1.9
Role functioning	54.1	30.3	Being able to stay at one's favorite place	5.3	1.4
Emotional functioning	70.1	24.8	Having some pleasure in daily life	4.4	1.7
Cognitive functioning	64.5	25.7	Trusting physician	5.8	1.5
Social functioning	67.0	28	Feeling like the cause of trouble for others	4.0	1.8
Fatigue	50.8	26.4	Spending enough time with one's family	5.0	1.6
Nausea & Vomiting	12.9	21.7	Being dependent in daily activities	5.4	1.6
Pain	34.7	29.0	Living in calm circumstances	5.4	1.4
Dyspnea	50.1	29.0	Being valued as a person	5.4	1.3
Insomnia	36.1	30.9	Feeling that one's life was complete	4.4	1.7
Appetite loss	38.3	34.7			
Constipation	38.1	34.6			
Diarrhea	14.8	23.0			
Financial difficulties	33.1	31.9			

for 'Having some pleasure in daily life' (4.4), 'Feeling that one's life was complete' (4.4), 'Feeling like the cause of trouble for others' (4.0), and 'Being free from physical pain' (3.8). The mean total score across the 10 items was 48.9.

Clinical factors correlated with QOL

The correlations between the QOL scores and the clinical factors are presented in Table 3. The score for the global health status on the QLQ among female survivors was 10.89 points higher than that among males. Long-term survivors (≥ 2 years from diagnosis) and survivors with poor PSs were significantly correlated with poor global health status. The total score on the core domain of the short CoQoLo was also significantly lower among the long-term survivors and survivors with poor PSs.

Discussion

In this cross-sectional study, we intended to clarify the QOL of survivors with MPM at various stages of their disease, including diagnosis and during and after cancer treatment. To our knowledge, this is the first study in Japan to focus on the assessment of QOL of patients with MPM and to include a considerable number of long-term survivors.

The QLQ assessment in the current study indicated that emotional function and social function were relatively impaired in survivors of MPM, and the survivors complained more frequently of fatigue and dyspnea. Arber et al. reported that patients with MPM receive insufficient psychosocial support at the time of the diagnosis [26]. Previous reports on the QOL of patients with MPM during systemic

chemotherapy revealed impairments on QOL scales that were similar to the results reported here [10]. Another study that included patients with MPM who were treated with either chemotherapy or best supportive care produced consistent impairments of QOL [27]. Although the current study included subjects with poorer PSs, the results are quite similar to those of the previous studies and support the notion that patients with MPM experience diverse, overlapping symptoms that are often difficult to control [21, 28]. The QLQ scores reported in the current study were similar to those reported in previous studies of patients with MPM in other countries [10, 11].

The short CoQoLo assessment revealed relatively favorable scores concerning items such as 'Trusting physician', 'Being dependent in daily activities', 'Being valued as a person', 'Being able to stay at one's favorite place', and 'Spending enough time with one's family'. However, the score for 'Being free from physical pain' was not favorable, which suggests that pain is an important element of QOL in patients with MPM.

The results of the multiple regression analysis of the QLQ indicated that a longer duration from diagnosis and a poor PS were factors correlated with impaired QOL. The results of multivariate regression analysis of the short CoQoLo scores also indicated that impaired QOL was correlated with poor PS and a longer duration from the diagnosis. A better QOL in patients with better PSs has been widely reported in previous studies [10, 11, 29]. The current study includes a considerable number of people who had survived for more than 2 years. We speculate that MPM can be cured in only a few cases; therefore, a

Table 3 Multiple regression analysis of the QLQ-C30 and CoQoLo scores

	QLQ-C30; Global health status			CoQoLo; Core domain total		
	Coefficient	95% CI	p-value	Coefficient	95% CI	p-value
Age at survey						
-59	0			0		
60-69	-3.08	-14.48, 8.33	0.594	2.44	-2.69, 7.56	0.348
70-79	-4.55	-16.52, 7.43	0.454	2.25	-3.13, 7.63	0.409
80-	1.10	-14.83, 17.03	0.891	4.97	-2.19, 12.13	0.172
Sex						
Male	0			0		
Female	10.89	1.30, 20.48	0.026	4.03	-0.28, 8.34	0.067
Years from diagnosis						
< 2	0			0		
≥ 2	-10.36	-18.53, -2.19	0.011	-4.73	-8.40, -1.06	0.012
Treatment						
Surgery						
(-)	0			0		
(+)	4.99	-3.30, 13.27	0.235	1.10	-2.62, 4.82	0.558
Chemotherapy						
(-)	0			0		
(+)	-5.75	-15.50, 4.00	0.245	0.65	-3.73, 5.04	0.768
Radiation						
(-)	0			0		
(+)	1.25	-2.56, 5.06	0.65	1.25	-2.56, 5.06	0.65
Palliative care						
(-)	0			0		
(+)	-2.63	-5.93, 0.66	0.116	-2.63	-5.92, 0.66	0.116
Performance Status						
0	0			0		
1	-16.55	-27.26, -5.84	0.003	-3.54	-8.36, 1.26	0.147
2	-34.49	-47.69, -21.28	0.000	-7.64	-13.57, -1.71	0.012
3	-40.97	-53.78, -28.15	0.000	-11.42	-17.18, -5.67	0.000
4	-73.01	-102.99, -43.02	0.000	-24.09	-37.56, -10.62	0.001
Compensation						
Not approved	0			0		
Approved	5.86	-2.98, 14.70	0.192	1.75	-2.22, 5.72	0.385
Patient advocacy group						
Non-member	0			0		
Member	0.97	-7.47, 9.41	0.821	0.15	-3.64, 3.95	0.936

prolonged clinical course would result in more severe and continuous struggles with the disease.

Several studies have been performed from a qualitative perspective, focusing on the MPM patient's perspective, suggesting that patients living with MPM undergo a traumatic shock and a "Damocles' syndrome" characterized by intense fears of death and anxiety along with the

awareness of the absence of effective treatments [30]. There are other studies performed with semi-structured interviews, those seem to suggest that the reduced QOL of these cancer patients is strictly related with the severity of symptoms, the poor prognosis, along with the awareness of the "unnatural" origin of MPM, the ethical issues connected to the human responsibilities in the

contamination, and intense worries for the beloved ones who will survive [14, 26, 31, 32]. From a clinical point of view of the subjective experience of patients living with the disease, specific tailored psychological interventions should be developed in the understanding of the in-depth psychological functioning of these patients.

This study has some limitations. First, the current study included a small convenience sample. We recruited as many patients as possible from the hospitals that provide oncological care and through a patient advocacy group in Japan. Our results may not be representative of the general population of patients with MPM; however, our participants may at least be representative of survivors to a certain extent. Second, our participants had a relatively longer duration of disease, had received surgery, chemotherapy, and/or palliative care, and had better PSs. The data from the patients in the terminal stage and from those with poor general conditions may have been missed due mainly to the difficulty of accessing such people. The QOL of our participants might be better than those of the general population of patients with MPM, which indicates that the QOL of patients with MPM on site may be more impaired. Finally, this study was a cross-sectional study of prevalent cases. A longitudinal study of incident cases is warranted to identify the factors that affect the QOL of incident cases of MPM and to develop systems for the desired support and care.

Conclusions

Survivors of MPM have impaired function, experience a variety of symptoms, and have a lower QOL. The duration of disease and a poor PS correlated with impaired QOL. Survivors of MPM, even those in good physical condition, need broader support.

Abbreviations

CoQoLo: Comprehensive quality of life outcome; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; MPM: Malignant pleural mesothelioma; PS: Performance status; QOL: Quality of life; WHO: World Health Organization

Acknowledgements

We thank Ms. Riwa Koni for her support as a liaison nurse.

Funding

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.

Availability of data and materials

The datasets used and analyzed in the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Authors' contributions

YN and IO made substantial contributions to the conception and design; YN, KA, JN, and KH made substantial contributions to the acquisition of the data; YN, IO, KA, KH, KK, and TK made substantial contributions to the analysis and

interpretation of the data; YN and NF were involved in drafting the manuscript; and NF provided the final approval of the version to be published. All authors read and approved the final manuscript.

Ethics approval and consent to participate

This study was approved by the institutional review board of Okayama Rosai Hospital (approval no. 2017–22). This study was also approved by the institutional review board of each hospital or institution that distributed the questionnaire to their patients according to their policy. The study was conducted based on the ethical principles of avoiding harm, voluntary participation, anonymity, and protection of privacy and personal information. The purpose, procedures, and confidentiality of the study were explained in written format. The participants were informed that nonparticipation would not disadvantage them. Return of the answered questionnaire was considered to constitute the patient's consent.

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Author details

¹Graduate School of Nursing Science, St. Luke's International University, 10-1 Akashicho, Chuo-ku, Tokyo 1040044, Japan. ²Division of Molecular and Clinical Epidemiology, Aichi Cancer Center Research Institute, 1-1 Kanokoden, Chigusa-ku, Nagoya 4648681, Japan. ³National Hospital Organization Yamaguchi-Ube Medical Center, Department of Medical Oncology, 685 Higashikiwa, Ube 7550241, Japan. ⁴Center for Innovative Clinical Medicine, Okayama University Hospital, 2-5-1 Shikatacho, Okayama 7008558, Japan. ⁵Department of Radiology, Kawasaki General Medical Center, 2-6-1 Nakasange, Okayama 7008505, Japan. ⁶Department of Nursing, Okayama Rosai Hospital, 1-10-25 Chikkomidorimachi, Okayama 7028055, Japan. ⁷Department of Medicine, Okayama Rosai Hospital, 1-10-25 Chikkomidorimachi, Okayama 7028055, Japan. ⁸Department of Medical Oncology, Okayama Rosai Hospital, 1-10-25 Chikkomidorimachi, Okayama 7028055, Japan.

Received: 17 October 2017 Accepted: 22 March 2018

Published online: 27 March 2018

References

- World Health Organization. Chrysotile asbestos. 2014. www.who.int/ipcs/assessment/.../chrysotile_asbestos_summary.pdf
- World Health Organization. Elimination of asbestos-related diseases. 2006. whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_SDE_OEH_06.03_eng.pdf.
- Kao SC, Reid G, Lee K, Vardy J, Clarke S, van Zandwijk N. Malignant mesothelioma. *Intern Med J*. 2010;40:742–50.
- van Zandwijk N, Clarke C, Henderson D, Musk AW, Fong K, Nowak A, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Dis*. 2013;5:254–307.
- Hasegawa S, Okada M, Tanaka F, Yamanaka T, Soejima T, Kamikonya N, et al. Trimodality strategy for treating malignant pleural mesothelioma: results of a feasibility study of induction pemetrexed plus cisplatin followed by extrapleural pneumonectomy and postoperative hemithoracic radiation (Japan mesothelioma interest group 0601 trial). *Int J Clin Oncol*. 2016;21:523–30.
- Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, Denham C, Kaukel E, Ruffie P, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol*. 2003;21:2636–44.
- Bibby AC, Tsim S, Kanellakis N, Ball H, Talbot DC, Blyth KG, et al. Malignant pleural mesothelioma: an update on investigation, diagnosis and treatment. *Eur Respir Rev*. 2016;25:472–86.
- Mercadante S, Degiovanni D, Casuccio A. Symptom burden in mesothelioma patients admitted to home palliative care. *Curr Med Res Opin*. 2016;32:1985–8.

9. British Thoracic Society Standards of Care Committee. BTS statement on malignant mesothelioma in the UK, 2007. *Thorax*. 2007;62(Suppl 2):ii1–ii19.
10. Nowak AK, Stockler MR, Byrne MJ. Assessing quality of life during chemotherapy for pleural mesothelioma: feasibility, validity, and results of using the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core quality of life questionnaire and lung Cancer module. *J Clin Oncol*. 2004;22:3172–80.
11. Mollberg NM, Vigneswaran Y, Kindler HL, Warnes C, Salgia R, Husain AN, et al. Quality of life after radical pleurectomy decortication for malignant pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg*. 2012;94:1086–92.
12. Rena O, Casadio C. Extrapleural pneumonectomy for early stage malignant pleural mesothelioma: a harmful procedure. *Lung Cancer*. 2012;77:151–5.
13. Granieri A, Tamburello S, Tamburello A, Casale S, Cont C, Guglielmucci F, et al. Quality of life and personality traits in patients with malignant pleural mesothelioma and their first-degree caregivers. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2013;9:1193–202.
14. Guglielmucci F, Franzoi IG, Bonafede M, Borgogno FV, Grosso F, Granieri A. “the less I think about it, the better I feel”: a thematic analysis of the subjective experience of malignant mesothelioma patients and their caregivers. *Front Psychol*. 2018;9:205.
15. Kao SC, Vardy J, Harvie R, Chatfield M, van Zandwijk N, Clarke S, et al. Health-related quality of life and inflammatory markers in malignant pleural mesothelioma. *Support Care Cancer*. 2013;21:697–705.
16. Furuya S, Takahashi K, Movahed M, Jiang Y. National asbestos profile of Japan based on the national asbestos profile by the ILO and the WHO. 2013. <http://envepi.med.uoeh-u.ac.jp/NAPJ.pdf>
17. Furuya S, Takahashi K. Experience of Japan in achieving a total ban on asbestos. *Int J Environ Res Public Health*. 2017;14:1261. <https://doi.org/10.3390/ijerph14101261>.
18. Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan. Vital statistics in Japan. 2016. <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/tokusyu/chuuhsyuu15/dl/chuuhsyuu.pdf> (in Japanese).
19. 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.
20. Nagamatsu Y, Horinouchi S, Natori Y. The stages and difficulties of patients with malignant pleural mesothelioma. *J Hum Care Stud*. 2012;12:69–81.
21. Nagamatsu Y, Horinouchi S, Natori Y. Difficulties faced by nurses in caring for patients with malignant pleural mesothelioma. *J Hum Care Stud*. 2012;13:1–13.
22. Moore S, Teehan C, Cornwall A, Ball K, Thomas J. ‘Hands of Time’: the experience of establishing a support group for people affected by mesothelioma. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2008;17:585–92.
23. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Dues NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85:365–76.
24. Miyashita M, Wada M, Morita T, Ishida M, Onishi H, Tsuneto S, et al. Development and validation of the comprehensive quality of life outcome (CoQoLo) inventory for patients with advanced cancer. *BMJ Support Palliat Care*. 2015; <https://doi.org/10.1136/bmjspcare-2014-000725>.
25. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A, on behalf of the EORTC Quality of Life Group. EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd edition). 2001. https://wiki.nci.nih.gov/download/.../EORTC_QLQ_C30%20_scoring_Manual.pdf
26. Arber A, Spencer L. It’s all bad news: the first 3 months following a diagnosis of malignant pleural mesothelioma. *Psychooncology*. 2013;22:1528–33.
27. Arnold DT, Hooper CE, Morley A, White P, Lyburn ID, Searle J, et al. The effect of chemotherapy on health-related quality of life in mesothelioma: results from the SWAMP trial. *Br J Cancer*. 2015;112:1183–9.
28. Wood H, Connors S, Dogan S, Peel T. Individual experiences and impacts of a physiotherapist-led, non-pharmacological breathlessness programme for patients with intrathoracic malignancy: a qualitative study. *Palliat Med*. 2013; 27:499–507.
29. Moore A, Parker RJ, Wiggings J. Malignant mesothelioma. *Orphanet J Rare Dis*. 2008;3:34.
30. Clayson H, Seymour J, Noble B. Mesothelioma from the patient’s perspective. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2005;19:1175–90. viii
31. Hughes N, Arber A. The lived experience of patients with pleural mesothelioma. *Int J Palliat Nurs*. 2008;14:66–71.
32. Guglielmucci F, Franzoi IG, Barbasio CP, Borgogno FV, Granieri A. Helping traumatized people survive: a psychoanalytic intervention in a contaminated site. *Front Psychol*. 2014;5:1419.

Submit your next manuscript to BioMed Central and we will help you at every step:

- We accept pre-submission inquiries
- Our selector tool helps you to find the most relevant journal
- We provide round the clock customer support
- Convenient online submission
- Thorough peer review
- Inclusion in PubMed and all major indexing services
- Maximum visibility for your research

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit





Research article

Low-dose chest computed tomography screening of subjects exposed to asbestos



Katsuya Kato^a, Kenichi Gemba^b, Kazuto Ashizawa^c, Hiroaki Arakawa^d, Satoshi Honda^e, Naomi Noguchi^f, Sumihisa Honda^c, Nobukazu Fujimoto^{g,*}, Takumi Kishimoto^h

^a Department of Diagnostic Radiology 2, Kawasaki Medical School, General Medical Center, 2-1-80 Nakasange, Okayama, 7008505, Japan

^b Department of Respiratory Medicine, Chugoku-chuo Hospital, 148-13 Oazakamiwanari, Miyukicho, Fukuyama, 7200001, Japan

^c Department of Clinical Oncology, Nagasaki University Graduate School of Medicine, 1-7-1 Sakamoto, Nagasaki, 8528102, Japan

^d Department of Radiology, Dokkyo Medical University, 880, Kita-Kobayashi, Mibu, Tochigi, 3210293, Japan

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

^f Department of Radiology, Tamano Mitsui Hospital, 3-2-1 Tama, Tamano, 7060012, Japan

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

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

ARTICLE INFO

Keywords:

Asbestos

Low-dose CT

Screening

Lung cancer

Mesothelioma

ABSTRACT

Objectives: The primary aim was to reveal the prevalence of lung cancer (LC) and malignant pleural mesothelioma (MPM) in subjects with past asbestos exposure (AE). We also examined pulmonary or pleural changes correlated with the development of LC.

Materials and methods: This was a prospective, multicenter, cross-sectional study. There were 2132 subjects enrolled between 2010 and 2012. They included 96.2% men and 3.8% women, with a mean age of 76.1 years; 78.8% former or current smokers; and 21.2% never smokers. We screened subjects using low-dose computed tomography (CT). The CT images were taken with a CT dose Index of 2.7 mGy. The evaluated CT findings included subpleural curvilinear shadow/subpleural dots, ground glass opacity or interlobular reticular opacity, traction bronchiectasia, honeycombing change, parenchymal band, emphysema changes, pleural effusion, diffuse pleural thickening, rounded atelectasis, pleural plaques (PQs), and tumor formation.

Results: The PQs were detected in most of subjects (89.4%) and emphysema changes were seen in 46.0%. Fibrotic changes were detected in 565 cases (26.5%). A pathological diagnosis of LC was confirmed in 45 cases (2.1%) and MPM was confirmed in 7 cases (0.3%). The prevalence of LC was 2.5% in patients with a smoking history, which was significantly higher than that in never smokers (0.7%, $p = 0.027$). The prevalence of LC was 2.8% in subjects with emphysema changes, which was higher than that of subjects without those findings (1.6%); although, the difference was not statistically significant ($p = 0.056$). The prevalence of LC in subjects with both fibrotic plus emphysema changes was 4.0%, which was significantly higher than that of subjects with neither of those findings (1.8%, $p = 0.011$). Logistic regression analysis revealed smoking history, fibrotic plus emphysema changes, and pleural effusion as significant explanatory variables.

Conclusions: Smoking history, fibrotic plus emphysema changes, and pleural effusion were correlated with the prevalence of LC.

1. Introduction

Asbestos was commonly used during the 20th century and remains prevalent in many developing countries [1]. Asbestos causes pathological changes in the lung or the pleura including asbestosis, pleural plaques (PQs), benign asbestos pleural effusion [2], diffuse pleural

thickening, and malignant neoplasms such as malignant pleural mesothelioma (MPM) and lung cancer (LC) [3,4]. According to the World Health Organization, > 107,000 people die each year from asbestos-related diseases due to occupational exposure [1]. These diseases usually develop after long latency periods of 40–50 years [5]. Thus, there will be more LC or MPM developing in the next few decades,

Abbreviations: AE, asbestos exposure; CT, computed tomography; LC, lung cancer; LDCT, low-dose computed tomography; MPM, malignant pleural mesothelioma; PQs, pleural plaques; SCLS/DOTS, subpleural curvilinear shadow/subpleural dots

* Corresponding author.

E-mail address: nobufujimoto@gmail.com (N. Fujimoto).

<https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2018.02.017>

Received 8 August 2017; Received in revised form 11 December 2017; Accepted 12 February 2018
0720-048X/© 2018 Elsevier B.V. All rights reserved.

despite that asbestos use was banned in Japan in 2004. Subjects with histories of asbestos exposure (AE) in Japan are examined by annual chest X-ray; however, it is established that chest X-ray is not an efficient method for LC screening [6,7]. Thus, there is a need to establish a more useful screening strategy for subjects.

Mass screening of high-risk groups to detect LC could potentially be beneficial. Multidetector computed tomography (CT) has made high-resolution volumetric imaging possible during a single breath hold with acceptable levels of radiation exposure [8]. There were several reports that low-dose helical CT of the lung detected more nodules and LCs, including early-stage, than chest X-ray [9]. Recently, the National Lung Screening Trial, which recruited subjects at high-risk for LC, demonstrated that low-dose CT (LDCT) screening could decrease the death rate due to LC by about 20% compared with screening using chest X-ray [7]. In addition, there are some recent reports that LDCT screening is useful to detect LC at the earlier stages [10–12].

In the current study, we performed LDCT screening for subjects with histories of AE. The primary aim of the study was to reveal the prevalence of LC and MPM in the subjects. In addition, we focused on other pulmonary or pleural changes, such as fibrotic or emphysema changes and plaques, to determine what findings correlated with the prevalence of LC.

2. Materials and methods

2.1. Study approval

This study was conducted in compliance with the principles of the Declaration of Helsinki. This study was carried out according to The Ethical Guidelines for Epidemiological Research by the Japanese Ministry of Education, Culture, Sports, Science, and Technology, and the Ministry of Health, Labour, and Welfare. This study was approved by the Japan Health, Labour, and Welfare Organization and the institutional review boards of each institution. Patient confidentiality was strictly maintained and written informed consent was obtained from the subjects.

2.2. Subjects

This was a prospective, multicenter, cross-sectional study to reveal the prevalence of LC and MPM, and the prevalence of CT findings due to AE. The inclusion criteria of the subjects are 1) those who had engaged in asbestos-product manufacturing for more than 1 year, 2) those who had engaged in other industries related to AE for more than 10 years, or 3) those who had engaged in industries related to AE and demonstrated pleural plaques on chest X-ray or CT (regardless of the duration of AE). There were 2132 subjects enrolled in this study between 2010 and 2012. They included 2050 (96.2%) men and 82 (3.8%) women, with a mean (range) age of 76.1 (51–101) years. There were 502 subjects from Okayama Rosai Hospital, 392 from Chiba Rosai Hospital, 370 from Tamano Mitsui Hospital, 313 from Kinki Chuo Chest Medical Center, 214 from Kagawa Rosai Hospital, 196 from Toyama Rosai Hospital, 96 from Yamaguchi-Ube Medical Center, and 49 from Hokkaido Chuo Rosai Hospital. The occupational categories associated with AE are shown in Fig. 1. The main categories included 612 subjects (28.7%) in shipbuilding, 260 (12.2%) in chemical manufacturing, 259 (12.2%) in asbestos-product manufacturing, and 245 (11.5%) in construction. The smoking history was obtained from 2095 subjects and revealed 1651 (78.8%) former or current smokers and 444 (21.2%) never smokers.

2.3. CT acquisition and analysis

The CT images were taken in each institution with a median (range) CT dose Index of 2.7 (2.4–2.8) mGy. 2 mm thick images were obtained and stored in Digital Imaging and Communications in the Medicine format. The evaluated CT findings included pulmonary fibrotic

changes, such as subpleural curvilinear shadow/subpleural dots (SCLS/DOTS), ground glass opacity or interlobular reticular opacity, traction bronchiectasia, honeycombing change, and parenchymal band (Fig. 2). Other evaluated findings were emphysema change, pleural effusion, diffuse pleural thickening, rounded atelectasis, PQs with or without calcification, and tumor formation. The CT images were taken with the subject in a prone position to differentiate slight pulmonary changes on the dorsal portion of the lungs from gravitational effects. Images were analyzed independently on the monitor, based on a quality standard, agreed on by two reference radiologists who were blinded to the clinical and demographic information of the subject and the results of one another's assessments. If there was a difference between the interpretations of the two radiologists, more rigorous interpretation was adopted with regard to emphysema changes, pleural effusion, diffuse pleural thickening, PQs, and tumor formation. For fibrotic changes, a third radiologist made the second-round interpretation and gave the final decision. When LC or MPM was suspected in subjects, further examinations such as bronchoscopy, needle biopsy, thoracentesis, and/or surgery were performed in the clinical practice.

This was a cross sectional study with only one CT performed in each subject. No follow up was performed for patients with a negative CT.

2.4. Statistical analysis

Comparisons between independent groups were performed using the chi-square test and the Mann-Whitney *U* test was used for non-parametric analysis. The average values were compared using the *t*-test. Overall survival of LC patients was obtained by using Kaplan-Meier methods. Logistic regression analysis was conducted as a multivariate analysis. Statistical calculations were performed using SPSS statistical package version 22.0 (IBM, Armonk, USA).

3. Results

3.1. CT findings

The CT findings of the 2132 subjects are summarized in Table 1. The PQs were detected in the majority of subjects (89.4%) and emphysema changes in about half of the subjects (46.0%). Fibrotic changes (at least one of: SCLS/DOTS, ground glass opacity or interlobular reticular opacity, traction bronchiectasia, honeycombing change, and parenchymal band) were detected in 565 cases (26.5%). There were 116 cases (5.4%) with suspected LC, including 101 with possible LC and 15 with definite LC.

The pathological diagnosis of LC was confirmed in 45 cases (2.1%), 44 men and 1 woman. Median (range) age at the diagnosis was 73 (60–87) years old. There were 31 (68.9%) adenocarcinoma, 10 (22.2%) squamous cell carcinoma, 3 (6.7%) small cell carcinoma, and 1 (2.2%) adenosquamous carcinoma. According to the International Association for the Study of Lung Cancer staging (7th Edition), there were 13 Stage IA, 14 Stage IB, 4 Stage IIA, 3 Stage IIB, 4 Stage IIIA, 2 Stage IIIB, and 1 Stage IV patients. Median overall survival (95% confidence interval) of these 13 patients was 26.8 (4.01–71.93) months.

Pleural effusion was detected in 45 subjects. Among them, LC was diagnosed in six cases including four adenocarcinomas and two squamous cell carcinomas. Pleural carcinomatosis was revealed in 2 of the 4 cases of adenocarcinoma. Another two subjects with adenocarcinoma and one of the 2 subjects with squamous cell carcinoma underwent thoracic surgery, suggesting they had post-operative pleural effusion. There were 16 subjects (0.8%) with suspected MPM and the pathological diagnosis was confirmed in seven cases (0.3%) including 4 cases of epithelioid, 2 cases of biphasic, and 1 case of sarcomatous subtype.

3.2. CT characteristics of LC cases

We examined the specific characteristics of patients in whom LC

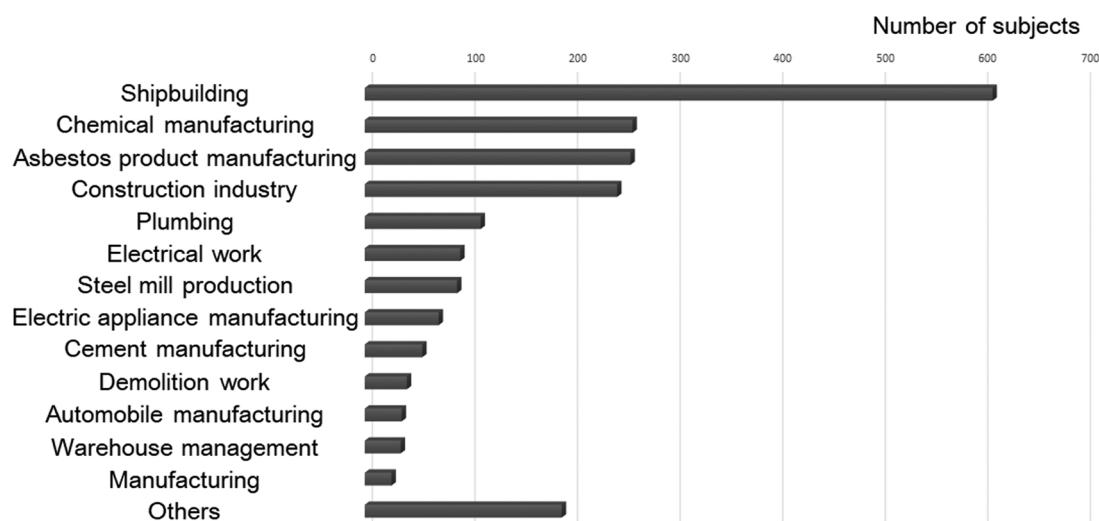


Fig. 1. Occupational categories of the enrolled subjects.

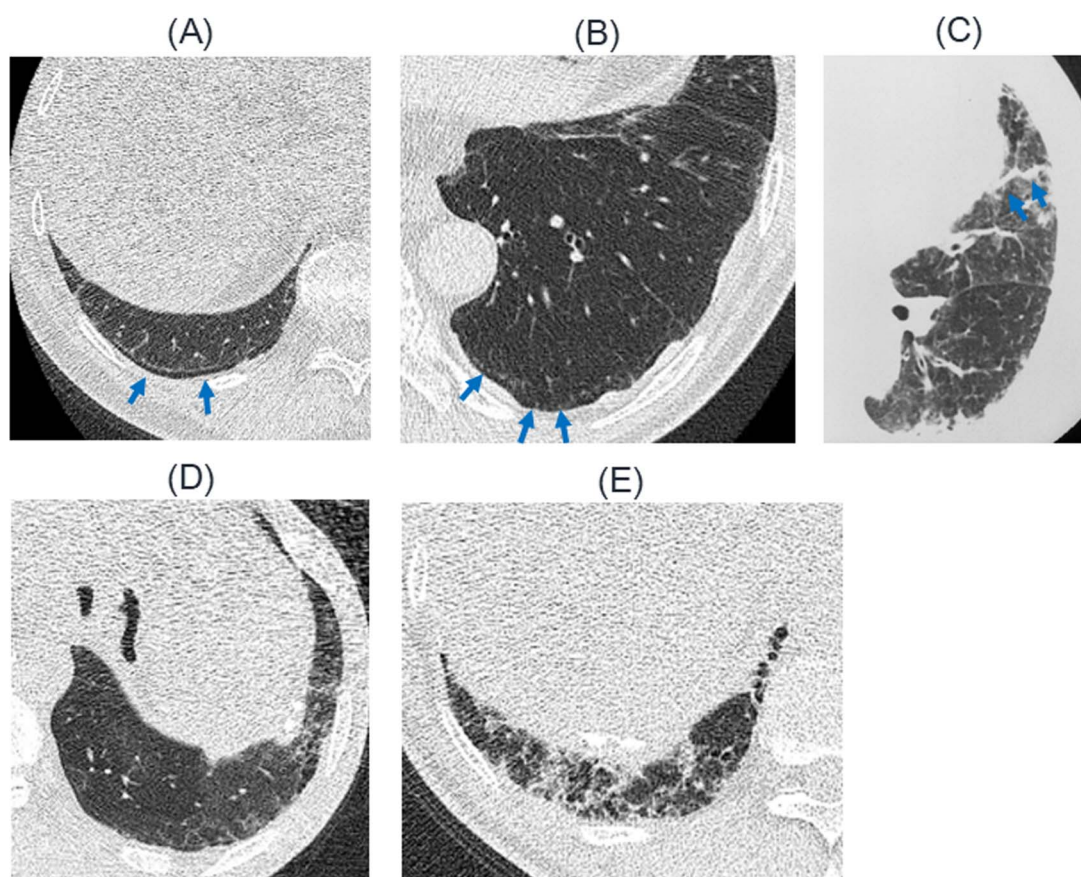


Fig. 2. Examples of pulmonary CT findings. (A) Subpleural curvilinear shadow, (B) subpleural dots, (C) parenchymal band, (D) ground-glass opacity, and (E) intralobular reticular opacities.

was detected. There was no significant difference in the prevalence when comparing genders, 2.1% (44/2050) in men and 1.2% (1/82) in women ($p = 0.567$). The prevalence of LC was 2.5% (42/1651) in patients with a smoking history, which was significantly higher than the prevalence in never smokers (0.7%, $p = 0.027$).

The associations between CT findings and the prevalence of LC are shown in Table 2. There was no difference concerning the prevalence of LC in those with and without PQs (2.1% and 2.2%, respectively, $p = 0.910$). The prevalence of LC was 2.8% in subjects with emphysema changes, which was higher than that of subjects without those findings

(1.6%); although, this difference was not statistically significant ($p = 0.056$). The prevalence of LC in subjects with both emphysema changes and fibrotic changes was 4.0%, which was significantly higher than that of subjects with neither of those findings (1.8%, $p = 0.011$). The prevalence of LC was significantly higher in subjects with pleural effusion.

Logistic regression analysis was conducted using smoking history, fibrotic plus emphysema change, and pleural effusion as explanatory variables, and revealed that all of them were statistically significant (Table 3).

Table 1
CT findings of enrolled subjects.

Findings	Cases	%
Pleural plaques	1906	89.4
Emphysematous changes	980	46.0
Ground glass opacity/Interlobular reticular opacity	482	22.6
Subpleural curvilinear shadow/Subpleural dots	297	13.9
Diffuse pleural thickening	292	13.7
Parenchymal band	287	13.5
Traction bronchiectasia	186	8.7
Rounded atelectasis	70	3.3
Pleural effusion	45	2.1
Honeycombing change	42	2.0

Table 2
Associations between CT findings and the prevalence of lung cancer.

Findings		Lung Cancer (–)	Lung Cancer (+)	Total	P
Subpleural curvilinear shadow/subpleural dots (SCLS/DOTS)	+	289	8	297	
	–	1798	37	1835	0.451
Ground glass opacity/interlobular reticular opacity	+	469	13	482	
	–	1618	32	1650	0.309
Traction bronchiectasia	+	182	4	186	
	–	1905	41	1946	0.968
Honeycombing change	+	40	2	42	
	–	2047	43	2090	0.277
Parenchymal band	+	282	5	287	
	–	1805	40	1845	0.641
Emphysema changes	+	953	27	980	
	–	1134	18	1152	0.056
Pleural effusion	+	38	7	45	
	–	2049	38	2087	< 0.001
Diffuse pleural thickening	+	287	5	292	
	–	1800	40	1840	0.61
Rounded atelectasis	+	70	0	70	
	–	2017	45	2062	0.212
Fibrotic ^a plus emphysema change	+	315	13	328	
	–	1772	32	1804	0.011

^a Either of traction bronchiectasia, honeycombing change, or parenchymal band.

Table 3
Logistic regression analyses concerning the risk of lung cancer.

	Exp(β)	95% C.I. ^a	p-value
Smoking	0.270	0.082–0.891	0.032
Fibrotic ^b plus emphysema changes	1.954	0.999–3.824	0.050
Pleural effusion	10.238	4.221–24.833	< 0.001

^a C.I. confidence interval.

^b Either of traction bronchiectasia, honeycombing change, or parenchymal band.

4. Discussion

Asbestos is one of the risk factors for LC as well as MPM; therefore, a strategy should be established for medical checkups among subjects with past AE. In the current study, we screened subjects with occupational AE using LDCT. The primary aim was to reveal the prevalence of LC and MPM, and the secondary aim was to examine what findings correlated with the prevalence of LC to determine the subjects at high-risk for LC. For this reason, we focused on slight pulmonary or pleural changes such as SCLS/DOTS, ground glass opacity or interlobular reticular opacity, in addition to emphysema changes or PQs. To our knowledge, this is the largest study (> 2000 subjects) evaluating

subjects with past AE.

In the current study, PQs were detected in 89.4% of the enrolled subjects. In previous reports of CT screening of subjects with AE [13–18], the detection rates of PQs varied from 32 to 81% [13,15–18]. The high detection rate of PQs in the current study supports the confirmed history of AE for the enrolled subjects. As a result, 45 cases (2.1%) of LC and 7 cases (0.3%) of MPM were detected. The prevalence of LC in the current study was higher than that of previous studies using LDCT screening in Japan [10,11]. These findings suggest that subjects with past AE are a high-risk population for LC. There is another report of CT screening of subjects with AE that found the prevalence of LC was 4.28% in the high-risk group of subjects with AE and a heavy smoking history [19]. Smoking and AE are independent risk factors for LC and raise the incidence in a synergistic manner [20]. Subjects with past AE should be screened with LDCT, especially those with a smoking history.

We examined the prevalence of pulmonary CT findings, including pulmonary fibrotic changes in subjects with AE. Pulmonary fibrotic changes were found in 26.5% of the subjects. There are previous reports of radiologic findings of subjects with AE [16,18]. In those reports, pulmonary fibrotic changes were found in 6–24% of the subjects. There is another report that some sort of pulmonary fibrotic change was detected in 27% of subjects with a smoking history [21]. Many subjects in the current study had a history of smoking, so it is unclear whether these slight fibrotic changes are specific to AE or due to other causes, such as smoking. In either case, the prevalence of LC was higher in subjects with fibrotic changes, such as traction bronchiectasis and honeycomb fibrosis. In addition, the prevalence of LC was significantly higher in subjects with both fibrotic and emphysema changes. Multivariate analysis revealed smoking history, fibrotic plus emphysema changes, and pleural effusion as significant explanatory variables. These findings suggest that subjects with AE and these factors are at high-risk for LC.

There were 7 subjects with MPM detected in the current study. In previous studies, two cases of MPM were identified in 516 AE individuals [13] and no case was detected in 1045 AE workers [17]. Unlike LC, the treatment outcome of MPM is poor even when cases are diagnosed in the earlier stages [22]. The usefulness of LDCT for the early diagnosis and improvement of treatment outcome in MPM should be addressed and investigated in future studies.

There are limitations to the current study. It is a cross-sectional study. The causal connection between LC and some CT pulmonary findings were suggested; however, these should be clarified in a future prospective study.

5. Conclusions

We demonstrated that smoking history, fibrotic plus emphysema changes, and pleural effusion were correlated with the prevalence of LC. Future studies are warranted to examine the utility of LDCT screening for subjects with AE to improve the prognosis of LC.

Conflict of interest

None.

Funding

This research was funded by the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan. It is one of the research and development dissemination projects related to the nine fields of occupational injuries and illnesses of the Japan Health, Labour, and Welfare Organization.

Role of the funding source

The sponsors had no involvement in the study design; collection, analysis, and interpretation of the data; writing of the manuscript; or

the decision to submit the manuscript for publication.

Acknowledgements

The authors would like to thank all the participants in this study.

References

- [1] L. Stayner, L.S. Welch, R. Lemen, The worldwide pandemic of asbestos-related diseases, *Annu. Rev. Public Health* 34 (2013) 205–216.
- [2] N. Fujimoto, K. Gemba, K. Aoe, K. Kato, T. Yokoyama, I. Usami, K. Onishi, K. Mizuhashi, T. Yusa, T. Kishimoto, Clinical investigation of benign asbestos pleural effusion, *Pulm. Med.* (2015) 416179, <http://dx.doi.org/10.1155/2015/416179>.
- [3] Asbestos, asbestosis, and cancer: the Helsinki criteria for diagnosis and attribution, *Scand. J. Work Environ. Health* 23 (1997) 311–316.
- [4] G. Hillerdal, Pleural plaques and risk for bronchial carcinoma and mesothelioma. A prospective study, *Chest* 105 (1994) 144–150.
- [5] K. Gemba, N. Fujimoto, K. Kato, K. Aoe, Y. Takeshima, K. Inai, T. Kishimoto, National survey of malignant mesothelioma and asbestos exposure in Japan, *Cancer Sci.* 103 (2012) 483–490.
- [6] P.M. Marcus, E.J. Bergstralh, R.M. Fagerstrom, D.E. Williams, R. Fontana, W.F. Taylor, P.C. Prorok, Lung cancer mortality in the Mayo Lung Project: impact of extended follow-up, *J. Natl. Cancer Inst.* 92 (2000) 1308–1316.
- [7] D.R. Aberle, A.M. Adams, C.D. Berg, W.C. Black, J.D. Clapp, R.M. Fagerstrom, I.F. Gareen, C. Gatsonis, P.M. Marcus, J.D. Sicks, National lung screening trial research team, reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening, *N. Engl. J. Med.* 365 (2011) 395–409.
- [8] D.P. Naidich, C.H. Marshall, C. Gribbin, R.S. Arams, D.I. McCauley, Low-dose CT of the lungs: preliminary observations, *Radiology* 175 (1990) 729–731.
- [9] V.P. Doria-Rose, E. Szabo, Screening and prevention of lung cancer, in: K.H. Kernstine, K. Reckamp (Eds.), *Lung Cancer: A Multidisciplinary Approach to Diagnosis and Management*, Demos Medical Publishing, New York, 2010, pp. 53–72.
- [10] S. Sone, S. Takashima, F. Li, Z. Yang, T. Honda, Y. Maruyama, M. Hasegawa, T. Yamanda, K. Kubo, K. Hanamura, K. Asakura, Mass screening for lung cancer with mobile spiral computed tomography scanner, *Lancet* 351 (1998) 1242–1245.
- [11] M. Kaneko, K. Eguchi, H. Ohmatsu, R. Kakinuma, T. Naruke, K. Suemasu, N. Moriyama, Peripheral lung cancer: screening and detection with low-dose spiral CT versus radiography, *Radiology* 201 (1996) 798–802.
- [12] C.I. Henschke, D.I. McCauley, D.F. Yankelevitz, D.P. Naidich, G. McGuinness, O.S. Miettinen, D.M. Libby, M.W. Pasmantier, J. Koizumi, N.K. Altorki, J.P. Smith, Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening, *Lancet* 354 (1999) 99–105.
- [13] H.C. Roberts, D.A. Patsios, N.S. Paul, M. DePerrot, W. Teel, H. Bayanati, F. Shepherd, M.R. Johnston, Screening for malignant pleural mesothelioma and lung cancer in individuals with a history of asbestos exposure, *J. Thorac. Oncol.* 4 (2009) 620–628.
- [14] T. Vierikko, R. Jarvenpaa, T. Autti, P. Oksa, M. Huuskonen, S. Kaleva, J. Laurikka, S. Kajander, K. Paakkola, S. Saarelainen, E.R. Salomaa, A. Tossavainen, P. Tukiainen, J. Uitti, T. Vehmas, Chest CT screening of asbestos-exposed workers: lung lesions and incidental findings, *Eur. Respir. J.* 29 (2007) 78–84.
- [15] G. Mastrangelo, M.N. Ballarin, E. Bellini, R. Bizzotto, F. Zannol, F. Gioffre, M. Gobbi, G. Tessadri, L. Marchiori, G. Marangi, S. Bozzolan, J.H. Lange, F. Valentini, P. Spolaore, Feasibility of a screening programme for lung cancer in former asbestos workers, *Occup. Med. (Lond.)* 58 (2008) 175–180.
- [16] C. Paris, A. Martin, M. Letourneux, P. Wild, Modelling prevalence and incidence of fibrosis and pleural plaques in asbestos-exposed populations for screening and follow-up: a cross-sectional study, *Environ. Health* 7 (2008) 30.
- [17] G. Fasola, O. Belvedere, M. Aita, T. Zanin, A. Follador, P. Cassetti, S. Meduri, V. Pangher, G. Pignata, V. Rosolen, F. Barbone, F. Grossi, Low-dose computed tomography screening for lung cancer and pleural mesothelioma in an asbestos-exposed population: baseline results of a prospective, nonrandomized feasibility trial—an Alpe-adria Thoracic Oncology Multidisciplinary Group Study (ATOM 002), *Oncologist* 12 (2007) 1215–1224.
- [18] M. Remy-Jardin, A. Sobaszek, A. Duhamel, I. Mastora, C. Zanetti, J. Remy, Asbestos-related pleuropulmonary diseases: evaluation with low-dose four-detector row spiral CT, *Radiology* 233 (2004) 182–190.
- [19] M. Das, G. Muhlenbruch, A.H. Mahnken, K.G. Hering, H. Sirbu, W. Zschiesche, L. Knol, M.K. Felten, T. Kraus, R.W. Gunther, J.E. Wildberger, Asbestos Surveillance Program Aachen (ASPA): initial results from baseline screening for lung cancer in asbestos-exposed high-risk individuals using low-dose multidetector-row CT, *Eur. Radiol.* 17 (2007) 1193–1199.
- [20] M. Akira, S. Yamamoto, Y. Inoue, M. Sakatani, High-resolution CT of asbestosis and idiopathic pulmonary fibrosis, *AJR Am. J. Roentgenol.* 181 (2003) 163–169.
- [21] M. Remy-Jardin, J. Remy, B. Gosselin, V. Becette, J.L. Edme, Lung parenchymal changes secondary to cigarette smoking: pathologic-CT correlations, *Radiology* 186 (1993) 643–651.
- [22] K. Gemba, N. Fujimoto, K. Aoe, K. Kato, Y. Takeshima, K. Inai, T. Kishimoto, Treatment and survival analyses of malignant mesothelioma in Japan, *Acta Oncol.* 52 (2013) 803–808.

石綿ばく露によるびまん性胸膜肥厚と中皮腫・肺癌発生に関する検討

岸本 卓巳, 藤本 伸一

岡山労災病院アスベスト研究センター

(平成 29 年 2 月 24 日受付)

要旨：【目的】 職業性石綿ばく露によって発症したびまん性胸膜肥厚に合併する肺癌および中皮腫の頻度と症例の詳細について検討した。

【対象と方法】 労災補償あるいは石綿健康被害救済法のびまん性胸膜肥厚の胸部画像の認定基準を満たした 224 例について、平成 22 年 4 月から平成 28 年 2 月までに肺癌および中皮腫を発症した症例の頻度と症例の詳細について検討した。対照群として、同時期に低線量 CT 検査を行った石綿健康管理手帳健診対象者 2,130 例を選択した。

【結果】 びまん性胸膜肥厚 224 例中、中皮腫を発症した症例はなかったが、肺癌発症例は 8 例 (3.6%) あった。観察期間から人口 10 万人あたり 610.3 人/年と高率であった。一方、対照群では 56 例 (2.6%) で、人口 10 万人あたり 443.9 人/年であった。

肺癌発症症例はすべて男性で、年齢の中央値は 72 歳と高齢者が多かった。組織型は小細胞癌 4 例、腺癌 3 例、扁平上皮癌 1 例で、すべてが喫煙者であった。職業性石綿ばく露は中等度以上のばく露者が多く、ばく露期間の中央値 33.5 年、潜伏期間は 54 年と長かった。そのうち、著しい呼吸機能障害のある症例は 5 例で、石綿肺を伴うものが 3 例、伴わないものが 2 例であった。

【考察】 石綿ばく露によって発症するびまん性胸膜肥厚症例は一定以上の石綿ばく露量を必要とすると言われているが、今回肺癌を発症した症例についても同様で、なおかつ重喫煙者が多かった。肺癌発生頻度は石綿健康管理手帳を有する人々より高く 55~74 歳で 30 パック・年以上の喫煙男性を対象とした National Lung Screening Trial (以下、NLST) の 10 万対 645 人年と同等であった。また特に発症頻度が高いと報告されている中皮腫の発症は過去 6 年間 1 症例もなかったが、その理由は明らかではなかった。

【結論】 6 年間の観察期間中、著しい呼吸機能障害を有するびまん性胸膜肥厚に発症した肺癌は労災補償対象とされているがわずか 2 例 (0.89%) であり、喫煙との関連が大きかった。また、中皮腫合併は 1 例もなかった。

(日職災医誌, 65:153-159, 2017)

—キーワード—

石綿ばく露, びまん性胸膜肥厚, 肺癌

はじめに

石綿ばく露によるびまん性胸膜肥厚とは限局性胸膜肥厚である胸膜プラークに対して、広範囲で肺の一葉以上を巻き込むような胸膜の線維化（臓側胸膜の病変で、通常は壁側胸膜との癒着を来している）である。胸膜プラークとの画像上の相違には crow's feet と円形無気肺所見が重要である¹⁾。日本では平成 15 年から著しい呼吸機能障害を伴う症例は労災補償対象疾病となり、平成 22 年からは石綿健康被害救済法（以下、救済法とする）の対象ともなった。びまん性胸膜肥厚は臓側と壁側胸膜あ

るいは胸膜と横隔膜の癒着から主に拘束性呼吸機能障害を来すとともに拡散能低下が生じると報告されている²⁾³⁾。しかし、その成因とともに、本疾患に関わる累積石綿ばく露量や、中皮腫や肺癌の合併頻度等不明な点も少なくない。今回、職業性石綿ばく露によるびまん性胸膜肥厚症例のうち中皮腫あるいは肺癌を合併した症例について検討したので報告する。

目 的

職業性石綿ばく露によって発症したびまん性胸膜肥厚に合併する肺癌および中皮腫の頻度と症例の詳細につい

表 1 びまん性胸膜肥厚 224 例中, 原発性肺癌を合併した症例

症例	年齢	性別	著しい呼吸機能障害	肺癌組織型	喫煙歴	喫煙指数	職業病	ばく露年数(年)	潜伏期間(年)	両側性片側性	石綿肺の有無	胸膜プラーク		肺内石綿小体数本/g
												限局性	広範囲	
1	64	男性	あり	小細胞癌	30 本×15 年	450	造船・保温	31	33	両側性	PR2/2		+	198,654
2	74	男性	あり	腺癌	20 本×35 年	700	造船・配管	45	59	両側性	PR1/1		+	ND
3	71	男性	なし	腺癌	30 本×55 年	1,650	石綿運搬	3	51	右側片側性	なし		+	ND
4	73	男性	あり	扁平上皮癌	40 本×50 年	2,000	塗装	35	53	両側性	PR1/1	+		ND
5	68	男性	なし	腺癌	30 本×20 年	600	ボード成型	45	53	両側性	なし	+		10,601
6	68	男性	なし	小細胞癌	40 本×38 年	1,320	水道配管	32	43	両側性	なし	+		ND
7	73	男性	あり	小細胞癌	20 本×48 年	960	建設業	54	67	両側性	なし		+	ND
8	81	男性	あり	小細胞癌	20 本×50 年	1,000	内装作業	29	55	両側性	なし		+	5,300

て検討する。

対象と方法

平成 22 年 4 月 1 日から平成 28 年 2 月 1 日までに全国労災病院や研究協力者の病院及び石綿健康被害救済法により認定された職業性石綿ばく露によって発症したびまん性胸膜肥厚症例 224 例を対象とした。対象症例要件として労災補償あるいは石綿健康被害救済法の認定基準である胸部レントゲン写真上の胸膜肥厚の範囲が片側であれば片側胸郭の 2 分の 1 以上、両側の場合には両側胸郭の 4 分の 1 以上であって、石綿ばく露作業従事期間が 3 年以上ある症例とした。このうち、著しい呼吸機能障害を伴う症例は 176 例、そうでない症例が 48 例であった。すなわち、176 例は労災補償あるいは救済法の対象となった症例である。これら症例のうち平成 28 年 2 月 1 日までに病理組織学的に中皮腫と診断された症例あるいは肺癌と確定診断された症例について検討した。

検討項目は年齢、性別、著しい呼吸機能障害の有無、肺癌の組織型、喫煙歴、職業歴・年数・肺癌発生までの潜伏期間、胸部画像所見としてのびまん性胸膜肥厚の範囲、石綿肺、胸膜プラークの有無及び肺内石綿小体数である。なお、肺癌の病期、組織型は肺癌取り扱い規約（第 7 版）に則った。

対照は平成 22 年 4 月 1 日から平成 28 年 2 月 1 日までに岡山労災病院・富山労災病院・千葉労災病院・香川労災病院・北海道中央労災病院・玉野三井病院・近畿中央胸部疾患センター・山口宇部医療センターの 8 施設における石綿健康管理手帳健診受診者 2,080 例および、石綿ばく露歴を有する現役労働者のうち低線量 CT 撮影に文書で同意した 50 例の計 2,130 例とした。

結 果

対象 224 例のうち性別では男性 218 例 (97.3%)、女性 6 例 (2.7%) であった。診断時年齢は 44 歳から 91 歳 (中央値 72 歳) で、中皮腫を発症した症例は皆無であった。また、肺癌を発症した症例は 8 例 (3.6%) であった。観察期間を考慮した肺癌発生率は人口 10 万人当たり 610.3

人/年であった。一方、対照とした低線量 CT を撮影した 2,130 例のうち性別は男性 2,048 例 (96.2%)、女性 82 例 (3.8%) であった。診断時年齢は 48 歳から 96 歳 (中央値 72 歳) で、胸膜プラークを認めた症例は 1,904 例 (89.4%) であった。また、平成 28 年 2 月までの肺癌発生率は 56 例 (2.6%) であった。観察期間を考慮した肺癌発生率は人口 10 万人当たり 433.9 人/年であった¹⁾。一方、中皮腫は 7 例 (0.3%) であった。

びまん性胸膜肥厚に肺癌を発症した 8 例の詳細は表 1 に示す。

年齢は 64 歳から 81 歳 (中央値 72 歳) で全例男性であった。著しい呼吸機能障害があった症例は 5 例であった。肺癌組織型では小細胞癌 4 例、腺癌 3 例、扁平上皮癌 1 例であった。8 例はすべて喫煙者で、喫煙指数は 450 から 2,000 で、中央値は 980 と重喫煙者が大半であった。職業性石綿ばく露歴では造船、配管、石綿運搬など中等度以上のばく露量を受ける作業歴があり、職業性ばく露期間も 3~54 年間 (中央値 33.5 年) であった。初回ばく露から肺癌発生までの潜伏期間は 33~67 年 (中央値 54 年) と長かった。画像上、びまん性胸膜肥厚は 1 例を除いて両側性で、石綿肺の合併が 3 例あった。また、全例に胸膜プラークを認め、そのうち 3 例では胸部レントゲン写真上で胸膜プラークを認めるか胸郭の 4 分の 1 以上の広範囲プラークを認めた。また、肺内石綿小体を測定できた 3 例中全例で肺癌発生頻度を 2 倍以上にする肺乾燥重量 1g あたり 5,000 本以上⁵⁾が検出された。

上述のごとく肺癌を発症した 8 例中 5 例では著しい呼吸機能障害があり、労災あるいは救済法の対象となる症例である。そのうち症例 1, 2, 4 は石綿肺合併症例であり、昭和 53 年の石綿肺癌認定基準の 1 型以上の石綿肺に合併した肺癌として認定を受けるべき症例である。

また、症例 3, 5, 6 は著しい呼吸機能障害がないため、びまん性胸膜肥厚として労災あるいは救済法で認定されない症例である。しかし、他の認定要件である胸膜プラークあるいは広範囲胸膜プラークと職業性石綿ばく露歴があるため石綿肺癌として認定される症例であるため、石綿肺癌認定基準としてのびまん性胸膜肥厚の基準は必要

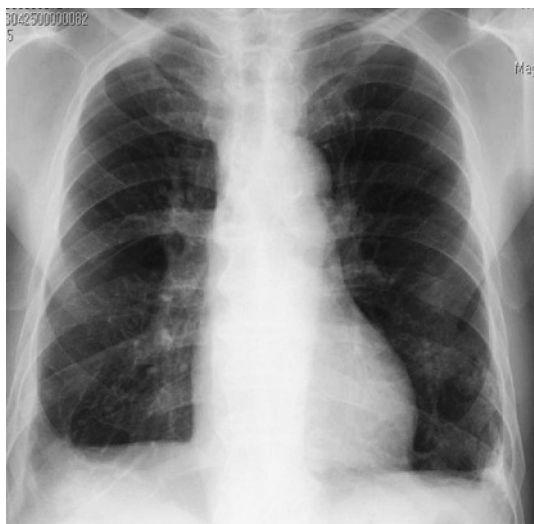


図1 平成X-4年 胸部レントゲン写真正面像で両側びまん性胸膜肥厚を来した症例である。

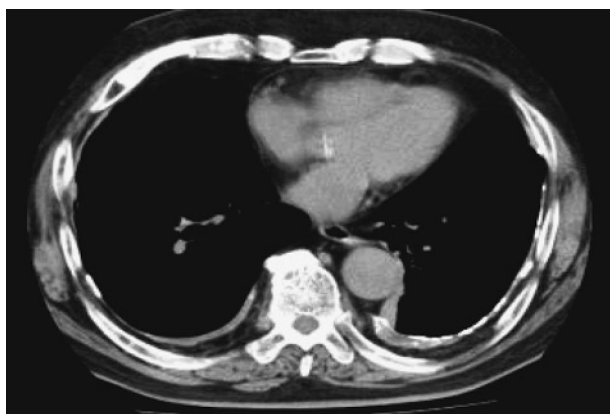


図2 平成X-4年 胸部CT縦隔条件では両側びまん性胸膜肥厚は一部に石灰化胸膜プラークを伴う。

としない。

労災認定基準である著しい呼吸機能障害を伴うびまん性胸膜肥厚症例で石綿肺を伴わない症例は症例7, 8の2例のみとなる。そこで、この2例について症例を呈示する。

症例7は73歳、男性で、主訴は体重減少である。職業歴では大工として約54年間の職業性石綿ばく露歴がある。喫煙歴としては20本/日、48年間と重喫煙者である。

現病歴では近医で高血圧と糖尿病を加療中であった。平成X-4年7月にびまん性胸膜肥厚のため労災認定をうけている。診断時の呼吸機能検査は、VC: 2.15L, %VC: 63.9%, FEV₁₀: 0.97L, 1秒率%: 45.1%, %1秒量: 36.8%であり、著しい混合性呼吸機能障害を伴っていた。動脈血ガス分析においては、PH: 7.34, PaO₂: 79.4mmHg, PaCO₂: 43.3mmHg とほぼ正常であった。

診断時の平成X-4年4月の胸部レントゲン写真で(図1)は、両側の肋横角の消失と両側の胸膜肥厚を認め、両側胸壁の4分の1以上のびまん性胸膜肥厚の基準を満



図3 平成X-4年 胸部CT肺野条件で両側胸壁にcrow's feet signを認める。



図4 肺癌発生時の胸部レントゲン写真正面像では右肺尖部に腫瘤陰影を認める。

たしていた。また、図2, 3の如く胸部CTにて胸膜プラークではなく、びまん性胸膜肥厚であることを確認した。平成X年9月に血清CEAの上昇と体重減少のため前医で精査を施行したところ、胸部レントゲン写真にて腫瘤陰影を認め、精査加療目的で平成X年10月に当院に紹介となった。胸部レントゲン写真(図4)では、右肺尖部に腫瘤陰影を認めた。胸部CT(図5)では、右肺S1に38mm大の腫瘤とリンパ節#4R, #7, #10Rに腫大を認めた。経気管支肺生検と超音波気管支鏡ガイド下針生検を施行し、小細胞肺癌と診断した。全身精査の結果、T2aN2M0 cStage IIIA, と診断した。年齢と肺機能を考慮し化学療法単独での治療方針となった。平成X年10月から化学療法を行い奏効しているため生存中である。

症例8は81歳の男性で、主訴は労作時呼吸困難である。喫煙歴は20本/日、50年間の過去喫煙者である。職業歴では、内装作業を26歳から29年間行っており、職業性石綿ばく露歴を有する。

平成X年6月の初診時の胸部レントゲン上(図6)両

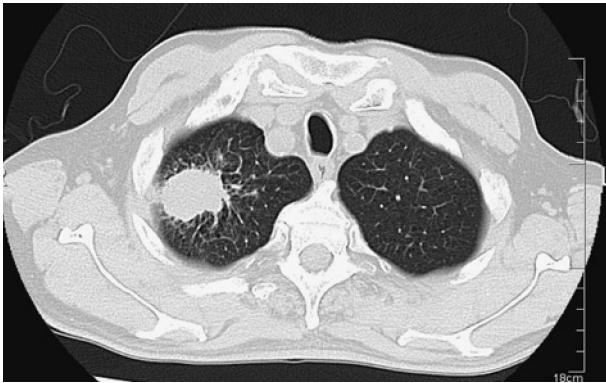


図5 胸部CTでは右肺S1に53×38mm大の辺縁不明瞭な腫瘤陰影を認める。

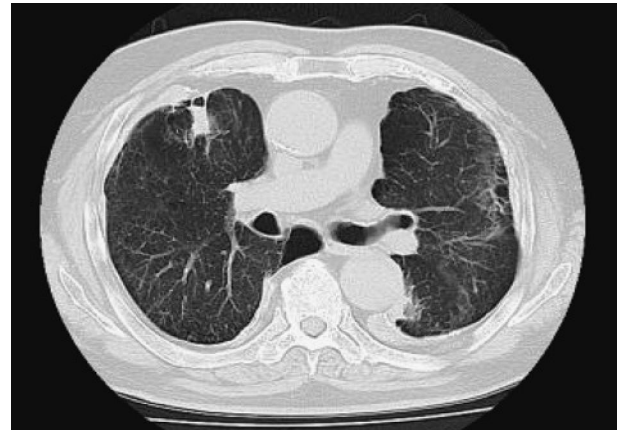


図7 初診時の胸部CT写真 右円形無気肺と左crow's feet signを認める。



図6 胸部レントゲン写真正面像では両側石灰化胸膜プラークと両側に胸郭の2分の1以上のびまん性胸膜肥厚を認める。

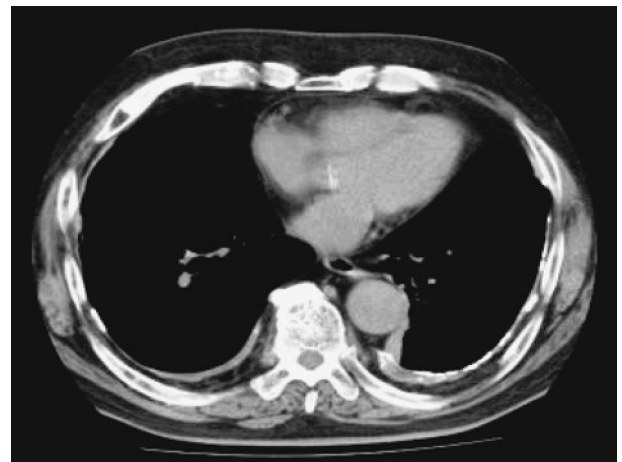


図8 両側に石灰化胸膜プラークを認め、左側石灰化プラークは胸壁内側の2分の1以上を占める。

側びまん性胸膜肥厚があり、肋横角は鈍であり、両側石灰化胸膜プラークを認めた。同日の胸部CT肺野条件では右肺S4に円形無気肺を認めるとともに肺の気腫性変化を伴っていた(図7)。肺野に石綿肺を示唆する線維性変化を認めなかった。一方、胸部CT縦隔条件(図8)では左側胸膜に石灰化を伴う広範囲プラークを認めた。

呼吸機能1次検査では、VC:2.29L, FEV₁₀:1.59L, %VC:70.6%, 1秒率:70.98%, %1秒量:65.1%であったが、動脈血ガス分析にてpH:7.367, PaO₂:58.2mmHg, PaCO₂:44.3mmHg, A-aDO₂:37.8mmHgと低酸素血症を認めた。PaO₂が60mmHg以下であったため、著しい呼吸機能障害があると認められ、労災認定を受けた。

当初は労作時呼吸困難のみで安静時には呼吸困難がなかったが、その後徐々に呼吸不全が進行し、PaO₂が50mmHg未満となったため在宅酸素療法が導入された。

平成X+3年11月に両側に急性肺炎を合併した。抗生剤による治療を開始したが、完全には回復せず、人工呼吸器による呼吸管理が必要となった。平成X+3年12

月に胸部CTを撮影したところ図9に認められるように左肺S3に径2cm大の腫瘤陰影を認め、左肺門部リンパ節腫大を来していることが明らかとなった。リンパ節腫大は対側肺門部にも認めたため画像上、T1N3M0の原発性肺癌と診断した。その後、慢性呼吸不全急性増悪により平成X+4年2月に死亡した。剖検にて組織学的に混合型小細胞癌(扁平上皮癌成分を含む)であると診断された。また、肺内石綿小体数を算定したところ5,300本/g肺乾燥重量であった。

考 察

石綿肺のないびまん性胸膜肥厚有所見は石綿肺ほどではないが、中皮腫のリスクが高い。たとえばKarjarainenら⁶⁾は石綿肺1,287例、良性石綿胸膜疾患4,708例を追跡した結果、肺癌リスクは1.3倍(95%CI:1.0~1.8)で、中皮腫リスクは5.5倍(95%CI:1.5~14.1)であったと報告している。また、石綿セメント労働者を対象とした検討では、石綿肺ほど頻度は高くないが、びまん性胸膜肥厚

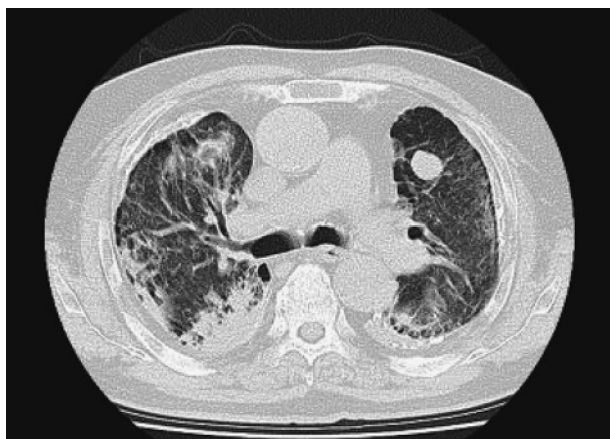


図9a 左肺 S3 領域に辺縁が明瞭な腫瘤陰影を認める。



図9b 左肺 S3 に腫瘤陰影を認める。

の発症頻度は石綿ばく露量が多いほど高いと報告されている⁷⁾。今回、我々は胸部画像上の基準を満たす職業性石綿ばく露のあるびまん性胸膜肥厚 224 例を約 6 年経過観察した。この間、肺癌の発症は 8 例 (3.6%) であったが、中皮腫発生例は 1 例もなかった。肺癌発生率は 610.3 人/年であった。これは 55~74 歳で 30 パック・年以上の喫煙者を対象とした NLST の⁸⁾10 万対 645 人/年と同等の肺癌発生率であった。

また、発生頻度が有意に高いと報告されている中皮腫の発生はなく明らかに低発症率であった。その理由としてびまん性胸膜肥厚の本態は臓側胸膜の広範囲な線維化で壁側胸膜との癒着が高頻度で起こっているため、壁側胸膜に発症する胸膜中皮腫の発生母地が癒着により縮小していたために偶然合併がなかった可能性も想定されたが、約 6 年間の経過観察だけでは不十分でもある。

肺癌発生については 224 例中 8 例の 3.6% あったが、石綿肺合併がなく、著しい呼吸機能障害のない症例を除くと労災認定の対象となった症例は 2 例 (0.89%) で 1% にも満たなかった。

症例 7 は喫煙指数が 960 であり、呼吸機能検査上も混合性呼吸機能障害を呈し、%1 秒量が 36.8% と著しい低下をきたしており、呼吸機能障害及び肺癌発症と喫煙が大きく関わっていると考えられる。職業歴では 54 年間の職業性石綿ばく露があり、石灰化胸膜プラークが明らかであるため労災での石綿肺癌の認定は容易である。一方、職業性石綿ばく露歴が明らかにならなかった場合でも左下部胸膜には片側の 4 分の 1 を超える石灰化胸膜プラークを認めることにより石綿健康被害救済法においても認定されるべき事案である。

症例 8 は職業性石綿ばく露によりびまん性胸膜肥厚を発症し著しい呼吸機能障害を来し、約 4 年間の経過で慢性呼吸不全に肺炎を合併し死亡した。剖検によって診断を確定した原発性肺癌である。労災認定上の著しい呼吸機能障害を合併したびまん性胸膜肥厚に合併した原発性肺癌として労災認定の対象ではあった。本症例は石綿

健康被害救済法においても広範囲胸膜プラークあるいは肺内石綿に小体数が 5,000 本/g 以上あったことにより、石綿肺癌として認定されるべき症例である。その他の 6 例についても石綿肺合併の 3 例は問題なく補償・救済の対象症例であるとともに、著しい呼吸機能障害のなかった症例においても日本の認定基準は労災補償・救済の対象となっているから社会的な問題はない。

びまん性胸膜肥厚発症に対する石綿ばく露量に関しては、Helsinki クライテリア 2014⁹⁾において、両側性びまん性胸膜肥厚は中等度また高度の石綿ばく露と関連していることが多く、肺癌起因性に関して考慮されるべきであると述べられている。今回報告した 8 例においても職業歴とその期間から考慮した場合、石綿中等度以上ばく露があったであろうと推察している。

症例 7、8 は労災補償における著しい呼吸機能障害と 3 年以上の職業性石綿ばく露があり、画像上の認定基準を満たす肺癌症例である。しかし、その他の認定基準を満たすためこの基準を満たさなくても問題にはならない。石綿健康被害救済法においてもこの 2 例で認められたように広範囲胸膜プラークに合併した肺癌が認定されるようになったため、本症例のような事案についても不利益はなくなった。

一方、石綿ばく露者を対象とした際に肺癌を合併する症例については喫煙との関連が大きいことは様々な疫学研究からも明白である。今回の 8 例全例が喫煙者でその大半は重喫煙者であり、そのうち 5 例は喫煙と関連の深い小細胞癌及び扁平上皮癌であった。Hammond らの疫学調査¹⁰⁾では石綿ばく露と喫煙は相乗効果を示し、非石綿ばく露の非喫煙者を対照とすると肺癌発生率が 53.2 倍になると報告している。また、日本の認定基準によって石綿肺癌と認定された 252 症例において、その 91.6% が現在あるいは過去喫煙者であったとの我々の報告¹¹⁾からも明らかである。以上のような結果から石綿健康管理手帳を取得しているような過去の石綿ばく露者に対する禁煙活動は肺癌発生を抑制する意味でも重要であると思

われる。

利益相反：利益相反基準に該当無し

文 献

- 1) Gevenois PA, de Maertelaer V, Madani A, et al: Asbestosis, pleural plaques and diffuse pleural thickening: three distinct benign responses to asbestos exposure. *Eur Respir J* 11: 1021—1027, 1998.
- 2) Kee ST, Gamsu G, Blance P: Causes of pulmonary impairment in asbestos-exposed individuals with diffuse pleural thickening. *Am J Respir Crit Care Med* 154: 789—793, 1996.
- 3) Yates DH, Browne K, Stidolph PN, et al: Asbestos-related bilateral diffuse pleural thickening: natural history of radiographic and lung functional abnormalities. *Am J Respir Crit Care Med* 153: 301—309, 1996.
- 4) 玄馬顕一, 加藤勝也, 芦澤和人, 他: 石綿健康管理手帳健診受診者を対象とした低線量 CT についての検討—CT 撮影により発見された肺癌・中皮腫症例を中心に—, 平成 27 年度労災疾病臨床研究事業報告書. 2016, pp 82—98.
- 5) Asbestos, asbestosis, and cancer: the Helsinki criteria for diagnosis and attribution. *Scand J Work Environ Health* 23: 311—316, 1997.
- 6) Karjalainen A, Pukkala E, Kauppinen T, Partanen T: Incidence of cancer among Finnish patients with asbestos-related pulmonary or pleural fibrosis. *Cancer Cause Control* 10: 51—57, 1999.
- 7) Finkelstein MM, Vingilis JJ: Radiographic abnormalities among asbestos cement workers. An exposure-response study. *Am Rev Respir Dis* 129: 17—22, 1984.
- 8) National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, et al: Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 365: 395—409, 2011.
- 9) Wolff H, Vehmas T, Oksa P, et al: Asbestos, asbestosis, and cancer, the Helsinki criteria for diagnosis and attribution 2014: recommendations. *Scand J Work Environ Health* 41: 5—15, 2015.
- 10) Hammond EC, Selikoff IJ, Seidman H: Asbestos exposure, cigarette smoking and death rates. *ANN NY Acad Sci* 330: 473—490, 1979.
- 11) Kishimoto T, Gemba K, Fujimoto N, et al: Clinical study of asbestos-related lung cancer in Japan with special reference to occupational history. *Cancer Sci* 101: 1194—1198, 2010.

別刷請求先 〒702-8055 岡山市南区築港緑町 1—10—25
岡山労災病院アスベスト研究センター長
岸本 卓巳

Reprint request:

Takumi Kishimoto, M.D., PhD
Chief of Asbestos Research Center, Okayama Rosai Hospital,
1-10-25, Chikko-midorimachi, Minami-ku, Okayama, 702-8055,
Japan

The Incidence of Mesothelioma or Lung Cancer for Diffuse Pleural Thickening Induced by Asbestos Exposure

Takumi Kishimoto and Nobukazu Fujimoto
Asbestos Research Center in Okayama Rosai Hospital

(Aim): Incidence and features of diffuse pleural thickening induced by asbestos exposure complicated of mesothelioma or lung cancer were investigated.

(Material and method): 224 patients, whose dimension criteria of chest radiograph for diffuse pleural thickening approved by compensation or relief law for asbestos-related diseases, were investigated. The incidence of mesothelioma or lung cancer for 224 patients were investigated from April 2010 to February 2016. In contrast, we compared with the incidence of mesothelioma or lung cancer for former asbestos exposed 2,130 cases who were taken low-dose chest CT.

(Results): There were no patients of mesothelioma and 8 patients of lung cancer (3.6%) for 224 patients. The incidence of lung cancer was high of 610.3 person year for 100,000 people according to 6 years observation. On the other hand, 56 patients (2.6%) got lung cancer which is 443.9 person year for 100,000 people. All 8 patients with lung cancer were male with the median of 72 years. All patients were heavy smokers with the histology of 4 small cell carcinoma, 1 squamous cell carcinoma and 3 adenocarcinoma. Almost all patients exposed more than intermediate rates of asbestos exposure and exposed term was long with the median of 33.5 years and latent period also longer with the median of 54 years. Only 2 patients had remarkable impaired pulmonary dysfunction without asbestosis.

(Discussion): Diffuse pleural thickening induced by asbestos exposure appeared at more than fixed dosage of asbestos exposure. Eight patients who got lung cancer also exposed by more than fixed dosage and heavy smokers. The incidence of lung cancer was higher than those of former asbestos exposed people who were given notebooks of national asbestos health check. The incidence of lung cancer almost equaled those of people of 55 to 94 years old male with more than 30 pack year which was 645 person year by National Screening Trial Lung Research Investigation. However, there were no patients of mesothelioma for 6 year observation whose incidence was reported to be higher incidence than lung cancer. We cannot explain why no mesothelioma appeared.

(JJOMT, 65: 153—159, 2017)

—Key words—

asbestos exposure, diffuse pleural thickening, lung cancer

Case Report

Adenocarcinoma of the Lung Acquiring Resistance to Afatinib by Transformation to Small Cell Carcinoma: A Case Report

Jun Nishimura^a Yosuke Miyamoto^b Nobukazu Fujimoto^c Taichi Ozeki^a
Kenji Takada^a Michiko Asano^b Yasuko Fuchimoto^b Sae Wada^b
Shinji Ozaki^b Takumi Kishimoto^a

^aDepartment of Medicine, Okayama Rosai Hospital, Okayama, Japan; ^bDepartment of Pulmonary Medicine, Okayama Rosai Hospital, Okayama, Japan; ^cDepartment of Medical Oncology, Okayama Rosai Hospital, Okayama, Japan

Keywords

Adenocarcinoma · Afatinib · Small cell carcinoma · Irinotecan · Drug resistance · Transformation

Abstract

A 65-year-old woman visited our hospital due to right chest pain and dyspnea on exertion. Chest radiography revealed decreased permeability of the right lung. Computed tomography demonstrated a huge mass in the right upper lobe and right pleural effusion. Right pleural effusion cytology yielded a diagnosis of adenocarcinoma and was positive for mutation of epidermal growth factor receptor (EGFR; exon 21 L858R). Afatinib was selected for the initial treatment. Multiple tumors regressed remarkably, but then rapidly progressed 3 months later. We performed re-biopsy to detect the mechanism of resistance to afatinib. Histopathology revealed a mixture of small cell carcinoma (SCC) and adenocarcinoma harboring same EGFR mutation. To the best of our knowledge, this is the first report of transformation to SCC after treatment with afatinib.

© 2017 The Author(s)
Published by S. Karger AG, Basel

Introduction

Lung cancers harboring epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations usually respond to EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs), but most acquire resistance [1, 2]. Transformation of the tumor has been reported to be one of the mechanisms of acquired resistance after treatment with first-generation EGFR-TKIs [3]. However, few reports have described transformation during treatment with the second-generation EGFR-TKI afatinib [4]. We report a case of adenocarcinoma of the lung that acquired resistance to afatinib via transformation to small cell carcinoma (SCC).

Case Report

A 65-year-old woman visited our hospital due to right chest pain and dyspnea on exertion. A chest radiograph revealed decreased permeability of the right lung (Fig. 1a). Computed tomography (CT) demonstrated a huge mass in the right upper lobe (Fig. 1b) and right pleural effusion. In addition, multiple masses were detected on the left lung, liver, and left adrenal gland, as well as mediastinal lymphadenopathy. Pathological examination of the right pleural effusion and a transbronchial biopsy from the right upper bronchus yielded a diagnosis of adenocarcinoma of the lung. Because an EGFR mutation (exon 21 L858R) was detected, treatment with afatinib was initiated.

Multiple tumors remarkably regressed in 1 month, but paronychia (grade 3) appeared in 2 months. Due to difficulties in daily life, the treatment was interrupted for 2 weeks. CT images 3 months after the initial treatment demonstrated growth of the tumors in the lung. We performed another transbronchial biopsy to determine the mechanisms of resistance to afatinib. Histopathological examination revealed a mixture of SCC and adenocarcinoma (Fig. 2) harboring the same EGFR mutation as the initial biopsy specimen. Systemic chemotherapy consisting of cisplatin and irinotecan was administered, but no tumor regression was evident and carcinomatous pericarditis occurred. In addition, the patient complained of consciousness disorder and convulsions. Lumbar puncture identified adenocarcinoma cells in the cerebrospinal fluid. The patient was diagnosed with carcinomatous meningitis and erlotinib treatment was administered. However, no symptomatic improvement occurred and the patient died 5 months after the initial diagnosis. Autopsy was not allowed.

Discussion

In lung cancers harboring EGFR mutations, EGFR-TKIs demonstrate a favorable response, but drug resistance emerges in most cases. A transformation of adenocarcinoma to SCC is one of the resistance mechanisms in first-generation EGFR-TKIs and occurs in 14% of resistant cases, in which the same EGFR mutation is found before and after the changes [5]. An amplification of MET, a high affinity tyrosine kinase receptor for hepatocyte growth factor, and a T790M mutation have been reported as resistance mechanisms of the second-generation EGFR-TKI afatinib [4]. However, to the best of our knowledge, this is the first report of transformation to SCC after afatinib treatment.

In the current case, SCC cells were found 3 months after the initial treatment with afatinib. After the chemotherapy for SCC, the carcinomatous meningitis progressed rapidly. Thus, we hypothesized that a very early stage of SCC development was observed in the cur-

rent case. Although there is a possibility that adenocarcinoma and SCC coexisted from the initial diagnosis, a transbronchial biopsy from the same spot demonstrated adenocarcinoma alone at the time of the initial diagnosis and adenocarcinoma and SCC at the re-biopsy. We consider these findings to support our hypothesis.

When resistance to an EGFR-TKI occurs in lung cancer harboring an EGFR mutation, re-biopsy is recommended to reveal the resistance mechanisms. For cases with a T790M mutation in exon 20, osimertinib has been reported to be a promising treatment option [6]. Recently, the utility of liquid biopsy has been reported for the detection of the T790M mutation [7]. However, to date, SCC transformation cannot be detected by liquid biopsy. In cases in which EGFR-TKI treatment fails, re-biopsy should be applied to reveal the resistance mechanisms and aid in the selection an appropriate treatment.

Favorable results of systemic chemotherapy consisting of platinum and etoposide or irinotecan have been reported in cases of SCC transformation [8], but little response was observed in the current case and the adenocarcinoma progressed rapidly. The effect of EGFR-TKIs for transformed SCC is reported to be limited [9]. A treatment strategy for transformed SCC and existing adenocarcinoma should be established.

In conclusion, we reported a case of EGFR-mutated adenocarcinoma of the lung that transformed to SCC.

Acknowledgments

This work was supported by “the research and development and the dissemination projects related to the 9 fields of occupational injuries and illnesses” of the Japan Labour Health and Welfare Organization and by grants-in-aid from the Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan.

Statement of Ethics

The authors have no ethical conflicts to disclose.

Disclosure Statement

The authors have no conflicts of interest to declare.

References

- 1 Maemondo M, Minegishi Y, Inoue A, Kobayashi K, Harada M, Okinaga S, Morikawa N, Oizumi S, Tanaka T, Isobe H, Kudoh S, Hagiwara K, Nukiwa T, Gemma A: First-line gefitinib in patients aged 75 or older with advanced non-small cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations: NEJ 003 study. *J Thorac Oncol* 2012;7:1417–1422.
- 2 Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, Palmero R, Garcia-Gomez R, Pallares C, Sanchez JM, Porta R, Cobo M, Garrido P, Longo F, Moran T, Insa A, De Marinis F, Corre R, Bover I, Illiano A, Dansin E, de Castro J, Milella M, Reguart N, Altavilla G, Jimenez U, Provencio M, Moreno MA, Terrasa J, Munoz-Langa J, Valdivia J, Isla D, Domine M, Molinier O, Mazieres J, Baize N, Garcia-Campelo R, Robinet G, Rodriguez-Abreu D, Lopez-Vivanco G, Gebbia V, Ferrera-Delgado L, Bombaron P, Bernabe R, Bearz A, Artal A, Cortesi E, Rolfo C, Sanchez-Ronco M, Drozdowskyj A, Queralto C, de Aguirre I, Ramirez JL, Sanchez JJ, Molina MA, Taron M, Paz-Ares L: Erlotinib versus standard chemotherapy as

- first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:239–246.
- 3 Yu HA, Arcila ME, Rekhtman N, Sima CS, Zakowski MF, Pao W, Kris MG, Miller VA, Ladanyi M, Riely GJ: Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers. *Clin Cancer Res* 2013;19:2240–2247.
 - 4 Wu SG, Liu YN, Tsai MF, Chang YL, Yu CJ, Yang PC, Yang JC, Wen YF, Shih JY: The mechanism of acquired resistance to irreversible EGFR tyrosine kinase inhibitor-afatinib in lung adenocarcinoma patients. *Oncotarget* 2016;7:12404–12413.
 - 5 Sequist LV, Waltman BA, Dias-Santagata D, Digumarthy S, Turke AB, Fidias P, Bergethon K, Shaw AT, Gettinger S, Cosper AK, Akhavanfard S, Heist RS, Temel J, Christensen JG, Wain JC, Lynch TJ, Vernovsky K, Mark EJ, Lanuti M, Iafrate AJ, Mino-Kenudson M, Engelman JA: Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. *Sci Transl Med* 2011;3:75ra26.
 - 6 Mok TS, Wu YL, Ahn MJ, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS, Shepherd FA, He Y, Akamatsu H, Theelen WS, Lee CK, Sebastian M, Templeton A, Mann H, Marotti M, Ghiorghiu S, Papadimitrakopoulou VA: Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2017;376:629–640.
 - 7 Sueoka-Aragane N, Katakami N, Satouchi M, Yokota S, Aoe K, Iwanaga K, Otsuka K, Morita S, Kimura S, Negoro S: Monitoring EGFR T790M with plasma DNA from lung cancer patients in a prospective observational study. *Cancer Sci* 2016;107:162–167.
 - 8 Oser MG, Niederst MJ, Sequist LV, Engelman JA: Transformation from non-small-cell lung cancer to small-cell lung cancer: molecular drivers and cells of origin. *Lancet Oncol* 2015;16:e165–e172.
 - 9 Niederst MJ, Sequist LV, Poirier JT, Mermel CH, Lockerman EL, Garcia AR, Katayama R, Costa C, Ross KN, Moran T, Howe E, Fulton LE, Mulvey HE, Bernardo LA, Mohamoud F, Miyoshi N, VanderLaan PA, Costa DB, Janne PA, Borger DR, Ramaswamy S, Shioda T, Iafrate AJ, Getz G, Rudin CM, Mino-Kenudson M, Engelman JA: RB loss in resistant EGFR mutant lung adenocarcinomas that transform to small-cell lung cancer. *Nat Commun* 2015;6:6377.

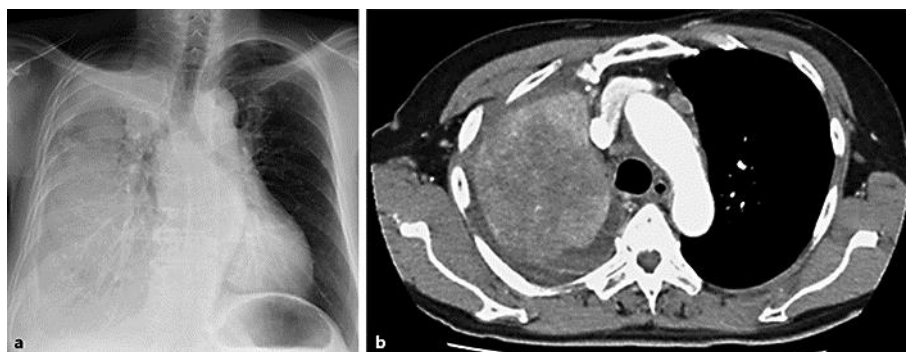


Fig. 1. **a** Chest radiograph showing decreased permeability of the right lung. **b** CT image of the chest demonstrating a huge mass in the right lung and right pleural effusion.

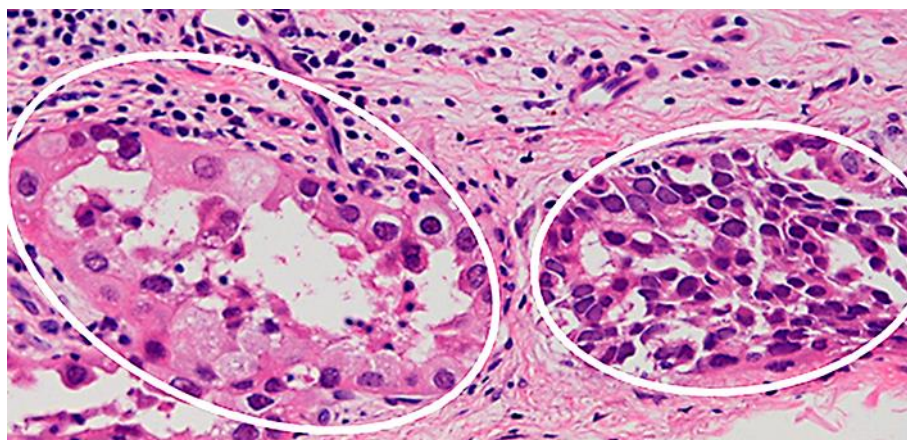


Fig. 2. Pathological analysis of the transbronchial re-biopsy specimen revealed adenocarcinoma (left circle) and small cell carcinoma (right circle).

Case Report

Esophagobronchial Fistula in a Patient with Squamous Cell Carcinoma of the Lung: A Case Report

Taichi Ozeki^a Michiko Asano^b Nobukazu Fujimoto^c Jun Nishimura^a
Kenji Takada^a Yosuke Miyamoto^b Yasuko Fuchimoto^b Sae Wada^b
Shinji Ozaki^b Takumi Kishimoto^a

^aDepartment of Medicine, Okayama Rosai Hospital, Okayama, Japan; ^bDepartment of Pulmonary Medicine, Okayama Rosai Hospital, Okayama, Japan; ^cDepartment of Medical Oncology, Okayama Rosai Hospital, Okayama, Japan

Keywords

Fistula · Squamous cell carcinoma · Chemoradiotherapy · Cisplatin · Docetaxel · Lung tumor

Abstract

A 73-year-old man was referred to our hospital after a 2-week history of bloody sputum and cough. Computed tomography (CT) images of the chest showed a mass grouped with mediastinal lymph nodes, and bronchoscopy showed a projecting mass in the right main bronchus. After a transbronchial biopsy, the patient was diagnosed with squamous cell carcinoma (T4N2M0 stage IIIB). The patient was treated with systemic chemotherapy, consisting of cisplatin (40 mg/m², days 1 and 8) and docetaxel (30 mg/m², days 1 and 8), and concurrent thoracic irradiation at a daily dose of 2 Gy. On day 35 of treatment, the patient complained of a sore throat and cough. A CT of the chest showed punctate low-attenuation foci between the esophagus and bronchus. Gastrointestinal endoscopy and bronchoscopy demonstrated a fistula in the middle intrathoracic esophagus and the left main bronchus. The patient's symptoms gradually improved, and the fistula was closed after the suspension of chemoradiotherapy. Radiotherapy was resumed and completed on day 82. However, on day 108, he developed a fever and cough, and a tumor with fistula was revealed in the right main bronchus. He had an esophageal stent inserted, but he later died of sudden hemoptysis.

© 2017 The Author(s)
Published by S. Karger AG, Basel

Introduction

An esophagobronchial fistula represents a connection between the esophagus and the bronchus, resulting from direct neoplastic infiltration and necrosis between the esophagus, bronchi, and mediastinum [1]. A fistula could also be induced by necrosis or cytoreduction of the tumor, though there is no clear evidence that treatment modalities such as chemotherapy or radiotherapy increase the incidence of fistula formation [2]. We report on a patient with squamous cell carcinoma of the lung who developed an esophagobronchial fistula twice in his clinical course. The first one developed during chemoradiotherapy, and the second one was thought to be due to extension of the tumor.

Case Report

A 72-year-old Japanese man was referred to our hospital after 2 weeks of bloody sputum and cough. He had a history of hypertension but was not treated with medication. He had smoked between the ages of 20 and 72 years, and had been exposed to asbestos at shipyards for 15 years. Physical examination revealed a slight wheeze in the bilateral lungs, and no superficial lymph nodes were palpated. A blood test revealed elevated white blood cells, C-reactive protein, and serum calcium levels. Tumor markers were slightly elevated in carcinoembryonic antigen (13.4 ng/mL) and cytokeratin 19 fragment (12.9 ng/mL). Computed tomography (CT) of the chest showed a 60-mm mass grouped with mediastinal lymph nodes, which invaded the right main bronchus (Fig 1a, b). After a transbronchial biopsy of the mass, the diagnosis of squamous cell carcinoma was made. The staging workup, including magnetic resonance imaging of the brain and whole-body fluorine-18 2-fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography, revealed his disease as cT4N2M0, stage IIIB.

The patient was treated with systemic chemotherapy, consisting of cisplatin (40 mg/m², days 1 and 8) and docetaxel (30 mg/m², days 1 and 8), and concurrent thoracic irradiation at a daily dose of 2 Gy. On day 35 of treatment, he complained of a sore throat and cough, and a CT of the chest showed punctate low-attenuation foci between the esophagus and bronchus (Fig. 1c). Gastrointestinal endoscopy and bronchoscopy demonstrated a fistula in the middle intrathoracic esophagus and the left main bronchus, respectively (Fig. 2a, b). After the suspension of chemoradiotherapy and abstaining from eating, his symptoms gradually improved and the fistula was closed on day 52 (Fig. 2c). Radiotherapy at 2 Gy was resumed every other day and 60 Gy was completed on day 82. The fistula remained closed and the patient was discharged after the second course of chemotherapy.

However, he was referred to our hospital for a sore throat and fever again on day 108. A CT of the chest showed a clear connection between the esophagus and the right main bronchus (Fig. 3a), and there was ground glass opacity spread in the right lower lung. Bronchoscopy demonstrated a mass with the fistula in the right main bronchus (Fig. 3b). Pathological analyses of the mass showed poorly differentiated squamous cell carcinoma. Based on these findings, the patient was diagnosed with a relapse of the cancer. He had an esophageal stent inserted; however, he died of sudden hemoptysis on day 146. An autopsy was not allowed.

Discussion

The development of an esophagobronchial fistula is a devastating and life-threatening complication. The incidence of fistula in lung cancer is rare compared with that in esophageal cancer (0.16 vs. 4.9%). A fistula may occur in lung cancer when the tumor makes contact with the esophagus [2]. In the current case, the tumor was located in the mediastinal space and close to the middle intrathoracic esophagus. The first fistula was considered the result of tumor necrosis and damage to the mucous membrane induced by chemoradiotherapy, because the fistula developed in the left main bronchus and the initial tumor in the right main bronchus disappeared at that time. This speculation was also supported by the finding that the fistula improved after 3 weeks' interruption of chemoradiotherapy. On the other hand, the second fistula was considered the result of tumor progression, because the fistula was associated with a tumor that had the same histology as the initial tumor. To our knowledge, this is the first report of an esophagobronchial fistula developing twice in 1 patient by different mechanisms.

An esophagobronchial fistula is a serious complication and the survival time is around 8 months [3]. Direct surgical closure, chemotherapy, and radiotherapy [4] may be used to close the fistula. However, the utility of these treatments was not established, and stent insertion is currently recommended in such situations for symptomatic relief [5]. An esophageal stent was inserted in the current case; however, long-term symptomatic relief was not obtained due to massive hemoptysis.

Chemoradiotherapy is a standard treatment option for locally advanced lung cancer [6], even in cases where the tumor is located close to or invades the esophagus. In such cases, physicians should be extremely cautious about the development of esophagobronchial fistula during and after treatment. In addition to the CT scanning, gastrointestinal endoscopy, before and during treatment, might be considered for early detection of a fistula. In conclusion, we reported a case of squamous cell carcinoma of the lung in a patient who twice developed an esophagobronchial fistula that was caused by different mechanisms.

Acknowledgement

This study was supported by The Research, Development, and Dissemination of Projects Related to Nine Fields of Occupational Injuries and Illnesses of the Japan Labour Health and Welfare Organization and by grants-in-aid from the Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan.

Statement of Ethics

The authors have no ethical conflicts to disclose.

Disclosure Statement

The authors declare that they have no conflict of interest.

References

- 1 Chan KP, Eng P, Hsu AA, Huat GM, Chow M: Rigid bronchoscopy and stenting for esophageal cancer causing airway obstruction. *Chest* 2002;122:1069–1072.
- 2 Martini N, Goodner JT, D'Angio GJ, Beattie EJ Jr: Tracheoesophageal fistula due to cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1970;59:319–324.
- 3 Herth FJ, Peter S, Baty F, Eberhardt R, Leuppi JD, Chhajed PN: Combined airway and oesophageal stenting in malignant airway-oesophageal fistulas: a prospective study. *Eur Respir J* 2010;36:1370–1374.
- 4 Yamada S, Takai Y, Ogawa Y, Kakuto Y, Sakamoto K: Radiotherapy for malignant fistula to other tract. *Cancer* 1989;64:1026–1028.
- 5 Kvale PA, Simoff M, Prakash UB; American College of Chest Physicians: Lung cancer. Palliative care. *Chest* 2003;123(suppl):284S–311S.
- 6 Segawa Y, Kiura K, Takigawa N, Kamei H, Harita S, Hiraki S, Watanabe Y, Sugimoto K, Shibayama T, Yonei T, Ueoka H, Takemoto M, Kanazawa S, Takata I, Nogami N, Hotta K, Hiraki A, Tabata M, Matsuo K, Tanimoto M: Phase III trial comparing docetaxel and cisplatin combination chemotherapy with mitomycin, vindesine, and cisplatin combination chemotherapy with concurrent thoracic radiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer: OLCSG 0007. *J Clin Oncol* 2010;28:3299–3306.

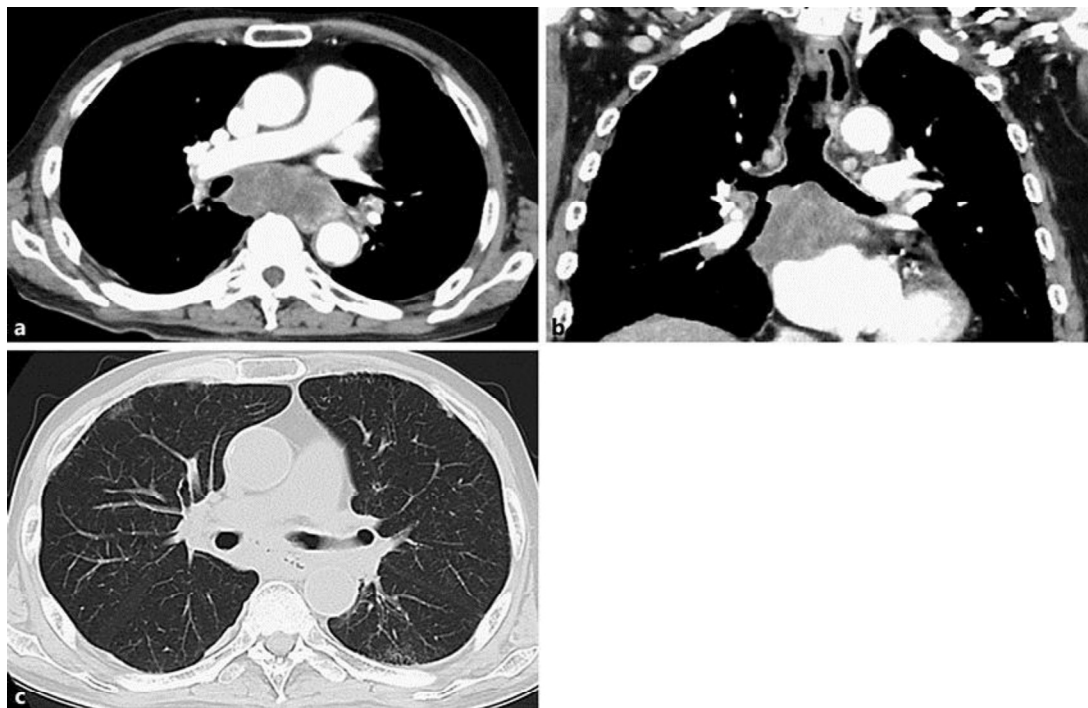


Fig. 1. Computed tomography (CT) of the chest at the initial presentation showing a mass grouped with mediastinal lymph nodes, which invaded the right main bronchus: axial view (**a**) and coronal view (**b**). **c** The CT of the chest on day 35 of treatment demonstrated punctate low-attenuation foci between the esophagus and bronchus.

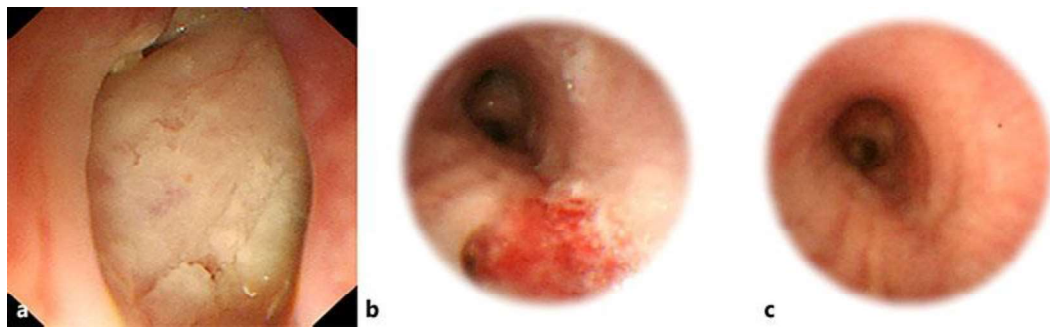


Fig. 2. Gastrointestinal endoscopy and bronchoscopy demonstrated a fistula in the middle intrathoracic esophagus (**a**) and the left main bronchus (**b**), respectively. After the suspension of chemoradiotherapy and abstaining from eating, the fistula was closed (**c**).

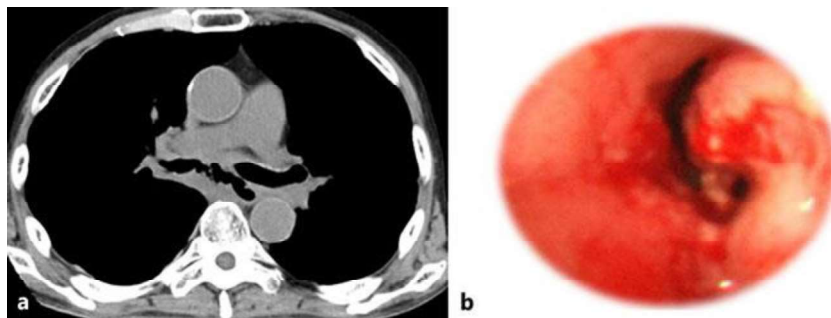


Fig. 3. **a** Computed tomography of the chest on day 108, showing a connection between the esophagus and the right main bronchus. **b** Bronchoscopy demonstrated a tumor with the fistula in the right main bronchus.

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 29 年度 総括・分担研究報告書

平成 30 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