

201314008B(1/2)

厚生労働科学研究費補助金
がん臨床研究事業

切除可能悪性胸膜中皮腫に対する集学的治療法の確立に関する研究

平成23年度～平成25年度 総合研究報告書 (I)

研究代表者 中野 孝司

平成26(2014)年 3月

厚生労働科学研究費補助金

がん臨床研究事業

切除可能悪性胸膜中皮腫に対する集学的治療法の確立に関する研究

平成23年度～25年度 総合研究報告書（I）

研究代表者 中野 孝司

平成26（2014）年 3月

総合研究報告（Ⅰ・Ⅱ）目次

目 次

総合研究報告(Ⅰ)

- I. 総合研究報告
切除可能悪性胸膜中皮腫に対する集学的治療法の確立に関する研究 ----- 1
中野孝司

II. 切除可能悪性胸膜中皮腫に対する集学的治療法

- 1) 切除可能悪性胸膜中皮腫に対し、胸膜切除/肺剥皮術(P/D)を企図して
完全切除を行う集学的治療に関する遂行可能性確認試験
実施計画書(P/D試験) ----- 19

- 2) シスプラチン・ペメトレキセド併用による導入化学療法後に
胸膜肺全摘術(EPP)を施行し、術後に片側全胸郭照射を
追加する集学的治療の遂行可能性確認試験
実施計画書(EPP試験) ----- 99

- III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 181

- IV. 研究成果の刊行物・別刷(Ⅰ) 英文 ----- 192

総合研究報告(Ⅱ)

- 研究成果の刊行物・別刷(Ⅱ) 邦文 ----- (分冊)

I. 総合研究報告

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

総合研究報告書

切除可能悪性胸膜中皮腫に対する集学的治療法の確立に関する研究

研究代表者 中野 孝司

兵庫医科大学呼吸器内科 主任教授

研究要旨

【目的】極めて予後不良の悪性胸膜中皮腫に対する併用化学療法・肉眼的完全切除術・放射線治療を組み合わせた集学的治療法は、完全切除可能な悪性胸膜中皮腫の予後を向上させ、早期例に治癒の可能性を与える唯一の方法である。肉眼的完全切除(Macroscopic complete resection: MCR)を得る方法には、胸膜・肺・横隔膜・心膜を一塊として切除する胸膜肺全摘術(extrapleural pneumonectomy: EPP)と患側肺を温存させる胸膜切除・肺剥皮術(pleurectomy /decortication: P/D)がある。拡大術式のEPPは、MCR率が高く、術後に放射線治療(RT)を実施しやすい利点がある反面、極めて侵襲的であり、術後合併症も多い。一方、縮小術式のP/Dは、術後合併症、治療関連死が少ない反面、MCR率はEPPに劣り、術後RTの実施は不可能である。本研究では、切除可能悪性胸膜中皮腫に対する集学的治療法の確立を目指し、EPPを含む集学的治療法を対照としたP/Dを含む治療法を試験アームとするランダム化比較第Ⅱ相試験を実施することである。このランダム化第Ⅱ相試験には、その前段階として、両術式を含む治療法の遂行可能性確認試験が必須であり、第一に両治療法の遂行可能性を確認し、続いてランダム化試験に着手することを目的とした。

【方法】悪性胸膜中皮腫に対する患側肺を温存させるP/D術式は、欧米では比較的良好に実施されてきたが、我が国では呼吸器外科医の経験が非常に少なく、遂行可能性確認試験に際しては、我が国でのP/D術式の標準化が必須であった。そこで、遂行可能性確認試験の開始と共に、研修会や学会などにおいてP/D術式の標準化を推進することにした。術前化学療法に引き続きP/Dを行う治療法（以下P/D試験）の対象症例は、未治療切除可能悪性胸膜中皮腫(組織亜型は問わない)、臨床病期I-III期(T₁₋₃, N₀₋₂, M₀)、75歳未満で、PS(ECOG)0-1である。プロトコール治療の方法は、シスプラチン (CDDP 75mg/m²)＋ペメトレキセド (PEM、500mg/m²)による導入化学療法を3コース施行後、病勢の増悪のない症例に対してP/Dを企図してMCRを行うものである。主要エンドポイントをMCR達成率とし、副次エンドポイントをP/D実施率、P/DによるMCR達成率、全生存率、術後3ヶ月の肺機能、有害事象発生率、

治療関連死亡率、奏効率とし、予定登録症例数は24例とした。「P/Dを企図してMCRを行う」としたのは、P/Dでは不可能であっても、術中に術式をEPPに変更することによりMCRを達成することが可能だからである。

一方、EPPを含む集学的治療法（以下、EPP試験）は、本研究開始前から着手していた多施設遂行可能性確認試験であり、主要エンドポイントは、EPPによるMCR率（50%以上）と治療関連死亡率（10%以下）である。適格基準はP/D試験と同じであるが、術前化学療は、PEMの投与量は500mg/m²と同量であるが、CDDPの投与量は60mg/m²であり、P/D試験よりも少ない設定である。また、術後の片側全胸郭放射線照射は、54Gy（30 fractions of 1.8Gy/day）である。

P/D試験、EPP試験の遂行可能性が確認された後に、EPP試験の集学的治療法を対照としたP/D試験の治療法を試験アームとするランダム化比較第II相試験に着手することとした。

【結果および考察】P/D試験は全国21施設の倫理委員会で承認され、平成24年9月から登録が開始され、平成25年10月に目標登録数(24例)に達し、臨床試験を完遂している。治療関連死はなく、MCR率は79.2%であった。本療法ではMCR達成のために、3例がEPPへの術式変更が術中に行われ、P/D実施率は67%であった。一方、拡大術式のEPP試験には42例が登録され、平成23年度に完遂し終了している。本療法でのMCR率は71.4%、治療関連死亡率は9.5%であり、プロトコール治療完遂率は40.5%であった。

MCR率に関しては、拡大術式のEPPでは71.4%、縮小術式であるP/Dは79.2%であり、両術式から得られるMCRは同等と考えられる。一方、治療関連死亡率に関しては、EPPを含む治療法の遂行可能性は確認されたが、9.5%の治療関連死亡は、悪性胸膜中皮腫に対するEPPを含む治療法が一般臨床において無条件に実施するような治療法ではなく、経験のある施設での臨床試験において実施すべきであると考えられた。一方、縮小術式のP/Dを含む治療法は、治療関連死は0%であった。本研究で、“P/Dを含む治療法（P/D試験）”と“EPPを含む治療法（EPP試験）”の遂行可能性が確認され、両治療法のランダム化比較第II相試験を実施する環境が整備され、着手することが可能になった。

【結論】

本研究で、患側肺を温存するP/D、根治性を高めた拡大術式のEPPを含む治療法の遂行可能性が確認された。両術式のMCR率には差がなく、何れの治療法が切除可能例に対して有効であるかを明らかにするランダム化比較第II相試験の環境が整ったと考えられる。本臨床試験により切除可能悪性胸膜中皮腫に対する治療法が確立するものと考えられる。

【研究分担者】

長谷川 誠紀	兵庫医科大学 呼吸器外科 教授
横井 香平	名古屋大学大学院医学系研究科病態外科学呼吸器外科 教授
岡田 守人	広島大学原爆放射線医科学研究所 腫瘍外科 教授
田中 文啓	産業医科大学 第二外科 教授
上紺屋 憲彦	兵庫医科大学 放射線科 教授
澁谷 景子	山口大学大学院医学系研究科 放射線治療学分野・放射線治療 教授
福岡 順也	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科病態病理学 教授
副島 俊典	兵庫県立がんセンター放射線治療科・放射線治療 部長
下川 元継	国立病院機構 九州がんセンター 臨床研究部・腫瘍統計学研究室 室長
山中 竹春	国立がん研究センター東病院 早期探索臨床研究センター・臨床統計 室長
竹之山 光宏	国立病院機構九州がんセンター呼吸器腫瘍科・呼吸器外科
福岡 和也	兵庫医科大学 呼吸器内科・がんセンター 准教授
田端 千春	兵庫医科大学 呼吸器内科 准教授
山田 秀哉	兵庫医科大学 呼吸器内科 助教
寺田 貴普	兵庫医科大学 呼吸器内科 助教

A. 研究の背景

中皮腫は中皮細胞に発生する予後不良の悪性腫瘍であり、胸膜、腹膜、心膜、および極めて稀に腹膜鞘状突起の遺残である精巣鞘膜に発生する。胸膜発生が最も多く悪性胸膜中皮腫と呼ばれる。中皮腫は、かつて稀な腫瘍であったが、我が国では ICD-10 が導入された平成 7 年(500 人)から 2.8 倍に増加し、平成 24 年の中皮腫死亡数は 1400 人(男/女=1128 人/272 人)である。男子での増加が際立っているが、これは石綿(アスベスト)曝露を受ける機会が男子に多かったことが原因である。中皮腫の発生とアスベスト曝露との関係は明らかであり、殆どの先進諸国では、かつての大量のアスベスト消費の影響で中皮腫が急増する傾向がみられる。一方、アスベスト消費を急速に減少させてから 50 年近く経過した米国やスウェーデンでは、中皮腫の発生はピークを過

ぎ、減少する傾向にある。

悪性胸膜中皮腫の予後は極めて不良であり、臨床試験を受けた中皮腫患者の生存期間中央値(MST)は 8~14 か月である。多くの国民が、我が国の高度経済成長期にアスベスト曝露を受け、40 年の長い潜伏期間を経て、現在、発癌の時期を迎えている。急増の傾向を示す悪性胸膜中皮腫に対する標準的治療法の確立は喫緊の課題である。

B. 研究目的

悪性胸膜中皮腫の初発部位は壁側胸膜であり、胸膜・肺・横隔膜・心膜を一塊として切除する胸膜肺全摘術(extrapleural pneumonectomy : EPP)により肉眼的完全切除(macroscopic complete resection : MCR)が得られても、解剖学的に surgical margin が取れず、極めて高率に局所再発する。根治を目指すには、化学療法と MCR

後の放射線治療(RT)による局所コントロールが必要である。臨床早期の悪性胸膜中皮腫に治癒の機会を与える唯一の治療法は、化学療法+MCR+術後 RT による集学的治療と考えられるが、治癒させることが極めて難しい現実がある。

悪性胸膜中皮腫に対するもう1つの術式である胸膜切除・肺剥皮術(pleurectomy /decortication : P/D)は、患側肺の温存術式であり、EPP に対する縮小術式に位置づけられている。MCR を得ることは可能であるが、根治性の高い拡大術式の EPP よりも MCR 率は低いと考えられている。

切除可能悪性胸膜中皮腫に対する外科治療法の術式は、EPP か、P/D か、それとも使い分けをするのがよいのかに関して多くの議論がある。拡大術式の EPP は、術後合併症や治療関連死が遂行可能性確認試験で許容範囲と判断されたとしても、本術式は侵襲的であり、無条件に一般臨床で用いられるような治療法ではない。外科治療成績の良い条件は、比較的若年の女性、上皮型、左側、胸痛がない、臨床早期の中皮腫である。これらの条件が揃えば、外科治療をせずに化学療法のみで治療を行っても、治療成績は良好である。

現在まで悪性胸膜中皮腫に対する侵襲的な外科治療法である EPP の有効性を科学的に証明したものはない。EPP と化学療法単独治療の無作為化比較試験を目指して行われた英国の MARS study (Mesothelioma and Radical Surgery feasibility study)が、唯一、それに答えるものであった。ところが、MARS study は生物統計手法に難があるとの指摘を受けている。MARS study の結果は、EPP の成績が non-surgery よりも

明らかに悪く、EPP には何らメリットがなく、むしろ危険な治療法であるとの結論に導いている。世界的に多くの注目を集めた比較試験であったが、科学的な臨床試験としては問題を多く含んでいたため、EPP は明らかに non-surgery に劣るという MARS の成績は受け入れられていない。

胸膜・肺・横隔膜・心膜を一塊として切除して根治性を高めた EPP は、MCR 率が高く、術後の根治的照射がしやすいという利点がある。しかし、術後合併症が多く、治療関連死は今までの報告では 0~12% であり、平成 23 年の英国の MARS study は実に 15.8% の治療関連死が出ている。一方、患側肺を温存させる P/D は、術後合併症、治療関連死が少ない反面、MCR 率は EPP に劣り、また、術後の RT は難しく、平成 22 年の欧州の悪性胸膜中皮腫の診療ガイドラインでは禁忌になっている。ところが、両術式の後方視的検討では、予想外に縮小手術の P/D の成績が根治度の高い EPP よりも良好である。比較試験はないが、集学的治療法の前方視的試験では、MST、2年・5年生存率は EPP より P/D が良好である。

このような背景から、両術式を含む二つの治療法を比較し、切除可能悪性胸膜中皮腫に対する最適な治療法を確立することを目的とした。そのために必須の両術式を含む治療法の遂行可能性確認試験を第一に行い、遂行可能性を確認した後、無作為化比較試験を行うことにした。

C. 研究方法

悪性胸膜中皮腫に対する P/D および EPP を含む治療法を比較する試験デザインは、

「シスプラチン (CDDP) +ペメトレキセド (PEM) による導入化学療法後、EPP による手術療法を行い、54Gy の術後片側全胸郭放射線照を施行する治療法」(以下、EPP 試験) を対照治療群とし、CDDP+PEM による導入化学療法後に P/D による手術療法を行う治療法 (以下、P/D 試験) を試験治療群とするランダム化第 II 相試験とした。

試験治療群の術式である P/D は、欧米とは異なり、我が国においては殆ど普及しておらず、多くの呼吸器外科医に経験がないため、術式統一の担保が必要であった。そのため、P/D 時のビデオ撮影、手術後の壁側胸膜剥離面、臓側胸膜剥離面 (各葉、葉間) がわかるビデオ、臓側胸膜に全く肉眼病変がない場合は、少なくとも各葉 1 カ所ずつ臓側胸膜標本を提出することを義務付けた。また、周辺臓器 (横隔膜、心膜、胸壁、肺実質など) の合併切除を施行した場合には、それが必要であった理由を調査用紙に明記することとし、術式確認の質問票 (表 1) を提出することにした。同時に、学会や研修会 (専門分野研究者研修会・がん医療水準均てん化推進事業など等) を通じて、P/D 術式の標準化に努めることとした。

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ・ 壁側胸膜全切除を行った (Yes, No) ・ 臓側胸膜に肉眼的な腫瘍遺残が (ある、ない) ・ 臓側胸膜切除の程度は全臓側胸膜の (%記載) |
|---|

表 1 : P/D 術式の質問票

EPP と P/D のそれぞれ含む治療法の遂行可能性確認試験を行い、悪性胸膜中皮腫の治療法に関する比較試験を実施する環境を

整え、遂行可能性が確認された後、ただちにランダム化第 II 相試験を行うことにした。

P/D 試験の対象は、未治療切除可能悪性胸膜中皮腫 (組織型は問わない)、臨床病期 I-III 期 (T1-3, N0-2, M0)、年齢 75 歳未満で、PS (ECOG) 0-1 であり、治療は、CDDP (75mg/m²) + PEM (500mg/m²) による導入化学療法 3 コース施行後、病勢の増悪がない症例に対して P/D を企図して MCR を行うという方法である。主要エンドポイントを MCR 達成率とし、副次エンドポイントを P/D 実施率、P/D による MCR 達成率、全生存率、術後 3 ヶ月の肺機能、有害事象発生率、治療関連死亡率、奏効率とした。症例数の設定に関しては、仮説検定に基づく被験者数設計ではなく、精度に基づく被験者数設計を選択した。これまでの海外における悪性胸膜中皮腫に対する集学的治療の臨床試験結果を参考にすると、本試験における MCR 達成率は約 70% 程度と期待される。したがって、期待される MCR 達成率を 70% とし、このときの正規近似に基づく 95% 信頼区間の上限・下限が ±20% に収まるような被験者数を設定した場合、必要な被験者数は 21 例となる。登録後不適格例や中止例なども考慮して、予定登録被験者数を 24 例とした。

試験実施施設の条件としては、悪性胸膜中皮腫に対する集学的治療に十分な実績があり、手術療法を含む各治療法の治療水準が保たれている施設とした。P/D 試験の施設倫理委員会の承認が得られたのは 21 施設である (兵庫医科大学、獨協医科大学、松阪市民病院、長崎大学、川崎医科大学、三重中央医療センター、藤田保健衛生大学、広島大学、国立がん研究センター東病院、

近畿大学、産業医科大学、三重大学、大阪府立呼吸器アレルギー医療センター、名古屋大学、九州がんセンター、千葉大学、呉医療センター、都立駒込病院、東北大学加齢医学研究所、金沢大学、静岡県立静岡がんセンター）。

臨床試験のタイトルは、「切除可能悪性胸膜中皮腫に対する P/D を含む治療法に関する遂行可能性確認試験 (feasibility study)」（以下、P/D 試験）とし、切除可能悪性胸膜中皮腫に対して CDDP+PEM による導入化学療法後に、P/D を企図して MCR を行う治療法の妥当性について検討する。

本研究課題における化学療法などの内科治療の立案・計画は呼吸器内科医である福岡和也・山田秀哉・寺田貴晋・田端千春：分担研究者が、外科治療の立案・計画については呼吸器外科医である長谷川誠紀：分担研究者、横井香平：分担研究者、田中文啓：分担研究者、岡田守人：分担研究者、竹之山光宏：分担研究者が担当した。放射線治療、評価の立案・計画は放射線治療医である上紺屋憲彦：分担研究者、副島俊典：分担研究者、渋谷景子：分担研究者が担当した。試験デザインの設定・統計解析は生物統計家である山中竹春：分担研究者、下川元継：分担研究者が、病理中央診断体制の構築は、病理医の福岡順也：分担研究者が担当した。また、試験の統括は中野孝司：主任研究者が担当した。

(倫理面への配慮)

臨床試験実施に際しては、ヘルシンキ宣言及び厚生労働省の「臨床研究に関する倫理指針」の倫理的原則を遵守する。本臨床試験への参加には、本試験実施計画書および患者への説明文書が各施設の倫理審査委員会(または IRB)で承認されなければならない。インフォームドコンセントに関して、担当医は被験者(患者)の登録の前に、施設の倫理審査委員会(または IRB)の承認を得た同意・説明文書を用いて十分な説明を行い、被験者が本試験の内容を十分理解したことを確認した後、被験者本人の自由意思による試験参加の同意を文書により取得する。患者個人のプライバシーおよび人権の保護には最大限に配慮し、適切に対応する。

D. 研究結果

I : P/D 試験

P/D 試験のデザインは、多施設共同非盲検単群の遂行可能性確認試験(feasibility study)である。予定登録数は 24 例であり、平成 24 年 9 月に登録が開始され、平成 25 年 10 月には目標登録数に達し、登録が終了している(図 1、表 2)。

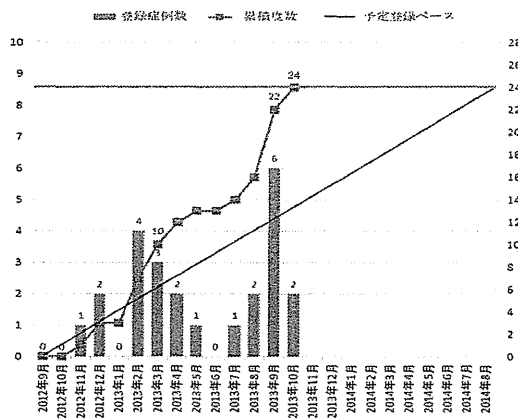


図1：症例登録状況

その結果、P/D 試験に治療関連死はなく、主要エンドポイントである MCR 達成率は 79.2%であった。MCR の達成のために術中に EPP に術式変更されたのは 3 例であり、P/D 実施率は 67%であった。その他の副次的エンドポイントの解析は未だであるが、切除可能悪性胸膜中皮腫に対する CDDP+PEM による術前化学療法に続く P/D 術式による外科治療法は遂行可能であると判断された。

施設番号	施設名	症例登録数
1	兵庫医科大学	9
2	獨協医科大学病院	1
3	松阪市民病院	0
4	長崎大学病院	1
5	川崎医科大学付属病院	0
6	三重中央医療センター	0
7	藤田保健衛生大学病院	0
8	広島大学病院	1
9	国立がん研究センター東病院	1
10	近畿大学医学部付属病院	1
11	産業医科大学病院	1
12	三重大学医学部附属病院	0
13	大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター	0
14	名古屋大学医学部附属病院	4
15	国立病院機構九州がんセンター	1
16	千葉大学医学部付属病院	2
17	呉医療センター・中国がんセンター	0
18	がん・感染症センター 都立駒込病院	1
19	東北大学加齢医学研究所	1
20	金沢大学付属病院	0
21	静岡県立静岡がんセンター	0
合計		24

表2：施設別症例登録状況

II：EPP 試験

対照とする拡大術式である EPP を含む治療法は「切除可能悪性胸膜中皮腫に対して CDDP+PEM による導入化学療法後に EPP と術後片側全胸郭放射線照射を行う集学的治療の多施設共同安全性確認試験」(EPP 試験)として実施した。EPP 試験は本研究課題の採択前より実施していたので、症例登録は平成 22 年 11 月に終了している(図 2)。EPP 試験の主要エンドポイントである MCR 率は 71.4%、治療関連死亡率は 9.5% (30-day surgical mortality rate は 3.3%) であり、何れも設定された基準を達成することができ、遂行可能と判断された。しかしながら、副次エンドポイントである治療完遂率は 40.5%であり、必ずしも満足できるものではなく、治療関連死亡率の 9.5%は、決して低い値ではなかった。

悪性胸膜中皮腫に対する縮小術式である P/D は、壁側胸膜を切除し、患側肺を温存するように臓側胸膜を剥皮するものである。根治度からいえば、EPP が勝るが、後方視的研究で示されている EPP よりも良好な P/D の成績が何に起因するのか、今後の解析を待つ必要がある。

何れにせよ今回の結果では、P/D 術式を含む治療法、EPP 術式を含む治療法の遂行可能性は確認され、我が国での両治療法のランダム化比較第 II 相試験を実施する環境は整ったと考えられる。

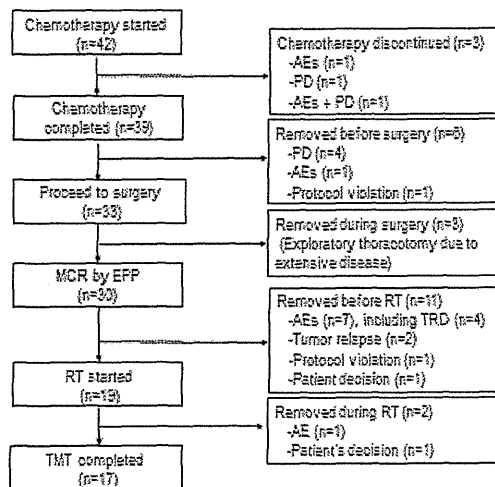


図 2 : EPP 試験の概要

E. 考察

固形がんに対する腫瘍外科治療の基本は、切除断端に顕微鏡的腫瘍遺残がない R0 切除を行うことである。EORTC が行なった悪性胸膜中皮腫に対する trimodal therapy では、EPP 実施例の 52.6%が R0、17.5%が R1、5.3%が R2 切除であったとの報告があるが、早期例の切除でも悪性胸膜中皮腫の MCR は解剖学的に R1 切除となると考えられる。胸膜を肺・横隔膜・心膜とともに一塊として切除する EPP でも、肺を温存させる P/D であっても、何れの術式も壁側胸膜の剥離は内胸筋膜で実施される。この内胸筋膜は中皮細胞下層の脂肪組織の外側に存在し、切離される側にあるのではなく、胸腔側に遺残する。極めて早期の悪性胸膜中皮腫でも R1 切除となる理由は、第一に内胸筋膜が切除後も胸腔側に残るからであり、また、悪性胸膜中皮腫が初発する壁側胸膜に生理的な胸水ドレナージの主役であるリ

ンパ管開口(stoma)が存在し、中皮下層のリンパ管と交通しているからである。リンパ管開口から胸水中の中皮腫細胞は速やかに中皮下層のリンパ管に流入する。

P/D 術式には、壁側および臓側胸膜腫瘍の可及的な切除から MCR を達成するものまでがあり、debulking P/D、cytoreductive P/D、subtotal parietal pleurectomy、radical decortication などと、いろいろな表現の術式名が使われてきた。今回の P/D 試験では、MCR を目指して横隔膜切除±心膜切除を併せて行うものは Extended P/D(広範胸膜切除・肺剥皮術、または Radical P/D)、これらの追加切除をしない場合を P/D と呼ぶという IASLC と IMIG の提案にそって術式記載を行うことにしている。

EPP は呼吸器外科治療の中でも侵襲的な術式の 1 つであり、悪性胸膜中皮腫の治療経験を積んだ欧米の施設での前方向視的臨床試験でも、手術関連死亡率は 11.9% (EORTC 080311)、30-day surgical mortality rate は 3.3% である。EPP は術後の心肺機能の大幅な低下、QOL の低下を来すが、本研究の対照治療法である CDDP + PEM による導入化学療法後に EPP と術後片側全胸郭放射線照射を行う治療法では 9.5% の治療関連死亡率があり、遂行可能と判断されているが、一般臨床で行う治療法ではなく、臨床試験の一環として、経験のある施設で実施すべきであると考えられる。

最近、侵襲的な EPP と異なり、肺を温存する縮小術式である P/D が注目されている。P/D 術式は根治性が低く、平成 22 年の欧州

の悪性胸膜中皮腫の診療ガイドラインでは F. 結論

緩和的な外科治療と見なされてきた。しかしながら、後方視的研究であるが、縮小手術の P/D 術式の生存期間の方が有意に長いとの報告が続いている。本研究の P/D 試験では、MCR 率は 79.2%であり、拡大術式の EPP の MCR 率の 71.4%とほぼ同等の成績が得られている。しかも、P/D 試験の治療関連死は 0%である。後方視的研究でしめされた P/D 術式の生存期間が良好であった理由としては、1) EPP に比べて P/D では周術期死亡率が低い、2) P/D では心肺機能の温存によって再発後の治療適応となる症例が多い、3) P/D では心肺機能の温存によって、原疾患以外の併存疾患（肺炎、心不全など）に対する耐容性が高い、などが推測される。

切除可能悪性胸膜中皮腫に対する術式として、EPP と P/D の何れが良いかを明らかにすることは非常に重要な点である。本研究により“P/D を含む治療法”対“EPP を含む治療法”のランダム化比較第 II 相試験を実施する環境は整ったと考えられる。

平成 23 年の英国の MARS study では、EPP は non-surgery に劣るとの結果であったが、本研究で構築された悪性胸膜中皮腫を対象とした多施設共同臨床試験の研究体制は、急増する我が国の中皮腫の治療法の臨床開発を速やかに推進させることを可能にしたと考える。

本研究により、我が国では殆ど実施されることのなかった悪性胸膜中皮腫に対する縮小術式である P/D を含む治療法の標準化がなされ、P/D または EPP を含む集学的治療法の遂行可能性が確認された。本研究により、我が国における両治療法の多施設ランダム化比較第 II 相試験実施の環境が整った。

G. 健康危険情報

なし

H. 研究発表

1:論文発表(2011年～2014年3月)

1. Eguchi R, Fujimori Y, Takeda H, Tabata C, Ohta T, Kuribayashi K, Fukuoka K, Nakano T. Arsenic trioxide induces apoptosis through JNK and ERK in human mesothelioma cells. J Cell Physiol. 226;762-8, 2011.
2. Hirayama N, Tabata C, Tabata R, Maeda R, Yasumitsu A, Yamada S, Kuribayashi K, Fukuoka K, Nakano T. Pleural effusion VEGF levels as a prognostic factor of malignant pleural mesothelioma. Respir Med. 105;137-42, 2011
3. Maeda R, Tabata C, Tabata R, Eguchi R, Fujimori Y, Nakano T. Is serum thioredoxin-1 a useful clinical marker for

- malignant pleural mesothelioma? Antioxid Redox Signal. 15:685-689, 2011
4. Yamada S, Tabata C, Tabata R, Fukuoka K, Nakano T. Clinical significance of pleural effusion mesothelin in malignant pleural mesothelioma. Clin Chem Lab Med. 49:1721-6, 2011
 5. David Rice, Valerie Rusch, Harvey Pass, Hisao Asamura, Takashi Nakano, John Edwards, Dorothy J. Giroux, Seiki Hasegawa, Kemp H. Kernstine, David Waller, Ramon Rami-Porta. Recommendations for uniform definitions of surgical techniques for malignant pleural mesothelioma. A consensus report of the International Association for the Study of Lung Cancer International Staging Committee and the International Mesothelioma Interest Group. J Thorac Oncol. 6:1304-1312, 2011
 6. Yoshie Yoshikawa, Ayuko Sato, Tohru Tsujimura, Tomonori Morinaga, Kazuya Fukuoka, Shusai Yamada, Aki Murakami, Nobuyuki Kondo, Seiji Matsumoto, Yoshitomo Okumura, Fumihiro Tanaka, Seiki Hasegawa, Tomoko Hashimoto-Tamaoki, Takashi Nakano. Frequent deletion of 3p21.1 region carrying semaphorin 3G and aberrant expression of the genes participating in semaphorin signaling in the epithelioid type of malignant mesothelioma cells. Int J Oncol. 39:1365-1374, 2011
 7. Walter Weder, Rolf A Stahel, Paul Baas, Urania Dafni, Marc de Perrot, Brian C McCaughan, Takashi Nakano, Harvey I Pass, Bruce WS Robinson, Valerie W Rusch, David J Sugarbaker, Nico can Zandwijk. The MARS feasibility trial: conclusions not supported by data. Lancet Oncol. 12: 1093-1094, 2011
 8. Ayuko Sato, Ikuko Torii, Li-Hua Tao, Misa Song, Nobuyuki Kondo, Yoshie Yoshikawa, Tomoko Hashimoto-Tamaoki, Seiki Hasegawa, Takashi Nakano, Tohru Tsujimura. Establishment of a cell line from a Japanese patient useful for generating and in vivo model of malignant pleural mesothelioma. Cancer Sci, 102: 648-655, 2011
 9. Kawaguchi K, Taniguchi T, Usami N, Yokoi K. Intrapulmonary solitary fibrous Tumor. Gen Thorac Cardiovasc Surg. 59: 61-64, 2011
 10. Asuka Okada, Takahiro Yaguchi, Takeshi Kanno, Akinobu Gotoh, Takashi Nakano, Tomoyuki Nishizaki. PDGF-D/PDGF-ββ Receptor-Regulated Chemotaxis of Malignant Mesothelioma Cells. Cell Physiol Biochem. 29:241-250, 2012

11. Aki Murakami, Yoshihiro Fujimori, Yoshie Yoshikawa, Shusai Yamada, Kunihiro Tamura, Noriko Hirayama, Takayuki Terada, Kozo Kuribayashi, Chiharu Tabata, Kazuuya Fukuoka, Tomoko Tamaoki, Takashi Nakano. Heme Oxygenase-1 promoter polymorphism is associated with risk of malignant Mesothelioma. Lung. 190: 333-337, 2012
12. Yoshikawa Y, Sato A, Tsujimura T, Emi M, Morinaga T, Fukuoka K, Yamada S, Murakami A, Kondo N, Matsumoto S, Okumura Y, Tanaka F, Hasegawa S, Nakano T, Hashimoto-Tamaoki T. Frequent inactivation of the BAP1 gene in epithelioid-type malignant mesothelioma. Cancer Sci. 103: 868-874, 2012
13. Eguchi R, Kubo S, Takeda H, Ohta T, Tabata C, Ogawa H, Nakano T, Fujimori Y. Deficiency of Fyn protein is prerequisite for apoptosis induced by Src family kinase inhibitors in human mesothelioma cells. Carcinogenesis. 33: 969-975, 2012
14. Honda M, Kanno T, Fujita Y, Gotoh A, Nakano T, Nishizaki T. Mesothelioma Cell Proliferation through Autocrine Activation of PDGF- $\beta\beta$ Receptor. Cell Physiol Biochem. 29: 667-74, 2012
15. Kazue Yoneda, Fumihiro Tanaka, Nobuyuki Kondo, Hayato Orui, Masaki Hashimoto, Teruhisa Takuwa, Seiji Matsumoto, Yoshitomo Okumura, Noriaki Tsubota, Ayuko Sato, Tohru Tsujimura, Kozo Kuribayashi, Kazuuya Fukuoka, Takashi Nakano, Seiki Hasegawa. Circulating endothelial cell (CEC) as a diagnostic and prognostic marker in malignant pleural mesothelioma (MPM). Ann Surg Oncol. 19: 4229-4237, 2012
16. Nogi Y, Kanno T, Nakano T, Fujita Y, Tabata C, Fukuoka K, Gotoh A, Nishizaki T. AMP Converted from intracellularly transported adenosine upregulates p53 expression to induce malignant pleural mesothelioma cell apoptosis. Cell Physiol Biochem. 30: 61-74, 2012
17. Eguchi Ryoji, Kubo Shuji, Takeda Hiromi, Ohta Toshiro, Tabata Chiharu, Ogawa Hiroyasu, Nakano Takashi, Fujimori Yoshihiro. Deficiency of Fyn protein is prerequisite for apoptosis induced by Src family kinase inhibitors in human mesothelioma cells. Carcinogenesis. 33: 969-75, 2012
18. Akinobu Gotoh, Takeshi Kanno, Hisao Nagaya, Takashi Nakano, Chiharu Tabata, Kazuuya Fukuoka, Masatoshi Tagawa, Tomoyuki Nishizaki. Gene therapy using adenovirus against

- malignant mesothelioma. *Anticancer Res.* 32: 3743-3748, 2012
19. Hisaya Okuwa, Takeshi Kanno, Yumiko Fujita, Akinobu Gotoh, Chiharu Tabata, Kazuya Fukuoka, Takashi Nakano, Tomoyuki Nishizaki. Sphingosine suppresses mesothelioma cell proliferation by inhibiting PKC- δ and inducing cell cycle arrest at the G0/G1. *Cell Physiol Biochem.* 30: 995-1004, 2012
20. Hasegawa S. Early mesothelioma revisited. *Int J Clin Oncol.* 17: 30-32, 2012
21. Hasegawa S, Kondo N, Matsumoto S, Takuwa T, Hashimoto M, Orui H, Fukuda S, Yoneda K, Okumura Y, Tsubota N, Fukuoka K, Torii I, Tsujimura T, Nakano T. Practical approaches to diagnose and treat for T0 malignant pleural mesothelioma. A proposal for diagnostic total parietal pleurectomy. *Int J Clin Oncol.* 17: 33-39, 2012
22. Tsujimura T, Torii I, Sato A, Song M, Fukuoka K, Hasegawa S, Nakano T. Pathological and molecular biological approaches to diagnosis of early mesothelioma. *Int J Clin Oncol.* 17: 40-47, 2012
23. Naito T, Tanaka F, Ono A, Yoneda K, Takahashi T, Murakami H, Nakamura Y, Tsuya A, Kenmotsu H, Shukuya T, Kaira K, Koh Y, Endo M, Hasegawa S, Yamamoto N. Prognostic impact of circulating tumor cells in patients with small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 7: 512-519, 2012
24. Hori M, Sato M, Takeyama Y, Elshazley M, Yamashita R, Hase T, Yoshida K, Usami N, Yokoi K, Sekido Y, Kondo M, Toyokuni S, Gazdar AF, Minna JD, Hasegawa Y. Transient but not stable ZEB1 knockdown dramatically inhibits growth of malignant pleural mesothelioma cells. *Ann Surg Oncol.* 19: S634-S645, 2012
25. Mizuno T, Murakami H, Fujii M, Ishiguro F, Tanaka I, Kondo Y, Akatsuka S, Toyokuni S, Yokoi K, Osada H, Sekido Y. YAP induces malignant mesothelioma cell proliferation by upregulating transcription of cell cycle promoting genes. *Oncogene* 31: 5117-5122, 2012
26. Matuo M, Hiashimoto N, Usami N, Imaizumi K, Wakai K, Kawabe T, Yokoi K, Hasegawa Y. Inspiratory capacity as a preoperative assessment of patients undergoing thoracic surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 14: 560-564, 2012
27. Ishiguro F, Murakami H, Mizuno T, Fujii M, Kondo Y, Usami N, Yokoi K, Osada H, Sekido Y. Activated leukocyte

- cell-adhesion molecule (ALCAM) promotes malignant phenotypes of malignant mesothelioma. *J Thorac Oncol.* 7: 890-899, 2012
28. Elshazley M, Sato M, Hase T, Yamashita R, Yoshida K, Toyokuni S, Ishiguro F, Osada H, Sekido Y, Yokoi K, Usami N, Shames DS, Kondo M, Gazdar AF, Minna JD, Hasegawa Y. The circadian clock gene *BMAL1* is a novel therapeutic target for malignant pleural mesothelioma. *Int J Cancer.* 131:2820-2831, 2012
29. Hanagiri T, Shinohara S, Takenaka M, Shigematsu Y, Yasuda M, Shimokawa H, Nagata Y, Nakagawa M, Uramoto H, So T, Tanaka F. Effects of hyaluronic acid and CD44 interaction on the proliferation and invasiveness of malignant pleural mesothelioma. *Tumour Biol.* 33: 2135-41, 2012
30. Tsubokawa N, Hamai Y, Hihara J, Emi M, Miyata Y, Okada M. Laparoscopic thoracic duct clipping for persistent chylothorax after extrapleural pneumonectomy. *Ann Thorac Surg.* 93: e131-2, 2012
31. Okada M, Tsutani Y, Ikeda T, Misumi K, Matsumoto K, Yoshimura M, Miyata Y. Radical hybrid video-assisted thoracic segmentectomy: long-term results of minimally invasive anatomical sublobar resection for treating lung cancer. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 14: 5-11, 2012
32. Nishimura Y, Maeda M, Kumagai-Takei N, Matsuzaki H, Lee S, Otsuki T, Fukuoka K, Nakano T, Kishimoto T. Effect of asbestos on anti-tumor immunity and immunological alteration in patients with malignant mesothelioma. *Malignant Mesothelioma.* 31-48, 2012
33. Toshikatsu Horiuchi, Sho Ogata, Susumu Tominaga, Sadayuki Hiroi, Kunimitsu Kawahara, Akira Hebisawa, Isao Irei, Ichiro Ito, Toru Kameya, Tohru Tsujimura, Takashi Nakano, Kuniaki Nakanishi, Toshiaki Kawai. Immunohistochemistry of cytokines 7,8, 17, 18, and GKUT-1 aids differentiation of desmoplastic malignant mesothelioma from fibrous pleuritis. *Histol Histopathol.* 28: 663-70, 2013
34. Eriko Masachika, Takeshi Kanno, Takashi Nakano, Akinobu Gotoh, Tomoyuki Nishizaki. Naftopidil Induces Apoptosis in Malignant Mesothelioma Cell Lines Independently of $\alpha 1$ -Adrenoceptor Blocking. *Anticancer Res.* 33: 887-894, 2013
35. Mototsugu Shimokawa, Seiki Hasegawa, Kazuya Fukuoka, Morihito

- Okada, Kohei Yokoi, Fumihiko Tanaka, Takeharu Yamanaka, Takashi Daimon, Takashi Nakano. A feasibility study of induction pemetrexed plus cisplatin followed by pleurectomy/decortication aimed at macroscopic complete resection for malignant pleural mesothelioma. *Jpn J Clin Oncol.* 43: 575-578, 2013
36. Tsutani Y, Takuwa T, Miyata Y, Fukuoka K, Hasegawa S, Nakano T, Okada M. Prognostic significance of metabolic response by positron emission tomography after neoadjuvant chemotherapy for resectable malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol.* 24: 1005-1010, 2013
37. Yoneda K, Tanaka F, Kondo N, Hashimoto M, Takuwa T, Matsumoto S, Okumura Y, Tsubota N, Sato A, Tsujimura T, Kuribayashi K, Fukuoka K, Tabata C, Nakano T, Hasegawa S. Circulating Tumor Cells (CTCs) in Malignant Pleural Mesothelioma (MPM). *Ann Surg Oncol.* Epub ahead of print, 2013
38. Rusch V, Baldini EH, Bueno R, De Perrot M, Flores R, Hasegawa S, Klepetko W, Krug L, Lang-Lazdunski L, Pass H, Weder W, Sugarbaker DJ; participants in the 2012 International Mesothelioma Interest Group Congress. The role of surgical cytoreduction in the treatment of malignant pleural mesothelioma: Meeting Summary of the International Mesothelioma Interest Group Congress, September 11-14, 2012, Boston, Mass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 145: 909-10, 2013
39. Kawase A, Yoshida J, Miyaoka E, Asamura , Fujii Y, Nakanishi Y, Eguchi K, Mori M, Sawabata N, Yokoi K. Visceral pleural invasion classification in non-small cell lung cancer in the 7th Edition of the TNM Classification for lung cancer: validation analysis based on a large-scale nationwide database. *J Thorac Oncol.* 8: 606-611, 2013
40. Mizuno T, Taniguchi T, Ishikawa Y, Kawaguchi K, Fukui T, Ishiguro F, Nakamura S, Yokoi K. Pulmonary metastasectomy for osteogenic and soft tissue sarcoma: Who really benefits from surgical treatment? *Eur J Cardiothorac Surg.* 43: 795-799, 2013
41. Nakamura S, Taniguchi T, Yokoi K. Solitary fibrous tumor of the mediastinal pleura: the origin detected with three-dimensional computed tomography angiography. *Eur J Cardiothorac Surg.* 43: e92, 2013
42. I wano S, Yokoi K, Taniguchi T, Kawaguchi K, Fukui T, Naganawa S.

- Planning of segmentectomy using three-dimensional computed tomography angiography with a virtual safety margin: technique and initial experience. *Lung Cancer*. 81: 410-415, 2013
43. Mima T, Tsutani Y, Miyata Y, Yoshiya T, Ibuki Y, Kushitani K, Takeshima Y, Nakayama H, Okumura S, Yoshimura M, Okada M. Role of lymphatic invasion in the prognosis of patients with clinical node-negative and pathologic node-positive lung adenocarcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg*. Epub ahead of print, 2013
44. Sakogawa K, Aoki Y, Misumi K, Hamai Y, Emi M, Hihara J, Shi L, Kono K, Horikoshi Y, Sun J, Ikura T, Okada M, Tashiro S. Involvement of homologous recombination in the synergism between cisplatin and poly(ADP-ribose) polymerase inhibition. *Cancer Sci*. 104: 1593-1599, 2013
45. Tsutani Y, Miyata Y, Nakayama H, Okumura S, Adachi S, Yoshimura M, Okada M. Oncologic outcomes of segmentectomy compared with lobectomy for clinical stage IA lung adenocarcinoma: Propensity score-matched analysis in a multicenter study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 146: 358-364, 2013
46. Kuribayashi K, Miyata S, Fukuoka K, Murakami A, Yamada S, Tamura K, Hirayama N, Terada T, Tabata C, Fujimori Y, Nakano T. Methotrexate and gemcitabine combination chemotherapy for the treatment of malignant pleural mesothelioma. *Mol Clin Oncol*. 1: 639-642, 2013
47. Fukuoka K, Kuribayashi K, Yamada S, Tamura K, Tabata C, Nakano T. Combined serum mesothelin and carcinoembryonic antigen measurements in diagnosing malignant mesothelioma. *Mol Clin Oncol*. 1: 942-948, 2013
48. Kawahara M, Atagi S, Komuta K, Yoshioka H, Kawasaki M, Fujita Y, Yonei T, Ogushi F, Kubota K, Nogami N, Tsuchiya M, Shibata K, Tomizawa Y, Minato K, Fukuoka K, Asami K, and Yamanaka T. Carboplatin plus either docetaxel or paclitaxel in Japanese patients with advanced non-small cell lung cancer. *Anticancer Res*. 33: 4631-4638, 2013
49. Niba ET, Nagaya H, Kanno T, Tsuchiya A, Gotoh A, Tabata C, Kuribayashi K, Nakano T, Nishizaki T. Crosstalk between PI3 kinase/PDK1/Akt/Rac1 and Ras/Raf/MEK/ERK pathways downstream PDGF receptor. *Cell Physiol Biochem*. 31: 905-13, 2013
50. Yoshiko Kaku, Ayako Tsuchiya,

Takeshi Nanno, Takashi Nakano,
Tomoyuki Nishizaki.

Diapalmitoleoyl-phosphatidylethanolamine induces apoptosis of NCI-H28 malignant mesothelioma cells. *Anticancer Research*. 34: 1759-1764, 2014

51. Rahman S, Kondo N, Yoneda K, Takuwa T, Hashimoto M, Orui H, Okumura Y, Tanaka F, Kumamoto K, Mostafa MG, Chowdhury GM, Haque A, Hasegawa S. Frequency of epidermal growth factor receptor mutations in Bangladeshi patients with adenocarcinoma of the lung. *Int J Clin Oncol*. 19: 45-49, 2014

52. Hasegawa S. Extrapleural pneumonectomy or pleurectomy/decortication for malignant pleural mesothelioma. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, Epub ahead of print

53. Kawaguchi K, Taniguchi T, Usami N, Fukui T, Ishiguro F, Kanamura S, Yokoi K. FDG PET/CT is useful for detecting infiltration to the port sites in patients with malignant pleural mesothelioma. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 62: 157-162, 2014

54. Mimae T, Hagiwara M, Inoue T, Yoneshige A, Kato T, Okada M, Murakami Y, Ito A. Increased ectodomain shedding of lung epithelial cell adhesion

molecule 1 as a cause of increased alveolar cell apoptosis in emphysema. *Thorax*. 69: 223-31, 2014

55. Tsutani Y, Miyata Y, Nakayama H, Okumura S, Adachi S, Yoshimura M, Okada M. Appropriate sublobar resection choice for ground glass opacity-dominant clinical stage IA lung adenocarcinoma: wedge resection or segmentectomy. *Chest*. 145: 66-71, 2014

2 : 邦文総説・論文発表

1. 中野孝司 : 悪性胸膜中皮腫症例、研修医必携 症例から学ぶメディカルオンコロジー、編集 : 中川和彦、伊藤良則、朴 成和、古瀬純司、直江知樹. 73-84, 医薬ジャーナル社. 2011

2. 中野孝司 : 胸膜中皮腫(メソテリオーマ)、インフォームドコンセントのための図解シリーズ、改定4版 編集 : 西條長宏、加藤治文. 34-37. 医薬ジャーナル社. 2011

3. 中野孝司. 胸膜中皮腫の診断と治療の現状. *医療* 65:22-25, 2011

4. 中野孝司 : 悪性胸膜中皮腫の最新治療 *日本医事新報* 4546:58-59, 2011

5. 大槻剛己、中野孝司、長谷川誠紀、岡田守人、辻村 亨、関戸好孝、その他 : 科学技術振興調整費「アスベスト関連疾患への総合的取り組み」班研究成果報告一班研究の概要と登録事業、中皮腫細胞特性ならびにアスベストの免疫影響について一. 日本