

NCD を用いた本邦における
悪性胸膜中皮腫に対する根治術の
有用性および予後予測因子の検討

： 肺癌登録合同委員会 第 12 次事業

研究計画書 (Ver. 0.2)

研究代表者	伊達洋至 肺癌登録合同委員会 委員長 京都大学大学院医学研究科 呼吸器外科学
研究責任者	吉野一郎 肺癌登録合同委員会 事務局長 千葉大学大学院医学研究院呼吸器病態外科学
研究事務局	鈴木秀海 肺癌登録合同委員会 事務局 千葉大学大学院医学研究院呼吸器病態外科学

0.2 版 2021 年 12 月 10 日

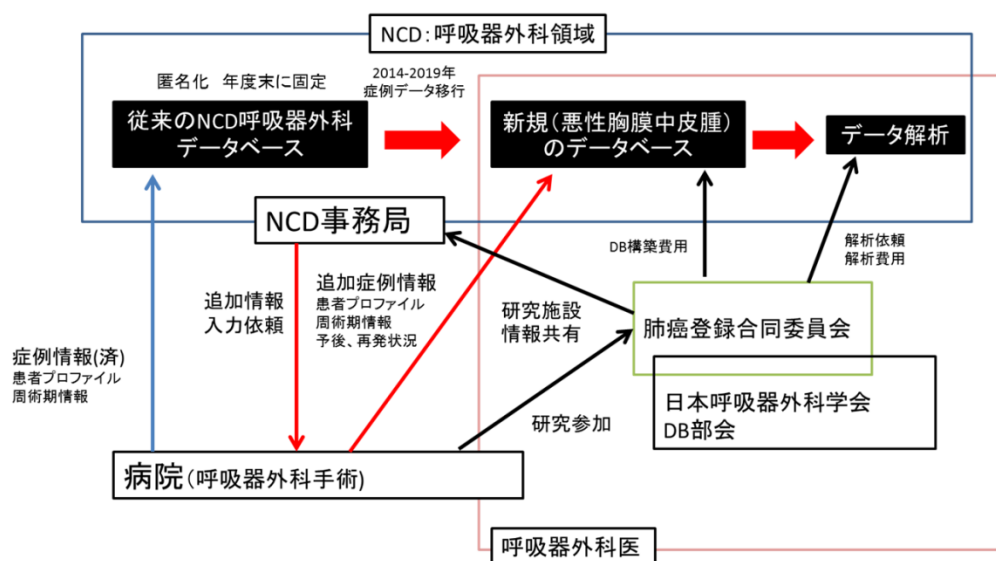
目 次

1. 研究実施計画書の概要	3
2. 研究実施体制	4
3. 背景	6
4. 研究の倫理的実施	6
5. 研究の目的	7
6. 研究のデザイン	7
7. 被験者の選択, 除外基準	7
8. 同意の取得方法	7
9. 症例の登録	8
10. 観察	8
11. 研究の中止（終了）基準	9
12. データの保存	9
13. 解析	10
14. 登録業務の公開	10
15. 登録の拒否	10
16. 研究実施に関する変更	10
17. 研究参加施設	11
18. 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク	11
19. 研究機関の長への報告内容及び方法	11
20. 研究の資金源等、研究機関と研究者等の研究に係る利益相反に関する 状況	11
21. 研究に関する情報公開の方法	11
22. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応	11
23. 原資料及びその他記録の保存	11
24. 参考資料	12

1. 研究実施計画書の概要

1-1 本研究の概要とシェーマ

- 1) 2014 年 1 月 1 日から 2019 年 12 月 31 日に研究参加施設において悪性胸膜中皮腫に対して根治手術を受けた患者のうち、周術期および患者基本情報が National Clinical Database (NCD) に入力されている患者について、2022 年 4 月 30 日時点の転機を含む追加情報（臨床情報の追加、術後病理情報の詳細、再発・生存の有無、再発時治療など）を 2022 年 5 月 1 日以降に入力する。
- 2) 2023 年 4 月以降、予後、予後因子等について解析し、公表する。



1-2 研究の種類

臨床観察研究

NCD の中央登録方式を用いた多施設共同研究

1-3 研究の目的

本邦で 2014 年から 2019 年に外科治療を受けた悪性胸膜中皮腫症例の患者情報、疾患情報、予後情報のデータベースを構築し、悪性胸膜中皮腫外科治療の現状と長期予後を含めた治療成績と予後規定因子を調査する。

1-4 被研究者の選択, 除外基準

1-4-1 選択基準

全国の大学医学部附属病院および地域の基幹施設で参加を希望する施設の中で本研究に参加する施設から NCD に登録された患者のうち以下の条件を満たす患者。

- 1) 2014 年 1 月 1 日から 2019 年 12 月 31 日に手術が施行された患者
- 2) NCD データベースにおいて【呼吸器外科手術分類】:「胸膜腫瘍手術例」、【胸膜腫瘍手術例_組織型】:「びまん性悪性胸膜中皮腫」、【胸膜腫瘍手術例_術式】:「胸膜肺全摘除術」または「胸膜切除/肺剥皮 (P/D: pleurectomy/decortication)」と選択された患者

1-4-2 除外基準

- 1) 本研究への参加に拒否を示した患者
- 2) 診断目的や緩和目的など根治目的以外の目的で手術が行われた患者

1-5 症例登録

各参加施設において、適格基準をすべて満たした症例を、インターネットを使用しオンラインにて登録を行う。

【症例登録の連絡先】

千葉大学大学院 医学研究院 呼吸器病態外科学

肺癌登録合同委員会 事務局

鈴木 秀海

千葉大学大学院医学研究院 呼吸器病態外科学 講師

hidemisuzukidesu@yahoo.co.jp

1-6 研究全体の期間

研究実施許可日～2025 年 3 月 31 日

2. 研究実施体制

2-1 研究代表者

伊達洋至

肺癌登録合同委員会 委員長

京都大学大学院医学研究科 呼吸器外科学 教授

2-2 研究責任者

吉野一郎

肺癌登録合同委員会 事務局長

千葉大学大学院医学研究院 呼吸器病態外科学 教授

2-3 研究事務局

鈴木秀海

肺癌登録合同委員会 事務局

千葉大学大学院医学研究院 呼吸器病態外科学 講師

〒5260-8670 千葉市中央区亥鼻 1-8-1

TEL:043-222-7171

FAX:043-226-7246

2-4 研究推進ワーキンググループ

長谷川誠紀 兵庫医科大学（グループリーダー）

樋田 泰浩 北海道大学（グループメンバー）

渡邊 龍秋 東北大学（グループメンバー）

鈴木 秀海 千葉大学（グループメンバー）

中村 彰太 名古屋大学（グループメンバー）

橋本 昌樹 兵庫医科大学（グループメンバー）

津谷 康大 広島大学（グループメンバー）

竹中 賢 産業医科大学（グループメンバー）

佐藤幸夫 筑波大学（日本呼吸器外科学会 NCD 登録委員会委員長）

なお、本事業はワーキンググループ、リーダーである長谷川誠紀が所属施設している兵庫医科大学が実務を担い、代表して兵庫医科大学で倫理審査を行い、承認後に事業が開始される。

2-5 データセンター担当者

大司敬太 National Clinical Database 事務局

〒100-0005

東京都千代田区丸の内 1-8-3 丸の内トラストタワー本館 20F

2-6 統計責任者

山本博之 東京大学医学系研究科 医療品質評価学講座

〒113-8655

東京都文京区本郷 7-3-1

2-7 登録事務局

鈴木 秀海

肺癌登録合同委員会 事務局

千葉大学大学院医学研究院 呼吸器病態外科学 講師

〒5260-8670 千葉市中央区亥鼻 1-8-1

TEL:043-222-7171

FAX:043-226-7246

2-8 研究実施医療機関

全国の大学医学部附属病院および地域の基幹施設で参加を希望する施設

2-9 効果安全性評価委員会

症例登録研究であるので特に設けない

2-10 本研究に関する問い合わせ先

鈴木 秀海

肺癌登録合同委員会 事務局

千葉大学大学院医学研究院 呼吸器病態外科学 講師

〒5260-8670 千葉市中央区亥鼻 1-8-1

TEL:043-222-7171

FAX:043-226-7246

3. 背景

本邦での悪性胸膜中皮腫に対する根治術は年間発生数の 10-20%程度の 150-200 件/年程度で、現状ではその治療成績についての情報は不十分である。

本邦では 2011 年 1 月より NCD という手術を受けた患者の臨床情報の巨大なデータベースの運用が開始となった。NCD には術前及び周術期情報が記録されるが、術後治療や長期予後の情報は無い。

本研究課題では、本邦の呼吸器外科手術のほぼ全例が登録されている NCD を使用し、過去に登録された悪性胸膜中皮腫症例について詳細な臨床情報や予後情報などのデータを追加収集することで、①現状の手術成績（長期予後も含む）の評価、②予後規定因子を探索すること、ことを目的とする。

本研究での成果より、悪性胸膜中皮腫に対する治療戦略について新たなエビデンスが構築され、最適な治療選択を確立する上で重要な情報が得られることが期待される。

4. 研究の倫理的実施

実施に際しては、ヘルシンキ宣言および人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（令和 3 年 3 月 23 日一部改正、文部科学省・厚生労働省）を遵守し、被験者の人権、福祉および安全を最大限に確保する。

4-1 被研究者のプライバシーの保護

登録患者の氏名は参加施設からデータセンターへ知らされることはない。登録患者の同意や照会は、登録時に発行される ID を用いて行われ、患者名など、第三者が患者を識別できる情報がデータベースに登録されることはない。

4-2 登録施設の承認

人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（令和 3 年 6 月 30 日施行）に基づき、登録施設の施設長もしくは倫理委員会（IRB）の承認を受けることとする。

5. 研究の目的

本邦において外科療法を受けた悪性胸膜中皮腫患者のデータベースを構築し、悪性胸膜中皮腫外科治療の現状を解析する。

6. 研究のデザイン

NCD の中央登録方式を用いた多施設共同観察研究

7. 被研究者の選択、除外基準

7-1 選択基準

全国の大学医学部附属病院および地域の基幹施設で参加を希望する施設の中で本研究に参加する施設から NCD に登録された患者のうち以下の条件を満たす患者。

- 1) 2014 年 1 月 1 日から 2019 年 12 月 31 日に手術が施行された患者（966 例）
- 2) NCD データベースにおいて【呼吸器外科手術分類】：「胸膜腫瘍手術例」、【胸膜腫瘍手術例_組織型】：「びまん性悪性胸膜中皮腫」、【胸膜腫瘍手術例_術式】：「胸膜肺全摘除術」または「胸膜切除/肺剥皮（P/D; pleurectomy/decortication）」と選択された患者

7-2 除外基準

- 1) 本研究への参加に拒否を示した患者
- 2) 診断目的や緩和目的など根治目的以外の目的で手術が行われた患者

8. 同意の取得方法

選択、除外基準により適格とされた被験者に対して、以下の項目について文書を通知、または公開を行う。研究の参加に対する拒否の機会を保障する。（オプトアウト方式）

また、肺癌登録合同委員会（<https://haigan-touroku.jp>）と参加施設はそれぞれのホームページを使って、研究の目的を含む研究の実施についての情報を公開する。

研究対象者等に通知し、又は公開すべき事項

- 1) 試料・情報の利用目的及び利用方法（研究に関する概要（名称、目的、研究期間等）、他の機関へ提供される場合はその方法を含む。）
- 2) 利用し、又は提供する試料・情報の項目
- 3) 利用する者の範囲
- 4) 試料・情報の管理について責任を有する者の氏名又は名称
- 5) 研究対象者又はその代理人の求めに応じて、研究対象者が識別される試料・情報の利用又は他の研究機関への提供を停止すること。
- 6) この研究対象者又はその代理人の求めを受け付ける方法

9. 症例の登録

各施設は施設内での臨床研究遂行に関わる審査を経て承認を受けたことを肺癌登録合同委員会に連絡し研究参加手続きを行う。その後 NCD より研究参加施設に該当症例の登録が許される。登録方法は NCD のウェブサイトより本研究に適格とされた患者の患者情報、手術情報、病情報、周術期情報、予後、研究参加情報を入力する。

9-1 登録方法

すでに NCD 登録済みの登録対象の条件を満たす症例に対して、手術施行日から 2022 年 4 月 30 日時点までの再発、予後情報や追加の病情報などを NCD が構築した「胸部腫瘍データベース」に入力する。患者情報・周術期情報などの一次情報（10-1 参照）は、すでに NCD に入力済みであるが、必要に応じて 2022 年 10 月 31 日までに修正を行うことができる。2022 年 10 月 31 日までに、追加の患者情報、周術期・病情報、および 2022 年 4 月 30 日までの再発・予後情報等を入力する（二次情報）（10-1 参照）。なお追加の周術期・病情報は、データが得られた時点で入力しても良い。

この場合、通常の郵送よりセキュリティ面で安全とされる SSL 通信、Digest 認証をもって行う。

10. 観察

10-1 観察項目

一次情報：

生年月日、性別、登録拒否申請（有無・年月日）、入院日、救急搬送（有無）、患者居住地の郵便番号等、入院時診断（ICD10）（1～7）、診断名補足、緊急手術（有無）、手術日（西暦年 月 日）、呼吸器外科手術分類（胸膜腫瘍）、身長、体重、BMI、PS（0、1、2、3、4、不明）、スパイロメトリー検査、術前併存症、喫煙指数、禁煙期間、術前導入療法、術式、手術責任者、同時手術の有無と術式、麻酔科医の関与（有無）、画像支援システムの仕様（有

無)、手術時間、出血量、生物組織学的接着剤の仕様(有無)、超音波凝固切開装置の仕様(有無)、体外循環の仕様(有無)、術中輸血(有無)、術中損傷(有無)、再手術(有無)、再入院(術後30日以内)(有無)、退院日、退院種別(退院、転院)、退院時転機(生存、死亡)、30日転機(生存、死亡)、90日転機(生存、死亡)、在院死

二次情報:

手術目的、石綿曝露歴、肺拡散能(DLCO)、血液検査、術前胸膜癒着療法の有無と日時、使用した薬剤、術前導入療法、生検部への放射線治療の有無、主病巣の罹患部位、術前診断方法、術前病理情報、術前細胞診情報、治療前病期情報(c-T、c-N、c-Mおよびそれぞれの詳細)、治療前画像情報(FDG-PETの施行の有無と施行していた際のFDG-PET_SUVmax、治療前胸膜肥厚長)、術前治療方法の詳細(内容、施行コース数、効果判定)術前治療後の病期情報(yc-T、yc-N、yc-M)と術前治療後の画像情報(FDG-PETの施行の有無と施行していた際のFDG-PET_SUVmax、治療前胸膜肥厚長)、手術情報(当初企画した術式、施行された術式、MCR達成の有無、合併切除再建の有無[横隔膜、心膜、胸壁]、リンパ節採取の有無と部位、採取したリンパ節の個数、術中補助療法の有無とその詳細)、術後早期(術後1-30病日)および晚期(術後31-90日)合併症の有無と詳細、術後補助療法の有無と詳細、集学的治療完遂の有無、予後(最終確認日、最終確認時の予後、死因)、再発の有無、時期、部位、再発後の治療

10-2 観察方法

患者の術後の観察は、各施設の通常の方法(定期的腫瘍マーカー、CT、MRI、FDG-PET等)で行う。再発の判定法、再発時の治療も特に定めず任意とする。

11. 研究の終了(中止)基準

研究全体の続行が困難であると考えられる時には、研究責任者は研究全体の中止又は中断について協議のうえ、決定する。

12. データの保存

研究実施医療機関および肺癌登録合同委員会は、個人情報の保護に細心の注意を払い、情報の漏洩、紛失、転記、不正な複写などがないように行う。研究に関連する情報の漏えい等、研究対象者等の人権を尊重する観点又は研究の実施上の観点から重大な懸念が生じた場合、研究の倫理的妥当性若しくは科学的合理性を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報であって研究の継続に影響を与えられられるものを得た場合、研究の実施の適正性若しくは研究結果の信頼を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報を得た場合には、研究機関の長に文書で報告する。

2022年5月1日から2022年10月31日の間に施設からNCDシステム上に入力された予

後、再発、追加病理情報等は、「胸部腫瘍データベース」として 2014 年 1 月 1 日から 2019 年 12 月 31 日までに入力されて固定されている周術期情報と共に同一患者に連結されて集積され、登録終了後 NCD サーバー上で保管される。NCD 内で肺癌登録合同委員会が委託するデータ解析センターにて解析が行われる。データ解析センターでは外部と接続されていないパーソナルコンピュータにデータを入力し保管する。委員長の許可が無い場合はいかなる場合もデータの使用を許可しない。データ利用者以外は解析用データセットを扱うことは許容されない。なお、提供されるデータは個人情報等を削除または個人を同定することができない形に処理されたものとする。論文等の発表から 10 年まで、各施設から送付された登録資料を保管する。

13. 解析

登録資料の解析担当者（山本博之）は肺癌登録合同委員会委員長から要請された解析内容について匿名化された胸部腫瘍データベースを用いて、治療成績の検証を行う。

評価項目は以下の通りである。

主要評価項目：本邦において悪性胸膜中皮腫に対して根治術を受けた症例の長期予後の解明

副次評価項目：本邦において悪性胸膜中皮腫に対して根治術を受けた症例の予後因子の同定また、TNM 分類と病期の妥当性を検証し、標準治療の確立のための基礎データを構築する。

14. 登録業務の公開

本登録は、肺癌登録合同委員会のホームページで登録業務を公開する。

15. 登録の拒否

対象となる患者が本研究についての参加を拒否した場合には登録は行わない。

16. 研究実施に関する変更

16-1 研究実施計画書の改訂

肺癌登録合同委員会は研究の事務的事項（例：電話番号の変更等）以外の研究実施計画書の改訂の必要性を認めた場合、変更の妥当性および研究の評価への影響について検討を行い、必要に応じて改訂を行う。

肺癌登録合同委員会は、協議の内容、改訂の有無およびその理由などを文書にて記録し、保管する。肺癌登録合同委員会は、研究実施計画書の改訂した内容を速やかに各機関の責任者に連絡し、実施医療機関で定められた手続きを行う。

なお研究実施体制、付録に関する変更は、研究実施計画書の改訂には該当しないこととする。

17. 研究参加施設

全国の大学医学部附属病院および地域の基幹施設で参加を希望する施設

18. 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク並びに社会的利益

被験者の負担や健康上のリスクは無い。

本邦における悪性胸膜中皮腫外科治療の現状と治療成績を調査し、悪性胸膜中皮腫診療の標準化及び最適化にむけたガイドライン作成に貢献し、悪性胸膜中皮腫診療の質的向上に寄与する可能性がある。

19. 研究機関の長への報告内容及び方法

研究者等は当該研究機関のルールに則り、以下の報告を行う。

- ・本研究の進捗状況
- ・研究計画書からの逸脱
- ・研究終了の報告

20. 研究の資金源等、研究機関と研究者等の研究に係る利益相反に関する状況

研究資金は 5 つの学会（日本肺癌学会、日本呼吸器学会、日本呼吸器外科学会、日本呼吸器内視鏡学会、日本胸部外科学会）から出資されている。

参加する研究機関と研究者には利益相反は無い。

21. 研究に関する情報公開の方法

本研究の概要は、国立大学附属病院長会議が設置している公開データベース（UMIN-CTR）に、本研究の実施に先立って登録され、公開される。

また研究の進捗を適宜更新し、研究の終了についても遅延なく報告する。

22. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応

研究対象者等及びその関係者から相談等があった場合は、原則、当該研究対象者の医療機関の研究者等が対応する。対応に苦慮することがある場合には、研究代表者または研究事務局に相談し、措置を講じる。

23. 原資料およびその他記録の保存

研究機関の長および研究実施機関の責任者は、当該研究に係る情報等について、少なくとも成果の発表から 10 年間は、適切に保存しなければならない。

24. 参考資料

本事業の成果物である論文を以下に示す。

1. Demographics, Safety and Quality, and Prognostic Information in Both the Seventh and Eighth Editions of the TNM Classification in 18,973 Surgical Cases of the Japanese Joint Committee of Lung Cancer Registry Database in 2010. Okami J, Shintani Y, Okumura M, Ito H, Ohtsuka T, Toyooka S, Mori T, Watanabe SI, Date H, Yokoi K, Asamura H, Nagayasu T, Miyaoka E, Yoshino I; Japanese Joint Committee of Lung Cancer Registry. *J Thorac Oncol*. 2019 Feb;14(2):212–222.
2. A Japanese lung cancer registry study on demographics and treatment modalities in medically treated patients. Sekine I, Shintani Y, Shukuya T, Takayama K, Inoue A, Okamoto I, Kiura K, Takahashi K, Dosaka-Akita H, Takiguchi Y, Miyaoka E, Okumura M, Yoshino I. *Cancer Sci*. 2020 May;111(5):1685–1691.
3. Survival and prognostic factors in elderly patients receiving second-line chemotherapy for relapsed small-cell lung cancer: Results from the Japanese Joint Committee of Lung Cancer Registry. Igawa S, Naoki K, Shintani Y, Sekine I, Shukuya T, Takayama K, Inoue A, Okamoto I, Kiura K, Takahashi K, Yamamoto N, Takiguchi Y, Miyaoka E, Okumura M, Yoshino I. *Lung Cancer* 2020;146:160–164.
4. Key prognostic factors for EGFR-mutated non-adenocarcinoma lung cancer patients in the Japanese Joint Committee of Lung Cancer Registry Database. Kobayashi K, Soejima K, Fukunaga K, Shintani Y, Sekine I, Shukuya T, Takayama K, Inoue A, Okamoto I, Kiura K, Takahashi K, Yamamoto N, Takiguchi Y, Miyaoka E, Okumura M, Yoshino I; Group on behalf of the Japanese Joint Committee of Lung Cancer Registry. *Lung Cancer* 2020 Jun 18;146:236–243.
5. Clinical impacts of EGFR mutation status: analysis of 5,780 surgically resected lung cancer cases. Suda K, Mitsudomi T, Shintani Y, Okami J, Ito H, Ohtsuka T, Toyooka S, Mori T, Watanabe SI, Asamura H, Chida M, Date H, Endo S, Nagayasu T, Nakanishi R, Miyaoka E, Okumura M, Yoshino I; Japanese Joint Committee of Lung Cancer Registry. *Ann Thorac Surg*. 2020 Jun 29:S0003–4975(20)30982–6.
6. 6 Prospective registry database of patients with malignant mesothelioma: directions for a future Japanese registry-based lung cancer study. Shintani Y, Hasegawa S, Takuwa T, Aoe K, Kato K, Fujimoto N, Hida Y, Morise M, Moriya Y, Morohoshi T, Okumura M, Yoshino I. *J Thorac Dis*. 2018 Mar;10(3):1968–1971.
7. 7 Lobe-Specific Nodal Dissection for Clinical Stage I and II NSCLC: Japanese Multi-Institutional Retrospective Study Using a Propensity Score Analysis. Hishida T, Miyaoka E, Yokoi K, Tsuboi M, Asamura H, Kiura K, Takahashi K, Dosaka-Akita H, Kobayashi H, Date H, Tada H, Okumura M, Yoshino I; Japanese

Joint Committee of Lung Cancer Registry. J Thorac Oncol. 2016 Sep;11(9):1529-37.

また本事業で使用する NCD データベースを用いた成果物である論文を以下に示す。

1. Hashimoto M, Yamamoto H, Endo S, Okada M, Miyata H, Hasegawa S, Chida M. Japanese Current Status of Curative-Intent Surgery for Malignant Pleural Mesothelioma. Ann Thorac Surg. 2021 Apr 27:S0003-4975(21)00754-2. doi: 10.1016/j.athoracsur.2021.04.042. Epub ahead of print.
2. Endo S, Ikeda N, Kondo T, Nakajima J, Kondo H, Yokoi K, Chida M, Sato M, Toyooka S, Yoshida K, Okada Y, Sato Y, Okumura M, Masuda M, Chihara K, Miyata H. Development of an annually updated Japanese national clinical database for chest surgery in 2014. Gen Thorac Cardiovasc Surg. 2016 Oct;64(10):569-76.
3. Endo S, Ikeda N, Kondo T, Nakajima J, Kondo H, Shimada Y, Sato M, Toyooka S, Okada Y, Sato Y, Yoshino I, Okada M, Okumura M, Chida M, Fukuchi E, Miyata H. Risk assessments for broncho-pleural fistula and respiratory failure after lung cancer surgery by National Clinical Database Japan. Gen Thorac Cardiovasc Surg. 2019 Mar;67(3):297-305.
4. Tanaka Y, Yamamoto H, Sato M, Toyooka S, Okada M, Endo S, Sato Y, Suzuki K, Maniwa Y, Fukuchi E, Miyata H, Chida M. Preoperative Cumulative Smoking Dose on Lung Cancer Surgery in a Japanese Nationwide Database. Ann Thorac Surg. 2021 Feb 16:S0003-4975(21)00281-2. doi: 10.1016/j.athoracsur.2021.01.055. Epub ahead of print.
5. Shintani Y, Yamamoto H, Sato Y, Shimizu K, Endo S, Okada M, Suzuki K, Fukuchi E, Miyata H, Chida M. A risk model for prolonged air leak after lobectomy using the National Clinical Database in Japan. Surg Today. 2021 May 17. doi: 10.1007/s00595-021-02300-x. Epub ahead of print.