



2021年9月6日放送

「第71回日本皮膚科学会中部支部学術大会 ④

シンポジウム2 - 2 悪性黒色腫の最新治療」

筑波大学 皮膚科
准教授 藤澤 康弘

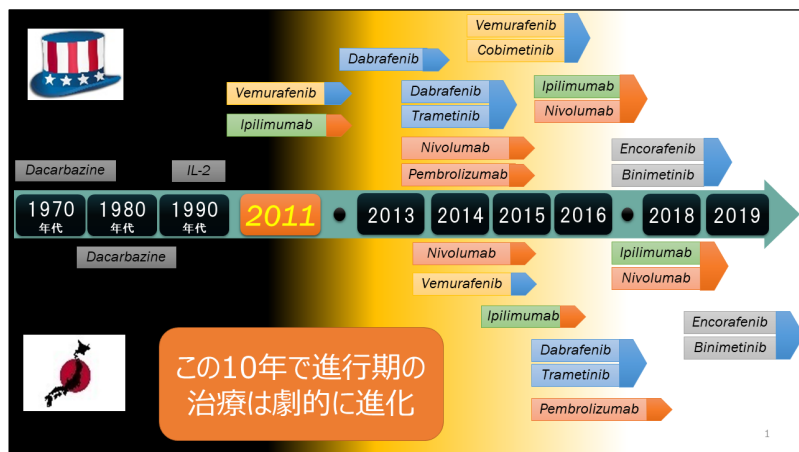
本日のお話は悪性黒色腫の最新治療というタイトルで、2020年10月の日本皮膚科学会中部支部学術大会で発表した内容が中心となります。

お話は大きく分けて進行期およびアジュバント治療の変遷、そして改訂された診療ガイドラインについてとなります。まずは進行期の治療の変遷についてです。

進行期の治療の変遷

私が医師免許を取得した1998年、今から22年前のアメリカNCCNガイドラインに記載されている最も推奨される進行期治療は「臨床試験への参加」となっており、この記載は2011年に至るまで13年間変わりませんでした。その理由は単純で、長い間ダカルバジン以外に有効な薬剤が開発されなかったためです。

そのような状況が一変したのは2011年に米国で承認された、免疫チェックポイント阻害剤である抗CTLA4抗体のイピリムマブと、BRAF阻害剤であるベムラフェニブの登場からです。これ以降、様々な免疫チェックポイント阻害剤やBRAF阻害剤が上市され、世界ではこの10年、本邦では2014年からですからこの7年で進行期の治療は劇的に進歩しました。

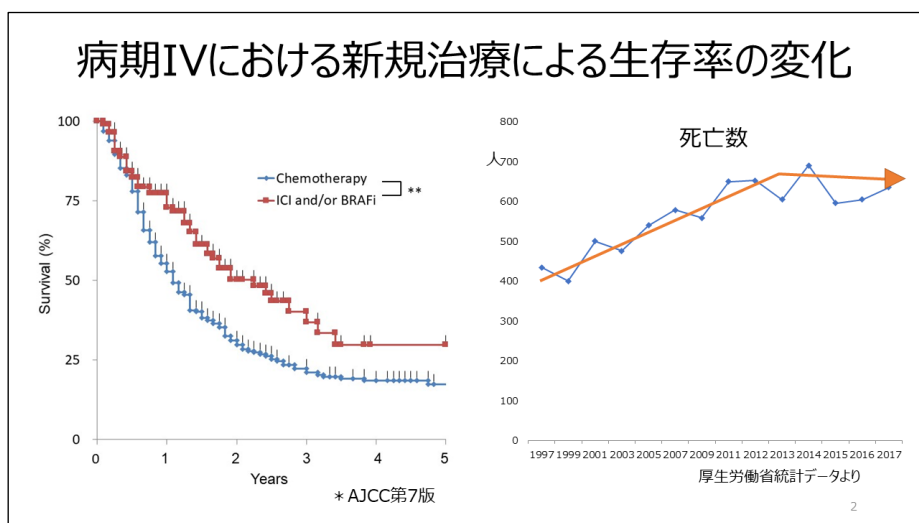


免疫チェックポイント阻害剤であるイピリムマブは、進行期メラノーマの臨床試験で奏効率こそ 10%程度とさほど高くありませんでしたが、生存率を有意に改善することが示された初めての薬剤です。しかもその効果が長続きすることもわかり、2013年のサイエンスという科学雑誌が選ぶ世の中を変えたテクノロジーとして **Breakthrough of the year** にも選ばれています。しかしこのイピリムマブはそれまでの抗がん剤とは異なる自己免疫に起因する **irAE** とよばれる有害事象がみられ、まだ管理方法が確立していなかった初期に死亡例もでてしまいました。そのため、欧米では効果はあるがその使用には注意が必要な薬剤という認識が広がりました。一方、本邦では抗 PD-1 抗体であるニボルマブが先に承認され、イピリムマブと比べて有害事象が軽度であったことが幸いし、比較的安全に免疫チェックポイント阻害剤の導入が進みました。私はニボルマブの臨床試験から参加しており、奏効率は 25%程度とすごく高いということはありませんでしたが、そのとき参加していた多発転移があった患者さんは転移巣が完全に消失し、8年以上経過した現在も再発無く生存しておられます。

その後、ニボルマブ・イピリムマブ併用治療が承認され、免疫チェックポイント阻害剤による治療効果は向上しているのですが、有害事象も非常に多くなっており、6割以上の患者さんが重篤な有害事象を経験します。そのため、誰にでも使って良い治療ではなく、有害事象について理解し、かつ体力的にも耐えられる患者さんのみが適応となります。

一方の **BRAF** 阻害剤は **BRAF** 遺伝子変異のある症例にのみ使用できる薬剤で、60%を越える高い奏効率と、早い患者さんでは数日でその効果が見えてくる、効果の早さは驚異的であったことから、臨床試験の結果が公表された当時は素晴らしい治療薬が出来たと歓迎されました。しかし、早い症例では数ヶ月で薬剤への耐性が生じてしまうこと、そして有害事象として有棘細胞癌が発生してしまうという欠点も見えてきました。そこでその欠点を改善すべく、MAP キナーゼ経路において **BRAF** の下流にある **MEK** も併せて阻害する、**BRAF/MEK** 阻害剤併用療法が考案され、臨床試験で単剤治療と比べてより高い奏効率と効果の持続性が確認されました。また、その高い効果だけではなく、それまで問題となっていた有棘細胞癌の発生も抑えられることもわかり、現在では併用療法が標準となっています。

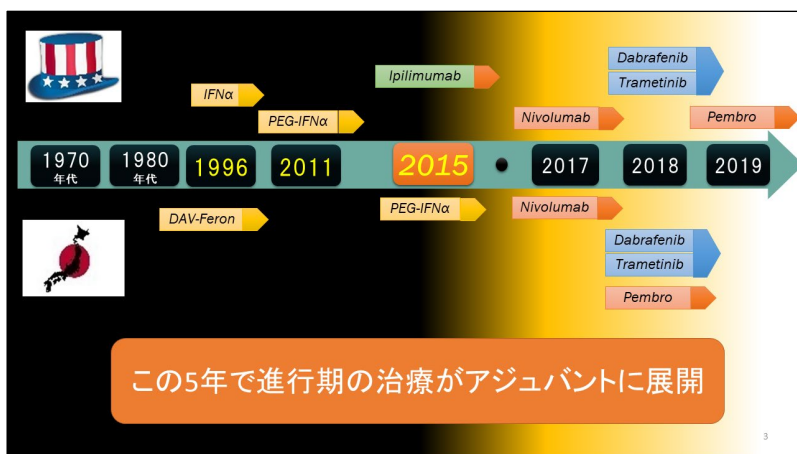
このような薬剤の登場により、進行期メラノーマの予後は改善傾向にあります。左は日本皮膚悪性腫瘍学会で集積しているメラノーマ予後統計調査のデータですが、化学療法しかなかった時代の症例よ



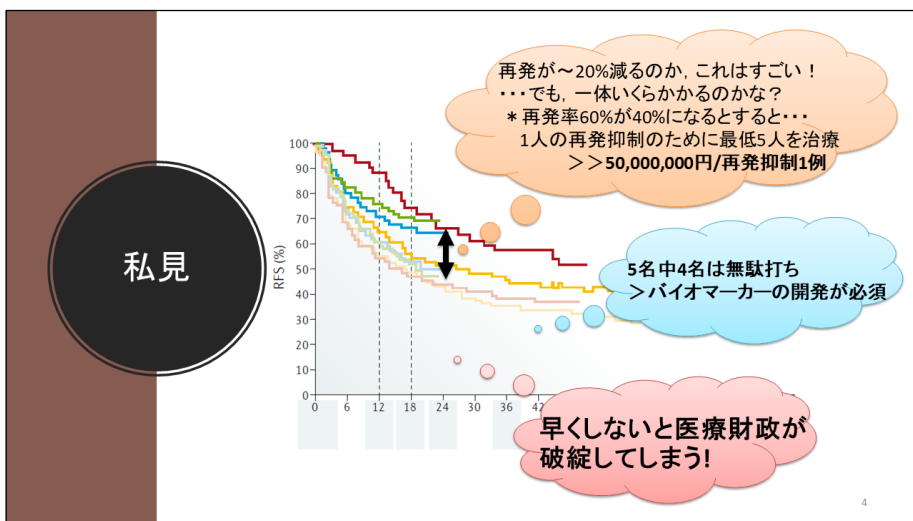
り新規薬剤が使える時代の症例で予後が改善しています。右は厚生労働省が集計しているメラノーマによる死亡者数ですが、新規治療薬が承認された2014年を境に、それまで一貫して上昇傾向にあった死亡者数が横ばいになっています。まだ結論を出すには時期尚早かも知れませんが、新規治療薬は進行期メラノーマの予後を大きく改善している可能性が非常に高いと考えております。

術後補助療法

続きまして、術後補助療法についてです。術後補助療法は海外ではインターフェロン α が、本邦では β が主に用いられていましたが、その効果は限定的でした。そのため、ガイドラインで最も推奨される治療として臨床試験への参加、と記載されており、進行期と同様に良い治療がない状態が長く続きました。そのような状況も、進行期でその有効性が確認された薬剤が術後補助療法としても有効であることが臨床試験で示されたことで、大きく変わることになります。欧米では2015年にイピリムマブが術後補助療法として使用できるようになりましたが、イピリムマブによる補助療法は、進行期に使う3倍以上の用量であったことから有害事象が非常に多く発生し、臨床試験でも死亡例が出てしまったことが大きな問題でした。その後、より安全な抗PD-1抗体やBRAF/MEK阻害剤併用による有効性が臨床試験で確認され、様々な治療薬が本邦でも使えるようになりました。



いずれの術後補助療法も無治療と比べて40%程度の再発抑制効果が臨床試験で確認されています。従来のインターフェロン α ではどんなに良い臨床試験でもその再発抑制効果は10%程度でしたので、新規治療薬の効果は非常に高いと言えます。しかし、それでも100%の予防効果ではなく、例えば再発率50%であれば、10人中5人再発するはずのグループでは術後補助療法を行うことで2人の再発を予防出来ることになります。すなわち、5人治療してようやく1人の再発が予防できるとい



私見

うことですので、残り4人は治療を受けても受けなくても結果は変わらない、言うなれば無駄打ちです。このほかにも、抗PD-1抗体は頻度こそ高くありませんが、甲状腺機能低下など一生涯ホルモン補充が必要になってしまうような有害事象も起きてきます。無駄な薬剤投与や有害事象の発生を抑えるために、術後補助療法の適否を見分けることが出来るような、バイオマーカーの開発が必要になってくると思います。

メラノーマ診療ガイドライン

最後に2019年に刊行されたメラノーマ診療ガイドラインについて少し紹介したいと思います。すでにご覧になった先生方も多いかと思いますが、今回のガイドラインからはすでに幅広いコンセンサスの得られている事項については臨床的クエスチョン（CQと呼びます）とはせずに総論に記載し、CQは議論の分かれるような内容に限定しています。今回のメラノーマのガイドラインでは8つのCQが設定されています。すべてを説明していますと時間がなくなってしまいますので、いくつか絞って紹介したいと思います。

まずはCQ2のセンチネルリンパ節生検で転移があった症例にリンパ節郭清を行うかについて、従来はセンチネルリンパ節転移があれば即時リンパ節郭清が標準とされてきました。しかし、欧米の大規模な臨床試験でセンチネルリンパ節転移陽性でもすぐにリンパ節郭清した症例と経過観察とした症例とで予後に全く差がないことが示され、欧米では即時リンパ節郭清は行わない方向になっています。今回の本邦のガイドラインでも、この臨床試験の結果を受けて、欧米と同じく即時のリンパ節郭清は実施しないことを推奨するという記載になりました。しかし、いくつか注意点があります。一つ目はこの臨床試験ではエントリーされていた症例のリンパ節転移の程度が軽い例が多かったというバイアスがあること、二つ目は経過観察でエコー検査をしっかりと行い、転移がみられたらすぐにリンパ節郭清を行っていたこと、そして三つ目は欧米と本邦ではメラノーマの病型は大きく異なり、欧米は本邦のように手のひら足の裏の症例が非常に少ないことから、我々日本人でもこの結果が当てはまるかはわからないということがあります。よって、一律にリンパ節郭清は行わないということではなく、症例毎に判断すべきとも書かれています。

もう一つ、CQ5の治療切除後および転移巣完全切除後のメラノーマに対して術後補助療法は行うべきか、については先ほどご紹介いたしました通り、一定の効果が臨床試験で確

メラノーマ診療ガイドライン2019 臨床的クエスチョン（CQ）一覧

CQ番号	CQ
CQ1	爪部浸潤性メラノーマに対して指趾骨温存手術は推奨されるか
CQ2	センチネルリンパ節転移陽性例にリンパ節郭清を行うべきか
CQ3	鼠径リンパ節郭清術施行例に骨盤内リンパ節郭清を併せて行うべきか
CQ4	病期III患者のリンパ節郭清後に術後放射線療法を行うべきか
CQ5	治療切除後および転移巣完全切除後のメラノーマに対して術後補助療法は行うべきか
CQ6	治療切除後の経過観察時に定期的な画像検査をすべきか
CQ7	メラノーマ脳転移に対して新規薬物療法は推奨されるか
CQ8	BRAFV600遺伝子変異は原発巣と転移巣のどちらを検体とすべきか

認されています。薬剤によって臨床試験の対象となったステージが異なるので若干の注意は必要ですが、ガイドラインでは臨床試験で対象となったステージの症例に対しては術後補助療法を行うことを推奨しています。ガイドラインで推奨と記載されているので、患者さんに術後補助療法について説明をすることが必須です。対象のステージの患者さんが再発してしまったとき、術後補助療法について聞いていなかったということになると、大変まずい状況になりますのでご注意ください。

おわりに

最後にまとめです。免疫チェックポイント阻害剤と BRAF 阻害剤の登場により、進行期治療も術後補助療法も大きく進歩しました。

これまで治らなかった症例でも治癒が期待できるような状況になってきており、予後も改善傾向にあります。今後は治療の最適化をはかるためのバイオマーカーの開発が待たれるところです。2019年に刊行されたメラノーマ診療ガイドラインは非常に良くまとまった内容となっておりますので、メラノーマ診療にあたる先生は是非ご一読いただきたいと思えます。

本日のまとめ

- ✓免疫チェックポイント阻害剤とBRAF/MEK阻害剤の導入でメラノーマの薬物療法は大きく進歩
 - > 有害事象と効果を天秤に掛けた治療戦略が必要
- ✓進行期の治療がアジュバントにも取り入れられつつある
 - > 対象ステージの症例には提示することが標準
- ✓新たなガイドラインにはメラノーマ診療に必要な情報が満載
 - > 診療にあたる医師は必ず内容を確認