2　皮膚悪性黒色腫の治療

藤川　大基
新潟大学医歯学総合病院　皮膚科

Treatment for Cutaneous Malignant Melanoma

Hiroki Fujikawa

Department of Dermatology, Niigata University Medical and Dental Hospital

要　旨

皮膚悪性黒色腫の治療の中心は手術療法と薬物療法である．遠隔転移がみられない場合は原発巣の拡大切除を行い，進行の程度によってはセンチネルリンパ節生検や所属リンパ節郭清術も併せて行う．最近，センチネルリンパ節生検とその後の郭清術に対する新たなエビデンスが確立されてきている．根治切除不能な進行期に対しては長年有効な薬物療法がなく，予後は非常に悪かった．近年，悪性黒色腫に対して免疫チェックポイント阻害薬や分子標的薬といった新薬の承認が続いており，進行期でも生存期間の延長や完全寛解までも望めるようになった．しかしながら，依然として治療に抵抗性の場合も多く，さらには免疫関連有害事象への対策など新たな課題もある．

キーワード：悪性黒色腫，リンパ節郭清術，センチネルリンパ節生検術，免疫チェックポイント阻害薬，分子標的薬

はじめに

悪性黒色腫はメラニン色素を産生するメラノサイト系細胞が悪性化した腫瘍である．大多数が皮膚に生じるが，口腔や外陰部などの粘膜や脈絡膜などのメラノサイトが存在する部位にも発生することがある．進行すると血行性やリンパ行性に転移しやすく悪性度が高い．皮膚原発の悪性黒色腫は結節型，表在拡大型，末端黒子型，悪性黒子型の4病型に分類される．各病型の発生頻度は人種間で異なり，日本人では末端黒子型が最多であるが，白色人種では表在拡大型が最も多い．

悪性黒色腫の治療には他の癌種と同様に手術療法，薬物療法，放射線療法が行われる．悪性黒色腫の腫瘍細胞は放射線感受性が低いため，緩和目的以外では通常の放射線療法が行われることはなく，治療の中心は手術療法と薬物療法である．この稿では本邦における皮膚悪性黒色腫治療の現況と当科での治療経験，治療方針について述べる．

手術療法

遠隔転移を認めない悪性黒色腫に対する標準的な治療は，原発巣の拡大切除である．術前の原発巣や所属リンパ節の評価によっては，根治的リンパ節郭清術やセンチネルリンパ節生検術も行う．

Reprint requests to: Hiroki Fujikawa
Department of Dermatology,
Niigata University Medical and Dental Hospital,
1-757 Asahimachi-dori, Chuo-ku,
Niigata 951-8510, Japan.

別刷請求先：〒951-8510 新潟市中央区旭町通1-757
新潟大学大学院医歯学総合病院　皮膚科
藤川大基

1．原発巣の切除

原発巣に対しては適切な切除マージンでの拡大切除を行う．かつては3cmや5cmといったマージンでの広範囲切除も行われていたが，様々な臨床試験の結果などにより近年ではマージンは縮小傾向である．日本皮膚科学会の皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン[1]では，in situ病変では3～5mmマージン，腫瘍の厚さ（Tumor thickness: TT）が1mm以下の場合は1cmマージン，TTが1.01～2.0mmの場合は1～2cmマージン，TTが2.01mm以上の場合は2cmマージンが勧められている．深部のマージンについては明確な規定はなく，腫瘍の侵入の深さに応じて十分な範囲での切除を行う．

2．リンパ節郭清・センチネルリンパ節生検

術前検査で所属リンパ節に転移の所見がみられる場合には，原発巣の拡大切除とともに所属リンパ節郭清術を施行する．

所属リンパ節を含めて転移所見を認めず，TTが0.76mm以上あると考えられる場合などでは，センチネルリンパ節生検の施行を検討する．従来はセンチネルリンパ節生検を施行して，病理学的に転移が陽性の場合はその所属リンパ節の郭清術が行われてきた．最近，海外においてセンチネルリンパ節転移陽性の悪性黒色腫を対象に，即時リンパ節郭清を行う群とエコーでリンパ節の評価を続ける経過観察群とで無作為化比較試験が行われ，悪性黒色腫特異的生存期間に関して，即時リンパ節郭清によるその延長は示されなかった[2]．有害事象は即時郭清群で有意に多かった．この結果から，今後センチネルリンパ節転移陽性の悪性黒色腫に対して，即時リンパ節郭清は行われなくなる可能性がある．ただし，この臨床試験は白色人種を対象にしたものであり，前述の通り人種間で病型の頻度が異なることや，術後フォローの方法の違いなどから，本邦において結果がそのまま当てはまるとは限らず，注意が必要である．

当科でも，以前は術中迅速病理検査でセンチネルリンパ節に転移陽性の場合は即時郭清術を行っていた．現在では即時郭清は行わず，術後に永久病理標本結果を確認して，センチネルリンパ節に転移陽性であった場合は患者に病状説明を行い，相談の上，リンパ節郭清術を施行するか決定する方針としている．

薬物療法

切除不能や再発の悪性黒色腫に対しては薬物療法が施行される．長年にわたり，ダカルバジンを中心とした化学療法が行われてきたが，効果は非常に限定的であった．2011年に米国で，初の免疫チェックポイント阻害薬であるイピリムマブが承認された．また，同年には分子標的薬のベムラフェニブも承認され，その後も新薬の承認が相次いでいる．本邦でも2014年に免疫チェックポイント阻害薬の一つである抗PD-1抗体のニボルマブが世界で初めて承認された．そして，米国で承認されていた薬剤の承認が続き，同年にベムラフェニブ，2015年にイピリムマブ，2016年に分子標的薬のダブラフェニブとトラメチニブの併用療法と抗PD-1抗体のペンブロリズマブが承認された．2018年にはニボルマブとイピリムマブの併用療法も国内で初めて承認された．また，ニボルマブ，ペンブロリズマブとダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法が術後補助療法としてもそれぞれ承認された．

1．免疫チェックポイント阻害薬

免疫チェックポイント阻害薬は，T細胞上に発現しT細胞の機能を負に制御する免疫チェックポイント分子であるPD-1，CTLA-4やそのリガンドであるPD-L1などに結合し，免疫抑制シグナルの伝達を阻害することで，T細胞の活性化抑制を解除し，抗腫瘍効果を発揮させる薬剤である．本邦では現在，悪性黒色腫に対して抗PD-1抗体のニボルマブとペンブロリズマブ，抗CTLA-4抗体のイピリムマブの3剤が使用可能であり，切除不能例に対してはそれぞれの単剤療法とニボルマブとイピリムマブの併用療法が承認されている．また，術後補助療法としてはニボルマブとペンブロリズマブの単剤療法が承認されて

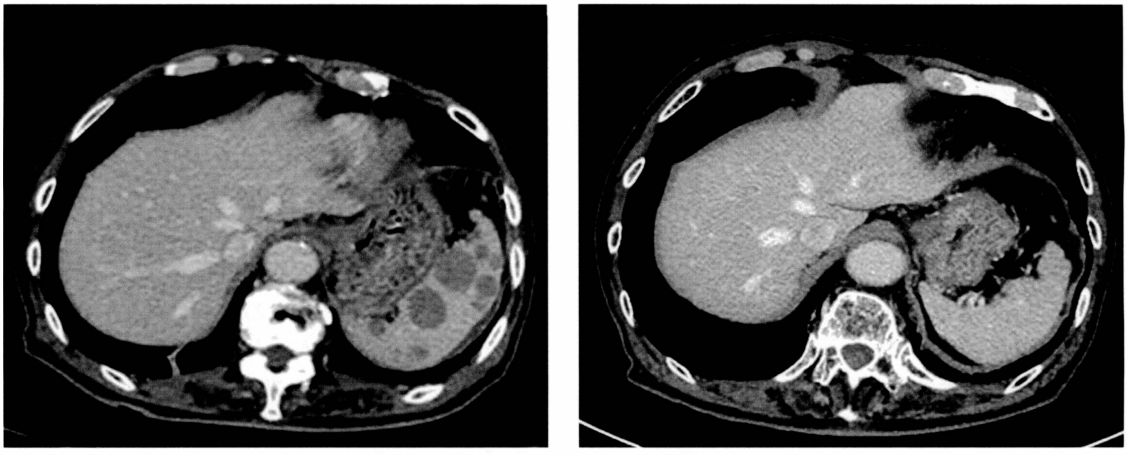


図1　79歳男性，右踵原発の末端黒子型悪性黒色腫．初診時右鼠径リンパ節腫大もあり，原発巣の拡大切除と右鼠径リンパ節郭清術を施行した．術後3ヶ月で脾転移が出現したためニボルマブの投与を行った．左）ニボルマブ開始前のCT所見．脾転移を認める．右）ニボルマブ開始1年9か月後．脾臓の転移巣は消失している．

いる．免疫チェックポイント阻害薬の独特な副作用として免疫関連有害事象（immune-related adverse events: irAE）がある．主に過剰な自己免疫反応によるもので，様々な臓器に出現する．免疫チェックポイント阻害薬の投与時はirAEのコントロールも非常に重要である．

当科では現在までに免疫チェックポイント阻害薬による治療を延べ十数例に行い，非常に有効であった症例もみられた（**図1**）が，全く効果のない症例や，肺障害のirAEで投与継続が不可能な症例もあった．

2．分子標的薬

悪性黒色腫の増殖に重要なシグナル伝達経路としてMAPK（Mitogen-activated protein kinase）経路が知られている．BRAFはMAPK経路の構成因子の一つで，BRAFに変異が起こると経路が異常に活性化され腫瘍増殖に関与すると考えられている．日本人患者におけるBRAF変異率は25-30%とされている[3]．変異したBRAFを阻害し，シグナル伝達経路を抑制するのがBRAF阻害薬である．本邦では*BRAF*遺伝子変異を有する切除不能悪性黒色腫に対してBRAF阻害薬のベムラフェニブが使用可能である．BRAF阻害薬の大きな問題点として耐性の発生があるが，それを克服するためMAPK経路でBRAFの下流に位置するMEKに対する阻害薬の併用も行われており，BRAF阻害薬のダブラフェニブとMEK阻害薬のトラメチニブの併用療法も*BRAF*遺伝子変異を有する悪性黒色腫の切除不能例に対してと，術後補助療法として承認されている．

当科ではBRAF変異陽性，表在拡大型悪性黒色腫術後の多発転移に対してベムラフェニブを投与したところ，重度の皮膚障害の有害事象が出現した症例を経験した[4]．その後同症例にダブラフェニブ，トラメチニブ併用療法を行い，投与直後から全身倦怠感などの自覚症状の劇的な改善を認め，画像所見や検査所見も改善傾向であった．大きな有害事象もなく投与を継続したが，半年後には薬剤耐性による腫瘍の再増大がみられ病勢進行となってしまった．

参考文献

1）土田哲也，他：皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン第2版．日皮会誌125: 5-75, 2015.

2）Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, et al: Completion dissection or observation for sentinel-node metastasis in melanoma. N Engl J Med 376: 2211-2222, 2017.

3）Ashida A, Uhara H, Kiniwa Y, et al: Assessment of BRAF and KIT mutations in Japanese melanoma patients. J Dermatol Sci 66: 240-242, 2012.

4）Ansai O, Fujikawa H, Shimomura Y and Abe R: Case of severe acneiform eruptions associated with the BRAF inhibitor vemurafenib. J Dermatol. 2017; 44(3): e15-e16.

3　乾癬治療アップデート

藤本　篤[1]，**阿部理一郎**[2]

[1] 新潟大学医歯学総合病院　皮膚科

[2] 新潟大学医歯学総合研究科

分子細胞医学専攻細胞機能講座　皮膚科学分野

Psoriasis Treatment Update

Atsushi Fujimoto[1] **and Riichiro Abe**[2]

[1] *Department of Dermatology, Niigata University Medical and Dental Hospital*

[2] *Division of Dermatology, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences*

要　旨

乾癬治療の選択肢はこの数年で急増し，現在も複数の新規治療薬の開発が進行中である．生物学的製剤は，既存治療抵抗性の重症乾癬皮疹のコントロールや乾癬性関節炎の症状抑制を可能にし，乾癬治療に大きなパラダイムシフトをもたらした．この他にも，配合外用剤，ステロイドシャンプー，新規内服薬であるPDE4阻害薬の登場などにより，乾癬患者のアンメット・メディカル・ニーズ（Unmet Medical Needs）はさらに充足されつつある．

本項では最近アップデートされた乾癬治療を中心にその特徴や使用上の注意点などを述べたい．

キーワード：psoriasis，乾癬，biologics，生物学的製剤

乾癬治療の概略～乾癬治療のピラミッド計画～

乾癬の主な治療には，1）外用療法，2）光線療法，3）内服療法，4）生物学的製剤がある[1]．これらを選択肢として患者に提案し，共有意思決定（SDM：Shared decision making）に役立てるために飯塚により提案されたのが，乾癬治療のピラミッド計画である[2]．必ずしもピラミッドの上位に位置するものが優れた治療であるという意味ではなく，あくまで治療の選択肢を患者にもれなく提案することを目的として考案されたものである．しかしながら，大枠では治療を考慮する順に下層

Reprint requests to: Atsushi Fujimoto
Division of Dermatology,
Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences,
1-757 Asahimachi-dori, Chuo-ku,
Niigata 951-8510, Japan.

別刷請求先：〒951-8510　新潟市中央区旭町通1-757
新潟医学部皮膚科学教室
藤本　篤