

皮膚がん治療の進歩

国立がん研究センター中央病院皮膚腫瘍科長

山崎 直也

(聞き手 大西 真)

大西 山崎先生、皮膚がんの治療の進歩についてうかがいたと思います。

皮膚がんの代表、メラノーマ(写真参照)を中心にうかがいます。まずはメラノーマの日本の現状、どれぐらいの患者さんがいらっしゃるか、好発年齢、男女差、部位、そのあたりを少し教えていただけますか。

山崎 メラノーマは疫学的に非常に特徴のある腫瘍で、欧米の、特に白人の人たちと日本人、黄色人種のメラノーマでは特徴が随分違います。皮膚がん自体が、日本でこの10年間で2倍か、それ以上に増えているといわれていて、メラノーマの患者さんはだいたい1年間に1,500人ぐらいといわれていたのですが、今は3,000人ぐらい、新たにメラノーマになる方はそれぐらいかといわれています。

年齢は、いわゆるがん年齢よりもちょっと若く、30~40代に1回ピークがあります。男女差はほとんどありません。発生部位に特徴があります。

大西 よく足の裏といいますよね。

山崎 足の裏と、あと爪ですね。それを合わせて全体のほぼ半数、日本人のメラノーマのほぼ半数はそういう場所です。次は、白人と似ていますが、顔面など、日光に当たるところにもできます。そういう特徴があります。

大西 最近増加したというのは何か原因があるのですか。

山崎 若い年齢からできますが、日本人が高齢化していること。それから、紫外線の影響もあるし、これからお話しするメラノーマの治療の進歩があって、患者さんの集約とか掘り起こし、いろいろなところでばらばらに治療されていた方が、まとめられたために目につくようになったということもあると思っています。

大西 現場で診断するときに何かヒントはありますか。急に大きくなるなど、よくありますよね。

山崎 ほくろというには少しおかしいと思う色素性の皮膚腫瘍の肉眼的なチェックポイントとして、まず、大きさが6mmを境にして7mmを超えて大き

くなっていくもの、形がいびつで左右非対称なもの、輪郭がぎざぎざしていたりぼやけたりしているもの、色がまだらなもの、急に大きくなったり盛り上がったりするもの、おおむねこのような特徴をとらえるとよいと思います。

大西 そうしますと、その後、皮膚科の専門医にお願いした場合は、どうやって詰めていくのですか。バイオプシーはいかがですか。

山崎 かつてバイオプシーは禁忌といわれたこともありましたが、治療方針を立てるのに、メラノーマの場合は原発巣の実際の厚さ、実測した厚さによって手術の大きさが決まるので、現在では全摘生検はむしろ必要な場合も増えています。

ただ、バイオプシーをしないですら、それはそれで患者さんの負担は少ないわけです。最近是一般の皮膚科の医師たちに、ダーモスコピーという特殊な拡大鏡で診断する方法が行き渡ってきました。ダーモスコピーでわかる所見のうち一番特徴的なのは、手のひらや足の裏のような指紋がはっきりしていたり、産毛の生えていないところで、ほくろはメラニン色素が指紋の溝の部分に分布していて黒いのですが、メラノーマでは逆に指紋の丘の部分が黒いのです。これはずいぶんわかりやすく役に立つ所見です。

大西 治療法としてはまず切除ということになりますか。

写真 足底に発生した メラノーマ（悪性黒色腫）



山崎 そうですね。切除できるものは切除。そして、乳がんと同じように、センチネルリンパ節生検によってリンパ節の状態を調べる。まずはそういう手術になります。

大西 例えば転移といいますと、どういったところに来るのでしょうか。

山崎 皮膚がんの一種なので、皮膚やリンパ節が多いですが、内臓でいうと、肺、肝臓、脳、骨の順です。

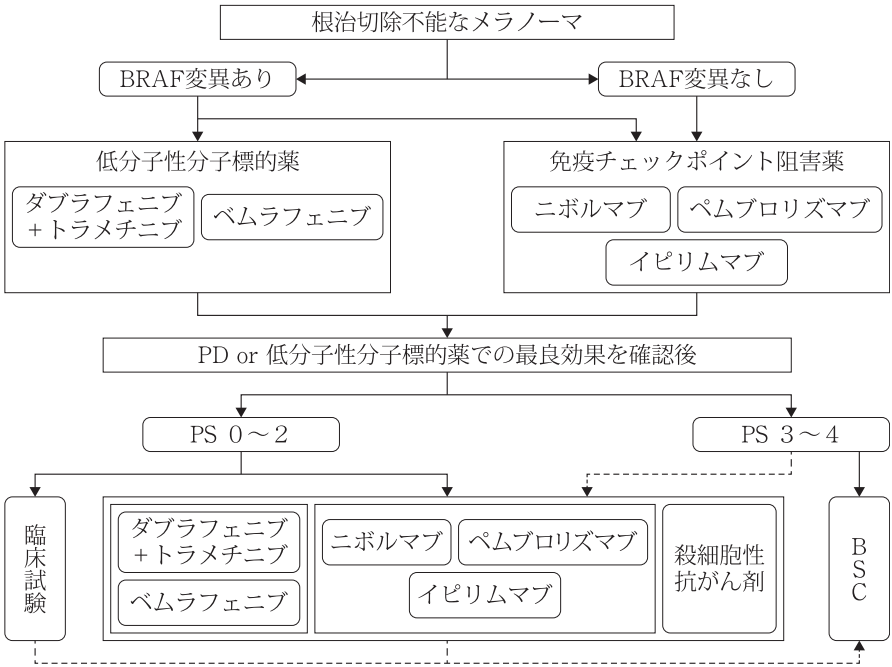
大西 最近いろいろな治療薬が進歩していると思いますが、そういう治療薬の適応というのは、再発症例などありますか。

山崎 薬物治療の適応になるのは再発症例、進行例、切除不能例ということになります。

大西 ざっくりと、どういう種類の薬が最近注目されているのでしょうか。

山崎 メラノーマの薬は40年近く、1種類の抗がん薬、ダカルバジンという抗がん薬しかなかったのですが、海

図



メラノーマ薬物療法の手引 version 1.2017. (日本皮膚悪性腫瘍学会)

外では2011年、日本では2014年からはらっと治療法が変わり、今大きく2本立ての系統の治療がどんどん進歩しています。一つは新しい免疫療法、免疫チェックポイント阻害薬というものです。もう一つは遺伝子変異を見つけて治療するBRAF阻害薬、分子標的薬ですが、その2本立てです。

大西 それでは、最初の免疫チェックポイント阻害薬について少し詳しく教えていただけますか。

山崎 メラノーマは以前から免疫療法の効く腫瘍として知られており、主要なターゲットだったのです。ただ、今までの免疫療法は思ったほどうまくいなくて、免疫チェックポイント阻害薬が本当に治療を変えたということになります。

まず一つは抗PD-1抗体、ニボルマブ、オプジーボのことですが、非常に高価なものとして社会的な問題にもなっています。この薬が出たことによっ

て急激に治療が進歩しました。がん細胞によって抑えられていた自分の免疫力、いわゆるT細胞の攻撃力を元に戻す、また高めるという薬です。T細胞にはブレーキとアクセルがあって、アクセルを踏んで全速力でがんに向かってくる。ただし、ブレーキもあるので、がん細胞がT細胞のブレーキを踏んでしまうのを、踏まれないようにブレーキにカバーすることで、T細胞が攻撃力だけ、アクセルだけを踏んでがん細胞を攻撃し続けるようになる。働きとしてはそのようにわかりやすく説明されています。

大西 かなり画期的な薬なのですね。

山崎 そうですね。

大西 どの程度効くものなのでしょうか。

山崎 だいたい無治療のメラノーマの方で奏効率が4割ぐらい、既治療の方で3割ぐらいといわれています。また、日本人はそれより少し落ちるかといわれています。ただし、まず3カ月、じっくり使しましょう。その後、治療を続け2年間経って効いている方はそのままずっと効くのではないかと思います。Long tailという生存曲線の特徴ですね。生存曲線がだんだん落ちていくことなしにそのままずっと効くので、長期生存が得られることが特徴になると思います。

大西 かなり長生きするケースも出てきているのですね。

山崎 そうですね。抗PD-1抗体の前に、アメリカでは抗CTLA4抗体、イピリムマブが画期的なものとして開発され、これを使用して2年たって生存している方はだいたい22%です。その方たちは10年経っても、ほぼ生存しているということが、複数の臨床試験で示されました。

大西 それは抑えているという感じなのですか。あるいは、治癒させていく感じですか。

山崎 腫瘍が消えてなくなるわけではないので、担がん状態でも元気でいられるということになり、抑えているのだと思います。

大西 もう一つの柱である分子標的薬について教えていただけますか。

山崎 メラノーマの場合は、BRAFという遺伝子変異がある方に対して、まずBRAF阻害薬ができました。ただ、BRAF遺伝子変異がある方は日本人のおよそ25~30%と少ないのです。欧米では、白人の方はその倍ぐらいの頻度であります。BRAF遺伝子変異のある方に、その部分に対して効くようにつくられたのがBRAF阻害薬、まずベムラフェニブが承認されました。日本ではベムラフェニブの次にダブラフェニブも使えるようになっていきます。

ただし、BRAF阻害薬には免疫チェックポイント阻害薬と違う効き目の特徴があって、投与を始めたときにもすごい勢いで効くのです。奏効率が

高く、切れ味がとてもよくて、腫瘍がしゅっと小さくなります。ただし、BRAF阻害薬単独ではだいたい効き目の持続が6カ月ぐらいといわれていて、その効き目を延ばすために現在はMEK阻害薬、ダブルフェニブに対しては、トラメチニブというMEK阻害薬を合わせることで、効き目が長くなるよう工夫されています。

大西 先ほどの免疫チェックポイント阻害薬との使い分けはどうしたらいいでしょうか。

山崎 まず遺伝子変異がある方が少ないので、過半数の方が免疫チェックポイント阻害薬を使われると思うのですが、BRAF遺伝子変異がある場合には、腫瘍の量が多い、また進行が早い、症状があるというような方は、切れ味がいいので、まず分子標的薬から使います。ただし、効果が落ちる、効き目が切れるかもしれないことを考えて、次にどう免疫チェックポイント阻害薬に切り替えていくかが戦略的に必要です。そういうことを考えながら使い始めるのです。

大西 最後に副作用のことについてうかがいたいのですが。

山崎 特に免疫チェックポイント阻害薬の免疫に関連する自己免疫性の副

作用は、我々がまだ慣れていないものなので注意が必要です。代表的なのは6つです。まず点滴を始めたときのinfusion reaction、それから間質性肺炎、肝障害、下痢・大腸炎、皮膚障害、甲状腺機能とか下垂体機能低下を代表とする内分泌異常、こういったものです。

ただし、あらゆるところに副作用が出るので、例えば劇症1型糖尿病であるとか、重症筋無力症であるとか、まれではありますが、気がつかないと命にかかわるような副作用もあります。そういうことがだんだんわかってきました。

大西 かなり多彩な副作用が出るのですね。もう一つの分子標的薬はどうでしょうか。

山崎 BRAF阻害薬で一番困るのは有棘細胞がんという皮膚がんができる副作用があることです。BRAF阻害薬単独で使うと皮膚がんができる。白人では頻度が高いもので2割ぐらいの人にできるという報告もあります。この副作用はMEK阻害薬を併用することで克服されました。あとは、筋肉痛や関節炎、皮疹など、こちらも含めての治療薬と違う多彩な副作用があります。

大西 ありがとうございます。