

特 集

最近の癌治療

— 遺伝子治療, 分子標的治療, ロボット手術などを含む —

皮膚悪性腫瘍の診断と最近の治療

獨協医科大学 皮膚科学

金子 ゆき 鈴木 利宏 井川 健

はじめに

皮膚悪性腫瘍の発生頻度には著しい人種差がみられ、白人にはきわめて高頻度に生じるが、黒人での発生は少なく、黄色人種はその中間である。これは皮膚のメラニン色素量の多寡による日光紫外線への防御能の差異を反映するものであるとされている。しかし近年、生活様式、生活環境の変化や高齢化社会へ移行に伴い我が国でも皮膚悪性腫瘍患者数の増加が目立つようになった。当科で取り扱う皮膚悪性腫瘍は悪性黒色腫をはじめとして有棘細胞癌や基底細胞癌、各種希少癌など多岐にわたるが、その中でも近年新規薬剤が使用可能となり新たな治療戦略が可能となった悪性黒色腫、メルケル細胞癌、軟部肉腫に関して述べる。

1. 悪性黒色腫
(malignant melanoma, 以下 MM)

総 論

メラノサイト由来の悪性腫瘍であり、リンパ行性や血行性に転移しやすく、非常に悪性度が高い。日本人の年間推定発生患者数は1500~2000人前後(人口10万人あたり約1.5~2人)であり、欧米人の人口10万人あたり約15~20人と比較すると少数ではあるものの発生数は増加傾向にある¹⁾。遠隔転移のある病期IVの進行期MMの5年生存率は欧米でも本邦でも9~13%²⁾とされており、極めて予後不良と言える。一方、腫瘍の厚さが2mm以下でリンパ節転移の無い病期Iであれば90%以上と高い生存率を示し、早期発見によって予後の改善が期待できる疾患でもある。

通常は①表在拡大型(superficial spreading melanoma: SSM)、②末端黒子型(acral lentiginous melanoma: ALM)、③悪性黒子型(lentigo maligna melanoma: LMM)、④結節型(nodular melanoma: NM)の4病型(Clark分類)に分類される。日本人の場合、43%

はALMとして発症する³⁾。臨床像は非常に多彩で、色調も様々であるため診断の難しい症例も少なくない。鑑別疾患には黒色調を呈する良性腫瘍として色素性母斑、青色母斑、脂漏性角化症、エクリン汗孔腫、被角血管腫、血腫などが挙げられ、悪性腫瘍としては基底細胞癌、ポーエン病、乳房外バジェット病、エクリン汗孔癌などが挙げられる。一方、無色素性・乏色素性のMMも存在することから、毛細血管拡張性肉芽腫、エクリン汗孔腫、有棘細胞癌、基底細胞癌、エクリン汗孔癌、メルケル細胞癌、皮膚原発軟部肉腫、悪性リンパ腫、転移性皮膚腫瘍など必ずしも黒色調を呈さない疾患も鑑別となる。

ダーモスコピー

ダーモスコピー(dermoscopy)とは、皮膚病変の観察の際にエコーゼリーを塗布して皮膚表層の光の乱反射を防止し、白色LEDなどの明るい光源で病変を照らしながら10~30倍程度に拡大して皮膚病変を観察する器械である。通常肉眼的観察やルーベ像では、角層の凹凸や鱗屑により光の乱反射が多いため皮膚表層しか観察できないが、ダーモスコピーでは角層の凹凸による空隙を満たして光学均一性を高めるため、表皮内のみならず真皮上層までの色素分布を透過させ拡大することにより肉眼では観察できない様々な所見を観察することが出来る。本邦でMMの発生頻度が最も高い掌蹠においては、早期の段階での感度が86%、特異度が99%と報告されており⁴⁾、診療ガイドラインにおける早期診断の推奨度でもAとされており⁵⁾大変有用な検査法と言える。

ダーモスコピーによる色素性病変の診断手順については、これまでABCD法⁶⁾、7-point checklist⁷⁾、Menzies法⁸⁾、2段階診断法⁹⁾など様々な方法が提唱されている。

ABCD法を例にとると、A: asymmetry(左右非対称の病変)、B: border irregularity(不規則な外形 境界不

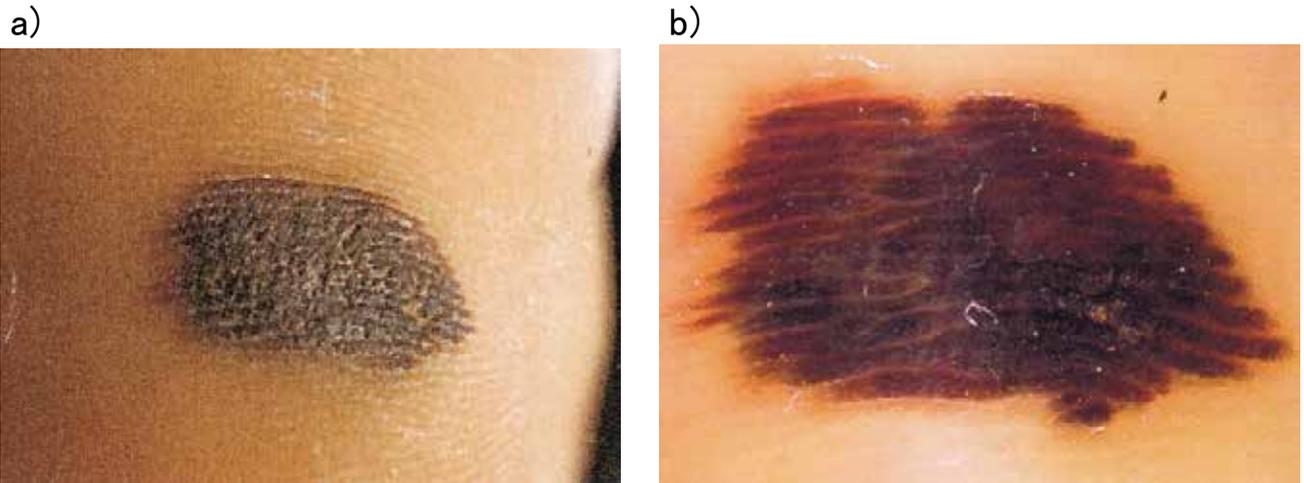


図1 掌蹠悪性黒色腫の1例

- a) 臨床所見。
 b) ダーモスコピーでの観察所見：皮丘優位の色素増強 (parallel ridge pattern) が見られる。

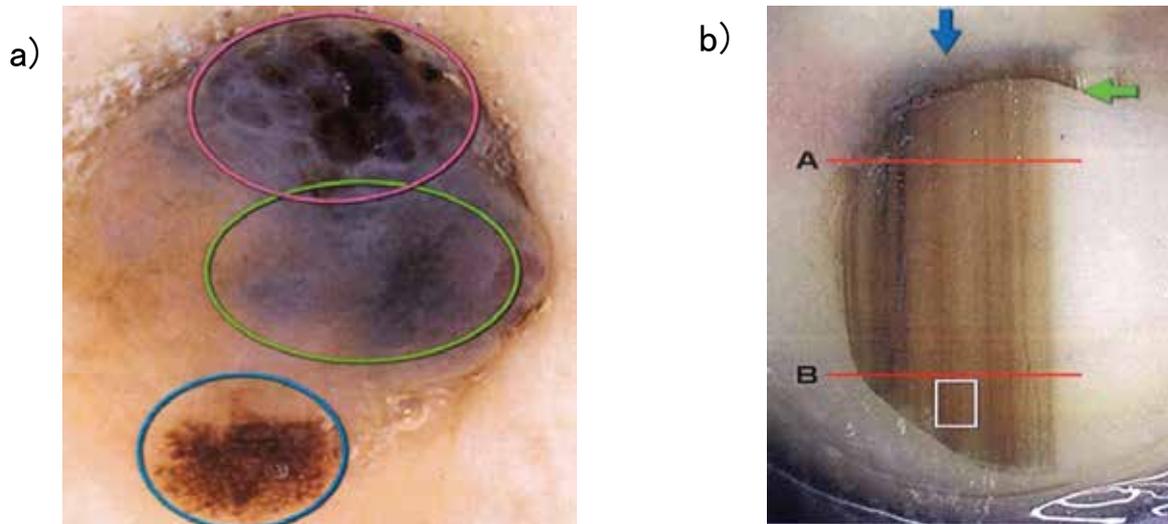


図2

- a) 生毛部の悪性黒色腫 ダーモスコピー所見：下方には非定型色素ネットワーク，中央部には青白色ベール，上方には不規則色素小球が見られる。
 b) 爪甲の悪性黒色腫 ダーモスコピー所見：色素線条の太さや間隔が不揃いで，褐色から黒色まで様々な色調の線で構成され (A, B 線部)，micro-Hutchinson 徴候と呼ばれる爪上皮の着色が見られる (矢印部)。

鮮明)，C：color variegation (多彩な色調)，D：diameter enlargement (直径が6mmを超える)，E：evolving lesions (形状の変化) といった所見に該当する場合，病変がMMである可能性は高くなるため鑑別は必須となる。

また，掌蹠，有毛部，粘膜部，爪部など発症部位が異なるとMMに特徴的とされる所見もそれぞれ異なる。掌蹠の場合，皮丘優位の色素増強 (parallel ridge pattern) はMMを示唆する非常に有用な所見である (図

1-a,b)。生毛部の場合は非定型色素ネットワークや青白色ベール，不規則色素小球などが有用な所見となる。(図2-a)

爪甲の場合は，色素線条の太さや間隔が不揃いで，褐色から黒色まで様々な色調の線で構成され，平行性が保たれていない場合や，micro-Hutchinson 徴候と呼ばれる爪上皮の着色が見られた場合にはMMを念頭におく必要がある (図2-b)。LMMの早期病変は悪性黒子と呼ばれる色素斑で，主に高齢者の顔面に好発するが，良性

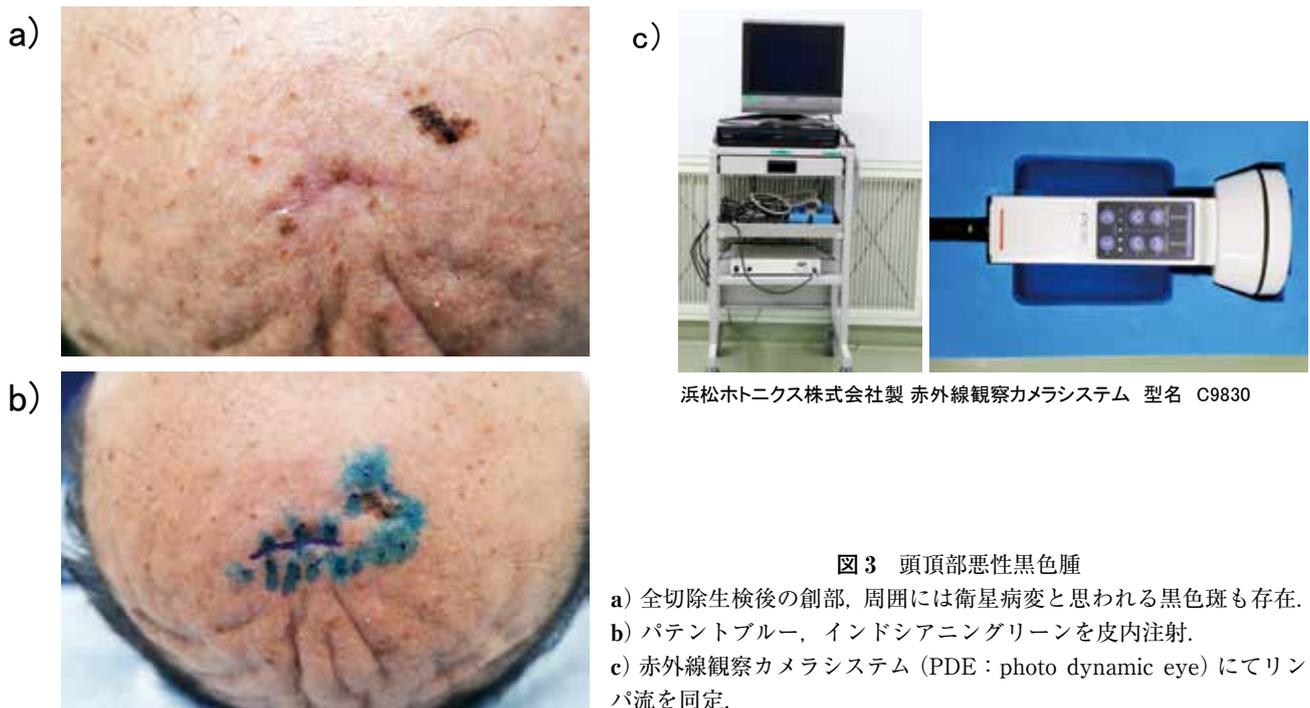


図3 頭頂部悪性黒色腫

- a) 全切除生検後の創部，周囲には衛星病変と思われる黒色斑も存在。
 b) パテントブルー，インドシアニングリーンを皮内注射。
 c) 赤外線観察カメラシステム (PDE：photo dynamic eye) にてリンパ流を同定。

の日光黒子も高頻度に見られるため，両者の鑑別は重要となる。悪性黒子のダーモスコピー所見としては，毛孔の非対称性着色，暗色菱形構造，灰青色小球，小点などがあり，これらの所見は比較的診断特異性が高いとされている¹⁰⁾。しかし，日光黒子で見られる虫食い状境界や指紋様構造といった所見は悪性黒子にも認められることがあるため，診断特異性は低いとされている¹⁰⁾。この場合は臨床像との比較も含めて生検などの必要性を吟味することが必要となる。

治療・センチネルリンパ節生検

MMの診断となった場合，治療の主体は外科的切除である。原発巣の切除マージンは原発巣の厚さが1mm以下で3-5mm，2mm以下で1cm程度，2mmを超えるものでも2cm程度で十分であるとされており⁵⁾，3cmを超えるマージンは現在推奨されていないが，衛星病巣が多発している場合など症例によっては3cm以上のマージンを要する場合もあり，マージンは各々の施設間規定に基づいて設定される。また，境界が不明瞭なALMの場合は，ダーモスコピーでの詳細な観察でも境界がはっきりしないこともあり，広めにマージンをとる必要があることがある。明らかな所属リンパ節の腫大が認められない場合でも病期Ib以上(腫瘍の厚さは1mm未満であるが潰瘍形成を伴う，または腫瘍の厚さが1~2mmで潰瘍形成は伴わない)ではセンチネルリンパ節生検(sentinel lymph node biopsy：SLNB)を行うこと

が推奨されている⁵⁾。センチネルリンパ節(sentinel lymph node：SLN)は原発巣からのリンパ流が最初に到達するリンパ節と定義され¹¹⁾，その領域リンパ節の中で最も早期に転移する可能性の高いリンパ節である。SLNBによって転移が陽性であった患者に所属リンパ節郭清を行い，その他の患者への不要な外科的侵襲を避けることができる。MD Anderson 癌センターのデータによれば，SLNの転移陽性率は原発腫瘍の厚さが1.5mm以下で4.8%，1.5mm~4mmで19.2%，4mm以上で34.4%とされており，顕微鏡的転移の陽性率は原発腫瘍の厚さに比例して上昇するとされている¹²⁾。SLN同定法には色素法，蛍光法，radioisotope (RI)法の3法があるが，それぞれに利点と欠点があるため施行法は施設ごとに異なっている。色素法はパテントブルー，イソスルフアンブルー，インドシアニングリーン，インジコカルミンなどの色素を原発腫瘍周囲の皮内に注入し，肉眼的に色素に染まったリンパ流を同定し，SLNとして摘出する方法である。色素注入からSLNを同定するまでの時間は比較的短時間に限られており，リンパ管を損傷した場合にはリンパ流の同定が困難となることがあるため，技術的難易度としては高度となる。蛍光法は生体内に注入したインドシアニングリーンに赤外線を当てると発光することを利用し，赤外線カメラを用いて映像化しSLNを同定する方法である(図3)。色素法とは異なりリンパ流とSLNをリアルタイムで直視下に確認できるため，手術範囲確定の一助となる。当院では上記の色素

法および蛍光法の2法を組み合わせることでSLN 同定率の向上を図っている。RI法はアイソトープ粒子を用いたSLN同定法であり、放射性テクネシウム (99m-technetium: 99mTc) でラベルされたアイソトープを用いる。SLNに集積したhot spotを術前シンチグラフィあるいは術中に小型ガンマ線検出装置(γプローブ)を用いて検索する方法である。SLNBは原発巣の部位によって同定率に差が生じることの多い手技である。MMはその約1/3が足底または趾爪から発生するため、鼠径リンパ節が所属リンパ節となる頻度が高いが、足からのリンパ流がほぼ大伏在静脈に沿っていることや、鼠径部でのリンパ節の分布が平面的であることから、SLNを同定することは比較的容易とされている¹³⁾。しかし、腋窩や頸部が所属リンパ節となる症例では、解剖学的なリンパ流の複雑さゆえに極端に同定率は低下する。症例によってはリンパ流を考慮して原発巣から所属リンパ節までのリンパ管を含む皮膚および皮下脂肪織を一塊として切除するsubtotalintegumentectomyを施行する施設も一部存在する⁵⁾。

薬物療法

根治的切除が不能な場合や遠隔転移を有するMMに対しては全身化学療法が必要となる。これまで進行期MMに対する薬物療法はダカルバジンを中心とした化学療法が主流であったが、奏効率は10~20%に留まり、完全奏効率は5%、長期完全奏効率においては2%以下に過ぎなかった。また、MMは放射線に対する感受性も高いとは言えず、放射線治療単独、もしくは化学療法との併用で満足のいく治療効果を得られることは少なかった¹⁴⁾。しかし近年、免疫チェックポイント阻害薬と分子標的薬の登場によりその状況は飛躍的に進歩している。

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細胞表面にありT細胞の活性を抑制するシグナルを伝達するとされているprogrammed death receptor-1 (PD-1) や cytotoxic T-lymphocyte associated antigen-4 (CTLA-4) に結合することでそのシグナル伝達を阻害し、T細胞を活性化させることで抗腫瘍効果を発揮する¹⁵⁾。PD-1とそのリガンドのPD-L1、およびCTLA-4の3つが現在製品化されており、本邦ではPD-1に結合するニボルマブ(オプジーボ[®])とパンプロリズマブ(キイトルーダ[®])、CTLA-4に結合するイピリムマブ(ヤーボイ[®])が使用可能である。

a) 抗CTLA-4抗体

免疫チェックポイント阻害薬として最初に開発されたのが抗CTLA-4抗体であるイピリムマブである。CTLA-4は主に樹状細胞に発現しているB7-1 (CD80) およびB7-2 (CD-86) と結合することで、T細胞に負のシグナルを伝達する¹⁶⁾。これにより過剰な免疫反応を制御する一方で、腫瘍免疫も抑制するため、このCTLA-4にブレーキをかけることで抗腫瘍効果を図る。イピリムマブとgp100ペプチドワクチンとを組み合わせた第Ⅲ相試験¹⁷⁾では単一の分子標的薬として優れた成績を残し、我が国では2015年より使用可能となった。しかし、イピリムマブ単剤による効果はその後承認されたニボルマブなどの抗PD-1抗体と比較して高いとはいえず、また副作用として様々な自己免疫疾患が生じる免疫関連有害事象(irAE: immune-related Adverse Events)の出現率が高いため¹⁸⁾、第一選択として単剤で用いられることは現在ではほとんどなくなっている。

b) 抗PD-1抗体

PD-1はT細胞などに負のシグナルを伝達する我が国で発見された分子であり、そのリガンドとして主にPD-L1が知られている¹⁹⁾。PD-L1は主に樹状細胞に発現するが、腫瘍細胞にも発現することがあり、その場合は抗PD-1抗体が効きやすいとされている¹⁹⁾。2014年に本邦で初めて登場したのがニボルマブであり、その後パンプロリズマブが登場した。それぞれダカルバジン、イピリムマブと比較した第Ⅲ相試験において有害事象の発現頻度に差はないが、より高い抗腫瘍効果を発揮した²⁰⁾。抗PD-1抗体は、従来の抗腫瘍剤や抗CTLA-4抗体のよりもMMに対する治療効果は明らかに高く、さらに副作用の出現頻度も同等かやや低い¹⁹⁾。このため後述するBRAF変異陰性で分子標的薬が使用不可である根治不能のMMに対しては第一選択として多くの症例に用いられている。さらにこの2剤は術後補助療法としても有効であることが示されており¹⁹⁾、急速にその使用例は増加しつつある。しかし、ダカルバジンなどの抗腫瘍剤と比較して免疫関連の有害事象(間質性肺炎、重症筋無力症、下痢や大腸炎、肝機能障害、I型糖尿病、下垂体炎、甲状腺機能低下症、副腎機能不全、神経障害、腎障害、脳炎、中毒性表皮壊死症、静脈血栓塞栓症、infusion reactionなど)が生じる可能性があり¹⁸⁾、これまで以上に多診療科に渡る診療連携体制が不可欠となる。

c) 抗PD-1抗体と抗CTLA-4抗体の併用療法

抗PD-1抗体は従来のダカルバジンと比較して高い奏

効率とされているが、それでもその奏効率は40%程度に留まるのが現状である¹⁴⁾。抗PD-1抗体の治療効果を高めるために現在様々な治療法との併用が試されているが、現時点で最も効果が確立しているのが抗PD-1抗体と抗CTLA-4抗体の併用療法である²¹⁾。ニボルマブとイピリムマブの併用療法に関する第Ⅲ相試験では、ニボルマブ単剤群、イピリムマブ単剤群と比較して併用群で生存期間の延長がみられた²²⁾。また、PD-L1陽性の場合、無増悪生存期間は併用群、ニボルマブ単剤群で差はみられなかったが、PD-L1陰性の場合には奏効率、無増悪生存期間ともに併用群が優れていた²²⁾。しかし、grade3以上の有害事象の発現頻度は、ニボルマブ単剤群が16.3%であったのに対して併用群では55%と極めて高率に見られた²²⁾。従って腫瘍細胞がPD-L1陰性の場合に特に併用療法が有効であると考えられるが、grade3以上の有害事象の発現頻度も高率となるため、治療適応に対し慎重な検討が必要となる。

(2) 分子標的薬

分子標的薬はMMにおいて変異が見られる分子や活性が高まっている分子を特異的に阻害することで抗腫瘍効果を発揮する²³⁾。MMの遺伝子変異としてはRASの下流に位置するBRAFやMEKが有名である。

a) BRAF 阻害薬

BRAF変異の中では600番目のバリンがグルタミンになるBRAF V600E変異が圧倒的に多く、この他にV600K、V600D、V600Rの変異も知られている²⁴⁾。BRAF変異の陽性率は本邦では30%程度と欧米と比較して約半分であり、さらに本邦で発症頻度の多いALMにおいては陽性率10%とさらに低値となるため²⁵⁾、奏効率や治療効果が高いにも関わらず、我が国においてその使用は限定的となることが多い。BRAFFV600E変異に対する分子標的薬として最初に製品化されたのがベムラフェニブ(ゼルボラフ[®])である。従来のダカルバジン群と比較した第Ⅲ相試験では、奏効率および無増悪生存期間、6カ月無増悪生存率でダカルバジン群よりも優れた成績を残した²⁴⁾。その後製品化されたダブラフェニブ(タフィンラー[®])やエンコラフェニブ(ピラフトビ[®])も臨床試験においてダカルバジン群と比較してベムラフェニブと同等の治療成績を取っている^{26,27)}。

b) MEK 阻害薬

BRAF阻害薬は奏効率が高く効果発現も速やかだが、半年程経過すると徐々に耐性が生じ、長期予後が低下する²⁵⁾。耐性発現のメカニズムとしては様々なものが知

られているが、その一つとして挙げられるのがBRAFよりも下流に変異が生じシグナルが増強することであり、MEKの変異が知られている²⁸⁾。本邦ではMEK阻害薬としてトラメチニブ(メキニスト[®])やビニメチニブ(メクトビ[®])が使用可能である。

c) BRAF 阻害薬と MEK 阻害薬の併用療法

上記の2剤を併用することで二重のシグナル伝達阻害を行うBRAF阻害薬+MEK阻害薬併用療法がBRAF変異陽性MMに対する現在の標準治療となっている²¹⁾。併用療法のうち最も早く導入されたのがダブラフェニブとトラメチニブの併用療法である。効果発現が早く、治療効果も高い一方で発熱を中心とする副作用が問題となった²⁵⁾。臨床試験において最も良い治療成績を残したのはエンコラフェニブとビニメチニブとの併用療法であり²⁷⁾、本邦でも2019年1月に承認された。これらの併用療法は術後補助療法としての治療効果も示されている²⁹⁾。

免疫チェックポイント阻害薬と分子標的薬の効果発現においては上述の通りそれぞれ特徴が異なっている。分子標的薬は奏効率が高く効果発現も速やかだが、徐々に耐性が出現し長期予後が低下する。これに対し免疫チェックポイント阻害薬は奏効率は分子標的薬に比べて低く効果発現までに時間がかかるが、効果が得られた症例ではその効果が長期間持続する傾向がある²⁵⁾。併用療法なども合わせると治療薬の選択肢は確実に増えており、特徴的な有害事象の発生に留意しつつ適切な治療選択が必要となる。

2. メルケル細胞癌

メルケル細胞癌はメルケル細胞への分化を示す悪性度の高い皮膚原発神経内分泌腫瘍である³⁰⁾。直近の皮膚悪性腫瘍全体の患者数と過去の統計における発症頻度を勘案すると、国内の患者数は100人前後と非常に稀な疾患であり、5年生存率は40%と皮膚悪性腫瘍の中でも予後不良の部類に入る³¹⁾。発症リスクとしては70歳以上の高齢者、紫外線暴露歴、AIDSや臓器移植後などの免疫抑制状態、後述するMCPyV感染などが挙げられている³²⁾。典型的な臨床像としては、高齢者の頭頸部に生じた淡紅色から暗紅色のドーム状の結節性病変であり、自覚症状は伴わないことが多い。皮膚原発の悪性腫瘍であるにもかかわらず外観上の特徴に乏しく、粉瘤といった頻度の高い皮膚良性腫瘍や内臓悪性腫瘍の皮膚転移との鑑別を要する³³⁾。病理組織所見としては、細胞質に乏しい好塩基性の小円形細胞が密に浸潤し、上皮細胞マーカーとして知られるサイトケラチン20(CK20)

が陽性となる³³⁾。また、肺小細胞癌の皮膚転移で陽性となるTTF-1はメルケル細胞癌においては陰性となり、両者の鑑別に有用である³⁴⁾。

ポリオーマウイルスとの関連

2008年にChang YとMoore PSらのグループがメルケル細胞癌の組織から新しいヒトポリオーマウイルスを発見した。このウイルスはメルケル細胞ポリオーマウイルス(Merkel cell polyomavirus : MCPyV)と命名された³⁵⁾。ポリオーマウイルスは哺乳動物に癌を引き起こすことが知られているが³⁶⁾、今日までに発見されている10種類のヒトポリオーマウイルスのうち、ヒト癌との明らかな関連が示されているのはMCPyVのみである³⁶⁾。MCPyVは正常皮膚微生物叢を形成するウイルスであり、血清学的には60~80%の成人が潜伏感染をしているとされている³⁷⁾。メルケル細胞癌症例のおおむね8割から検出されるが、MCPyVが関連しないメルケル細胞癌症例も一定の割合で存在するとされている³⁸⁾。

治療

治療の第一選択は腫瘍周囲の正常組織ごと一塊に切除する腫瘍広範切除が原則である。原発巣に関しては1~2cmの側方マージンおよび十分な皮下脂肪組織を含めた深部マージンを確保した上での拡大切除が必要とされる³⁹⁾。切除検体の病理組織において切除断端が近接している、もしくは陽性の場合、再手術が必要となるが、困難な場合は術後放射線療法も適応となる。所属リンパ節においては臨床的な腫大を認めない場合でも3分の1程度の患者に病理組織学的なリンパ節転移を認めたとする報告⁴⁰⁾があり、原発巣の切除時にSLNBを施行することや、実施できない場合には所属リンパ節領域への予防的放射線照射を行うことも提案されている³⁹⁾。しかしながらメルケル細胞癌の好発部位である頭頸部領域では、複雑なリンパ流を反映してSLNの偽陰性率が他部位と比較して高く、SLNB施行による病期診断の有益性や生命予後改善への寄与は明らかになっていない⁴⁰⁾。遠隔転移を有する場合や根治切除が不可能である場合は全身化学療法の適応となる。近年まではシスプラチンまたはカルボプラチン+エトポシドといった肺小細胞癌に準じた薬剤が用いられてきたが³⁹⁾、1次治療では50%程度の奏効率が期待できるものの、無増悪生存期間(PFS)中央値は3カ月に留まり、全生存期間(OS)は9.5カ月と予後不良である⁴¹⁾。メルケル細胞癌の発癌過程には免疫抑制とMCPyVの免疫回避作用が深く関与するとされており、治療には免疫抑制状態を解消することが重要なポイントになるとされてきた³³⁾。近年米国

では2017年3月に、わが国でも同年11月に抗PD-L1モノクローナル抗体であるアベルマブ(バベンチオ[®])がメルケル細胞癌を対象とした初の抗悪性腫瘍薬として薬事承認された。ニボルマブやペムブロリズマブといった他の免疫チェックポイント阻害薬と同様、活性化T細胞の抑制を解除し、腫瘍抗原特異的なT細胞の免疫応答を活性化することで抗腫瘍効果を発揮するとされている⁴²⁾。副作用に関しても他の抗PD-L1抗体薬と同様、間質性肺炎や肝機能障害、大腸炎、1型糖尿病、甲状腺機能異常、心筋炎、infusion reactionなどといった過度の免疫反応に起因すると考えられる副作用に注意が必要である⁴²⁾。化学療法の臨床試験成績との間接的な比較では、1年間のフォローアップにおいて化学療法では無増悪生存率が認められなかったのに対して、アベルマブでは約30%の無増悪生存率が得られたとする報告がある⁴²⁾。アベルマブはメルケル細胞癌に適応が認められた唯一の薬剤であり、高齢者に高頻度に発症し、進行例では治療に難渋することの多いメルケル細胞癌の新たな治療薬として、その効果が期待されている。

3. 軟部肉腫

軟部肉腫は骨格筋組織、平滑筋組織、脂肪組織、線維性組織、血管、末梢神経など全身の軟部組織から発生する悪性腫瘍の総称であり、新規患者数は年間約1500人と非常に稀な疾患である⁴³⁾。発生組織が多様であることから良悪性合わせて100種類以上、うち悪性腫瘍は40種類と多彩な組織型を示し、そのうち発生率が高いものとしては脂肪肉腫、粘液線維肉腫、平滑筋肉腫などが挙げられる⁴³⁾。悪性度が組織型によって異なることに加えて、四肢・表在体幹のみならず頭頸部や後腹膜・腹腔内・縦隔・子宮などの臓器にも広く発生するため、多診療科にわたる集学的アプローチが必要となることがある。組織型は大きく分けて小円形細胞肉腫(ユウイング肉腫、横紋筋肉腫など)と非円形細胞肉腫(脂肪肉腫、粘液線維肉腫、平滑筋肉腫、滑膜肉腫など)に大別される⁴³⁾。小円形細胞肉腫は比較的若年齢で発症し、一般に化学療法や放射線治療が奏功するためこれらと外科切除を組み合わせた治療によって治療成績は向上してきた⁴⁴⁾。一方、非円形細胞肉腫は成人に多く発症し、一般に化学療法や放射線治療への反応性に乏しく、外科切除が治療の中心となる⁴⁴⁾。外科的切除は腫瘍周囲の正常組織ごと一塊に切除する腫瘍広範切除が原則である。部位によっては十分な広範切除縁を確保するのが困難な場合もあり、その際は局所に対する放射線照射や全身化学療法の併用が用いられることもある。高悪性度、深部発生、腫瘍径が5cmを超えるといった症例では再発ま

たは遠隔転移率が高く、予後不良とされている⁴⁴⁾。死亡原因のほとんどが肺をはじめとする臓器転移であることから、遠隔転移を制御しうる全身化学療法の併用に期待が持たれ、長年ドキソルビシンやイホスファミドをkey drugとした化学療法が行われ、切除単独に対しての優位性が示されている⁴⁵⁾。再発例、転移例においては長らく確立された治療薬剤は存在していなかったが、近年パゾパニブ(ヴォトリエン[®])、トラベクテジン(ヨンデリス[®])、エリブリン(ハラヴェン[®])の3剤が切除不能、再発転移軟部肉腫に対するsecond line以降の治療選択肢として相次いで承認された⁴⁶⁾。

パゾパニブは血管内皮細胞増殖因子受容体(VEGFR)、血小板由来増殖因子受容体(PDGFR)、幹細胞因子受容体(c-Kit)に対して阻害作用を有するマルチキナーゼ阻害薬である⁴⁷⁾。標的となるVEGF, PDGFは悪性軟部腫瘍の多くで発現し、悪性度、予後不良との関連が報告されており⁴⁸⁾、パゾパニブはこれらを阻害することにより血管新生を抑制し、腫瘍増殖抑制に働くとされている⁴⁷⁾。2008年より本邦を含む国際共同臨床試験(無作為化二重盲検プラセボ比較試験, PALETTE study)が開始され、アントラサイクリン系薬剤を含む前治療に対して増悪が認められた転移を有する軟部肉腫において無増悪生存期間をプラセボ群に比較して有意に延長した(4.6カ月 vs 1.6カ月, $p < 0.0001$)という報告がなされたが、全生存率では有意差は認められなかった(12.5カ月 vs 10.7カ月)⁴⁷⁾。

トラベクテジンはカリブ海産のホヤの一種であるEcteinascidia turbinataから単離された3つのテトラヒドロイソキノリン環を有するアルカロイド化合物であり、DNAの副溝部分に結合しDNAを主溝側へ屈曲させることで抗腫瘍効果を示すとされている⁴⁶⁾。また、染色体転座陽性のヒト悪性骨軟部腫瘍細胞で認められる融合蛋白質をはじめとする様々な転写因子機能を阻害することが報告されており、細胞増殖に関与する遺伝子群の転写制御を行うことが示唆されている⁴⁹⁾。トラベクテジンと前治療において使用可能な化学療法に無効又は不応となった、染色体転座が報告されている進行軟部肉腫に対する国内第Ⅱ相比較試験がベストサポータティブケア(BSC)を対照として行われ、無増悪生存期間を有意に延長し(5.6カ月 vs 0.9カ月, $p < 0.0001$)、また全生存率でも優れる傾向が認められた⁵⁰⁾。

エリブリンは神奈川県三浦半島の油壺で採取された海綿動物のクロイソカイメン(Halichondria okadai Kado-ta)から単離されたハリコンドリノBの合成誘導体である⁵¹⁾。チューブリン重合を阻害することにより正常な防水隊形成を妨げることで細胞分裂を停止させてアポト

ーシスを誘導することにより抗腫瘍効果を発揮する⁵²⁾。さらに最近では腫瘍血管のリモデリングを誘導して腫瘍の血流循環に影響を及ぼすことも報告されている⁵³⁾。脂肪肉腫及び平滑筋肉腫の進行例に対して、ダカルバジン(対照)とした国際他施設共同第Ⅲ相試験において、全生存期間を有意に延長した(13.5カ月 vs 11.5カ月, $p = 0.0169$)と報告された。無増悪生存期間は有意差がなく(両群とも2.6カ月)、また奏効率も差がなかった(4% vs 5%)⁵⁴⁾。

上記の3剤にしても奏効率は高いとは決して言えず、治療選択肢は広まったとは言え依然進行軟部肉腫の治療成績は不良である。現在本邦でいくつかの臨床試験が進行中であり、これらの臨床試験を積み重ねることによってさらに進行軟部肉腫の治療選択肢が広がり、治療成績が改善していくことが期待される。

文 献

- 1) 高田 実: メラノーマ研究の最近の進歩. 信州医誌 **55**: 3-9, 2007.
- 2) 石原和之: 皮膚悪性腫瘍の統計 過去. Skin Cancer **22**: 209-216, 2008.
- 3) 藤澤康弘, 藤本 学: 悪性黒色腫全国統計調査. Skin Cancer **29**: 189-194, 2014.
- 4) Saida T, Miyazaki A, Oguchi S, et al: Significance of dermoscopic patterns in detecting malignant melanoma on acral volar skin: results of a multicenter study in Japan. Arch Dermatol **140**: 1233-1238, 2004.
- 5) 土田哲也, 古賀弘志, 宇原 久, 他: 皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン第2版. 日本皮膚科学会雑誌 **125**: 5-75, 2015.
- 6) Stolz W, Nachba F, Merkle T, et al: The ABCD rule of dermatoscopy: new practical method for early recognition of malignant melanoma. Eur J Dermatol **4**: 521-527, 1994.
- 7) Argenziano G, Fabbrocini G, Carli P, et al: Epiluminescence microscopy for the diagnosis of doubtful melanocytic skin lesions. Comparison of the ABCD rule of dermatoscopy and a new 7-point checklist based on pattern analysis. Arch Dermatol **134**: 1563-1570, 1998.
- 8) Menzies SW, Ingvar C, Crotty KA, et al: Frequency and morphologic characteristics of invasive melanomas lacking specific surface microscopic features. Arch Dermatol **132**: 1178-1182, 1996.
- 9) Argenziano G, Soyer HP, Giorgi V de, et al: Interac-

- tive Atlas of Dermoscopy (Book and CD-ROM), EDRA Medical Publishing and New Media, Milano, 2000.
- 10) 澤田美月：日光黒子と悪性黒子の基本的ダーモスコピー所見. 日本皮膚科学会雑誌 **125** : 1757-1761, 2015.
 - 11) Gershenwald JE, Thompson W, Mansfield PF, et al : Multi-institutional melanoma lymphatic mapping experience : the prognostic value of sentinel lymph node status in 612 stage I or II melanoma patients. J Clin Oncol **17** : 976-983, 1999.
 - 12) Cabanas RM : An approach for the treatment of penile carcinoma. Cancer **39** : 456-466, 1977.
 - 13) 山崎直也, 山本明史 : Sentinel node navigation surgeryの現況と展望 日本外科系連合学会誌 **2** : 153-159, 2002.
 - 14) Eigentler TK, Caroli UM, Radny P, et al : Palliative therapy of disseminated malignant melanoma : a systematic review of 41 randomised clinical trials. Lancet Oncol **4** : 748-759, 2003.
 - 15) Pardoll DM : The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. Nat Rev Cancer **12** : 252-264, 2012.
 - 16) 北野滋久 : CTLA-4分子の基礎と抗CTLA-4抗体の作用メカニズム 最新医学 **70** : 348-353, 2015.
 - 17) Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al : Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med **363** : 711-723, 2010.
 - 18) M. H. Pollack, A. Betof, H. Dearden : Safety of resuming anti-PD-1 in patients with immune-related adverse events (irAEs) during combined anti-CTLA-4 and anti-PD1 in metastatic melanoma. Ann Oncol **29** : 250-255, 2018.
 - 19) 玉田耕治 : PD-1分子の基礎と抗PD-1抗体の作用メカニズム. 最新医学 **70** : 354-359, 2015.
 - 20) Robert C, Schachter J, Long GV, et al : Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. N Engl J Med **372** : 2521- 2532, 2015.
 - 21) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ガイドライン version1, 2018.
 - 22) Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al : Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. N Engl J Med **373** : 23-34, 2015.
 - 23) Robert C, Karaszewska B, Schachter J, et al : Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. N Engl J Med **372** : 30-39, 2015.
 - 24) Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al : Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. N Engl J Med **364** : 2507-2516, 2011.
 - 25) 藤澤康弘 : 免疫チェックポイント阻害薬と BRAF 阻害薬の使い分け 皮膚アレルギーフロンティア **16** : 23-27, 2018.
 - 26) Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, et al : Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma : a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet **380** : 358-365, 2012.
 - 27) Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, et al : Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS) : a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol **19** : 603-615, 2018.
 - 28) Wagle N, Emery C, Berger MF, et al : Dissecting therapeutic resistance to RAF inhibition in melanoma by tumor genomic profiling. J Clin Oncol **29** : 3085-3096, 2011.
 - 29) Long GV, Hauschild A, Santinami M, et al : Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. N Engl J Med **377** : 1813-1823, 2017.
 - 30) Sibley RK, Rosai J, Foucar E et al : Neuroendocrine (Merkel cell) carcinoma of the skin. A histologic and ultrastructural study of two cases. Am J Surg Pathol **4** : 211-221, 1980.
 - 31) 厚生労働省 : 平成 26 年患者調査.
 - 32) Tarantola TI, Vallow LA, Halyard MY, et al : Prognostic factors in Merkel cell carcinoma : analysis of 240 cases. J Am Acad Dermatol **68** : 425-432, 2013.
 - 33) 長谷哲男 : Merkel Cell Carcinoma, 東京医科大学雑誌 **73** : 331-337, 2015.
 - 34) Cheuk W, Kwan MY, Suster S, et al : Immunostaining for thyroid transcription factor 1 and cytokeratin 20 aids the distinction of small cell carcinoma from Merkel cell carcinoma, but not pulmonary from extrapulmonary small cell carcinomas. Arch Pathol Lab Med **125** : 228-231, 2001.
 - 35) Feng H, Shuda M, Chang Y, et al : Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. Science **319** : 1096-1100, 2008.
 - 36) 澤 博文, 小林進太郎, 鈴木忠樹, 他 : ポリオーマウ

- イルスの疫学研究と基礎研究 ウイルス **64** : 25-34, 2014.
- 37) Martel-Jantin C, Pedergrana V, Nicol JT, et al : Merkel cell polyomavirus infection occurs during early childhood and is transmitted between siblings. *J Clin Virol* **58** : 288-291, 2013.
- 38) Katano H, Ito H, Nakamura T, et al : Detection of Merkel cell polyomavirus in Merkel cell carcinoma and Kaposi's sarcoma. *J Med Virol* **81** : 1951-1958, 2009.
- 39) 大塚篤司, 奥中麻起子, 神戸直智, 他 : メルケル細胞癌の1例 *Skin Cancer* **20** : 84-88, 2005.
- 40) Gupta SG, Wang LC, Peñas PF et al : Sentinel lymph node biopsy for evaluation and treatment of patients with Merkel cell carcinoma : The Dana-Farber experience and meta-analysis of the literature. *Arch Dermatol* **142** : 685-690, 2006.
- 41) Iyer JG, Blom A, Doumani R, et al : Response rates and durability of chemotherapy among 62 patients with metastatic Merkel cell carcinoma. *Cancer Med* **5** : 2294-2301, 2016.
- 42) Kaufman HL, Russell J, Hamid O, et al : Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma : a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* **17** : 1374-1385, 2016.
- 43) Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn P, et al : WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. Fourth Edition. IARC Press : 14-18, 2013.
- 44) 吉村康夫 : 悪性軟部腫瘍の診断と治療. *信州医学雑誌* **60** : 67-77, 2012
- 45) Eilber FC, Brennan MF, Eilber FR, et al : Chemotherapy is associated with improved survival in adult patients with primary extremity synovial sarcoma. *Ann Surg* **246** : 105-113, 2007.
- 46) 上田孝文 : 悪性軟部腫瘍(軟部肉腫)に対する薬物療法の開発状況と今後の展望 *CLINICIAN* **669** : 127-133, 2018.
- 47) van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP, et al : Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALLETTE) : a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* **379** : 1879-1886, 2012.
- 48) Pakos EE, Goussia AC, Tsekeris PG, et al : Expression of vascular endothelial growth factor and its receptor, KDR/Flk-1, in soft tissue sarcomas. *Anti-cancer Res* **25** : 3591-3596, 2005.
- 49) 大鵬薬品工業株式会社 : 医薬品インタビューフォーム. ヨンデリス 2016年5月改訂, 第3版.
- 50) Kawai A, Araki N, Sugiura H, et al : Trabectedin monotherapy after standard chemotherapy versus best supportive care in patients with advanced, translocation-related sarcoma : a randomised, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* **16** : 406-416, 2015.
- 51) Uemura D, Takahashi K, Yamamoto T, et al : Norhalichondrin A : an antitumor polyether macrolide from a marine sponge. *J Am Chem Soc* **107** : 4796-4798, 1985.
- 52) Jains S, Vahdat LT : Eribulin mesylate. *Clinical Cancer Research* **17** : 6615-6622, 2011.
- 53) Funahashi Y, Okamoto K, Adachi Y, et al : Eribulin mesylate reduces tumor microenvironment abnormality by vascular remodeling in preclinical human breast cancer models. *Cancer Sci* **105** : 1334-1342, 2014.
- 54) Schoffski P, Chawla S, Maki RG, et al : Eribulin versus dacarbazine in previously treated patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma : a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* **387** : 1629-1637, 2016.