

## — 話 題 —

## 悪性黒色腫の薬物治療と問題点

日本医科大学皮膚科  
帆足 俊彦

## はじめに

悪性黒色腫は色素細胞由来の悪性腫瘍である。早期にリンパ行性や血行性に転移を来し、皮膚悪性腫瘍の中で最も悪性度の高い腫瘍の1つである。本邦では年間1,500~2,000人(10万人あたり1~2人)の発生数と推定されている。40~70代に好発し、発生部位は足底が最も多い。

## 治療

悪性黒色腫の治療の主体は手術療法であるが、再発、転移が生じてくると、薬物治療が主体となる。これまで悪性黒色腫には有効といえる薬剤がなかったが、2014年9月から徐々に新規薬剤が使用可能になり高い効果を上げている。それらは大きく2つに分けられる。免疫チェックポイント阻害薬と分子標的薬である。免疫チェックポイント阻害薬は抗PD-1抗体(nivolumab, pembrolizumab)と抗CTLA-4抗体(ipilimumab)である。いずれもT細胞の受容体に作用し、免疫の抑制を解除することにより抗腫瘍効果を発揮する。作用は間接的であり、効果発現まで3カ月程度かかる。また、従来の抗がん剤では見られなかった免疫関連副作用が出現してしまい、時に致死的になることもある。うまくいくと長期にわたる効果が期待できるが、効果が得られないケースもある。分子標的薬はBRAF変異のある症例に対して用いられる。現在BRAF阻害薬単独(vemurafenib), BRAF阻害薬+MEK阻害薬(dabrafenib+trametinib/encorafenib+binimetinib)が使用できる。いずれもMAPK経路の変異BRAFとその下流のMEKに対して抑制的に作用する。作用は直接的で、効果発現が非常に早い。効果のある症例の割合は免疫チェックポイント阻害薬よりも高く、副作用は少ない。しかしながら、薬剤耐性は必発であり、いずれ効かなくなってくる。

## 問題点

上記のように、悪性黒色腫に対して、非常に有効な薬剤が登場した。薬物療法を中心にせざるを得ない、進行期に対して非常に有用である。ここで、新たな問題が生じる。BRAF変異のない症例には、免疫チェックポイント阻害薬一択なのであるが、BRAF変異例については、分子標的薬が使用可能であり、候補に挙がる。免疫チェックポイント阻害薬は分子標的薬よりも効果発現までの時間が長く、著効する人の割合が低く、副作用もより多彩であるが、長期的な効果が期待できる。一方、分子標的薬は免疫チェックポイント阻害薬よりも効果発現までの時間が短く、著効

する人の割合が高く、副作用もより少ない。しかしながら、分子標的薬は、いずれ薬剤耐性を生じて効かなくなってしまう。特に、BRAF変異例については、分子標的薬を使うか、免疫チェックポイント阻害薬を使うか選択が悩ましい。どちらかを使って、効かない場合に、「他方」にスイッチすることになる。効かない場合というのは、腫瘍が進行してしまうということである。それなら、最初から「他方」にしておけばよかったのかもしれないという問題が生じる。2022年に欧米から、免疫チェックポイント阻害薬をまず使い、進行してきたら、分子標的薬に切り替える方が、その逆よりも有意差をもって全生存期間が長くなるというデータが出た<sup>1)</sup>。分子標的薬を先に使い、進行してきたら、免疫チェックポイント阻害薬に変更するよりもよいということである。多数例解析だとそのような結果なのであるが、目の前の個々の症例ではどうなのだろうか? 実際、BRAF変異のある悪性黒色腫で、分子標的薬が著効したものの、薬剤耐性が生じて効かなくなり、免疫チェックポイント阻害薬に変更して5年以上完全寛解を保っている患者をわれわれは診ている。個々の患者について、どういう順序、どういう組み合わせで投与するのがベストなのか、まだ模索の段階である。

もう1つ重要な問題がある。分子標的薬、免疫チェックポイント阻害薬いずれも非常に高額である。全員例外なく、高額医療費申請をしている。それでも、最近、お金が厳しいから治療を中断したいと相談されることが増えた。特に50代から60代の男の患者からである。再雇用等の職場の事情で給料が下がった、借金がありギリギリの生活なのでもう限界である、転職先を探しているが、病院に頻回に行かなければいけない等、面接時にとっても言い出せない、など理由は様々である。せっかく良い薬剤が登場し、高い効果も得られていて、副作用も許容範囲内なのに、その患者の経済事情が継続を許してくれない場合もある。こちらも今後解決していかなければならない重要な問題である。

Conflict of Interest : 開示すべき利益相反はなし。

## 文献

1. Atkins MB, Lee SJ, Chmielowski B, et al: Combination Dabrafenib and Trametinib Versus Combination Nivolumab and Ipilimumab for Patients With Advanced BRAF-Mutant Melanoma: The DREAMseq Trial-ECOG-ACRIN EA6134. J Clin Oncol 2022. doi: 10.1200/JCO.22.01763.

(受付: 2022年12月14日)

(受理: 2022年12月19日)

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的の場合、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことが出来る。