

## 進行期皮膚悪性黒色腫に対する治療の進歩

(文責 皮膚科 谷岡未樹)

進行期悪性黒色腫に対して生命予後を改善する医学的エビデンスの確立した治療薬は存在しない状態が続いていたが、ここ数年、これまでの基礎研究が結実した形で新規治療薬(vemurafenibとipilimumab)が臨床応用されている。欧米ではすでに認可されており、悪性黒色腫治療の必要不可欠な選択肢となっている。これらの治療薬は、悪性黒色腫そのものに対する分子生物学的研究および、悪性黒色腫に対する抗腫瘍免疫の研究から生まれた。

### 1、Vemurafenib

悪性黒色腫の分子生物学的研究が進むにつれ、悪性黒色腫を臨床型により分類するのではなく、その遺伝子変異により分類することが提唱された。つまり、悪性黒色腫の増殖にかかわる分子カスケードとその鍵となる分子を同定して、それらの遺伝子変異により悪性黒色腫を分類するということである。Vemurafenibはこのうち BRAF 遺伝子変異 V600E に着目して開発された。悪性黒色腫のパラフィン切片から BRAF 変異を同定する試薬も同時に開発されている。欧米において BRAF の変異は、皮膚原発悪性黒色腫の 50-60%にみられ、高齢者に比べ、若年者で頻度が高いことが知られている。Vemurafenib は内服薬であり 960mg 1日2回経口投与である。Vemurafenib は BRAF 変異(V600E)を認め、かつ、遠隔転移のある悪性黒色腫で全生存期間を延ばす。

### Ipilimumab

悪性黒色腫は自然消失や白斑を伴うことから、自己の抗腫瘍免疫の影響を受けやすい腫瘍であると考えられてきた。つまり、悪性黒色腫そのものをターゲットとするのではなく、抗腫瘍免疫を調整することにより転移性悪性黒色腫を制御しようと言う試みである。Ipilimumab は T 細胞上の CTLA4 に対する抗体製剤である。CTLA4 は、活性化した T 細胞上に発現して、抗原提示細胞の CD80/86 と結合することで、T 細胞の活性を抑えるブレーキの働きがある。Ipilimumab は CTLA4 を阻害することにより悪性黒色腫に反応する T 細胞の活性を持続させる働きがあると考えられている。Ipilimumab の投与方法は 3mg/kg の静注を、3週おきに4回である。奏効率は5-10%程度と高くないが、効果が出た症例では長期にわたってその効果が持続するとされている。Ipilimumab は悪性黒色腫以外の自己細胞に対しても T 細胞の活性を高めるため、副作用として、腸炎、下痢、皮膚炎、肝炎、甲状腺炎、下垂体や視床下部の炎症も報告されている。

医療費は問題である。Vemurafenibは月に9,400米ドル、6ヶ月トータルのコストは56,400米ドル、ipilimumab は3ヶ月で4回点滴を1クールとして120,000米ドルである。

ただし、日本では現段階で臨床試験が始まろうとしている段階であり、どちらの薬剤も使用できない。皮膚科では血液内科と共同で進行期悪性黒色腫に対する樹状細胞療法の臨床試験を行っていますので、該当する患者さんがおられましたらご紹介いただけますと幸いです。