

## 皮膚がん治療の最前線

皮膚科・皮膚腫瘍科 甲斐 宜貴

当院では2013年7月より皮膚がんの治療を本格的に開始し、2015年12月までの2年半の間に279人の皮膚がんの方の手術を行いました。皮膚がんは日本のみならず世界的にも増加傾向にあり、人口の高齢化や紫外線暴露量の増加などが背景にあるとされています。皮膚がんには多くの種類がありますが、皮膚がんでの死亡の8割以上をしめるものは悪性黒色腫（メラノーマ）であり、予後不良な疾患とされています。悪性黒色腫は「ほくろのがん」ともいわれ、通常黒色～茶色を呈し、日本人の場合、悪性黒色腫患者の約半数が四肢に生じるとされています。悪性黒色腫であっても早期発見ができれば治癒率はかなり高いのですが、一旦転移をすると治癒するのは難しくなってきます。悪性黒色腫の転移例に対しては長い間、ダカルバジンという薬が主に使われてきていましたが、近年、悪性黒色腫に対する画期的な新薬が登場して大きな成果を上げてきています。

### 悪性黒色腫の薬物治療～新時代の幕開け～

#### ①ニボルマブ（オプジーボ®）

2014年7月、世界に先駆けて日本で初めて承認された悪性黒色腫に対する治療薬がニボルマブ（オプジーボ®）です。生体防御のためにはたらく免疫系の攻撃をかわしながらがん細胞は増殖を続けますが、その免疫系のブレーキ役となる分子が1992年に日本で発見され、PD-1と名付けられました。ニボルマブは抗PD-1抗体として、活性化されたT細胞に発現したPD-1に結合することによって免疫系のブレーキを解除して免疫を再活性化させるはたらきをもちます。これによって悪性黒色腫のがん細胞が免疫系の攻撃を受けて細胞死（アポトーシス）が誘導されます。ニボルマブは手術による治療ができない悪性黒色腫の患者に対する治療薬で、これまでほとんど効果が期待できなかった薬物治療に対して画期的な効果を発揮しています。ニボルマブは全ての患者さんに効果があるわけではないのですが、一旦効果があらわれると相当長期間効果を発揮するという特徴があり、転移が多発している場合でも転移巣が消失したり増大するのを食い止めたりするはたらきがあります。治療は定期的に通院して点滴をします。当院でもニボルマブが承認されてすぐに治療を開始し、大きな成果をあげています。

#### ②イピリムマブ（ヤーボイ®）

ニボルマブに遅れること1年、2015年7月に承認

された新薬がイピリムマブ（ヤーボイ®）です。この治療薬もニボルマブ同様、免疫系のブレーキを解除するはたらきを持っています。2011年、アメリカ食品医薬品局（FDA）に承認され、その後多くの国で使用されていますが、日本でもやっと使用できるようになりました。活性化されたT細胞にはCTLA-4という分子が発現し、これがPD-1同様に免疫系にブレーキをかけるはたらきに関与します。イピリムマブは抗CTLA-4抗体としてCTLA-4と結合してこのブレーキを解除してがん細胞の細胞死（アポトーシス）を誘導します。イピリムマブはニボルマブに比べて効果があらわれる割合がやや少ないもののやはり一度効果を発揮すると長期間効くという特徴があり、しかも治療が4回の点滴で終了するので何度も治療に通わないでよいというメリットがあります。

#### ③ベムラフェニブ（ゼルボラフ®）

2014年12月に承認された悪性黒色腫の治療薬がベムラフェニブ（ゼルボラフ®）です。悪性黒色腫は症例によってBRAF変異という遺伝子変異ががん細胞に認められる場合があります。日本人の悪性黒色腫では25～30%にBRAF変異が認められ、BRAF変異がある場合に使用できるのがベムラフェニブです。BRAF変異を起こしたがん細胞は腫瘍細胞を増殖に導くシグナル伝達経路が非常に強く活性化される性質があり、ベムラフェニブはBRAF阻害薬として変異したBRAFを阻害してこのシグナル伝達経路を抑制するはたらきがあります。ベムラフェニブは効果があらわれるのが早く、しかも高い奏効率を示していますが、数か月間で効果が減弱するという性質があります。

これらの治療薬にはそれぞれ特徴があるため、患者さんの状態や病気の進行度に合わせて薬剤を選択する必要があります。また、それぞれ特有の副作用があり重篤な副作用の報告もあるため慎重に使用しています。

以上の3薬剤に加えて、新しい治療薬の承認申請もされており、悪性黒色腫に対する治療法は大きく様変わりしています。これまで治療が極めて困難であった進行期悪性黒色腫の治療に新しく強力な選択肢が加わったことは素晴らしいことであり、多くの患者さんの治療に役立てられています。