

# メラノーマ

## (悪性黒色腫)の

### 治療を受ける患者さんのための本

はじめに p.2

メラノーマ（悪性黒色腫）とは p.3-5

検査と診断 p.6-7

標準治療の流れ p.8

手術療法 p.9

薬物療法 p.10-11

免疫チェックポイント阻害薬とは p.12

分子標的薬とは p.13

メラノーマ Q&A p.14-15

総合監修

国立がん研究センター中央病院  
皮膚腫瘍科長 山崎 直也



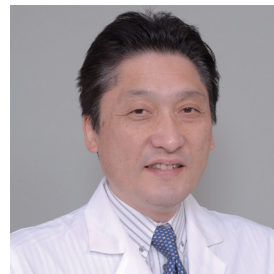
# oncolo

# はじめに

## 国立がん研究センター中央病院 皮膚腫瘍科長 山崎 直也

メラノーマは皮膚がんの一種で、日本語では「悪性黒色腫」、あるいは「黒色腫」と呼ばれることもあります。メラノーマの治療は、ここ10年の間に新規薬物療法の登場により劇的に変化、そして進歩しています。

この冊子では、メラノーマの患者さんご家族に知っておいていただきたいメラノーマのタイプ、病期、検査、標準治療などについてまとめました。標準治療とは、国内外の臨床試験などの結果から科学的に検証された、現時点で最良の治療法であることを意味します。メラノーマに立ち向かうためには、まずはメラノーマがどのような病気なのかをよく知ることが大切です。しかし、書籍やインターネットによる検索などだけでは科学的根拠に基づく正しい情報を入手することは困難です。この冊子を正しい知識を得るツールの1つとしてご活用いただき、医療関係者との信頼関係を深め、適切な治療を受けるための一助としていただければと思います。



山崎 直也  
国立がん研究センター中央病院 皮膚腫瘍科長

1985年岐阜大学医学部卒業。国立がんセンター中央病院遺伝子免疫療法室医長、皮膚科医長などを経て、2010年より現職。日本皮膚悪性腫瘍学会理事、日本皮膚悪性腫瘍学会 悪性黒色腫(メラノーマ)薬物療法の手引き作成委員会委員長、日本皮膚科学会 悪性黒色腫の新薬に関する安全性検討委員会委員長、日本癌治療学会代議員、日本皮膚外科学会評議員などを務める。  
(2021年11月現在)

## メラノーマ患者会Over The Rainbow 代表 杉本 香苗

メラノーマは日本では患者数の少ないがんであり、診断されたときには、戸惑う方が少なくないと思います。2014年にメラノーマの告知を受けた私も最初は不安で、現実を受け入れたくない気持ちでいっぱいでした。しかし、担当医から正しい情報を得ることで徐々に治療に専念することができました。

治療を受ける際には、まず、メラノーマについて正しく知ることが大切です。この冊子はメラノーマと診断された患者さんが正しい情報を入手するための一助として作成されています。冊子を活用し、あいまいな情報に振り回されずに、分からないことがあれば担当医、薬剤師、看護師に相談をするようにしましょう。

メラノーマと診断されたから様々なものをあきらめるのではなく、希望を持って日々の生活・治療に向き合っていきましょう。



杉本 香苗  
メラノーマ患者会 Over The Rainbow 代表

2014年にメラノーマと診断され、手術と薬物療法を受ける。治療後、メラノーマ患者会Over The Rainbowの運営に関わるようになり、2020年4月、3代目の代表に就任。会の名前には「雨上がりの空に虹を見つけたときのハッピーな気持ちを皆さんと共有したい」という設立者の思いが込められている。仕事と育児に奮闘しつつ、「メラノーマの仲間希望を持って未来を届けたい」一心で、茶話会やセミナーの開催など患者会活動を続けている。(2021年11月現在)

# メラノーマ(悪性黒色腫)とは

メラノーマは皮膚がんの一種です。紫外線を浴び、刺激を受けたときに体を守るためにつくられるメラニン色素のもとになるメラノサイトと呼ばれる細胞(色素細胞、図1)やほくろの細胞(母斑細胞)が、がん化して腫瘍ができる病気と考えられています。

日本で新たにメラノーマと診断される患者さんは、1年間に10万人当たり1~2人<sup>\*1</sup>程度で、2020年にメラノーマと診断された患者さんは約1500人<sup>\*1</sup>であり、希少がんに該当します。発症率に男女差はなく、幅広い年代で発症しますが、60歳代以降の発症者が多い傾向にあります<sup>\*2</sup>。

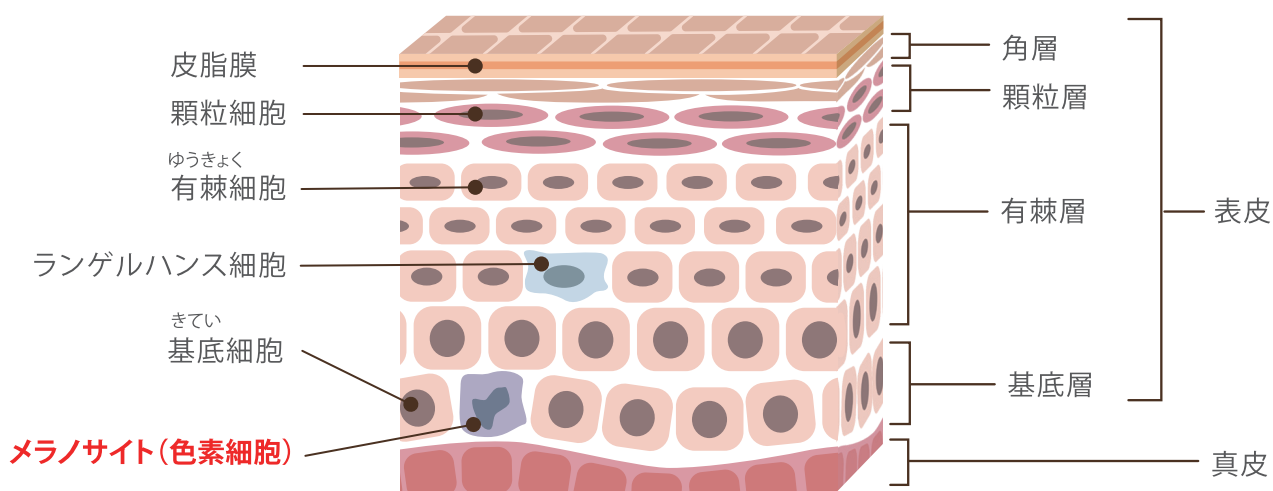
普通のほくろと見比べると、メラノーマには、「ABCD(E)ルール」と呼ばれる特徴があると報告されています<sup>\*3</sup>。

メラノーマでは、ほくろのようなしみ(色素斑)が、1~2年以内に大きくなるのがほとんどです。また、一部の色調が濃くなったり、時には潰瘍ができたり、硬い結節や腫瘍が出現したりします。爪に発症すると黒褐色の縦の筋が生じたり、それが全体に広がって爪が割れたり、爪の周囲に黒褐色のしみのようなものが現れることもあります。

## ABCD(E)ルール

- A 左右非対称(Asymmetry)
- B 輪郭がギザギザしている(Border)
- C 色むらがある(Color)
- D 直径(Diameter)6mm以上
- E 大きさや色・形・症状に変化がある(Evolving)

図1 皮膚の表皮の構造



国立がん研究センター中央病院 皮膚腫瘍科 山崎 直也先生監修

参照

\*1 Japan Source: Globocan 2020 / WHO IARC(国際がん研究機関)

\*2 全国がん登録/国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」

\*3 Early Diagnosis of Cutaneous Melanoma: Revisiting the ABCD Criteria / Naheed R. Abbasi, et al.: JAMA. 292(22):2771-2776(2004)

## メラノーマの分類

皮膚のメラノーマは、現在主に2つの分類が利用されています。1つは、従来から用いられている症状の表れ方や組織の形などによって、主に「末端黒子型」、「表在拡大型」、「悪性黒子型」、「結節型」の4つの病型(タイプ)に分類したものです(表1)。

表1※1 従来の分類

末端黒子型	足の裏や手のひら、手足の爪などに発生する
表在拡大型	体幹や手足に発生する
悪性黒子型	顔面、首、手背など日光に照射されやすい露出部分に発生する
結節型	全身のどこにでも発生する

また、最近では紫外線暴露量、発生部位、遺伝子の異常によるWHO(世界保健機関)の分類が用いられることもあります(表2)。日本人におけるメラノーマは、WHOの分類に従うと、足の裏や手のひら、爪など(四肢末端)に発生するタイプが全体の33%程度※2,3、粘膜に発生するタイプが全体の15%程度※2,3と報告されています。欧米と比較すると、ほとんど持続的に紫外線に暴露されないで発症するメラノーマが多いのが特徴です。

表2※4 WHOの分類

紫外線暴露量による分類		従来の分類	主な遺伝子異常
あまり持続的に紫外線に暴露されない		表在拡大型と結節型の一部	BRAF(p.V600E),NRAS,CDKN2A,TP53,PTEN,TERT
持続的に紫外線に暴露される		悪性黒子型と結節型の一部	NRAS,BRAF(non-p.V600E),KIT,CDKN2A,NF1など
		線維過形成メラノーマ	NF1,ERBB2,EGFR,MET,RB1など
ほとんど持続的に紫外線に暴露されない	結節型	結節型の一部	ALK,ROS1,RET,NTRK1,NTRK3,MET,TERT,PTENなど
	四肢末端に発生	末端黒子型	KIT,NRAS,BRAF,TERT,CDK4,NF1,TP53,CDKN2Aなど
	粘膜に発生	粘膜型	KIT,NRASなど
	先天性巨大母斑	先天性巨大母斑	NRAS(p.Q61)など
	悪性青色母斑	悪性青色母斑	BAP1,EIF1AX,SF3B1など
	眼球内	眼球内	GNA11,GNAQ,BAP1,EIF1AX,SF3B1,PLCB4,CYSLTR2など

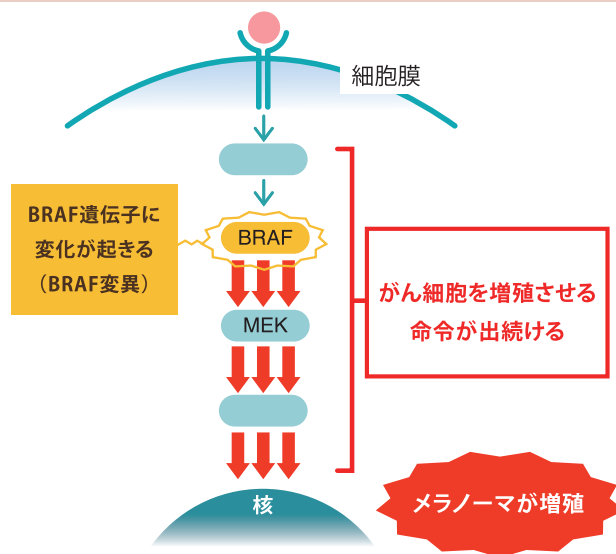
## メラノーマ細胞の増殖に関わる遺伝子異常

遺伝子とは私たちの体を構成する設計図とされています。私たちの体の細胞は、ある遺伝子によって細胞を増殖させるアクセルが踏まれたとしても、増殖を抑える別の遺伝子がブレーキとして働き、正常な状態を保っています。ところが、ある特定の遺伝子に異常があると、アクセルが踏みっぱなしになったり、ブレーキがきかなくなったりして、がん細胞が増殖し続けることにつながります。

メラノーマの患者さんに最も多い遺伝子異常は、BRAF遺伝子の異常です。日本人のメラノーマ患者さんのうち約30%<sup>\*5</sup>に、そのBRAF遺伝子の異常が認められます。BRAF遺伝子の異常があると、アクセルを踏み続けたような状態になり、メラノーマ細胞が増殖し続けます。

メラノーマでみられる他の遺伝子異常としてはKIT遺伝子やNRAS遺伝子<sup>\*5,6</sup>などがあります。

図2<sup>\*7</sup> BRAF遺伝子の異常があるメラノーマ細胞のイメージ



## 病期(ステージ)

メラノーマの進行度を表す病期は、0期、Ⅰ期、Ⅱ期、Ⅲ期、Ⅳ期の大きく5段階に分類されます。病期は、がんの厚さや潰瘍(皮膚や粘膜の一部が欠けた状態)の有無、リンパ節や他の臓器への広がりによって決まります。

表3<sup>\*4</sup> メラノーマの病期

病期	特徴
0期	上皮内がん
ⅠA期	がんの厚さが0.8mm未満 潰瘍なし
	がんの厚さが0.8mm未満 潰瘍あり
ⅠB期	がんの厚さが0.8mm超～1mm以下 潰瘍あり・なし
	がんの厚さが1mm超～2mm以下 潰瘍なし
ⅡA期	がんの厚さが1mm超～2mm以下 潰瘍あり
	がんの厚さが2mm超～4mm以下 潰瘍なし
ⅡB期	がんの厚さが2mm超～4mm以下 潰瘍あり
	がんの厚さが4mmを超えている 潰瘍なし
ⅡC期	がんの厚さが4mmを超えている 潰瘍あり
Ⅲ期	がんの厚さに関わらず1個以上のリンパ節転移がある
Ⅳ期	がんの厚さやリンパ節の転移に関わらず、別の臓器へ転移している

参照

\*1 The biologic forms of malignant melanoma /W H Clark Jr, et al.: Hum Pathol, 17(5):443-450 (1986)より作成

\*2 Targeted Therapy and Immunotherapy for Melanoma in Japan / Nami-kawa K, et al.: Curr Treat Options Oncol. 20(1):7(2019)

\*3 Characteristics of melanoma in Japan: a nationwide registry a nalysis2011-2013 / Tomizuka T, et al.: Melanoma Res. 27(5):492-7 (2017)

\*4 Elder DE, et al.: WHO Classification of Skin Tumours, 4th Ed, Geneva, Switzerland, WHO Press, 66-152 (2018)より作成

\*5 Assessment of BRAF and KIT mutations in Japanese melanoma patients / Ashida A, et al.: J Dermatol Sci 66(3):240-42 (2012)

\*6 NRAS mutations in primary and metastatic melanomas of Japanese patients / Uhara H, et al.: Int J Clin Oncol, 19(3):544-548 (2014)

\*7 Recent advances in the treatment of melanoma with BRAF and MEK inhibitors / Eva Muñoz-Couselo, et al.: Ann Transl Med, 3(15):207(2015)より作成

# 検査と診断

メラノーマは、ABCD(E)ルールなどを用いた臨床所見、ダーモスコピーそして必要に応じて生検を行い総合的に診断します。

## メラノーマを疑ったときの検査

### ダーモスコピー

ライトの付いた特殊な拡大鏡(ダーモスコープ)で皮膚の状態を詳しく観察する検査です。10~30倍に拡大された病変を観察し、色素や毛細血管の状態を調べます。痛みを伴わない検査法です。最近では皮膚に当てなくても観察することができる非接触式のものもあります。



様々な形のダーモスコープがあります

## メラノーマの確定診断をするための検査

### 生検

病変を切除し、顕微鏡で詳しく観察して確定診断やメラノーマのタイプを判断する検査法です。確定診断のための生検では、基本的に、病変部とその周囲1~3mm、取り残しが生じない程度の深さを切除する全切除生検を行います。全切除が困難、あるいは顔や手のひら、爪などの大きい病変で全切除をしないほうがよいと考えられる場合には、年齢や合併症なども考慮し、病変部の一部を切除して調べる部分生検を行うこともあります。

## メラノーマの広がりを見る検査

他の臓器への転移がないかを調べます。検査結果から病期(病気の進み具合)を決定します。

### 超音波(エコー)検査

メラノーマの進行度の基準となるがんの厚さを予測し、リンパ節転移の有無などを調べるための検査です。病変部のある体の表面にジェルを塗布してから、超音波が出るプローブを当て、その反響からはね返ってくる超音波を画像化し体内の状態を調べます。

### CT、MRI検査

がんの転移や広がりを画像で確認するための検査です。CT(コンピュータ断層撮影)検査はX線、MRI(磁気共鳴画像)検査は磁気を用いて、体の断面図を画像化します。より詳しく検査をする目的で造影剤を用いて検査を行うことがあります。



### PET/PET-CT検査

PET(陽電子放出断層撮影)は、全身のがん細胞の状態や他の臓器への転移の有無を画像で確認するための検査です。がん細胞に取り込まれる性質のある放射性フッ素を含む薬剤を注射し、取り込みの分布を画像化します。PETとCTを組み合わせたPET-CT検査もあります。

## 薬物療法の選択のための検査

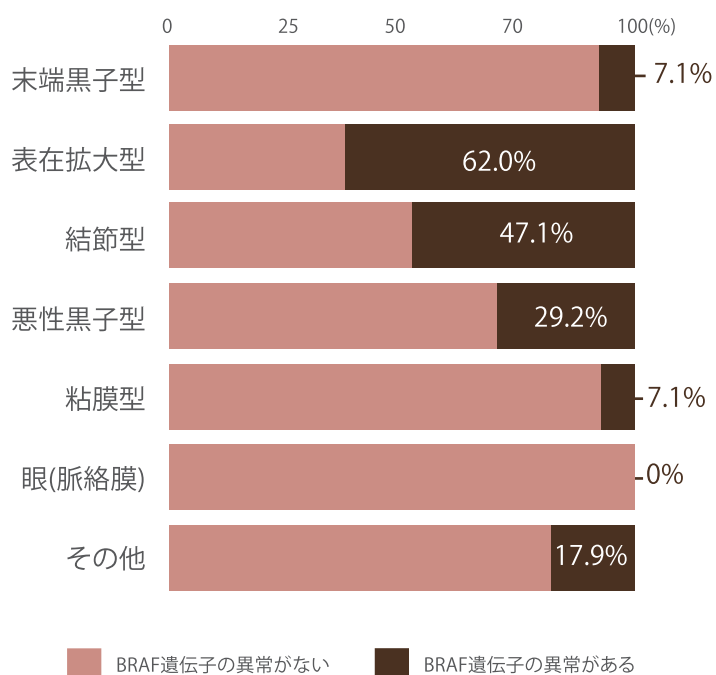
### BRAF遺伝子検査

手術や生検で採取した組織を用いて、BRAF遺伝子の異常があるかを調べる検査です。検査には承認された体外診断薬などを使用します。

メラノーマの発生部位によって、BRAF遺伝子の異常がある方の割合は異なることが報告されていますが、日本人に多いと言われている末端黒子型や粘膜のメラノーマにおいても、BRAF遺伝子の異常は報告されています(図3)。

BRAF遺伝子の異常があることが分かれば、薬物療法を行う際、分子標的薬(P.13)であるBRAF阻害薬とMEK阻害薬の併用療法が適応となり、治療選択の幅が広がります。

図3※1 メラノーマの従来分類とBRAF遺伝子異常の割合



### BRAF遺伝子以外の遺伝子の異常を調べるための検査 がん遺伝子パネル検査

標準治療後に増悪してしまった場合に、メラノーマに関わるBRAF以外の遺伝子の異常がないかを調べ、他の治療の選択肢を探すための検査です。がん遺伝子パネル検査では、新たに組織を採取することもあります。場合によっては過去の手術や生検のときに採取した組織を用い、次世代シーケンサーにより100種類以上の遺伝子の異常を一度に解析することが可能です。その検査結果を基に、がんの薬物療法や遺伝子治療の専門家で構成する専門家会議(エキスパートパネル)で効果が期待できる治療や現在進行中の治療があるかどうかを検討します。何らかの治療にたどり着ける患者さんは、すべてのがんの平均で10~15%程度※2です。また、検査を受けることを同意してから検査の結果が出るまでに4~6週間かかります。

この検査は、すべての病院で受けられるわけではありません。がんゲノム医療中核拠点病院、がんゲノム医療拠点病院、がんゲノム医療連携病院※3と指定されている全国の医療機関にて実施できます。

参照

※1 Japanese Melanoma Study 2019報告 / 日本皮膚悪性腫瘍学会予後検討委員会より作成

※3 病院一覧(全国) / がん情報サービス <https://hospdb.ganjoho.jp/kyoten/kyotenlist>

※2 がんゲノム医療 もっと詳しく / 国立がん研究センターがん情報サービス

### 知っておきたい用語集(1)

#### PD-L1検査

がん細胞の表面に、どの程度PD-L1が発現しているかを調べる検査。がん細胞の表面にあるPD-L1が、T細胞の表面にある免疫チェックポイント受容体PD-1と結合すると免疫機能にブレーキがかかる。免疫チェックポイント阻害薬を選択する際に、この検査が行われることがある。

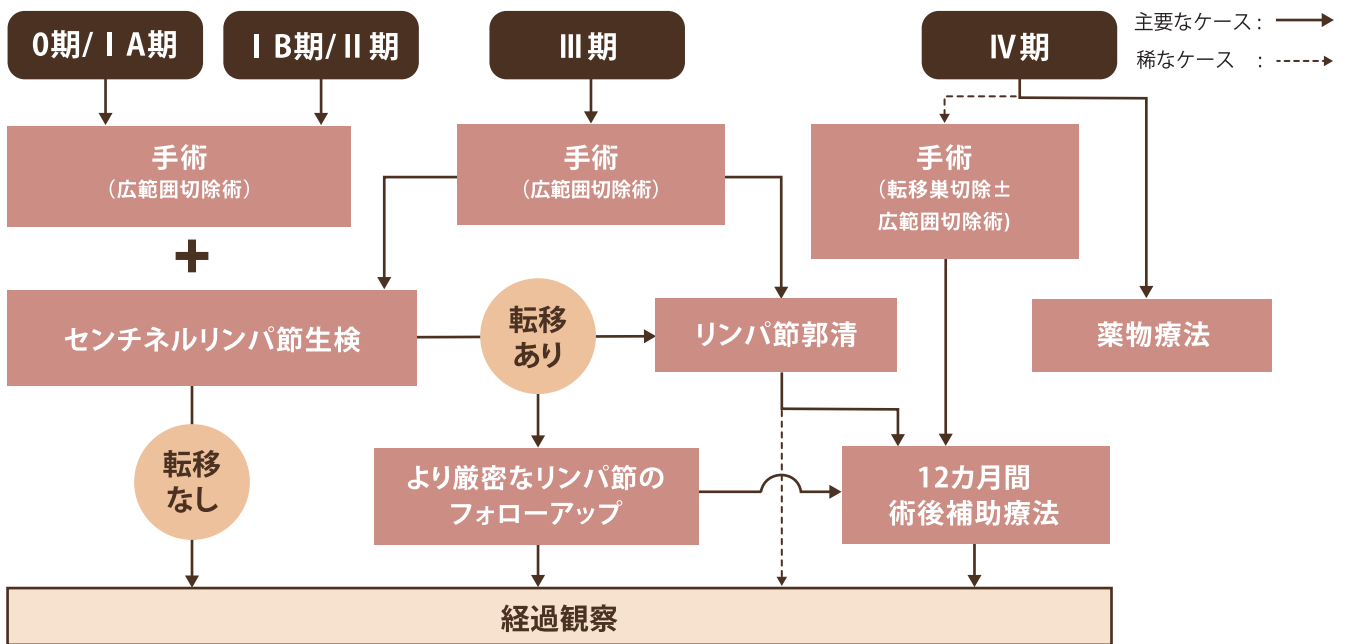
# 標準治療の流れ

メラノーマの治療には、手術、薬物療法、放射線療法があります。病期や患者さんの体の状態、希望に合わせて治療を選択します。

0期～Ⅲ期では、がんを取り除く手術が標準治療です。Ⅲ期に対しては、手術後に、目に見えていない微小な転移によ

る再発を予防することを目的とした薬物療法（術後補助療法）を行うことが多いです。Ⅳ期の治療は薬物療法が中心になりますが、転移している部位によっては、手術や放射線療法などを組み合わせて治療が行われます。

図4 病期別の治療の流れ



国立がん研究センター中央病院 皮膚腫瘍科 山崎 直也先生監修

## 放射線療法

放射線療法は、手術、薬物療法と並んで、がんの3大治療法の1つに位置づけられますが、メラノーマに対する放射線療法は、限られた状況における治療の手段となっています。

放射線療法を行う目的は2つあり、1つは骨や脳などに転移がある場合の痛みや症状を緩和するための治療です。脳転移に対する放射線療法には、脳全体に放射線を当てる全脳照射と、ガンマナイフ、サイバーナイフなどを用いて多方向から放射線をピンポイントで照射する定位放射線療法があります。

もう1つは、手術後の再発予防を目的に行う場合で、Ⅲ期の患者さんでリンパ節郭清だけでは、領域リンパ節での再発が生じるリスクがある場合に、リンパ節への放射線照射を検討されることがありますが、薬物療法の進歩により限定的となりつつあります。

参照

\*1 Complete lymph node dissection versus no dissection in patients with sentinel lymph node biopsy positive melanoma (DeCOG-SLT): a multi-centre, randomised, phase 3 trial / Ulrike L, et al.:Lancet Oncol. 17(6):757-767 (2016)



# 手術療法

0期～Ⅲ期の患者さんにおける標準的な治療になります。手術によって病変(原発巣)を取り除く際、がんの取り残しがないように、原発巣のふちから約3mm～2cm広めに切除します。Ⅳ期の患者さんにおいても、他の臓器への転移が少なく切除可能な場合、患者さんの状態や合併症などを考慮し、原発巣と転移巣を取り除く手術を行うことがあります。

なお、再発リスクの高いⅢ期やⅣ期の患者さんでは、手術後に再発を予防するための薬物療法(術後補助療法)を行うことがあります。

## センチネルリンパ節生検

がん細胞は原発巣から血管やリンパ管を通じて他の臓器に転移します。リンパ管に入り込んだがん細胞が、最初に直接流れ込むリンパ節をセンチネルリンパ節といいます。そのセンチネルリンパ節に転移があるかどうかを確認するための検査です。体への負担をなるべく少なくし、病気の広がりを見つけるための方法ですが、リンパ浮腫(腕のむくみなど)、腕やわきのしびれや痛みなどが起きる可能性があります。

センチネルリンパ節に転移がないことが確認できれば、他のリンパ節に転移がない可能性が高いため、周囲のリンパ節を広めに切除(リンパ節郭清)することを省略できます。

センチネルリンパ節に転移がある場合には、リンパ節郭清を行う場合がありますが、一方で定期的なエコー検査もしくはCT検査でリンパ節の状況を厳重に観察することも行われています。センチネルリンパ節に転移がある患者さんを対象とした海外の臨床試験において、リンパ節郭清を行った場合と、リンパ節の定期的な観察を行い、明らかな転移が見つかった段階でリンパ節郭清を行った場合を比較した結果、治療成績には差がないという報告<sup>\*1</sup>があり、リンパ節郭清を実施しないケースも増えています。センチネルリンパ節生検が陽性になった際にリンパ節郭清を受けるかどうかは、担当医とよく話し合って決めることが大切です。

## リンパ節郭清

リンパ節が腫れているなど明らかに転移がある場合には、原発巣の切除とともにリンパ節郭清を行います。

リンパ節郭清を受けるとリンパ管にリンパ液がたまって、脚や腕がむくんだりしびれたり、肩がこったりひきつれたりするリンパ浮腫が生じることがあります。手術直後に出現することもあるが、何年も経ってから起こることもあるので、普段から脚や腕にむくみがないか確認し、早い段階で見つけて治療をすることが大切です。リンパ浮腫かもしれないと思ったときには、早めに担当医やリンパ浮腫外来に相談しましょう。

リンパ浮腫を予防し、症状を軽減する方法には、弾性ストッキングや弾性スリーブ、圧迫包帯の装着、リンパ浮腫マッサージ、体操などがあります。リンパ節郭清を受けたときには、リンパ浮腫に詳しい看護師の説明をよく聞き、予防や治療法などを確認しましょう。

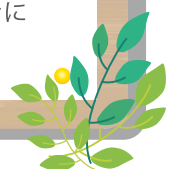


## 皮膚再建術

手術で皮膚を大きく切除したときや病変が大きく欠損部が生じたときには、原発巣の切除と一緒に皮膚を再建する手術を実施します。再建術の方法には、主に「植皮術」と「皮弁作成術」があります。

植皮術は、他の部位から皮膚を移植する方法です。わき腹や太もも、おしりなどから皮膚を採取して、欠損部に移植します。

皮弁作成術は、欠損部の周囲に切り込みを入れて作成した皮弁(脂肪組織や血管がついたままの皮膚)の位置を少しずらして、欠損部を覆う方法です。例えば、足の裏のメラノーマでかかとに欠損が生じたときには、土踏まずの皮膚で皮弁をつくり、皮弁作成術を行います。



# 薬物療法

メラノーマの薬物療法には、①再発を予防するための薬物療法(術後補助療法)と、②再発もしくは他の臓器に転移(遠隔転移)に対する薬物療法があり、①と②では対象の患者さんや目的が異なります。

## ①再発を予防するための薬物療法(術後補助療法)

手術でがんを全部取り除けたと見えても、その時点で別の臓器に目に見えないメラノーマ細胞が広がっている可能性があります。そのため、手術後に目に見えないメラノーマ細胞を根絶し、再発・転移を予防することを目的として、薬物療法(術後補助療法)を行うことがあります。

手術後に薬物療法を受ける必要があるかどうかは、腫瘍の広がりや病期によって決まります。0～II期においては、標準的には術後補助療法は行わず、手術後は定期的に診察や

検査を受けて経過観察をします。

III期については手術で病変を取り除いただけでは再発するリスクがあると考えられているため、12カ月間の術後補助療法を行い、体の中のどこかに広がっているかもしれない目に見えないメラノーマ細胞の根絶を目指します。術後補助療法が終了した後も定期的に診察や検査を受けて経過を観察します。

## 再発を予防するための薬物療法の選択肢

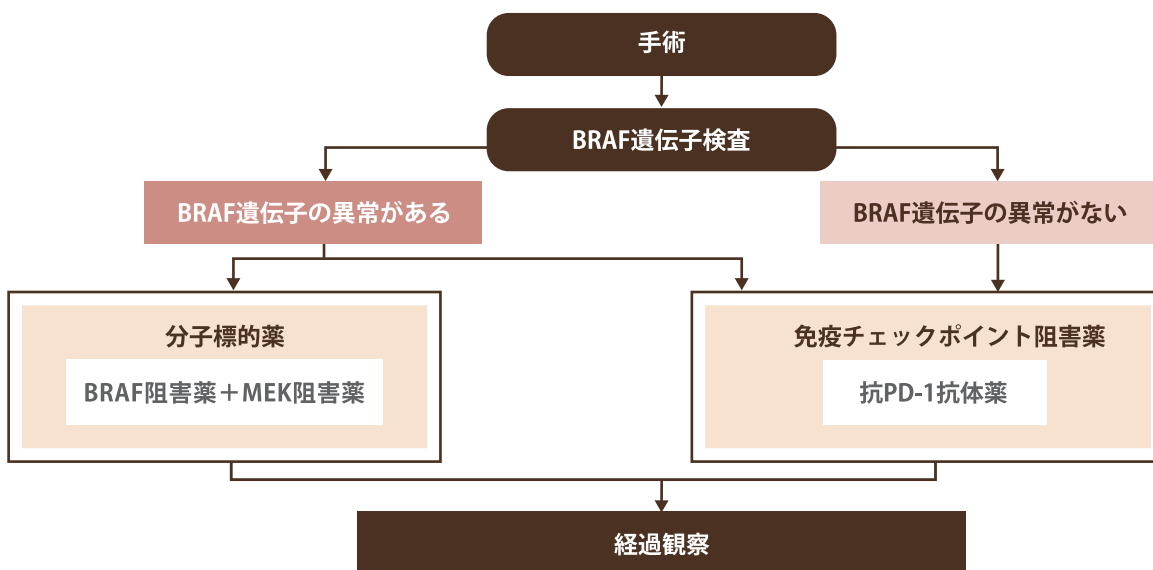
再発を予防するための薬物療法の選択肢には、免疫チェックポイント阻害薬(P.12)と、分子標的薬(P.13)があります。どの薬を使うかは、BRAF遺伝子の異常の有無に加え、薬剤の効果、有害事象の種類と発現割合、投薬の方法(内服薬、点滴注射)などを考慮して、患者さんの生活スタイルと希望によって選択します。

免疫チェックポイント阻害薬には点滴注射の抗PD-1抗体薬が2種類あります。

また、BRAF遺伝子検査(P.7)の結果が陽性(BRAF遺伝子の異常あり)だった患者さんの場合は、分子標的薬のBRAF阻害薬とMEK阻害薬の併用療法が選択肢として増えます。

複数の選択肢があり悩む場合には、担当医とよく相談して納得して治療をすることが大切です。病院によっては相談窓口を設けているところもありますので、意思決定をされる際の手段の1つになります。

図5 術後補助療法の選択肢



## ②再発もしくは他の臓器への転移(遠隔転移)に対する薬物療法

再発とは、手術や薬物療法などの治療の後、いったん画像検査などでは検出できなくなったメラノーマが、再び出現することです。また、がん細胞がリンパ液や血液の流れに乗って他の臓器へ移動し、そこで成長することを転移(遠隔転移)といいます。メラノーマが転移しやすい場所は、肺、脳、肝臓、骨などです。

転移している部位によっては、手術や放射線療法(P.8)などを組み合わせた治療を行うことがありますが、再発・転移した場合の治療は、基本的に薬物療法が中心で、がんの進行を抑えるために実施します。その上で、他の臓器への転移によって引き起こされる様々な症状を軽減、QOL(生活の質)を維持し、できる限りこれまで通りの生活を送りながらがんと共に共存することを目指します。

## 再発もしくは遠隔転移に対する薬物療法の選択肢

免疫チェックポイント阻害薬(P.12)には、作用の異なる2種類の薬剤、分子標的薬(P.13)にはBRAF阻害薬とMEK阻害薬の2種類があります。免疫チェックポイント阻害薬は点滴薬、分子標的薬は内服薬です。どの治療から始めるかは、患者さんの体調、がんの状態(BRAF遺伝子の異常の有無、進行の早さ、他の臓器への転移の状況など)、薬剤の特徴(効果、有害事象、投薬の方法(内服薬、点滴注射))などを考慮して、患者さんの生活スタイルや希望によって選択します。

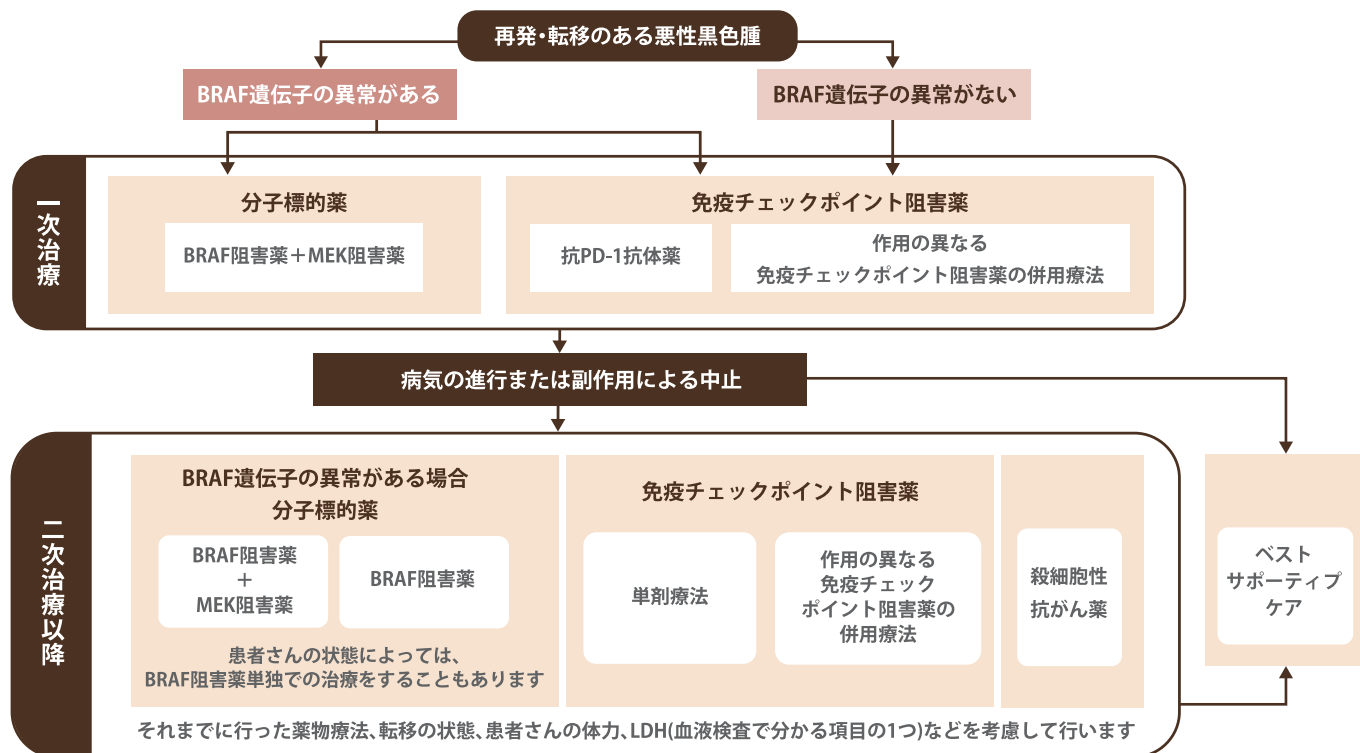
BRAF遺伝子の異常がある場合には、BRAF阻害薬とMEK阻害薬の併用療法、抗PD-1抗体薬(P.13用語集)の単剤療法と、作用の異なる免疫チェックポイント阻害薬の併用療法という3つの選択肢があります。

一方で、BRAF遺伝子の異常がない場合の選択肢は、抗PD-1抗体薬の単剤療法と、作用の異なる免疫チェックポイント阻害薬の併用療法の2つです。

BRAF遺伝子の異常の有無に関わらず、最初の薬物療法が効かなくなって病巣が再び大きくなったときや、体に薬が合わなかった場合には、それまでに行った薬物療法、転移の状態、患者さんの体力、LDH(血液検査で分かる項目の1つ)などを考慮して薬物療法を行います。

複数の選択肢があり悩む場合には、担当医とよく相談し、必要に応じて病院の相談窓口などを利用しながら、納得のいく治療を選択しましょう。

図6 再発・転移の薬物療法の選択肢

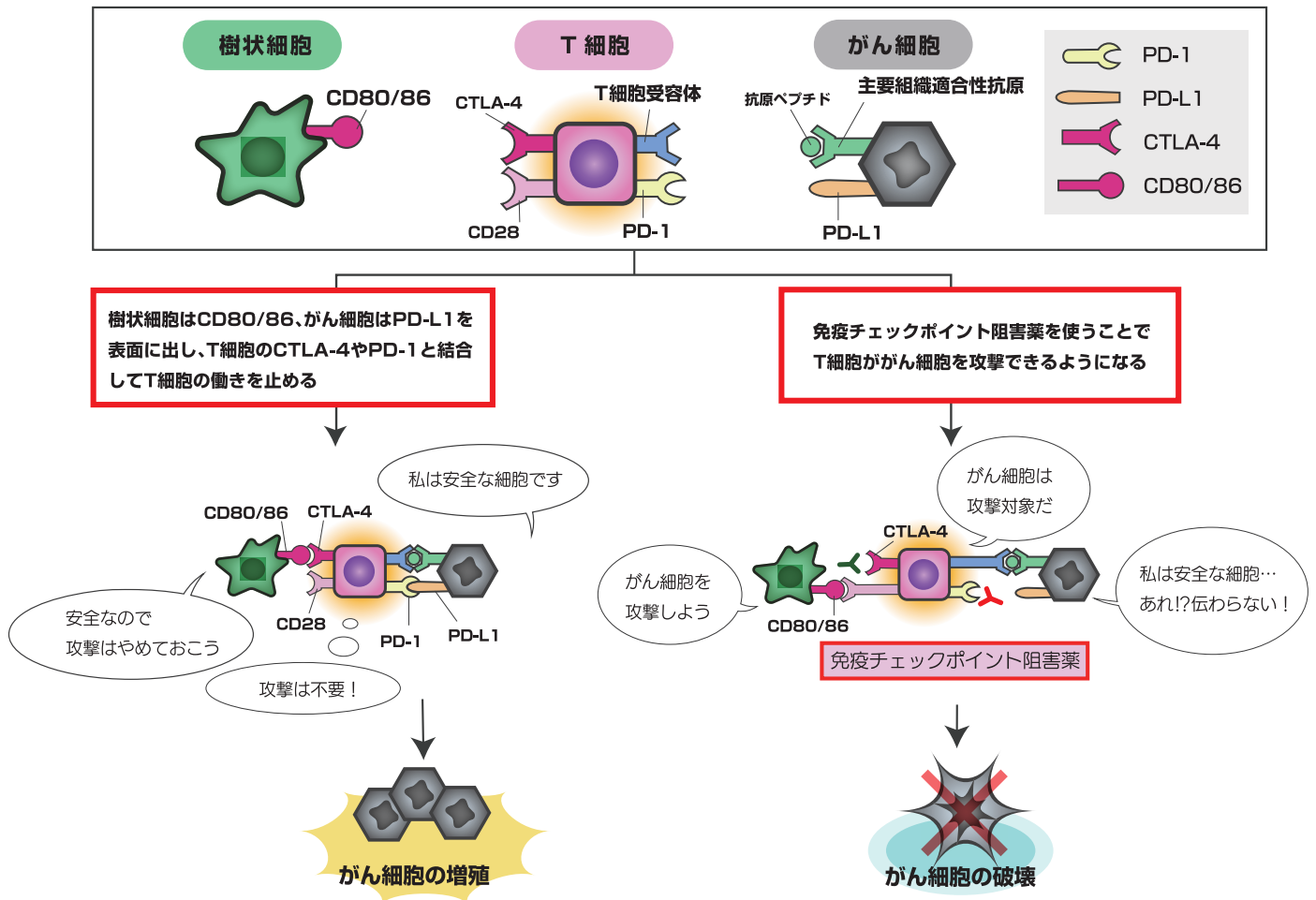


# 免疫チェックポイント阻害薬とは

私たちの体には免疫機能が備わっており、ウイルスや細菌などの異物が入ってくると、免疫細胞のT細胞が活性化して、異物を攻撃・排除する仕組みになっています。一方でがん細胞は自分がT細胞に異物と認識されないためにPD-L1というアンテナを出して、T細胞にあるPD-1と呼ばれる受容体に結合し、T細胞によるブレーキ機能を抑制し、増殖しやすい環境をつくります。

免疫チェックポイント阻害薬は、免疫機能のブレーキを解除させることによって、T細胞が活性化し、がんを異物として攻撃します(図7)。メラノーマの治療では作用の異なる2種類の免疫チェックポイント阻害薬が用いられます。

図7※1 免疫チェックポイント阻害薬の作用(イメージ図)



## 知っておきたい用語集(2)

### PD-1 (Programmed cell death receptor-1)

免疫細胞上に発現する受容体の1つ。樹状細胞やがん細胞に発現する部位(リガンド)の1つであるPD-L1 (Programmed cell Death ligand 1)と結合し、免疫細胞の働きを抑制する。

### T細胞

免疫を司るリンパ球の1つ。T細胞レセプターという非自己を認識するセンサーが働くと異物への攻撃を行う。一方で自己の細胞を守るためにT細胞の働きを抑制するメカニズムも存在し、がん細胞がT細胞レセプターに結合するとT細胞の働きにブレーキがかかり、がん細胞が増殖する。

# 分子標的薬とは

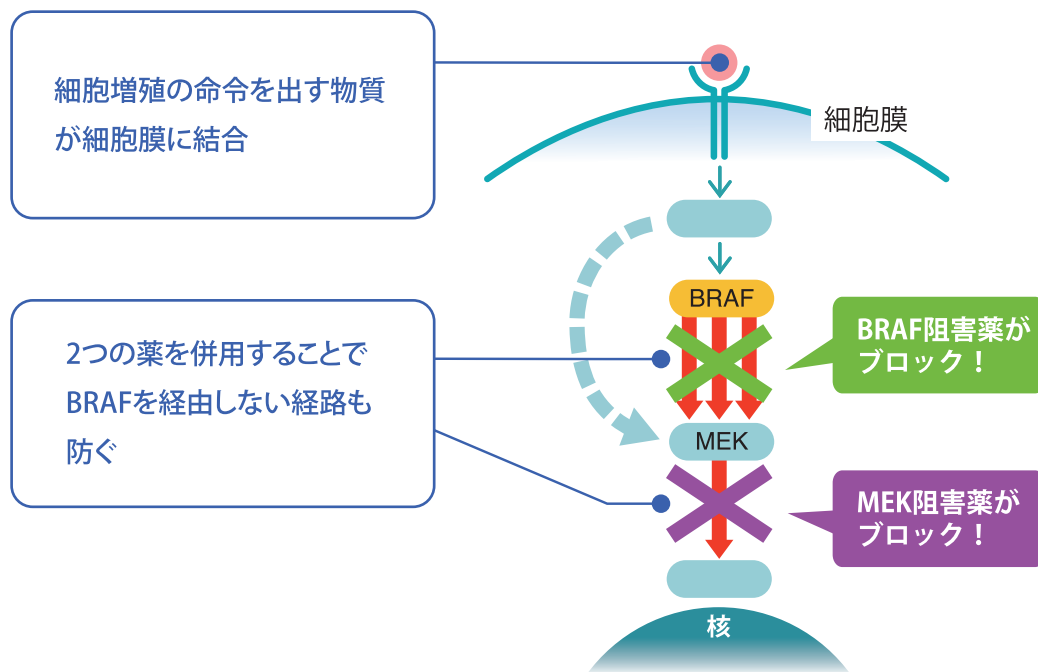
がん細胞は私たちの生体内にある遺伝子に異常を加え、がん細胞が増殖しやすい環境をつくることがあります。その遺伝子の異常が、がん細胞増殖のアクセルとなります。そのアクセル機能を阻害するのが分子標的薬です。

メラノーマの治療に用いられている分子標的薬はBRAF阻害薬とMEK阻害薬があり、いずれも内服薬です。分子標的薬による治療は、BRAF遺伝子に異常のある患者さんが対象です。

BRAF遺伝子に異常のあるメラノーマでは、がんの増殖を促すアクセルを踏み続けたような状態になっています(P.4)。BRAF阻害薬は、BRAFに作用してがんの増殖を抑えます。細胞増殖の命令が伝わる経路では、BRAFの下流にMEKが存在しており、その働きを阻害するのがMEK阻害薬です。これらを併用することで、作用する場所が異なるため、お互いの効果を補い合うことが認められています(図8)。

図8※1

BRAF阻害薬とMEK阻害薬の併用療法の作用(イメージ図)



参照

※1 Treatment of advanced melanoma - A changing landscape / Adriana Hepner, et al.:Rev Assoc Med Bras(1992),63(9):814-823 (2017)より作成

## 樹状細胞

枝のような突起(樹状突起)を周囲に伸ばし異物を取り込む細胞。抗原を取り込んだ樹状細胞はリンパ器官に移動し、免疫細胞を活性化させ異物を攻撃する。

## 抗PD-1抗体薬

PD-1受容体に結合し、がん細胞のPD-L1が結合しにくい環境をつくり、がん細胞がT細胞に対してのブレーキをかけることを阻止する薬剤である。

# メラノーマQ&A

メラノーマに関する患者さんの治療・生活の悩みに回答していきます。

**Q** メラノーマは遺伝しますか。

**A** メラノーマの発症頻度が高い白人では、遺伝的にメラノーマを発症しやすい家系があります\*1。しかし、日本人のメラノーマは、白人には少ない、足の裏や手のひら、爪などに病変が生じる四肢末端のメラノーマが多いこともあり、遺伝とは関係なく、紫外線や外的刺激などによって後天的に発症するケースが多いと考えられています。

**Q** 殺細胞性抗がん薬を使うのはどのようなときですか。

**A** 殺細胞性抗がん薬は、DNAの複製や合成など細胞の増殖や分裂を阻止することで、がん細胞を攻撃する薬です。メラノーマの薬物療法では、免疫チェックポイント阻害薬や分子標的薬による標準治療を行った後の治療選択肢として、殺細胞性抗がん薬を用いることがあります。

**Q** インターフェロン治療にはどんな役割がありますか。

**A** インターフェロンは、ヒトの免疫機能を調整したり炎症を起こしたりするタンパク質の一種で、がんの増殖を抑える作用があります。現在は、新規薬剤の登場によって使用する場面が限定的となっています。

**Q** 治療が生殖機能に影響することはありますか。

**A** 生殖機能に影響がある可能性があるのは薬物療法を受ける場合です。子どもが欲しいと考えている場合には、そのことを担当医や看護師に伝え、治療の生殖機能への影響について確認し、必要に応じて、がんと生殖機能についての相談窓口を紹介してもらいましょう。

がんの患者さんの生殖機能を温存する方法には、女性の場合には受精卵、卵子、卵巣の凍結保存、男性の場合には精子の凍結保存があります。がん診療拠点病院に設置されているがん相談支援センターでは、がんと生殖医療に関する相談に応じている場合もありますので、相談員の方に聞いてみましょう。がん相談支援センターは、その病院にかかっていない患者さんと家族の相談にも無料で応じています。

**Q** 医療費の自己負担を軽減する方法はありますか。

**A** 1カ月の医療費の自己負担が一定限度額を超えたときには、「高額療養費制度」を利用することで、自己負担が軽減できます。高額療養費制度は、保険診療による医療費の自己負担額が、自己負担限度額を超えたときに、その超過分を支払わなくて済むか、後から払い戻される制度です。自己負担限度額は、年齢、所得によって異なります。

メラノーマで手術、薬物療法を受ける際には、あらかじめ、治療を受けている病院に「限度額適用認定証」を提出しておけば、窓口での支払いが自己負担限度額の範囲内で済みます。限度額適用認定証は、加入している健康保険に申請すれば発行してもらえます。

医療費や生活費の支払いなどで困っているときには、1人で抱え込まず、病院の相談室の医療ソーシャルワーカーなどに相談しましょう。

Q 薬剤についての情報がもう少し欲しいのですが、どうしたらいいですか。

A 製薬会社をはじめとする企業や団体が、疾患や薬剤に関する冊子を作成しています。まずは担当医、薬剤師、看護師、がん相談支援センターに相談をしてみましょう。

Q メラノーマの治療と仕事の両立はできますか。

A 職場での理解や協力が得られれば治療と仕事の両立は可能です。現役世代の患者さんの多くが、仕事や子育てをしながら治療を受けています。ただ、仕事や治療の内容、体調によっては、仕事を休んだり勤務形態や勤務時間、仕事の内容を調整したりする必要があります。治療と仕事を両立するためにはどうしたらよいか、担当医や看護師、職場の上司や人事に相談してみましょう。

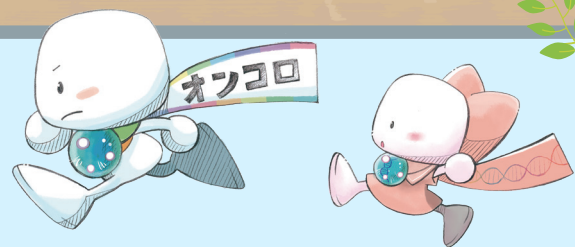
## 「1人じゃない」患者仲間との存在と励ましが心の支えに

メラノーマ患者会 Over The Rainbow 代表 杉本 香苗

私がメラノーマと診断されたのは、2014年2月、第2子を出産して2カ月後のことでした。第2子の妊娠中からほろが大きくなってきていることが気になり、医療機関を受診しました。「良性」と言われたものの、不安は拭い切れず、家族からの後押しもあり、再度、別の医療機関を受診し診断に至りました。告知を受けたときはショックが大きく、幼い2人の子どもたちの成長を見届けられるのか、先が見えない恐怖と不安で押しつぶされそうでした。

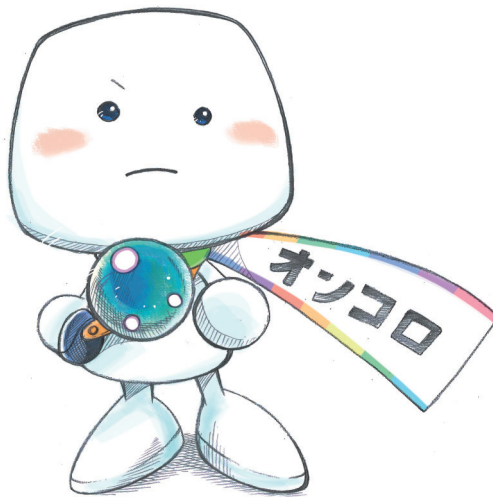
その中で前向きな気持ちになれたのは、家族や友人、職場の上司や同僚、同じ病気の仲間が支えてくれたお陰です。また、インターネットを通じて知り合ったメラノーマ患者の方々と話すことで励まされ、「1人じゃない」という気持ちになれました。そして、担当医から当時の標準治療について説明を聞き、治療の副作用やリンパ浮腫に対する正しい対処法を知ったことで、「治療を始める前から心配しすぎるのはやめよう」と考えることができ、前向きに治療を行うことができました。

今も再発の不安は消えません。しかし、同じ病気の仲間との存在は大きな支えになっています。「メラノーマと診断され不安な気持ちを分かち合いたい、他の方の体験を通じて自らの学びにつなげたい」というときには患者会も活用してください。メラノーマと診断されても様々なことを諦めるのではなく、希望を持って日々の生活・治療に向き合っていただければと思います。



参照

\*1 Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors / Sara Gandini, et al.:Eur J Cancer, 41(14):2040-59(2005)



がん情報サイト「オンコロ」  
<https://oncolo.jp>

## メラノーマ(悪性黒色腫)の治療を受ける患者さんのための本

---

制 作 : ノバルティスファーマ株式会社  
<https://www.novartis.co.jp/>

サポーター : メラノーマ患者会 OVER THE RAINBOW  
<http://melanoma-net.org/>

3Hクリニカルトライアル株式会社  
<https://3h-ct.co.jp/>

総合監修 : 国立がん研究センター中央病院  
皮膚腫瘍科長 山崎 直也

メラノーマ患者会 OVER THE RAINBOW  
代表 杉本 香苗

お問い合わせ : がん情報サイト「オンコロ」(フリーコール 0120-974-268)



ノバルティス ファーマ株式会社

