

メラノーマは治るのか？ －薬物療法の進歩と限界－



新潟県立がんセンター新潟病院 皮膚科

竹之内 辰也

はじめに

悪性黒色腫（メラノーマ）は、皮膚悪性腫瘍の中では比較的まれな疾患であるが、その生物学的悪性度は極めて高く、皮膚癌診療において特別な位置を占めてきた腫瘍である。転移をきたした場合の予後は極めて不良であり、長年にわたり「治らない癌」の代表格として扱われてきた。しかし、2010年代以降に免疫チェックポイント阻害薬および分子標的薬が臨床導入されてから、この疾患の自然史は劇的に変化しつつある。現在、進行期メラノーマの一部の患者では長期生存が得られ、治療終了後も再発なく生活する例が現実存在している。この状況は、かつてのメラノーマ診療からは想像できなかった変化である。それらの新規治療薬の登場からすでに10年以上が経過し、その顕著な進歩を実感する一方で、同時に一定の限界も明らかになりつつある。本稿では、日本人メラノーマの疫学的・生物学的特徴を踏まえながら、進行期メラノーマ治療の現状と限界、そして「治癒」という概念がどこまで現実のものとなっているのかについて考察する。

1. 日本人メラノーマの疫学と特徴

メラノーマは希少癌に分類され、全国がん登録では皮膚癌の7%を占める。毎年2,400～2,500人の新規患者が登録されており、年齢調整罹患率（日本人口）は10万対2程度である¹⁾。人口高齢化を反映して発症年齢は上昇傾向にあるが、有棘細胞癌や基底細胞癌などの他の皮膚癌にみられる急速な高齢化と比較すると、その上昇は緩やかである²⁾。

一方、欧米でのメラノーマの発生率は、日本を含めたアジア諸国の数十倍高く、乳癌/前立腺癌・肺癌・大腸癌に次ぐ第4位の癌として扱われてい

る³⁾。この発生頻度の差は、紫外線曝露量や皮膚色に由来するが、同時に臨床研究の蓄積量や治療戦略の洗練度にも大きな影響を与えている。

日本人メラノーマのもう一つの大きな特徴は、その病型分布にある。従来、皮膚原発メラノーマは臨床病理学的に、足底や爪部に好発する末端黒子型、体幹・四肢に多い表在拡大型、結節型、悪性黒子型の4型に分類されてきた。2018年にWHOは遺伝子異常に基づく新たな病型分類を提示したが、従来の4型分類はその汎用性の高さから、現在も臨床現場で広く用いられている。日本人では末端黒子型が45%を占め、表在拡大型（23%）、結節型（11%）、悪性黒子型（9%）がこれに続く。一方、白人では病型分布が大きく異なり、表在拡大型が約70%を占め、末端黒子型は2～3%程度にとどまる⁴⁾。

また、メラノーマは皮膚に局限した腫瘍ではない。生理的にメラニンが存在する臓器であれば発生しうするため、日本人の全臓器発生メラノーマのうち、皮膚原発が80%、粘膜が15%、眼（脈絡膜）が3%を占める。粘膜メラノーマの割合は白人よりも高く、その約50%は頭頸部粘膜に発生する⁴⁾。粘膜メラノーマは診断時すでに進行期である症例が多く、予後不良である。

メラノーマの発生および増殖には、MAPキナーゼ経路上のBRAF変異が深く関与している。病型別にみると、BRAF変異は表在拡大型に多いため、白人のメラノーマで40～50%に検出されるBRAF変異が日本人では20～30%にとどまる。BRAF/MEK阻害薬併用による分子標的療法は、免疫療法と並ぶメラノーマ薬物療法の両輪であるが、日本人患者ではBRAF変異頻度が低いため、治療選択肢が相対的に狭くなっている⁴⁾。

2. 進行期薬物療法の歴史的転換

かつての進行期メラノーマ治療は、ダカルバジンが唯一の標準化学療法であったが、その奏効率は10%程度に留まり、延命に寄与する薬剤は存在しなかった。5年生存率は10%未満であり、進行期メラノーマは事実上「致命的疾患」であった⁵⁾。この状況を根本的に変えたのが、免疫チェックポイント阻害薬による免疫療法および BRAF/MEK 阻害薬による分子標的療法である (図1)。メラノーマは以前から免疫原性が高いことで知られ、養子免疫療法やがんワクチン療法などの格好の研究対象となってきたが、臨床応用に足る治療効果は得られなかった。しかし近年、免疫チェックポイント分子を標的とした抗体医薬の開発は、がん治療に一大革新をもたらし、メラノーマは常にその最初の開発ターゲットとなってきた⁴⁾。抗 CTLA-4 抗体イピリムマブは、2011年に米国 FDA で進行期メラノーマに対して承認され、複数の臨床試験のプール解析では、3年全生存率が20%を超えることが示された。決して高いとはいえない生存率ではあったが、その後の生存曲線が10年に渡ってプラトーを形成する“long tail”の存在は、当時の臨床家に強い衝撃を与えた⁶⁾。国内では2014年に抗 PD-1 抗体ニボルマブが世界に先駆けて承認され、その後イピリムマブ、抗 PD-1 抗体ペムブロリズマブが続き、2018年にはニボルマブとイピリムマブの併用療法が承認された。海外の臨床試験データでは、ニボルマブまたはペムブロリズマブ単剤で進行期メラノーマの5年生存

率は約40%に達し、ニボルマブ+イピリムマブ併用療法では10年生存率が約50%にまで向上している⁷⁾。

一方、BRAF 変異例に対する分子標的療法としては、2016年にダブラフェニブ+トラメチニブ、2019年にエンコラフェニブ+ビニメチニブが国内で承認された⁴⁾。分子標的療法の特徴は高率かつ速やかな奏効性であり、脳転移を含む症候性転移を有する症例や、自己免疫性疾患の既往などにより免疫療法が使用しにくい症例では第一選択となる。分子標的療法では70~80%の奏効率が期待できるものの、獲得耐性が問題となり、特に血清 LDH 高値や転移臓器数の多い症例では奏効の持続が短い傾向にある。

3. 術後補助療法：再発抑制戦略としての位置づけ

皮膚原発のメラノーマに対しては、9割以上の症例で初期治療として根治切除が行われる。しかし、そのうちの20~30%に再発がみられ、病期が進むほど高率かつ早期に再発する⁸⁾。メラノーマにおいては、真皮浸潤の早い段階で血行性の遠隔転移は休眠状態で成立していると考えられており (parallel progression)、それらの潜在性微小転移を標的とした周術期薬物療法の開発は自然な流れと言える。本邦では、免疫療法のニボルマブ、ペムブロリズマブ、分子標的療法のダブラフェニブ/トラメチニブが術後補助としての使用が承認され、薬物療法の戦略は進行期だけでなく、「よ

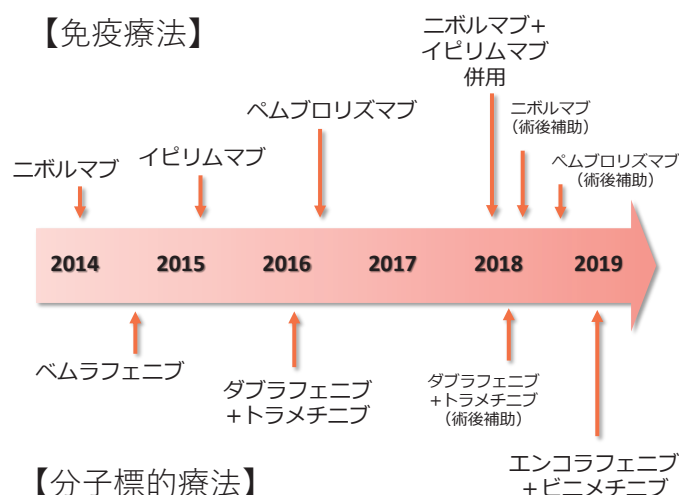


図1 日本におけるメラノーマ治療薬の承認推移

り早い段階で」の周術期へと拡張した。病期などの条件にもよるが、これらのレジメンは経過観察群と比較して術後再発リスクを10~20%低下させると考えられる。治療しなければ確実に死に至る進行期とは異なり、術後補助療法においては「本当に今必要なのか」という患者の問いに対する明確な回答はない。最終的にはリスク・ベネフィットを勘案し、SDM (shared decision making) のプロセスに基づき決定される。

さらに近年では、臨床的リンパ節転移例を対象とした術前補助免疫療法が注目され、海外のガイドラインでは推奨に組み込まれつつある。その理論的背景は明確で、腫瘍が存在する状態で免疫を活性化することで、より強い抗腫瘍免疫を誘導し、術後再発および死亡リスクの減少が期待される。また、病理学的奏効を指標として、その後の治療を調整するという個別化治療にもつながる。日本においては、現段階で術前補助としての免疫療法の使用は承認されていない。

4. 手術療法の変遷：拡大切除・郭清の時代から縮小へ

メラノーマの外科的治療は、確実に縮小の方向で推移してきた。原発巣の側方切除マージンは、かつて5 cm という極端な広範切除が標準とされていた時代もあったが、現在では腫瘍の厚みに応じて最大でも2 cm 程度に整理されている⁹⁾。領域リンパ節に関しては、予防的リンパ節郭清の時代を経て、21世紀初頭にセンチネルリンパ節生検が導入され、転移陽性例のみに対する完結的リンパ節郭清へと移行した。その後、生存利益が否定されたことから、完結的リンパ節郭清は行われなくなり、センチネルリンパ節生検の目的は、主として術後補助療法の適応決定へと変化した。さらに近年、術後補助療法の適応が病期IIまで拡大したことに伴い、センチネルリンパ節生検の意義についても、海外を中心に議論が行われている⁹⁾。

しかし、これらの「手術侵襲を減らす」「郭清を省略する」「切除範囲を縮小する」といった潮流は、再発した場合に薬物療法で救済できる、あるいは再発そのものを薬物療法によって抑制できるという前提の上に成り立っている。言い換えれば、手術の縮小は薬物療法の進歩と表裏一体であ

り、その欧米で確立された戦略をアジア人患者にそのまま適用できるかどうかについては、慎重な検討を要する。

5. 薬物療法の進歩と臨床的課題

薬物療法、とくに免疫療法における長期奏効が「治癒」と言えるのかどうかは、導入当初から現在に至るまで続いている重要な臨床的課題である。この問いは、長期奏効が得られた患者において治療をいつ、あるいは本当に中止してよいのかという、実臨床の意思決定と直結している。この点を検証する臨床データとして、進行期メラノーマを対象としたペムプロリズマブの海外第I相試験KEYNOTE-001では、完全奏効に到達した患者の約90%が治療中止後2年間無再発であったことが報告されている⁷⁾。日本人のデータでも、抗PD-1抗体でCRを得て6か月以上治療した症例では治療中止後も長期寛解が維持されることが示されている⁷⁾。実臨床においては決して多くみられることではないが、進行期メラノーマにおいても生物学的な「治癒」状態が成立し得ることを意味している。

免疫療法の登場は、進行期メラノーマの予後を大きく改善した一方で、終末期医療のあり方にも新たな課題をもたらしている。従来の細胞障害性抗癌剤とは異なり、免疫療法は全身状態が不良な終末期患者に対しても投与が行われる傾向がある。メラノーマに限らず多くの癌腫において、生命予後やQOLの改善につながらないまま医療介入のみが延長される危険性が指摘されている¹⁰⁾。免疫療法時代の終末期医療においては、倫理面および医療経済面の観点からも、治療の「できる・できない」ではなく「行うべきかどうか」を慎重に判断する視点が求められる。

6. メラノーマ薬物療法における人種差と分子背景

欧米では、免疫療法や分子標的療法の導入以降、メラノーマによる死亡率は顕著に低下しているが、アジア人ではその傾向が乏しいことが示されている^{3), 11), 12)} (図2)。この乖離の背景には、メラノーマの病型構成および腫瘍生物学的特性における人種差が密接に関わっている。

メラノーマに対する薬物療法の有効性は、遺伝

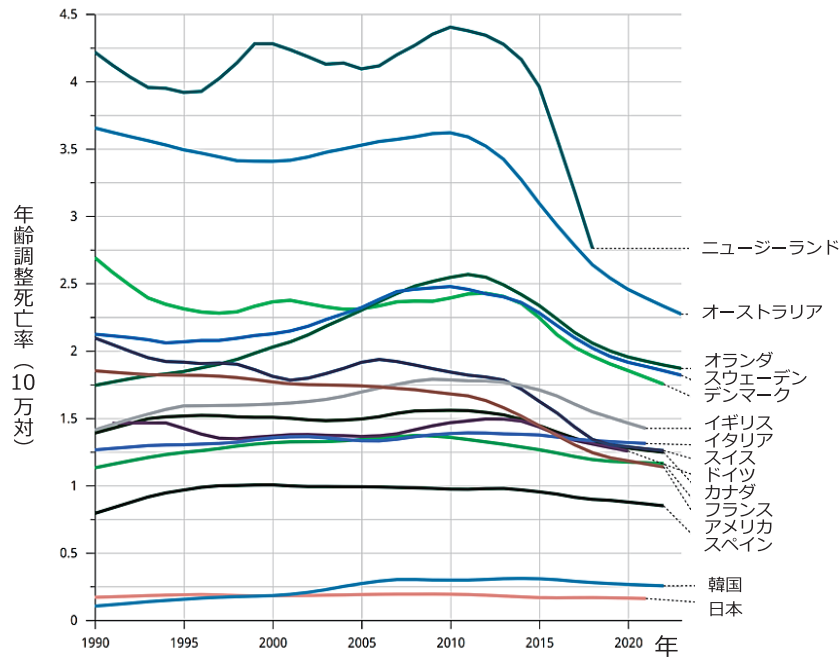


図2 メラノーマ死亡率の国際比較

International Agency for Research on Cancer (IARC) によるメラノーマ年齢調整死亡率（世界人口）の年次推移を示す。種々の新薬が導入された2010年代以降、欧米諸国でのメラノーマ死亡率は顕著に低下しているが、日本や韓国ではその傾向が乏しい。文献3)より引用。

子変異プロファイルや腫瘍免疫原性に大きく依存する。表在拡大型メラノーマが多くを占める白人患者では、BRAF 変異が約40～50%に認められるのに対し、日本人ではその頻度は20～30%にとどまる。この差は治療選択肢の広さに直接影響し、結果として予後の差として反映される。

さらに、白人に多い表在拡大型は紫外線曝露と密接に関連し、腫瘍変異量 (tumor mutational burden, TMB) が高いことから、免疫療法に対する感受性が高い傾向にある。一方、日本人に多い末端黒子型および粘膜型メラノーマは TMB が低く、免疫原性が乏しいことが知られており、免疫療法の有効性は相対的に低い⁴⁾。加えて、C-CAT に登録されたメラノーマ380例を用いた近年の報告では、日本人メラノーマは病型を問わず TMB が低い症例が多いことが示されており¹³⁾、末端黒子型や粘膜型に限らず、より広範な遺伝的背景が免疫療法の治療効果に影響している可能性が示唆されている¹²⁾ (図3)。

これらの知見から、日本人メラノーマでは治療標的となる遺伝子異常や高い TMB を有する腫瘍の割合が相対的に低く、薬物療法の恩恵を受けや

すい症例が限られている。したがって、欧米の臨床試験で示された有効性を日本人集団にそのまま外挿するのではなく、病型や分子背景を踏まえた慎重な解釈と適応判断が求められる。

7. 「いまこそ」早期発見が重要な理由

日本では、診断時すでに進行した状態で発見されるメラノーマが多いことが、治療成績に大きく影響している。国内多施設の集計解析では、初診時に病期ⅢまたはⅣと診断される症例の割合は、欧米に比べて高いことが示されており、メラノーマを含めた皮膚癌という疾患に対する認知度の低さが主な要因と考えられている。多くの場合、患者や家族は体表病変の存在に気づきながらも悪性を疑わず、その結果として受診が遅れることが多い¹⁴⁾。

こうした背景のもと、メディアや地域を通じた啓発活動が早期診断につながる可能性も示されている。2022年に新潟県で行われた皮膚がん啓発キャンペーンでは、新聞広告やポスター掲示、Web 発信、リーフレットなどを通じて、メラノーマを含む皮膚がんの情報を広く県民に発信した。

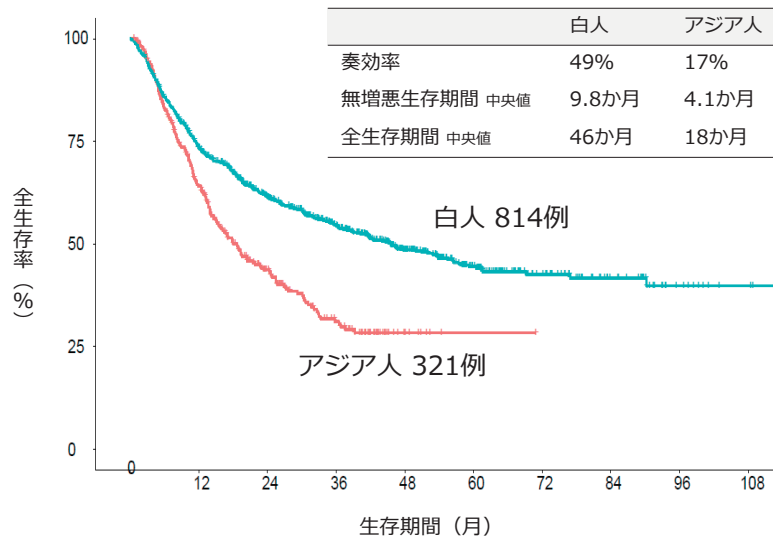


図3 抗PD-1抗体で治療された進行期メラノーマの予後
抗PD-1抗体治療による進行期メラノーマの奏効率および生存期間は、アジア人集団で白人集団よりも低い。文献12)より引用。

その結果、これらのメディアをきっかけに医療機関を受診した患者の中から、メラノーマの早期例が複数例発見され、いずれも治癒切除に至った。また、当院のWebサイトにおける皮膚がん解説ページへのアクセス数もキャンペーン開始後に大きく増加しており、一般市民の関心が高まったことが客観的にも示されている¹⁴⁾。進行期メラノーマの長期予後が依然として厳しい現状を踏まえると、こうした啓発を通じて受診のきっかけを作り、診断時期を前倒しできる意義はきわめて大きい。

おわりに

免疫療法や分子標的療法の登場により、進行期メラノーマでも長期生存や治癒が現実のものとなった。一方で、日本人患者においては、白人と比べて薬物療法の効果が限定的であるという人種差も明らかになっている。薬物療法の進歩は「進行しても治せる」時代をもたらしたが、同時に「進行させない」ことの価値をむしろ高めている。メラノーマ診療はいま、分子背景を踏まえた個別化薬物療法と早期診断・外科治療を統合する新たな段階に入っている。

文献

- 1) Ogata D, Namikawa K, Nakano E, et al : Epidemiology of skin cancer based on Japan's National Cancer Registry 2016-2017. *Cancer Sci* 2023 ; 114 : 2986-2992.
- 2) Nakamura A, Kataoka K, Takatsuka S, et al : Aging trends in skin cancer : A long-term observational study in Japan. *JAAD Int* 2023 ; 13 : 32-34.
- 3) International Agency for Research on Cancer (IARC). "Cancer Over Time - Global Cancer Observatory (Melanoma of skin, age-standardized rate, world)". <<https://gco.iarc.who.int/overtime>>. (閲覧2026年1月13日)
- 4) Namikawa K, Yamazaki N : Targeted Therapy and Immunotherapy for Melanoma in Japan. *Curr Treat Options Oncol* 2019 ; 20 : 7.
- 5) 竹之内辰也, 皆川正弘, 須山孝雪, 他 : 当施設における stage IV 悪性黒色腫の予後と治療の現状. *Skin Cancer* 2001 ; 16 : 222-227.
- 6) Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, et al : Pooled analysis of long-term survival data from phase II and phase III trials of ipilimumab in unresectable or metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2015 ; 33 : 1889-1894.
- 7) Namikawa K, Nakano E, Ogata D, et al : Long-term survival with systemic therapy in the last decade :

- Can melanoma be cured? J Dermatol 2024 ; 51 : 343-352.
- 8) 竹之内辰也 : メラノーマの周術期補助療法 - 現在そして未来 -. 皮膚病診療 2024 ; 46 : 14-21.
- 9) Akkooi AC, Eggermont AM : Reduction in surgical interventions in melanoma. Eur J Cancer 2025 ; 220 : 115376.
- 10) Yoto A, Shimada K, Takatsuka S, et al : Systemic melanoma therapy at the end of life : A single institutional retrospective study in Japan. JAAD Int 2022 ; 10 : 51-52.
- 11) Matsui Y, Sasaki J, Takatsuka S, et al : Trends in the prognosis of metastatic melanoma in the era of targeted therapy and immunotherapy : A single-institution survey in Japan. J Dermatol 2021 ; 48 : 75-79.
- 12) Bai X, Shoushtari AN, Warner AB, et al : Benefit and toxicity of programmed death-1 blockade vary by ethnicity in patients with advanced melanoma : an international multicentre observational study. Br J Dermatol 2022 ; 187 : 401-410.
- 13) Hida T, Kato J, Idogawa M, et al : Genomic landscape of cutaneous, acral, mucosal, and uveal melanoma in Japan : analysis of clinical comprehensive genomic profiling data. Int J Clin Oncol 2024 ; 29 : 1984-1998.
- 14) 竹之内辰也 : 皮膚がんの早期発見. 日臨皮医誌 2025 ; 42 : 437-440.