

日本皮膚科学会ガイドライン
皮膚悪性腫瘍ガイドライン第3版
メラノーマガイドライン2019

公益社団法人日本皮膚科学会

一般社団法人日本皮膚悪性腫瘍学会

皮膚悪性腫瘍ガイドライン改訂委員会（メラノーマガイドライングループ）

中村泰大¹⁾ 浅井 純²⁾ 井垣 浩³⁾ 猪爪隆史⁴⁾ 並川健二郎⁵⁾ 林 礼人⁶⁾

福島 聡⁷⁾ 藤村 卓⁸⁾ 伊東孝通⁹⁾ 今福恵輔¹⁰⁾ 田中亮多¹¹⁾

寺本由紀子¹⁾ 皆川 茜¹²⁾ 宮川卓也¹³⁾ 宮下 梓⁷⁾ 和田 誠²⁾

古賀弘志¹²⁾ 菅谷 誠¹⁴⁾

- 1) 埼玉医科大学国際医療センター皮膚腫瘍科・皮膚科（メラノーマガイドライン代表委員）
- 2) 京都府立医科大学皮膚科
- 3) 国立がん研究センター中央病院放射線治療科
- 4) 山梨大学皮膚科
- 5) 国立がん研究センター中央病院皮膚腫瘍科
- 6) 順天堂大学附属浦安病院形成外科・再建外科
- 7) 熊本大学皮膚科・形成再建科
- 8) 東北大学皮膚科
- 9) 九州大学皮膚科

- 10) 北海道大学皮膚科
- 11) 筑波大学皮膚科
- 12) 信州大学皮膚科（古賀弘志：統括委員）
- 13) 東京大学皮膚科
- 14) 国際医療福祉大学皮膚科（委員長）

第1章 メラノーマガイドラインについて

1. 本ガイドラインの目的

本ガイドラインの主たる目的は、本邦における皮膚メラノーマ患者の治療成績の向上および生活の質の向上を目指して、皮膚メラノーマ診療に関わる臨床的な疑問に対する推奨を明らかにすることである。メラノーマは予後不良な疾患であるが、その克服を目指して診断や治療に関するさまざまな研究成果も近年多数報告されている。これらの研究成果をもとに本邦におけるメラノーマ診療の現状に即した診療指針の策定が必要とされている。本ガイドラインは、メラノーマのスクリーニングから、診断・治療に関わる医療従事者や市民に診療指針を提供し、メラノーマ患者やその疑いのある人々に対する効果的・効率的な診療を体系化するとともに、本邦における効率的な保険医療を確立することを目指している。

2. 改訂の目的

本邦のメラノーマガイドラインはメラノーマ、有棘細胞癌、乳房外 Paget 病、基底細胞癌を4つの皮膚悪性腫瘍を取り扱う「皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン」¹⁾として2007年11月に出版された。以後2015年1月に第2版²⁾として改訂され出版されている。メラノーマに関しては、今日までダーモスコピーやセンチネルリンパ節生検などの新たな診断技術や手技の導入による低侵襲化、術後補助療法や進行期治療としての新規薬物療法の導入などが相次いでおり、実臨床に即した指針の提供のためには、数年単位でのガイドライン改訂が必要と考えられる。今回も第2版の出版より約4年を経て、2019年x月(予定)に第3版が出版されることとなり、日本皮膚科学会より委嘱をうけた関係学会や各領域の第一人者からなる改訂委員によって、メラノーマについての多方面からの文献を十分に検討し、体系化された指針を作成することに努めた。

3. 本ガイドラインの適応が想定される対象者，および想定される利用対象者

本ガイドラインは皮膚メラノーマの存在が疑われる患者，皮膚メラノーマと診断された患者を対象集団とした。対象の性別，病期や重症度，合併症の有無などは限定せず，臨床現場で広く遭遇するであろう患者状況を想定して作成した。なお，皮膚以外の臓器原発のメラノーマは本ガイドラインの適用外とする。想定される利用者は，メラノーマ診療に当たるすべての臨床医，看護師，薬剤師，その他の医療従事者を含む医療チーム，医療政策決定者である。また，一般臨床医がメラノーマに効率的かつ適切に対処することの一助となることも配慮した。さらには，メラノーマやメラノーマが疑われる患者・家族をはじめ，メラノーマ診療に関心を有する国内外の医療・福祉・教育・保険・出版・報道等の関係者，他分野のガイドライン作成者，メラノーマ診療に関わる行政・立法・司法機関等においても利用が想定される。特にメラノーマの患者・家族にはメラノーマへの理解の一助となり，医療従事者と医療を受ける立場の方々の相互の理解・納得のもとに，より好ましい医療が選択され，実行されることを期待する。本改訂版出版後には，患者・家族・一般国民向けの本ガイドラインの解説書も作成する予定である。

4. 本ガイドラインを使用する場合の注意事項

ガイドラインは作成時点での最も標準的な診療指針であるが，実際の診療行為を強制するものではなく，最終的には施設の状況（人員，医療従事者の経験，設備・機器など）や個々の患者の個別性を加味して，対処法を患者・家族と，診療にあたる医師やその他の医療者等との間で，十分な話し合いの上で決定すべきである。また，ガイドラインに記載されている内容に関しては，日本皮膚科学会が責任を負うものとするが，診療結果についての責任は主治医，担当医

等の直接の診療担当者に帰属すべきもので、日本皮膚科学会およびメラノーマガイドライン改訂委員会は責任を負わない。なお、本文中の薬剤および薬剤使用量などは、一部本邦で承認されていない海外臨床試験での用量を含んでいる。

5. 改訂ガイドラインの特徴

メラノーマの診断・治療は急速に進歩を遂げており、また治療手段も多様性も増していることから、それらを包括的に取り入れ、臨床現場に柔軟な選択肢が担保されるようにガイドラインの改訂を行った。本ガイドラインの改訂にあたっては皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン改訂委員会が設置され、メラノーマガイドライングループは6つの作成グループ（メラノーマグループ、有棘細胞癌グループ、乳房外 Paget 病グループ、基底細胞癌グループ、血管肉腫グループ、リンパ腫グループ）の一翼を担っている。改訂委員会には委員長、統括委員と、それぞれのグループで指名された代表委員が、グループ内の統括とグループ間の調整を行った。各グループにおいて、全国より皮膚科、形成外科、放射線科、など多領域の医師が改訂委員として参加し、第2版の改訂時よりも長い時間を費やして議論と修正を重ね、推奨内容を決定した（メラノーマガイドライン改訂委員一覧は別表1に掲載）。本ガイドラインの作成に際しては、改訂委員のなかで作成委員（パネリスト）の他にシステマティックレビューを担当するシステマティックレビューチームを設け、エビデンスの収集やエビデンス評価・統合を実施した。文献検索は日本医学図書館協会の協力により、ガイドラインに精通した図書館司書が実施した。メラノーマの病期分類は AJCC/UICC TNM 第8版³⁾に準拠した。本ガイドラインは2017年12月27日に改訂された「Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2017」⁴⁾に準拠して作成しており、それに基づいてガイドラインの構成や推奨の強さを決定した。ガイドライン全体の構成についても見直しを行い、前版までのガイドライン等を通じてその知識や技術が

広く臨床現場に浸透し、その是非について十分なコンセンサスが確立していると考えられる事項 (background question) については、本ガイドラインの前半部分に新たに総論を設けてそのなかで紹介することとした。Background Question とするには議論の余地が残る重要臨床事項について、これまでと同様に臨床質問を作成し (foreground question)、クリニカルクエスチョン (clinical question: CQ) として後半に記述した。

6. エビデンス収集方法 (文献検索)

これまでのガイドラインや海外のガイドラインを参考にメラノーマ診療に関する重要臨床課題を決定し、それをもとにしてクリニカルクエスチョン(CQ)を設定した。CQ の設定に際しては、その構成要素 (PICO (P: patients, problem, population, I: interventions, C: comparisons, controls, comparators, O: outcomes)) を検討し、PICO に基づく包括的な文献検索を実施した。本ガイドラインの文献検索は日本医学図書館協会の協力により、阿部信一先生 (東京慈恵会医科大学学術情報センター) を中心に実施していただいた。すべての CQ に関して 1968 年 1 月より 2017 年 11 月までの論文について、Cochrane Library, PubMed, 医学中央雑誌を検索した。検索が不十分な場合は、原則として検索式の見直しをして再検索を行った。これらのデータベースにない文献や主要な国際学会での報告についても、システマティックレビューを担当する委員によって必要と判断された場合は、ハンドサーチを行い追加した。

検索後の文献はシステマティックレビューチームに属する改訂委員 1 名と、検討 CQ を直接担当しないガイドライン作成グループに属する改訂委員 1 名の計 2 名で、それぞれ独立して各重要臨床課題と益と害のアウトカムに関する内容のスクリーニング (2 次スクリーニング) を行い、採用論文を決定した。

7. システマティックレビューの方法

「Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2017」の手順に従い、付随する作業用テンプレートを用いた。

1) 個々の報告に対する評価 (STEP 1)

まず個々の CQ を担当するシステマティックレビューチームは、アウトカムごとにまとめられた文献集合の個々の論文について、研究デザイン(介入研究、観察研究)ごとにバイアスリスク(選択バイアス、実行バイアス、検出バイアス、症例減少バイアス、その他のバイアス)、非直接性(研究対象集団の違い、介入の違い、比較の違い、アウトカム測定の違い)を評価し、対象人数を抽出した。効果指標の提示方法が異なる場合は、リスク比、リスク差などに統一し、エビデンス総体として記載した。

2) エビデンス総体の総括 (STEP 2)

エビデンス総体をアウトカム横断的に統合した全体をエビデンス総体の総括に関する評価を行い、エビデンスの確実性を一つに決定した。改めてバイアスリスク、非直接性を評価し、これに加え、非一貫性、不精確、出版バイアスなどを評価した。エビデンス総体のエビデンスの確実性(強さ)は表1の通りに分類した。

表1 エビデンス総体のエビデンスの確実性(強さ)

A(強): 効果の推定値が推奨を支持する適切さに強く確信がある

B(中): 効果の推定値が推奨を支持する適切さに中等度の確信がある

C(弱): 効果の推定値が推奨を支持する適切さに対する確信は限定的である

D(とても弱い): 効果の推定値が推奨を支持する適切さにほとんど確信できない

3) 定量的システマティックレビュー（メタアナリシス）

研究デザインが同じで、PIC0 の各項目の類似性が高い場合には、効果指標を量的に統合するメタアナリシスを行い、エビデンス総体の強さを検討する一項目として考慮した。メタアナリシスについては、生物統計専門家として、荒木隆一郎先生（埼玉医科大学医学部社会医学/地域医学推進センター）、横道洋司先生（山梨大学社会医学講座）に指導・助言を頂き解析を行った。

4) 定性的システマティックレビュー

定量的システマティックレビュー（メタアナリシス）を行うことができない場合は、定性的システマティックレビューを行った。

5) システマティックレビューレポートの作成

以上の定量的または定性的システマティックレビューの結果をエビデンス総体の強さとしてシステマティックレビューレポートにまとめ、エビデンス総体の総括とともに推奨作成の資料とした。

8. 推奨決定の方法

1) 各 CQ 担当者内での検討

アウトカム全般に関する全体的なエビデンスの確実性ととも、望ましい効果（益）と望ましくない効果（害と負担など）のバランスを考慮し、推奨を作成した。

望ましい効果と望ましくない効果の重要度（重みづけ）については、CQ リストの重要度、およびエビデンス総体の総括の重要度をもとに再評価し決定した。以上のエビデンスの確実性、望ましい効果と望ましくない効果のバランス、患者の価値観・好み、にコスト等も加味して総合的に推奨の向きと強さを勘案し、各 CQ 担当者内での協議を経て推奨決定会議に提出した。

2) 推奨決定会議

改訂委員会推奨決定会議（パネル会議）において、各 CQ のシステマティックレビュー担当者から事前に提出された資料（評価シート・エビデンス総体、システマティックレビューレポート）を参考に各レビュー担当委員が検討結果を報告した。その後、作成委員を交えて推奨について綿密に議論したのちに、多様な意見を取り入れるため作成委員にシステマティックレビュー担当者もパネリストとして加えて推奨決定のための投票を行った。投票に際して以下の推奨決定方法を事前に決定しておいた。

- i. できる限り多数のメラノーマガイドライン改訂委員が投票に参加する。
- ii. 投票を行う CQ に関連して、規定を超える経済的利益相反（COI）または学術的 COI、その他の COI を有する委員は、議論に参加可能だが投票を棄権する。
- iii. 以下のいずれかの選択肢の一つに投票を行う（挙手による投票）
 - ・ 行うことを推奨する（強い推奨）
 - ・ 行うことを提案する（弱い推奨）
 - ・ 行わないことを提案する（弱い推奨）
 - ・ 行わないことを推奨する（強い推奨）
 - ・ 推奨なし
- iv. 推奨の向きと強さの決定には以下の方法を採用する。
 - ・ 50%以上が片方の向き（行う/行わない）に投票し、かつ反対の向きが 20%未満であった場合は、50%以上が投票した向きを推奨または提案とする。
 - ・ さらには 70%以上が「強い」を支持した場合には、強い推奨とする。それ以外は弱い推奨とする。
 - ・ 上記の得票分布が得られなかった場合は、再度討議を行い、再投票を実施する。投票は 2 回まで行って合意に達しない場合は、推奨なしとする。

各 CQ の投票直前に各種 COI の有無について再度確認し、規定を超える COI

を有する委員は投票を棄権することとした。投票結果については、各 CQ の解説文中に示した。棄権の状況については別表 2 に掲載した。委員は該当する CQI の開示を行った。

9. 作成過程における CQ 番号の変更について

作成過程における CQ 番号の変更は特になかった。

10. ガイドライン改訂作業の実際

メラノーマガイドライン第3版は2017年2月に第1回改訂委員会を開催し、改訂作業を開始した。以降、以下のように、3回の皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン改訂委員会（以下、改訂委員会）4回のメラノーマガイドライン改訂委員会予備会議（以下、予備会議）、4回のメラノーマガイドライングループ会議、3回のメラノーマガイドライン改訂委員会チーフ会議（以下、チーフ会議）、2回のパブリックコメントと専門家のコメントによる外部評価、を経て、本ガイドラインは作成された。予備会議として推奨の提案や質疑応答を行い（メール会議）、メラノーマガイドライン会議およびチーフ会議での意見交換を効率化した。

1) 改訂委員会

- ・ 第1回改訂委員会（2017年2月11日（金）新宿京王プラザホテル）
 - ▶2019年改訂予定を決定
 - ▶各グループ作成委員の紹介
 - ▶ガイドライン作成作業の概要紹介：菅谷 誠先生（国際医療福祉大学）、古賀弘志先生（信州大学）
- ・ 第2回改訂委員会（2017年7月1日（土）秋田キャッスルホテル）
 - ▶各ガイドライングループの作成進捗状況確認

▶今後のガイドライン作成のロードマップの共有

・ 第3回改訂委員会（2018年6月1日（土）リーガロイヤルホテル広島）

▶各ガイドライングループの作成進捗状況確認

▶今後のガイドライン作成のロードマップの共有

2) 予備会議（すべてメール会議）

・ 第1回（2017年7月24日～8月21日）

▶システムティックレビューチーム担当改訂委員の追加招集，推薦，選出

・ 第2回（2018年8月11日～8月20日）

▶CQ推奨文作成フォーマットの討議，決定

・ 第3回（2018年8月20日～8月22日）

▶総論のテーマおよび執筆担当の討議，決定

・ 第4回（2019年2月18日～2月25日）

▶ガイドライン総論，CQ推奨文の修正

3) メラノーマガイドライングループ会議

・ 第1回会議（2017年4月15日（土）国立がん研究センター中央病院）

▶CQの草案設定・確認

・ 第2回会議（2018年4月28日（土）日本皮膚科学会事務局）

▶システムティックレビューチーム担当改訂委員の紹介

▶システムティックレビュー書類の全委員間での確認，修正

・ 第3回会議（2018年7月14日（土）日本皮膚科学会事務局）

▶パネル会議による推奨決定

・ 第4回会議（2019年2月26日～3月22日）

▶ガイドライン総論，CQ推奨文の最終修正（用語統一の委員間投票など）

4) チーフ会議

・ 第1回チーフ会議（2018年7月30日（月）メール会議）

▶CQ 推奨文フォーマット案の検討

・ 第 2 回チーフ会議（2018 年 12 月 26 日（水）日本皮膚科学会事務局）

▶ガイドライン総説，CQ 推奨文の確認・修正

・ 第 3 回チーフ会議（2019 年 3 月 13 日（火）～3 月 15 日（木）メール会議）

▶ガイドライン最終修正案の確認，序文の確認・修正

11. 外部評価（予定）およびパブリックコメント，専門家コメント

本改訂ガイドラインは 2 つの外部評価グループからの評価を受けた。1 つは日本皮膚科学会より，ガイドライン作成委員会委員を兼任しない学会代議員からパブリックコメントによる評価を受けた。また，日本皮膚悪性腫瘍学会より，学会評議員から専門家コメントによる評価を受けた。これらのパブリックコメント，専門家コメントの内容を考慮し，コメントによる修正を行った上で，最終的な推奨を決定した（予定）。

12. 今後の改訂

今後も医学の進歩や社会の変化とともにメラノーマに対する診療内容も大きく変化すると予想される。そのため，本ガイドラインも定期的な改訂が必要になると考えられる。これまでどおり 3～4 年ごとをめぐりに改訂するとともに，必要に応じて臨時改訂を行い，日本皮膚科学会のホームページに提示していく予定である。

13. 出版後のガイドラインのモニタリング

ガイドライン公開後，アンケート調査で本ガイドラインの普及度，診療内容の変化を検討し，さらに日本皮膚悪性腫瘍学会が主導する皮膚悪性腫瘍予後統計調査によるメラノーマ全国集計にて予後の変化などについても検討したい。

14. 資金

このガイドライン作成に要した資金はすべて日本皮膚科学会が負担した。日本皮膚科学会の定める基準により改訂委員会出席に関わる旅費や日当、宿泊の支援を受けた。原稿料などの支払いは一切なく、これらの支援が指針作成へ影響を及ぼすものではなかった。

15. 利益相反

1) 利益相反の申告

2017年3月に日本医学会より公表された「診療ガイドライン策定参加資格基準ガイダンス」(以下、参加基準ガイダンス)⁵⁾に従い、ガイドライン改訂委員会委員、外部評価委員が就任時に前年にさかのぼって過去3年間分とガイドライン公表までの1年ごとの利益相反(conflict of interest: COI)の開示を行った。申告に際しては、1) 委員本人のCOI、委員の配偶者、2) 1親等親族または収入・財産的利益を共有する者のCOI、3) 委員が所属する組織・部門にかかる組織COIを、参加基準ガイダンスの定めるCOI自己申告書にて金額区分(図1A, 1B)とともに申告した。

対象期間は2016年1月1日から2018年12月31日までとした。該当企業・団体を以下に示す。

藤村 卓(小野薬品工業株式会社(受託研究費)、ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社(受託研究費))、福島 聡(小野薬品工業株式会社(奨学寄付金)、ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社(奨学寄付金))、宮下 梓(小野薬品工業株式会社(奨学寄付金)、ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社(奨学寄付金))

<p>1. 企業や営利を目的とした団体の役員、顧問の有無と報酬額 基準額 100万円/企業/年 金額区分：①100万円≤ ②500万円≤ ③1000万円≤</p> <p>2. 株の保有と、その株式から得られる利益（最近1年間の本株式による利益） 基準額 100万円/企業/年 金額区分：①100万円≤ ②500万円≤ ③1000万円≤</p> <p>3. 企業や営利を目的とした団体から特許権使用料として支払われた報酬 基準額 100万円/企業/年 金額区分：①100万円≤ ②500万円≤ ③1000万円≤</p> <p>4. 1つの企業や営利を目的とした団体より、会議の出席（発表、助言など）に対し支払われた日当、講演料などの報酬 基準額 50万円/企業/年 金額区分：①50万円≤ ②100万円≤ ③200万円≤</p> <p>5. 1つの企業や営利を目的とした団体がパンフレット、座談会記事などの執筆に対して支払った原稿料 基準額 50万円/企業/年 金額区分：①50万円≤ ②100万円≤ ③200万円≤</p> <p>6. 1つの企業や営利を目的とした団体が提供する研究費（産学共同研究、受託研究、治験など） 基準額 100万円/企業/年 金額区分：①100万円≤ ②1000万円≤ ③2000万円≤</p> <p>7. 1つの企業や営利を目的とした団体が提供する奨学（奨励）寄附金 基準額 100万円/企業/年 金額区分：①100万円≤ ②500万円≤ ③1000万円≤</p> <p>8. 企業などが提供する寄附講座 企業などからの寄附講座に所属し、寄附金が実際に割り当てられた100万円以上のものを記載</p> <p>9. その他の報酬（研究とは直接に関係しない旅行、贈答品など） 基準額 5万円/企業/年 金額区分：①5万円≤ ②20万円≤ ③50万円≤</p>	A
---	---

<p>6. 1つの企業や営利を目的とした団体が提供する研究費（産学共同研究、受託研究、治験など） 基準額 1000万円/企業/年 金額区分：①1000万円≤ ②2000万円≤ ③4000万円≤</p> <p>7. 1つの企業や営利を目的とした団体が提供する奨学（奨励）寄附金 基準額 200万円/企業/年 金額区分：①200万円≤ ②1000万円≤ ③2000万円≤</p>	B
---	---

図 1 A. CPG 策定参加者と 1 親等内家族の COI 自己申告項目の開示基準額と金額区分. B. CPG 策定参加者にかかる組織 COI 申告項目と開示基準額以上の金額区分（参加基準ガイダンス⁵⁾より）

2) COI への対応と対策

経済的利益相反 (COI) または学術的 COI その他の COI を有する委員は、COI に関連する CQ についての議論には参加可能としたが推奨決定の投票は棄権した。

別表 1 皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン改訂委員会（メラノーマグループ）委員

委員長	国際医療福祉大学皮膚科	菅谷 誠
統括委員	信州大学医学部皮膚科学教室	古賀弘志
作成委員 (代表委員)	埼玉医科大学国際医療センター皮膚腫瘍科・ 皮膚科	中村泰大
作成委員	京都府立医科大学皮膚科	浅井 純
	国立がん研究センター中央病院放射線腫瘍科	井垣 浩
	山梨大学皮膚科	猪爪隆史
	国立がん研究センター中央病院皮膚腫瘍科	並川健二郎
	順天堂大学附属浦安病院形成外科・再建外科	林 礼人
	熊本大学皮膚科・形成再建科	福島 聡
	東北大学医学部皮膚科	藤村 卓
システマティックレビュー チーム	九州大学皮膚科	伊東孝通
	北海道大学医学部皮膚科	今福惠輔
	筑波大学医学医療系皮膚科	田中亮多
	埼玉医科大学国際医療センター皮膚腫瘍科・ 皮膚科	寺本由紀子
	信州大学医学部皮膚科学教室	皆川 茜
	東京大学医学部皮膚科	宮川卓也
	熊本大学皮膚科	宮下 梓
	京都府立医科大学皮膚科	和田 誠

別表 2 推奨決定会議（パネル会議）における投票の棄権

CQ 番号	CQ	経済的 COI による棄権	学術的 COI による棄権
CQ1	爪部浸潤性メラノーマに対して指趾骨温存手術は推奨されるか？		中村泰大
CQ2	センチネルリンパ節転移陽性例にリンパ節郭清術を行うべきか？		
CQ3	鼠径リンパ節郭清術施行例に骨盤内リンパ節郭清術を併せて行うべきか？		
CQ4	病期 III 患者のリンパ節郭清術後に術後放射線療法を行うべきか？		
CQ5	治癒切除後および転移巣完全切除後のメラノーマに対して術後補助療法は行うべきか？	藤村 卓	並川健二郎
CQ6	治癒切除後の経過観察時に定期的な画像検査をすべきか？		
CQ7	メラノーマ脳転移に対して新規薬物療法は推奨さ	宮下 梓 福島 聡	

	れるか？	藤村 卓	
CQ8	CQ8 BRAF ^{V600} 遺伝子変異検査は原発巣と転移巣のどちらを検体とすべきか？		

第2章 総論

1 メラノーマの疫学と病因

1. メラノーマの疫学

メラノーマはメラノサイトが癌化した腫瘍である。臨床症状と病理所見より表在拡大型、末端黒子型、悪性黒子型、結節型の4病型に従来から分類されてきた(図1)。また皮膚以外の粘膜や眼球脈絡膜、脳軟膜等にも生じることがあり、これらの4病型と区別して取り扱われることが多い。近年の疫学研究により、人種間による各病型の頻度や、病型ごとの遺伝子変異の相違などが明らかになり、これらの遺伝子変異の相違や紫外線暴露量を背景に、色素性病変の新たな分類が提唱されている(表1)。



表1 紫外線暴露量、部位、遺伝子異常に基づいたメラノーマの新しい分類

	Low-CSD		High-CSD		Low to no-CSD					
					Malignant Spitz tumor	acral	mucosal	Melanoma in congenital nevus	Melanoma in blue nevus	uveal
従来の分類	表在拡大型と結節型の一部		悪性黒子型と結節型の一部		結節型の一部	末端黒子型	粘膜（外陰、口腔、副鼻腔など）	巨大軟皮様母斑に生じたメラノーマ	悪性青色母斑	眼球内
主な遺伝子異常	BRAF (p.V600E), NRAS, CDKN2A, TP53, PTEN, TERT		NRAS, BRAF (non-p.V600E), KIT, CDKN2A, NF1など		ALK, ROS1, RET, NTRK1, NTRK3, MET, TERT, PTENなど	KIT, NRAS, BRAF, TERT, CDK4, NF1, TP53, CDKN2Aなど	KIT, NRASなど	NRAS (p.Q61)など	BAP1, EIF1AX, SF3B1など	GNA11, GNAQ, BAP1, EIF1AX, SF3B1, PLCB4, CYSLTR2など

*従来の結節型の多くは、水平方向の進展 (radial growth phase:RGP)を経ずに垂直方向の進展(vertical growth phase)を示した上記いずれかの悪性黒色種と考えられている。したがって、紫外線暴露量や部位、遺伝子異常を背景とした本分類では独立した一つのグループとして取り扱われていない。

1) 本邦における発生率と病型ごとの頻度および欧米との相違

本邦におけるメラノーマの罹病率はWHOが2001年に公表したデータ⁶⁾によると1.12人/10万人・年(GLOBOCAN: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide, World Health Organization, Lyon, 2001)であり、皮膚癌の中では基底細胞癌、有棘細胞癌に次ぐ頻度である。各病型の割合では、2014年度に報告された日本皮膚悪性腫瘍学会予後調査委員会の統計によると、末端黒子型が42%と最も多く、表在拡大型が20%、結節型が10%、悪性黒子型が8%と続き、粘膜原発が8%、脈絡膜原発が1%、原発不明が3%であった⁷⁾。

一方、米国国立がん研究所が行っている疫学調査⁸⁾をもとに解析した報告⁹⁾によると、米国における人種別のメラノーマの罹病率は、白人が24.3人/10万人・年、アジア人が1.7人/10万人・年、黒人が1.2人/10万人・年であり、アジア人、黒人と比較して白人で著明に多かった。病型別では、本邦では末端黒子型が約半数近くを占めるのに対して、米国では表在拡大型が全体の約63%と圧倒的に多く、本邦で多い末端黒子型はわずか1%とまれであった。病型別の5

年生存率をみると、白人における表在拡大型の予後が5年生存率90%であり、本邦77%と比較して良好である。また診断時の病期をみると、本邦では局所に留まる症例が71%、領域リンパ節転移までが20%、遠隔転移ありが9%であることに對し、米国ではそれぞれ84%、9%、4%である。このデータは米国におけるメラノーマについての啓発は本邦に比べて行き届いており、早期発見、早期治療につながっていることを示唆する。本邦ではメラノーマについての理解がまだ乏しく、さらな啓発活動により早期発見例を増やしていく必要があると思われる。

2) 遺伝子変異と病型との相関

メラノーマでは様々な遺伝子異常が報告されている^{10,11)}。露光部に発生するメラノーマでは紫外線が、掌蹠に発症するものでは外的刺激や外傷が関与している可能性があり、それぞれの型に特有の遺伝子変異を認める傾向にある。

これらの遺伝子異常の中で、BRAFはメラノーマにおいて最も重要ながん遺伝子の一つである。メラノーマではMAPキナーゼ経路とPI3キナーゼ経路の活性化が重要な役割を果たしており、これらの経路を構成するBRAF、NRASといった分子の遺伝子異常がその発癌に深く関与することが明らかになっている¹¹⁾ (図2)。

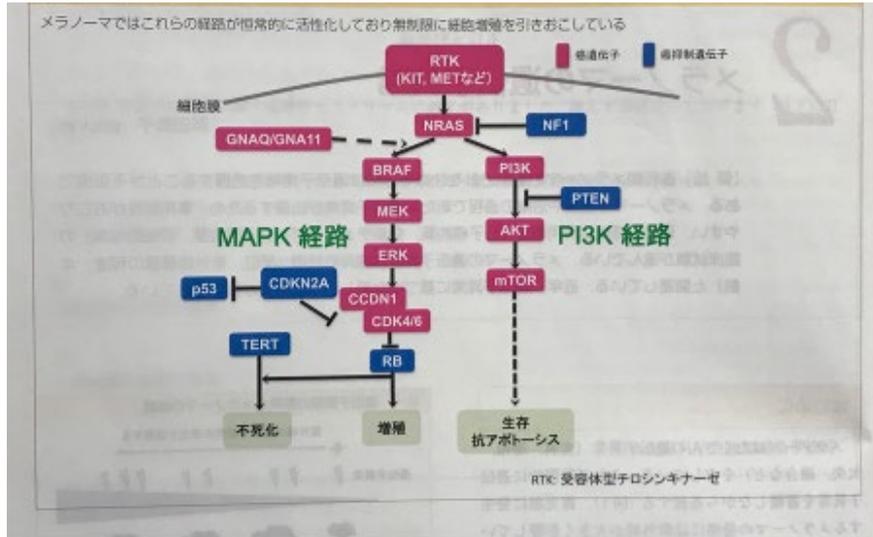


図2 メラノーマにおけるMAPK経路とPI3K経路

文献14より引用

そして、これらの遺伝子異常は紫外線暴露の程度や解剖学的部位と相関を示すことが判明し、メラノーマを日光暴露の累積量 (cumulative sun damage: CSD), 解剖学的部位, 遺伝子異常によって分ける新たな分類が示されている¹²⁻¹⁵⁾ (表1). 本分類では、メラノーマを日光暴露の累積量が高い群 (high-CSD: 従来の悪性黒子型に相当), 低い群 (low-CSD: 従来の表在拡大型に相当) とそれ以外の四肢末端部 (acral: 従来の末端黒子型に相当), 粘膜部 (mucosal), 眼球内 (uveal), malignant Spitz tumor, 先天性色素性母斑に生じるもの, 青色母斑に生じるものに分類している. 従来結節型と定義されていたメラノーマの多くは、水平方向の進展 (radial growth phase) を経ずに垂直方向の進展 (vertical growth phase) を示した上記いずれかのメラノーマと考えられている. したがって、紫外線暴露量や部位, 遺伝子異常を背景とした本分類では独立した一つのグループとして取り扱われていない. この分類によると、 $BRAF^{V600E}$ の遺伝子変異は low-CSD で高率に認められるが、その他の型では頻度が低い. この BRAF 変異陽性率を人種別に検討すると、白人では low-CSD が多数を占めるため BRAF 変異陽性率が高くなるのに対し、アジア人では acral が約半数を占めるため、BRAF 変異陽性率は低くなると予想される. 実際、白人では患者全体の 40~60% が BRAF

遺伝子変異を有する一方¹⁵⁾、日本人での BRAF 遺伝子変異は 30%弱にとどまる
ことが Ashida らによって報告されている¹⁶⁾。日本人メラノーマにおける BRAF
変異の割合を原発巣の部位別にみると、被髪頭部で 80%、体幹四肢で 56~72%
と高く、頸部も 44%と比較的高い割合を示したのに対し、手掌足底では 9~13%
と他部位に比較して低い割合であった¹⁴⁾。

メラノーマにおける BRAF, NRAS 以外の遺伝子変異としては、KIT が知られて
いる。KIT はメラノサイトに発現している膜受容体型チロシンキナーゼの一つ
であり、細胞の分化や増殖に必要な遺伝子である。メラノーマにおいても KIT
の活性型変異が腫瘍の増殖や浸潤に関与していることが明らかとなっている¹⁷⁾。KIT 遺伝子の異常は、low-CSD よりも acral, mucosal, high-CSD の型で多
く、およそ 10~20%前後で認められる¹⁷⁾。KIT 変異を有する症例において、チ
ロシンキナーゼ阻害薬が有効性を示した報告がある。現在、海外でチロシンキ
ナーゼ阻害薬と免疫チェックポイント阻害薬との併用試験などが進行中である。

その他、CDK4/CCND1 (cyclin-dependent kinase 4/cyclin D1), GNAQ/GNA11,
mTOR (mammalian target of rapamycin) や CDKN2A (cyclin-dependant kinase
inhibitor 2A), PTEN, TERT (telomerase reverse transcriptase), NF-1
(neurofibromin-1) などのがん抑制遺伝子における異常が報告されており¹⁵⁾、
これらの遺伝子異常を標的にした臨床試験が各種行われている。

3) メラノーマの病期分類

メラノーマの病期分類は、一般に AJCC (American Joint Committee on
Cancer)/UICC (Union for International Cancer Control) の作成した分類が用
いられる。現在は第 8 版が公開されている^{3,18)} (表 2, 3)。通常、まず臨床分類
(cTNM) を生検 (原発巣については部分生検もしくは全切除生検、領域リンパ
節についてはセンチネルリンパ節生検) により得た情報で行う (表 2)。ただ現

実的には、本邦では臨床所見やダーモスコピー所見でメラノーマであることが明らかである場合、生検を行わずに拡大切除を行うことが多い。そして、原発巣の拡大切除やリンパ節郭清術で得た組織の病理所見を臨床分類に補足し、病理学的分類(pTNM)として分類する(表3)。

表2 TNM臨床分類 (cTNM分類)

T-原発腫瘍

腫瘍の進展は術後分類と同様 (pTカテゴリー参照)

N-領域リンパ節

NX 領域リンパ節の評価が不可能

N0 領域リンパ節転移なし

N1 1個の領域リンパ節転移、またはリンパ節転移を伴わない領域内リンパ行性転移

N1a 顕微鏡的な転移のみ (臨床的に潜在性)

N1b 肉眼的な転移 (臨床的に明らか)

N1c 領域リンパ節転移を伴わない衛星結節またはin-transit転移

N2 2個もしくは3個の領域リンパ節転移、またはリンパ節転移を伴う領域内リンパ行性転移

N2a 顕微鏡的なリンパ節転移のみ

N2b 肉眼的なリンパ節転移

N2c 1個の領域リンパ節転移を伴う衛星結節またはin-transit転移

N3 4個以上の領域リンパ節転移、または互いに癒着した領域リンパ節転移、または2個以上の領域リンパ節転移を伴う衛星結節またはin-transit転移

N3a 顕微鏡的なリンパ節転移のみ

N3b 肉眼的なリンパ節転移

N3c 2個以上の領域リンパ節転移を伴う衛星結節またはin-transit転移

注) 衛星結節とは、原発腫瘍から2cm以内の腫瘍胞巣または腫瘍結節である (肉眼的または顕微鏡的)。In-transit転移とは、原発腫瘍から2cmを超えた皮膚または皮下組織転移で、領域リンパ節を超えないものである。

M-遠隔転移

M0 遠隔転移なし

M1 遠隔転移あり

M1a 領域リンパ節をこえた皮膚、皮下組織またはリンパ節

M1b 肺

M1c 中枢神経系を除くその他の部位

M1d 中枢神経系

注) Mカテゴリーの接尾辞

(0) 乳酸脱水素酵素 (LDH) - 正常値

(1) LDH-高値

すなわち、M1a(1)は、領域リンパ節をこえた皮膚、皮下組織、またはリンパ節への転移でLDH値が高いものを示す。

LDHの記録や指定がない場合は、接尾辞は使用しない。

(文献15より引用、改変)

表3 TNM病理学的分類 (pTNM分類)

T-原発腫瘍

- pTX 原発腫瘍の評価が不可能 (部分生検や退縮した黒色腫などを含む)
- pT0 原発腫瘍が認められない
- pTis 上皮内悪性黒色腫 (ClarkレベルI) (畏敬メラノサイトの増殖、メラノサイトの高度異形成、非浸潤性悪性病変)
- pT1 厚さが1mm以下の腫瘍
 - pT1a 厚さが0.8mm未満で、潰瘍を伴わない腫瘍
 - pT1b 厚さが0.8mm未満で潰瘍を伴う腫瘍、またが潰瘍の有無に関係なく、厚さが0.8mmを超えるが1mm以下の腫瘍
- pT2 厚さが1mmをこえるが2mm以下の腫瘍
 - pT2a 潰瘍を伴わない
 - pT2b 潰瘍を伴う
- pT3 厚さが2mmをこえるが4mm以下の腫瘍
 - pT3a 潰瘍を伴わない
 - pT3b 潰瘍を伴う
- pT4 厚さ4mmをこえる腫瘍
 - pT4a 潰瘍を伴わない
 - pT4b 潰瘍を伴う

N-領域リンパ節

pNカテゴリーはTNM臨床臨床分類Nカテゴリーに準ずる。

pN0 領域リンパ節を覚醒した標本を組織学的に検査すると、通常、6個以上のリンパ節が含まれる。通常の検索個数を満たしていなくても、すべてが転移陰性の場合にはpN0に分類する。またセンチネルリンパ節生検のみを行い、津tづいてリンパ節郭清を行わなかった場合の分類には、“pN0(sn)”や“(p)N1(sn)”のように“(sn)”を付記する。

M-遠隔転移

TNM臨床臨床分類のMカテゴリーと同様

(文献15より引用、改変)

i) T分類

評価は腫瘍の厚さ (tumor thickness : TT), 潰瘍の有無で行う。第7版で採用されていた核分裂像は第8版では評価項目から外された。しかしながら、核分裂像数については病期分類にかかわらず重要な予後因子であり、病期Iにおいてはセンチネルリンパ節転移の危険因子であるため、すべての症例において評価すべき項目である。

a) 原発巣の厚さ

Breslowの腫瘍深達度の定義に従ってTTを計測する。皮膚表面に対して垂直方向に病巣の厚さをocular micrometerで0.01mm単位まで測定し、一番厚い箇

所を採用する。表皮がある部位は顆粒層の最上層から、欠損している場合は潰瘍底から測定する。部分生検のみの場合や退縮したメラノーマの場合は pTX (原発腫瘍の評価が不可能) に分類する。原発不明の場合は pT0 (原発腫瘍が認められない) に分類する。TT が 1mm 以下の場合、0.01mm 以下の小数点は四捨五入し、0.1mm 単位で記載する。例えば、0.75mm から 0.84mm までは 0.8mm とし T1a ではなく T1b とする。1.04mm の場合、1.0mm とし、T2 ではなく T1b とする。TT が 1.05mm から 2.04mm の場合、T2 に分類する。

b) 潰瘍の有無

潰瘍化がメラノーマにおける重要な予後因子であることは数多く報告されている。潰瘍は、組織学的に表皮の全層欠損を認め、フィブリン沈着や急性炎症性の浸出液といった生体反応を伴う所見と定義される。これらの炎症反応がない場合は、外傷や機械的刺激、切片作成時の脱落等による表皮欠損と考えられ、こういった場合は潰瘍ありと評価すべきではない。潰瘍の有無については肉眼的な潰瘍ではなく病理組織学的評価によって決まる点に注意する。病理組織学的に表皮欠損が真の潰瘍であるかどうかの判断が困難な場合、病歴など臨床所見を加味して評価する。潰瘍が外傷や医原性であるかどうか不明瞭な場合は潰瘍ありに分類する。潰瘍がなしの場合は a、ありの場合は b に分類する。

ii) N 分類

N 分類は、領域リンパ節と、原発巣と領域リンパ節の間のリンパ管に沿った転移（衛星転移、顕微鏡的衛星転移、in-transit 転移）とについて、転移の広がりや個数を用いて評価する。第 8 版では、転移の広がりについて、“臨床的に潜在性の（リンパ節）転移”と“臨床的に明らかな（リンパ節）転移”という表現が用いられるようになった。“臨床的に潜在性の転移”は、第 7 版で“顕微鏡的転移”と表現されていたもので、臨床所見や画像評価では検出されずにセンチネルリンパ節生検によって顕微鏡観察下ではじめて明らかになる転移をい

う。“臨床的に明らかな転移”は臨床所見や画像評価で明らかな転移をいい、第7版で“肉眼的転移”と表現されていたものである。

領域リンパ節において、臨床的に潜在性の転移のみの場合はaに、臨床的に明らかな転移がひとつでもあればbに分類され、転移の個数が1個であればN1、2～3個であればN2、4個以上または互いに癒着した領域リンパ節転移はN3に分類される。

原発巣と領域リンパ節との間のリンパ管に沿った転移として（肉眼的）衛星転移、顕微鏡的衛星転移、in-transit転移がある。衛星転移は、臨床的に確認される皮膚もしくは皮下結節であり、原発巣からの距離が2cm以内に生じたものをいう。顕微鏡的衛星転移は、顕微鏡下に確認される原発巣に隣接もしくは原発巣の深部に生じた転移病変であり、原発巣とは正常の間質を隔てて完全に離れているものをいう。原発巣と転移病変との間に線維性瘢痕が介在している場合や炎症所見を伴う場合は、顕微鏡的衛星転移ではなく原発巣の進展と捉える。第7版では病変の大きさが0.05mm以上であることや原発巣との距離が0.5mm以上離れていることが定義として記載されていたが、第8版では削除された。

in-transit転移は原発巣からの距離が2cmを超えた皮膚または皮下組織への転移であり、領域リンパ節を超えないものと定義されている。これら3つの転移病変の区別は病期分類には反映されない。衛星転移、顕微鏡的衛星転移もしくはin-transit転移を認めた場合、分類はcとなり、領域リンパ節転移を伴わない場合はN1c、1個の領域リンパ節転移を伴う場合はN2c、2個以上の領域リンパ節転移を伴う場合はN3cとなる。

iii) M分類

M分類は遠隔転移について評価する。第8版では、中枢神経系（脳、脊髄、軟髄膜等）への転移が新たな項目として追加された。そして遠隔転移の解剖学

的部位と血清 LDH 値の 2 つを用いて分類を行う。M1a は領域リンパ節をこえた皮膚，皮下組織またはリンパ節への転移，M1b は肺転移，M1c は中枢神経系を除くその他の部位への転移，そして M1d が中枢神経系への転移である。血清 LDH 値が正常の場合は (0)，高値の場合は (1) となる。例えば，M1a(1) は，領域リンパ節をこえた皮膚，皮下組織，またはリンパ節への転移で血清 LDH 値が高いものを示す。

iv) 病理学的病期

病期分類についても臨床病期と病理学的病期の 2 種類がある (表 4, 5)。第 8 版では臨床分類においても原発巣の病理組織学的評価や画像検査による領域リンパ節，遠隔転移の評価が含まれるようになった。これは実臨床における治療前生検や画像評価が標準となったことを反映した結果と思われる。そして臨床分類では病期 III はサブグループに分けられていない。病理学的分類は，すべての臨床分類の情報に加えて原発巣切除，センチネルリンパ節生検，そしてリンパ節郭清術が行われた際にはその病理結果を踏まえて評価する。センチネルリンパ節生検が行われ，臨床的に潜在性の転移を 1 個認めたがリンパ節郭清術が施行されなかった場合，pN1a(sn) とし，リンパ節郭清術が行われていないことを明らかにしておく。Tis (メラノーマ in situ) や T1 ではセンチネルリンパ節生検を必要としない。T1 でセンチネルリンパ節生検が施行されなかった場合，臨床分類を病理学的分類にも適応する。

表4 臨床病期

0期	pTis	N0	M0
IA期	pT1a	N0	M0
IB期	pT1b	N0	M0
	pT2a	N0	M0
IIA期	pT2b	N0	M0
	pT3a	N0	M0
IIB期	pT3b	N0	M0
	pT4a	N0	M0
IIC期	pT4b	N0	M0
III期	Tに関係なく	N1,2,3	M0
IV期	Tに関係なく	Nに関係なく	M1

(文献15より引用、改変)

表5 病理学的病期

0期	pTis	N0	M0
IA期	pT1a	N0	M0
IB期	pT1b	N0	M0
	pT2a	N0	M0
IIA期	pT2b	N0	M0
	pT3a	N0	M0
IIB期	pT3b	N0	M0
	pT4a	N0	M0
IIC期	pT4b	N0	M0
IIIA期	pT1a/b-T2a	N1a, N2a	M0
IIIB期	pT1a/b-T2a	N1b/c, N2b	M0
	pT2b/T3a	N1a-N2b	M0
IIIC期	pT1a-T3a	N2c, N3a/b/c	M0
	T3b/T4a	N1-3	M0
	T4b	N1a-N2c	M0
IIID期	T4b	N3a/b/c	M0
IV期	Tに関係なく	Nに関係なく	M1

注) 明らかな原発巣なくリンパ節が特定される場合、病期は下記の通りである。

IIIB期	T0	N1b, N1c	M0
IIIC期	T0	N2b/c, N3b/c	M0

(文献15より引用、改変)

4) 病期別予後

米国における病期 I, 病期 II, 病期 III (第 8 版) の 5 年生存率, 10 年生存率は, それぞれ病期 I が 98%, 95%, 病期 II が 90%, 84%, 病期 III が 77%, 69%であった³⁾.

i) 病期 I, II

病期 I と病期 II は領域リンパ節転移や遠隔転移を伴わず (NOMO), 原発巣の厚さと潰瘍の有無 (T 分類) で分けられる. 米国における IA の 5 年生存率, 10 年生存率はそれぞれ 99%, 98% であり, IB では 97%, 94%, IIA では 94%, 88%, IIB では 87%, 82%, IIC では 82%, 75% であった³⁾. 本邦においては, 日本皮膚悪性腫瘍学会予後調査委員会により第 7 版の病期分類に基づいた疾患特異的 5 年生存率が解析されており, IA が 98.1%, IB が 95.0%, IIA が 94.3%, IIB が 82.7%, IIC が 71.8% と, 版に違いはあるが, 概ね同様の生存率であった¹⁹⁾.

ii) 病期 III

病期 III は遠隔転移を伴わず (M0), 原発巣の厚さと潰瘍の有無 (T 分類) と, 領域リンパ節と原発巣と領域リンパ節の間のリンパ管に沿った転移 (衛星転移, 顕微鏡的衛星転移, in-transit 転移) (N 分類) によってサブグループに分けられる. 第 7 版での病期 III は, IIIA, IIIB, IIIC の 3 つのサブグループに分けられていたが, 第 8 版では IIIA, IIIB, IIIC, IIID の 4 つのサブグループとなった. 米国における第 7 版では IIIA, IIIB, IIIC の 5 年生存率がそれぞれ 78%, 59%, 40% であり, 第 8 版での IIIA の 5 年生存率, 10 年生存率はそれぞれ, 93%, 88%, IIIB では 83%, 77%, IIIC では 69%, 60%, IIID では 32%, 24% であった. 第 8 版において 4 つのサブグループに分けることにより, サブグループごとの生存率により明確な差がでるようになった. 日本皮膚悪性腫瘍学会予後調査委員会による本邦における病期 III の疾患特異的 5 年生存率 (第 7 版の病期分類) は, IIIA が 78.8%, IIIB が 62.2%, IIIC が 42.3% であり, 米国における第 7 版の分類を用いた解析と概ね同様の生存率であった.

iii) 病期 IV

第 8 版において, M 分類では遠隔転移部位や LDH 値により層別化されたが, 病期 IV 自体のサブグループ分類はなされていない. これは, 現在の解析対象となる症例が, 免疫チェックポイント阻害薬や分子標的薬などの近年の新規薬物

療法が登場する以前の症例を解析しているため、転移病変部位やLDH値による生存率の相違がほとんどみられなかったためである。しかしながら、前述の新規薬物療法による生存率の改善により、今後はサブグループ化による生存率の差が明確になっていくことが予想される。

2. メラノーマの病因，危険因子

メラノーマの発生には、疫学調査によりいくつかの環境因子や宿主因子との関連が報告されている。環境因子としては、人種、紫外線暴露、外傷、免疫抑制状態などが、宿主因子としては、巨大色素細胞母斑、色素性乾皮症、多発する後天性色素細胞母斑などが挙げられる。

1) 環境因子

紫外線暴露については、慢性の紫外線暴露よりも間欠的、大量の紫外線暴露が危険因子であり、日焼け回数に応じて発生リスクが上昇するとの報告がある^{19, 20)}。しかしながら日本人に多い末端黒子型では紫外線暴露の影響は考えにくく、むしろ荷重などの機械的ストレスの関与が想定されている²¹⁾。

免疫抑制状態についてみると、メラノーマの発生リスクは臓器移植患者では正常人と比較して2.1~8倍、悪性リンパ腫患者では1.8~2.4倍、HIV患者では1.5~2倍とされ、またこれらのリスクのある患者に発症したメラノーマの予後も正常人に比べて不良であったと報告されている²²⁾。

2) 宿主因子

メラノーマは既存の色素細胞性病変から生じることがあるが、そのほとんどが先天性巨大色素細胞母斑から生じると考えられている。先天性巨大色素細胞母斑は、成人の時点で長径が20cmを超えることが予測される先天性に存在する色

素細胞母斑で、発生頻度は2万人に1人程度と推定される。巨大色素細胞母斑の2.3~7.5%でメラノーマが発生するといわれており、その多くが幼少期に生じる。De novo に発生するメラノーマと異なり、真皮内胞巣から発生するため注意が必要である²³⁾。中型(20cm未満)や小型(1.5cm以下)の先天性色素細胞母斑におけるメラノーマの発生リスクは0.8~2.6%と報告されている²⁴⁾。これらに生じるメラノーマは、巨大先天性色素細胞母斑とは異なり、成人以降での発症が多く、母斑辺縁の表皮内成分から生じるといわれている²⁵⁾。一方、後天性色素細胞母斑では、母斑内部よりメラノーマが生じたと考えられる症例の報告があるが、先天性色素細胞母斑と比較して頻度が極めて低く、単なる偶発である可能性や、最初からメラノーマであり、細胞の一部が組織学的に良性の母斑のように見えているだけに過ぎないという意見もあり、結論が出ていない。後天性色素細胞母斑の個数とメラノーマ発生の関連については、個数が多いほどメラノーマの発生リスクが高くなることが欧米での白人対象での研究で明らかになっている。日本人においては高いエビデンスの研究はない。

2 メラノーマの診断

1. 肉眼による診断

メラノーマの臨床的特徴は、一般に ABCD (E) ルール (Asymmetry, Border irregularity, Color variegation, Diameter>6mm, Evolution) として知られている²⁶⁾。ほくろ (色素細胞母斑) とメラノーマの鑑別において、ダーモスコピーを用いない臨床 (肉眼) 所見による診断精度は、画像 (写真) のみを用いた場合よりも実際の患者を診る対面診断の方が高いことがメタアナリシスで示されている (診断オッズ比 8.54)²⁷⁾。さらに同じ研究の中で対面診断において、ABCD (E) ルールなどの肉眼診断用チェックリストを使用しても使用しなくても診断精度に違いが無いことも示された。皮膚科医を対象とした前向き試験の結果、メラノーマの診断能力に優れた皮膚科医は、病変の全体的な印象およびその対象患者が有するその他のほくろと病変との比較に基づいて診断を行っていることが示された²⁸⁾。したがって、皮膚科医がメラノーマの肉眼臨床診断能力を向上させるためには、症例の経験が必要となる。

2. ダーモスコピー

メラノーマの臨床診断を補助する検査として、ダーモスコピー検査がある。本邦では2006年に保険適用となり、広く普及している。対面診断において、ダーモスコピー検査を行うことで、ダーモスコピー検査を行わない場合に比べてメラノーマの診断精度が向上する（診断オッズ比 4.7）ことがメタアナリシスで示されている²⁹⁾。ダーモスコピー検査では、メラノーマか否かの評価に用いる、3-ポイントチェックリスト、7-ポイントチェックリスト、ABCDルールなどの基準があるが、それらの基準の間に優劣は無いうえに³⁰⁾、使用しなくても診断精度に差が無いことも報告されている²⁹⁾。したがって、ダーモスコピー検査はメラノーマ診療に必須であるとともに、自己学習も含んだ症例の経験が診断能力向上のために必要となる。

3. 生検

皮膚生検はメラノーマの診断確定と、引き続き行う画像検査・治療計画立案のために依然として重要である。皮膚生検の方法には、全切除生検と部分生検があるが、どちらを選ぶかは、生検の目的、病変の解剖学的部位と大きさ、メラノーマを疑う程度、患者側の要因（合併症、年齢、美容的希望など）によって症例ごとに決定する。全切除生検と部分生検のいずれも問題なく行うことができるのであれば、病変全体の評価が可能で偽陰性率の低い全切除生検を選択する。

1) 全切除生検

理想的な生検方法は、病巣辺縁より1~3mmの側方マージンを付し、深部は取り残しの生じない程度の十分な深さで切除する全切除生検である³¹⁻³³⁾。四肢の病変でセンチネルリンパ節生検（SLNB）を行う可能性が高い場合は、リンパ

流を考慮して、四肢の長軸方向に一致するような一次縫合が可能かについても検討する^{34,35)}。一般的に、確定診断後に拡大切除を行うことから、全切除生検部の閉創に皮弁や一期的植皮は避けるべきである。さらに、爪部 melanoma in situ 疑いのように、病理診断自体が難しいため（時に拡大切除相当の側方マージンを追加した）全切除生検を行い、一時的に人工真皮で被覆することもある。

2) 部分生検

全切除生検が不可能または不適切な大きな病変、顔面病変、掌蹠病変などでは、病変全体の評価ができないため偽陰性率が高くなる³⁶⁾ことや腫瘍の厚さ（tumor thickness: TT）の評価が不正確になる可能性³²⁾も考慮したうえで、部分生検も選択される^{29,37,38)}。部分生検では、最もメラノーマが疑わしく、TTが厚いと思われる部分を採取部位として選ぶ。また、大きな病変に対するパンチ生検では複数の検体を提出することも検討する。掌蹠の in situ 疑い病変に対する部分生検では、切り出しの方向を誤らないようにするため、小さな検体でもパンチ生検より皮溝皮丘に平行な紡錘形の生検が望ましく、病理標本の切り出しが皮丘と皮溝に垂直になるよう病理依頼書に明記する必要がある。部分生検によって、メラノーマ細胞がリンパ管や血管に入ることによって患者の予後に悪影響を及ぼすという報告はない³⁹⁾。また、生検の種類（全切除生検または部分生検）が SLNB の陽性率や、再発、転移の出現に影響を及ぼさないことも多数の研究で報告されている³⁸⁻⁴³⁾。

部分生検の結果、TT を含む病理所見から SLNB の適用であると判断した場合においては、SLNB+拡大切除施行前に全切除生検を行う必要はない。しかし、部分生検を行っても診断が確定しない、あるいはメラノーマの診断はできても TT の評価が困難なため SLNB の適用であるのか否かや拡大切除の側方マージンを決められない場合には、部分生検に引き続いて全切除生検を行う³⁷⁾。

3) 臨床診断と病理診断が乖離した場合

生検時の病理依頼伝票には、年齢、部位、大きさなどの一般臨床情報以外に、病変の経時変化、メラノーマの病歴、外傷の既往、局所療法歴の有無、それぞれの有無についても記載する。部分生検検体に対して、メラノーマとは異なる診断の病理報告書が来た場合には、適切な部位から検体採取がなされなかった可能性についても十分検討する必要がある。特に、臨床所見でメラノーマの可能性が高いにもかかわらずメラノーマ陰性の病理報告書がきた場合には、直接担当の病理医と臨床写真やダーモスコピー所見を示しながら協議をおこない⁴⁴⁾、必要に応じて部分生検の場合は再生検を、全切除生検の場合は皮膚病理専門家へのコンサルテーションを検討する。とりわけ、掌蹠と爪部 in situ 疑い病変においては、全切除生検であってもダーモスコピー所見を含む臨床情報を加味して最終診断を検討する必要がある、注意が必要である。

4. 病理報告書

本邦において、メラノーマに対する定型的な病理報告書の取り決めはないが、海外では予後因子となりうる項目を含んだ一定のフォーマットを用いることが推奨されている。The American Academy of Dermatology (AAD)のメラノーマ診療ガイドライン³⁴⁾では、病理報告書に含むべき情報として以下の各項目が挙げられている。必須項目：標本のサイズ、0.1mm 単位での腫瘍の厚さ、潰瘍、核分裂像数 (dermal mitotic rate)、側方および深部マージンの状態、顕微鏡的衛星転移の有無。オプション項目：提出検体の肉眼所見、血管/リンパ管浸潤、組織学的サブタイプ、神経向性/神経周囲浸潤、リグレッション、病期のT分類、腫瘍浸潤リンパ球、腫瘍浸潤の解剖学的レベル (クラークレベル)、垂直方向の

伸展 (vertical growth phase).

5. スクリーニング画像検査

1) 臨床的な領域リンパ節腫大を伴わない浸潤性皮膚メラノーマ

浸潤性皮膚メラノーマの診断がついた場合には、画像検査に先立ち、全身皮膚所見を含めた理学的全身診察を行い、皮膚転移、リンパ節転移および遠隔転移の有無を必ず評価する。もし、この段階で、自覚症状または理学的診察所見において転移を示唆する点があれば、その点に関して重点的な画像検査計画を立てる。一方で、自覚症状または理学的診察所見において転移を示唆する点が無ければ、原発巣の潜在的転移の危険性に基づいた、転移スクリーニング画像検査の計画を立てる。

後述の「総説 3 病期と治療指針・経過観察方針」にも関連するが、American Academy of Dermatology (AAD) ガイドラインおよび最新の National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ガイドライン (Version 2. 2019 (2019年3月現在)) では、自覚症状および理学的診察所見において転移を示唆する点が無い症例に対しては、原発巣のT分類にかかわらず転移スクリーニング目的の胸部XP および CT, MRI, PET/CT による画像検査を行うことを推奨していない^{34, 35)}。その理由は、画像検査の種類を問わず、真の転移検出率が低く医療経済的な有益性が低いことに加えて、予後の改善効果が確認されておらず、数多くの偽陽性による弊害が真の転移検出の利益を上回るからとしている⁴⁵⁻⁵⁴⁾。

一方で、これらの研究が行われた時代には、スクリーニング画像検査によって無症状の遠隔転移が見つかっていても薬物療法による予後改善が望めなかったという背景があることに注意が必要である。現在では、腫瘍量の少ない遠隔転移例では薬物療法による長期予後改善が期待できるという臨床試験報告が存在す

ることから、今後はスクリーニングの画像検査のみならず経過観察時の画像検査に対する臨床的意義が大きく変わる可能性がある。

本邦においては画像検査コストが欧米諸国に比べて低く各種画像検査へのアクセスも良い。そのため、明確な基準は示せないものの原発巣のT分類ごとの潜在性転移の危険性と偽陽性による不利益を考慮したうえで、SLNB 施行予定の有無にかかわらず保険適用の範囲内でスクリーニング画像検査（多くは頸部または胸部から骨盤鼠経部の造影CT）を行うことは許容される。この場合、スクリーニング画像検査で転移が見つからなくても、ベースライン画像を記録しておくことで、経過観察時の画像との比較検討を可能にするという意義もある。

なお、胸部XPは偽陽性が多いことから、メラノーマ肺転移のスクリーニング目的に使用することはできない^{46-49, 53, 55}。

海外からの10528例に対するメタアナリシスにおいて、エコー検査、CT、PET、PET/CTを比較した場合、リンパ節転移検出にはエコー検査が、CTよりも優れていたとの報告があるので⁵⁶、リンパ節転移スクリーニング目的であれば、CTよりもエコー検査が望ましい。しかしながら本邦においては施設によってはエコー検査の施行が困難な場合もあり、CT技術の進歩と本邦におけるCTの高い普及率から、CTでの代用も許容される。

一方で、予後の良いTisおよびSLNBの適用とならないT1a症例については、通常本邦においても転移スクリーニング目的の画像検査は不要とする報告が多く^{46, 48, 56}、基本的に画像検査は不要であるが、何らかの必要性があれば領域リンパ節群のエコー検査は考慮してもよい。

2) SLNB 陽性例

SLNB陽性であった場合においては（ただし、本邦においてはSLNBを行うような症例に対しては既にスクリーニング画像検査が施行されていることが多

い), 遠隔転移スクリーニング検査としての CT または PET/CT における真の潜在的遠隔転移検出率は 0.5~1.9% (海外データ) であるものの⁵⁷⁾, 前述した画像スクリーニング画像検査と同様に危険性と有益性を十分検討したうえで画像検査を行うことは許容される。

3) 臨床的に明らかな領域リンパ節転移例

臨床的な領域リンパ節腫脹を有する患者に対しては, スクリーニング画像検査を行う。この患者群に対する CT と PET/CT の有用性を比較すると, 転移全般に対する特異度はほぼ同等だが, 感度は PET/CT のほうが高い傾向があった⁵⁸⁾。しかし, 肝転移と肺転移に関しては PET/CT よりも CT のほうが陽性適中率および陰性適中率が高い傾向にあること⁵⁸⁾, さらに PET/CT の国内普及状況と PET/CT 検査コストを勘案すると, CT によるスクリーニング画像検査は十分な診断性能を有しており, 本邦では保険適用を考慮したうえで診療上必要な場合に PET/CT 検査を追加で行うこととする。

4) 遠隔転移疑い例

遠隔転移を示唆する所見を有する患者に対するスクリーニング画像検査については, 原発巣から領域リンパ節および頸部から骨盤部の造影 CT と診療上必要な場合に PET/CT 検査を行う。特定の臓器転移を疑う場合, CT および MRI は機種により性能が異なるため, 各施設の放射線診断医に各臓器の転移検出に最適な機種と撮影条件について協議するのが望ましい。

5) 脳転移検索

未治療の浸潤性皮膚メラノーマにおいて, 臨床的に病期Ⅱの患者で画像検査によって脳転移が見つかることは稀である。一方で転移スクリーニングの結果,

臨床的に明らかな領域リンパ節転移または遠隔転移が確認された場合には、初期治療計画を立てるために脳転移の有無に関して画像検査(造影 CT または造影 MRI)を行う。脳転移の検出については、CT よりも MRI が優れているという報告がある⁵⁹⁾ため、可能であれば MRI を行うのが望ましい。

3 病期と治療指針・経過観察方針

福島 聡 (熊本大学皮膚科・形成再建科)

病期別の治療アルゴリズム

メラノーマの病期分類については、2017年に、American Joint Committee on Cancer (AJCC) Cancer Staging Manual および Union for International Cancer Control (UICC) TNM Classification of Malignant Tumours の第8版³⁾が公表された。世界的にこれに準拠する流れがあるため、本邦でも、第8版に準拠して病期分類を行い、診療にあたるべきである。注意すべきは、最近得られている新規薬剤の臨床試験データの大半が、第7版の病期分類を基に行われている点である。第7版と第8版の違いについては、総論1を参照されたい。個々の患者の治療方針を計画する上で、過去の臨床試験データを正確に参考にするためには第7版の病期分類を行う必要があり、今後のデータ収集のためには第8版の病期分類を行うことが重要である。

本章では、メラノーマの病期別治療アルゴリズムについて最新の National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ガイドライン (Version 2. 2019 (2019年3月現在))³⁵⁾に基づいて病期別の診療アルゴリズムにつき解説する。NCCN

ガイドラインは、治療アルゴリズムがフローチャートになっており理解しやすい。フローチャート図の病期分類は AJCC 第 8 版が用いられている。本邦の現状を考慮して使用すべき点については適宜解説した。また本邦未承認薬も今後導入される可能性、あるいは臨床試験として使用される可能性もあるため記載した。

NCCN ガイドラインにおけるエビデンスとコンセンサスによるカテゴリーは以下の通り定義されている。

- ・カテゴリー1：高レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。
- ・カテゴリー2A：比較的 low レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。
- ・カテゴリー2B：比較的 low レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN のコンセンサスが存在する。
- ・カテゴリー3：いずれかのレベルでのエビデンスには基づいてはいるが、その介入が適切であるかという点で NCCN 内に大きな意見の不一致がある。

特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2A である

1) 病期 I (図 3)

i) 精査

原発巣の腫瘍の厚さ (tumor thickness: TT) によりセンチネルリンパ節生検 (sentinel lymph node biopsy: SLNB) 推奨の是非が決定される。術前に全切除生検をしていれば、TT の正確な評価が可能だが、本邦においては、全切除生検が困難、かつ臨床所見あるいはダーモスコピーでメラノーマの診断が明らかな場合は術前の生検が行われない場合も多い。その場合、皮膚表面を観察できる高周波エコーでおよその TT を評価することが可能である。本邦のメラノーマ

ガイドライン前版でも、高周波エコー（20～100MHz）は TT を比較的正確に予測できるため、その実施を考慮してもよいとされていた⁶⁰⁾。近年エコー機器も進歩し、TT の測定精度も向上しているため⁶¹⁾、術前の TT 評価に有用であると考ええる。

ii) 治療

病期 IA, 病期 IB (T1b), 病期 IB (T2a) でアルゴリズムを区分けしており、病期 IB (T2a) はむしろ病期 II と同じ取り扱いとなっている。原発巣の広範囲切除術は強く推奨されている（切除マージンについては総論 4 手術療法参照）。

T1a 病変 (TT<0.8mm かつ潰瘍なし) でのセンチネルリンパ節 (sentinel lymph node: SLN) への転移率が 5%以下であることから SLNB を推奨しておらず、T2a (1.0 mm<TT≤2.0 mm かつ潰瘍なし) 病変では話し合いの中で提案する (Discuss and offer) としている。また、T1b 病変 (TT<0.8 mm かつ潰瘍あり, または 0.8 mm≤TT≤1.0 mm) では話し合いの中で考慮する (Discuss and consider) となっている。

2) 病期 II (図 3)

i) 精査

前述の通り、病期 II (1.0 mm<TT≤2.0 mm) は病期 IB (T2a) と同じアルゴリズムである。NCCN ガイドラインではルーチンの画像検査/臨床検査を推奨しておらず、特異的な症状・徴候がある時のみ画像評価を行う方針である。しかし、本邦では、原発巣の所見から病期 II であれば、全身 CT や領域リンパ節エコーなどのルーチン画像検査が行われている。理由として、術前検査で転移がなく病期 III や IV ではないことを確実に確認してから手術術式の計画を行うということが挙げられる。

ii) 治療

原発巣の広範囲切除術は強く推奨されている（切除マージンについては総論 4 外科療法参照）。SLNB は患者との話し合いの中で提案する。SLN が転移陽性であれば、病期 III のアルゴリズムに進む。

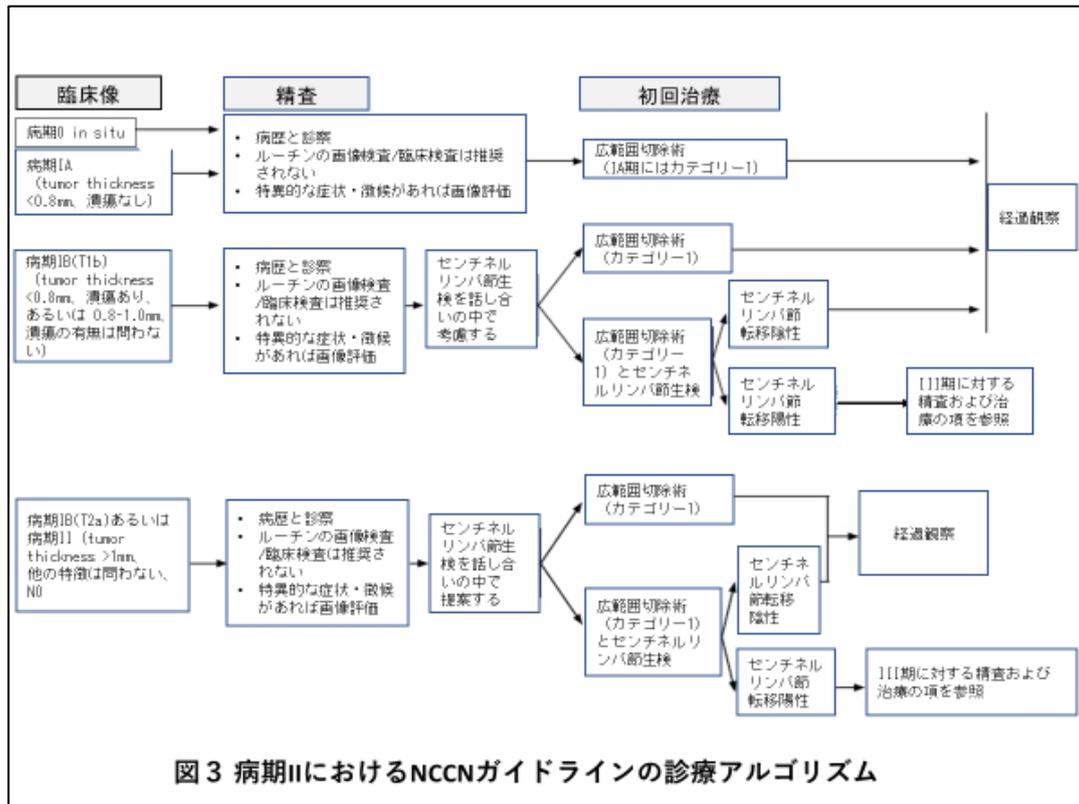


図3 病期IIIにおけるNCCNガイドラインの診療アルゴリズム

3) 病期 III (図4)

i) 精査

病期 III の術前精査について、病期 IIIA と、IIIB/C/D においてニュアンスが異なる。これは、総論 1 の 1.4) 病期別予後で示す通り、第 8 版の病期 III の 5 年生存率、10 年生存率はそれぞれ IIIA で 93%、88%、IIIB で 83%、77%、IIIC で 69%、60%、IIID で 32%、24% と明確な差が生じたことによると思われる。IIIA の予後は良好であるため画一的な画像検査は推奨ではなく「考慮する」となり、病期 IIIB/C/D では CT やエコーでベースラインの画像検査を行うことが推奨される。

SLNBにより臨床的に潜在性の領域リンパ節転移，すなわち SLN 転移陽性が判明し，かつ，IIIAに分類される場合は前述の通り，画一的な画像検査を考慮するに留まる．さらに SLN 転移陽性で，かつこの時点で IIIB/C/D のいずれかに分類されれば，ベースラインの病期診断と特異的な症状・徴候の評価を目的とする画像検査が推奨される．

病期 III で既に臨床的に明らかな領域リンパ節転移がある場合（図 4 下），または臨床的あるいは顕微鏡的衛星転移，in-transit 転移などがある場合（図 5）では，可能であれば針生検，部分生検または全切除生検を施行し，ベースラインの病期診断と特異的な症状・徴候の評価を目的とする画像検査を行うことを推奨している．

本邦では前述の通り，臨床的病期 II の段階でベースラインの病期診断として全身 CT や領域リンパ節エコーなどルーチン画像検査が行われているのが現状である．また，臨床的に明らかなリンパ節転移が考えられた場合（図 4 下），針生検などは行わず，術中迅速検査による病理診断からそのままリンパ節郭清術が行われることもあると思われる．

ii) 治療

a) リンパ節郭清術の是非

病期 III の治療アルゴリズムにおいて，以前のガイドラインとの最も大きな変更点は，SLN 転移陽性であった患者の取り扱いである（図 4）．これまでは，SLN 転移陽性であった場合，早期にリンパ節郭清術を行うのが標準治療であったが，複数の第 III 相ランダム化比較試験により，SLN 転移陽性患者への早期リンパ節郭清術を推奨するエビデンスは得られなかった⁶²⁻⁶⁴⁾．一方で，NCCN ガイドラインでも，SLN 転移陽性判明後の方針として，定期的エコー検査による経過観察の他に「リンパ節郭清術」の実施を依然として併記している．本邦でも，本ガイドラインの CQ2 で SLN 転移陽性例にリンパ節郭清術を実施しないことを提

案している。しかし、これは SLN 転移陽性例全例にリンパ節郭清術を行うべきではない、という意図ではない。前述の臨床試験が行われた海外と本邦とでは病型の割合が大きく異なること、一定水準でエコーによる定期的な経過観察が可能か不透明であること、さらに経過中リンパ節転移が明らかになれば結局郭清術が必要となること、などから、依然としてリンパ節郭清術は治療選択肢の一つとして残る。いずれにせよ、SLN 転移陽性患者には、本ガイドラインの CQ2 の意図が正しく伝えられた上で、患者の同意をもって治療選択が行われるべきである。

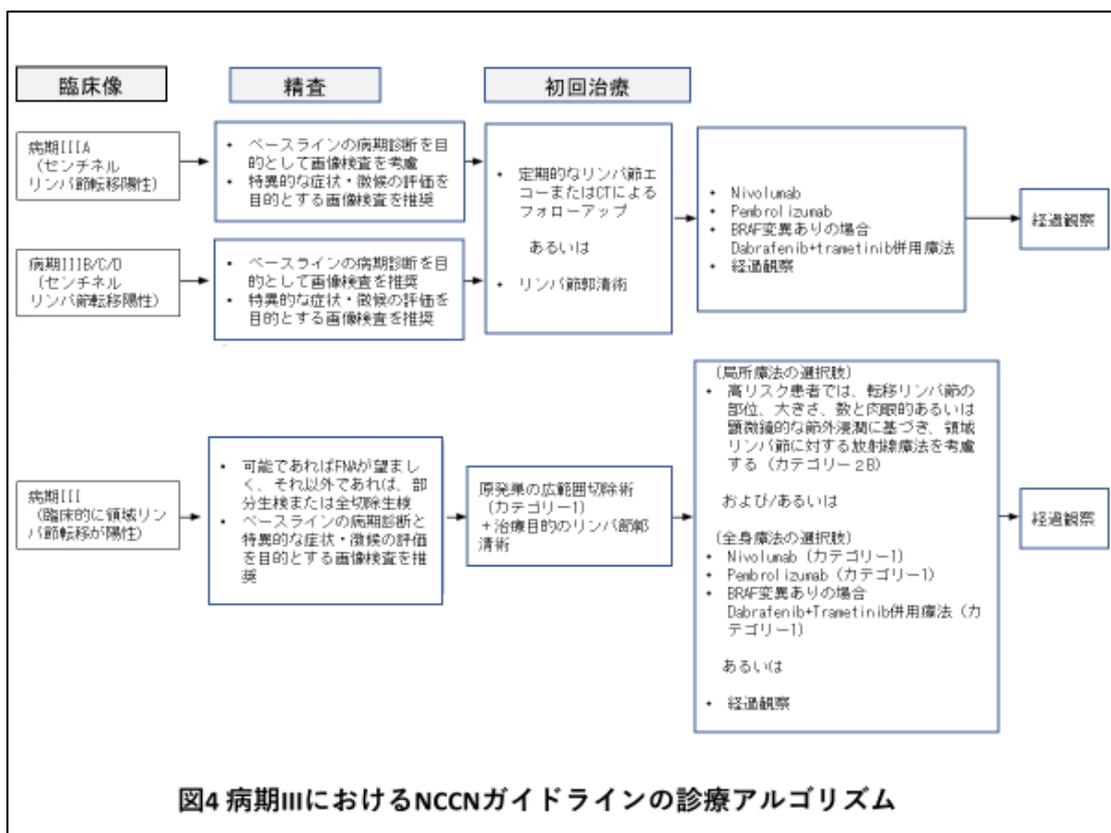


図4 病期IIIにおけるNCCNガイドラインの診療アルゴリズム

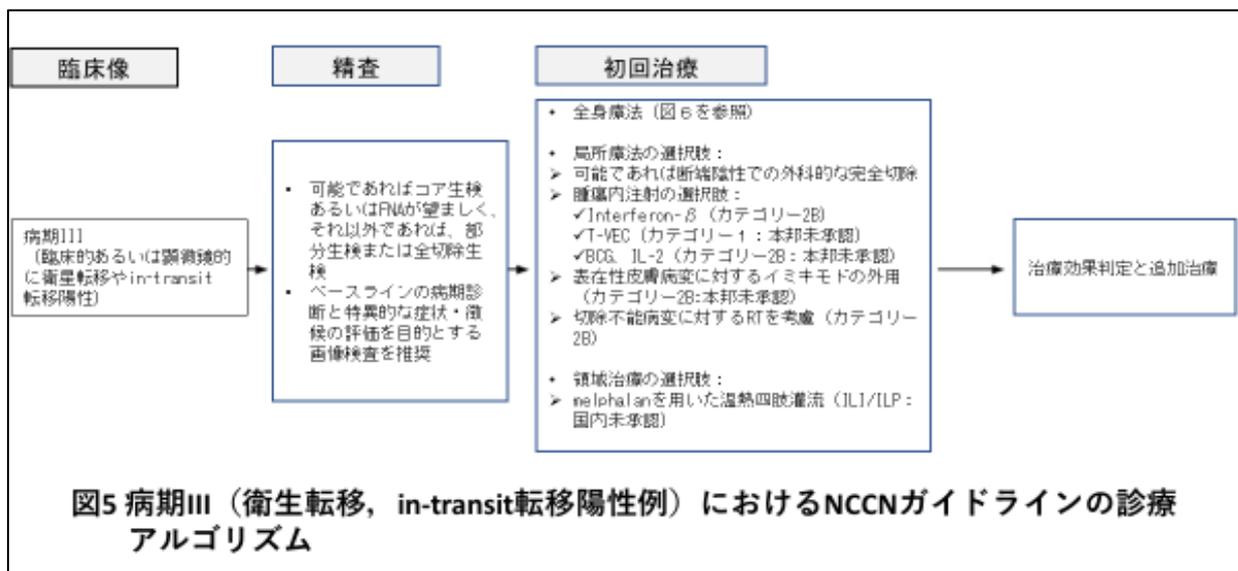
b) 術後補助療法の選択

リンパ節郭清術施行後あるいは SLN 転移陽性で経過観察する場合のいずれも、術後補助療法を行うかどうかを選択する。本邦における術後補助療法の方針については、本ガイドラインの CQ5 および総論 6 を参照されたい。抗 PD-1 抗体あ

るいは BRAF 阻害薬＋MEK 阻害薬併用療法の有効性が証明されている一方で、これらの薬剤の承認根拠となった臨床試験の対象病期に留意すべきであり、患者の病期や BRAF^{V600} 遺伝子変異の有無、自己免疫疾患罹患の有無など、状況によっては、術後補助療法を施行せずに経過観察することもありうる。

術後に領域リンパ節の再発が危惧される症例では術後放射線療法を考慮する。本邦における術後放射線療法の方針については、本ガイドラインの CQ4 および総論 6 を参照されたい。

臨床的あるいは顕微鏡的衛星転移や in-transit 転移が存在する場合には、全身療法あるいは局所療法を選択する（図 5）。全身療法としては後述する病期 IV に準ずる。局所療法の選択肢としては、NCCN ガイドラインでは、①外科的完全切除、②T-VEC（カテゴリー1）⁶⁵⁾、BCG⁶⁶⁾、interferon、interleukin-2 の病巣内注射（いずれもカテゴリー2B）⁶⁷⁾、③表在性皮膚病変に対する imiquimod 外用（カテゴリー2B）、④切除不能病変に対する放射線治療（カテゴリー2B）が記載されている。また、領域治療としては、⑤melphalan を用いた温熱四肢灌流の記載がある⁶⁸⁾。これらの治療後は、その効果判定を行い、追加治療を検討する。完全切除できた場合は、術後補助療法あるいは経過観察を行う。完全切除に至らなかった場合、あるいは腫瘍の増大を認めた場合は、図 5 の局所療法や図 6 の全身療法を選択する。本邦では、①、②(interferon-β のみ保険適応)、④が保険診療として施行可能である。



4) 病期 IV (図 6)

一次治療として、分子標的薬あるいは免疫チェックポイント阻害薬が推奨される

i) 分子標的薬

BRAF^{V600} 遺伝子変異を有する場合のみ適用となるが、免疫チェックポイント阻害薬と比較して速効性があり、特に早期の腫瘍縮小効果が必要な場合に望ましいとされる。免疫チェックポイント阻害薬と分子標的薬のどちらを一次治療とするかは個々の症例の状況によって判断することとなる。現時点で、どちらを先に使用したほうがよいかを判断するための明確なエビデンスは存在しない。以前は、BRAF 阻害薬である vemurafenib が単剤で使用された時代もあったが、BRAF 阻害薬単剤療法と比較して BRAF 阻害薬 + MEK 阻害薬併用療法の優越性が証明されているため、単剤での使用は特殊な事情がない限り推奨されない⁶⁹⁾。また、NCCN ガイドラインでは、BRAF 阻害薬 + MEK 阻害薬併用療法として、dabrafenib+trametinib, vemurafenib+cobimetinib, encorafenib+vinimetinib の3つの併用療法を記載している。本邦でも cobimetinib 以外は保険承認され

ている（2019年2月現在）。詳細については、総論8を参照されたい。

ii)免疫チェックポイント阻害薬

抗PD-1抗体と抗CTLA-4抗体があり、それぞれ単剤あるいは併用療法で使用される。その詳細については、総論9を参照されたい。抗PD-1抗体+抗CTLA-4抗体併用療法は効果と同時に有害事象も顕著に増強することが示されたことから、画一的な併用を行うべきか、併用が必要な患者を選択して使用すべきか、その際の患者選択の基準は何か、などの検討課題が残されている⁷⁰⁾。

NCCNガイドラインは2019年にversion.2が公開されたが、version.1との変更点としてnivolumab+ipilimumab併用療法の位置付けの変化が挙げられる。Version.1では、抗PD-1抗体単剤療法とNivolumab+ipilimumab併用療法を等しくカテゴリー1として推奨していた。しかし、version.2では一次治療を「推奨レジメン（preferred regimens）」と、「ある条件において有用（useful in certain circumstances）」とに分けている。そして、推奨レジメンとしては抗PD-1抗体単剤療法のみを挙げ、nivolumab+ipilimumab併用療法については、カテゴリー1としながらも、ある条件において有用としている。

厚生労働省によるnivolumabの最適使用推進ガイドラインでは、腫瘍のPD-L1発現率を確認し、発現率が1%以上の際はnivolumab単剤投与を優先することを推進している。実臨床では、PD-L1の発現率を確認するとともに、患者の年齢、既往症や併存疾患、performance status (PS)、腫瘍量などを基に総合的に判断すべきである。詳細については、総論9を参照されたい。

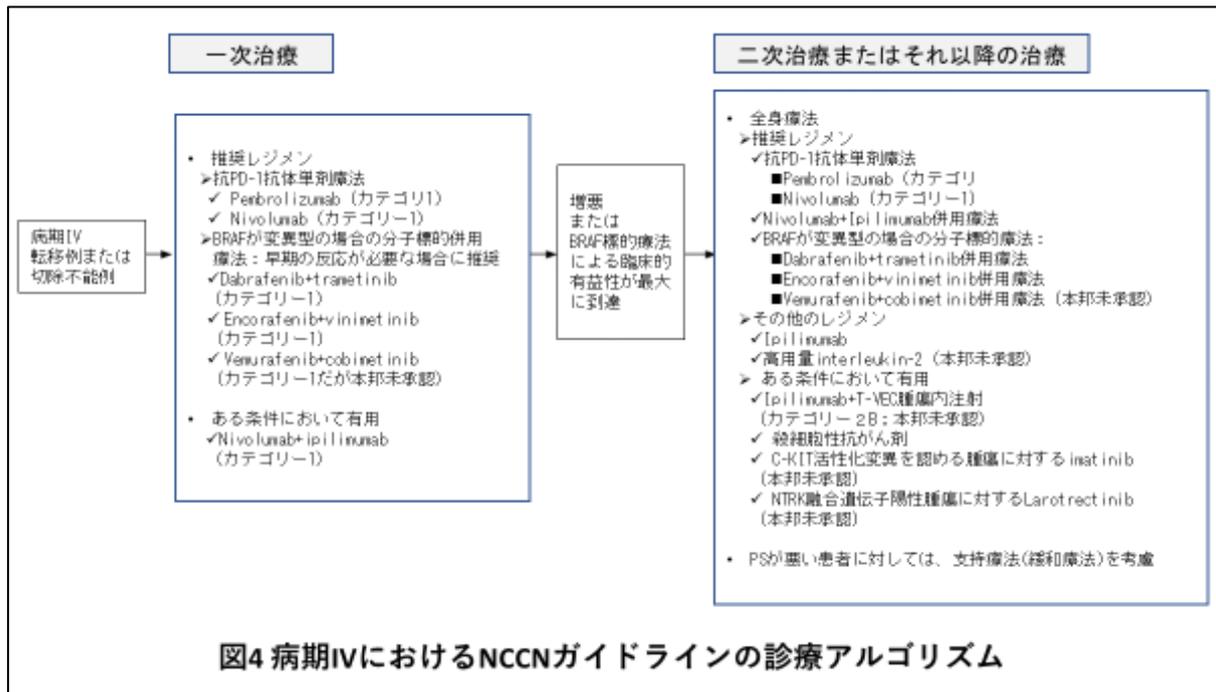


図4 病期IVにおけるNCCNガイドラインの診療アルゴリズム

iii) 二次治療

NCCN ガイドラインでは、一次治療から二次治療に移行するタイミングについて、「増悪または BRAF 標的治療による臨床的有益性が最大に到達」した場合と記載されている。増悪が確定的な場合、二次治療に移行することに大きな問題はないが、免疫チェックポイント阻害薬の場合、pseudoprogression という現象が稀ながら報告されているため、増悪の判断が困難な場合がある⁷¹⁾。pseudoprogression の可能性に過度にとらわれて二次治療のタイミングを逸することのないように留意すべきである。一方、分子標的治療による臨床的有益性が最大に到達したタイミングを判断するのは困難である。この記載は BRAF 阻害薬単剤における臨床試験において、奏効後耐性を獲得し急速に増悪する症例が多く観察されたことに起因すると考えられる⁶⁹⁾。現在標準治療となった BRAF 阻害薬+MEK 阻害薬併用療法では長期生存が得られる場合もあり^{72, 73)}、二次治療に移行するタイミングの判断は難しい。いずれにせよ、増悪した場合は速やかに二次治療に移行すべきであり、増悪を早期発見するために定期的な画

像評価が必要である。

二次治療としては、一次治療で選択されなかった治療法を選択することになる。免疫チェックポイント阻害薬から分子標的治療へ、あるいはその逆がありうる。他の治療として、NCCN ガイドラインではある条件においては有用として、腫瘍溶解ウイルスである T-VEC の記載がある。本邦では未承認であるが、他の腫瘍溶解ウイルスを含め、現在治験が進行中である。腫瘍溶解ウイルスは直接腫瘍を溶解するだけでなく、免疫系を活性化する機序を有する。免疫チェックポイント阻害薬との相性がよい可能性があり、今後実臨床に導入されることが期待される。殺細胞性抗がん剤としては dacarbazine が長きにわたって使用されてきたが、二次治療あるいはそれ以降の治療という位置付けである。また、NCCN ガイドラインでは C-KIT 活性化変異を認める腫瘍に対する imatinib, および NTRK 融合遺伝子陽性腫瘍に対する Larotrectinib の記載がある。いずれも本邦未承認であるが、本ガイドラインの総論 1 メラノーマの疫学と病因に記載されているとおり、KIT 遺伝子の異常は low-CSD よりも acral, mucosal, high-CSD の型で多く、およそ 10~20%前後で認められる¹⁷⁾。KIT 変異を有する症例において、チロシンキナーゼ阻害薬が有効性を示した報告もあり、今後の検討が望まれる。NTRK 融合遺伝子陽性腫瘍に対して、2018M 年 11 月に米国において larotrectinib が承認されている。承認の根拠となった臨床試験⁷⁴⁾に、4 例のメラノーマ症例が組み入れられていたことを受けてのことと考えられる。しかし、すべての病型を通じてメラノーマにおける NTRK 融合遺伝子の陽性例は、小児例で 9 例中 1 例 (11.11%) だが、成人例ではわずか 476 例中 1 例 (0.21%) との報告もある⁷⁵⁾。今後、本邦での NTRK 融合遺伝子のデータの集積が待たれる。

PS が悪い患者に対しては、支持療法（緩和療法）を考慮するとされている。免疫チェックポイント阻害薬は、効果がすぐには現れない例、あるいは pseudoprogression などもありうるため、従来の化学療法に比べて、腫瘍の増

悪後も一定期間使用されることがある。しかし、PS の悪化した患者に対して、いたずらに投与を継続することは、予後を改善しないどころか重篤な有害事象を生じて長期間の入院生活を余儀なくする場合もある。二次治療以降では、患者の QOL や状況を総合的に考え、十分なインフォームド・コンセントの上で治療選択を行うべきである。

2. 病期別の経過観察指針

NCCN ガイドラインでは全病期のすべての患者に共通の経過観察に関する事項として、以下を挙げている。

- ・生涯に渡る年 1 回以上の皮膚診察を推奨する
- ・定期的な皮膚およびリンパ節のセルフチェックに関する患者教育を行う
- ・ルーチンの血液検査は推奨されない
- ・経過観察スケジュールは、再発リスク、メラノーマの既往およびメラノーマの家族歴により影響をうけるほか、異型母斑や患者/医師の懸念といったその他の因子も考慮する。

以下に NCCN ガイドラインにおける病期別の経過観察方針について紹介する。また、NCCN ガイドラインと The American Academy of Dermatology (AAD) のガイドラインを参考に一部改変した経過観察指針を表 6 にまとめる。

1) 病期 0 (in situ)

症状のない再発・転移をスクリーニングするためのルーチンの画像検査は推奨されない (表 6)。術後の残存病変や瘢痕部の局所再発があった場合は、生検による確定診断を行い、残存・再発病変の状態 (in situ か浸潤病変か) に応じた適切な精査を行う。再発時の治療は適切なマージンでの再発病変の切除を行う。また、浸潤病変であった場合、SLNB を考慮する。NCCN ガイドラインでは、

病期 0 症例の治癒切除後の経過観察の間隔・期間について記載がないが、AAD のガイドラインでは、6 ヶ月から 12 ヶ月ごとの間隔で 1~2 年間の経過観察を行い、その後は年 1 回の経過観察とある。

2) 病期 IA~IIA

リンパ節と皮膚に重点を置いて、病歴聴取と診察を 6 ヶ月から 12 ヶ月ごとに 5 年間行う (表 6)。その後は臨床的な適応に応じて年 1 回の観察を行う。症状のない再発・転移をスクリーニングするためのルーチンの画像検査は推奨されない。特異的な再発・転移の症状・徴候があれば、画像検査を行う。術後残存病変や瘢痕部の局所再発があった場合は、生検による確定診断および再発病変の状態に応じた適切な精査を行う。再発時の治療は適切なマージンでの腫瘍部位の再切除を行う。局所再発、衛星転移、または in-transit 転移が生じた場合は、部分生検あるいは全切除生検を行い、病期診断を目的として画像検査を行う。なお、上記はあくまで NCCN ガイドラインの記載である。総論 2, 5。画像検査に記載されている通り、本邦では Tis および SLNB の適用とならない T1a 症例については、通常転移スクリーニング目的の画像検査は不要としている。

3) 病期 IIB~IV

リンパ節と皮膚に重点を置いて、病歴聴取と診察を 3 ヶ月から 6 ヶ月ごとに 2 年間行う。(表 6) その後 3 年間は 3 ヶ月から 12 ヶ月ごとに観察し、さらに臨床的な適応に応じて年 1 回の観察を行う。適応があれば特異的な症状・徴候の精査を目的とする画像検査を推奨する。再発巣や転移巣を検出するため、定期的な画像検査を 3 ヶ月から 12 ヶ月ごとに考慮する。術後 3~5 年経過した場合、症状を伴わない再発巣や転移巣の検出にルーチンの画像検査は推奨されない。

領域リンパ節の診察で転移が疑わしい所見がみられた際は、リンパ節エコー

検査を行うべきである。SLNB を勧められたが拒否した、あるいは行わなかった患者、SLNB が不可能な（または同定できなかった）患者、および SLN 転移陽性であったがリンパ節郭清術を受けなかった患者には、最初の 2～3 年は 3 ヶ月から 12 ヶ月ごとのリンパ節エコー検査を考慮すべきである（表 6）。

病期	経過観察の間隔と期間	観察項目	画像検査
0 (in situ)	1～2年間は6か月から12か月間隔での観察を行い、その後は臨床的な適応に応じて年に1回の観察	全身の診察を行い、とくに局所再発の有無を評価する。新規病変の有無も評価する。	症状のない再発、転移をスクリーニングするためのルーチンの画像検査は推奨されない。特異的な再発転移の症状・徴候があれば、画像検査を行う。
IA～IIA	2～5年間は6か月から12か月間隔での観察を行い、その後は臨床的な適応に応じて年に1回の観察	リンパ節と皮膚に重点を置いて、病歴聴取と診察を行う。	症状のない再発、転移をスクリーニングするためのルーチンの画像検査は推奨されない。特異的な再発転移の症状・徴候があれば、画像検査を行う。
IIIB以上	2年間は3か月から6か月間隔での観察を行い、3～5年間は6か月間隔とする。その後は臨床的な適応に応じて年に1回の観察	リンパ節と皮膚に重点を置いて、病歴聴取と診察を行う。	3～5年間は、3か月から12か月ごとに再発巣や転移巣を検出するため、定期的な画像検査を考慮する。3～5年経過した場合、症状を伴わない再発巣や転移巣の検出にルーチンの画像検査は推奨されない。 センチネルリンパ節生検が陽性であったが所属リンパ節郭清術を受けなかった患者は、所属リンパ節のエコー検査あるいはCTを最初の2年間は4か月ごとに行い、その後は6か月ごとの観察とし5年間継続する。 病期IIIC以上では、たとえ症状がなくても頭部MRIによるスクリーニング検査を3年間行う。

特に SLN 転移陽性であったがリンパ節郭清術を受けなかった患者は、第 III 相ランダム化比較試験での経過観察法に準じて厳重に経過観察すべきである⁶²⁾。すなわち、リンパ節エコー検査を最初の 2 年間は 4 ヶ月ごとに行い、その後は 6 ヶ月ごとの観察とし 5 年間継続する。本邦においては、CT の国内における高い普及率と CT 技術の進歩より、リンパ節転移スクリーニングを CT で行う場合もありうる。病期 IIIC 以上では、たとえ症状がなくても 3 年間は頭部 MRI の撮影が推奨される。

一方、本邦でも今回、本ガイドラインの CQ6 で治癒切除後の経過観察時に定期的な画像評価を提案している。定期的な画像検査によって生存期間が延長したことを示す研究は存在しないものの、定期的な画像検査を行うことは、前述の通り、他国のガイドラインでは既に推奨されている^{76,77)}。免疫チェックポイント阻害薬や分子標的薬などが進行期症例の一次治療となった現在、早期発見による早期治療で予後改善が期待されることも推奨の一因である。本邦では、

治癒切除から5年を目処に経過観察し、5年以降は、遅発転移の可能性を考慮して、患者の希望により年に1度の画像検査をさらに長期間行なっている施設が多いと思われる。一方で、その経過観察期間や間隔について、エビデンスに基づいた明確な基準はない。前述のNCCNガイドラインおよびADDガイドラインの推奨する経過観察方針は本邦患者にそぐわない内容も一部含む。例えば、白人の場合、生涯にわたり複数個のメラノーマが新生する可能性が日本人に比べ高い。一方、日本人ではメラノーマ患者に生涯2個以上の新生病変が出現するのはまれであるため、生涯に渡る年1回以上の皮膚診察が必要とするこの方針は本邦患者には当てはまらない可能性がある。よって、本邦患者の経過観察においては、海外ガイドラインの方針を参考に、個々の症例において検討されるべきである。

3. おわりに

NCCNガイドラインおよびAADガイドラインを概説するかたちで、病期別の治療アルゴリズムと経過観察指針について述べた。これらのガイドラインは、実践的で参考に値するが米国でのエビデンスに基づいており、すべてを本邦患者に適用するのは適切でない可能性がある。各病型の割合は本邦と米国で異なり、本邦に多い末端黒子型は、米国ではわずか1%とまれである。そのためNCCNガイドラインでは末端黒子型の手術療法や薬物療法の有効性は検証されていない。病型の違いは遺伝子変異の違いにも現れる⁷⁸⁾。がん細胞の遺伝子変異の頻度は、免疫チェックポイント阻害薬効果の予測に有力なバイオマーカー候補と考えられているが、末端黒子型は遺伝子変異量が少ないとされている⁷⁹⁾。欧米に比べ本邦における免疫チェックポイント阻害薬の効果は低いことが指摘されており⁸⁰⁾、遺伝子変異量の少なさが起因している可能性がある。今後は本邦末端黒子型メラノーマ患者を中心に手術療法、薬物療法に関する前向き臨床試験を行い、

その結果をもって本邦患者に即した本邦ガイドラインの策定が必要である。

また、次々と新しい治療法が登場する今日、臨床試験における患者背景と、実臨床の患者背景が異なることは決して少なくない。術後補助療法を例に挙げれば、新規薬物療法における臨床試験では、リンパ節郭清術を施行された病期 III 患者が試験参加の適格規準であった。しかし SLN 転移陽性でリンパ節郭清を受けない患者は今後増加すると予想される。このような患者に新規薬物療法による術後補助療法、あるいは経過観察をした場合、どのような成績になるのかは現時点ではデータがない。

診療アルゴリズムに関して、臨床現場から発せられた疑問は、臨床試験で解決していくしかない。新たにもたらされる臨床試験結果の情報に常に敏感でなければならぬと同時に、ガイドラインを使用するにあたっての注意点を良く理解・認識して、診療にあたる必要がある。

4 手術療法：原発巣切除と転移巣切除

1. はじめに

手術療法はかつて放射線療法や薬物療法の効果に乏しいとされてきたメラノーマに対して、唯一局所制御や生命予後を改善しうる治療手段と考えられてきた。実際、原発巣の腫瘍の厚さ (tumor thickness: TT) の薄い早期病変では、手術療法単独で長期生存が得られることから、いまだに早期病期での主軸を担う治療手段である。一方で、これまで報告されてきた手術療法に関する大規模前向き臨床試験の結果や、2011 年以降に登場した免疫チェックポイント阻害薬と分子標的薬により、メラノーマの治療戦略も劇的に変化し、手術療法の意義・

役割についても現在大きな転換期を迎えている。本項では原発巣切除および転移巣切除の歴史的経緯と現在の治療手段としての意義、今後の展望について概説する。

2. 原発巣切除・転移巣切除の適応と目的

手術療法の適応となるのは原発巣切除については病期 0～III(AJCC 第 8 版), 転移巣切除においては病期 IV の完全切除が可能な, いわゆる oligometastasis が該当する。症状緩和のための姑息的な遠隔転移巣切除も手術療法の適応のひとつと考えられるが, 紙面の都合上, 本稿では触れない。手術療法の目的は, 原発巣切除では局所制御および治癒, 転移巣切除においては, 局所制御および無再発生存期間 (relapse-free survival: RFS), 全生存期間 (overall survival: OS) の延長となる。

3. 原発巣切除

1) 側方マージン

かつては局所制御および予後改善を期待して, 原発巣辺縁から 5cm 離して切除するのが定型術式であった⁸¹⁾。しかし本疾患の予後は主として TT と関連し, 過剰な拡大切除を行っても, 局所再発率, RFS, OS はほとんど改善しないことが複数のランダム化比較試験にて明らかとなった⁸²⁻⁸⁸⁾ (表 7)。

表 7 側方切除範囲に関するランダム化比較試験

報告年	報告者 ^{文献番号}	患者数	腫瘍の厚さ (mm)	側方切除範囲 (cm)	局所再発 発生頻度	無病生存 期間	全生存 期間	ALM 患者数
1998	Cascinelli et al. ²⁾	612	0.8-2.0	1 vs 3	有意差なし*	有意差なし	有意差なし	記載なし
2000	Cohn-Cedermark et al. ³⁾	989	<2	2 vs 5	有意差なし	有意差なし	有意差なし	記載なし
2001	Balch et al. ⁴⁾	468	1-4	2 vs 4	有意差なし	有意差なし	有意差なし	記載なし
2003	Khayat et al. ⁵⁾	326	≤2	2 vs 5	有意差なし	有意差なし	有意差なし	0
2011	Gillgren et al. ⁷⁾	936	>2	2 vs 4	有意差なし	有意差なし	有意差なし	2
2004	Thomas et al. ⁶⁾ Hayes et al. ⁸⁾	900	>2	1 vs 3	有意差あり**	有意差なし	有意差なし***	0

*4 例の局所再発例はいずれも腫瘍の厚さ 1-2mm の症例で側方切除範囲 1cm 群であった。

**局所再発, in transit 転移, 所属リンパ節転移を含む locoregional recurrence は側方切除範囲 1cm 群で有意に高かった。

***melanoma-specific survival は側方切除範囲 1cm 群で優位に低かった。

これらの臨床試験結果を中心に導き出された、本邦皮膚悪性腫瘍ガイドライン（メラノーマ）前版²⁾および最新の National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ガイドライン（Version 2. 2019（2019 年 3 月現在））³⁵⁾での推奨側方マージンを表 8 に示す。

表 8 本邦ガイドライン, NCCN ガイドラインにおける原発巣の推奨側方マージン

TT	側方マージン (本邦ガイドライン)	側方マージン (NCCN ガイドライン)
In situ	0.3-0.5cm	0.5-1cm
≤1.0mm	1cm	1cm
1.01-2mm	1-2cm	1-2cm
2.01-4mm	2cm	2cm
>4mm	2cm	2cm

TT: 腫瘍の厚さ

両ガイドラインを比較すると in situ（病期 0）のみ切除マージンに乖離がある。NCCN ガイドラインでは 5~10mm の側方マージンが推奨されている。NCCN ガイドラインでは、2013 年の前向き比較試験⁸⁹⁾で、6mm の側方マージンで切除断端陰性率 86.6%であったのに対し、9mm の側方マージンでは 98.9%と改善した報告を考慮している。一方本邦ガイドライン作成時には本試験結果はまだ報告されておらず、1996 年の Bartoli ら⁹⁰⁾の 3mm 以下と 3mm 以上の側方マージンの比較した非ランダム化比較試験を加味している。本試験で両群間の局所再発率に差がなかったため、3mm も推奨切除マージンとしていた。

2) 深部マージン

深部マージンについても、局所制御や予後改善を期待して、以前は下床の筋膜を含めて切除するのが一般的であった。一方で、2013年に筋膜切除群と筋膜温存群を比較した後ろ向き研究⁹¹⁾が報告され、筋膜切除群の方が原発巣切除後5年以内のリンパ節転移の危険度が2.5倍高く、局所制御と予後においては両群間に有意差はなかった。しかし本研究では筋膜切除群の方がTTの厚い症例が多く含まれており、選択バイアスを加味する必要がある。

深部マージンにおける筋膜切除の是非については、体表から筋膜までの距離は個々の症例における原発巣の発生部位や体格、body mass indexにより大きく差がある。また、解剖学的部位によっては筋膜を欠く部位もある。TTにかかわらず画一的に筋膜を含む切除を行う意義は低いと考えざるを得ず、TTに応じて深部マージンは柔軟に決定すべきものとするが、今後のエビデンス構築が待たれる。

3) メラノーマ病型による切除マージン検証の必要性

前述の側方マージンの研究は、その対象の大半が白人であり、日本人を含めたアジア人はほとんど含まれていない。そのため、表在拡大型、結節型はこれらの側方マージンの研究に多数含まれ十分検証されているが、アジア人やアフリカ人に多い末端黒子型メラノーマ (acral lentiginous melanoma: ALM) はこれらの研究にほとんど含まれていない (表7)。今日ではメラノーマ病型による顕著な分子・遺伝子生物学的相違が報告されている¹³⁾にもかかわらず、ALMについては白人主体の研究より導き出されたガイドラインを本邦患者に外挿して手術している現状である。特にALMのなかでも爪部メラノーマは前述の側方マージン研究には全く含まれておらず、深部マージンの適切性について検証した前向き研究も存在しない。爪部浸潤性メラノーマに対しては漫然と指趾切断術

が行われている現状であることから、現在日本臨床腫瘍グループ（Japan Clinical Oncology Group: JCOG）にて、爪部浸潤性メラノーマに対する指趾骨温存手術の前向き臨床試験（JCOG1602（J-NAIL）⁹²⁾が進行中であり、切断術と比較しての非劣性、安全性につき検証中である。

4) 術前補助療法発展の可能性と原発巣切除

免疫チェックポイント阻害薬や分子標的薬を術前補助療法に用いることで、原発巣切除の考え方が大きく変わり、今後、前述の切除マージンが変更される可能性がある。

臨床的に明らかなリンパ節転移がある病期 III 症例に対して dabrafenib + trametinib 併用療法を術前（保険適用なし）+術後補助療法として用いた第 II 相試験⁹³⁾が報告されている。比較対照群（術前補助療法なし、術後は担当医が選択する標準的術後補助療法（ipilimumab, interferon- α , 無治療経過観察））と比較して、median event-free survival でそれぞれ 19.7 ヶ月、2.9 ヶ月と術前補助療法群で延長傾向がみられた。特筆すべきは術前補助療法後に切除した病理組織検体において、13 例中 7 例は病理学的完全奏効（pathologic complete response: pCR）を示した（総論 8 参照）。

一方、免疫チェックポイント阻害薬を用いた術前補助療法（保険適用なし）においても、抗 PD-1 抗体+抗 CTLA-4 抗体併用療法の有効性が報告されている。臨床的に明らかなリンパ節転移のある病期 III 症例に対する nivolumab+ipilimumab 併用療法と nivolumab 単剤療法を術前補助療法（両者とも術後補助療法として nivolumab を使用）として用い比較した第 II 相試験⁹⁴⁾では、nivolumab+ipilimumab 併用療法群で奏効率 73%, pCR45%, nivolumab 群で奏効率 25%, pCR25%と、特に併用群において著明な効果を示した（総論 9 参照）。

4. Oligometastasis を対象とした遠隔転移巣切除

1) 転移巣切除の成績

メラノーマ患者に遠隔転移巣が発見された場合、大半の症例では多発転移を呈しており、一般に手術適応はない。しかし、完全切除が可能な少数個の転移、いわゆる oligometastasis では、切除後長期にわたり新出転移巣が発生せずに経過する症例が存在する。そのため新規薬物療法の出現以前は、手術療法による切除を治療手段のひとつとして考慮する必要があった。これまでの転移臓器別の転移巣完全切除に関する主な報告とその有効性を表 9 に示す。いずれも非手術例に比べて全生存率の改善傾向が報告されている⁹⁵⁻⁹⁸⁾が、これらはすべて後ろ向き研究である。非手術例は一般に病勢が進行しており、完全切除不能であったと考えられる症例が含まれるという選択バイアスを考慮する必要がある。

表 9 遠隔転移に対する転移巣切除および新規薬物療法の臨床効果の比較

報告者 ^{文献番号)}	報告年	転移箇所	転移巣切除 or 使用薬剤	n 数	Median RFS or PFS	Median OS	1 年生存率	2 年生存率	3 年生存率	5 年生存率
Deutsch, et al. ¹⁸⁾	2017	腹腔内臓器 (全て含む)	あり	392	-	18 ヶ月	-	-	-	-
			なし	1231	-	7 ヶ月	-	-	-	-
		消化管	あり	194	-	-	52%	41%	-	32%
			なし	142	-	-	16%	14%	-	11%
		肝	あり	44	-	-	51%	38%	-	23%
			なし	653	-	-	13%	8%	-	4%
		副腎	あり	37	-	-	28%	14%	-	14%
			なし	101	-	-	21%	17%	-	4%
脾臓	あり	25	-	-	40%	36%	-	24%		
	なし	84	-	-	16%	12%	-	5%		
Harpole, et al. ¹⁹⁾	1992	肺	あり	84	-	-	-	-	-	20%*
			なし	142	-	-	30%	-	9%	4%*
Tafra, et al. ²⁰⁾	1995	肺	あり	106	19 ヶ月	-	77%	-	37%	27% (39%*)
			なし	878	7 ヶ月	-	32%	-	7%	3%
Shuhan, et al. ²¹⁾	2011	肺	完全切除	27	-	20.5 ヶ月	-	-	-	35.1%
			不完全切除	3	-	13 ヶ月	-	-		
Long, et al. ²³⁾	2016	臓器数 3 箇所未満, (LDH 上昇なし)	Dabrafenib +trametinib	237	21.4 ヶ月	45.5 ヶ月	90%	75%	-	-

2) 転移巣切除＋術後補助療法

2018年8月に術後補助療法として nivolumab の使用が本邦で承認され、これには病期 IV の完全切除後の術後補助療法も含まれている。第 III 相ランダム化比較試験 (CheckMate 238)⁹⁹⁾における1年RFSはnivolumab群で63.0%と、比較対照群である ipilimumab (10mg/kg, 3週おき4回) 群の57.5%を上回っていた (ハザード比 0.50, 95%信頼区間 0.45~1.10)。一方で、これら2群の転移巣の内訳はAJCC第7版におけるM1a症例が61.0%, 58.6%と、その半数以上が皮膚転移, リンパ節転移であった。そのため内臓転移に対しても同様の効果を示すかは不明である。また, OSについてはまだ未報告であるが, 今後は oligometastasis を切除する際には, 切除後の補助療法も併せて考慮する必要がある。

3) Oligometastasis に対する進行期治療としての成績

Dabrafenib+trametinib 併用療法を進行期治療として oligometastasis に条件が近い LDH 正常, 転移臓器数3つ未満の症例に用いた場合, 1年無増悪生存率68%, 2年無増悪生存率46%, 1年OS90%, 2年OS75%と, 手術よりも良好な予後が報告されている¹⁰⁰⁾。一方で, oligometastasis に対する免疫チェックポイント阻害薬の効果については, oligometastasis を対象とした臨床試験や既報の臨床試験での oligometastasis に着目したサブグループ解析はない。しかし海外第 III 相試験における抗 PD-1 抗体^{101, 102)}, および抗 PD-1 抗体+抗 CTLA-4 抗体¹⁰²⁾の生存期間は前述の転移巣切除の生存期間を上回っている。一般的に本邦患者への免疫チェックポイント阻害薬の効果については前述の臨床試験より劣ると考えられるものの, 転移巣切除の適応については, 切除後補助療法の追加や, 切除せずに分子標的薬や免疫チェックポイント阻害薬を進行期治療として先行して選択するべきか, 患者毎に慎重に決定すべきである。

5. おわりに

メラノーマの手術療法はこれまで複数の臨床試験の結果より、縮小・低侵襲手術へと変遷して現在に至っている。一方で臨床試験の大半が白人を対象に行われたものである。特に原発巣の切除マージンに関しては、ALMが多い我々アジア人に適用しにくい症例も存在し、その真の効果、有用性も不明である。メラノーマ病型の割合が類似するアジア人を中心とした手術療法に関する前向き臨床試験を行い、その結果を発信し、本邦患者に即したガイドラインの策定が必要である。

また、近年の免疫チェックポイント阻害薬や分子標的薬の発展により、これら新規薬物療法を手術療法と組み合わせることにより、従来よりも予後改善が期待できる。手術のさらなる低侵襲化、ひいては省略をも行える時代も近いと考えられる。一方で、これら新規薬物療法による術後補助療法や進行期治療の日本人を対象としたデータは依然乏しく、実臨床においては、臨床試験で示されたほど効果は得られない可能性についても留意すべきである。

5 手術療法：センチネルリンパ節生検・リンパ節郭清術

1. はじめに

メラノーマにおける領域リンパ節に対する評価や治療が非常に重要であることは言うまでもないが、国際的な多施設共同研究の遂行や薬物療法の著しい進歩を受け、センチネルリンパ節生検並びにリンパ節郭清術の意義や適応は、今後大きな変革の時を迎えるものと考えられる。

2. センチネルリンパ節生検

1) センチネルリンパ節とは

センチネルリンパ節 (sentinel lymph node: SLN) とは原発巣からのリンパ流が最初に到達するリンパ節である。SLN は複数個認められる場合もあるが、

これらのリンパ節に転移を認めなければ、それより下流の領域リンパ節への転移は無いものと判断でき、不必要な予防的リンパ節郭清術を回避して低侵襲な治療が可能となる。

センチネルリンパ節生検 (sentinel lymph node biopsy : SLNB) の概念は、1960年に Gould らが、耳下腺癌の手術で初めて提唱し¹⁰³⁾、特定のリンパ節の術中迅速病理診断によって頸部リンパ節郭清術の適応を用いて決定するというものであった。その後、1977年に Cabanas は陰茎癌の治療に同様の概念を適応し¹⁰⁴⁾、1992年には Morton らが、本手技のメラノーマへの応用を報告して皮膚悪性腫瘍にも用いられるようになった¹⁰⁵⁾。

2) SLNB の適応・意義

SLNBの有用性を検証するため、1994年から国際的な多施設共同の前向きランダム化比較試験 (Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial-I : MSLT-I) が施行され、2014年に報告された¹⁰⁶⁾。

SLNB で潜在的な領域リンパ節転移を検出できるか、SLNに転移があった場合に直ちに根治的リンパ節郭清術を追加することが経過観察中に臨床的に転移が発見されてから郭清術を行う場合よりも予後が改善するか、について検証がなされた。

その結果、SLNへの微小転移の有無は、再発や生存率に関連する強力な予後因子になることが確認され¹⁰⁶⁾、本邦における多施設共同後ろ向き研究においても、メラノーマの原発巣の厚さ (tumor thickness : TT) とSLN転移率との間に正の相関を認めたことが報告されている (pTis : 0%, TT:1mm以下 : 11.3%, TT:1.01~2mm : 21.0%, TT: 2.01~4.0mm : 34.0%, TT: 4.01 mm 以上 : 62.4%)¹⁰⁷⁾。

また、SLNBの予後への関与については、TTが1.2~3.5 mmの群において、10年疾患特異的生存率がSLNB 群で71.3%、経過観察後の郭清術群で64.7%と差を認め

たが、TTが3.5mm以上の症例や領域リンパ節転移の無かった症例では両群間に差を認めなかった¹⁰⁶⁾。つまり、TTが4mm超と厚いものについては、既に潜在的な領域リンパ節転移や遠隔転移を有している可能性が高く、SLNBは中間層の厚さで有用と考えられる。

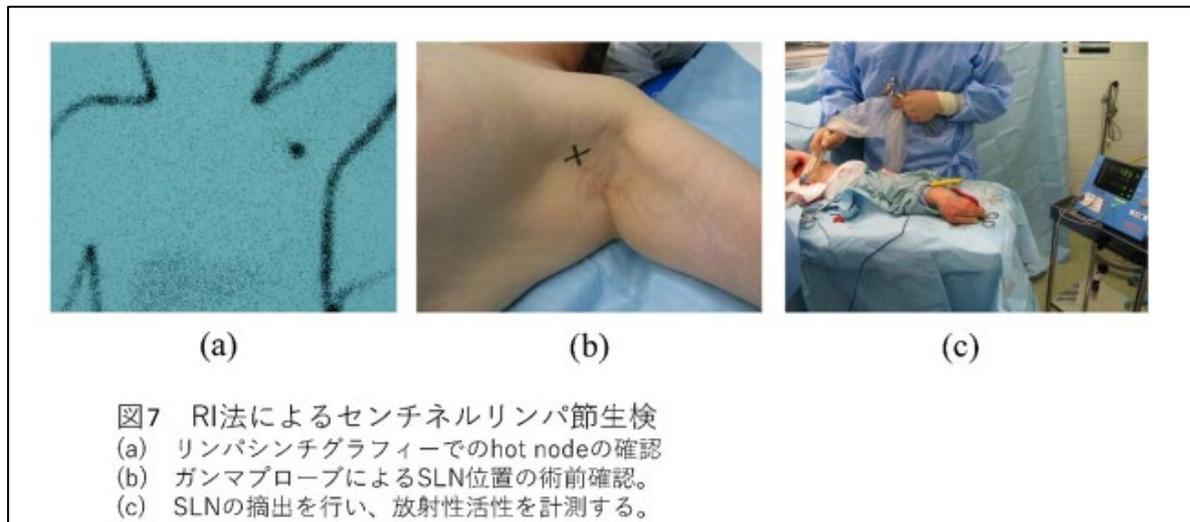
そこで、最新のNational Comprehensive Cancer Network (NCCN)ガイドライン (Version 2. 2019 (2019年3月現在))³⁵⁾や米国臨床腫瘍学会のガイドラインでは¹⁰⁸⁾、T1a病変 (TT<0.8mm, 潰瘍なし)にはSLNへの転移率が5%以下としてSLNBを推奨しておらず、T2a病変や病期II (TT>1 mm, any feature, N0)で話し合いの中で提案する (discuss and offer)としている。また、T1b病変 (TT<0.8mm, 潰瘍あり, TT: 0.8~1.0 mm)では話し合いの中で考慮する (discuss and consider)となっている。

3) SLNB の手法

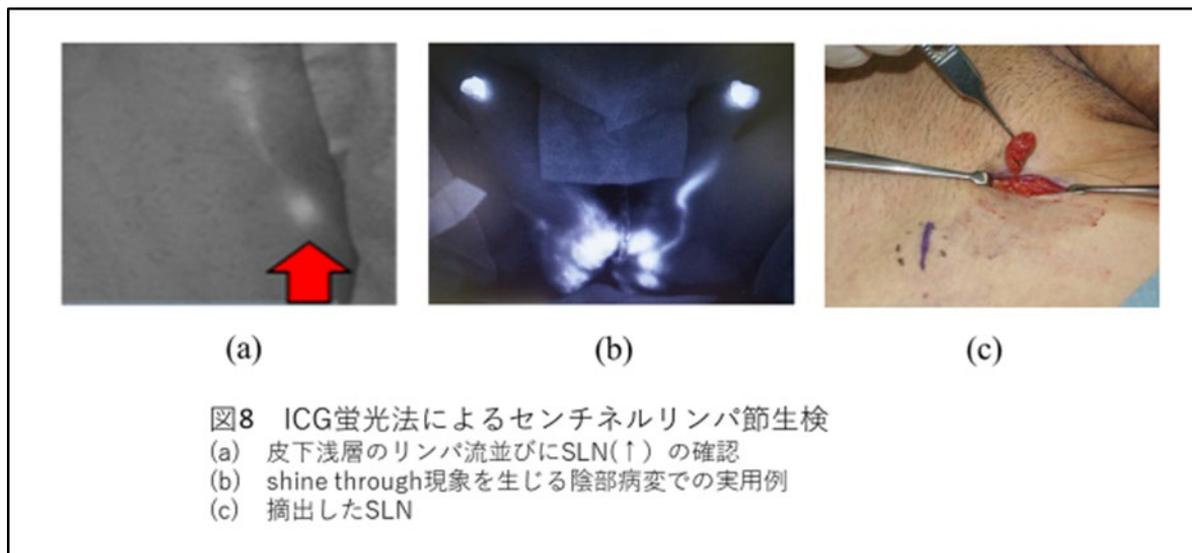
SLNの同定法には、色素法、radioisotope (RI)法、indocyanine green (ICG)蛍光法が挙げられる^{109,110)}。色素法ではパテントブルーやインジゴカルミンといった色素トレーサーを腫瘍近傍に皮内注射して、青染したリンパ管やリンパ節を同定する。簡便な手法ではあるが、色素法単独でのSLN同定率は80%程度に留まるため、単独での使用は避け他の手法との組み合わせ、または補助として使用する。多くはRI法との併用が行われ、それにより同定率は95%以上とされる¹⁰⁹⁾。

RI法は、スズコロイドやフチン酸といったRIトレーサーを使用してSLNを同定する手法で1993年にAlexらにより最初に報告された¹¹¹⁾。まず、リンパシンチグラフィーでRIが高濃度に集積するhot nodeを確認し、SLN位置の全体像を評価する(図7a)。術前にガンマプローブでSLNの位置を確認の上(図7b)、切開線をデザインする。ガンマプローブを術野で使用して、放射性活性を測定

しながらピンポイントに SLN を同定し，低侵襲に SLN の摘出を行う（図 7c）．最も頻用される同定法で，一般的に放射性活性がバックグラウンドの 2 倍以上で，かつ放射性活性が最高の hot node の 10% までのリンパ節を SLN とする¹¹²⁾．



ICG蛍光法は，ICGが血中のアルブミンと結合して生じる近赤外線領域の蛍光を医療用Charge Coupled Device (CCD) カメラで捉えることで皮下1~2cmの深さにあるリンパ流やリンパ節をリアルタイムで観察する手法である（図8a）¹¹⁰⁾．原発巣と領域リンパ節が近い場合，RI法ではshine through現象を生じてSLNの同定が難しく，特に頭頸部や陰部周囲の病変で問題となる．その際に有用となるのがこのICG蛍光法で（図8b, c），表在性のリンパ節に限定されるものの，RI法との併用でさらなる同定率の向上が報告され¹¹³⁾，特に頭頸部における有用性は高い^{114, 115)}．RI法で検出したhot nodeとは異なるリンパ節をSLNとして同定し，より多くのSLNを検出する傾向にあるとされるが，ICGの分子量が小さくリンパ移行性が高く早いために，SLNを通過した2nd echelon nodeを検出している可能性がある¹¹⁰⁾．そのため，注射後早期から経時的にリンパ流を観察する必要があり，腋窩部や肥満症例などでは，ICG蛍光法による表在からのリンパ流観察が困難な場合もある¹¹⁶⁾．



より深部のセンチネルリンパ節を同定する手法として、SPECT (single photon emission CT) /CTが挙げられる¹¹⁷⁾。SPECT/CTはRIに対するSPECT断層撮影にCTによる解剖学的画像を融合した検査で、ガンマプローブや赤外線カメラでは同定が難しい深部のセンチネルリンパ節を画像的に同定することが可能である。特に、皮下脂肪の厚い肥満症例や頭頸部のセンチネルリンパ節の同定率向上に有用とされる^{118, 119)}。

4) SLN の部位

i) 頭頸部

頭頸部のリンパ流は多様で、耳下腺リンパ節、頬部リンパ節、オトガイ下リンパ節、顎下リンパ節、耳介後部リンパ節、浅頸リンパ節、深頸リンパ節、後頭リンパ節、鎖骨上窩リンパ節など様々なリンパ節へのリンパ流が存在する¹²⁰⁾ (図 9a, b)。原発巣と SLN の位置が近く、原発巣部位によって SLN が検出されるであろう領域が異なるため、原発巣部位により、SLN が検出される部位を予測した同定が必要となる (図 9c)。一般的には、中顔面から頭部原発の症例では耳下腺リンパ節に^{120, 121)}、口唇周囲ではオトガイ下や顎下リンパ節に SLN を認めることが多い¹²²⁾。耳介から後方の後頭部では、後頭リンパ節や深頸リンパ

節の副神経領域などに SLN を認めることが多い^{120, 121)} (図 9c).

顔面原発の症例では、表在性の浅頸リンパ節が SLN となり、かつサイズが 3~4mm 程度と小さい場合もあるため、前述のように ICG 蛍光法の併用といった工夫も同定の際に必要となる^{120, 122)}.

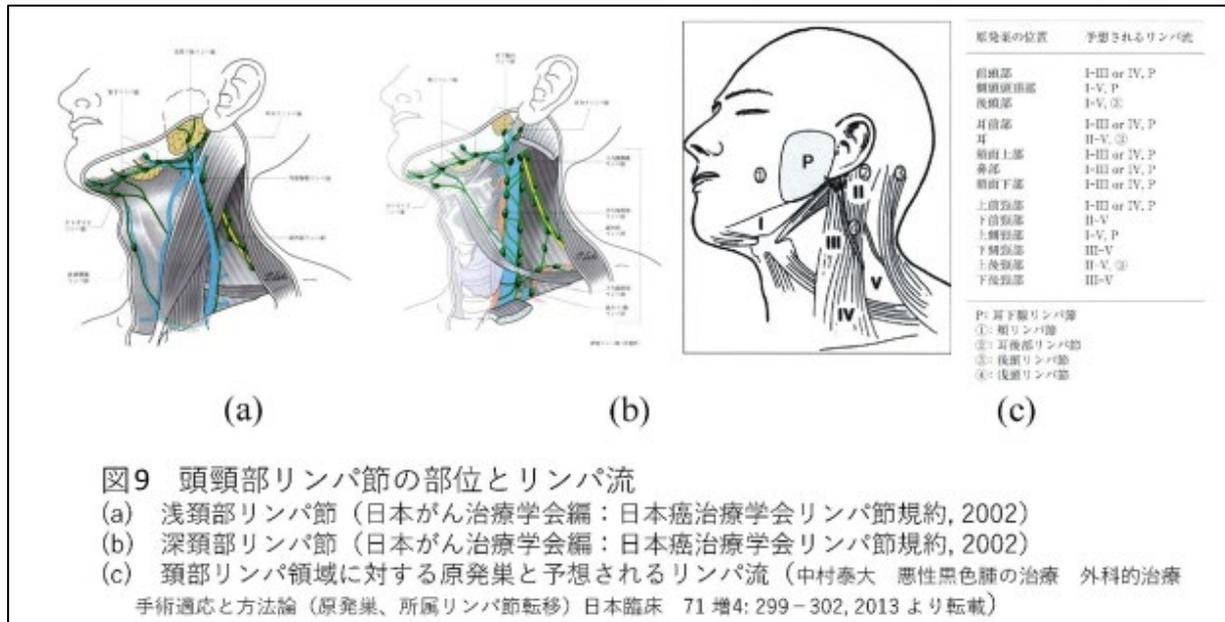


図9 頭頸部リンパ節の部位とリンパ流

(a) 浅頸部リンパ節 (日本がん治療学会編: 日本癌治療学会リンパ節規約, 2002)

(b) 深頸部リンパ節 (日本がん治療学会編: 日本癌治療学会リンパ節規約, 2002)

(c) 頸部リンパ領域に対する原発巣と予想されるリンパ流 (中村泰大 悪性黒色腫の治療 外科的治療 手術適応と方法論 (原発巣、所属リンパ節転移) 日本臨床 71 増4: 299-302, 2013 より転載)

ii) 軀幹

軀幹における領域リンパ節を考える場合、頭頸部や四肢、左右、正背面の境界線が問題となる (図 10a)。つまり、頸部や上肢とは、鎖骨—肩峰—上肩—肩甲端が境界となり、下肢とは鼠径—転子—殿裂が境界になる。また、軀幹の頭・尾側で領域リンパ節は、腋窩リンパ節と鼠径リンパ節と異なり、正面での境界は臍と肋骨弓の中間、背面での境界は胸椎の下縁とされる (図 10a)。境界領域に原発巣が存在する場合には、境界線を中心に幅 2cm ずつ、計 4cm のバンドを設定して領域リンパ節を検討する必要があり、2~4 領域に領域リンパ節がまたがる場合もある。そのため、SLN もその領域を念頭に置いた検討が必要となり、臍周囲の原発巣などでは、両側の腋窩と鼠径リンパ節の 4 領域に SLN を認める可能性があり、注意が必要である。

iii) 上肢

は、膝窩リンパ節を經由して鼠径リンパ節へと続くリンパ流が存在する (serial drainage), あるいは鼠径リンパ節と 2 系統のリンパ流が併存 (parallel drainage) することもある。このような場合 SLN が膝窩リンパ節にも検出されることがあるため注意を要する^{127, 128)}。下腿原発のメラノーマで膝窩リンパ節に転移を生じる確率は 1~2% と稀であるものの^{128, 129)}, その存在を見逃さないように膝窩部のリンパシンチグラフィによる確認は必須と考えられる。

5) SLNB の今後の展望

SLNB はメラノーマの予後や治療方針を検討する上で、極めて重要な因子となることは前述の通りである。早期リンパ節郭清術の意義を検証した国際的な多施設共同ランダム化比較試験 (MSLT-II) の結果が近年報告され¹³⁰⁾, SLNB 陽性患者に対してリンパ節郭清術を早期に施行した群 (郭清術群) と超音波によって領域リンパ節の経過を観察した群 (経過観察群) の間に疾患特異的生存期間で差を認めず、リンパ浮腫などの有害事象は郭清術群で高率に発生した¹³⁰⁾。

この結果は、メラノーマの領域リンパ節への外科的介入の方針に今後大きな変革をもたらす可能性があり、新規薬物療法による術後補助療法の有効性と合わせ、正確な staging に重要な SLNB の施行意義は益々大きくなっていくものと思われる。

3. リンパ節郭清術

本ガイドラインの CQ2 では、MSLT-II の結果などを踏まえ、SLN 転移陽性例にリンパ節郭清術を施行しないことを提案しているものの、すべての症例において郭清術を行うべきではないとするものではなく、臨床的に明らかな領域リンパ節転移例には依然郭清術は必要となる。また、SLN 陽性例であっても頭頸部

などのリンパ流が一定せず全ての SLN 同定が難しい部位では、個々の症例に応じてリンパ節郭清術の施行を考慮すべきものと考えられる。今後、より必要性の高い症例に対して選択的に施行される手技になっていくものと思われる。

1) 頸部リンパ節郭清術

頭頸部におけるリンパ節の分類には、米国耳鼻咽喉科・頭頸部外科学会 (American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery : AAO-HNS) における分類や日本癌治療学会リンパ節規約によるものなどがある (図 11a)。特に頭頸部のメラノーマにおいては、原発巣部位によってリンパ流も異なるため (図 11c)、臨床所見や画像所見、SLNB の結果などを総合的に判断した上で、症例に応じた郭清範囲を検討していくことが必要となる。

頸部リンパ節郭清術の術式は、以下のごとくに分類される。

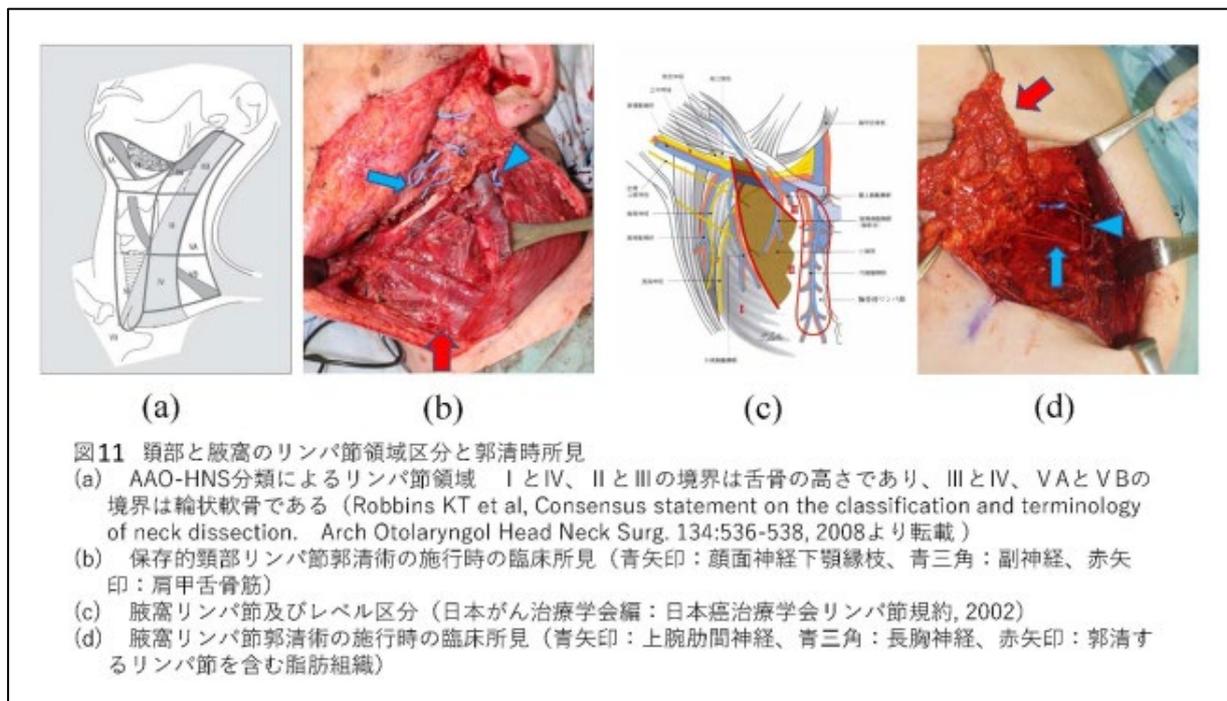
- ・根治的頸部リンパ節郭清術 (radical neck dissection) : 内頸静脈/副神経/胸鎖乳突筋などの非リンパ組織を一側頸部全域のリンパ組織と共に一塊として切除する。
- ・保存的頸部リンパ節郭清術 (modified radical neck dissection) : 少なくとも一つ以上の非リンパ組織 (内頸静脈/副神経/胸鎖乳突筋) を温存する。
- ・選択的頸部リンパ節郭清術 (selective neck dissection) : 少なくとも一つ以上の前述した領域 (図11a) を温存し、郭清範囲を縮小する。

従来、根治的郭清術や保存的郭清術が行われてきたが、特に臨床上触知可能なリンパ節病変を有する場合には、根治的郭清術を行っても再発率は高く¹³¹⁾、保存的郭清術が望ましいとの報告が多い (図 11b)^{132, 133)}。一方、SLN 陽性例では転移が SLN のみにとどまることも報告され¹³⁴⁾、近年では選択的郭清術が選択されることも多くなってきている^{135, 136)}。

選択的郭清術の郭清範囲については、原発巣部位から予想されるリンパ流を考慮した推奨範囲がある^{137) 135)}。ただし、リンパ流には個人差があり、SPECT/CT

やICG蛍光法などを用いて、リンパ流を確認した上で、郭清範囲を決定することが必要となる^{136,137)}

また、顔面の原発巣部位によっては耳下腺リンパ節に転移を認めることが多い^{120,121,137)}。耳下腺リンパ節に転移を認める場合には、耳下腺浅葉切除術の併用を検討する。また、後頭部や耳介後部の原発巣では後頭リンパ節や副神経リンパ節に転移を生じることがあり、注意を要する¹²²⁾。



2) 腋窩リンパ節郭清術

腋窩は、内側を側胸壁、前壁を大胸筋と小胸筋、後壁を広背筋と肩甲下筋、外側壁を烏口腕筋と上腕筋、頭側を腋窩静脈で囲まれた空間となる。

腋窩リンパ節郭清術の郭清範囲は、小胸筋を基準に下記の3領域に区分されている。

- ・Level I : 小胸筋外側縁よりも外側の領域で、長胸神経と肋間上腕神経の交差部付近に最も多くリンパ節を認める。上腕リンパ節、肩甲下リンパ節、胸筋リンパ節、中心腋窩リンパ節などが含まれ、腋窩底面付近で肋間上腕神経と接す

る中心腋窩リンパ節に最も転移を生じやすい。

・Level II：小胸筋の幅に認める領域で，小胸筋背側に存在する胸筋下リンパ節並びに大胸筋と小胸筋の間に存在する胸筋間リンパ節（Rotter リンパ節）が存在する．リンパ節の殆どは胸肩峰動静脈の胸筋枝に沿って認める．

・Level III：小胸筋内側縁よりも内側の領域で，腋窩静脈に沿って存在する鎖骨下リンパ節が存在する．

郭清範囲については，海外においては level I～IIIまでの郭清が推奨されている^{136,138)}．しかし，SLN 陽性例において level I，II の郭清と level I～III の郭清で局所再発率に差がないとする報告¹³⁹⁾や，level IIIまでの郭清は術後浮腫などの合併症の頻度も増すとされることなどから¹⁴⁰⁾，本邦においては level IIまでに留めることが多い¹⁴¹⁾．Level IIIの郭清については，転移が疑わしい場合に検討されるが，近年では縮小傾向にある．

i) 肘（内側上顆）リンパ節郭清術

肘リンパ節は上腕骨内側上顆の肘窩側で，尺側皮静脈沿いに存在するリンパ節である（図 10a）．通常 1～3 個のリンパ節が存在するとされ，上腕骨内側上顆から上腕屈側を 5cm 程上行した部位となる．郭清を行う際には，腫脹したりリンパ節と共に，上腕三頭筋と上腕二頭筋の筋間で上腕動静脈や正中神経より浅層の脂肪組織を，尺骨神経を温存しながら一塊として切除する．

3) 鼠径リンパ節郭清術

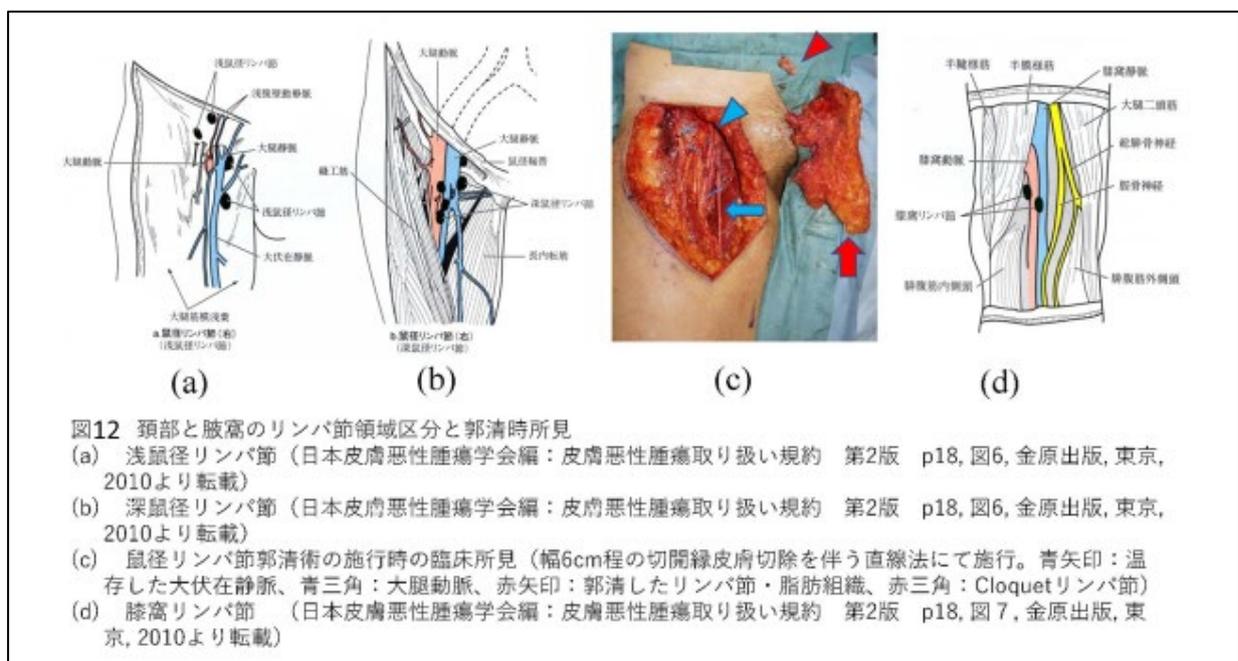
鼠径リンパ節郭清術ではリンパ節がレベル分類されておらず，大腿浅筋膜と縫工筋・長内転筋の深筋膜の間の皮下脂肪組織に存在する浅鼠径リンパ節（図 12a）と深筋膜下で大腿動静脈に沿って存在する深鼠径リンパ節（図 12b）に分けられる．

浅鼠径リンパ節の郭清範囲は，quadrilateral block と呼ばれる 4 点（上外

側点：上前腸骨棘の1cm上内側点，下外側点：上外側点から20cm尾側の点，上内側点：恥骨結節の頭側で外鼠径輪上縁の高さの点，下内側点：恥骨結節を通る大腿長軸方向の線と下外側点を通る横方向の線の交点）で囲まれる領域とされてきた¹⁴²⁾。しかし，sapheno-femoral junctionより末梢で大腿動脈より外側の領域にはリンパ流や転移を殆ど認めないといった報告¹²⁶⁾などもあり，縫工筋と長内転筋上の脂肪組織の一部を含む大腿三角の領域で十分ともされる。

鼠径リンパ節郭清術では，皮膚壊死やリンパ漏，リンパ浮腫といった術後有害事象が高頻度に生じるため，皮膚切開の手法やリンパ管を含む脂肪層切離時の結紮処理の徹底，大伏在静脈の温存¹⁴³⁾といった手技的な配慮が重要となる（図12c）。

特に皮膚切開については，lazy-S incision, straight incision, bipedicle flap incision といった手法が存在するが，皮膚壊死を防ぐために，切開縁から2～8cmを切除したり^{142, 144)}，ICG蛍光法を用いて組織のviabilityを確認する¹⁴⁵⁾といった手法が考案されている。



i) 骨盤内リンパ節郭清術

下肢原発のメラノーマでは、鼠径リンパ節に加え骨盤内リンパ節も領域リンパ節となり、しばしば転移を生じるが、骨盤内リンパ節郭清術の意義や適応には様々な考え方が存在する^{128, 146-148)}。

骨盤内リンパ節は近位から傍大動脈リンパ節、総腸骨リンパ節、正中仙骨リンパ節、内腸骨リンパ節、外腸骨リンパ節、閉鎖リンパ節に大きく分けられる。なかでも、鼠径リンパ節から連続する外腸骨リンパ節と閉鎖リンパ節が通常骨盤内リンパ節郭清術の対象となる。外腸骨リンパ節郭清術では、頭側は総腸骨動脈分岐部から尾側は深腸骨回旋動静脈分岐部まで、側方は外腸骨動脈と陰部大腿神経の間の郭清を行う。閉鎖リンパ節郭清術では、閉鎖神経を温存しながら閉鎖動静脈と内腸骨・外腸骨動静脈に囲まれた領域の郭清を行う。

NCCN ガイドラインでは、メラノーマにおける骨盤内リンパ節郭清術の適応基準として、①臨床上転移が明らかな鼠径リンパ節腫大例、②鼠径リンパ節への3個以上の転移例、③Cloquet リンパ節への転移陽性例、④骨盤部 CT でのリンパ節腫大例、の4条件が挙げられ、転移リンパ節の病理組織像における被膜外浸潤や腫瘍量、転移リンパ節自体の最大径などが指標になるとする報告ある^{149, 150)}。

しかし、本ガイドラインの CQ3 における検討では、鼠径リンパ節転移陽性例に対する骨盤内リンパ節郭清術の施行が、無再発生存期間や全生存期間の延長に寄与したとは結論づけられなかった。また、骨盤内リンパ節郭清術を加えることによる手術侵襲や術後リンパ浮腫といった有害事象も考慮し¹⁵¹⁾、原則として本術式を行わないことを提案している。ただし、画像上骨盤内リンパ節の転移が明らかな例などについては、症例に応じた判断が必要な場合もあり、抗 PD-1 抗体や BRAF 阻害薬+MEK 阻害薬併用療法の術後補助療法としての有効性なども踏まえ、その施行をより慎重に検討していく必要があると考えられる。

ii) 膝窩リンパ節郭清術

鼠径リンパ節郭清術に付随・あるいは独立して行う可能性のある術式である。下腿および足部のメラノーマにおいて、膝窩リンパ節に転移を認めた場合には本領域を郭清する。膝窩部は大腿二頭筋、半腱様筋、半膜様筋、腓腹筋で菱形状に囲まれた領域となる（図 12d）。膝窩リンパ節郭清術は S 状又は Z 状の切開にて術野を広く確保しながら施行し、膝窩動静脈、総腓骨神経、脛骨神経といった膝窩部内の神経・血管を温存しながら菱形部分の脂肪組織の切除を行う（図 12d）。通常膝窩の神経、血管周囲の脂肪組織内に 2~9 個のリンパ節が存在するとされる¹⁵²⁾。

6. 放射線療法

1. はじめに

最新の National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ガイドライン (Version 2. 2019 (2019 年 3 月現在))³⁵⁾ などの治療方針に従えば，原発巣や領域リンパ節など切除可能な病変に対しては手術が，切除不能な病変に対しては薬物療法が選択され，放射線療法が標準治療として行われる機会は限定的である．免疫チェックポイント阻害薬や分子標的薬の登場以前は切除不能な病変に対して放射線療法が行われることもしばしばあったが，これらの新規薬物療法が進行期治療で使用されるようになってから，放射線療法の機会は減少している．

また，前立腺癌や頭頸部癌，子宮頸癌などでは，根治的放射線療法が標準治療の選択肢のひとつとして確立している一方で，放射線抵抗性腫瘍と考えられてきたメラノーマには，根治的放射線療法という概念は確立していない．

しかしこれらより，メラノーマ治療における放射線療法の役割は低下しているかといえ，むしろその重要性は増している．免疫チェックポイント阻害薬と放射線療法との併用によりメラノーマに対する放射線感受性が高まると認識され，アブスコパル効果（放射線療法によって照射野外の病変も同時に縮小する現象）の報告も近年急増している．がん治療において細胞性免疫機能が果たす役割と放射線照射による免疫賦活効果は古くから実験的に証明されており，

放射線療法の効果発現には細胞性免疫の関与することが実臨床でも示唆されている。加えて、放射線による免疫賦活効果は1回線量を多くして行う寡分割照射において増強するとの報告もあり、免疫チェックポイント阻害薬登場以前に行われていた寡分割照射法の有効性が、近年になり実臨床を通じて生物学的に裏付けられつつある。

昨今、新規薬物療法の有効性が次々と報告され、従来行われてきた放射線療法の意義や役割も変化してゆくものと思われるが、今後は放射線療法が「免疫賦活」という新たな役割を担う可能性がある。本章では、メラノーマにおける放射線療法の適応につき、エビデンスに基づき概説すると共に、免疫賦活手段としての放射線療法の可能性についても言及する。

2. 臨床的に明らかな領域リンパ節転移に対する術後補助放射線療法

1) 術後補助放射線療法の局所制御効果

メラノーマに適用される放射線療法のうち、領域リンパ節に対する術後補助療法が最もエビデンスが集積している。臨床的に明らかな領域リンパ節転移例に対してリンパ節郭清術を行うことにより約1/3の症例で長期生存が得られる¹⁵³⁻¹⁵⁵⁾ことから、このような症例ではリンパ節郭清術がいまだに標準治療であることは周知である。一方で、局所制御不能な領域リンパ節転移は、出血、感染、疼痛、四肢浮腫などによる quality of life (QOL) の低下をきたす原因となることから、リンパ節郭清術後に領域リンパ節再発リスクの高い症例に対して、同領域への術後照射が検討される。

術後補助放射線療法の有効性を検討した主な報告の結果を表10に示す。本ガイドラインのCQ4で検討した通り、臨床的に明らかな領域リンパ節転移が認められた場合には、術後補助放射線療法によって局所再発率の低下が期待できる

ことが、Trans-Tasman Radiation Oncology Group (TROG) が行ったランダム化比較試験¹⁵⁶⁾により明らかになっている。Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group (ANZMTG) 01.02/TROG 02.01 では、頸部、腋窩、鼠径のいずれかに臨床的に明らかな領域リンパ節転移を有しリンパ節郭清術を受けた患者を、48 Gy/20 回の術後補助放射線療法ないし術後経過観察の 2 群に割り付けした。解析対象となった 109 人の補助放射線療法群および 108 人の経過観察群の患者のうち、初回再発としてそれぞれ 20 人(18%) と 37 人 (34%) に、経過観察中全体では 23 人 (21%) と 39 人 (36%) に領域リンパ節再発が認められた。初回再発も経過観察中の全再発もともに、術後補助放射線療法群で有意に少なかった (初回再発 : Hazard ratio (HR) 0.52, 95% 信頼区間 (confidential interval (CI) 0.33~0.88, P=0.023, 全再発: HR 0.54, 95% CI 0.33~0.89, P=0.021)。しかし、初回遠隔再発 (52% vs 44%, HR 1.12, 95% CI 0.77~1.50, P=0.56), 全遠隔再発 (64% vs 62%, HR 1.07, 95% CI 0.77~1.50, P=0.73), 5 年生存率 (40% vs 45%, HR 1.27, 95% CI 0.89~1.79, P=0.21) はいずれも両群間に有意差がみられなかった。Grade 2 以上の晩期有害事象として 42%に皮膚の、50%に皮下組織の有害事象が認められ、放射線療法群において有意に下肢の体積増加がみられた (15.0% vs 7.7%, P=0.014) が、grade 3 以上の浮腫は腋窩 (24% vs 14%, P=0.20), 鼠径 (24% vs 17%, P=0.51) とともに、放射線療法の有無による有意差は認められなかった。

前述のランダム化比較試験に加えて、術後放射線療法による領域リンパ節再発率の低下は複数のコホート研究でも報告されている¹⁵⁷⁻¹⁶⁰⁾。また、術後放射線療法による全生存率の改善効果を示唆するコホート研究結果も少数あるが¹⁵⁷⁾、大半のコホート研究において術後放射線療法による全生存率改善効果は否定的である¹⁶¹⁻¹⁶⁶⁾。有害事象に関しても、Agrawal ら¹⁵⁷⁾は術後放射線療法によってリンパ節郭清術単独よりも有意に増加する (5 年で 20% vs 13%, P=0.004)

と報告しているが、適切に評価しているコホート研究は少ない。

表 10 術後補助放射線療法の意義を検討した主な報告

	局所再発率				生存率				
	術後照射なし	術後照射あり	評価時期	p 値	術後照射なし	術後照射あり	評価方法	p 値	
介入研究									
Henerson ら 2015 (4)	36%	21%	全経過	0.023	45%	40%	5年 OS	0.21	
コホート研究									
Moncrieff ら 2008(14)	6.1%	10.1%	6年	0.2	NA	NA		0.39	
Hamming-Vrieze ら 2009(12)	46%	18%	2年	0.16	58%	26%	2年 OS	0.07	
Agrawal ら 2009(5)	48%	13%	5年	<0.0001	30%	51%	5年 DSS	<0.0001	
Bibault ら 2011(10)	NA	NA		0.17	NA	NA		0.18	
Gojkovič-Horvat ら 2012(11)	14%	9%	2年	0.395	44%	44%	2年 OS	0.813	
Martin ら 2012(13)	NA	NA		0.322	NA	NA		NA	
Pinkham ら 2013(6)	NA	NA		0.01	NA	NA		NA	
Barbour ら 2015(9)	10%	17%	5年	0.741	53%	51%	5年 DFS	0.571	
Danish ら 2016(41)	NA	NA		NA	34.4%	41.1%	5年 OS	0.64	
KIM ら 2017(8)	37%	8%	5年	0.019	NA	NA		NA	
Strom ら 2017(7)	16.7%	5.0%	5年	0.036	NA	NA		NA	

DFS = disease-free survival, DSS = disease-specific survival, OS = overall survival.

2) 術後補助放射線療法の適応症例

本ガイドラインの CQ4 では、病期 III 患者のリンパ節郭清術後に局所再発リスクの高い患者に対しては術後放射線療法を考慮することを提案している。一方で術後放射線療法を考慮すべき対象をより明確に決定するのは、エビデンスが乏しいため困難である。術後放射線療法による有害事象発生率は領域リンパ節の部位によって異なる。鼠径では頸部や腋窩よりも有害事象発生率が高い傾向がみられる^{156, 157)}。さらには、領域リンパ節再発の高リスク因子についても過去の報告で一定の見解はない。TROG のランダム化比較試験では、リンパ節転移数（4 個以上）、腫瘍最大径（4cm 超）、節外浸潤を領域リンパ節再発の高リス

ク因子として割付調整しているが、最終解析結果では高リスク因子となっていたのは節外浸潤だけだった¹⁵⁶⁾。一方、Agrawalらのコホート研究では、節外浸潤による領域リンパ節再発の差は認められず、転移リンパ節数（4個以上）が有意なリスク因子となっていたと報告している¹⁵⁷⁾。

以上より、今後は治療対象となる領域リンパ節の有害事象発生率を考慮しつつ、より鋭敏な領域リンパ節再発の高リスク因子に関するエビデンスを集積することで、正確な術後放射線療法の適応を模索する必要があると考えられる。

3) 寡分割照射法の効果

術後放射線療法の線量分割法も、治療効果や有害事象発生率に影響を与える可能性がある。前述の通り、放射線抵抗性のメラノーマには、放射線生物学的観点から、1回線量を高くした寡分割照射法を用いる場合が多く、実際に、1回線量を高くした寡分割照射法によって治療効果が上昇する可能性が報告されている^{167,168)}。しかし、2Gy/回の通常分割法と寡分割照射法とのいずれが優れているか、また、適切な1回線量についての見解は定まっておらず、施設ごとに線量分割法が異なる。さらには、寡分割照射法を採用すれば有害事象発生率が高くなる可能性があるため、治療部位や放射線照射範囲によって線量分割を個別に決定する必要がある。TROGのランダム化比較試験¹⁵⁶⁾で採用されていた48 Gy/20回という方法は、本邦で比較的多く行われていると思われる、2 Gy/回で総線量50~60 Gyを投与する線量分割法とは異なっているため、本試験での成績を本邦での診療に当てはめるにあたっては注意が必要である。その他のコホート研究では、多様な線量分割法で行われた結果をまとめて報告しており、どのような線量分割が適切なのかを判断することは難しい。Changらは、24~30 Gy/4~5回/2.5週と2Gy/回での50~70 Gyの異なる線量分割法を後ろ向きに比較し、照射野内局所制御率は両群とも87%で同等だったと報告している¹⁶⁹⁾。

3. 原発巣に対する根治的放射線療法

放射線感受性が低いメラノーマの原発巣に対する放射線療法として、NCCN ガイドラインでは、64～70Gy/32～35 回、50～57.5Gy/20～23 回、35Gy/5 回などの線量分割法が示されているが¹⁷⁰⁾、標準的な方法は決まっていない。

Zurich 大学からは、150 人の悪性黒子もしくは悪性黒子黒色腫患者に対して低エネルギーX線を用いて3～4日間隔で100～120Gy/10～12回もしくは42～54Gy/7～9回の治療を原発巣もしくは術後局所再発病変に対して行った後ろ向き研究の結果が報告されている¹⁷¹⁾。2年以上(平均8年)の経過観察をした101人の患者のうち、再発がみられたのは7人(6.9%)で、そのうち局所再発が5人で領域リンパ節転移が2人であった。再発までの平均期間は45.6ヵ月だったと報告されている。

Princess Margaret Hospital からの後ろ向き研究では、36人の悪性黒子患者に対する表在X線を用いた原発巣に対する放射線療法により、経過観察期間中央値6年で32人は無再発であり、5年局所制御率は86%だった¹⁷²⁾。本報告でも線量分割は多様であり、20Gy/1回、35Gy/5回、45Gy/10回、50Gy/15回などを用いたとしている。

いずれの報告も、有害事象は軽度だったと報告している。ただし、これらの報告で用いられた放射線は、現在ではほとんど用いられていない低エネルギーX線であり、現在標準的に行われている放射線療法によっても有害事象が同等となるかは不明である。

4. 特殊な放射線を用いた根治的放射線療法

重荷電粒子を用いた放射線療法は、加速エネルギーに応じた一定の距離を進むと止まってしまうために線量集中性が高いことと、X線に比較して2~3倍高い生物学的効果を有するために、X線抵抗性の腫瘍細胞に対しても有効である。このため、重粒子線治療（炭素イオン線治療）や陽子線治療、ホウ素中性子捕捉療法（boron neutron capture therapy: BNCT）といった、重荷電粒子を用いた根治的放射線療法がメラノーマに対する新たな治療様式として用いられることがある。

1) 重粒子線治療

重粒子線治療はシンクロトロンを用いて光の速度の約70%にまで加速した炭素イオン線を照射する放射線療法である。生物学的効果が高いために皮膚に対する有害事象が問題となりやすく、重粒子線を皮膚メラノーマに用いたとする大規模な報告はない。頭頸部粘膜メラノーマを対象とした多施設共同後ろ向き研究の報告では、57.6 Gy RBE/16回およびその他の線量分割で治療を行った結果、5年局所制御率が72.3%、5年生存率が44.6%であったと報告している¹⁷³⁾。一方で、本邦での保険適用は骨軟部腫瘍、前立腺癌、頭頸部腫瘍（口腔・咽喉頭の扁平上皮癌を除く）に限られ、皮膚メラノーマは一般に保険適用外である。現在、重粒子線治療施設は国内に6か所のみ存在する（2019年1月現在）。

2) 陽子線治療

陽子線治療（保険適用外）はシンクロトロンもしくはサイクロトロンを用いて水素原子核（陽子）を加速し、これを用いて行う放射線療法である。古くは脈絡膜メラノーマの治療に用いられ、前向き・後ろ向き研究で5年局所制御率91.3~96.7%という良好な成績が報告されている¹⁷⁴⁾。放射線抵抗性であるメラノーマに対しては、生物学的効果の高い重粒子線治療の方が陽子線治療よりも有効と理論的には考えられるが、重粒子線治療と陽子線治療の両者とも施行可

能な兵庫県立粒子線医療センターからの報告では、粘膜メラノーマに対する治療成績は局所制御率、生存率、有害事象とも重粒子線治療と陽子線治療の間に有意な差はみられないとされている¹⁷⁵⁾。鼻腔・副鼻腔原発のT3~4N0M0の粘膜メラノーマを対象とした他施設共同第II相試験で、1年局所制御率75.8%、3年全生存率46.1%の成績が報告されている¹⁷⁶⁾。本邦での陽子線治療の保険適用は小児がん、骨軟部腫瘍、前立腺癌、頭頸部腫瘍（口腔・咽喉頭の扁平上皮癌を除く）に限られる。現在、陽子線治療施設は国内に17か所に存在する（2019年1月現在）。

3) BNCT（ホウ素中性子捕捉療法）

BNCT（保険適用外）は、ホウ素原子核と中性子との原子核反応で生じる α 線を用いた放射線療法である。ホウ素を付加したアミノ酸（パラボロノフェニルアラニン）を点滴投与して腫瘍細胞に集積させた上で1回のみ中性子を照射することによって、飛程僅か10 μ mの重荷電粒子である α 線によって腫瘍細胞特異的に放射線照射が可能となる。パラボロノフェニルアラニンは、メラニンの生合成に必要なチロシンと構造的に類似しているために、メラノーマ細胞がパラボロノフェニルアラニンを細胞内に取り込む性質を利用して、腫瘍細胞内にホウ素を取り込ませる。本邦からの報告では、局所進行（T3~4N0M0）皮膚メラノーマ患者11人にBNCTを行い、9人（82.8%）には経過観察中の再発を認めず、5年生存率は75%であった^{177,178)}。BNCTの中性子源としてこれまでは研究用原子炉が用いられてきたが、近年、病院に設置が可能な加速器による中性子照射装置が開発されつつあり、複数の施設でBNCTの治療が実施中もしくは計画中有る。今後、前向き臨床試験によりその効果が明らかになると考えられる。

5. 緩和的放射線療法

腫瘍による圧迫症状や出血などを軽減し、QOLを改善することを目的として、あらゆる部位の病変に対して緩和的放射線療法が行われるが、まとまった報告がみられるのは、骨転移、脳転移病変が主になる。

Kazらはリンパ節病変に対する緩和照射にて、奏効率と奏効持続期間のいずれも、5 Gy/回以上による治療の方が5 Gy/回未満の場合よりも良好な結果であったと報告している¹⁷⁹⁾。Overgaardらも、転移・再発メラノーマ618人を対象に原発巣、リンパ節転移、臓器転移（脳および骨転移を除く）に対する放射線療法を行った結果を解析し、4 Gy/回以上の治療により4 Gy/回未満の場合よりも完全奏効率が高くなると報告している¹⁸⁰⁾。

1) 骨転移

骨転移に対する疼痛緩和を目的とした放射線療法に関しては、原発腫瘍を限定せずに行われた多数のランダム化比較試験およびメタアナリシスがあり、これらに基づいて40～50 Gy/20回、30～39 Gy/10～13回、20～30 Gy/5回、8 Gy/1回など、様々な線量分割が行われる^{180, 181)}。これまでの複数の研究にて病理組織型による疼痛緩和効果の差はないとされているが、1回線量を高くするとその有効性が高まること、メラノーマが放射線抵抗性であることなどの特徴を考慮して、他臓器の骨転移に対する放射線療法よりもメラノーマではやや高めの線量が採用される場合が多い。

2) 脳転移

i) 照射法とその適応

脳転移に対する放射線療法には、少数病変に主に用いられる定位放射線療法と、多発病変や播種病変に用いられる全脳照射がある。定位放射線療法は、脳

転移病変の最大径 3 cm 以下，病変数 3～4 個以下の症例に用いるのが一般的である。近年全脳照射後に神経認知機能が低下するとの報告が複数あり^{182, 183)}，病変数が多い症例に対しても定位放射線療法を適用する考え方が普及しつつある。また，以前は脳転移初発時の病変数が 4～5 個以上の症例に定位放射線療法を行っても予後不良と考えられていたが，日本ガンマナイフ研究会より定位放射線療法を行うことで脳転移 5～10 病変の患者の予後は 2～4 個の患者と同等とであることが報告された¹⁸⁴⁾。そのため，10 病変程度までの脳転移には定位放射線療法が行われる機会が増加している。

ii) 脳転移への放射線療法と薬物療法併用の効果

メラノーマは他臓器原発のがんと比較して中枢神経系への転移が直接死因となる腫瘍死の頻度が高い¹⁸⁵⁾。緩和目的での照射ではあるが脳転移巣の十分な局所制御が生存期間延長に寄与すると考えられることから，脳転移が多発する場合でも定位放射線療法を行う機会が他臓器がんの脳転移よりも多かった。そのため脳転移に対する定位放射線療法の報告も多く，全生存期間中央値が 5～8 ヶ月¹⁸⁶⁻¹⁹³⁾と報告されている。一方で，近年では薬物療法との併用による全生存期間の延長が報告されており，特に免疫チェックポイント阻害薬との併用では，全生存期間中央値が 1 年を超える報告も多数見られるようになっている¹⁹⁴⁻¹⁹⁶⁾。

6. 放射線療法の今後の展望

放射線療法による免疫賦活効果は古くから動物実験レベルで報告されていたが¹⁹⁷⁾，2015 年に Demaria らにより，抗 CTLA-4 抗体と放射線療法の併用によりマウスの腫瘍増殖抑制効果だけでなく遠隔転移出現を抑制する効果が初めて示され，細胞性免疫と放射線療法効果との関連が明らかになった¹⁹⁸⁾。実臨床では，

このような放射線療法によるアブスコパル効果は古くから知られてはいたものの、極めてまれな現象と考えられていた¹⁹⁹⁾。しかし、免疫チェックポイント阻害薬の出現以降、アブスコパル効果に関する報告¹⁹⁹⁾が増加しており、その作用機序も広く研究されるようになってきている。放射線療法と併用する薬剤の種類、治療順序、線量分割法などの条件は、これまでの報告では一定しておらず、放射線療法による最も効率的な抗腫瘍免疫賦活の条件は依然不明であることから、今後の解明が期待される。そのためには本章で多数提示した、免疫チェックポイント阻害薬出現以前の治療成績ではなく、免疫チェックポイント阻害薬と放射線療法を種々の条件で併用した臨床試験が改めて必要となる。

7. おわりに

今後、メラノーマに対して放射線療法を用いる主目的が「局所制御」から「免疫賦活」に移行し、放射線療法の意義と役割も変化してゆくと予測される。そして免疫賦活により、放射線療法の本来の目的である「局所制御」効果が増強することで、今後放射線療法の意義もさらに増す可能性がある。

7. 術後補助療法

1. はじめに

メラノーマに対する術後補助療法として、これまでインターフェロンが最も多く用いられてきた。近年では、転移性あるいは根治切除不能なメラノーマに対する薬物療法として、BRAF 阻害薬+MEK 阻害薬併用療法を代表とする分子標的薬や、抗 PD-1 抗体単剤療法または抗 PD-1 抗体+抗 CTLA-4 抗体併用療法など免疫チェックポイント阻害薬の有効性が証明された。そのためこれらの薬剤を再発リスクの高い症例を対象に術後補助療法として用いる治療戦略が検証されている。その結果、領域リンパ節転移を有する病期 III を中心に、メラノーマの術後補助療法が大きな変遷を遂げようとしている。

2. Interferon- α

Interferon (IFN) は、メラノーマに対する再発予防目的の薬物療法として、これまで最も頻繁に用いられてきた薬剤である。米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration: FDA) は 1996 年に高用量 IFN- α 、2011 年にポリエチレングリコールを結合させ半減期を長くした pegylated IFN- α を承認した。本邦でも第 I 相試験²⁰⁰⁾を経て、2015 年に American Joint Committee on Cancer (AJCC) 第 7 版の病期 III を対象に pegylated IFN- α が承認された。

Pegylated IFN- α の承認の根拠となった臨床試験である EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) 18991 では、pegylated IFN- α が経過観察に比べ無再発生存期間 (relapse/recurrence-free survival:

RFS) を有意に延長したが、全生存期間 (overall survival : OS) に有意差はみられなかった^{201, 202)} (表 11)。高用量 IFN- α の承認の根拠となったのは、1996 年に報告された米国 Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) の E1684 であり、経過観察に対する高用量 IFN- α の OS の優越性が示された²⁰³⁾ (表 11)。しかし、同様に高用量 IFN- α が用いられた E1684/E1690/E1694/E2696 の 4 試験を統合した解析では、OS の優越性は否定されている²⁰⁴⁾。

このように、IFN- α では、第 III 相試験の多くで RFS や無病生存期間 (disease-free survival : DFS) の延長が示された一方で、OS については一貫した延長効果を示すことができなかった。英国 Cochrane Review のメタアナリシスでは、無治療経過観察に対する IFN- α 群の DFS のハザード比 (hazard ratio : HR) は、病期 II+III で 0.83 (95%信頼区間 (confidential interval : CI) 0.78~0.87, $P < 0.00001$)、病期 II で 0.70 (95%CI 0.55~0.88, $P = 0.002$)、病期 III で 0.85 (95%CI 0.77~0.94, $P = 0.001$) と、病期 II+III, 病期 II, 病期 III いずれにおいても有意なリスク減少が示されている。OS の HR については、病期 II+III で 0.91 (95%CI 0.85~0.97, $P = 0.003$)、病期 II で 0.70 (95%CI 0.50~0.98, P 値の記載なし)、病期 III で 0.95 (95%CI 0.85~1.05, $P = 0.32$) と、病期 II と病期 III を併せた場合には有意なリスク減少ありとしている²⁰⁵⁾。

一方、高用量 IFN- α による有害事象には、疲労・倦怠感 (96%) のほか、発熱 (81%)、筋肉痛 (75%)、悪心・嘔吐 (66%) などのインフルエンザ様症状、肝機能障害 (63%)、うつ病 (40%)、好中球減少症などの骨髄抑制 (92%)、などが挙げられ²⁰⁶⁾、grade 3 以上の重篤な有害事象も、EORTC18991 では pegylated IFN- α の 45%²⁰¹⁾、E1684 では高用量 IFN- α の 77%²⁰³⁾ に認められ、毒性による治療の延期や減量も pegylated IFN- α の 31%²⁰¹⁾、高用量 IFN- α の 28~52%²⁰⁶⁾ で要している。以上より、これらの薬剤は高い毒性に見合う効果が得られるとは言い難く、広く普及しなかった。EORTC における IFN- α を用いた臨床試験のメタアナリシ

スでは、原発巣に潰瘍を有する症例や、病期 IIB~III (N1) の症例において IFN- α の有効性が高い傾向があり²⁰⁷⁾、現在原発巣に潰瘍を有しセンチネルリンパ節転移陰性例を対象に、pegylated IFN- α 投与群と経過観察群にランダム化する EORTC18081 が進行中である。

3. 分子標的薬

1) Vemurafenib (術後補助療法の保険適用なし)

BRAF 阻害薬 vemurafenib では、BRAF^{V600} 変異を有する病期 IIC, 病期 III (AJCC 第 7 版) を対象に、vemurafenib とプラセボを比較する第 III 相ランダム化比較試験 (BRIM-8) が行われた²⁰⁸⁾ (表 11)。病期 IIC・IIIA・IIIB を対象としたコホート 1 では、vemurafenib 療法群が有意に DFS を延長したが (HR 0.54, 95%CI 0.37~0.78, P=0.001)、病期 IIIC を対象としたコホート 2 では、vemurafenib 群における有意な DFS の延長は示されなかった (HR 0.80, 95%CI 0.54~1.18, P=0.26)。Grade3/4 の有害事象は vemurafenib 群の 57%に生じ、主なものはケラトアカントーマ (10%)、関節痛 (7%)、有棘細胞癌 (7%)、皮疹 (6%)、ALT 上昇 (6%) であった。Primary endpoint である DFS の有意な延長がコホート 2 では示されなかったため、vemurafenib の 1 年間投与は標準的な術後補助療法にはならなかった。

2) Dabrafenib+trametinib 併用療法

BRAF 阻害薬 dabrafenib と MEK 阻害薬 trametinib では、BRAF^{V600} 変異を有する病期 IIIA (センチネルリンパ節転移巣の長径が 1mm 超のみ) から病期 IIIC を対象に、dabrafenib+trametinib 併用療法とプラセボを比較する第 III 相ランダム化比較試験 (COMBI-AD) の結果が報告された^{209, 210)} (表 11)。

Dabrafenib+trametinib 併用療法群が有意に RFS を延長した (HR 0.47, 95%CI, 0.39~0.58, $P<0.001$). OS は中間解析で延長の傾向が示されたが (HR 0.57, 95%CI 0.42~0.79, $P=0.0006$), 事前に設定された有意水準 ($P=0.000019$) を満たしておらず, 最終解析結果が待たれる. Dabrafenib+trametinib 併用療法群で 10%以上の患者にみられた有害事象は, 発熱 (63%), 疲労 (47%), 悪心 (40%) であり, 有棘細胞癌またはケラトアクトーマは 2%, 有害事象による治療中止は 38%の患者にみられた. 本併用療法は, 2018 年 4 月に FDA で BRAF^{V600E/K} 変異を有し, 領域リンパ節転移があるメラノーマ患者を対象に術後補助療法として承認され, 本邦でも 2018 年 7 月に術後補助療法としての追加承認を受けている.

4. 免疫チェックポイント阻害薬

1) Ipilimumab (術後補助療法の保険適用なし)

抗 CTLA-4 抗体 ipilimumab では, 病期 IIIA (センチネルリンパ節転移巣の長径が 1mm 超のみ) から病期 IIIC を対象に, ipilimumab (10mg/kg) をプラセボと比較する第 III 相ランダム化比較試験 (EORTC18071) の結果が報告された^{211, 212} (表 11). Ipilimumab 群で RFS (HR 0.75, 95%CI 0.64~0.90, $P=0.0013$) と OS (HR 0.72, 95%CI 0.58~0.88, $P=0.001$) のいずれにおいても有意な延長が示されたが, grade 3/4 の有害事象が 42%と多く, 有害事象による治療中止も 52%, 治療関連死 (大腸炎 3 例, 心筋炎 1 例, ギランバレー症候群 1 例) も 1.1%にみられた. 高い毒性や費用を勘案すると, ipilimumab (10mg/kg) が標準的な術後補助療法として広く受け入れられるのは難しいと思われる. その他, 病期 IIIB から病期 IV を対象に, ipilimumab (10 mg/kg または 3 mg/kg) と高用量 IFN- α を比較する E1609 も行われている.

2) Nivolumab

抗 PD-1 抗体 nivolumab では，病期 IIIB から病期 IV を対象に，nivolumab (3mg/kg) を ipilimumab (10 mg/kg) と比較する第 III 相ランダム化比較試験 (CheckMate238) の結果が報告された⁹⁹⁾ (表 11)．Nivolumab 群が有意に RFS を延長し (HR 0.65, 97.56%CI 0.51~0.83, P<0.001)，grade 3/4 の有害事象は ipilimumab 群の 45.9% に対し nivolumab 群では 14.4% と低く，有害事象による治療中止も ipilimumab 群の 42.6% に対し nivolumab 群では 9.7% と低かった．Nivolumab は，2017 年 12 月に FDA で領域リンパ節転移もしくは遠隔転移巣が完全切除されたメラノーマ患者を対象に術後補助療法として承認され，本邦でも 2018 年 8 月に術後補助療法としての追加承認を受けている．

3) Pembrolizumab

抗 PD-1 抗体 pembrolizumab では，病期 IIIA (センチネルリンパ節転移巣の長径が 1mm 超のみ) から病期 IIIC を対象に，pembrolizumab (200mg/body) をプラセボと比較する第 III 相ランダム化比較試験 (EORTC1325/KEYNOTE-054) の結果が報告された²¹³⁾ (表 11)．Pembrolizumab 群が有意に RFS を延長した (HR 0.57, (98.4%CI 0.43~0.74, P<0.001)．Pembrolizumab 群の grade 3 以上の有害事象は 14.7% であり，筋炎による治療関連死が 1 例にみられた．本試験では，プラセボ群に割り付けられて再発した場合，進行期治療として pembrolizumab を投与するデザインとなっている．術後補助療法として pembrolizumab を投与した場合の OS と無治療経過観察を行い再発した後に pembrolizumab を投与した場合の OS を比較し，術後補助療法としての効果を評価できることからその最終解析結果が待たれる．その他，病期 IIIA (N2) から脳転移を有さない病期 IV を対象に，pembrolizumab (200mg/body) を高用量 IFN- α または ipilimumab (10 mg/kg) と比較する第 III 相ランダム化比較試験 (S1404) も進行中である．本邦でも，

pembrolizumab は 2018 年 12 月に術後補助療法としての追加承認を受けている。

表 11 メラノーマに対する術後補助療法

試験	対象	コホート(人数)	ハザード比		有害事象	
			RFS	OS	Grade3/4	治療関連死
E1684		IFN- α 2b				
第 III 相ランダム化比較試験	病期 II、III 皮膚原発	: 20MU/m ² 静注 週 5 日 4W、 以後 10MU/m ² 皮下注 週 3 日 48W (143)	0.67 95%CI: 0.50-0.88 P=0.0013	0.73 95%CI: 0.54-0.99 P=0.015	76%	1.4% (2 例)
非盲検		経過観察 (137)			NA	NA
EORTC18991		Peg-IFN- α 2b				
第 III 相ランダム化比較試験	病期 III 皮膚原発	: 6 μ g/kg 皮下注 週 1 日 8W、 以後 3 μ g/kg 皮下注 週 1 日 5 年 (627)	0.82 95%CI: 0.71-0.96 P=0.01	0.98 95%CI: 0.82-1.16 P=0.78	45%	0%
非盲検		経過観察 (629)			12%	0%
BRIM-8		Vemurafenib				
第 III 相ランダム化比較試験	病期 IIC、III SLN 転移 1mm 超 BRAF V600+	: 1920mg/日 分 2 内服 1 年 (250)	0.54 (IIC-III B) 95%CI: 0.37-0.78 P=0.0010	NA	57%	0%
二重盲検	皮膚原発	プラセボ (248)	0.80 (III C) 95%CI: 0.54-1.18 P=0.026		15%	0%
COMBI-AD		Dabrafenib: 300mg/日 分 2 内服 + Trametinib: 2mg/日 分 1 内服 1 年 (438)				
第 III 相ランダム化比較試験	病期 III SLN 転移 1mm 超 BRAF V600E/K+	プラセボ (432)	0.47 95%CI: 0.39-0.58 P<0.001	0.57 (中間解析) 95%CI: 0.42-0.79 P=0.0006	41%	0.2% (1 例)
二重盲検	皮膚原発				14%	0%
EORTC18071		Ipilimumab				
第 III 相ランダム化比較試験	病期 III SLN 転移 1mm 超 皮膚原発	: 10mg/kg 静注 Q3W 4 コース、 以後 Q12W 3 年 (475)	0.75 95%CI: 0.64-0.90 P=0.0013	0.72 95%CI: 0.58-0.88 P=0.001	54%	1.1% (5 例)
二重盲検		プラセボ (476)			25%	0%
CheckMate238		Nivolumab				
第 III 相ランダム化比較試験	病期 IIIIBC、IV 眼球/ぶどう膜 原発を除く	: 3mg/kg 静注 Q2W + Ipilimumab プラセボ 1 年 (453)	0.65 97.56%CI : 0.51-0.83	NA	14%	0%

5. 本邦におけるこれまでの術後補助療法

1) DAVFeron 療法

DAVFeron 療法は、dacarbazine (DTIC)/nimustine (ACNU)/vincristine (VCR) の 3 剤併用療法 (術後補助療法の保険適用なし) に IFN- β の術創部への局注を加えるレジメンであるが、ランダム化比較試験は存在せず、3 編の後ろ向き研究の報告があるのみである。1996 年に報告されたメラノーマ 427 例の後ろ向き研究では、tumor thickness が 4 mm を超える、もしくは領域リンパ節転移を有する対象において、DAV 療法群の 5 年生存率 46.2% に対して DAVFeron 療法群が 65.1% と上回っていたと報告された (log rank test P=0.14, life table analysis P<0.05)²¹⁴⁾。しかし、2012 年に報告されたメラノーマ全国追跡調査グループによる 831 例の後ろ向き研究では、DAVFeron 療法の無治療経過観察に対する有意

な死亡リスクの減少は、病期 II (HR 0.84, 95%CI 0.33~20.57, P=0.70) と病期 III (HR 0.87, 95%CI 0.54~1.39, P=0.57) のいずれにおいても示されなかった²¹⁵⁾。さらに、2012年に報告された後ろ向き研究では、1998年から2009年に治療したメラノーマ142例(病期 II:82例, 病期 III:60例)において、DAVFeron投与群の非投与群に対する疾患特異的生存期間の有意な延長は、病期 II (HR 1.09, 95%CI 0.17~6.82, P=0.93) と病期 III (HR 0.67, 95%CI 0.18~2.50, P=0.55) のいずれにおいても示されなかった²¹⁶⁾。以上より、DAVFeron療法による生命予後改善のエビデンスは乏しく、さらにはDTICやACNUなどのアルキル化剤が原因と考えられるDAVFeron療法後の治療関連白血病が複数例報告されている^{217,218)}ことから、今後も本レジメンを術後補助療法として用いることは推奨されない。

2) IFN- β

天然型 IFN- β では、1983年に病期 IV の皮膚転移例を対象にした IFN- β 局所注射の第 II 相試験の結果が報告され、奏効率は患者別で 50.0%, 病巣別で 75.4% であり、有望な局所効果を有することが示された²¹⁹⁾。その後、本邦では実地医療として IFN- β が術後補助療法として用いられるようになった。また、メラノーマ全国追跡調査グループによる 831 例の術後補助療法についての解析では、IFN- β 局所注射によって、病期 II (HR 0.49, 95%CI 0.10~1.34, P=0.23) と病期 III (HR 0.65, 95%CI 0.38~1.06, P=0.11) のいずれにおいても、有意ではないものの IFN- β 非投与群に対する死亡リスク減少の傾向が示されている²¹⁵⁾。また、2012年に報告された後ろ向き試験では、2004年から2009年に治療したメラノーマ46例(病期 II 31例, 病期 III 15例)において、経過観察群(25例)に対し IFN- β 局所注射群(21例)の生命予後が有意に良好であるとされた(OS 中央値: 56.3 カ月 vs 90.6 カ月, 5年生存率: 63.8% vs 94.1%, P=0.024)²²⁰⁾。

さらに、2017年に追加報告された後ろ向き研究では、2004年から2015年に治療したメラノーマ63例(病期II 34例, 病期III 29例)において、経過観察群(27例)に対しIFN- β 局所注射群(36例)の生命予後が有意に良好であるとされた(75ヵ月生存率: 41.2% vs 68.7%, $P < 0.001$)²²¹⁾。

以上より、後ろ向き研究からはIFN- β の局所注射が有望であることが伺えるが、後ろ向き試験に伴う選択バイアスの影響は無視できない。また、これまでに国内外を含めて検証的な臨床試験が行われたことがなく、現時点では標準治療と位置づけることはできない。日本臨床腫瘍研究グループ(Japan Clinical Oncology Group: JCOG)皮膚腫瘍グループでは、皮膚メラノーマ病期IIおよび病期III(AJCC第7版)の根治手術後患者を対象とし、経過観察群とIFN- β 術後補助療法群の2群間のOSを比較してIFN- β の優越性を検証する第III相ランダム化比較試験(JCOG1309(J-FERON))を2015年から開始している²²²⁾。

6. おわりに

本邦においてこれまで術後補助療法の候補薬となっていたIFN- β , pegylated IFN- α に加えて、新規薬物療法を用いた術後補助療法としてdabrafenib+trametinib併用療法, nivolumab, pembrolizumabが使用可能となった。これらの添付文書上の効能及び効果には病期の規定は記載されていないものの、承認の根拠となった臨床試験は皮膚原発で病期IIIのメラノーマが主体である。医薬品医療機器総合機構(Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA)の最適使用推進ガイドラインでは、nivolumabの投与対象となる患者について「完全切除後のIIIB/C期/IV期のメラノーマ患者における術後補助療法」と記載されている。承認の根拠となった臨床試験で対象となっていない粘膜原発や病期IIのメラノーマについては、有害事象に見合う有効性が証明

されていないことに留意が必要である。また、術後補助療法による恩恵を最も客観的に評価できるのは OS を有意に延長するかどうかであり、現時点ではいずれの新規承認薬も OS における明確な優越性は証明されておらず、今後の結果が待たれる。

8. 進行期治療：殺細胞性抗がん剤と分子標的薬、有害事象、脳転移治療などを含めて

1. 進行期メラノーマに用いられる薬物療法

分子標的薬や免疫チェックポイント阻害薬などの新規薬物療法が本邦で登場する2014年以前、進行期メラノーマに対する標準治療はdacarbazine (DTIC)であったが、その効果は限定的であった²²³⁾。その後、数々のDTICを比較対照とした新規薬物療法の開発試験を経て²²³⁻²²⁷⁾、奏効率 (response rate: RR)、無増悪生存期間 (progression-free survival: PFS)、全生存期間 (overall survival: OS) とともにDTICを凌駕する効果を示す新規薬物療法が開発された。現在本邦では、ほとんどの進行期メラノーマに対する治療に免疫チェックポイント阻害薬^{102, 223)}が用いられており、BRAF (がん細胞のmitogen-activated protein (MAP)キナーゼ経路^{170, 227)}を担う分子の一つ)に特定の遺伝子変異 (BRAF^{V600E/K}遺伝子変異)が陽性の症例^{228, 229)}に対しては、BRAF阻害薬+MEK阻害薬併用療法も用いられている。本章では本邦で現在、進行期メラノーマ治療に用いられている殺細胞性抗がん剤と分子標的薬について解説する。

2. 殺細胞性抗がん剤の進行期メラノーマに対する効果

これまで主に用いられてきた殺細胞性抗がん剤の有効性を以下に簡略に示す。

1) 単剤療法

i) DTIC 単剤療法

根治切除不能メラノーマに対し、800~1000mg/m²、3週おきで用いられており、過去の報告ではRR 6.8~13.9%、PFS 中央値は1.6~2.7ヵ月、OS 中央値は5.6~9.7ヵ月であった（表12）。

ii) Fotemustine 単剤療法（本邦未承認薬）

進行期メラノーマにおけるDTICを対照としたランダム化比較試験において、RRで優れており（15.2% vs 6.8%, P=0.043）、OSはfotemustineでやや延長する傾向にあった（OS 中央値 7.3ヵ月 vs 5.6ヵ月, P=0.067）（表12）²²⁵⁾。脳転移発症までの期間はfotemustineでDTICに比べ有意に延長していた。

2) 併用療法

単剤療法に加えてこれまで多くの進行期メラノーマに対する殺細胞性抗がん剤併用療法のレジメンが試みられてきたが、いずれもDTIC単剤療法の効果を著しく上回る成績は得られなかった。以下に代表的なレジメンを示す。

i) DTIC+tamoxifen (TAM) 併用療法

DTIC+TAM 併用療法（保険適用なし）は1992年にランダム化比較試験²³⁰⁾が報告されており、DTIC単剤療法に比べてRR、OSが上昇すると報告された（RR: 28% vs 12%, P=0.03. OS 中央値: 11.2ヵ月 vs 6.8ヵ月, P=0.02）。しかし後述するTAMを含む4剤併用療法とDTIC単剤療法との有効性の比較で有意差はみられなかったことから、TAMのDTICへの上乗せ効果については懐疑的である。

ii) DTIC+carmustine (BCNU) +cisplatin (CDDP) +TAM 併用療法 (DBDT regimen, Dartmouth regimen)

1984年にDTIC+BCNU+CDDP+TAMの4剤併用療法（DTIC以外保険適用なし）の効果が報告²³¹⁾され、RR55%、完全奏効（complete response: CR）20%と良好なRRを示した。しかし2001年に報告された本併用療法とDTIC単剤療法を比較した第II相ランダム化比較試験²³²⁾の結果では、RR26%と、1984年に報告された

高いRRは得られなかった。また、PFS、OSともに、DTICより延長傾向であったが統計学的有意差はなかった（PFS中央値 4ヵ月 vs 2ヵ月， OS中央値 9ヵ月 vs 7ヵ月）。さらに第III相ランダム化比較試験²³³⁾でも併用療法のRRは18.5%，OS中央値は7ヵ月に留まり，DTIC単剤療法と比較してRR，OSともに統計学的有意差はなかった。

iii) DTIC+nimustine (ACNU)+CDDP+TAM 併用療法 (DAC-Tam 療法)

本邦においては，前述のDBDT regimenを参考にBCNUをnimustine (ACNU)に変更したDAC-Tam療法として，1990年代中盤から新規薬物療法の登場前の2013年頃まで，進行期治療として用いられていた。有効性については，2001年に報告された本邦患者21例での後ろ向き研究²³⁴⁾で，RR28.6% (CR 0%+部分奏効 (partial response: PR) 28.6%) で，奏効例における奏効持続期間中央値は4ヵ月であったが，OSについては報告されていない。PR症例はいずれも一次治療での使用であり，特に皮膚，リンパ節，肺転移巣に奏効した。

iv) Carboplatin (CBDCA)+paclitaxel (PTX) 併用療法 (保険適用なし)

本併用療法にSorafenibやbevacizumabの上乗せ効果を検討した臨床試験が報告されている^{235, 236)}。Sorafenibの本併用療法への上乗せ効果を検討した第III相ランダム化比較試験では，CBDCA+PTX併用療法群とCBDCA+PTX+sorafenib併用療法群の二群間においてRR，PFS，OS共に有意差はなく，CBDCA+PTX併用群でそれぞれ，RR18%，PFS中央値4.2ヵ月，OS 11.3ヵ月であった²³⁵⁾。

Bevacizumabへの上乗せ効果を検討した第II相ランダム化比較試験でもCBDCA+PTX併用療法群とCBDCA+PTX+bevacizumab併用療法の二群間においてRR，PFS，OS共に有意差はなく，CBDCA+PTX併用群でそれぞれ，RR16.4%，PFS中央値4.2ヵ月，OS 9.2ヵ月であった²³⁶⁾。

これらの併用療法いずれの成績からも，DTIC単剤療法に明らかに優る効果は示されなかった。

3. BRAF^{V600E/K} 遺伝子変異を有する進行期メラノーマに対する効果

1) BRAF 阻害薬単剤療法

i) Vemurafenib

病期 IIIIC, IV で BRAF^{V600E/K} 遺伝子変異を有する未治療のメラノーマを対象に行われた vemurafenib (1,920 mg/日) と DTIC (1,000 mg/m², 3 週おき) を比較した第 III 相ランダム化比較試験 (BRIM-3) では, RR は vemurafenib 群で 48%, DTIC 群で 5% と, vemurafenib は明らかに高い RR を示した, 初回奏効までの期間 (time to response) の中央値も vemurafenib 群で 1.45 カ月, DTIC 群で 2.7 カ月と, 投与後の奏効も速やかに得られる傾向であった²³⁷⁾. さらに, vemurafenib 群は DTIC 群と比較して PFS, OS ともに有意に延長した (PFS: ハザード比 (hazard ratio:HR) 0.38, 95%信頼区間 (confidence interval: CI) 0.32~0.46, P<0.0001. OS: HR 0.70, 95% CI 0.57~0.87, P=0.0008)²³⁸⁾ (表 12). しかし, vemurafenib は実臨床でも薬剤耐性後の腫瘍増殖が顕著であり, 上述の臨床試験でも 15 カ月以上経過した全生存率では, DTIC 単剤療法と同程度まで低下することが問題点であった.

ii) Dabrafenib

病期 IIIIC, IV で BRAF^{V600E/K} 遺伝子変異を有する未治療メラノーマを対象に行われた dabrafenib (300 mg/日) と DTIC (1,000 mg/m², 3 週おき) を比較した第 III 相ランダム化比較試験で, RR は dabrafenib 群で 50%, DTIC 群で 7% と優れた奏効を示し, PFS も有意に延長した (HR 0.30, 95%CI 0.18~0.51, P<0.0001). 一方, OS は 2 年間以上の経過観察期間で両群間に統計学的有意差はなく (表 12)²³⁹⁾, vemurafenib と同様に OS の延長効果に乏しいことが示された.

2) BRAF 阻害薬+MEK 阻害薬併用療法

前述の BRAF 阻害薬単剤療法の早期薬剤耐性を克服すべく、MAP キナーゼ経路の BRAF 下流の MEK を同時に阻害する BRAF 阻害薬+MEK 阻害薬併用療法が考案され、BRAF 阻害薬単剤療法と有効性を比較した臨床試験が複数施行された。

i) Dabrafenib+ trametinib (MEK 阻害薬) 併用療法

第 III 相ランダム化比較試験 (COMBI-d) で、RR は併用療法群で勝っており (dabrafenib+trametinib 併用療法群: 67%, dabrafenib 単剤療法群: 51%) , 3 年以上の観察期間でも PFS, OS とともに併用療法群で延長傾向がみられた (PFS: 3 年 PFS 22% vs 12%, HR 0.71, 95%CI 0.57~0.88). OS: 3 年 OS 44% vs 32%, HR 0.75, 95%CI 0.58~0.96)²⁴⁰⁾ (表 12) . また本併用療法と vemurafenib の有効性を比較した 第 III 相ランダム化比較試験 (COMBI-v) と COMBI-d での dabrafenib+trametinib 併用療法群を併せた統合解析でも、3 年 PFS23% (95%CI 20~27) , 3 年 OS44% (95%CI 40~49) とほぼ同様の効果であった²⁴¹⁾ .

ii) Vemurafenib+ cobimetinib (MEK 阻害薬) 併用療法 (本邦未承認)

Vemurafenib 単剤療法と比較した第 III 相ランダム化比較試験 (coBRIM)²⁴²⁾ でも、PFS, OS とともに併用療法群で有意な延長を認めた (PFS: HR 0.58, 95%CI 0.46~0.72, P<0.0001. OS: HR 0.70, 95%CI 0.55~0.90, P=0.005)²⁴²⁾ (表 12) .

iii) Encorafenib (BRAF 阻害薬)+binimetinib (MEK 阻害薬) 併用療法

BRAF^{V600E/K} 遺伝子変異を有する未治療もしくは免疫療法後の進行期メラノーマを対象に、encorafenib+ binimetinib 併用療法, encorafenib 単剤療法, vemurafenib 単剤療法の 3 アームを比較した第 III 相ランダム化比較試験 (COLUMBUS) の結果も近年報告されている²⁴³⁾ . 本試験でも RR は併用療法群で最も高い傾向にあった (encorafenib+binimetinib 併用療法: 64%, encorafenib

単剤療法群：41%，vemurafenib 単剤療法群：52%）． PFS, OS についても，併用療法群が vemurafenib 単剤療法群と比較して有意に延長していた (PFS: HR 0.51, 95%CI 0.39~0.67, P<0.0001. OS: HR 0.61, 95%CI 0.47~0.79, P<0.0001)．一方で，本併用療法と encorafenib 単剤療法群との比較では，OS は両群間に統計学的に明らかな有意性は認めなかった (HR 0.81, 95%CI 0.61~1.06, P=0.12) (表 12) ．

日本人を対象とした効果については，本邦で dabrafenib+trametinib 併用療法の第 I/II 相臨床試験が施行されており，12 例と少数例ではあるが，RR は 83%であった²⁴⁴⁾．また，2019 年 2 月に本邦で保険承認された encorafenib+binimetinib 併用療法については，本邦患者が前述の第 III 相臨床試験 COLUMBUS に登録されているものの，日本人を対象として白人と比較したサブグループ解析はされていない．

表12 殺細胞性抗がん剤レジメンおよび分子標的療法の過去の報告における臨床効果

レジメン	奏効率(%)	全生存期間 中央値 (月)	無増悪生存期間 中央値 (月)	3年生存率 (%)	3年無増悪生存率 (%)	reference
DTIC単剤	6.8~13.9	5.6~9.7	1.6~2.7			225, 230, 237, 238, 239, 251
fotemustine単剤	5~15.2	7.3	1.8			225
CP	16.4~18	8.6~11.3	4.2			235, 236
CP + bevarizumab	25.5	12.3				236
CP + sorafenib	20	11.1	4.9			235
DTIC + tamoxifen	28	12				230
Dartmouth	18.5					244
vemurafenib単剤	48~52	13.6~17.4	6.9~7.2			242, 238, 237
dabrafenib単剤	50~51	13.6	5.1	32	12	73, 239
encorafenib単剤	41	23.5	7.3			243
dabrafenib+trametinib併用	67~83			44	22	73, 244
vemurafenib+cobimetinib併用		22.3	12.4			242
encorafenib+binimetinib併用	64	33.6	19			243

DTIC: dacarbazine, CP: carboplatin + paclitaxel, BCNU: carmustine, CDDP: cisplatin, Dartmouth: DTIC+BCNU+CDDP+tamoxifen

3) 有害事象

主として BRAF 阻害薬+MEK 阻害薬併用療法の有害事象に焦点を当てて述べる．有害事象の内容は殺細胞性抗がん剤と大きく異なる上に^{240, 242)}，各有害事象発生率も単剤療法と併用療法間で大きく異なる．

i) Dabrafenib+trametinib 併用療法

COMBI-dにおける dabrafenib+trametinib 併用療法群と dabrafenib 単剤療法群における grade 3/4 の有害事象発生率はそれぞれ 48%, 50%と同様であった²⁴⁰⁾。一方で、併用療法群で 10%以上発生率が高くなる有害事象（全 grade）は、発熱（59% vs 33%）、下痢（31% vs 17%）、嘔吐（26% vs 15%）、末梢浮腫（22% vs 9%）などで、特に併用療法群で発熱が顕著に生じた。逆に、併用療法群でむしろ発生率が低くなる有害事象は、過角化（7% vs 35%）、脱毛（9% vs 28%）、皮膚乳頭腫（2% vs 22%）、掌蹠角化（5% vs 18%）、有棘細胞癌/ケラトアカントーマの発生（2% vs 7%）など、皮膚症状が主であった²⁴⁰⁾。

ii) Vemurafenib+cobimetinib 併用療法

coBRIMにおける vemurafenib+cobimetinib 併用療法群での grade 3/4 の有害事象発生率は 37%、vemurafenib 単剤療法群では 28%でみられた。発熱は併用療法群で 29%、vemurafenib 単剤療法では 24%であった（全 grade）。その他、併用療法群で血中 γ -GTP 上昇（15% vs 10%）、血中 CPK 上昇（12% vs <1%）、血中 ALT 上昇（11% vs 6%）の発生率が高い傾向であった²⁴²⁾。

iii) Encorafenib+binimetinib 併用療法

COLUMBUSにて encorafenib+binimetinib 併用療法群で 5%以上の患者にみられた grade 3/4 の有害事象は γ -GTP 上昇（9%）、CPK 上昇（7%）、高血圧 hypertension（6%）であったが、encorafenib 単剤療法群では手足症候群（14%）、筋肉痛（10%）、関節痛（9%）であった²⁴³⁾。発熱の頻度（全 grade）は encorafenib 単剤療法群で 16%、vemurafenib 単剤療法群で 28%、encorafenib+binimetinib 併用療法群で 20%であった。脱毛や過角化は併用療法群において encorafenib 単剤療法群よりも発生率が低い傾向であった（過角化：16% vs 39%。脱毛：14% vs 56%）。一方で、霧視が併用療法群で 18%（grade 1/2 16%、grade 3/4 2%）

で、encorafenib 単剤療法群 (grade 1/2 4%) と比較して高頻度であった。本併用療法の際には、眼症状について注意深く観察する必要がある。

iv) 本邦患者における有害事象

日本人における有害事象については、本邦で行われた dabrafenib+trametinib 併用療法の第 I/II 相試験によると、発熱 (75%)、肝酵素上昇 (67%)、末梢浮腫 (50%)、鼻咽頭炎 (50%) であった²⁴⁴⁾。

4. 術前補助療法としての効果

1) Dabrafenib+trametinib 併用療法 (術前補助療法の保険適用なし)

切除可能な病期 III, oligometastasis を有する病期 IV を有する BRAF^{V600E/K} 遺伝子変異陽性メラノーマ患者を対象に行われた非盲検化第 II 相ランダム化比較試験が報告されている。術前療法なしに手術を行い、術後に経過観察、ipilimumab, あるいは interferon を選択した群 (標準治療群: 7 例) と、術前に dabrafenib+trametinib 併用療法を 8 週間投与後に手術を行い、同剤による術後補助療法を 44 週投与した群 (術前補助療法群: 14 例) が比較された。術前補助療法群は標準治療群に比べて event-free survival の延長 (19.7 カ月 vs 2.9 カ月, HR 0.016, 95%CI 0.00012-0.14, P<0.0001) がみられ、病理組織学的完全奏効率も術後補助療法群で高い傾向であった (58% vs 17%)。このように有望な結果ではあるが、分子標的薬による術前補助療法は現在いずれの国においても保険承認されていない。

5. メラノーマ脳転移に対する治療

BRAF^{V600} 遺伝子変異を有するメラノーマの脳転移に対する多施設第 II 相複数コホート試験 (COMBI-MB)²⁴⁵⁾ で dabrafenib+trametinib 併用療法の有効性が検討されている。頭蓋内病変における RR は、コホート A (BRAF^{V600E} 遺伝子変異陽性, performance status (PS) 0~1, 無症候性, 局所療法歴なし) で 58%, コホート B (BRAF^{V600E} 遺伝子変異陽性, PS 0~1, 無症候性, 局所療法歴あり) で 56%, コホート C (BRAF^{V600D/K/R} 遺伝子変異陽性, PS 0~1, 無症候性, 局所療法歴の有無を問わず) で 44%, コホート D (BRAF^{V600E/D/K/R} 遺伝子変異陽性, PS 0~2, 症候性, 局所療法歴の有無を問わず) で 59%と報告されている²⁴⁵⁾。ちなみに免疫チェックポイント阻害薬では, 総論 9 に示す通り, nivolumab+ipilimumab 併用療法で 56%の RR が報告されている²⁴⁶⁾。

上述のメラノーマ脳転移に対する新規薬物療法に関する前向き試験は非盲検第 II 相試験であり, 現在のところ殺細胞性抗がん剤や局所療法などと比較したランダム化比較試験は存在しない。直接比較はできないものの, 脳転移に対する緩和治療や放射線療法, 手術, 手術+放射線療法など, 過去報告された結果^{184, 247-249)}を参照する限り, dabrafenib+trametinib 併用療法や nivolumab+ipilimumab 併用療法の方が高い有効性が示唆されるため, 本ガイドラインの CQ7 においてもその使用を弱く推奨している。

6. 課題

BRAF^{V600E/K} 遺伝子変異陽性例の場合, 分子標的薬および免疫チェックポイント阻害薬のいずれを一次治療として選択すべきかが問題となる。日本人コホートでは, dabrafenib + trametinib 併用療法の RR は 83%²⁴⁴⁾ と, 海外臨床試験結果と同様に免疫チェックポイント阻害薬よりも高い傾向にある (nivolumab + ipilimumab 併用療法: 43.3%²⁵⁰⁾, nivolumab: 34.8%²⁵¹⁾, pembrolizumab: 24.1%

²⁵²⁾) . 一方で生存率に着目すると, 日本人対象の長期観察大規模データは存在しない. 海外臨床試験における3年生存率は, dabrafenib+trametinib 併用療法で44%²⁴⁰⁾と報告されており, 免疫チェックポイント阻害薬よりむしろ低い傾向にある(nivolumab+ipilimumab 併用療法: 68%, nivolumab 単剤療法: 56%¹⁰²⁾). 分子標的薬と免疫チェックポイント阻害薬の有効性を直接比較した臨床試験結果は存在しないため, 現状で進行期メラノーマの一次治療としてどの薬剤を用いるのが最適であるかは不明である.

早期腫瘍縮小効果については, 前述の通り, vemurafenib と DTIC の第 III 相ランダム化比較試験²³⁷⁾で示された vemurafenib の time to response の中央値は1.45 ヶ月であった. 一方, 抗 PD-1 抗体単剤療法より奏効率の高い nivolumab+ipilimumab 併用療法における time to response 中央値は2.7 ヶ月(免疫関連有害事象により治療を中止した群)と2.8 ヶ月(免疫関連有害事象による治療中止がなかった群)であった²⁴⁰⁾. これらのデータからも, 早期腫瘍縮小効果が必要な症例においては分子標的薬がより適切である可能性が示唆される. しかしながら, 分子標的薬と免疫チェックポイント阻害薬の早期縮小効果およびその後の生存期間を直接比較した臨床試験結果も存在しない.

これらの新規薬物療法の薬剤投与の優先順位を検証するランダム化比較試験が現在進行中であり, その結果が待たれる.

7. おわりに

近年の分子標的薬の承認は, 進行期メラノーマ患者の予後を劇的に改善した. 今後は, 分子標的薬の「奏効が早く RR が高い」という特徴を最大限に生かしつつ, 耐性獲得の問題を克服できるような治療戦略の開発が重要であろう. 現在,

分子標的薬と免疫チェックポイント阻害薬の併用効果を検証する臨床試験が進行中であることから、これらの臨床試験の結果が今後注目される。

9 進行期治療：免疫チェックポイント阻害薬、有害事象、脳転移治療などを含めて

1. 免疫チェックポイント阻害薬とは

メラノーマは免疫に認識されやすいがんであり、がん免疫療法の研究開発がメラノーマを中心に進められてきた。その結果、がん免疫の中心を担うのは CD8 陽性細胞障害性 T 細胞 (cytotoxic T lymphocyte : CTL) および CD4 陽性ヘルパー T 細胞 (helper T cell) による抗原特異的 T 細胞反応であることが解明された。そして近年、生体内でがんに対する強い T 細胞応答が起こるのを抑制している様々な機構が解明された。その一つが、T 細胞の共抑制分子を介した抑制機構、免疫チェックポイントである。もともと生体内の過度な T 細胞反応を抑制するための機構であるが、がんに対する T 細胞反応も強く抑制していることが明らかとなった。この T 細胞の共抑制分子に対する阻害抗体が免疫チェックポイント阻害薬である。現在、治療標的となっている共抑制分子は CTLA-4 と PD-1 であり、CTLA-4 の阻害抗体が ipilimumab で PD-1 の阻害抗体が nivolumab および pembrolizumab である。共抑制シグナルを解除して、がんに対する抗原特異的な T 細胞反応を増強させるのが作用機序である。一方、自己反応性 T 細胞を副次的に活性化した結果、免疫関連の有害事象を起こすこともある。効果・有害事象の有無・程度はもともとの患者体内の免疫状態に依存するため、効果・有害事象の個人差が大きく、奏効例での効果が長いのが特徴である。

2. 進行期メラノーマに対する効果

1) Ipilimumab

病期 III か IV の切除不能、未治療のメラノーマを対象に行われた第 III 相ランダム化比較試験で、dacarbazine (DTIC) + ipilimumab 併用群の全生存期間 (overall survival: OS) 中央値が、DTIC + プラセボ群と比較して有意に延長した (11.2 カ月 vs 9.1 カ月)。一方で grade 3/4 の有害事象の頻度はそれぞれ 56.3%, 27.5%であった²⁵³⁾ (表 13)。

病期 III か IV の切除不能，治療歴がある，HLA-A*0201 陽性メラノーマを対象に行われた第 III 相ランダム化比較試験で，ipilimumab 単剤群，ipilimumab + gp100 ペプチドワクチン併用群，gp100 ペプチドワクチン単剤群の OS 中央値はそれぞれ 10.1 カ月，10.0 カ月，6.4 カ月，であった。一方で grade 3/4 の有害事象の頻度はそれぞれ 22.9%，17.4%，11.4%であった²⁵⁴⁾ (表 13)。

病期 III か IV の切除不能，BRAF 阻害薬や免疫チェックポイント阻害薬による治療歴がないメラノーマを対象に行われた第 III 相ランダム化比較試験で，ipilimumab (10mg/kg) と ipilimumab (3mg/kg) の OS 中央値がそれぞれ 15.7 カ月，11.5 カ月であった。一方で grade 3/4 の有害事象の頻度はそれぞれ 34%，18%であった²⁵⁵⁾ (表 13)。Ipilimumab 3mg/kg ないしは 10mg/kg の投与を受けた進行期メラノーマ患者 1861 例のプール解析では，OS 中央値が 11.4 カ月，3 年生存率が 22% (未治療群で 26%，既治療群で 20%) であった。生存曲線は約 3 年で約 20%となり，その先は 10 年まで平坦化した²⁵⁶⁾。

2) Nivolumab

病期 III か IV の切除不能，未治療のメラノーマを対象に行われた第 III 相ランダム化比較試験で，nivolumab 群の 1 年生存率が，DTIC の群よりも優れていた (72.9% vs 42.1%)。一方で grade 3/4 の有害事象の頻度はそれぞれ 11.7%，17.6%であった²²³⁾ (表 13)。

病期 III，IV，あるいは再発性の切除不能な日本人メラノーマ患者 24 人を対象に行われた第 II 相試験では，nivolumab の奏効率 (response rate: RR) が 34.8%，1 年生存率が 69.6%，18 カ月生存率が 56.5%であった。一方で grade 3/4 の有害事象の頻度は 12.5%であった²⁵¹⁾。

3) Pembrolizumab

病期 III か IV の切除不能，未治療ないしは既治療のメラノーマを対象に行われた第 III 相ランダム化比較試験で，pembrolizumab を 2 週間隔で投与する群，pembrolizumab を 3 週間隔で投与する群，ipilimumab を投与する群，の 3 群が比較された。OS 中央値および 2 年生存率はそれぞれ，未到達および 55% vs 未到達および 55% vs 16 カ月および 43%であった。一方で grade grade 3/4 の有害事象の頻度はそれぞれ 17%，17%，20%であった^{101, 257)} (表 13)。

病期 III か IV の切除不能な日本人メラノーマ患者 42 人を対象に行われた第 Ib 相試験では，pembrolizumab の RR が 24.1%であった。一方で grade 3~5 の有害事象の頻度は 19%であった²⁵²⁾。

表13 進行期メラノーマに対する効果（単剤療法）

記載項	試験	対象	試験名	コホート(人数)	効果	Grade3/4 AE	文献
2-1)	第III相 ランダム化 比較試験	病期III, IV 切除不能 未治療		DTIC 850mg/m ² + ipilimumab10mg/kg, Q3W (252)	OS中央値 11.2ヵ月	56.3%	253
				DTIC 850mg/ m ² + プラセボ, Q3W (250)	OS中央値 9.1ヵ月	27.5%	
	第III相 ランダム化 比較試験	病期III, IV 切除不能 治療歴あり HLA-A*0201		ipilimumab10mg/kg, Q3W (137)	OS中央値 10.1ヵ月	22.9%	254
				ipilimumab10mg/kg, Q3W + gp100 peptide (403)	OS中央値 10.0ヵ月	17.4%	
				gp100 peptide (136)	OS中央値 6.4ヵ月	11.4%	
	第III相 ランダム化 比較試験	病期III, IV 切除不能		ipilimumab10mg/kg, Q3W (364)	OS中央値 15.7ヵ月	34%	255
ipilimumab 3mg/kg, Q3W (362)				OS中央値 11.5ヵ月	18%		
2-2)	第III相 ランダム化 比較試験	病期III, IV 切除不能 未治療	CheckMate 066	nivolumab 3mg/kg, Q2W (210)	1年生存率 72.9%	11.7%	223
				DTIC 1000mg/ m ² , Q3W (208)	1年生存率 42.1%	17.6%	
2-3)	第III相 ランダム化 比較試験	病期III, IV 切除不能	KEYNOTE 006	pembrolizumab 10mg/kg, Q2W (279)	OS中央値 NR, 2年生存率 55%	17%	101, 257
				pembrolizumab 10mg/kg, Q3W (277)	OS中央値 NR, 2年生存率 55%	17%	
				ipilimumab 3mg/kg, Q3W (278)	OS中央値 15ヵ月, 2年生存率 43%	20%	

OS: 全生存期間, Q2W: 2週おき, Q3W: 3週おき, NR: not reached, AE: 有害事象
DTIC: dacarbazine

4) 逐次投与

病期 III か IV の切除不能，未治療ないしは既治療のメラノーマを対象に行われた非盲検化第 II 相試験で，nivolumab を 6 回投与後に，計画的に ipilimumab を 4 回投与に切り替える群と，その反対の順番で投与する群，が比較された(表 14)。結果，nivolumab を先行させる群が RR, OS 中央値，ともに優っていた (RR41%，

Nivolumab+ipilimumab 併用療法は効果も有害事象も顕著に増強することが示されたため、画一的な併用を行うべきか、併用が必要な患者を選択して使用すべきか、患者選択の際の基準は何か、などの検討課題が出てきた。この臨床試験では併用による有益性が高いサブグループの同定も行われた。その結果、BRAF^{V600} 遺伝子変異陽性群が陰性群と比較して、併用による3年生存率の改善度が高かった(BRAF^{V600} 遺伝子変異陽性群では併用群の3年生存率 68%に対して nivolumab 群の3年生存率 56%、一方 BRAF^{V600} 遺伝子変異陰性群では併用群の3年生存率 53%に対して nivolumab 群の3年生存率 50%)。さらに、組織の PD-L1 発現率が低い群(1%未満)においても、併用群で3年生存率の改善がみられた(発現率 1%未満群では併用群の3年生存率 54%に対して nivolumab 群の3年生存率 42%、一方発現率 1%以上群では併用群の3年生存率 62%に対して nivolumab 群の3年生存率 60%)¹⁰²⁾。

同様のサブグループ解析はこの試験の4年生存率を示した論文でも行われた²⁶⁰⁾。その結果、BRAF^{V600} 遺伝子変異によるサブグループ解析では、BRAF^{V600} 遺伝子変異陽性群で併用群の4年生存率 62%に対して nivolumab 群の4年生存率 50%、一方 BRAF^{V600} 遺伝子変異陰性群では併用群の4年生存率 49%に対して nivolumab 群の4年生存率 45%であった。組織の PD-L1 発現率によるサブグループ解析では、発現率 1%未満群で併用群の4年生存率 51%に対して nivolumab 群の4年生存率 38%、一方発現率 1%以上群で併用群の4年生存率 56%に対して nivolumab 群の4年生存率 54%であった。傾向としては3年生存率解析と同様の結果である。

本邦で比率が高い粘膜型に関しても、nivolumab+ipilimumab 併用療法の有効性を示すプール解析データが存在する²⁶¹⁾。同様に本邦で比率が高い末端黒子型についても、併用療法の有効性を考慮するために参考となる報告がある。病期 III か IV, あるいは再発性の切除不能な日本人メラノーマ患者 30 人を対象に行

われた第 II 相試験では, nivolumab+ipilimumab 併用療法の末端黒子型への RR が 42.9%(7 例中 3 例)であった²⁵⁰⁾. 7 例と少数例の解析であるため, 今後さらなる集積が必要である.

また後述の脳転移治療に対しても, nivolumab+ipilimumab 併用療法の有効性を示すデータが存在する^{246, 262)}.

表14 進行期メラノーマに対する効果 (逐次投与および併用療法)

記載項	試験	対象	試験名	コホート(人数)	効果	Grade3/4 AE	文献
2-4)	第II相 非盲検化 比較試験	病期III, IV 切除不能	CheckMate 064	nivolumab 3mg/kg, Q2W,6回から ipilimumab 3mg/kg, Q3W,4回へ変更 (68)	OS中央値 NR RR 41%	50%	258
				ipilimumab 3mg/kg, Q3W,4回 から nivolumab 3mg/kg, Q2W,6回へ変更 (70)	OS中央値 16.9ヵ月 RR 20%	43%	
2-5)	第III相 ランダム化 比較試験	病期III, IV 切除不能 既治療	CheckMate 067	nivolumab 1mg/kg+ ipilimumab 3mg/kg, Q3W,4回からnivolumab 3mg/kg, Q2W (314)	OS中央値 NR 3年生存率 58% 4年生存率 53% RR (CR+PR): 58%(19%+39%)	59%	102, 260
				nivolumab 3mg/kg, Q2W (316)	OS中央値 37.6ヵ月 3年生存率 52% 4年生存率 46% RR (CR+PR): 44%(16%+28%)	21%	
				ipilimumab 3mg/kg, Q3W,4回 (315)	OS中央値 19.9ヵ月 3年生存率 34% 4年生存率 30% RR (CR+PR) :19%(5%+14%)	28%	

OS: 全生存期間, Q2W: 2週おき, Q3W: 3週おき, NR: not reached, AE: 有害事象
RR(CR+CR): 奏効率 (完全奏効率+部分奏効率)

3. 術前補助療法としての効果

1) Nivolumab, nivolumab+ipilimumab 併用療法 (術後補助療法の保険適用なし)

切除可能な病期 III か IV メラノーマ患者を対象に行われた第 II 相ランダム化比較試験では, 術前に nivolumab を 2 週間隔で 4 回まで投与した群 (12 例) と, 術前に nivolumab+ipilimumab を 3 週間隔で 3 回まで投与した群 (11 例) が比較された (表 15). 術前の RR は nivolumab 群で 25%, 併用群で 73%であった. 切除された病変の組織学的完全奏効率は, nivolumab 群で 25%, 併用群で 45%であった. 一方で grade 3/4 の有害事象の頻度はそれぞれ 8%, 73%であった. nivolumab 群では 12 例中 2 例に, 進行による手術中止がみられた⁹⁴⁾.

臨床的に明らかな領域リンパ節転移を有する病期 III メラノーマ患者を対

象に行われた第 Ib 相試験では、術前、術後に nivolumab+ipilimumab を 3 週間隔でそれぞれ 2 回投与する群（10 例）と、術後から nivolumab+ipilimumab を 3 週間隔で 4 回投与する群（10 例）が比較された（表 15）。前者の切除された病変の 78%に組織学的な奏効が認められた。一方で grade 3/4 の有害事象の頻度はいずれの群でも 90%であった²⁶³⁾。

表15 術前補助療法としての効果

記載項	試験	対象	コホート(人数)	効果	Grade3/4 AE	文献
3-1)	第II相 ランダム化 比較試験	病期III, IV 切除可能	術前にnivolumab 3mg/kg, Q2W,4回 (12)	術前のRR 25% 切除病変のpCR 25%	8%	94
			術前にnivolumab 1mg/kg+ ipilimumab 3mg/kg, Q3W,3回 (11)	術前のRR 73% 切除病変のpCR 45%	73%	
	第Ib相 試験	臨床的に明らかな 領域リンパ節転移 がある病期III, 切除可能	術前、術後にnivolumab 1mg/kg+ ipilimumab 3mg/kg, Q3W,2回 (10)	切除病変のpRR 78%	90%	263
			術後にnivolumab 1mg/kg+ ipilimumab 3mg/kg, Q3W,4回 (10)		90%	

Q2W: 2週おき, Q3W: 3週おき, AE: 有害事象
RR: 奏効率, pRR: 組織学的奏効率 pCR: 組織学的完全奏効率

4. 脳転移に対する効果

1) Ipilimumab

0.5~3cmの脳転移病巣を最低1個もつメラノーマ患者を対象に行われた非盲検化第 II 相試験では、ipilimumab を 3 週間隔で 4 回投与した際の効果が検討された（表 16）。神経症状がなくコルチコステロイドの投与を受けていないコホート A では頭蓋内病変の疾患制御率（CR+PR+安定（stable disease））が 24%（0%+16%+8%）で OS 中央値が 7 ヶ月、神経症状がありコルチコステロイド投与で安定しているコホート B では疾患制御率は 10%で OS 中央値 3.7 ヶ月であった。一方で grade 3/4 の有害事象の頻度はそれぞれ A で 14.7%および B で 3.4%であった²⁶⁴⁾。

2) Nivolumab+ipilimumab 併用療法

神経症状と局所療法歴のない、0.5~4cm の脳転移病巣を最低 1 個もつメラノーマ患者を対象に行われた非盲検化第 II 相試験では、コホート A(nivolumab+ipilimumab を 3 週間隔で 4 回投与し、その後 nivolumab を 2 週間隔でフォロー)、コホート B (nivolumab を 2 週間隔で投与)、コホート C (局所療法歴がある患者に nivolumab を 2 週間隔で投与) が比較された(表 16)。頭蓋内病変の RR(CR+PR)はそれぞれ A 46%(17%+29%) vs B 20%(12%+8%) vs C 6%(0%+6%)、OS 中央値および 6 ヶ月生存率はそれぞれ、A(未到達および 78%)、B(18.5 ヶ月および 68%)、C(5.1 ヶ月および 44%)であった。一方で grade 3/4 の有害事象の頻度はそれぞれ 54%、16%、13%であった²⁶²⁾。

神経症状のない、0.5~3cm の脳転移病巣を最低 1 個もつメラノーマ患者を対象に行われた非盲検化第 II 相試験では、nivolumab+ipilimumab を 3 週間隔で 4 回投与し、その後 nivolumab を 2 週間隔で投与しつつフォローされた(表 16)。頭蓋内病変の RR(CR+PR)は 56%(26%+30%)、OS 中央値は未到達、6 ヶ月生存率、9 ヶ月生存率はそれぞれ、92.3%、81.5%であった。一方で grade 3/4 の有害事象の頻度は 55%で、心筋炎による死亡が 1 例みられた²⁴⁶⁾。

表16 脳転移に対する効果

記載項	試験	対象	試験名	コホート(人数)	効果	Grade3/4 AE	文献
4-1)	第II相 非盲検化 比較試験	最低1個の 0.5-3cmの 脳転移病巣		A: 神経症状がなくコルチコステロイド の投与を受けていない 患者 ipilimumab 10mg/kg, Q3W, 4回 (51)	頭蓋内DCR(CR+PR+SD) : 24%(0%+16%+8%) OS中央値 7ヵ月	14.7%	264
				B: 神経症状がありコルチコステロイド の投与で安定している 患者 ipilimumab 10mg/kg, Q3W, 4回 (21)	頭蓋内DCR(CR+PR+SD) : 10%(5%+0%+5%) OS中央値 3.7ヵ月	3.4%	
4-2)	第II相 非盲検化 比較試験	最低1個の 神経症状と 局所治療歴 のない, 0.5-4cmの 脳転移病巣	CheckMate 208	A: nivolumab 1mg/kg+ ipilimumab 3mg/kg, Q3W,4回からnivolumab 3mg/kg, Q2W (35)	頭蓋内RR(CR+PR) : 46%(17%+29%) OS中央値: NR 6ヵ月生存率: 78%	54%	262
				B: nivolumab 3mg/kg, Q2W (25)	頭蓋内RR(CR+PR) : 20%(12%+8%) OS中央値: 18.5ヵ月 6ヵ月生存率: 68%	16%	
				C: nivolumab 3mg/kg, Q2W (局所治療歴あり)(16)	頭蓋内RR(CR+PR) : 6%(0%+8%) OS中央値: 5.1ヵ月 6ヵ月生存率: 44%	13%	
	第II相 試験	最低1個の 神経症状 のない, 0.5-3cmの 脳転移病巣		nivolumab 1mg/kg+ ipilimumab 3mg/kg, Q3W,4回からnivolumab 3mg/kg, Q2W (94)	頭蓋内RR(CR+PR) : 56%(26%+30%) OS中央値: NR 6ヵ月生存率: 92.3%, 9ヵ月生存率: 81.5%	55%	246

OS: 全生存期間, Q2W: 2週おき, Q3W: 3週おき, NR: not reached, AE: 有害事象
RR(CR+CR): 奏効率 (完全奏効率+部分奏効率), DCR(CR+CR+SD): 疾患制御率(完全奏効率+部分奏効率+安定率)

5. 課題

現在, 免疫チェックポイント阻害薬は BRAF^{V600} 遺伝子変異が少ない本邦の進行期メラノーマ治療において不可欠な薬剤となった. そしてメラノーマ以外のがんにおいても従来の標準治療よりも優れた有効性が示され, 保険適応が相次いでいる. そのため, 画一的な投与による医療費の問題について議論が続いている. 一方, 臨床試験の結果やこれまでの使用経験から, 効果・有害事象の程度は個人差が大きいこと, 効果と有害事象はある程度関連すること, 強い効果が発揮されたケースでは治療を中止しても効果がある程度維持されること, が示されている.

以上の背景より免疫チェックポイント阻害薬の重要課題には,

- 1) 投与前に利益と不利益を推定する指標の確立
- 2) 投与中止を判断する基準の確立
- 3) 有害事象への対処法の確立

が含まれるであろう. これらの現状について, 最近の臨床研究, 基礎研究の観

点より述べる。

1) 投与前に利益と不利益を推定する指標の確立

現在有力視されているバイオマーカーの候補を以下に列挙する。

i) がん細胞の遺伝子変異の頻度

がん細胞に起こる体細胞遺伝子変異は翻訳されるアミノ酸を変化させる結果、本来は人体に存在しない蛋白質（ネオ抗原）を産生する。ネオ抗原に対しては胸腺での negative selection を含めた T 細胞免疫寛容が成立していない（ネオ抗原に強く反応する T 細胞が排除されていない）ため、体細胞遺伝子変異が多い（ネオ抗原産生が多い）がんでは抗 CTLA-4 抗体や抗 PD-1 抗体によって強いネオ抗原特異的 T 細胞反応が惹起されやすいと考えられている。実際に、DNA 複製エラー (DNA ミスマッチ) を修復する遺伝子の異常による、遺伝子変異が起こりやすい素因に基づいて発生した多種類の固形癌を対象に行われた臨床試験では、抗 PD-1 抗体が著効した (RR53%, CR21%)²⁶⁵⁾。この結果に基づいて米国では、がん組織 DNA のマイクロサテライトマーカーの不安定性 (MSI) で評価した DNA ミスマッチ修復 (MMR) 遺伝子の異常があるがんについては、がん種に関わらず pembrolizumab を使用することがアメリカ食品医薬局 (FDA) に承認された。本邦でも 2019 年 2 月に、マイクロサテライト不安定性が高い (MSI - high), DNA ミスマッチ修復欠損 (dMMR) のある切除不能または転移性の固形癌に対して、標準的な治療が困難な場合に限り、腫瘍の臓器や組織型に関わらず、pembrolizumab の使用が承認された。しかしながら本邦で割合が多い末端黒子型や粘膜型においては、アミノ酸変化を生じる 1 塩基変異が欧米に多い他のタイプと比較して極端に少ないことが判明している⁷⁹⁾。本邦における抗 PD-1 抗体の効果が欧米と比較して低い理由も、この知見である程度説明可能である。一方で本邦の奏効例における T 細胞の認識抗原を解明する研究も必要であろう。

ii) 腫瘍組織の PD-L1 発現率

PD-L1 はがんを認識して活性化した腫瘍特異的 T 細胞が放出する IFN- γ に反応してがん細胞が表出する分子であることから、がんに対する治療前の CTL 反応の程度を間接的に表す指標と考えられる。様々ながん種において、治療前がん組織における PD-L1 発現率が高い程、抗 PD-1 抗体が奏効する傾向が確認されている^{266, 267)}。

iii) 腫瘍周囲への CTL 浸潤

抗 PD-1 抗体治療を受けた進行期メラノーマ患者の治療前腫瘍組織の状況を、奏効例と無効例で比較した研究では、① 腫瘍浸潤 CTL 数の多さ、② 腫瘍浸潤 PD-1 陽性細胞数の多さ、③ 腫瘍組織の PD-L1 発現率の高さ、の順に、抗腫瘍効果と相関することが報告された²⁶⁷⁾。現在想定されている抗 PD-1 抗体の主な作用機序である、腫瘍浸潤 PD-1 陽性 CTL の活性化という観点からは最も理解しやすい結果である。

iv) 治療前の腫瘍サイズ

治療前の腫瘍サイズが独立した重要な効果予測因子、予後因子であるとする報告がある。これらの報告では、治療前のベースラインとなる腫瘍径の総和が小さい程、RR および CR 達成率が高かった。治療開始時期を検討する参考になるかもしれない^{268, 269)}。

2) 投与中止を判断する基準の確立

腫瘍浸潤リンパ球療法 (TIL 療法) や大量 IL-2 療法など、メラノーマに対するがん免疫療法の著効例、とくに CR 例はそのほとんどが無治療で長期無再発 (≡ 治癒) となることが示されて来た。米国で使用経験が長い抗 CTLA-4 抗体についてはいくつかの報告において同様の傾向が示されている^{256, 270)}。抗 PD-1 抗体においても、6 ヶ月以上投与を受けた CR 例の追跡調査において、中止後に無治療経過観察となった 67 例の 2 年無再発生存率の推定値は 89% であった²⁶⁸⁾。

投与期間と予後の関係を直接検討する臨床試験の実施が待たれるが、免疫チェックポイント阻害薬によって一定の効果が発現した後に、有害事象などによって治療が中止となる例も多いため、こうした症例の予後追跡調査などによっても投与期間を考慮するための判断材料が増えてくることを期待したい。一方で、免疫チェックポイント阻害薬治療に抵抗する病変、あるいは長期間奏効や安定、の後に悪化する病変では、がん細胞が重大な治療抵抗性を獲得していることも明らかにされた^{271, 272)}。免疫チェックポイント阻害薬の限界を適切に見極める方法の確立も望まれる。

3) 有害事象への対処法の確立

免疫チェックポイント阻害薬投与によって障害される臓器は皮膚、消化管、内分泌器官、など様々であり、現状でその時期、部位、程度を予測する指標はない。そのため、早期発見、対処に努めることが最も重要である。重篤化すると患者のQOLや生命予後に関わるためとりわけ注意が必要なのは大腸炎、間質性肺炎、下垂体炎、I型糖尿病、重症筋無力症などである。発生時期は投与開始後数ヵ月が多いとされるが、それよりも遅く発生する例、投与中止後に発生する例、などの報告もあるため^{273, 274)}、投与歴のある患者は自己免疫発生の有無を長期フォローする必要がある。投与中は定期的に、詳細な問診、診察、血液検査〔血算、一般生化学、間質性肺炎のマーカー(KL-6)、糖尿病スクリーニング(ヘモグロビン A1c)、甲状腺機能マーカー(TSH, free T3, free T4)、筋炎マーカー(CK)など〕、必要に応じて単純エックス線やCTなどの画像検査、を実施する。なお、免疫チェックポイント阻害薬による有害事象が発生した際に迅速かつ適切に対応するためには他科の医師との連携が不可欠である。免疫チェックポイント阻害薬を使用する診療科の医師、各臓器の自己免疫、自己炎症性疾患専門の医師、看護師、薬剤師、などでチームを編成し、定期的な連絡会

議，勉強会を通じて有害事象発生時の連絡先，患者情報，最新の知識，などを共有することが重要である。

免疫チェックポイント阻害薬による重篤な有害事象に対しては積極的にステロイドや免疫抑制剤を全身投与する必要がある。抗腫瘍効果も有害事象も薬剤の作用ではなく，免疫チェックポイント阻害薬が惹起した持続する免疫反応である事を念頭に置く事が重要である。ステロイドや免疫抑制剤投与が免疫チェックポイント阻害薬の抗腫瘍効果や患者の予後に影響する事が危惧されるが，抗 CTLA-4 抗体による治療において，有害事象などでステロイドの全身投与を要した群と要さなかった群を比較した解析では，OS，無病生存期間に有意な差が無かった²⁷⁵⁾。この論文では有害事象発現の有無で分けた2群間比較でも有意な差が無かったとしているが，免疫チェックポイント阻害薬投与後の抗腫瘍効果と有害事象発現の関連を示す論文も散見される。抗 CTLA-4 抗体の奏効例と無効例における有害事象の頻度を比較した論文では，grade 3/4 の有害事象は奏効例で高頻度に観察されたとしている (51% vs 22%)²⁷⁰⁾。抗 PD-1 抗体についても，治療後に皮膚障害（発疹や白斑）が観察された群の RR や OS が有意に高いことが報告されている^{276, 277)}。

6. おわりに

進行期メラノーマ患者の予後を劇的に改善した免疫チェックポイント阻害薬であるが，より安全に，効果的に，適正使用してゆくための課題は山積である。メラノーマはがん免疫療法が最も奏効するがん種である。従って今後の抗 CTLA-4 抗体，抗 PD-1 抗体，併用療法の最適化に向けた試みも，新規免疫チェックポイント阻害薬の臨床開発も，メラノーマを中心に進む事が予想されるため，メラノーマ診療に携わる医師は常に最新の情報をアップデートすることが

必要であろう。

参考文献

- 1) 斎田俊明, 真鍋求, 竹之内辰也, et al: 皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン. *日本皮膚科学会雑誌* 2007; 117: 1855-1925.
- 2) 土田哲也, 他: 日本皮膚科学会ガイドライン 皮膚悪性腫瘍ガイドライン. *日本皮膚科学会雑誌* 2015; 125: 5-75.
- 3) Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, et al: Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin* 2017; 67: 472-492.
- 4) 小島原典子, 中山健夫, 森實敏夫, 山口直人, 吉田雅博: Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2017.
https://minds.jcqhc.or.jp/docs/minds/guideline/pdf/manual_all_2017.pdf.
- 5) Ang KK, Peters LJ, Weber RS, et al: Postoperative radiotherapy for cutaneous melanoma of the head and neck region. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 30: 795-798.
- 6) International Agency for Research on Cancer CI5plus Cancer Incidence in Five Continents Time Trends <http://ci5.iarc.fr/CI5plus/Default.aspx>.
- 7) 藤澤康弘, 藤本 学: 悪性黒色腫全国統計調査: 2005-2013 年度の集計結果. *日皮会誌* 2014; 29: 189-194.
- 8) Surveillance Epidemiology and End Results Program (SEER) <http://seer.cancer.gov>.
- 9) 藤澤康弘, 大塚藤男: 皮膚悪性腫瘍-基礎と臨床の最新研究動向 悪性黒色腫 皮膚悪性腫瘍の疫学調査-日本と外国の国際比較-. *日本臨床* 2013; 71: 7-12.

- 10) Gray-Schopfer V, Wellbrock C, Marais R: Melanoma biology and new targeted therapy. *Nature* 2007; 445: 851-857.
- 11) 矢島伊知朗: 皮膚悪性腫瘍-基礎と臨床の最新研究動向 悪性黒色腫 悪性黒色腫の分子生物学 悪性黒色腫も発癌機序(紫外線などの環境因子との関係). *日本臨床* 2014; 71: 107-111.
- 12) Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, et al: Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med* 2005; 353: 2135-2147.
- 13) Bastian BC: The molecular pathology of melanoma: an integrated taxonomy of melanocytic neoplasia. *Annu Rev Pathol* 2014; 9: 239-271.
- 14) 芦田敦子: メラノーマの遺伝子異常. *日皮会誌* 2018; 128: 1301-1208.
- 15) Elder DE, Massi D, Scolyer R, Willemze R: WHO Classification of Skin Tumours. 4th Ed, Geneva, Switzerland, WHO Press 2018: 66-152.
- 16) Ashida A, Uhara H, Kiniwa Y, et al: Assessment of BRAF and KIT mutations in Japanese melanoma patients. *J Dermatol Sci* 2012; 66: 240-242.
- 17) 芦田敦子: 皮膚悪性腫瘍-基礎と臨床の最新研究動向- 悪性黒色腫 悪性黒色腫の分子生物学 分子生物学 チロシンキナーゼ KIT. *日本臨床* 2013; 71: 134-138.
- 18) Brierley JD, Gospodarowicz JD, Wittekind C, UICC 日本委員会 TNM 委員会: TNM 悪性腫瘍の分類 第8版 日本語版, 金原出版, 東京. 2017: 184.
- 19) 藤澤康弘: 悪性黒色腫調査結果(2017年報告). *第34回日本皮膚悪性腫瘍学会学術大会プログラム・抄録集* 2018: 184.
- 20) Ivry GB, Ogle CA, Shim EK: Role of sun exposure in melanoma. *Dermatol Surg* 2006; 32: 481-492.
- 21) Minagawa A, Omodaka T, Okuyama R: Melanomas and Mechanical Stress Points on the Plantar Surface of the Foot. *N Engl J Med* 2016; 374: 2404-2406.

- 22) Kubica AW, Brewer JD: Melanoma in immunosuppressed patients. *Mayo Clin Proc* 2012; 87: 991-1003.
- 23) 大西誉光: 皮膚悪性腫瘍-基礎と臨床の最新研究動向- 悪性黒色腫 悪性黒色腫の危険因子 宿主因子. *日本臨牀* 2013; 71: 81-84.
- 24) Rhodes AR, Melski JW: Small congenital nevocellular nevi and the risk of cutaneous melanoma. *J Pediatr* 1982; 100: 219-224.
- 25) Illig L, Weidner F, Hundeiker M, et al: Congenital nevi less than or equal to 10 cm as precursors to melanoma. 52 cases, a review, and a new conception. *Arch Dermatol* 1985; 121: 1274-1281.
- 26) McCarthy JT: ABCDs of Melanoma. *Cutis* 1995; 56: 313.
- 27) Dinnes J, Deeks JJ, Chuchu N, et al: Visual inspection and dermoscopy, alone or in combination, for diagnosing keratinocyte skin cancers in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 12: Cd011901.
- 28) Gachon J, Beaulieu P, Sei JF, et al: First prospective study of the recognition process of melanoma in dermatological practice. *Arch Dermatol* 2005; 141: 434-438.
- 29) Dinnes J, Deeks JJ, Chuchu N, et al: Dermoscopy, with and without visual inspection, for diagnosing melanoma in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 12: Cd011902.
- 30) Carrera C, Marchetti MA, Dusza SW, et al: Validity and Reliability of Dermoscopic Criteria Used to Differentiate Nevi From Melanoma: A Web-Based International Dermoscopy Society Study. *JAMA Dermatol* 2016; 152: 798-806.
- 31) Bichakjian CK, Halpern AC, Johnson TM, et al: Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma. American Academy of Dermatology. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65: 1032-1047.

- 32) Hieken TJ, Hernandez-Irizarry R, Boll JM, Jones Coleman JE: Accuracy of diagnostic biopsy for cutaneous melanoma: implications for surgical oncologists. *Int J Surg Oncol* 2013; 2013: 196493.
- 33) Scolyer RA, Judge MJ, Evans A, et al: Data set for pathology reporting of cutaneous invasive melanoma: recommendations from the international collaboration on cancer reporting (ICCR). *Am J Surg Pathol* 2013; 37: 1797-1814.
- 34) Swetter SM, Tsao H, Bichakjian CK, et al: Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2019; 80: 208-250.
- 35) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]) Melanoma Version 2.2019-March 12, 2019
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf. In. 2019.
- 36) Ng JC, Swain S, Dowling JP, Wolfe R, Simpson P, Kelly JW: The impact of partial biopsy on histopathologic diagnosis of cutaneous melanoma: experience of an Australian tertiary referral service. *Arch Dermatol* 2010; 146: 234-239.
- 37) Karimipour DJ, Schwartz JL, Wang TS, et al: Microstaging accuracy after subtotal incisional biopsy of cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 798-802.
- 38) Mills JK, White I, Diggs B, Fortino J, Vetto JT: Effect of biopsy type on outcomes in the treatment of primary cutaneous melanoma. *Am J Surg* 2013; 205: 585-590; discussion 590.
- 39) Martin RC, 2nd, Scoggins CR, Ross MI, et al: Is incisional biopsy of melanoma harmful? *Am J Surg* 2005; 190: 913-917.
- 40) Bong JL, Herd RM, Hunter JA: Incisional biopsy and melanoma prognosis. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 690-694.

- 41) Lowe M, Hill N, Page A, Chen S, Delman KA: The impact of shave biopsy on the management of patients with thin melanomas. *Am Surg* 2011; 77: 1050-1053.
- 42) Molenkamp BG, Sluijter BJ, Oosterhof B, Meijer S, van Leeuwen PA: Non-radical diagnostic biopsies do not negatively influence melanoma patient survival. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 1424-1430.
- 43) Zager JS, Hochwald SN, Marzban SS, et al: Shave biopsy is a safe and accurate method for the initial evaluation of melanoma. *J Am Coll Surg* 2011; 212: 454-460; discussion 460-452.
- 44) Ferrara G, Argenyi Z, Argenziano G, et al: The influence of clinical information in the histopathologic diagnosis of melanocytic skin neoplasms. *PLoS One* 2009; 4: e5375.
- 45) Wang TS, Johnson TM, Cascade PN, Redman BG, Sondak VK, Schwartz JL: Evaluation of staging chest radiographs and serum lactate dehydrogenase for localized melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 399-405.
- 46) Hafner J, Schmid MH, Kempf W, et al: Baseline staging in cutaneous malignant melanoma. *Br J Dermatol* 2004; 150: 677-686.
- 47) Vermeeren L, van der Ent FW, Hulsewe KW: Is there an indication for routine chest X-ray in initial staging of melanoma? *J Surg Res* 2011; 166: 114-119.
- 48) Yancovitz M, Finelt N, Warycha MA, et al: Role of radiologic imaging at the time of initial diagnosis of stage T1b-T3b melanoma. *Cancer* 2007; 110: 1107-1114.
- 49) Pandalai PK, Dominguez FJ, Michaelson J, Tanabe KK: Clinical value of radiographic staging in patients diagnosed with AJCC stage III melanoma. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 506-513.
- 50) Morton RL, Craig JC, Thompson JF: The role of surveillance chest X-rays in the follow-up of high-risk melanoma patients. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 571-577.

- 51) Roberts DL, Anstey AV, Barlow RJ, et al: U.K. guidelines for the management of cutaneous melanoma. *Br J Dermatol* 2002; 146: 7-17.
- 52) Rueth NM, Xing Y, Chiang YJ, et al: Is surveillance imaging effective for detecting surgically treatable recurrences in patients with melanoma? A comparative analysis of stage-specific surveillance strategies. *Ann Surg* 2014; 259: 1215-1222.
- 53) Haddad D, Garvey EM, Mihalik L, Pockaj BA, Gray RJ, Wasif N: Preoperative imaging for early-stage cutaneous melanoma: predictors, usage, and utility at a single institution. *Am J Surg* 2013; 206: 979-985; discussion 985-976.
- 54) Barsky M, Cherkassky L, Vezeridis M, Miner TJ: The role of preoperative positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) in patients with high-risk melanoma. *J Surg Oncol* 2014; 109: 726-729.
- 55) Pflugfelder A, Kochs C, Blum A, et al: Malignant melanoma S3-guideline "diagnosis, therapy and follow-up of melanoma". *J Dtsch Dermatol Ges* 2013; 11 Suppl 6: 1-116, 111-126.
- 56) Xing Y, Bronstein Y, Ross MI, et al: Contemporary diagnostic imaging modalities for the staging and surveillance of melanoma patients: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103: 129-142.
- 57) Aloia TA, Gershenwald JE, Andtbacka RH, et al: Utility of computed tomography and magnetic resonance imaging staging before completion lymphadenectomy in patients with sentinel lymph node-positive melanoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2858-2865.
- 58) Bastiaannet E, Uyl-de Groot CA, Brouwers AH, et al: Cost-effectiveness of adding FDG-PET or CT to the diagnostic work-up of patients with stage III melanoma. *Ann Surg* 2012; 255: 771-776.

- 59) Davis PC, Hudgins PA, Peterman SB, Hoffman JC, Jr.: Diagnosis of cerebral metastases: double-dose delayed CT vs contrast-enhanced MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 1991; 12: 293-300.
- 60) Machet L, Belot V, Naouri M, et al: Preoperative measurement of thickness of cutaneous melanoma using high-resolution 20 MHz ultrasound imaging: A monocenter prospective study and systematic review of the literature. *Ultrasound Med Biol* 2009; 35: 1411-1420.
- 61) Chaput L, Laurent E, Pare A, et al: One-step surgical removal of cutaneous melanoma with surgical margins based on preoperative ultrasound measurement of the thickness of the melanoma. *Eur J Dermatol* 2018; 28: 202-208.
- 62) Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, et al: Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma. *N Engl J Med* 2017; 376: 2211-2222.
- 63) Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, et al: Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 2014; 370: 599-609.
- 64) Leiter U, Stadler R, Mauch C, et al: Complete lymph node dissection versus no dissection in patients with sentinel lymph node biopsy positive melanoma (DeCOG-SLT): a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 757-767.
- 65) Chesney J, Puzanov I, Collichio F, et al: Randomized, Open-Label Phase II Study Evaluating the Efficacy and Safety of Talimogene Laherparepvec in Combination With Ipilimumab Versus Ipilimumab Alone in Patients With Advanced, Unresectable Melanoma. *J Clin Oncol* 2018; 36: 1658-1667.
- 66) Tan JK, Ho VC: Pooled analysis of the efficacy of bacille Calmette-Guerin (BCG) immunotherapy in malignant melanoma. *J Dermatol Surg Oncol* 1993; 19: 985-990.

- 67) Johnston SR, Constenla DO, Moore J, et al: Randomized phase II trial of BCDT [carmustine (BCNU), cisplatin, dacarbazine (DTIC) and tamoxifen] with or without interferon alpha (IFN-alpha) and interleukin (IL-2) in patients with metastatic melanoma. *Br J Cancer* 1998; 77: 1280-1286.
- 68) Kroon HM, Huismans AM, Kam PC, Thompson JF: Isolated limb infusion with melphalan and actinomycin D for melanoma: a systematic review. *J Surg Oncol* 2014; 109: 348-351.
- 69) Robert C, Karaszewska B, Schachter J, et al: Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med* 2015; 372: 30-39.
- 70) Larkin J, Hodi FS, Wolchok JD: Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med* 2015; 373: 1270-1271.
- 71) Wang Q, Gao J, Wu X: Pseudoprogression and hyperprogression after checkpoint blockade. *Int Immunopharmacol* 2018; 58: 125-135.
- 72) Schadendorf D, Long GV, Stroiakovski D, et al: Three-year pooled analysis of factors associated with clinical outcomes across dabrafenib and trametinib combination therapy phase 3 randomised trials. *Eur J Cancer* 2017; 82: 45-55.
- 73) Long GV, Flaherty KT, Stroyakovskiy D, et al: Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study. *Ann Oncol* 2017; 28: 1631-1639.
- 74) Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al: Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med* 2018; 378: 731-739.
- 75) Okamura R, Boichard A, Kato S, Sicklick JK, Bazhenova L, Kurzrock R: Analysis of NTRK Alterations in Pan-Cancer Adult and Pediatric Malignancies: Implications for NTRK-Targeted Therapeutics. *JCO Precis Oncol* 2018; 2018

- 76) Swetter SM, Tsao H, Bichakjian CK, et al: Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2019; 80: 208-250.
- 77) Garbe C, Peris K, Hauschild A, et al: Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline - Update 2016. *Eur J Cancer* 2016; 63: 201-217.
- 78) Hayward NK, Wilmott JS, Waddell N, et al: Whole-genome landscapes of major melanoma subtypes. *Nature* 2017; 545: 175-180.
- 79) Hayward NK, Wilmott JS, Waddell N, et al: Whole-genome landscapes of major melanoma subtypes. *Nature* 2017; 545: 175-180.
- 80) Fujisawa Y, Yoshino K, Otsuka A, et al: Retrospective study of advanced melanoma patients treated with ipilimumab after nivolumab: Analysis of 60 Japanese patients. *J Dermatol Sci* 2018; 89: 60-66.
- 81) Eedy DJ: Surgical treatment of melanoma. *Br J Dermatol* 2003; 149: 2-12.
- 82) Cascinelli N, Morabito A, Santinami M, MacKie RM, Belli F: Immediate or delayed dissection of regional nodes in patients with melanoma of the trunk: a randomised trial. WHO Melanoma Programme. *Lancet* 1998; 351: 793-796.
- 83) Cohn-Cedermark G, Rutqvist LE, Andersson R, et al: Long term results of a randomized study by the Swedish Melanoma Study Group on 2-cm versus 5-cm resection margins for patients with cutaneous melanoma with a tumor thickness of 0.8-2.0 mm. *Cancer* 2000; 89: 1495-1501.
- 84) Balch CM, Soong SJ, Smith T, et al: Long-term results of a prospective surgical trial comparing 2 cm vs. 4 cm excision margins for 740 patients with 1-4 mm melanomas. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 101-108.

- 85) Khayat D, Rixe O, Martin G, et al: Surgical margins in cutaneous melanoma (2 cm versus 5 cm for lesions measuring less than 2.1-mm thick). *Cancer* 2003; 97: 1941-1946.
- 86) Thomas JM, Newton-Bishop J, A'Hern R, et al: Excision margins in high-risk malignant melanoma. *N Engl J Med* 2004; 350: 757-766.
- 87) Gillgren P, Drzewiecki KT, Niin M, et al: 2-cm versus 4-cm surgical excision margins for primary cutaneous melanoma thicker than 2 mm: a randomised, multicentre trial. *Lancet* 2011; 378: 1635-1642.
- 88) Hayes AJ, Maynard L, Coombes G, et al: Wide versus narrow excision margins for high-risk, primary cutaneous melanomas: long-term follow-up of survival in a randomised trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 184-192.
- 89) Kunishige JH, Brodland DG, Zitelli JA: Surgical margins for melanoma in situ. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66: 438-444.
- 90) Bartoli C, Bono A, Clemente C, Del Prato ID, Zurrada S, Cascinelli N: Clinical diagnosis and therapy of cutaneous melanoma in situ. *Cancer* 1996; 77: 888-892.
- 91) Grotz TE, Glorioso JM, Pockaj BA, Harmsen WS, Jakub JW: Preservation of the deep muscular fascia and locoregional control in melanoma. *Surgery* 2013; 153: 535-541.
- 92) Nakamura Y, Tanaka K, Shibata T, et al: Confirmatory trial of non-amputative digit preservation surgery in subungual melanoma: JCOG1602 (J-NAIL study). *J Clin Oncol* 2018; 36: (suppl; abstr TPS9607).
- 93) Amaria RN, Prieto PA, Tetzlaff MT, et al: Neoadjuvant plus adjuvant dabrafenib and trametinib versus standard of care in patients with high-risk, surgically resectable melanoma: a single-centre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19: 181-193.

- 94) Amaria RN, Reddy SM, Tawbi HA, et al: Neoadjuvant immune checkpoint blockade in high-risk resectable melanoma. *Nat Med* 2018; 24: 1649-1654.
- 95) Deutsch GB, Flaherty DC, Kirchoff DD, et al: Association of Surgical Treatment, Systemic Therapy, and Survival in Patients With Abdominal Visceral Melanoma Metastases, 1965-2014: Relevance of Surgical Cure in the Era of Modern Systemic Therapy. *JAMA Surg* 2017; 152: 672-678.
- 96) Harpole DH, Jr., Johnson CM, Wolfe WG, George SL, Seigler HF: Analysis of 945 cases of pulmonary metastatic melanoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 103: 743-748; discussion 748-750.
- 97) Tafra L, Dale PS, Wanek LA, Ramming KP, Morton DL: Resection and adjuvant immunotherapy for melanoma metastatic to the lung and thorax. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110: 119-128; discussion 129.
- 98) Schuhan C, Muley T, Dienemann H, Pfannschmidt J: Survival after pulmonary metastasectomy in patients with malignant melanoma. *Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 59: 158-162.
- 99) Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, et al: Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med* 2017; 377: 1824-1835.
- 100) Long GV, Grob JJ, Nathan P, et al: Factors predictive of response, disease progression, and overall survival after dabrafenib and trametinib combination treatment: a pooled analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet Oncol* 2016; 17: 1743-1754.
- 101) Schachter J, Ribas A, Long GV, et al: Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet* 2017; 390: 1853-1862.

- 102) Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al: Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2017; 377: 1345-1356.
- 103) Gould EA, Winship T, Philbin PH, Kerr HH: Observations on a "sentinel node" in cancer of the parotid. *Cancer* 1960; 13: 77-78.
- 104) Cabanas RM: An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977; 39: 456-466.
- 105) Morton DL, Wen DR, Wong JH, et al: Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992; 127: 392-399.
- 106) Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, et al: Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 2014; 370: 599-609.
- 107) 宇原 久, 山本明史, 清原祥夫, 斎田俊明: メラノーマの原発巣の厚さとセンチネルリンパ節の転移率についての検討. *日皮会誌* 2008; 118: 3083-3088.
- 108) Wong SL, Faries MB, Kennedy EB, et al: Sentinel Lymph Node Biopsy and Management of Regional Lymph Nodes in Melanoma: American Society of Clinical Oncology and Society of Surgical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2018; 36: 399-413.
- 109) 川村龍吉, 小川陽一, 猪爪隆史, et al: RI・色素法併用によるセンチネルリンパ節生検を施行した皮膚悪性腫瘍 135 例の検討. *日皮会誌* 2011; 121: 2265-2271.
- 110) 藤澤康弘, 中村泰大, 丸山 浩, 中村貴之, 川内康弘, 大塚藤男: インドシアニンググリーン蛍光を用いたセンチネルリンパ節生検 50 例のまとめ. *日皮会誌* 2012; 122: 2875-2883.
- 111) Alex JC, Weaver DL, Fairbank JT, Rankin BS, Krag DN: Gamma-probe-guided lymph node localization in malignant melanoma. *Surg Oncol* 1993; 2: 303-308.

- 112) McMasters KM, Reintgen DS, Ross MI, et al: Sentinel lymph node biopsy for melanoma: how many radioactive nodes should be removed? *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 192-197.
- 113) Fujisawa Y, Nakamura Y, Kawachi Y, Otsuka F: Indocyanine green fluorescence-navigated sentinel node biopsy showed higher sensitivity than the radioisotope or blue dye method, which may help to reduce false-negative cases in skin cancer. *J Surg Oncol* 2012; 106: 41-45.
- 114) Nakamura Y, Fujisawa Y, Nakamura Y, et al: Improvement of the sentinel lymph node detection rate of cervical sentinel lymph node biopsy using real-time fluorescence navigation with indocyanine green in head and neck skin cancer. *The Journal of Dermatology* 2013; 40: 453-457.
- 115) Shichinohe R, Furukawa H, Sekido M, et al: Direction of innervation after interpositional nerve graft between facial and hypoglossal nerves in individuals with or without facial palsy: a rat model for treating incomplete facial palsy. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2012; 65: 763-770.
- 116) Namikawa K, Tsutsumida A, Tanaka R, Kato J, Yamazaki N: Limitation of indocyanine green fluorescence in identifying sentinel lymph node prior to skin incision in cutaneous melanoma. *International Journal of Clinical Oncology* 2014; 19: 198-203.
- 117) Masud D, Bisarya K, Svensson W, Jallali N: Surgical evaluation of the use SPECT-CT in sentinel lymph node biopsies in primary cutaneous melanoma. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2017; 70: 40-41.
- 118) Lerman H, Lievshitz G, Zak O, Metser U, Schneebaum S, Even-Sapir E: Improved sentinel node identification by SPECT/CT in overweight patients with breast cancer. *J Nucl Med* 2007; 48: 201-206.

- 119) Lopez-Rodriguez E, Garcia-Gomez FJ, Alvarez-Perez RM, et al: Role of SPECT-CT in sentinel lymph node biopsy in patients diagnosed with head and neck melanoma. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2016; 35: 22-28.
- 120) 黒岡定浩, 並川健二郎, 堤田 新, 田中亮多, 加藤潤史, 山崎直也: 頭頸部皮膚悪性黒色腫に対するセンチネルリンパ節生検及び頸部リンパ節郭清術についての検討(第一報 センチネルリンパ節生検について). *日皮会誌* 2013; 123: 1045-1050.
- 121) 千々和秀記, 進武一郎, 坂本菊男, 梅野博仁, 中島 格: 前頭部・顔面皮膚悪性腫瘍リンパ節転移に対する郭清範囲についての臨床的検討. *日耳鼻会報* 2007; 110: 103-106.
- 122) Hayashi T, Furukawa H, Oyama A, Funayama E, Saito A, Yamamoto Y: Dominant lymph drainage in the facial region: evaluation of lymph nodes of facial melanoma patients. *International Journal of Clinical Oncology* 2012; 17: 330-335.
- 123) Ishihara T, Kageshita T, Matsushita S, Ono T: Investigation of sentinel lymph nodes of the axillary and cubital regions in upper-extremity malignant skin tumors: a series of 15 patients. *Int J Clin Oncol* 2003; 8: 297-300.
- 124) Fujiwara M, Suzuki A, Mizukami T, Nagata T, Ito T, Fukamizu H: Mid-arm lymph nodes dissection for melanoma. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2010; 63: 1561-1564.
- 125) Veenstra HJ, Klop WM, Speijers MJ, et al: Lymphatic drainage patterns from melanomas on the shoulder or upper trunk to cervical lymph nodes and implications for the extent of neck dissection. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 3906-3912.
- 126) van der Ploeg IM, Kroon BB, Valdes Olmos RA, Nieweg OE: Evaluation of lymphatic drainage patterns to the groin and implications for the extent of groin dissection in melanoma patients. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 2994-2999.
- 127) 中村泰大, 石塚洋典, 鬼澤沙織, 大塚藤男: 【メラノーマ】 臨床例 悪性黒色腫に対する膝窩リンパ節郭清 膝窩リンパ節の取り扱いについて. *皮膚病診療* 2010; 32: 745-748.

- 128) Steen ST, Kargozaran H, Moran CJ, Shin-Sim M, Morton DL, Faries MB: Management of popliteal sentinel nodes in melanoma. *J Am Coll Surg* 2011; 213: 180-186; discussion 186-187.
- 129) Menes TS, Schachter J, Steinmetz AP, Hardoff R, Gutman H: Lymphatic drainage to the popliteal basin in distal lower extremity malignant melanoma. *Arch Surg* 2004; 139: 1002-1006.
- 130) Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, et al: Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma. *N Engl J Med* 2017; 376: 2211-2222.
- 131) Mack LA, McKinnon JG: Controversies in the management of metastatic melanoma to regional lymphatic basins. *J Surg Oncol* 2004; 86: 189-199.
- 132) White N, Yap LH, Srivastava S: Lymphadenectomy for melanoma in the clinically N1 neck: radical, modified radical, or selective? *J Craniofac Surg* 2009; 20: 385-388.
- 133) O'Brien CJ, Petersen-Schaefer K, Ruark D, Coates AS, Menzie SJ, Harrison RI: Radical, modified, and selective neck dissection for cutaneous malignant melanoma. *Head Neck* 1995; 17: 232-241.
- 134) Pu LL, Wells KE, Cruse CW, Shons AR, Reintgen DS: Prevalence of additional positive lymph nodes in complete lymphadenectomy specimens after positive sentinel lymphadenectomy findings for early-stage melanoma of the head and neck. *Plast Reconstr Surg* 2003; 112: 43-49.
- 135) 黒岡定浩, 並川健二郎, 堤田 新, 田中亮多, 加藤潤史, 山崎直也: 頭頸部皮膚悪性腫瘍に対するセンチネルリンパ節生検及び頸部リンパ節郭清術についての検討(第二報 頸部リンパ節郭清術について). *日皮会誌* 2013; 123: 1051-1057.
- 136) 中村泰大: 【皮膚悪性腫瘍-基礎と臨床の最新研究動向-】 悪性黒色腫 悪性黒色腫の治療 外科的治療 手術適応と方法論(原発巣、所属リンパ節転移). *日本臨牀* 2013; 71: 299-302.

- 137) 並川健二郎, 山崎直也, 山本明史, et al: 頭頸部皮膚原発悪性黒色腫の頸部郭清術. *日皮会誌* 2006; 116: 1201-1206.
- 138) Garbe C, Hauschild A, Volkenandt M, et al: Evidence-based and interdisciplinary consensus-based German guidelines: systemic medical treatment of melanoma in the adjuvant and palliative setting. *Melanoma Res* 2008; 18: 152-160.
- 139) Namm JP, Chang AE, Cimmino VM, Rees RS, Johnson TM, Sabel MS: Is a level III dissection necessary for a positive sentinel lymph node in melanoma? *J Surg Oncol* 2012; 105: 225-228.
- 140) de Vries M, Vonkeman WG, van Ginkel RJ, Hoekstra HJ: Morbidity after axillary sentinel lymph node biopsy in patients with cutaneous melanoma. *Eur J Surg Oncol* 2005; 31: 778-783.
- 141) 中村泰大, 寺本由紀子, 山田勝裕, 佐藤さゆり, 山本明史: メラノーマ 外科療法 悪性黒色腫における所属リンパ節郭清の方針と手術手技 世界の趨勢と当科の現状. *Skin Cancer* 2014; 29: 114-116.
- 142) Baas PC, Schraffordt Koops H, Hoekstra HJ, van Bruggen JJ, van der Weele LT, Oldhoff J: Groin dissection in the treatment of lower-extremity melanoma. Short-term and long-term morbidity. *Arch Surg* 1992; 127: 281-286.
- 143) Abbas S, Seitz M: Systematic review and meta-analysis of the used surgical techniques to reduce leg lymphedema following radical inguinal nodes dissection. *Surg Oncol* 2011; 20: 88-96.
- 144) 梅田 整, 秦維郎, 飯田秀夫, 森弘樹, 田中和行, 鈴木真澄: 鼠径リンパ節郭清術術後皮弁壊死について. *Skin Cancer* 2000; 15: 154-158.
- 145) Furukawa H, Hayashi T, Oyama A, et al: Effectiveness of intraoperative indocyanine-green fluorescence angiography during inguinal lymph node dissection

- for skin cancer to prevent postoperative wound dehiscence. *Surg Today* 2015; 45: 973-978.
- 146) 柴田真一, 安江 敬, 榎原章浩, 吉野 能, 吉川羊子, 富田 靖: 鼠径・骨盤内リンパ節郭清の治療を行った悪性黒色腫 8 例について. *Skin Cancer* 2005; 20: 150-153.
- 147) 堤田 新, 山本有平, 古川洋志, 杉原平樹, 吉田哲憲: メラノーマの鼠径リンパ節微小転移例におけるリンパ節郭清範囲の検討 センチネルリンパ節転移陽性例の郭清はどこまですべきか? *Skin Cancer* 2006; 20: 264-267.
- 148) Kretschmer L., Neumann C., Preusser K.P., Marsch W.C.: Superficial inguinal and radical ilioinguinal lymph node dissection in patients with palpable melanoma metastases to the groin--an analysis of survival and local recurrence. *Acta Oncol* 2001; 40: 72-78.
- 149) 中村泰大, 許雪珠, 藤沢康弘, 石井良征, 高橋毅法, 大塚藤男: 下肢領域 stage III 悪性黒色腫における鼠径リンパ節郭清群と鼠径骨盤リンパ節郭清群との比較検討. *日皮会誌* 2006; 116: 1599-1604.
- 150) Egger ME, Brown RE, Roach BA, et al: Addition of an iliac/obturator lymph node dissection does not improve nodal recurrence or survival in melanoma. *J Am Coll Surg* 2014; 219: 101-108.
- 151) Chang SB, Askew RL, Xing Y, et al: Prospective assessment of postoperative complications and associated costs following inguinal lymph node dissection (ILND) in melanoma patients. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 2764-2772.
- 152) Teixeira F, Moutinho V, Jr., Akaishi E, et al: Popliteal lymph node dissection for metastases of cutaneous malignant melanoma. *World J Surg Oncol* 2014; 12: 135.
- 153) Karakousis CP: Therapeutic node dissections in malignant melanoma. *Ann Surg Oncol* 1998; 5: 473-482.

- 154) Pidhorecky I, Lee RJ, Proulx G, et al: Risk factors for nodal recurrence after lymphadenectomy for melanoma. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 109-115.
- 155) Meyer T, Merkel S, Gohl J, Hohenberger W: Lymph node dissection for clinically evident lymph node metastases of malignant melanoma. *Eur J Surg Oncol* 2002; 28: 424-430.
- 156) Henderson MA, Burmeister BH, Ainslie J, et al: Adjuvant lymph-node field radiotherapy versus observation only in patients with melanoma at high risk of further lymph-node field relapse after lymphadenectomy (ANZMTG 01.02/TROG 02.01): 6-year follow-up of a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 1049-1060.
- 157) Agrawal S, Kane JM, 3rd, Guadagnolo BA, Kraybill WG, Ballo MT: The benefits of adjuvant radiation therapy after therapeutic lymphadenectomy for clinically advanced, high-risk, lymph node-metastatic melanoma. *Cancer* 2009; 115: 5836-5844.
- 158) Pinkham MB, Foote MC, Burmeister E, et al: Stage III melanoma in the axilla: patterns of regional recurrence after surgery with and without adjuvant radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 86: 702-708.
- 159) Strom T, Torres-Roca JF, Parekh A, et al: Regional Radiation Therapy Impacts Outcome for Node-Positive Cutaneous Melanoma. *J Natl Compr Canc Netw* 2017; 15: 473-482.
- 160) Kim YJ, Song SY, Kim W, et al: Feasibility of Postoperative Radiotherapy Using Conventional Fractionation for Lymph Node Metastasis from Cutaneous Melanoma. *Anticancer Res* 2017; 37: 4239-4246.
- 161) Barbour S, Mark Smithers B, Allan C, et al: Patterns of Recurrence in Patients with Stage IIIB/C Cutaneous Melanoma of the Head and Neck Following Surgery With and

Without Adjuvant Radiation Therapy: Is Isolated Regional Recurrence Salvageable?

Ann Surg Oncol 2015; 22: 4052-4059.

- 162) Bibault JE, Dewas S, Mirabel X, et al: Adjuvant radiation therapy in metastatic lymph nodes from melanoma. *Radiat Oncol* 2011; 6: 12.
- 163) Gojkovic-Horvat A, Jancar B, Blas M, et al: Adjuvant radiotherapy for palpable melanoma metastases to the groin: when to irradiate? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83: 310-316.
- 164) Hamming-Vrieze O, Balm AJ, Heemsbergen WD, Hooft van Huysduynen T, Rasch CR: Regional control of melanoma neck node metastasis after selective neck dissection with or without adjuvant radiotherapy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2009; 135: 795-800.
- 165) Martin RC, Shannon KF, Quinn MJ, et al: The management of cervical lymph nodes in patients with cutaneous melanoma. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 3926-3932.
- 166) Moncrieff MD, Martin R, O'Brien CJ, et al: Adjuvant postoperative radiotherapy to the cervical lymph nodes in cutaneous melanoma: is there any benefit for high-risk patients? *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 3022-3027.
- 167) Konefal JB, Emami B, Pilepich MV: Malignant melanoma: analysis of dose fractionation in radiation therapy. *Radiology* 1987; 164: 607-610.
- 168) Bentzen SM, Overgaard J, Thames HD, et al: Clinical radiobiology of malignant melanoma. *Radiother Oncol* 1989; 16: 169-182.
- 169) Chang DT, Amdur RJ, Morris CG, Mendenhall WM: Adjuvant radiotherapy for cutaneous melanoma: comparing hypofractionation to conventional fractionation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66: 1051-1055.
- 170) Grob JJ, Amonkar MM, Karaszewska B, et al: Comparison of dabrafenib and trametinib combination therapy with vemurafenib monotherapy on health-related quality of life in

- patients with unresectable or metastatic cutaneous BRAF Val600-mutation-positive melanoma (COMBI-v): results of a phase 3, open-label, randomised trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 1389-1398.
- 171) Farshad A, Burg G, Panizzon R, Dummer R: A retrospective study of 150 patients with lentigo maligna and lentigo maligna melanoma and the efficacy of radiotherapy using Grenz or soft X-rays. *Br J Dermatol* 2002; 146: 1042-1046.
- 172) Tsang RW, Liu FF, Wells W, Payne DG: Lentigo maligna of the head and neck. Results of treatment by radiotherapy. *Arch Dermatol* 1994; 130: 1008-1012.
- 173) Koto M, Demizu Y, Saitoh JI, et al: Multicenter Study of Carbon-Ion Radiation Therapy for Mucosal Melanoma of the Head and Neck: Subanalysis of the Japan Carbon-Ion Radiation Oncology Study Group (J-CROS) Study (1402 HN). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017; 97: 1054-1060.
- 174) Verma V, Mehta MP: Clinical Outcomes of Proton Radiotherapy for Uveal Melanoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2016; 28: e17-27.
- 175) Demizu Y, Fujii O, Terashima K, et al: Particle therapy for mucosal melanoma of the head and neck. A single-institution retrospective comparison of proton and carbon ion therapy. *Strahlenther Onkol* 2014; 190: 186-191.
- 176) Zenda S, Akimoto T, Mizumoto M, et al: Phase II study of proton beam therapy as a nonsurgical approach for mucosal melanoma of the nasal cavity or para-nasal sinuses. *Radiother Oncol* 2016; 118: 267-271.
- 177) Hiratsuka J, Fukuda H. *Malignant melanoma*. 10: Springer Science & Business Media. 2012.
- 178) Mishima Y: Melanoma and nonmelanoma neutron capture therapy using gene therapy: overview. *Advances in neutron capture therapy Volume I medicine and physics* 1997; 1: 10-25.

- 179) Katz HR: The results of different fractionation schemes in the palliative irradiation of metastatic melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981; 7: 907-911.
- 180) Overgaard J: The role of radiotherapy in recurrent and metastatic malignant melanoma: a clinical radiobiological study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986; 12: 867-872.
- 181) Forschner A, Heinrich V, Pflugfelder A, Meier F, Garbe C: The role of radiotherapy in the overall treatment of melanoma. *Clin Dermatol* 2013; 31: 282-289.
- 182) Chang EL, Wefel JS, Hess KR, et al: Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 1037-1044.
- 183) Brown PD, Ballman KV, Cerhan JH, et al: Postoperative stereotactic radiosurgery compared with whole brain radiotherapy for resected metastatic brain disease (NCCTG N107C/CEC.3): a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 1049-1060.
- 184) Yamamoto M, Serizawa T, Shuto T, et al: Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901): a multi-institutional prospective observational study. *Lancet Oncol* 2014; 15: 387-395.
- 185) Lucas JT, Jr., Colmer HGt, White L, et al: Competing Risk Analysis of Neurologic versus Nonneurologic Death in Patients Undergoing Radiosurgical Salvage After Whole-Brain Radiation Therapy Failure: Who Actually Dies of Their Brain Metastases? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 92: 1008-1015.
- 186) Gonzalez-Martinez J, Hernandez L, Zamorano L, et al: Gamma knife radiosurgery for intracranial metastatic melanoma: a 6-year experience. *J Neurosurg* 2002; 97: 494-498.

- 187) Koc M, McGregor J, Grecula J, Bauer CJ, Gupta N, Gahbauer RA: Gamma Knife radiosurgery for intracranial metastatic melanoma: an analysis of survival and prognostic factors. *J Neurooncol* 2005; 71: 307-313.
- 188) Grob JJ, Regis J, Laurans R, et al: Radiosurgery without whole brain radiotherapy in melanoma brain metastases. Club de Cancerologie Cutanee. *Eur J Cancer* 1998; 34: 1187-1192.
- 189) Neal MT, Chan MD, Lucas JT, Jr., et al: Predictors of survival, neurologic death, local failure, and distant failure after gamma knife radiosurgery for melanoma brain metastases. *World Neurosurg* 2014; 82: 1250-1255.
- 190) Liew DN, Kano H, Kondziolka D, et al: Outcome predictors of Gamma Knife surgery for melanoma brain metastases. Clinical article. *J Neurosurg* 2011; 114: 769-779.
- 191) Mathieu D, Kondziolka D, Cooper PB, et al: Gamma knife radiosurgery in the management of malignant melanoma brain metastases. *Neurosurgery* 2007; 60: 471-481; discussion 481-472.
- 192) Radbill AE, Fiveash JF, Falkenberg ET, et al: Initial treatment of melanoma brain metastases using gamma knife radiosurgery: an evaluation of efficacy and toxicity. *Cancer* 2004; 101: 825-833.
- 193) Herfarth KK, Izwekova O, Thilmann C, et al: Linac-based radiosurgery of cerebral melanoma metastases. Analysis of 122 metastases treated in 64 patients. *Strahlenther Onkol* 2003; 179: 366-371.
- 194) Qin R, Olson A, Singh B, et al: Safety and Efficacy of Radiation Therapy in Advanced Melanoma Patients Treated With Ipilimumab. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 96: 72-77.

- 195) Tazi K, Hathaway A, Chiuzan C, Shirai K: Survival of melanoma patients with brain metastases treated with ipilimumab and stereotactic radiosurgery. *Cancer Med* 2015; 4: 1-6.
- 196) Schoenfeld JD, Mahadevan A, Floyd SR, et al: Ipilimumab and cranial radiation in metastatic melanoma patients: a case series and review. *J Immunother Cancer* 2015; 3: 50.
- 197) Murphy JB, Morton JJ: The Effect of Roentgen Rays on the Rate of Growth of Spontaneous Tumors in Mice. *J Exp Med* 1915; 22: 800-803.
- 198) Demaria S, Kawashima N, Yang AM, et al: Immune-mediated inhibition of metastases after treatment with local radiation and CTLA-4 blockade in a mouse model of breast cancer. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 728-734.
- 199) Abuodeh Y, Venkat P, Kim S: Systematic review of case reports on the abscopal effect. *Curr Probl Cancer* 2016; 40: 25-37.
- 200) Yamazaki N, Uhara H, Wada H, et al: Phase I study of pegylated interferon-alpha-2b as an adjuvant therapy in Japanese patients with malignant melanoma. *J Dermatol* 2016; 43: 1146-1153.
- 201) Eggermont AM, Suci S, Santinami M, et al: Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation alone in resected stage III melanoma: final results of EORTC 18991, a randomised phase III trial. *Lancet* 2008; 372: 117-126.
- 202) Eggermont AM, Suci S, Testori A, et al: Long-term results of the randomized phase III trial EORTC 18991 of adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation in resected stage III melanoma. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3810-3818.
- 203) Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, Smith TJ, Borden EC, Blum RH: Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *J Clin Oncol* 1996; 14: 7-17.

- 204) Kirkwood JM, Manola J, Ibrahim J, et al: A pooled analysis of eastern cooperative oncology group and intergroup trials of adjuvant high-dose interferon for melanoma. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 1670-1677.
- 205) Mocellin S, Lens MB, Pasquali S, Pilati P, Chiarion Sileni V: Interferon alpha for the adjuvant treatment of cutaneous melanoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 6: CD008955.
- 206) Hauschild A, Gogas H, Tarhini A, et al: Practical guidelines for the management of interferon-alpha-2b side effects in patients receiving adjuvant treatment for melanoma: expert opinion. *Cancer* 2008; 112: 982-994.
- 207) Eggermont AM, Suci S, Testori A, et al: Ulceration and stage are predictive of interferon efficacy in melanoma: results of the phase III adjuvant trials EORTC 18952 and EORTC 18991. *Eur J Cancer* 2012; 48: 218-225.
- 208) Maio M, Lewis K, Demidov L, et al: Adjuvant vemurafenib in resected, BRAF(V600) mutation-positive melanoma (BRIM8): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19: 510-520.
- 209) Long GV, Hauschild A, Santinami M, et al: Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med* 2017; 377: 1813-1823.
- 210) Hauschild A, Dummer R, Schadendorf D, et al: Longer Follow-Up Confirms Relapse-Free Survival Benefit With Adjuvant Dabrafenib Plus Trametinib in Patients With Resected BRAF V600-Mutant Stage III Melanoma. *J Clin Oncol* 2018: JCO1801219.
- 211) Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, et al: Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 522-530.

- 212) Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, et al: Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. *N Engl J Med* 2016; 375: 1845-1855.
- 213) Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, et al: Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med* 2018; 378: 1789-1801.
- 214) Yamamoto A, Ishihara K: Clinical study of DAV + IFN- β therapy (combination adjuvant therapy with intravenous DTIC, ACNU, and VCR, and local injection of IFN- β) for malignant melanoma. *Int J Immunotherapy* 1996; 12: 73-78.
- 215) 藤澤康弘, 大塚藤男, 日本皮膚悪性腫瘍学会皮膚癌予後統計調査委員会悪性黒色腫全国追跡調査グループ: 術後補助療法(DAVFeron、フェロン療法、フェロン維持療法)は悪性黒色腫ステージII・III患者の予後を改善するか 831例の解析. *日皮会誌* 2012; 122: 2305-2311.
- 216) Matsumoto T, Yokota K, Sawada M, et al: Postoperative DAV-IFN-beta therapy does not improve survival rates of stage II and stage III melanoma patients significantly. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27: 1514-1520.
- 217) 高田 実, 八田尚人, 竹原和彦: 悪性黒色腫の術後補助化学療法による治療関連白血病1例の報告と補助化学療法を受けた73例の追跡調査. *日皮会誌* 2000; 110: 297-300.
- 218) 紺野隆之, 日下部順子, 三浦 歩, et al: 悪性黒色腫の DAV フェロン療法中に発症した骨髄異形成症候群の2例. *臨床皮膚科* 2006; 60: 71-75.
- 219) 石原和之: Human Fibroblast Interferon (Hu IFN- β)による皮膚悪性腫瘍に対する臨床的研究 局所投与を中心とした検討. *日癌治会誌* 1983; 18: 41-53.
- 220) Aoyagi S, Hata H, Homma E, Shimizu H: Sequential local injection of low-dose interferon-beta for maintenance therapy in stage II and III melanoma: a single-institution matched case-control study. *Oncology* 2012; 82: 139-146.

- 221) Yanagi T, Hata H, Homma E, Kitamura S, Imafuku K, Shimizu H: Adjuvant therapy with low-dose interferon-beta for stage II and III melanoma: results of a retrospective analysis. *Clin Exp Dermatol* 2017; 42: 781-785.
- 222) Namikawa K, Tsutsumida A, Mizutani T, et al: Randomized phase III trial of adjuvant therapy with locoregional interferon beta versus surgery alone in stage II/III cutaneous melanoma: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG1309, J-FERON). *Jpn J Clin Oncol* 2017; 47: 664-667.
- 223) Robert C, Long GV, Brady B, et al: Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 2015; 372: 320-330.
- 224) Addeo R, Zappavigna S, Luce A, Facchini S, Caraglia M: Chemotherapy in the management of brain metastases: the emerging role of fotemustine for patients with melanoma and NSCLC. *Expert Opin Drug Saf* 2013; 12: 729-740.
- 225) Avril MF, Aamdal S, Grob JJ, et al: Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: a phase III study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1118-1125.
- 226) Guida M, Tommasi S, Strippoli S, et al: The search for a melanoma-tailored chemotherapy in the new era of personalized therapy: a phase II study of chemo-modulating temozolomide followed by fotemustine and a cooperative study of GOIM (Gruppo Oncologico Italia Meridionale). *BMC Cancer* 2018; 18: 552.
- 227) Grob JJ, Amonkar MM, Martin-Algarra S, et al: Patient perception of the benefit of a BRAF inhibitor in metastatic melanoma: quality-of-life analyses of the BREAK-3 study comparing dabrafenib with dacarbazine. *Ann Oncol* 2014; 25: 1428-1436.
- 228) Davies H, Bignell GR, Cox C, et al: Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002; 417: 949-954.

- 229) Sakaizawa K, Ashida A, Uchiyama A, et al: Clinical characteristics associated with BRAF, NRAS and KIT mutations in Japanese melanoma patients. *J Dermatol Sci* 2015; 80: 33-37.
- 230) Cocconi G, Bella M, Calabresi F, et al: Treatment of metastatic malignant melanoma with dacarbazine plus tamoxifen. *N Engl J Med* 1992; 327: 516-523.
- 231) Del Prete SA, Maurer LH, O'Donnell J, Forcier RJ, LeMarbre P: Combination chemotherapy with cisplatin, carmustine, dacarbazine, and tamoxifen in metastatic melanoma. *Cancer Treat Rep* 1984; 68: 1403-1405.
- 232) Chiarion Sileni V, Nortilli R, Aversa SM, et al: Phase II randomized study of dacarbazine, carmustine, cisplatin and tamoxifen versus dacarbazine alone in advanced melanoma patients. *Melanoma Res* 2001; 11: 189-196.
- 233) Chapman PB, Einhorn LH, Meyers ML, et al: Phase III multicenter randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2745-2751.
- 234) 宇原 久, 斎田俊明: 進行期悪性黒色腫に対する dacarbazine, nimustine, cisplatin, tamoxifen 併用療法 (DAC-Tam 療法: cisplatin1 回投与法) の治療成績. *皮膚会誌* 2000; 110: 979-982.
- 235) Flaherty KT, Lee SJ, Zhao F, et al: Phase III trial of carboplatin and paclitaxel with or without sorafenib in metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2013; 31: 373-379.
- 236) Kim KB, Sosman JA, Fruehauf JP, et al: BEAM: a randomized phase II study evaluating the activity of bevacizumab in combination with carboplatin plus paclitaxel in patients with previously untreated advanced melanoma. *J Clin Oncol* 2012; 30: 34-41.
- 237) Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al: Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011; 364: 2507-2516.

- 238) McArthur GA, Chapman PB, Robert C, et al: Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF(V600E) and BRAF(V600K) mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. *Lancet Oncol* 2014; 15: 323-332.
- 239) Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, et al: Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 380: 358-365.
- 240) Long GV, Flaherty KT, Stroyakovskiy D, et al: Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study. *Ann Oncol* 2017; 28: 1631-1639.
- 241) Schadendorf D, Long GV, Stroiakovski D, et al: Three-year pooled analysis of factors associated with clinical outcomes across dabrafenib and trametinib combination therapy phase 3 randomised trials. *Eur J Cancer* 2017; 82: 45-55.
- 242) Ascierto PA, McArthur GA, Dreno B, et al: Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF(V600)-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 1248-1260.
- 243) Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, et al: Overall survival in patients with BRAF-mutant melanoma receiving encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19: 1315-1327.
- 244) Yamazaki N, Tsutsumida A, Takahashi A, et al: Phase 1/2 study assessing the safety and efficacy of dabrafenib and trametinib combination therapy in Japanese patients with BRAF V600 mutation-positive advanced cutaneous melanoma. *J Dermatol* 2018; 45: 397-407.

- 245) Davies MA, Saiag P, Robert C, et al: Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF(V600)-mutant melanoma brain metastases (COMBI-MB): a multicentre, multicohort, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 863-873.
- 246) Tawbi HA, Forsyth PA, Algazi A, et al: Combined Nivolumab and Ipilimumab in Melanoma Metastatic to the Brain. *N Engl J Med* 2018; 379: 722-730.
- 247) Fife KM, Colman MH, Stevens GN, et al: Determinants of outcome in melanoma patients with cerebral metastases. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1293-1300.
- 248) Sampson JH, Carter JH, Jr., Friedman AH, Seigler HF: Demographics, prognosis, and therapy in 702 patients with brain metastases from malignant melanoma. *J Neurosurg* 1998; 88: 11-20.
- 249) Mendez IM, Del Maestro RF: Cerebral metastases from malignant melanoma. *Can J Neurol Sci* 1988; 15: 119-123.
- 250) Namikawa K, Kiyohara Y, Takenouchi T, et al: Efficacy and safety of nivolumab in combination with ipilimumab in Japanese patients with advanced melanoma: An open-label, single-arm, multicentre phase II study. *Eur J Cancer* 2018; 105: 114-126.
- 251) Yamazaki N, Kiyohara Y, Uhara H, et al: Efficacy and safety of nivolumab in Japanese patients with previously untreated advanced melanoma: A phase II study. *Cancer Sci* 2017; 108: 1223-1230.
- 252) Yamazaki N, Takenouchi T, Fujimoto M, et al: Phase 1b study of pembrolizumab (MK-3475; anti-PD-1 monoclonal antibody) in Japanese patients with advanced melanoma (KEYNOTE-041). *Cancer Chemother Pharmacol* 2017; 79: 651-660.
- 253) Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al: Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011; 364: 2517-2526.
- 254) Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al: Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363: 711-723.

- 255) Ascierto PA, Del Vecchio M, Robert C, et al: Ipilimumab 10 mg/kg versus ipilimumab 3 mg/kg in patients with unresectable or metastatic melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 611-622.
- 256) 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.
- 257) Robert C, Schachter J, Long GV, et al: Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2015; 372: 2521-2532.
- 258) Weber JS, Gibney G, Sullivan RJ, et al: Sequential administration of nivolumab and ipilimumab with a planned switch in patients with advanced melanoma (CheckMate 064): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 943-955.
- 259) Zimmer L, Apuri S, Eroglu Z, et al: Ipilimumab alone or in combination with nivolumab after progression on anti-PD-1 therapy in advanced melanoma. *Eur J Cancer* 2017; 75: 47-55.
- 260) Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al: Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;
- 261) D'Angelo SP, Larkin J, Sosman JA, et al: Efficacy and Safety of Nivolumab Alone or in Combination With Ipilimumab in Patients With Mucosal Melanoma: A Pooled Analysis. *J Clin Oncol* 2017; 35: 226-235.
- 262) Long GV, Atkinson V, Lo S, et al: Combination nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone in melanoma brain metastases: a multicentre randomised phase 2 study. *Lancet Oncol* 2018; 19: 672-681.
- 263) Blank CU, Rozeman EA, Fanchi LF, et al: Neoadjuvant versus adjuvant ipilimumab plus nivolumab in macroscopic stage III melanoma. *Nat Med* 2018; 24: 1655-1661.

- 264) Margolin K, Ernstoff MS, Hamid O, et al: Ipilimumab in patients with melanoma and brain metastases: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 459-465.
- 265) Le DT, Durham JN, Smith KN, et al: Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017; 357: 409-413.
- 266) Sunshine J, Taube JM: PD-1/PD-L1 inhibitors. *Curr Opin Pharmacol* 2015; 23: 32-38.
- 267) Tumeh PC, Harview CL, Yearley JH, et al: PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance. *Nature* 2014; 515: 568-571.
- 268) Robert C, Ribas A, Hamid O, et al: Durable Complete Response After Discontinuation of Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol* 2018; 36: 1668-1674.
- 269) Joseph RW, Elassaiss-Schaap J, Kefford R, et al: Baseline Tumor Size Is an Independent Prognostic Factor for Overall Survival in Patients with Melanoma Treated with Pembrolizumab. *Clin Cancer Res* 2018;
- 270) Prieto PA, Yang JC, Sherry RM, et al: CTLA-4 blockade with ipilimumab: long-term follow-up of 177 patients with metastatic melanoma. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 2039-2047.
- 271) Zaretsky JM, Garcia-Diaz A, Shin DS, et al: Mutations Associated with Acquired Resistance to PD-1 Blockade in Melanoma. *N Engl J Med* 2016; 375: 819-829.
- 272) Sade-Feldman M, Jiao YJ, Chen JH, et al: Resistance to checkpoint blockade therapy through inactivation of antigen presentation. *Nat Commun* 2017; 8: 1136.
- 273) Sznol M, Ferrucci PF, Hogg D, et al: Pooled Analysis Safety Profile of Nivolumab and Ipilimumab Combination Therapy in Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol* 2017; 35: 3815-3822.

- 274) Ryder M, Callahan M, Postow MA, Wolchok J, Fagin JA: Endocrine-related adverse events following ipilimumab in patients with advanced melanoma: a comprehensive retrospective review from a single institution. *Endocr Relat Cancer* 2014; 21: 371-381.
- 275) Horvat TZ, Adel NG, Dang TO, et al: Immune-Related Adverse Events, Need for Systemic Immunosuppression, and Effects on Survival and Time to Treatment Failure in Patients With Melanoma Treated With Ipilimumab at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. *J Clin Oncol* 2015; 33: 3193-3198.
- 276) Freeman-Keller M, Kim Y, Cronin H, Richards A, Gibney G, Weber JS: Nivolumab in Resected and Unresectable Metastatic Melanoma: Characteristics of Immune-Related Adverse Events and Association with Outcomes. *Clin Cancer Res* 2016; 22: 886-894.
- 277) Nakamura Y, Tanaka R, Asami Y, et al: Correlation between vitiligo occurrence and clinical benefit in advanced melanoma patients treated with nivolumab: A multi-institutional retrospective study. *J Dermatol* 2017; 44: 117-122.