

悪性黒色腫の化学療法ガイドライン

悪性黒色腫に対する抗がん剤の 適正使用ガイドライン (試案)

齋田 俊明* 宇原 久*

Proposition of Guidelines for Chemotherapy of Malignant Melanoma Based on the Data Obtained from Relevant Literatures

Toshiaki Saida, Hisashi Uhara

Department of Dermatology, Shinshu University School of Medicine

As members of the expert committee of the Japan Society of Clinical Oncology for the proposition of guidelines for cancer chemotherapy, we collected and evaluated relevant literatures of chemotherapy of malignant melanoma. Each literature was critically evaluated using an evaluation form and quality of evidence of each study was classified into 4 grades. Summing up all the available information, recommendation statements were described on several issues concerning chemotherapy of malignant melanoma, and strength of each recommendation was evaluated using standardized criteria. Critical response from readers to this paper is welcomed. [*Skin Cancer (Japan)* 2001; 16: 158-169]

Key words : Malignant melanoma, Chemotherapy, Guidelines, Evidence-based medicine

はじめに

この数年来、臨床医学において科学的根拠に基づく診療行為の遂行が強く求められるように

なった。このことと軌を一にして本邦でも“evidence-based medicine (EBM)”という用語と概念が広く流布するに至った。インターネットなどによる情報収集が容易になったことも、このような診療の推進に大きく寄与している。Cochran 計画を使いこなして治療方針決定の参考にする医師が増えつつあることも同じ動向の

* 信州大学皮膚科学教室

ものといえる。

悪性腫瘍の化学療法に関しては、欧米で標準的とされているレジメンが本邦では保険適応や薬価の関係で使用できないことが少なくない。このことは本邦の臨床腫瘍医にとって、そしてまた悪性腫瘍患者自身にとって切実な問題である。このような状況のもとに、日本癌治療学会と日本臨床腫瘍研究会が厚生労働省の委託を受けて「抗がん剤適正使用ガイドライン作成委員会」を合同で発足させた(表1)。この委員会の目的は、各分野の専門家が国際的視野で文献を渉猟、調査し、各悪性腫瘍の抗がん剤による治療の現況を把握すること、そして各レジメンのエビデンスの質を評価し、勧告の強さを明らかにすることである。われわれは皮膚科分野を担当するように要請され、この委員会に参画した。

本委員会は平成11年12月の中間報告会を経

て、各委員によってそれぞれの分野の報告書(試案)がまとめられ、平成13年3月に有吉委員長へ提出された。われわれは悪性黒色腫と皮膚有棘細胞癌について試案を作成した。

有吉委員長からは、各試案を国内の専門誌に発表し、専門家の意見や批判を広く求めるよう要請がなされた。その趣旨の通りに、われわれが作成、提出した悪性黒色腫の化学療法に関する試案をここに報告する。また、皮膚有棘細胞癌の化学療法に関しては別に続編として報告する¹⁾。本試案につき忌憚のないご意見、ご批判を是非お寄せいただきたい。それらを参考にし、改訂を加え、より完成度の高いものになりたいと考えている。

エビデンスの質と勧告のグレード

本ガイドライン作成委員会は、主として進行

表1. 抗がん剤適正使用ガイドライン作成委員会

委員長	有吉 寛* (県立愛知病院院長)
委員	赤座英之 (筑波大泌尿器科)
委員	荒井保明** (愛知県がんセンター放射線診断部)
委員	生塩之敬 (熊本大脳神経外科)
委員	上田龍三* (名古屋市大第二内科)
委員	大橋増雄* (東京大健康科学生物統計)
委員	落合和徳* (東京慈恵医大産婦人科)
委員	西條長宏* (国立がんセンター内科)
委員	斎田俊明 (信州大皮膚科)
委員	佐々木常雄* (都立駒込病院化学療法科)
委員	高島成光* (国立病院四国がんセンター外科)
委員	中馬広一 (国立病院九州がんセンター骨軟部外科)
委員	鶴尾 隆* (東京大分子細胞生物学研分子生物活性研究部)
委員	峠 哲也 (広島大原爆放射能医学研腫瘍外科)
委員	新部英男 (群馬大放射線医学)
委員	平田公一 (札幌医大第一外科)
委員	福岡正博* (近畿大第四内科)

*がん治療学会と臨床腫瘍研究会の双方の委員を兼務

**臨床腫瘍研究会の委員

期の悪性腫瘍に対する化学療法の役割，対象，安全性，投与期間などにつき国内外の文献を網羅的に検索，調査した。また secondline の化学療法についても検索した。収集した各文献をEBMの手順に則った一定の形式の「エビデンス調査票」(図1)にまとめ，エビデンスとして

の質の高さを解析した。エビデンスの質の評価には表2の基準を用いた。このようにして評価した複数の文献を総合的に検討したうえで，各論点に関する「勧告」(これを本稿では太字で記載した)を作成，記述し，その「勧告のグレード」を表3の基準によって判定した。なお，本

No. _____

Evidence Table for Development of Guideline of Cancer Chemotherapy

タイトル: _____

筆頭著者名: _____

雑誌名/教科書名: _____

キーワード: _____

登録期間/追跡期間: 登録期間: _____ 追跡期間: _____

研究デザイン: A, B, およびC について該当するものに○印をして下さい

A-1 ランダム化試験	B-1 metaanalysis	C-1 1st 治療
A-2 非ランダム化試験	B-2 Prospective	C-2 2nd 治療
A-3 コホート試験	B-3 Retrospective	C-3 3rd 治療
A-4 症例対照試験		C-4 補助療法
A-5 症例報告		

研究対象: (A) がん患者 (がん種 _____) (B) 非がん患者 (C) その他

登録規定/除外規定の記載 登録規定: 有り 無し 除外規定: 有り 無し

対象者数 (各群別): _____

研究グループ名: (グループ研究の場合) _____

代表研究施設名 (単独または複数施設研究の場合): _____

研究対象となった治療法: _____

エビデンスレベル: _____

用いた統計学的手法: _____

結果: _____

考察のポイント: _____

結語: _____

Quality of Evidence: _____

Strength of Recommendation: _____

記載者: _____ 施設名: _____

図1. 抗がん剤適正使用ガイドライン作成のためのエビデンス調査票

表2. エビデンスの質の評価基準

I: 無作為化比較試験のメタアナリシスのエビデンス、または複数の無作為化比較試験のエビデンス
II: 少なくとも一つの無作為化比較試験のエビデンス、または複数の良くデザインされた非無作為化試験のエビデンス
III: 少なくとも一つの他のタイプの良くデザインされた準実験的研究のエビデンス、または比較研究、相関研究、症例比較研究など良くデザインされた非実験的記述的研究による
IV: 専門家委員会の報告や意見、あるいは権威者の臨床経験

表3. 勧告のグレードの基準

A: タイプIのエビデンスがあるか、またはタイプII、III、IVに属する複数の研究から一貫した調査結果が入手できる。
B: タイプII、III、IVのエビデンスがあり、調査結果は既して一貫している（本邦の治験成績によるエビデンスはこの勧告に属する）
C: タイプII、III、IVのエビデンスがあり、調査結果が一貫していない。
D: 体系的な実験的エビデンスがほとんど、または全くない。

表4. 薬剤の略語一覧表

略語: 一般名 (代表的な商品名)
ACNU: nimustine (ニドラン)
BCNU: carmustine (本邦未発売)
BLM: bleomycin (ブレオ)
CCNU: lomustine (本邦未発売)
CDDP: cisplatin (ランダ)
DTIC: dacarbazine (ダカルバジン注)
FTM: fotemustine (本邦未発売)
IFN- α : interferon- α
IFN- β : interferon- β
IL-2: interleukin-2
PTX: paclitaxel (タキソール)
TAM: tamoxifen (ノルバデックス)
TMZ: temozolomide (本邦未発売)
VBL: vinblastine (エクザール)
VCR: vincristine (オンコピン)
VDS: vindesine (フィルデシン)

文中では薬剤を表4に示す略語にて表記した。また各レジメンの内容の詳細は論文末尾に註記としてまとめて記載した。

悪性黒色腫の化学療法

1. 化学療法の役割

進行期悪性黒色腫患者に対し生存期間の有意な延長が期待できる抗がん剤による標準的化学療法は現時点では確立されていない。

<エビデンスの質: I>

<勧告のグレード: A>

悪性黒色腫は抗がん剤にきわめて低感受性であり、単剤あるいは併用により有意に生存期間を延長できる抗がん剤は現時点では存在しない²¹⁻³¹。DTICが単剤で悪性黒色腫に対しもつとも有効とされる薬剤だが、これによる長期生存例は1%程度に過ぎない⁶¹。

2. 化学療法レジメンと安全性

単剤の化学療法:

1) DTIC (註1)

2) TMZ (註2)

悪性黒色腫に対してもっとも活性を有する抗がん剤はDTICであるが、これによって長期生存がえられることは例外的に稀である⁶⁾。最近、開発されたDTICの誘導体であるTMZはDTICに比べ、生存期間、QOLなどで有意に優れている⁷⁾。

<エビデンスの質：I>

<勧告のグレード：A>

悪性黒色腫に対する各種抗がん剤単剤での奏効率は10~20%で、完全寛解(CR)はごく稀であることが欧米での多数例での治験から明らかにされている^{2)~5)}。その中で標準的な薬剤とされているのがDTICで、15~20%の奏効率を示す。しかし、完全寛解率は5%未満で、長期生存は1%程度と稀である⁶⁾。DTICの安全性に関しては血液毒性以外に、かなり強い嘔気・嘔吐を生じ、肝障害も時にみられる。

TMZはごく最近開発された経口投与可能なDTICの誘導体であり、奏効率では有意差はみられないが(TMZ 13.5%; DTIC 12.1%)、無進展生存期間 progression-free survivalの中央値がDTICに比べ有意に長く(TMZ 1.9ヵ月; DTIC 1.5ヵ月; p=0.012)、またQOL(quality of life)の点でも勝ることが明らかにされている(12週後のQOLの低下: TMZ 18%; DTIC 42%)⁷⁾。治療後の中枢神経系における転移の発現率もDTICより有意に低い(TMZ 10.5%; DTIC 38%)⁸⁾。主な有害反応は血液毒性や嘔気・嘔吐である。

CDDPも悪性黒色腫に比較的活性を有する薬剤だが、DTICに勝るものではない²⁾。近年開発されたFTM⁹⁾やPTX¹⁰⁾も効果が期待されたが、DTICを凌駕する成績はえられなかった。

併用化学療法:

- 1) DTIC/CDDP/VBL または VDS (註3、4)
- 2) BLM/CCNU/VCR/DTIC (註5)
- 3) DTIC/ACNU/VCR (註6)
- 4) DTIC/BCNU/CDDP/TAM (註7)

種々の併用療法が試みられてきたが、生存期間に関し、無作為化比較試験でDTIC単剤に有意に勝るレジメンは存在しない^{2)~5)}。

<エビデンスの質：I>

<勧告のグレード：A>

悪性黒色腫は単剤に抵抗性であるため、種々の併用化学療法が試みられてきた。単施設での第II相試験で有効性が示唆されたレジメンは多いが、その後の無作為化比較試験でDTIC単剤に対し有意に優れることが確認されたものは存在しない^{2)~5)11)}。上記の併用療法にて30%前後の奏効率がえられるが、生存期間の有意な延長は望めない。

この中で近年もっとも注目されたレジメンがTAMを併用するDTIC/BCNU/CDDP/TAMであり、Dartmouth regimenあるいはBCDTと呼ばれる¹²⁾。8件の第II相試験をあわせた384人の患者において奏効率44%、完全寛解率14%という成績がえられている¹³⁾。TAM併用の意義が注目されたが、TAMとプラシーボを用いる無作為化二重盲検試験にて奏効率に有意差は見出されなかった(TAM群30%; プラシーボ群21%; p=0.187)¹⁴⁾。さらにその後、Dartmouth regimenとDTIC単剤を比較する無作為化試験が行われ、奏効率(Dartmouth regimen群18.5%; DTIC群10.2%)ならびに生存期間に有意差は認められなかった¹⁵⁾。

DTIC/ACNU/VCR(DAV)は本邦ではIFN- β との併用で術後補助療法として頻用されているが、これについては後述する。

実地医療で施行可能なレジメン:

DTIC/ACNU/CDDP/TAM (註8)

<エビデンスの質：II>

<勧告のグレード：B>

本邦の厚生省がん研究助成金メラノーマ班会議がDartmouth regimenのBCNUをACNUに置き換えたDAC-Tam療法というレジメンを作成し、第II相試験を施行した。評価可能21例中、部分寛解(PR)が6例(奏効率28.6%)みられ、奏効期間の中央値は4ヵ月であった¹⁶⁾。過去

6ヵ月以内に化学療法施行歴のない患者に限ると46% (6/13例)の奏効率となる。肝転移の消失例もみられた。なお、CDDPを3日間に分割投与する変法¹⁷⁾でもほぼ同等の効果がえられる。班会議でのCDDP3日間分割法の最新データによれば、34例中CR1例、PR8例で奏効率は26.5%となっている。DAC-Tam療法は本邦で進行期悪性黒色腫に対し現時点で実施可能なほとんど唯一の併用化学療法といえる。ただし、高度の骨髄抑制、とくに血小板減少を生じることがあるので、注意を要する。

生物化学療法：

- 1) CDDP+IFN- α /IL-2 (註9)
- 2) DTIC/BCNU/CDDP/TAM+IFN- α /IL-2 (註10)
- 3) DTIC/CDDP/VBL+IFN- α /IL-2 (註11)

化学療法に引き続き、または同時にIFN- α とIL-2を投与するレジメンであり、高い奏効率が報告され、長期生存例もみられる。しかし、無作為化比較試験ではこのような治療法の効果を否定するものと、肯定するものがあり、最終結論は出ていない。

<エビデンスの質：I>

<勧告のグレード：B>

化学療法剤の投与に引き続いてIFN- α とIL-2を投与する方法 (sequential biochemotherapy) にて50%前後の高い奏効率がえられ、完全寛解率も10~30%以上と高く、しかも長期生存率が5~10%みられるとして注目されている¹⁸⁾¹⁹⁾。抗がん剤とIFN- α /IL-2を同時に投与してもほぼ同等の効果がえられるが (concurrent biochemotherapy)²⁰⁾、IFN- α /IL-2を抗がん剤に先行して投与すると効果が落ちる²¹⁾。代表的な報告がRichardらのDartmouth regimen (DTIC/BCNU/CDDP/TAM) にIFN- α とIL-2を組み合わせるもので、83例で奏効率55%、完全寛解率14%、4年生存率10%という優れた成績がえられている¹⁹⁾。Grade4の有害反応はみられなかったが、興味深いことに45%の者に脱色素斑が出現し、とくに長期生存者に多

くみられたという。このことは患者に色素細胞を認識し、傷害するT細胞 (CTL) が誘導された可能性を示している。EORTCのKeilholzらはsequential biochemotherapyを実施した患者の血中にチロシナーゼなどを認識するCTLが誘導されたと報告している²²⁾。

上記と関連して、IL-2とIFN- α が単独でどの程度の効果を示すかが問題になる。いずれも単独では15%前後の奏効率であり²³⁾、両者の併用で20%程度の奏効率と報告されている。なお、IL-2の奏効例では長期生存する割合が高いことが知られている。

sequential biochemotherapyの無作為化比較試験は3つの報告がある。Dartmouth regimenのみの群とこれにIFN- α とIL-2を組み合わせた群を比較したJohnstonらのデータでは奏効率 (Dartmouth regimen群27%; sequential biochemotherapy群23%) にも、奏効期間 (Dartmouth regimen群2.5ヵ月; sequential biochemotherapy群2.8ヵ月) にも有意差はみられず、有害反応はsequential biochemotherapy群で強くみられている²⁴⁾。RosenbergらはCDDP/DTIC/TAM群とこれにIFN- α とIL-2を組み合わせたsequential biochemotherapy群を比較したが、奏効率 (CDDP/DTIC/TAM群27%; sequential biochemotherapy群44% : p=0.071) にも生存期間の中央値 (CDDP/DTIC/TAM群15.8ヵ月; sequential biochemotherapy群10.7ヵ月 : p=0.052) にも有意差を認めえなかった²⁵⁾。

これに対し、Etonらは最近、DTIC/CDDP/VBL群とこれにIFN- α とIL-2を組み合わせた群を比較する第Ⅲ相無作為化比較試験の結果を報告し、奏効率 (DTIC/CDDP/VBL群25%; sequential biochemotherapy群48% : p=0.001) においても奏効期間 (DTIC/CDDP/VBL群2.4ヵ月; sequential biochemotherapy群4.6ヵ月 : p=0.0007) においてもsequential biochemotherapy群が有意に勝っていたと報告している²⁶⁾。このような治療法の有用性と意義

についてはまだ最終的な結論は出ていない段階といえる。

sequential biochemotherapy の安全性については、IFN- α と IL-2 の投与量にもよるが、奏効しているレジメンの多くは高用量投与のものが多く、高度の骨髄抑制や低血圧、熱発などの有害反応を生じる²⁹⁾。なお、本邦では IFN- α と IL-2 が悪性黒色腫に保険上非適応であり、薬価も高いため、上述のような sequential biochemotherapy を施行することは困難な状況にある。

2. 化学療法の期間

薬物有害反応が許容範囲内であり、患者の同意がえられれば、増悪が認められない間は同じ化学療法を続ける。

<エビデンスの質：IV>

<勧告のグレード：D>

進行期悪性黒色腫のがん化学療法（生物化学療法も含む）をどこまで継続すべきかについてのエビデンスはない。しかし、きわめて低感受性の腫瘍であるので、stable disease の状態が続く場合でも治療継続の意味はありうると思われる。なお、IL-2 単剤に関しては米国 NCI からの報告があり、350 症例の解析により 2 コースで反応しない場合は、以後の効果は期待できないことが示されている²⁹⁾。このことは、sequential biochemotherapy の施行に際しても参考になるかもしれない。

3. 患者選択

患者選択に当たっては、年齢、転移臓器の種類と数、performance status (PS)、血清 LDH 値などを考慮する。

<エビデンスの質：II>

<勧告のグレード：B>

進行期悪性黒色腫の化学療法（生物化学療法を含む）の奏効率は転移臓器の種類と数、患者の年齢と PS、血清 LDH 値などの影響を強く受けることが明らかにされている^{29)~30)}。皮膚・皮下転移、リンパ節転移、肺転移はよく反応し、総腫瘍量が少ないほど奏効しやすい。一般に

ECOG の PS が 2 以下の者が適応と考えられ、できれば 0, 1 程度までの者が望ましい。高齢者ではしばしば合併症や薬剤耐量の問題を生じる。LDH 値も重要な因子であり、これが異常高値を示す者は化学療法への反応が悪い。

4. second line の化学療法

進行期悪性黒色腫の second line の化学療法は存在しないが、以下のようなレジメンを用いた報告がある。

1) DTIC/CDDP/IFN- α /IL-2 (註 12)

2) PTX (註 13)

<エビデンスの質：III>

<勧告のグレード：C>

本邦で実施可能な DAC-Tam 療法に反応しない場合、あるいはその施行後に再発してきた場合に使用できる second line のレジメンは現時点では存在しない。上記 (註 12) の biochemotherapy を最進行期の悪性黒色腫 42 例に施行し、奏効率 24% がえられ (いずれも部分寛解)、stable disease も 50% みられたとする報告があり (脳転移には放射線療法を併用)、IFN- α /IL-2 の使用が可能な場合には試みる価値があるかもしれない³¹⁾。また、PTX を second line の治療薬として用い、13% の奏効率がえられたとする報告がみられる³²⁾。

5. 術後補助療法

IFN- α 長期間投与が術後の再発防止と生存期間の延長に役立つ (註 14)。

<エビデンスの質：I または II>

<勧告のグレード：A または B>

T4 (tumor thickness > 4mm) と N1 の悪性黒色腫患者において根治術後に IFN- α を大量長期間投与 (1 日 2000 万単位静注、5 日/週、4 週間。その後、1000 万単位皮下注、週 3 回、11 ヶ月間) すると、対照群 (無処置) に比べ overall survival (3.8 年対 2.8 年: $p=0.0237$) と relapse-free survival ($p=0.0023$) が有意に延長し、無病生存期間の中央値 (1.7 年対 1 年) と 5 年生存率 (46% 対 37%) にも有意差がみられたとする無作為化比較試験が米国から報告され

た。FDA もこの補助療法を承認したが³⁹⁾、その後の追試では、無再発5年生存率には有意差が認められたが(44%対35%)、overall survivalには有意差が検出されなかったという³⁹⁾。エビデンスとしてはさらに詰めが必要と思われる。

tumor thickness 1.5mm以上の悪性黒色腫の根治術後に比較的低用量のIFN- α を長期間投与する無作為化比較試験がオーストリア(3週間連日300万単位を皮下注後、1年以上にわたり週3回300万単位を皮下注)³⁹⁾とフランス(1回300万単位を週3回、18ヵ月間継続)³⁹⁾で行われ、いずれも予後の有意な改善が認められている。しかし、WHO研究グループがN1(径3cm以下の所属リンパ節転移)の根治的郭清後にIFN- α 300万単位を週3回、3年間にわたって投与した無作為化比較試験では、投与継続中は生存曲線に10~12%の上昇がみられたが、投与終了から1年後には有意差が消失している³⁹⁾。本邦で実施可能な術後補助療法としてDTIC/ACNU/VCR/IFN- β (DAV-Feron)療法がある(註15)。

<エビデンスの質：IIまたはIII>

<勧告のグレード：BまたはC>

本邦で術後補助療法として頻用されているレジメンである。病期II、IIIの根治術後にDTIC/ACNU/VCRの3者併用化学療法を施行すると同時に、IFN- β を原発巣の術創部に皮内注射するもので、4-6週間隔で病期IIには2-3コース、病期IIIには5-6コース施行する。historical controlに対し、病期IIIで5年生存率に有意差が認められている(65.1%対46.2%)³⁹⁾。この術後補助療法は無作為化比較試験で有用性が確認されたものではなく、エビデンスの質は高いとはいえない。しかし、局注されたIFN- β が主としてリンパ行性に所属リンパ節に移行することから³⁹⁾、所属リンパ節転移やin transit転移の抑制には意味のある補助療法と考えられる。ただし、最近、この術後補助療法の施行後にDTICあるいはACNUに起因すると疑われる二次発癌症例(急性骨髄性白血病、骨髄異形成

症候群)が数例報告されたので、注意を要する⁴⁰⁾。高齢者などではIFN- β の局注のみとするような選択肢も考慮すべきかもしれない。

6. 免疫療法

悪性黒色腫には免疫療法が有望視されており、臨床研究も進められているが、なお実験段階のものである。

<エビデンスの質：IIまたはIII>

<勧告のグレード：BまたはC>

悪性黒色腫では細胞傷害性T細胞(CTL)に認識される多数の抗原が同定され、そのHLA-class I拘束性と認識されるエピトープも明らかにされている。患者末梢血からえた樹状細胞をこれらの抗原ペプチドや自家腫瘍融解液などで刺激して戻す方法⁴¹⁾やHLA分子への結合能を高めた改変ペプチドを用いる免疫療法⁴²⁾などにて臨床効果がえられたとする報告もみられる。将来的には有力な治療手段の一つになる可能性があるが、黒色腫細胞からはしばしば抗原分子やHLA分子の発現が消失し、CTLからエスケープするという問題も生じる。これらの点も含めて、今後なお解決すべき課題が少なくない。

おわりに

以上、悪性黒色腫の化学療法を中心に、主として2000年末までの文献に基づき、適正使用のためのガイドライン試案を作成、記述した。当然のことながら、このガイドラインは治療法の進歩に伴って、今後も適宜に改訂されるべきものである。

謝 辞

本論文は厚生労働省から委託された「抗がん剤適正使用ガイドライン作成委員会」における研究成果をまとめたものであり、同省より研究費の補助を受けた。