

マルホ皮膚科セミナー

2018年6月21日放送

「第68回日本皮膚科学会中部支部学術大会 ②

教育講演4 メラノーマの転移：進化するパラダイム」

岡田整形外科・皮膚科・眼科
高田 実

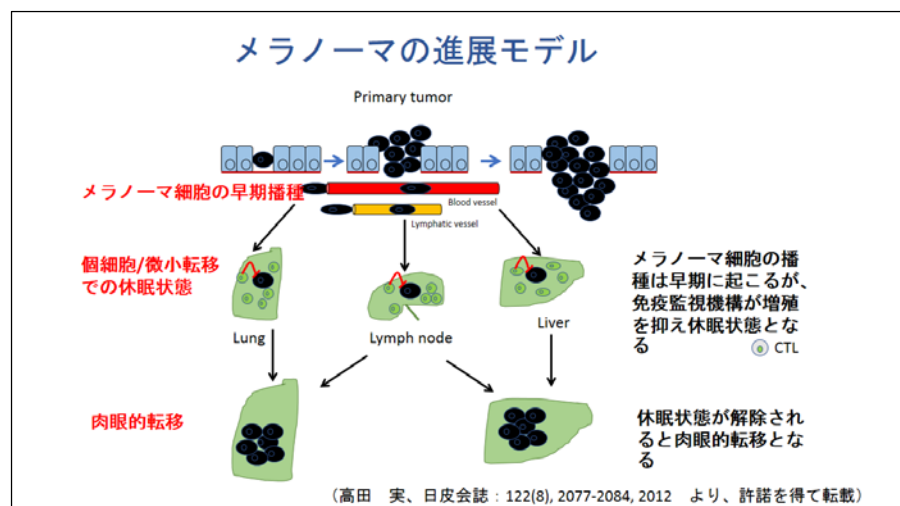
本日はメラノーマの転移進展モデルに関する最近の研究成果を紹介し、それに基づいてメラノーマの治療戦略、特に手術療法について考えてみたいと思います。

メラノーマの転移はどのように起こるのか？

1) 段階的進展モデルと並行進展モデル

メラノーマは原発腫瘍の厚さが厚いほど、また領域リンパ節に転移を生じると予後が悪くなります。このことから原発腫瘍の発育に伴ってリンパ節への転移を来す悪性のクローンが生まれ、さらにリンパ節転移から腫瘍細胞の全身への播種が起こるといった段階的な進展モデルが考えられます。

可能な限り早期に原発腫瘍を切除することや、領域リンパ節の廓清はこの段階的進展モデルに基づいています。しかし、数多くの臨床試験で予防的リンパ節廓清による生存率の改善が認められないことや、Stage I, IIの早期から末梢血にメラノーマ細胞が検出されるという臨床



的事実は、この段階的進展モデルでは説明できません。メラノーマの自然発生と転移を来すマウスのモデルでは、リンパ節や全身の諸臓器の転移は原発腫瘍の発育過程の早期に生まれた複数の腫瘍細胞クローンからそれぞれ独立して並行的に生じていることが明らかにされています。また、同一のメラノーマ患者から得られた原発腫瘍と転移腫瘍の遺伝子変異を次世代シーケンサーにより詳細に解析した最近の研究でも、この並行的進展モデルを支持する成績が得られています。

2) メラノーマの休眠状態

メラノーマでは術後 10 年以上経過してからの再発が時に見られます。このことは、メラノーマの発がんの早期に全身に播種した腫瘍細胞が年余にわたり休眠状態にあることを示唆します。一方、臓器移植が盛んな欧米ではメラノーマの既往のあるドナーから腎臓や肝臓などの臓器の提供を受けた患者にしばしばメラノーマが発生することが知られています。その発生率は 74% と極めて高率で、メラノーマの術後、実に 32 年を経過したドナーからの移植でメラノーマが発生した症例も報告されています。メラノーマの休眠状態の維持には細胞障害性 T 細胞が重要な役割を演じていることが示唆されていますので、このような移植患者におけるメラノーマの発生は、移植後の強力な免疫抑制治療によりドナーの移植片に潜在していたメラノーマ細胞の休眠が解除されるためと考えられます。このことから、欧米ではメラノーマの既往がある人は臓器移植のドナーになることを禁じられています。

3) Tumor self-seeding の概念

もうひとつ、がんの転移に関する新しい考え方として Tumor self-seeding という概念があります。従来、原発腫瘍の発育から転移に至る過程は直線的な一方向性の現象と考えられてきました。しかし、近年、メラノーマを含む複数のがんで、原発腫瘍や転移腫瘍から血液中に流れ込んだがん細胞がそれぞれの腫瘍に再灌流して血管新生やがん間質のリクルートを誘導し、その浸潤や増殖を助けていることが明らかにされています。このようにがんの転移進展は原発腫瘍から転移への一方向性の現象ではなく、両者が複雑に絡み合った多方向性のプロセスと考えられます。

これまでのお話から、メラノーマは早期からがん細胞の播種が起こる全身病であることがご理解いただけたかと思います。即ち、臨床的に転移が検出されない Stage 1, 2 の早期であってもメラノーマ細胞はリンパ節や遠隔臓器に既に播種し、その多くは休眠状態にあると考えられます。領域リンパ節にはリンパ管を介して繰り返しメラノーマ細胞が流入するので、多くの場合最も早く臨床的に転移が明らかになります。さらに、遠隔臓器に転移が出現した Stage 4 では血流を介して原発腫瘍や転移腫瘍からメラノーマ細胞の seeding が起こり、これらの腫瘍はより複雑なクローン進化を遂げます。従って、stage ごとにこのようなメラノーマの進展過程を考慮した治療戦略が必要です。

並行進展モデルからみたメラノーマの治療

1) Stage 1, 2 の手術

Stage 1, 2 の早期からメラノーマ細胞がすでに全身に播種しているとする、そもそも原発腫瘍の切除は意味があるのでしょうか？この疑問に対する答えを出すことは困難ですが、メラノーマと同じく全身病と考えられる乳がんでは、外科的手術を拒否した患者群の予後が調べられています。それによれば乳房切除を受けなかったグループの死亡のハザード比は乳房切除を受けたグループの 10 倍高く、原発腫瘍の切除が乳がんによる死亡を減らすことは明らかです。先に述べたように、原発腫瘍は Tumor self-seeding によるがんの進展において決定的な役割を果たしていると考えられますので、たとえすでにメラノーマ細胞が播種していたとしても、原発腫瘍の完全な切除は極めて重要と考えられます。

一方、動物モデルでは多くのがんで原発腫瘍切除により遠隔転移が急激に増大することが知られています。メラノーマでも、特に原発腫瘍が比較的大きな場合、それを切除した数か月後にそれまで検出されなかった遠隔転移が急激に出現してくることがあります。これらの事実は、原発腫瘍の切除により、遠隔臓器に播種したメラノーマの微小転移の休眠状態が解除される可能性があることを示しています。原発腫瘍はアンギオスタチンやエンドスタチンを分泌して微小転移の血管新生を抑制していることが示唆されています。また、手術侵襲に伴う免疫抑制や創傷治癒因子の分泌が休眠状態にある微小転移の増殖を促す可能性があります。したがって、術後の補助療法は重要と考えられます。Stage 3 症例ではリンパ節廓清を行った後で免疫チェックポイント阻害薬や BRAF 阻害薬を用いた術後補助療法を行うことで有意に予後が改善されることが最近相次いで報告されています。今後は原発腫瘍の切除後にも、これらの術後補助療法の有用性を検討する臨床試験が行われることが期待されます。

2) Stage 3 の手術

センチネルリンパ節に転移が認められた症例にはこれまで領域リンパ節の廓清が行われて来ましたが、それが予後の改善に繋がるという明らかな証拠はありませんでした。この問題を解決するために、センチネルリンパ節転移の陽性例のみを対象として、直ちに廓清するグループと、廓清は行わず超音波検査で領域リンパ節の経過をみるグループの予後を比較した 2 つの大規模な前向きは無作為振り分け試験の成績が最近報告されました。それによればいずれの試験においても 2 群の予後に有意差は認められませんでした。この結果は、先に述べたメラノーマの進展モデルを考慮すれば全く不思議ではありません。リンパ節転移は従来考えられてきたような遠隔転移のソースではなく、単にがんの転移能を反映するマーカーに過ぎないと考えるべきなのかも知れません。

臨床的に明らかなリンパ節転移が存在する場合は、内外のガイドラインは周囲リンパ

節を含めた切除を推奨しています。ただし、その根拠となっている論文はシグナル阻害薬や免疫チェックポイント阻害薬が認可される前の回顧的研究であることに留意する必要があります。複数の有効な分子標的薬を用いることができる現在、廓清に先立ってこれらの薬剤を投与するいわゆるネオアジュヴァント治療は魅力的な選択肢であり、現在いくつかの臨床試験が行われています。

おわりに

メラノーマと同じく全身病である乳がんでは、早くから放射線治療や抗がん剤に加えてホルモン療法や分子標的薬などの全身療法が取り入れられてきました。これに対してメラノーマは数年前まで有効な全身療法がほとんど存在しなかったという事情もあり、治療の中で手術が占める割合が大きき時代が長く続いてきました。しかし近年、有効な分子標的薬が次々に認可されており、メラノーマでも手術を中心とした局所治療から、これらの新薬を効果的に用いる全身療法への大きなパラダイムシフトが起こりつつあります。