シンポジウム

黒色腫の化学療法・免疫化学療法

進行期悪性黒色腫に対する 化学療法・免疫化学療法の最新知見

宇原 久* 斎田 俊明*

Summary

Recently developed regimens for the treatment of patients with advanced malignant melanoma were reviewed. Combination chemotherapy of CDDP/BCNU/DTIC/tamoxifen (Dartmouth regimen) and sequential (concurrent) chemoimmunotherapy composed of CDDP based chemotherapy associated with IL-2 and IFN α have been reported to increase overall response rates and CR rates. However, they are still in the clinical trial setting. Temozolomide is an analogue of DTIC that has the advantage of being orally absorbed and crossing into the central nervous system (CNS). Fotemustine, a new nitrosourea, is also active in CNS metastasis. Results of the following two clinical trials of our study group were also described: DAC-Tam therapy using DTIC, ACNU, CDDP and tamoxifen, and sequential biochemotherapy using CDDP, IL-2 and IFN β .

Key words: Chemotherapy, Chemoimmunotherapy, Malignant melanoma

はじめに

悪性黒色腫は化学療法剤に対する感受性が最も低いグループに位置づけられており、これまで術前術後の補助療法や進行期症例に対して多数の臨床試験が行われてきたが未だに満足できる状態にない。本稿では最近欧米で注目されている新しい薬剤や治療法について概説すると共に、厚生省がん研究助成金班会議（以下班会議）

における dacarbazine (DTIC), nimustine (ACNU), cisplatin (CDDP), tamoxifen (TAM) を組み合わせた治療 (DAC-Tam 療法) および CDDP に IL-2 とインターフェロン (IFN) を組み合わせた治療 (sequential biochemotherapy) の結果について述べたい。

新しい化学療法剤

Fotemustine (Muphoran): フランスで開発されたニトロソウレア系の薬剤で、単剤で 24% の奏効率 (RR: 完全寛解 (CR) 率 + 部分寛解 (PR) 率) が得られ、かつ脳転移に対しても同等の臨

* Hisashi UHARA, Toshiaki SAIDA: 信州大学皮膚科学教室

床効果 (RR25%) を示すということで注目された¹⁾。ただし CR 率は 2% で、転移巣の完全消退が得られた臓器は、皮膚、リンパ節、肝臓である²⁾。前治療としてニトロソウレア系薬剤の使用があると RR は 14.3% に下がる。その後の多施設臨床試験の結果は奏効率 12% と低い値が報告されているが、エントリー患者の背景の差などの影響も考えられる。つい最近、本剤による治療を受けた患者の長期経過についての報告がなされた。これによると 7 年以上の無再発生存患者は 169 名中 5 名のみで、生存者 5 名全員が本剤の治療後に行われた外科的切除によって無病状態に導入されており、進行期悪性黒色腫に対する化学療法 of 困難さを示している³⁾。一方本剤と他の薬剤との併用効果についても調べられており、+DTIC+IFN α で 40% の RR が、脳転移に対する放射線治療との併用で 33% の RR が得られたとの報告がある⁴⁾⁵⁾。また、本剤の肝動注にて RR 40% (CR 率 13%)、生存期間もエントリー患者全体で 14 カ月、奏効患者で 20 カ月という注目すべき効果が報告されている⁶⁾。DTIC との併用では CR 率が fotemustine 単剤使用時に比較して少し高い (12%) が、RR は同じである。なお、fotemustine+DTIC+vindecine, fotemustine+IFN α -2b, fotemustine+DTIC+CDDP+tamoxifen での併用効果はみられていない。一方、副作用は単剤としては比較的強く、グレイド 3 以上の白血球減少が 40 数%、血小板減少が 30~40% 程度に認められている。発売はヨーロッパなどに限られていたが、最近オーストラリアでの使用が認可された。当施設でも国内への導入を目的に発売元との交渉を行ったが、使用のめどは立っていない。

Temozolomide (Temodal)⁷⁾: DTIC 類似の薬剤であるが、DTIC と異なり活性化に肝臓などでの代謝を必要とせず、生理的 pH 下で活性体 monomethyl 5-triazeno imidazole carboxamide (MTIC) に変化して抗腫瘍性を発揮する薬剤である。マウスでの実験では脳組織への移行も良好であることが示されている。また、内服薬で

あることがもう一つの大きな特徴で、導入は 750mg/m² を 5 日間で分割して内服し、問題がなければ以後 1000mg/m² に増量して、4 週毎に繰り返す。RR は 21% (CR 6%:3 例) で、効果持続期間中央値 6 カ月、生存期間中央値 (全患者: 5.5 カ月、奏効患者: 14.5 カ月)、副作用はリンパ球減少が 27% にみられている。なお、CR 3 例は全例が肺転移のみの患者である。その他の奏効部位はリンパ節、軟部組織、肝臓である。本剤の効果は DTIC とほぼ同等であるが、投与方法が内服であるために投与間隔などが自由に設定でき、また患者の負担も軽減できると予想される。他の薬剤との併用効果についての情報は今のところ十分ではないが、今後この薬剤が発売されれば DTIC にとって変わるかもしれない。

Taxol (Paclitaxel)⁸⁾: イチイ科の灌木である *Taxis brevifolia* の樹皮と棘から得られた植物性アルカロイドで、taxotere (Docetaxel) はその誘導体である。細胞内の微小管に働き細胞複製を阻害する。単剤での奏効率は両剤とも 10 数%程度と低い、効果が得られた場合にその期間が比較的長い。副作用は好中球減少、脱毛、皮疹などがあるが、脱毛は全例に認められている。なお taxotere は 1997 年、本邦においても乳癌や非小細胞性肺癌に保険適応が認められた。

Megestol⁹⁾: 合成プロゲステロン剤であり、DTIC, CDDP, BCNU との併用で RR が 47% (3CR+6PR/19)、奏効期間中央値が 39 カ月と報告されている。症例数が少なく、観察期間も十分ではないため、さらに検討が必要と思われる。後述する Dartmouth regimen の tamoxifen を代えたレジメでありホルモン化学療法の一つである。

O6-benzylguanine¹⁰⁾: O6 alkylguanine-DNA-alkyltransferase (AGT) は BCNU, ACNU などのニトロソウレアや DTIC によって形成されたアルキル化体を DNA から取り除く DNA 復元蛋白であり、薬剤耐性を引き起こす機序として重

視されている。O6-benzylguanine はこの還元蛋白を阻害する物質であり、ニトロソウレアや DTIC, temozolomide などとの併用により抗腫瘍効果の増強が期待されるものである。動物実験では BCNU や temozolomide に先行して投与し、腫瘍組織中あるいは正常組織中の AGT 量を前もって押さえ込むことにより抗腫瘍効果の増強が得られている。現在までに Phase I 試験が行われ、AGT 量を十分に押さえ込める薬剤量が概ね決められてきたが、実際に BCNU と併用したところ、副作用の増強がみられたため再度薬剤量の決定が必要とされている¹¹⁾。

Tirapazamine¹²⁾：低酸素状態で細胞障害性を呈する薬剤で、CDDP との併用による臨床試験が行われてきた。メラノーマに関しては48例中 PR 9 例で RR 19% と報告されている。前治療のない群では 24 例中 PR 8 例で RR 33% であった。

Bryostatine¹³⁾：フサコケムシから抽出された抗腫瘍性マクロライドであり、免疫賦活作用も持つとされる薬剤である。1991 年、B16 マウスメラノーマ細胞の肺転移を抑制することがわかり注目された。現在米国において Phase II 試験が進行中である。

Suramin：70 年前に抗寄生虫薬（現在もアフリカ睡眠病；トリパノソーマ症などに対して用いられている）として開発されたアシル尿素製剤である。近年 HIV に対する有効性についてスクリーニングされたときに、抗ウイルス作用は低かったものの HIV 関連腫瘍に対する有効性が示され注目された薬剤である。現在米国において Phase II 試験が開始されている。脳血管関門は通過しない。

Betulinic acid, Betulin¹⁴⁾：過去、いくつもの植物アルカロイドが抗腫瘍剤として開発されてきた経過から、2500 種類の植物の抽出物について抗腫瘍性を検討し、ハーブの一種である *Ziziphus maritima* の抽出物から発見された薬剤である。特徴は他の植物アルカロイド（カンプトテシン、エトポシド、ビンクリスチン、ビ

ンブラスチン）と異なりメラノーマ細胞株のみに選択的に抗腫瘍性を示す点である。また Betulinic acid は白樺の樹皮から抽出される Betulin からの合成も可能であり臨床試験が待たれるが、その効果を疑問視する情報もあり、いまだ動物実験の段階にとどまっているようである。

多剤併用化学療法

Tamoxifen (TAM) を加えた多剤併用化学療法

1984 年、Dartmouth 医科大の Del Prete らにより CDDP, DTIC, BCNU に抗エストロゲン剤である TAM を加えたレジメが報告された。症例数は 20 例と少ないものの RR 55%, CR 率が 20% と驚くべき効果であった。しかし、TAM を除いたところ RR が 10% と低下し、TAM のこのレジメにおける重要性が注目された。以後この治療法は “Dartmouth regimen” あるいは BCDT 療法、CBDT 療法と呼ばれ、多数の施設において追試が行われてきた。これらはほとんどが単独施設による検討ではあるが、RR は 30% 台後半から 50% 台までと安定した成績が得られてきた¹⁵⁾。しかし、最近カナダにおける placebo を用いた TAM の併用効果に関する無作為化多施設比較試験では TAM を加えた群の奏効率は 27% (3CR, 26PR), placebo 群の奏効率は 21% (6CR, 14PR) で統計学的に有意差はみられず、また生存期間や効果持続期間にも差がなかったと報告された¹⁶⁾。一方、DTIC や IFN- α と TAM の併用効果についても最近 ECOG の無作為化比較試験の結果が報告され、DTIC 単剤あるいは DTIC+IFN- α に対する TAM の併用効果は認められていない¹⁷⁾。

当科では “Dartmouth regimen” を基に、CDDP 20-25mg/body, day1-3 (4 週毎), DTIC 200mg/body, day1-3 (4 週毎), ACNU 100mg (1 例のみ 200mg) /body, day1 (8 週毎), tamoxifen 10mg $\times$ 2/day, (治療期間中連日内服) というレジメを作成し “DAC-Tam 療法” と

して、1994年7月より1995年にかけて8例のstage IV症例に対してpilot studyを行った。評価可能症例6例中PR1例（頸部、鎖骨、縦隔リンパ節転移、効果持続期間4ヵ月）、NC1例、PD4例で有効性は確認できなかった。評価対象患者6例全例が前治療として行ったCDV療法無効例であり、前治療のない症例での検討が必要であるとの印象を持った。なおグレイド3の副作用として白血球減少（3例）と血小板減少（3例）がみられたが、グレイド4の副作用はみられなかったため、薬剤の増量も可能と考えた（平成7年度第2回班会議）¹⁸⁾。一方、1995年、国立がんセンターの山崎らは、上述のレジメを表1のように改変し60%（5例中3例がPR）の高いRRが得られたと報告した。このレジメにおいてもCDV療法無効例についてはやはり臨床効果が認められなかったことより、彼らはこの治療法の選択時期の重要性について述べている¹⁹⁾。班会議においても表1のレジメによる多施設共同試験を1995年末より開始した。1997年末までの中間集計結果では、国立がんセンターを除く班会議構成施設によるRRは17%（2PR/12）で効果持続期間中央値2ヵ月であった（表2）。半年以内に化学療法剤による治療を受けたことのある症例が多く含まれていたことやNC5例中2例とPD5例全例が肝臓などの内臓転移を含む複数臓器転移患者であったことなど、本試験にエントリーした患者背景も影響したと考える。今のところ本法でCRが得られた症例はないが、効果判定が事情により1クール

終了4ヵ月後となり評価対象症例から除かれた患者で、肝臓転移病変の完全消退が確認されている。この症例は肝転移消失確認時に表在リンパ節転移の新生がみられたため、これを外科的に切除し現在まで18ヵ月間無再発で生存中である。副作用は骨髄抑制、特に血小板減少に注意が必要である（表3）。なお、これまでに血栓症を起こした症例はない。最近、山崎らはCDDPの投与を3日間に分割した投与法で、3例中3例にPRが得られ、かつグレイド3以上の副作用はみられなかったと報告しており注目される（平成9年度第2回班会議）。その他、DAC-Tam療法のCDDPの代わりにcarboplatinを用いたDACa-Tam療法が埼玉医科大学皮膚科等でその有効性が検討されている。

Sequential (concurrent) biochemotherapy

Dartmouth regimenと共に注目されているもう一つのレジメがCDDPを中心とした化学療法にIL-2とIFN- α を組み合わせる治療法である²⁰⁾²¹⁾。代表的な3つのレジメはRichard, Legha, Khayatによるもので、いずれもRR50%以上、CRも13~30%にみられ注目された。このように高い臨床効果を得るためには薬剤の投与時期とその順序が重要であり、Leghaらによれ

表1. DAC-Tam療法（CDDP1回投与法）のプロトコール

CDDP:85mg/m ² ,第1日
DTIC:160mg/m ² ,第2~5日
ACNU:60mg/m ² ,第2日
Tamoxifen:20mg/day,第1日目から連日
*28日間を1クールとして2クール繰り返す。

表2. DAC-Tam療法（CDDP1回投与法）の効果
（がんセンター症例6例を除く1997年末までの中間集計結果）

エントリー症例数	14例
年齢	26歳-79歳
効果判定可能症例数	12例
効果	奏効率 17%
	CR 0例
	PR 2例
	NC 5例
	PD 4例
奏効期間	2ヵ月（中央値2ヵ月）
奏効部位	皮膚、リンパ節、肺
効果持続期間（月）	2、2+

表3. DAC-Tam 療法薬物有害反応 (がんセンター症例6例を加えた20例について)

	grade 0	grade 1	grade 2	grade 3	grade 4
悪心嘔吐	8	5	4	2	1
白血球減少	5	6	4	4	1
血色素低下	11	3	4	2	0
血小板減少	10	1	2	4	3
脱毛	16	2	1	1	0
肝機能障害	14	4	2	0	0
BUN上昇	16	4	0	0	0
Cr/CCr低下	16	3	0	1	0
蛋白尿	17	3	0	0	0
神経障害	16	4	0	0	0

その他：食欲不振 (grade 1:1例, 2:1例)

ば、化学療法剤の投与に引き続いて (sequential) IL-2 と IFN- α が投与された場合の RR が 73% であったのに対し、化学療法剤の投与と IL-2, IFN- α の投与間隔を 3 週間開けた場合 (RR33%) や、同じ sequential な投与方法でも rIL-2 と IFN- α の投与が化学療法剤の投与に先行した場合 (RR47%) には効果が落ちると報告している。彼らはさらに化学療法剤、IL-2, IFN- α を同時 (concurrent) に投与した場合でも 63% の RR が得られることを示し、以後 concurrent な投与方法に変更している。本年、彼らによって 1992~1993 年の間に CDDP+DTIC +VLB+IFN- α + IL-2 治療 (sequential+ concurrent) を受けた 53 人の患者についての長期観察結果が報告された。これによれば 50 ヶ月以上生存中の患者は 9 人 (17%)、この内無再発生存者は 7 人 (2 人は外科的治療を併用) と今までの化学療法にはみられなかった臨床効果が得られている。本治療法では CR 患者の半数 (9%, 5/53) が長期生存しており、CR 患者で 18 ヶ月間再発がなければ長期の生存が期待できるとされている²²⁾。本治療法の副作用は強く、最も軽いとされる Khayat らのレジメでも、25% の症例が低血圧や血小板減少のために IL-2 投与の中止や遅延を要している。最近、Bernengo, Thompson ら複数のグループから IL-2 の 1 回投与量を減らし、かつ投与方法を持続静注から皮下注に変更することで効果をあまり

落とさずに副作用を軽減できたと報告された。

このような Pgase II の結果を受けて、European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) の Melanoma Cooperative Group が IFN- α + IL-2 群と IFN- α + IL-2 + CDDP 群との多施設無作為化比較試験を計画し、最近その結果が報告された²³⁾。これによれば、IFN- α + IL-2 群の RR は 18% (4CR + 8PR/66)、IFN- α + IL-2 + CDDP 群の RR は 33% (3CR + 17PR/60) で RR と無再発生存期間には有意差を認めたが、生存期間に差はみられていない。班会議においても表 4 に示すようなプロトコルを作成し、1996 年 1 月より試験を開始した。プロトコル (A), (B) では副作用は軽かったが臨床効果はみられなかった²⁴⁾。欧米からの報告例に比べ IL-2 量が桁違いに低いこと、IFN- α に比べて IFN- β が皮下注では血中移行が悪く、また静注で用いても血中半減期が短いことなどが問題ではないかと思われる。そこで 1997 年末より IFN- β を IFN- α に変更し、rIL-2 量を 140×10^4 /body に増量し、皮下注に投与方法を変更して試験を行っている。

新しい薬剤や治療法についてのまとめ

以上述べてきた治療法の中で比較的期待できそうな薬剤や併用療法の奏効率、CR 率、生存期間中央値を表 5 にまとめた。現在、単剤としては最も有効な薬剤である DTIC と比較すると、

表 4. 班会議で実施した sequential biochemotherapy のプロトコール

A: CDDP(50mg/m ² , 第 1 日目) + IL-2 (70x10 ⁴ IU, 静注, 第4-7日, 18-22日)	
IFN β (300x10 ⁴ IU, 皮下注, 第4-28日目, 隔日投与)	
B: CDDP(80mg/m ² , 第 1 日目) + IL-2 (70x10 ⁴ IU, 静注, 第4-7日, 18-22日)	
IFN β (300x10 ⁴ IU, 静注, 第4-28日目, 隔日投与)	
C#: CDDP(80mg/m ² , 第 1 日目) + IL-2 (140x10 ⁴ IU, 皮下注, 第2-8日)	
IFN α (500x10 ⁴ IU, 筋注, 第 2, 4, 6, 8 日)	
* 28 日間を 1 ケールとし、2 ケール連続して行う。	
* 効果 NC 2 例: (A 群 1 例、B 群 1 例)、PD (4 例)	
* 薬物有害反応 (グレード 3 以上): 血色素低下 (2 例)、白血球低下 (1 例)、食欲不振 (2 例)、発熱 (2 例) 肺線維症 (1 例)	
#試験中	

表 5. 悪性黒色腫に対する新しい治療薬, 治療法の有効性 (DTIC との比較)

	奏効率(%)	CR率(%)	全エントリー患者の 生存期間中央値(月)	(CR+PR)患者の 生存期間中央値(月)
fotemustine (全症例)	24	2	4.5	21
(脳転移)	25	0		4
(肝動注)	40	13	14	20
temozolomide	21	6	5.5	14.5
CVD+IL-2+IFN- α *	64	21	11.8	6.5
Dartmouth regimen	15-60	6-27		
DTIC	15-20	2-5	4.5-6	

* Sequential (concurrent) biochemotherapy (Legha ら)

fotemustine の脳転移に対する奏効率と肝転移に対して動注で用いた場合の生存期間の延長効果に期待がもてる。temozolomide の有効性は明らかに DTIC を上回るものではないが、内服剤であるという簡便さが注目できる。

一方、多剤併用化学療法については、現時点で進行期症例に対して無作為化多施設比較試験によって生存期間の延長を証明された治療法はない。M. D. Anderson がんセンターの Legha らの CDDP+DTIC+Vinblastine に IL-2 と IFN- α を併用した Sequential (concurrent) biochemotherapy で 10% 程度の長期生存患者がみられた点は期待がもてる。しかし、CDDP 単剤に IFN- α + IL-2 の組み合わせた場合では生存期間を延長させる効果がないことが無作為化比較試験で報告されており、Legha らのレジメについても比較試験の結果を待ちたい。Dartmouth regimen は、最近その有効性を疑問視する報告もあり、その評価は今のところはっ

きりしない。班会議で行っている DAC-Tam 療法については、前治療のない症例に用いた場合の臨床効果についてさらに検討が必要と考えている。

展 望

進行期悪性黒色腫に対して化学療法、免疫化学療法 (以後 systemic therapy) を行う上での問題点や将来に向けての希望について述べたい。

(1) 薬剤について

薬剤耐性を阻害する O6-benzylguanine のような薬剤や、メラニンの代謝経路を利用して活性化し特異的な抗腫瘍活性を示す薬剤などの臨床応用²⁷⁾, fotemustine や temozolomide の早期国内導入, Legha らの biochemotherapy や他の免疫療法時に使用する IL-2 および術後 adjuvant 療法としても注目されている IFN- α

の国内での保険適応が望まれる。

(2) 薬剤感受性試験について

化学療法の開始前に感受性を持つ薬剤を知ることができれば理想的であるが、なかなか困難な点も多いようである。しかし、少なくとも効かない薬剤をある程度除外できれば無駄な副作用の出現を防ぐことができると思われる。

(3) 積極的な外科療法の併用

班会議構成施設における 1980 年 1 月～1991 年 12 月の 11 年間に治療を受けた UICC の stage IV 症例で何らかの治療により完全寛解に導入され、かつこの状態が 5 年以上続いた症例についての調査 (1997 年 2 月) では、生存率は Mla で 6.0% (3/50), Mlb で 6.3% (3/48) であった。生存者 6 例中 5 例が外科的切除により、残り 1 例が外科的切除、養子免疫療法、CDV 療法の併用によって完全寛解に導入されていた。同様なことは欧米からも報告されており、systemic therapy 前後あるいは途中でも、もし可能な状況があれば外科的切除を積極的に併用することは長期予後の改善に有効であると思われる。

(4) 進行期症例における化学療法・免疫療法・免疫化学療法の適応について

進行期症例に対する systemic therapy の現時点での有効性を考えると、その適応はかなり慎重に決定される必要があるかもしれない。外科的治療、放射線療法やその他の局所療法の適応がないか、これらの治療法を行っても短期間に再発してくる病巣を持つ患者や、皮膚、皮下、リンパ節、肺の転移で、転移臓器数が 1 つか 2 つで、血清 LDH やアルブミン値が正常値内の全身状態が良好な症例については良い適応かもしれない。しかしこのような患者は予測される生存期間はもともと長く、また痛みなどの自覚症状にも乏しい場合があり、化学療法の有効性の評価を慎重に行う必要がある。一方、悪い予後因子を複数持つ患者、例えば脳、肝臓、骨などを含む複数種の臓器転移患者や performance status が悪く、既に行った systemic therapy が無効であった患者に対し

て、根治性を目的として副作用の強い systemic therapy を行う場合は、その決定は慎重になされるべきである。また、選択についてはあたりまえのことだが、事前に患者に緩和治療も含めた systemic therapy の治療効果の現状を正確に説明する必要がある。

(5) 臨床試験について

標準的な治療法がない現在、進行期症例に対して systemic therapy を行う場合は、ほとんど全てが臨床効果を確かめる試験的側面を含んでいる。現在本邦では欧米で頻用されている薬剤で入手が困難であったり、保健適応のないものが多いことにより、海外で発表された有望なプロトコルをそのまま使うことは困難であり、改変して用いることが少なくない。また、欧米に比べて症例が格段に少ないことにより、様々に改変されたレジメが、各施設によって少数例に試されることになる。また、効果の認められなかった症例は報告されにくいいため、一つのレジメの有効性や安全性の評価に時間がかかる。以上のことを考えると、国内における大型の臨床試験グループの編成や systemic therapy を受けている進行期症例の登録システムの確立が早期に必要であると考えられる。

本研究の一部は厚生省がん研究助成金班会議 (7-40, 9-23) に拠った。また DAC-Tam 療法、sequential biochemotherapy および進行期悪性黒色腫長期無再発生存患者の調査は以下の厚生省がん研究助成金班会議 (7-40, 9-23) 構成員および施設の共同研究による。

斎田俊明 (信州大学医学部皮膚科)、山本明史 (国立がんセンター中央病院皮膚科)、池田重雄、土田哲也 (埼玉医科大学皮膚科)、堀 嘉昭、古江増隆 (九州大学医学部皮膚科)、玉置邦彦 (東京大学医学部皮膚科)、小野友道、影下登志郎 (熊本大学医学部皮膚科)、石原和之 (皮膚がん予後統計調査研究所)、中嶋 弘 (横浜市立大学医学部皮膚科)、伊藤祥輔 (藤田保健衛生大学衛生学部、化学)、河上 裕 (慶應義塾大学医

学部先端医科学研究所細胞情報研究部門), 向井 清 (国立がんセンター研究所支所臨床腫瘍病理部), 松中成浩 (和歌山県立医科大学皮膚科), 北島康雄 (岐阜大学医学部皮膚科), 大塚藤男 (筑波大学 (臨床医学系) 皮膚科), 中山樹一郎 (九州大学医学部皮膚科, 福岡大学医学部皮膚科), 堀越貴志 (札幌医科大学皮膚科), 高田 実 (金沢大学医学部皮膚科), 中西幸浩 (国立がんセンター研究所病理部), (順不同, 所属施設は研究班参加当時のもの)

文 献

- 1) Jacquillat, C., Khayat, D., Banzet, P., et al. : Final report of the French multicenter phase II study of the nitrosourea fotemustine in 153 evaluable patients with disseminated malignant melanoma including patients with cerebral metastasis. *Cancer*, 66 : 1873-1878, 1990.
- 2) Kleeberg, U.R., Engel, E., Israels, P., et al. : Palliative therapy of melanoma patients with fotemustine. Inverse relationship between tumor-load and treatment effectiveness. A multicentre phase II trial of the EORTC-Melanoma Cooperative Group. *Melanoma Res.*, 5 : 195-200, 1995.
- 3) Petit, T., Borel, C., Rixe, O., et al. : Complete remission seven years after treatment for metastatic malignant melanoma. *Cancer*, 77 : 900-902, 1996.
- 4) Comella, P., Daponte, A., Casaretti, R., et al. : Fotemustine and dacarbazine plus recombinant interferon alpha2a in the treatment of advanced melanoma. *Eur. J. Cancer*, 33 : 1326-1329, 1997.
- 5) Bocker, E.B., Bohndorf, W., Kampgen, E., et al. : Fotemustine given simultaneously with total brain irradiation in multiple brain metastases of malignant melanoma : report on a pilot study. *Melanoma Res.*, 6 : 399-401, 1996.
- 6) Leyvraz, S., Spataro, V., Bauer, J., et al. : Treatment of ocular melanoma metastatic to the liver by hepatic arterial chemotherapy. *J. Clin. Oncol.*, 15 : 22589-2595, 1997.
- 7) Bleehen, N.M., Newlands, E.S., Lee, S.M., et al. : Cancer research campaign phase II trial of temozolomide in metastatic melanoma. *J. Clin. Oncol.*, 13 : 910-913, 1995.
- 8) Legha, S.S., Ring, S., Papadopoulos, N., et al. : A phase II trial of Taxol in metastatic melanoma. *Cancer*, 65 : 2478-2481, 1990.
- 9) Nathanson, L., Meelu, M.A., Losada, R. : Chemohormone therapy of metastatic melanoma with megestol acetate plus dacarbazine, carmustine, and cisplatin. *Cancer*, 73 : 98-102, 1994.
- 10) Wedge, S.R., Porteous, J.K., Newlands, E.S. : 3-aminobenzamide and/or O6-benzylguanine evaluated as an adjuvant to temozolomide or BCNU treatment in cell lines of variable mismatch repair status and O6-alkylguanine-DNA alkyltransferase activity : *Br. J. Cancer*, 74 : 1030-1036, 1996.
- 11) Schilsky, M.E., Dolan, N.J., Vogerzang, S., et al. : Phase I clinical and pharmacologic study of O6 benzylguanine (BG) plus carmustine (BCNU) in patients with advanced cancer [abstr]. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, # 762, 1998.
- 12) Bedikian, A.Y., Legha, S.S., Eton, O., et al. : Phase II trial of tirapazamine combined with cisplatin in chemotherapy of advanced malignant melanoma. *Annals of Oncology*, 8 : 363-367, 1997.
- 13) Schuchter, L.M., Esa, A.H., May, S., et al. : Successful treatment of murine melanoma with bryostatin 1. *Cancer Res.*, 51 : 682-687, 1991.
- 14) Pisha, E., Chai, H., Lee, I.S., et al. : Discovery of betulinic acid as a selective inhibitor of human melanoma that functions by induction of apoptosis. *Nature Med.*, 1 : 1046-1051, 1995.
- 15) McClay, E.F., McClay, M.E. : Systemic chemotherapy for the treatment of metastatic melanoma. *Semin Oncol.*, 23 : 744-753, 1996.
- 16) Rusthoven, J.J., Quilt, L.C., Iscoe, N.A., et al. : Randomized, double-blind, placebo-controlled trial comparing the response rate of carmustine, dacarbazine, and cisplatin with and without tamoxifen in patients with metastatic melanoma. *J. Clin. Oncol.*, 14 : 2083-2090, 1996.
- 17) Falkson, C.I., Ibrahim, J., Kirkwood, J.M., et al. : Phase III trial of dacarbazine versus dacarbazine with IFN α -2b versus dacarbazine with tamoxifen versus dacarbazine with IFN α -2b and tamoxifen in patients with metastatic malignant melanoma : an Eastern Cooperative Oncology Group Study. *J. Clin. Oncol.*, 16 : 1743-1751, 1998.
- 18) 斎田俊明 : 進行期悪性黒色腫の治療法—最近の動向—. *皮膚臨床*, 38 : 1679-1683, 1996.
- 19) 山崎直也, 田口理史, 和田隆, 他 : 前治療の有無からみた stage IV 悪性黒色腫 8 例に対する DAC-

- Tam 療法の治療効果の違いについて. 第12回日本皮膚悪性腫瘍学会抄録集, 75, 1996.
- 20) Buzaid, A.C., Bedikian, A., Houghton, A.N. : Systemic chemotherapy and biochemotherapy. Cutaneous Melanoma, Balch, C.M., et al., Quality Medical Publishing, Inc. 405-415, 1998.
 - 21) Atkins, M.B. : The treatment of metastatic melanoma with chemotherapy and biologics. Current Opinion in Oncology, 9 : 205-213, 1997.
 - 22) Legha, S.S., Ring, S., Eaton, O., et al. : Development of a biochemotherapy regimen with concurrent administration of cisplatin, vinblastine, dacarbazine, interferon alfa, and interleukin-2 for patients with metastatic melanoma. J. Clin. Oncol., 16 : 1752-1759, 1998.
 - 23) Keliholz, U., et al. : IFN α -2a and interleukin-2 with or without cisplatin in metastatic melanoma : a randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Melanoma Cooperative Group. J. Clin. Oncol., 15 : 2759-2588, 1997.
 - 24) 宇原久, 斎田俊明 : Sequential biochemoimmunotherapy. 日皮会誌, 107, 1664-1666, 1997.
 - 25) Mayers, M.L., Balch, C.M. : Diagnosis and treatment of metastatic melanoma. Cutaneous Melanoma, Balch, C.M., et al., Quality Medical Publishing, Inc., 325-372, 1998.
 - 26) Eton, O., Legha, S.S., Moon, T.E., et al. : Prognostic factors for survival of patients treated systemically for disseminated melanoma. J. Clin. Oncol., 16 : 1103-1111, 1998.
 - 27) Inoue, S., Hasegawa, K., Wakamatsu, K., et al. : Comparison of antimelanoma effects of 4-S-cysteaminyphenol and its homologues. Melanoma Research, 8, 105-112, 1998.