

皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン

斎田 俊明 ¹⁾	真鍋 求 ²⁾	竹之内辰也 ³⁾	清原 隆宏 ⁴⁾
山本 明史 ⁵⁾	清原 祥夫 ⁶⁾	高田 実 ⁷⁾	山崎 直也 ⁸⁾
師井 洋一 ⁹⁾	神谷 秀喜 ¹⁰⁾	八田 尚人 ¹¹⁾	宇原 久 ¹²⁾
幸野 健 ¹³⁾	鹿間 直人 ¹⁴⁾	土田 哲也 ¹⁵⁾	古賀 弘志 ¹⁶⁾

はじめに

皮膚悪性腫瘍の発生頻度には著しい人種差がみられ、欧米白人にはきわめて高頻度に生じるが、黒人での発生は少なく、黄色人種はその中間である。これは、皮膚のメラニン色素量の多寡による日光紫外線への防御能の差異を反映するものである。しかし近年、わが国でも各種皮膚悪性腫瘍患者の増加傾向が目立つ。高齢化社会への移行や生活様式、生活環境の変化などが患者増加の重要な要因と考えられる。

皮膚悪性腫瘍の診療ガイドラインは、欧米において優れたものが既に複数作成、公開されている。しかし、同じ皮膚悪性腫瘍であっても人種により病型や症状に大きな差がみられることが稀でない。また、保険制度や社会の慣習の違いに起因する診療実態の相違も無視できない。今回、この皮膚悪性腫瘍診療ガイドラインを作成するのは、日本の医療事情を踏まえつつも、

Evidence-based Medicine（EBM）の手法に拠って最新、最良の皮膚悪性腫瘍の診療ガイドラインを提示し、本邦における皮膚悪性腫瘍の診療レベルの向上に寄与したいと考えたからである。

多種類の皮膚悪性腫瘍の中から、今回は悪性度と頻度から重要と考えられるメラノーマ、有棘細胞癌、基底細胞癌、乳房外パジェット病の4がん種を取り上げた。日本皮膚科学会の承認のもとに、日本癌治療学会の「がん診療ガイドライン委員会」の領域担当委員と日本皮膚悪性腫瘍学会のメンバーを中心に16名の医師が皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン作成委員会を構成し、作業を進めた。皮膚科医のみでなく、日本放射線腫瘍学会から鹿間直人先生に加わっていただき、またEBMの専門家として日本医療機能評価機構医療情報サービス事業（MINDS）の元・編集委員である幸野健先生にもご参加いただいた。

委員会では、予防、診断から治療法、経過観察に至るまで、一貫した診療ガイドラインの作成を目指し、最終的にはメラノーマ24問、有棘細胞癌11問、基底細胞癌19問、乳房外パジェット病15問のclinical question（CQ）を設定した。これらの各CQについて主としてMEDLINEと医学中央雑誌によって網羅的な文献検索を行い、これに各自ハンドリサーチの文献を加えた。なお、既に欧米諸国から発表されている二次資料やガイドラインも大いに活用することとした。

収集した多数の文献を各委員が分担して検討し、構造化抄録を作成した。その後、すべての構造化抄録は、エビデンスレベルの分類も含めて、幸野委員によってチェックされた。ガイドライン作成に当たっては、なるべくエビデンスレベルの高い文献を採用することを原則とした。しかし、日本人に関する知見は症例数が少ないものも採用し、評価対象とすることとした。こ

¹⁾信州大皮膚科、委員長

²⁾秋田大皮膚科

³⁾新潟がんセンター皮膚科

⁴⁾福井大皮膚科

⁵⁾埼玉医大国際医療センター皮膚科

⁶⁾静岡がんセンター皮膚科

⁷⁾信州大皮膚科

⁸⁾国立がんセンター皮膚科

⁹⁾九州大皮膚科

¹⁰⁾岐阜大皮膚科

¹¹⁾富山県立中央病院皮膚科

¹²⁾信州大皮膚科

¹³⁾関西労災病院皮膚科、Minds元編集委員

¹⁴⁾信州大画像医学、日本放射線腫瘍学会

¹⁵⁾埼玉医大皮膚科、日本皮膚科学会学術委員

¹⁶⁾信州大皮膚科、事務局長

これらの文献をもとに、各CQに関する推奨文を作成し、委員会で定めた基準によって推奨度を決定した。また、各推奨文にかかわる文献の要約や説明を「解説」として記述し、その末尾に文献一覧を付した。なお、以上の作業と平行して、対象4がん種につき、診断から治療、経過観察までの診療アルゴリズムを作成し、このアルゴリズムの上に、各CQを位置づけて掲示した。

以上のようにして作成したガイドラインは、日本癌治療学会がん診療ガイドライン委員会の評価委員会と日本皮膚科学会学術委員会へ提出し、両委員会からの評価、校閲を受けて、最終的な改訂を加えた。こうして今回の公開に至ったわけである。この間、委員諸氏には多忙な日常診療の中、多大な労力を要する本ガイドラインの作成実務に携わっていただいた。ここに改めて謝意を表したい。また、ご指導、ご支援いただいた日本癌治療学会の関係諸氏、ならびにご校閲いただいた日本皮膚科学会学術委員会の古江増隆委員長、神

保孝一、山崎雙次、土田哲也、天谷雅行、田中俊宏、松永佳世子、武藤正彦、森田栄伸の各委員に深甚なる謝意を表する。さらに、最終段階で乳房外パジェット病に関して貴重なコメントを付けて下さった大原國章先生（虎の門病院皮膚科）と熊野公子先生（兵庫県立成人病センター皮膚科）に深謝したい。なお、当委員会の活動資金の一部は厚生労働省科学研究費補助金（平田班）によったことを付記する。

当然のことながら、診療ガイドラインは臨床現場における医師の裁量権を制約するものではない。本ガイドラインについても、実際の診療にあたっては、個別の状況に応じ、柔軟に適用していただきたい。本ガイドラインが、皮膚悪性腫瘍の診療にかかわる医療従事者に役立ち、その診療レベルの向上に資することを願っている。さらには、皮膚腫瘍に悩む患者・家族の皆様にも役立つことができれば幸いである。

（2006年12月）

この皮膚悪性腫瘍診療ガイドラインについて

この皮膚悪性腫瘍診療ガイドラインの作成は、日本皮膚科学会の承認のもとに、日本癌治療学会がん診療ガイドライン委員会の活動と連携して進められたものである。ここに本ガイドラインの目的と対象、作成方法、構成および利用の仕方などについて記述する。

1. 本ガイドラインの目的と対象

医師は、常に最新、最良の医療情報を十分に入手、把握したうえで、個々の患者に最適な診療を行わなければならない。その際に、Evidence-based Medicine (EBM)の手法は必須のものである。また近年、診療方針の決定において「患者に対する十分な説明と同意 (Informed Consent)」を欠かすことができなくなった。そのためには、EBMに基づく最新の診療情報を医師と患者が共有することが必要となる。しかし、1人の医師が、担当する大勢の患者に関する様々な診療事項すべてについて、EBMの手法で情報を収集し、評価することは、実際にはなかなか困難である。ここでもし、最新の文献、情報に基づいて作成された信頼できる診療ガイドラインが利用しやすい形で公開されていれば、医師はそれを参照することができ、各患者の診療方針の決定に大いに資するものと期待される。

本ガイドラインは、上述のような医療現場の状況を

認識したうえで、皮膚悪性腫瘍に関する定型的な診療上の問題を取り上げ、具体的な指針として提示することを目的とするものである。今回は、多種類存在する皮膚悪性腫瘍の中から、頻度と悪性度から代表的と考えられるメラノーマ(悪性黒色腫)、有棘細胞癌、基底細胞癌、乳房外パジェット病の4がん種を取り上げた。これら4がん種について診療上想定される定型的問題をなるべく多数取り上げ、Clinical Question (CQ)として具体的に提示した。各分野の16名の専門家で構成される委員会を発足させ(別表1)、各CQについて複数の委員がEMBの手法に則って、国内外の最新の文献、情報を広く渉猟し、適切に評価することによってガイドラインを作成した。本ガイドラインが、日本における皮膚悪性腫瘍の診療レベルの向上に寄与することを願っている。

2. ガイドライン作成の基本方針と構成

委員会では、まず診療上の問題となりうる定型的事項を質問形式でClinical Question (CQ)として多数列挙し、そのリストを委員全員で検討し、最終的に取捨選択した。検討事項として採択されたCQの数は、メラノーマが24問、有棘細胞癌が11問、基底細胞癌が19問、乳房外パジェット病が15問となった(別表2)。これらの各CQについて、2006(平成18)年8月までの時点で入手可能な国内外の文献、資料を網羅的に収集

別表 1 皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン作成委員会の構成（順不同）

斎田 俊明（信州大皮膚科，委員長）
真鍋 求（秋田大皮膚科）
竹之内辰也（新潟がんセンター皮膚科）
清原 隆宏（福井大皮膚科）
山本 明史（埼玉医大国際医療センター皮膚科）
清原 祥夫（静岡がんセンター皮膚科）
高田 実（信州大皮膚科）
山崎 直也（国立がんセンター皮膚科）
師井 洋一（九州大皮膚科）
神谷 秀喜（岐阜大皮膚科）
八田 尚人（富山県立中央病院皮膚科）
宇原 久（信州大皮膚科）
幸野 健（関西労災病院皮膚科，Minds 元編集委員）
鹿間 直人（信州大画像医学，日本放射線腫瘍学会）
土田 哲也（埼玉医大皮膚科，日本皮膚科学会学術委員）
古賀 弘志（信州大皮膚科，事務局長）

した。文献検索は MEDLINE と医学中央雑誌からの検索によったが、各自ハンドリサーチのものも加えた。ただし、英国 Cochrane Skin Group が中心となって編集、刊行した“Evidence-based Dermatology”の Skin Cancer の項をはじめとし、本稿末尾に列挙した二次資料や欧米諸国のガイドラインも大いに活用した。収集した文献については原則としてすべて構造化抄録を作成し、別表 2A に示す「エビデンスレベルの分類基準」に従ってレベル I から VI までの 6 段階に分類した。

次に、各 CQ につき、上記のごとくレベル分類した文献を主体とし、二次資料や欧米のガイドラインも十分に参照し、また本邦における疾患動態の特殊性や診療実態も考慮したうえで、CQ に対する推奨文を作成した。そして、原則として別表 2B の基準によって各推奨文の推奨度を A から D までに分類、決定した。ただし、最終的な推奨文と推奨度は、実際の委員会を開催

別表 2 エビデンスのレベルと推奨度の決定基準（皮膚悪性腫瘍グループ）

A. エビデンスのレベル分類	
I	システマティック・レビュー／メタアナリシス
II	1 つ以上のランダム化比較試験
III	非ランダム化比較試験
IV	分析疫学的研究（コホート研究や症例対照研究）
V	記述研究（症例報告や症例集積研究）
VI	専門委員会や専門家個人の意見 ⁺
B. 推奨度の分類 [#]	
A	行うよう強く勧められる （少なくとも 1 つの有効性を示すレベル I もしくは良質のレベル II のエビデンスがあること）
B	行うよう勧められる （少なくとも 1 つ以上の有効性を示す質の劣るレベル II か良質のレベル III あるいは非常に良質の IV のエビデンスがあること）
C1	行うことを考慮してもよいが、十分な根拠*がない （質の劣る III-IV，良質な複数の V，あるいは委員会が認める VI）
C2	根拠*がないので勧められない （有効のエビデンスがない，あるいは無効であるエビデンスがある）
D	行わないよう勧められる （無効あるいは有害であることを示す良質のエビデンスがある）

⁺基礎実験によるデータ及びそれから導かれる理論はこのレベルとする。

*根拠とは臨床試験や疫学研究による知見を指す。

[#]本文中の推奨度が必ずしも上表に一致しないものがある。国際的にも皮膚悪性腫瘍診療に関するエビデンスが不足している状況、また海外のエビデンスがそのまま我が国に適用できない実情を考慮し、さらに実用性を勘案し、（エビデンス・レベルを示した上で）委員会のコンセンサスに基づき推奨度のグレードを決定した箇所があるからである。

し、委員全員が討議して、確定した。委員の意見が分かれた事項については採決によって決定した。また、十分な文献的根拠がえられない事項については、委員会のコンセンサスによって推奨文、推奨度を決定した。各推奨文の後には「解説」の欄を設け、根拠となる文献の要約や説明を記載し、該当事項に関する理解を深められるようにした。解説で取り上げた文献のリストも付記した。インターネットのウェブ上では、各文献の構造化抄録を参照できるようになっている。

上述のような作業とともに、委員会では4腫瘍の診療ガイドラインをアルゴリズムの形式で提示する作業を進めた。発生予防から診断手順、病期判定、治療法の選択、そして経過観察までを、一貫したアルゴリズムとしてまとめ、上述のすべてのCQをこのアルゴリズムの上に位置づけた。

本ガイドラインの作成にあたっては、誤謬のないように最大限の注意を払ったつもりである。しかし、思わぬ不備があるかもしれない。ガイドラインの使用中に誤記や問題点などに気づかれたら、当委員会までお知らせ下さるようお願いしたい。本ガイドラインの使用にあたって留意してほしいことは、ガイドラインというものは本来、個々の状況に応じて柔軟に使いこなすべきものであって、医師の裁量権を規制するものではないということである。本ガイドラインを医事紛争や医療訴訟の資料として用いることは、本来の目的から逸脱するものである。なお、この方面の臨床研究の進歩は早いので、不備な点の修正も含め、今後2、3年毎に改訂作業を行っていく予定である。また今後、皮膚リンパ腫など、他の皮膚悪性腫瘍の診療ガイドラインについても作成が予定されている。

3. 本ガイドラインの公開と利用法

本ガイドラインは、広く診療の現場で用いることができるように、日本皮膚科学会のホームページに掲載する。また、日本癌治療学会のホームページにも各CQの解説と文献数をコンパクトにした簡易版を掲載する。さらに、金原出版から冊子体としても刊行する。

このガイドラインの主たる対象者としては、皮膚悪性腫瘍の診療に当たる皮膚科医を想定している。しかし、本ガイドラインは他科の医師にとっても皮膚悪性腫瘍診療の現状を把握するうえで、大いに役立つものと思われる。また、本ガイドラインの記載は専門的な内容となつてはいるが、患者・家族の方々にとっても参考になるところがあると確信している。

本診療ガイドラインの実際の利用法については、二つのやり方が考えられる。一つは、各腫瘍のCQ一覧表から該当事項を検索する方法であり、もう一つは、診療アルゴリズムから該当すると考えられるCQ番号を知り、そのCQの内容を確認する方法である。なお、CQ一覧表と診療アルゴリズムのいずれにおいても、配置の順序は原則として、予防、診断から始まり、検査、病期判定、治療法へ進み、その後に予後、経過観察を取り扱うようになっている。

【参照資料】

参考文献と二次資料

- 1) Evidence-based Dermatology. Williams HC, et al (eds), BMJ Books, London, 2003
- 2) The Cochrane Library: <http://www.thecochranelibrary.org>
- 3) BMJ Clinical Evidence: <http://www.clinicalevidence.org>
- 4) UpToDate: <http://www.uptodate.com>

欧米の主要ガイドライン

- 1) The National Comprehensive Cancer Network (NCCN): <http://www.nccn.org>
- 2) National Cancer Institute Physician Data Query: http://www.cancer.gov/cancer_information/pdq/
- 3) オーストラリア政府のガイドライン: <http://www.nhmrc.gov.au/publications/subjects/cancer.htm>
- 4) Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN): <http://www.sign.ac.uk/>

Clinical Question 一覧表

I メラノーマ

- CQ1 紫外線防御を行うとメラノーマの発生率が減少するか
- CQ2 ほくろ（後天性色素細胞母斑）の数が多き者はメラノーマの発生率が高いので注意すべきか
- CQ3 巨大型の先天性色素細胞母斑は、患者のメラノーマによる死亡を減少させるため、予防的に切除すべきか
- CQ4 ダーモスコピーを用いるとメラノーマの早期診断に役立つか
- CQ5 血清腫瘍マーカーを測定するとメラノーマの早期診断に役立つか
- CQ6 高周波エコーやMRIを実施するとメラノーマ原発巣の tumor thickness の術前評価に役立つか
- CQ7 メラノーマの原発巣に部分生検（incisional biopsy）を実施してもよいのか
- CQ8 メラノーマの病理組織報告書に原発巣の tumor thickness と潰瘍の有無以外に記載すべき項目は何か
- CQ9 メラノーマの転移巣検出のために術前に各種画像検査を施行すべきか
- CQ10 メラノーマの原発巣は、肉眼的な病巣辺縁から何 cm 離して切除すべきか
- CQ11 メラノーマ患者に予防的所属リンパ節郭清術を施行すると生存率が改善するか
- CQ12 メラノーマ患者にセンチネルリンパ節生検を行うと生存率が改善するか
- CQ13 メラノーマの所属リンパ節転移に対し、根治的リンパ節郭清を行うと生存率が改善するか
- CQ14 メラノーマの所属リンパ節郭清後に放射線療法を行うことは有益か
- CQ15 メラノーマに対してインターフェロンアルファを術後補助療法として投与すると生存率が改善するか
- CQ16 メラノーマ患者に術後補助療法として DAVFeron 療法を行うと生存率が改善するか
- CQ17 メラノーマの遠隔転移巣を外科的に切除すると生存期間が延長するか
- CQ18 メラノーマの肝転移に対し、動注化学療法あるいは動注・塞栓療法を実施することは有益か
- CQ19 遠隔転移を有するメラノーマ患者に症状緩和を

目的に放射線療法を実施することは有益か

- CQ20 遠隔転移巣を有するメラノーマ患者に多剤併用化学療法を行うとダカルバジン単剤よりも生存期間が延長するか
- CQ21 遠隔転移を生じたメラノーマ患者にインターロイキン 2（IL-2）の大量静注療法を行うことは有益か
- CQ22 遠隔転移巣を有するメラノーマ患者に対して新規の治療法（樹状細胞療法、遺伝子治療、分子標的療法）を行うと生存率が改善するか
- CQ23 メラノーマ患者の治療後に定期的な画像検査を行うと生存率が改善するか
- CQ24 メラノーマ患者に対して転移・再発発見のための患者教育を行うと生存率が改善するか

II 有棘細胞癌

- CQ1 紫外線防御を行うと有棘細胞癌の発生率が減少するか
- CQ2 有棘細胞癌患者に術前の画像検査を行うことは有益か
- CQ3 有棘細胞癌の原発巣は病巣辺縁から何 mm 離して切除すべきか
- CQ4 有棘細胞癌の原発巣に対し、Mohs 手術を行うことは有益か
- CQ5 有棘細胞癌に予防的リンパ節郭清を実施すると生存率が向上するか
- CQ6 有棘細胞癌患者にセンチネルリンパ節生検を行うと生存率が向上するか
- CQ7 有棘細胞癌の遠隔転移を外科的に切除することは有益か
- CQ8 手術不能な有棘細胞癌の進行原発巣や所属リンパ節転移、遠隔転移に対して化学療法は有益か
- CQ9 有棘細胞癌に対して根治的放射線療法を行うことは有益か
- CQ10 有棘細胞癌に対し術後放射線療法を行うことは有益か
- CQ11 有棘細胞癌の術後に定期的な画像検査を行うと生存率は向上するか

III 基底細胞癌

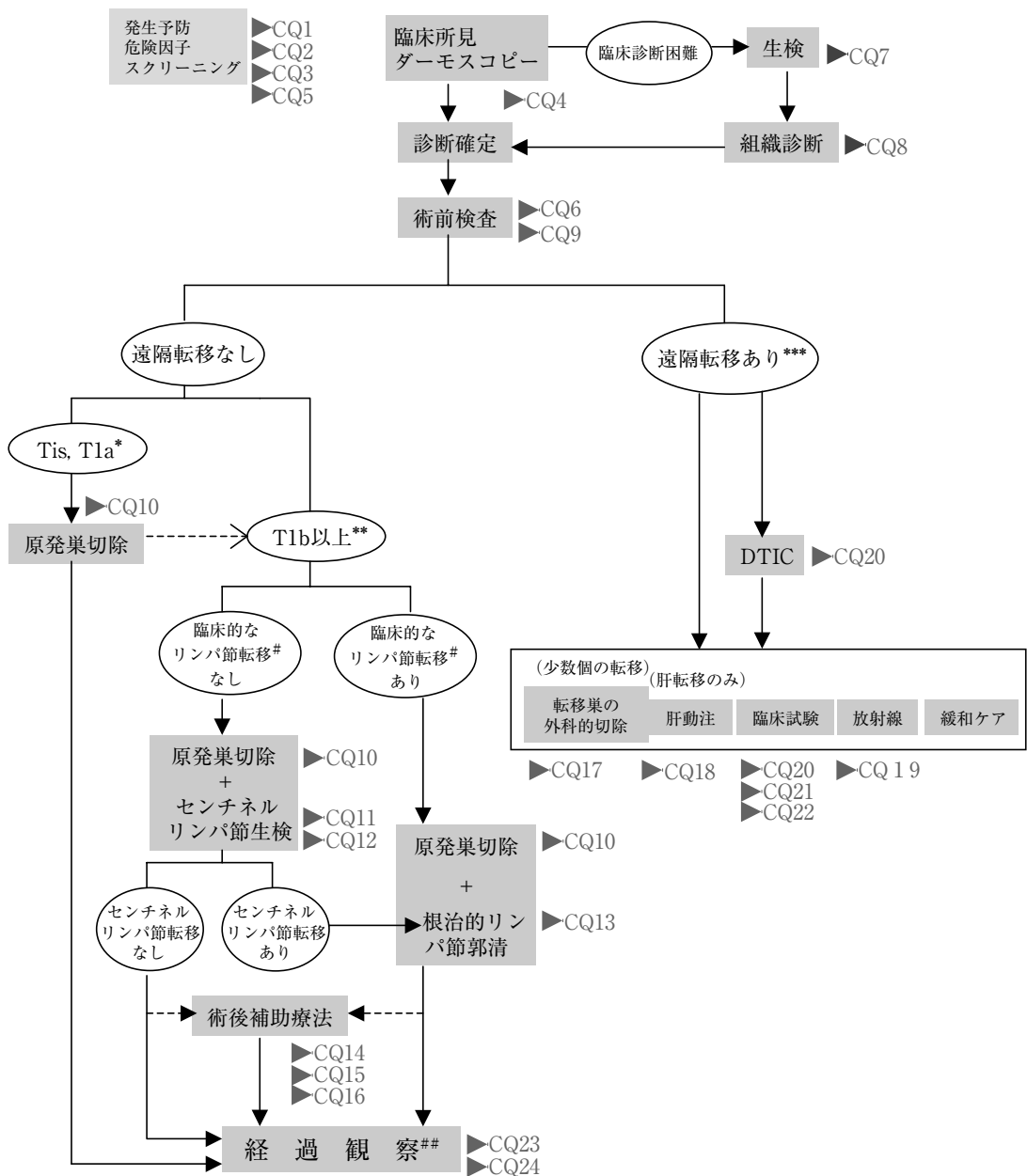
- CQ1 紫外線防御を行うことにより基底細胞癌の発生を予防できるか？
- CQ2 基底細胞癌の発生予防のために脂腺母斑は切除すべきか？

- CQ3 基底細胞癌の診断にダーモスコピーは有益か？
- CQ4 基底細胞癌の切除範囲決定に超音波検査を行うことは有用か？
- CQ5 臨床的に基底細胞癌が疑われる病変を、診断確定のために生検すべきか？
- CQ6 基底細胞癌に対して手術療法は有益か？
- CQ7 基底細胞癌の再発率・断端陽性率を低下させるには病巣辺縁から何 mm 離して切除すればよいのか？
- CQ8 基底細胞癌の再発率・断端陽性率を低下させるにはどの深さで切除すればよいのか？
- CQ9 基底細胞癌の切除時に、切除断端の迅速病理検査を行うと再発率が低下するか？
- CQ10 断端陽性の基底細胞癌に追加治療を行うと再発率は低下するか？
- CQ11 基底細胞癌に対して放射線療法は有益か？
- CQ12 基底細胞癌の局所化学療法として 5-FU 軟膏は有益か？
- CQ13 基底細胞癌に対して凍結療法は有益か？
- CQ14 基底細胞癌に対して搔爬・電気凝固術 (curettage & electrodesiccation) は有益か？
- CQ15 基底細胞癌に対して光線力学的療法 (photodynamic therapy ; PDT) は有益か？
- CQ16 基底細胞癌に対してイミキモド (imiquimod) 外用は有益か？
- CQ17 再発した基底細胞癌にはどのような治療法が推奨されるか？
- CQ18 基底細胞癌の再発率を上昇させる危険因子は何か？
- CQ19 基底細胞癌の治療後、経過観察をどのように行ったらよいのか？
- CQ6 乳房外パジェット病に対し、イミキモド (imiquimod) は外科的切除と比較して有益か
- CQ7 真皮内浸潤を認める外陰部乳房外パジェット病にセンチネルリンパ節生検を行うことは有益か
- CQ8 乳房外パジェット病に予防的リンパ節郭清を行うと生存率は改善するか
- CQ9 外陰部の乳房外パジェット病で両側鼠径リンパ節転移があるとき、外科的根治術を施行すると生存率は改善するか
- CQ10 リンパ節転移陽性の乳房外パジェット病患者に術後補助化学療法を行うと生存率は改善するか
- CQ11 遠隔転移を生じた進行期乳房外パジェット病患者に化学療法を実施すると予後が改善するか
- CQ12 手術不能の乳房外パジェット病患者に対し放射線療法を行うことは有益か
- CQ13 乳房外パジェット病に対し術後放射線療法を行うことは有益か
- CQ14 乳房外パジェット病の術後、どの程度の頻度で何年間、経過観察すべきか
- CQ15 血清 CEA は乳房外パジェット病の病勢の評価や治療効果の判定に役立つか

IV 乳房外パジェット病

- CQ1 外陰部や肛門周囲に発生した乳房外パジェット病患者については隣接臓器癌の精査が必要か
- CQ2 乳房外パジェット病とパジェット現象の鑑別に免疫組織化学的検索は有益か
- CQ3 肉眼的境界が不明確な乳房外パジェット病の原発巣に mapping biopsy を行うことは有益か
- CQ4 乳房外パジェット病の原発巣は何 cm 離して切除すればよいのか
- CQ5 乳房外パジェット病に対し、光線力学的療法 (photodynamic therapy) は外科的切除と比較して有益か

メラノーマの診療アルゴリズム



*Tis : melanoma in situ (上皮内黒色腫) 病変

T1a : Tumor thickness 1mm以下, 潰瘍なし, レベルIII以下, のすべての条件を満たす原発巣

**T1b以上 : Tumor thickness 1mm超, あるいは潰瘍あり, あるいはレベルIV以上の原発巣

***原発巣に対しても必要に応じて適切な処置を施行する。

#理学的所見ならびに画像検査による評価

##遠隔転移を生じてきたら, 本ガイドライン中の「遠隔転移あり」の項へ進む。

メラノーマの TNM 分類・病期分類

1) メラノーマ（悪性黒色腫）の TNM 分類（UICC/AJCC, 2002）

pT 分類	原発腫瘍の評価
pTX	原発腫瘍の評価が不可能（部分生検や退縮したメラノーマなど）
pT0	原発腫瘍が認められない
pTis	上皮内黒色腫（Melanoma <i>in situ</i> ）
pT1 pT1a pT1b	厚さ # が 1mm 以下のメラノーマ T1 で Clark レベル II または III, かつ潰瘍なし T1 で Clark レベル IV または V, あるいは潰瘍あり
pT2 pT2a pT2b	厚さが 1mm を超え, 2mm 以下のメラノーマ T2 で潰瘍なし T2 で潰瘍あり
pT3 pT3a pT3b	厚さが 2mm を超え, 4mm 以下のメラノーマ T3 で潰瘍なし T3 で潰瘍あり
pT4 pT4a pT4b	厚さが 4mm を超えるメラノーマ T4 で潰瘍なし T4 で潰瘍あり
N 分類	所属リンパ節の評価
NX	所属リンパ節の評価が不可能
N0	所属リンパ節に転移を認めない
N1 N1a N1b	1 個の所属リンパ節転移を認める 臨床的に潜在性の（顕微鏡的*）転移 臨床的に明確な（肉眼的†）転移
N2 N2a N2b N2c	2 個または 3 個の所属リンパ節転移を認めるか, リンパ節転移を伴わず所属部位のリンパ管内に限局した転移 臨床的に潜在性の（顕微鏡的*）転移 臨床的に明確な（肉眼的†）転移 リンパ節転移を伴わない衛星病巣もしくは in-transit 転移**
N3	4 個以上の所属リンパ節転移, または互いに癒着したリンパ節転移, または所属リンパ節転移を伴う in-transit 転移もしくは衛星病巣, のいずれか
M 分類	遠隔転移の評価
MX	遠隔転移の評価が不可能
M0	遠隔転移を認めない
M1 M1a M1b M1c	遠隔転移あり 皮膚, 皮下組織または遠隔リンパ節への転移 肺転移 他のすべての内臓転移, または血清 LDH 高値を伴う遠隔転移

tumor thickness (Breslow) : 表皮顆粒層から最深部の腫瘍細胞までの垂直距離で, 顕微鏡にて計測する.

* 顕微鏡的転移巣はセンチネルリンパ節生検または予防的リンパ節郭清によって診断する.

†肉眼的リンパ節転移とは, 臨床的に検出され, 根治的リンパ節郭清によって確認されたリンパ節転移, または著しいリンパ節被膜外進展を呈するリンパ節転移と定義される.

**衛星病巣とは, 原発巣から 2cm 以内に存在する腫瘍巣または腫瘍結節（肉眼的または顕微鏡的）をいう. in-transit 転移とは, 原発巣から 2cm を超えて, 所属リンパ節までの間に存在する皮内または皮下の転移巣をいう.

2) メラノーマ（悪性黒色腫）の病期分類（UICC/AJCC, 2002）

病期	臨床病期分類*			病理病期分類†		
	pT	N	M	pT	N	M
0	pTis	N0	M0	pTis	N0	M0
IA	pT1a	N0	M0	pT1a	N0	M0
IB	pT1b	N0	M0	pT1b	N0	M0
	pT2a	N0	M0	pT2a	N0	M0
IIA	pT2b	N0	M0	pT2b	N0	M0
	pT3a	N0	M0	pT3a	N0	M0
IIB	pT3b	N0	M0	pT3b	N0	M0
	pT4a	N0	M0	pT4a	N0	M0
IIC	pT4b	N0	M0	pT4b	N0	M0
III ‡	Any pT	N1	M0			
	Any pT	N2	M0			
	Any pT	N3	M0			
IIIA				pT1a-4a	N1a	M0
				pT1a-4a	N2a	M0
IIIB				pT1b-4b	N1a	M0
				pT1b-4b	N2a	M0
				pT1a-4a	N1b	M0
				pT1a-4a	N2b	M0
				pT1a/b-4a/b	N2c	M0
				pT1b-4b	N1b	M0
				pT1b-4b	N2b	M0
				Any pT	N3	M0
IV	AnyT	AnyN	M1	Any pT	AnyN	M1

*臨床病期分類は原発巣の（顕微鏡による）pT 分類と転移部位の臨床的・画像的評価から構成される。通常、原発巣を全摘した後、局所リンパ節転移および遠隔転移を臨床的に評価したうえで臨床病期が決定される。

†病理病期分類は原発巣の（顕微鏡による）pT 分類と所属リンパ節の摘出（センチネルリンパ節生検を含む）もしくはリンパ節郭清後に得られる病理組織学的情報によって決定される。ただし、病理病期が0期またはIA期の患者については、リンパ節の病理組織学的評価を必要としない。

‡臨床病期分類では病期IIIの亜病期分類は存在しない。

MM-CQ1

紫外線防御を行うとメラノーマの発生率が減少するか
推奨度：C2

推奨文：サンスクリーン剤などで紫外線防御を行うことによりメラノーマの発生率が減少するという証拠はない。

解説：メラノーマの発生には遺伝的背景と環境因子の両者が重要な役割を演じており、白人ではメラノーマの家族歴、スキンタイプ、雀卵斑の密度、皮膚・眼・毛髪の色などの遺伝的因子とともに、小児期における強い日焼けが重要な危険因子であることが疫学的研究から明らかにされている¹⁾²⁾。しかし、有棘細胞癌の場合とは異なり、蓄積的な紫外線暴露がメラノーマの発症リスクを高めるという証拠は無く、またメラノーマ発癌の作用波長も知られていない。したがって、サンスクリーン剤などの使用による徹底した生涯に亘る紫外線防御がメラノーマ発症の予防に役立つという理論的な根拠は乏しい。小児期におけるサンスクリーン剤の使用とメラノーマの関係についての18の大規模研究を調べた最近のシステマティック・レビューでも、サンスクリーン剤の使用がメラノーマの予防に役立つという結論は得られていない³⁾。一方、ヒスパニックや黒人などの有色人種においては、メラノーマの発生と紫外線暴露を関連付ける疫学的な証拠は存在しない⁴⁾。日本人においても、メラノーマの過半数が肢端部や粘膜に発生している事実を考慮すると、メラノーマの発生に関する紫外線の関与は少ないものと考えられる。以上を総合的に考慮すると、サンスクリーン剤の使用などで紫外線防御を行うことで、日本人のメラノーマの発生率が減少するという確証はない。

【文 献】

- 1) Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. *Eur J Cancer* 2005; **41**: 2040-59 (レベル I)
- 2) Elwood JM, Jopson J. Melanoma and sun exposure: an overview of published studies. *Int J Cancer* 1997; **73**: 198-203 (レベル I)
- 3) Dennis LK, Beane Freeman LE, VanBeek MJ. Sunscreen use and the risk for melanoma: a quantitative review. *Ann Intern Med* 2003; **139**:

966-78 (レベル I)

- 4) Eide MJ, Weinstock MA. Association of UV index, latitude, and melanoma incidence in non-white populations—US Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program, 1992 to 2001. *Arch Dermatol* 2005; **141**: 477-81 (レベル V)

MM-CQ2

ほくろ(後天性色素細胞母斑)の数が多き者はメラノーマの発生率が高いので注意すべきか

推奨度：B～C1

推奨文：白人では、ほくろ(後天性色素細胞母斑)の個数が多い者は表在拡大型メラノーマを発生する危険性が高いといえる。日本人では高いエビデンスレベルの研究はないが、色白(紫外線暴露で皮膚が赤くはなるが、色素沈着をおこさない)で、ほくろの数が多き者は注意すべきであろう。

解説：後天性色素細胞母斑(acquired melanocytic nevus; AMN)の個数とメラノーマ(MM)発生のリスクについては、欧米白人において多数の症例対照研究が実施され、いずれの研究においてもAMNの個数が多いとMM発生の危険性が高まることが示されている。欧米におけるAMNとMMの関係の評価において注意すべきことは、白人のMMは大多数が表在拡大型黒色腫(SSM)であること、AMNを通常型母斑と異型母斑(atypical nevus, dysplastic nevus; AN)に分けて考察している研究が多いことである。ANは臨床的に大型、不整な斑状病変で、組織学的に独特な横がりの病巣であるとされるが、その診断基準と概念的 위치づけは必ずしも確立されたものではない。

オーストラリアのMM患者244人と対照276人の全身のAMNを調査した結果、100個以上のAMNを有する者のMM発生リスクは10個以下の者の12倍であることが示された¹⁾。英国におけるMM患者426人と対照416人の全身のAMNを調査した症例対照研究にて、ANを4個以上有する者は、ANを有さない者に比べ、MM発生のオッズ比(odds ratio; OR)が28.7ときわめて高い値を示した($P<0.0001$)。通常型のAMN(径2mm以上)についても、100個以上有する者は、4個までの者に比べ、ORが7.7と有意に高い($P<0.0001$)ことが明らかにされた²⁾。米国のMM患者716人と対照1014人の全身について2mm以上のAMNの個数を検索した結果、25個のAMNを有する

者のMM発生のORを1とすると、25~49個では1.4、50~99では3.0、100以上では3.4となった³⁾。イタリアのMM患者542人[うちSSMが391例、結節型が72例を占め、肢端黒色腫(ALM)は22例に過ぎない]と対照538人について全身のAMNを調査したところ、径2~6mmのAMNの個数、径6mm超のAMNの個数が、それぞれいずれも独立にMM発生リスクであることが示された。とくに2~6mmのAMNが46個以上、6mm超のAMNが5個以上の者はきわめて高い有意差をもってMMを発生するリスクが高いことが明らかにされた⁴⁾。

日本人におけるほくろの数とメラノーマのリスクの研究はRokuharaらが報告しているのみである。それによれば、82人のMM患者[うちALM50人、非肢端黒色腫(non-ALM)25人、病型不明など7人]と対照600人の全身の2mm以上のAMNを計測し、検討している。その結果、40~59歳、60~79歳の両年齢群でnon-ALM群が対照群に比べ有意にAMNの数が多いことが明らかにされた⁵⁾。これに対し、ALM患者と対照群の間には全身のAMNの個数に有意差はみられなかった。

以上の研究はすべてレベルIVであるが、良質のものも多く、人種や地域を越えて一貫した結果が出ていることから、推奨度をB~C1とした。

【文 献】

- 1) Grulich AE, Bataille V, Swerdlow AJ, et al. Naevi and pigmentary characteristics as risk factors for melanoma in a high-risk population: A case-control study in New South Wales, Australia. *Int J Cancer* 1996; **67**: 485-91 (レベルIV)
- 2) Bataille V, Bishop JA, Sasieni P, et al. Risk of cutaneous melanoma in relation to the numbers, types and sites of nevi: A case-control study. *Br J Cancer* 1996; **73**: 1605-11 (レベルIV)
- 3) Tucker MA, Halpern A, Holly FA, et al. Clinically recognized dysplastic nevi: A central risk factor for cutaneous melanoma. *JAMA* 1997; **277**: 1439-44 (レベルIV)
- 4) Naldi L, Imberti GL, Parazzini F, et al. Pigmentary traits, modalities of sun reaction, history of sunburns, and melanocytic nevi as risk factors for cutaneous malignant melanoma in the Italian population: Results of a collaborative case-control

study. *Cancer* 2000; **88**: 2703-10 (レベルIV)

- 5) Rokuhara S, Saida T, Oguchi M, et al. Number of acquired melanocytic nevi in patients with melanoma and control subjects in Japan: Nevus count is a significant risk factor for nonacral melanoma but not for acral melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2004; **50**: 695-700 (レベルIV)

MM-CQ3

巨大型の先天性色素細胞母斑は、患者のメラノーマによる死亡を減少させるため、予防的に切除すべきか
推奨度: B~C1

推奨文: 巨大型の先天性色素細胞母斑患者がメラノーマを発生する危険性は有意に高いので、早期の予防的切除を選択肢の一つとして考慮すべきである。しかし、不完全切除となることが多く、取り残し部位や深部組織からのメラノーマ発生は防止できず、ときに合併する神経皮膚黒色症による予後不良例も少なくない。

解説: 先天性色素細胞母斑を病変の最大径で分け、径20cm以上のものを大型とするKopfらの分類法が広く用いられている。しかし、「巨大型」の明確な定義は存在せず、Zaalらの文献検索では巨大型先天性母斑のサイズについて少なくとも7つの異なる定義が使われていることが判明した¹⁾。実際には径20cm以上を大型の先天性色素細胞母斑(LCMN)として検討した研究が多い。

LCMNの患者がメラノーマ(MM)を生じる危険性の高いことは多くの研究で明らかにされている。Zaalらが1966~2002年の35文献を収集、検討した結果によれば、巨大型先天性母斑にMMが生じる危険性は報告によって差がみられるが、Kopfの定義でのLCMNがMMを発生する平均リスクは8.2%と計算された。その発生年齢の平均は11.1歳であった¹⁾。WattらによるLCMNのMM発生リスクに関するシステムティックレビューでは8研究が採択された。それによれば、LCMN432例の内12例(2.8%)で皮膚にMMの発生がみられ、MMを生じる標準化罹患比(standardized morbidity ratio)は2599(95%CI: 844~6064)となった²⁾。米国ニューヨーク大学で1979年から登録された205例の解析では、登録時の平均年齢1.2歳(0~64)、追跡期間の中央値4年で、10例(4.9%)(95%CI: 1.9~7.85)にMMが生じた。このうち7例は3歳までにMMが生じている。MMを生じた10例中

9例でLCMNは体幹に存在し、内5例でMMは母斑病巣内に生じたが、1例では深部組織に発生していた。3例ではMMが皮膚以外に生じた(CNS2例、後腹膜腔1例)。前向き調査が可能な170例では4例にMMが生じており、LCMNがMMを生じる標準化罹患比は324(95%CI:140~919)と計算された³⁾。オランダにおける1989~2000年に登録された大きさを問わない先天性色素細胞母斑の調査では、平均4.7年の観察期間(19,253人・年)に15例のMMがみられ、全標準化罹患比(overall standardized incidence rate)は12.2(95%CI:9.6~15.3)となった。LCMNに限るとMM発生リスクは一般人に比べて51.6%高いことが示された⁴⁾。

以上のように、LCMNがMMを生じる危険性が高いことは確かなので、早期切除を選択肢の一つとして考慮すべきである⁵⁾。ただし、不完全切除となることも多く、また深部組織や皮膚病変部以外にMMが発生することも稀ではない。切除後の再建も難しいことが多い。さらに、本症にはしばしば神経皮膚黒色症(neurocutaneous melanocytosis)が併発し、それによる予後不良例も少なくない。したがって、皮膚病変を可及的に切除しても、深部や他部位におけるMMの発生や神経皮膚黒色症の発症を防止することはできない。以上より、推奨度はBではなく、B~C1とした。

【文 献】

- 1) Zaal LH, Mooi WJ, Sillevius Smitt JH, et al. Classification of congenital melanocytic naevi and malignant transformation: A review of the literature. *Br J Plast Surg* 2004; **57**:707-19 (レベルI)
- 2) Watt AJ, Kotsis SV, Chung KC. Risk of melanoma arising in large congenital melanocytic nevi: A systematic review. *Plast Reconstr Surg* 2004; **113**:1968-74 (レベルI)
- 3) Hale EK, Stein J, Ben-Porat L, Panageas KS, Eichenbaum MS, Marghoob AA, Osman I, Kopf AW, Polsky D. Association of melanoma and neurocutaneous melanocytosis with large congenital melanocytic naevi: Results from the NYU-LCMN registry. *Br J Dermatol* 2005; **152**:512-7 (レベルIV)
- 4) Zaal LH, Mooi WJ, Klip H, et al. Risk of malignant transformation of congenital melanocytic nevi: A retrospective nationwide study from The Nether-

lands. *Plast Reconstr Surg* 2005; **116**:1902-9 (レベルIV)

- 5) Marghoob AA, Agero ALC, Benvenuto-Andrade C, Dusza SW. Large congenital melanocytic nevi, risk of cutaneous melanoma, and prophylactic surgery. *J Am Acad Dermatol* 2006; **54**:868-70 (レベルI)

MM-CQ4

ダーモスコピーを用いるとメラノーマの早期診断に役立つか

推奨度: A

推奨文: ダーモスコピーは、この診断法に習熟した医師が用いられ、メラノーマの早期診断に役立つ。

解説: ダーモスコピー(DMS)の有用性を検討した2件のメタアナリシスにおいてDMSがメラノーマ(MM)(tumor thicknessが1mm未満の早期病変が大多数を占める)の診断に有用であることが示されている。Bafountaらによると、MMの臨床所見のみでの診断とDMSを用いた診断を比較した8文献を検討し、DMSによる診断の感度が0.75~0.96、特異度が0.79~0.98であり、オッズ比(odds ratio)はDMS診断76(95%CI:25~223)、臨床診断16(95%CI:9~13)となり、推定尤度比(estimated positive likelihood ratio)はDMS診断が9(95%CI:5.6~19.0)、臨床診断が3.7(95%CI:2.8~5.3)であった。以上より、DMS診断が臨床診断に比べて有意に勝ると結論している¹⁾。Kittlerらのメタアナリシスは1987~2000年の27文献(全9821病巣)を抽出し、DMSを用いると、用いない場合に比べ、MMの診断正確度(accuracy)が有意に向上し、対数オッズ比(log odds ratio)が4.0(95%CI:3.0~5.1)対2.7(95%CI:1.9~3.4)であること、この診断正確度はDMSの経験の有無に有意に依存することを明らかにしている²⁾。DMSの診断法について正規の訓練を受けることがDMSによる診断精度の向上には必須とされる³⁾。Carliらは、色素性病変の専門外来で913病変をランダム化して検討し、肉眼所見のみに比べて、DMS所見を加えて判定すると、MMの早期病変が効率的に検出できて、無駄な生検が有意に減少することを報告している⁴⁾。Haenssleらは、MMのハイリスク患者530人の7001個の異型母斑(atypical nevus; AN)を臨床所見、通常のDMS観察、ならびにデジタルDMS(ダーモスコピー所見をデジタルに記

録, 保存しておき, 所見の変化を比較, 検討できる機器を用いる方法) にて前向きに平均 32.2 カ月間経過観察した. この間に何らかの疑わしい所見を呈するようになった 637 病巣を切除したところ, うち 53 病巣 (8.3%) が MM であったと報告している. この研究では, デジタル DMS によって MM の検出が 17% 向上し, 18 病巣はデジタル DMS の所見の変化のみによって検出できたという. とくに, familial atypical mole melanoma syndrome (AN と MM を家族性に多発する症候群) や atypical mole syndrome (AN を多発する者) といったハイリスク患者での MM 検出に有用であった. デジタル DMS はハイリスク患者での AN の follow-up と MM の早期検出に役立つといえる⁵⁾.

日本人では掌蹠に好発する肢端黒子型メラノーマ (ALM) が最頻病型だが, この ALM は, 白人に多い表在拡大型メラノーマ (SSM) とはまったく異なる DMS 所見を呈する. とくに皮丘平行パターン (parallel ridge pattern) という皮丘優位の帯状色素沈着が MM において早期病変の段階から高率に認められる (感度 86%, 特異度 99%). この特異な DMS 所見によって ALM を早期病変の段階で検出, 診断することが可能である⁶⁾.

以上より, DMS はこの診断法に習熟した者が用いられ, メラノーマの早期診断に大いに役立つといえる.

【文 献】

- 1) Bafounta ML, Beauchet A, Aegerter P, et al. Is dermoscopy (epiluminescence microscopy) useful for the diagnosis of melanoma? Results of a meta-analysis using techniques adapted to the evaluation of diagnostic tests. *Arch Dermatol* 2001; **137**: 1343-50 (レベル I)
- 2) Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, et al. Diagnostic accuracy of dermoscopy. *Lancet Oncol* 2002; **3**: 159-65 (レベル I)
- 3) Troyanova P. A beneficial effect of a short-term formal training course in epiluminescence microscopy on the diagnostic performance of dermatologists about cutaneous malignant melanoma. *Skin Res Technol* 2003; **9**: 269-73 (レベル III)
- 4) Carli P, Giorgi V, Chiarugi A, et al. Addition of dermoscopy to conventional naked-eye examination in melanoma screening: A randomized study. *J Am Acad Dermatol* 2004; **50**: 683-9 (レベ

ル II)

- 5) Haenssle HA, Krueger U, Vente C, et al. Results from an observational trial: Digital epiluminescence microscopy follow-up of atypical nevi increases the sensitivity and the chance of success of conventional dermoscopy in detecting melanoma. *J Invest Dermatol* 2006; **126**: 980-5 (レベル III)
- 6) Saida T, Miyazaki A, Oguchi S, et al. Significance of dermoscopic patterns in detecting malignant melanoma on acral volar skin: Results of a multicenter study in Japan. *Arch Dermatol* 2004; **140**: 1233-1238 (レベル IV)

MM-CQ5

血清腫瘍マーカーを測定するとメラノーマの早期診断に役立つか

推奨度: C2

推奨文: メラノーマの早期診断に役立つ血清マーカーは存在しない.

解説: メラノーマの血清腫瘍マーカーとしては, 各種のサイトカインおよびその受容体, 細胞接着分子, S 100 蛋白 melanoma inhibitory activity (MIA), neuron-specific enolase (NSE), メラニン代謝産物である 5-S-cysteinyldopa (5-S-CD), 6-hydroxy-5-methoxyindole-2-carboxylic acid (6-H-5-MI-2CA) などが知られているが, これらは一般に進行期の患者血清でのみ異常値を示し, 早期診断には役立たない¹⁾. ただし最近, Stage 0-II の早期メラノーマの約 2/3 において, 血清の glypican-3 (GPC3) または secreted protein acidic and rich in cysteine (SPARC) のいずれかの値が異常高値を示すことが報告されており, 注目される²⁾. しかし, この報告は単一施設における限られた症例数での解析成績であり, その早期診断における有用性についてはさらなる検証が必要であろう.

以上より, 現時点では血清腫瘍マーカーの早期診断への適応は推奨されない. なお最近, ダーモスコピーというメラノーマの早期診断に役立つ簡便な診断法が開発されている.

【文 献】

- 1) Brochez L, Naeyaert JM. Serological markers for melanoma. *Br J Dermatol* 2000; **143**: 256-68 (レベ

ル I)

- 2) Ikuta Y, Nakatsura T, Kageshita T, et al. Highly sensitive detection of melanoma at an early stage based on the increased serum secreted protein acidic and rich in cysteine and glypican-3 levels. *Clin Cancer Res* 2005; **11**: 8079-88 (レベル IV)

MM-CQ6

高周波エコーや MRI を実施するとメラノーマ原発巣の tumor thickness の術前評価に役立つか

推奨度: C1

推奨文: 高周波エコーや MRI を用いるとメラノーマの tumor thickness を術前にある程度正確に予測することができるので、生検を行わずに切除範囲を決定し、またセンチネルリンパ節生検の適応を評価するのに役立つ。ただし、これらの検査法の誤差も踏まえ、慎重に適用することが望ましい。

解説: 機器を用いて術前に tumor thickness (メラノーマ原発巣の厚さ) を評価することは、生検を行うことなしに T 分類を予測できる点で意義がある。高周波エコーを用いた tumor thickness の評価については、術前の高周波エコーでの測定値と実際の標本上でのそれとの相関係数を算出し、相関係数が高値 ($r=0.938$) であったとする報告がみられる¹⁾²⁾。高周波エコーでは、腫瘍部分が低エコー領域として描出され、その幅を画像上で測定する。その際に下床のリンパ球浸潤などの存在により過剰評価が生じ、逆に腫瘍がくさび状に侵入するような場合には過小評価が起こる。プローブの重さの圧によって薄く測定されることもある¹⁾。また、標本の切り出し面と同一の位置で測定されとは限らないことから生じる誤差もある。高周波エコーなどで測定した in vivo での tumor thickness によって組織学的な tumor thickness を代用してよいかが問題になる。皮膚病変を切除すると、in vivo で皮膚にかかっていた緊張が解除されて一旦、組織は厚くなるが、その後の標本作成過程で収縮が起こるので、最終的には両者の誤差はほぼ相殺されるとみなされている³⁾。

MRI による tumor thickness の評価については、2 mm 以下の薄い病変では描出の誤差が大きくなって役立たない。tumor thickness が 2mm 以上の場合には有用だが、やはり条件による描出像の変化や組織切り出し面との不一致による誤差などは生じる⁴⁾。tumor thickness が 2mm 以下の場合には、高周波エコーの方が

MRI よりも描出力において勝っている⁵⁾。

【文 献】

- 1) Hoffmann K, Jung J, el Gammal S, Altmeyer P. Malignant melanoma in 20-MHz B scan sonography. *Dermatology* 1992; **185**: 49-55 (レベル IV)
- 2) Lassau N, Lamuraglia M, Koscielny S, et al. Prognostic value of angiogenesis evaluated with high-frequency and colour Doppler sonography for preoperative assessment of primary cutaneous melanomas: correlation with recurrence after a five year follow-up period. *Cancer Imaging* 2006; **6**: 24-29 (レベル IV)
- 3) Salmhofer W, Rieger E, Soyer HP, et al. Influence of skin tension and formalin fixation on sonographic measurement of tumor thickness. *J Am Acad Dermatol* 1996; **34**: 34-39 (レベル V)
- 4) 八田尚人, 坂井秀彰, 高田 実, 他. 悪性黒色腫の術前評価における MRI の有用性: 原発巣の厚さの測定による病期の推定. 日本皮膚科学会誌 1995; **105**: 1837-1843 (レベル IV)
- 5) 林 宏一, エコーによる悪性黒色腫原発巣の厚さ計測. 皮膚科診療プラクティス, 14. 機器を用いたスキニングクリニック. 文光堂, 2002: 137 (レベル V)

MM-CQ7

メラノーマの原発巣に部分生検 (incisional biopsy) を実施してもよいか

推奨度: C1

推奨文: メラノーマ原発巣の部分生検により局所再発率やセンチネルリンパ節転移の陽性率が有意に上昇するという証拠はないので、全切除生検が不可能な場合には、部分生検を行ってもよい。しかし、頭頸部原発のメラノーマ患者では部分生検によって生存率が低下する危険性があるので、注意を要する。

解説: メラノーマ原発巣について、全切除生検 (excisional biopsy) すると単純縫縮が不可能な大型病変の場合や、顔面や手掌・足底などの病変で単純縫縮が難しい場合などに、診断と tumor thickness 確定のため、部分生検を選択してよいか否かが問題になる。

部分生検のリスクとして、組織診断の精度低下が挙げられる¹⁾²⁾。Tumor thickness が低く見積もられて、拡大切除時のマージンが不足し、追加切除が必要とな

ることや、追加手術としてのセンチネルリンパ節生検が必要となるおそれもある。

部分生検を行うことによりメラノーマ細胞が深部に押し込まれて、リンパ節転移や遠隔転移を生じる危険性が高まることが懸念される。この点については、全切除生検群と部分生検群の間に5年生存率³⁾、局所再発率と死亡率⁴⁾、再発とメラノーマ関連死亡⁵⁾、センチネルリンパ節の転移陽性率⁶⁾において有意差がみられなかったと報告されている。したがって、全切除生検が不可能な場合には、部分生検も可とみなされる。しかしながら、頭頸部原発の症例については多変量解析にて、部分生検が生存率を低下させたとする報告がみられる⁷⁾。

全切除生検に関して、切除する範囲と予後との関係を検討した研究はないが、一般的には2mm程度の側方マージンとし、深部は皮下脂肪組織まで切除することが推奨されている。なお、切除生検から拡大切除施行までの待機時間の長さの違いは生存率と再発率に影響しないと報告されている⁸⁾。また、切除生検で tumor thickness を確認してから拡大切除を行う方が、一次的に根治的拡大手術を行うよりも生存率と再発率が優れていたという報告もある⁹⁾。

【文 献】

- 1) Pariser RJ, Divers A, Nassar A : The relationship between biopsy technique and uncertainty in the histopathologic diagnosis of melanoma. *Dermatol Online J* 1999 ; **5** : 4 (レベル IV)
- 2) Witheiler DD, Cockerell CJ : Sensitivity of diagnosis of malignant melanoma : a clinicopathologic study with a critical assessment of biopsy techniques. *Exp Dermatol* 1992 ; **1** : 170-5 (レベル IV)
- 3) Lederman JS, Sober AJ : Does biopsy type influence survival in clinical stage I cutaneous melanoma? *J Am Acad Dermatol* 1985 ; **13** : 983-7 (レベル IV)
- 4) Lees VC, Briggs JC : Effect of initial biopsy procedure on prognosis in Stage I invasive cutaneous malignant melanoma : review of 1086 patients. *Br J Surg* 1991 ; **78** : 1108-10 (レベル IV)
- 5) Bong JL, Herd RM, Hunter JA : Incisional biopsy and melanoma prognosis. *J Am Acad Dermatol* 2002 ; **46** : 690-4 (レベル IV)
- 6) Martin RC 2nd, Scoggins CR, Ross MI, et al : Is incisional biopsy of melanoma harmful? *Am J Surg* 2005 ; **190** : 913-7 (レベル IV)
- 7) Austin JR, Byers RM, Brown WD, et al : Influence of biopsy on the prognosis of cutaneous melanoma of the head and neck. *Head Neck* 1996 ; **18** : 107-17 (レベル IV)
- 8) McKenna DB, Lee RJ, Prescott RJ, et al : The time from diagnostic excision biopsy to wide local excision for primary cutaneous malignant melanoma may not affect patient survival. *Br J Dermatol* 2002 ; **147** : 48-54 (レベル IV)
- 9) McKenna DB, Lee RJ, Prescott RJ, et al : A retrospective observational study of primary cutaneous malignant melanoma patients treated with excision only compared with excision biopsy followed by wider local excision. *Br J Dermatol* 2004 ; **150** : 523-30 (レベル IV)

MM-CQ8

メラノーマの病理組織報告書に原発巣の tumor thickness と潰瘍の有無以外に記載すべき項目は何か
推奨度 : C1

推奨文 : 原発巣の病理報告書に記載すべきもっとも重要な事項は tumor thickness と潰瘍の有無である。また、切除標本辺縁部における腫瘍の陽性・陰性の記載も必須である。これに加えて、予後との相関が問題になる、顕微鏡的衛星病巣の有無、脈管浸潤の有無、神経浸潤の有無、増殖相(水平増殖期か垂直増殖期か)、Clark レベル、潰瘍の直径、1mm²あたりの核分裂像の数、消退現象の有無、炎症性細胞浸潤の程度、病型分類、について記載することが望ましい。

解説 : 2001年にAJCC (American Joint Committee on Cancer) は、13,581 人の転移の無い患者データが多変量解析の結果を報告し、原発巣の病理組織標本では tumor thickness (リスク比 1.558, 95%CI : 1.473~1.647) と潰瘍の有無 (同 1.901, 95%CI : 1.735~2.083) が生存率に関与するもっとも重要な予後因子であることを確認したうえで、新しい病期分類を提唱した。これが現在、AJCC/UICC (2002年)病期分類として世界中で使用されている¹⁾。

1970 年頃より原発巣における病理組織標本上の Clark レベルや tumor thickness の予後への影響が報告され始め、80 年代以降になると、増殖相(水平増殖

期 (radial growth phase) か 垂 直 増 殖 期 (vertical growth phase) か) の違い, 顕微鏡的衛星病巣の有無, 1mm²あたりの核分裂像の数, 炎症性細胞浸潤の程度, 脈管浸潤の有無などと予後との関連が検討された. 原発巣の病理組織報告書では, tumor thickness と潰瘍の有無以外に, 欧米諸国で広く採用されている下記の項目について記載することが望ましい.

水平増殖期か垂直増殖期か²⁾⁹⁾

Clark レベル (I~V)³⁾⁴⁾⁹⁾

1mm²あたりの核分裂像の数²⁾⁵⁾⁹⁾

消退現象の有無²⁾⁶⁾⁹⁾

潰瘍の直径⁷⁾

炎症性細胞浸潤の程度 (著明, 著明でない, 出現せず)²⁾⁶⁾⁸⁾

病型分類 (LM, SSM, NM, ALM, 分類不能)⁹⁾

顕微鏡的衛星病巣の有無⁹⁾

脈管浸潤の有無⁹⁾

神経浸潤の有無

切除マージンが陽性か (陽性ならその方向, 陰性なら最短距離)

from a single center. *Cancer* 2003; **97**: 1488-98 (レベル IV)

- 6) Massi D, Franchi A, Borgognoni L, et al: Thin cutaneous malignant melanomas (< = or 1.5mm): identification of risk factors indicative of progression. *Cancer* 1999; **85**: 1067-76 (レベル IV)
- 7) Balch CM, Wilkerson JA, Murad TM, et al: The prognostic significance of ulceration of cutaneous melanoma. *Cancer* **45**: 3012-7, 1980 (レベル IV)
- 8) Clemente CG, Mihm MC Jr, Bufalino R, et al: Prognostic value of tumor infiltrating lymphocytes in the vertical growth phase of primary cutaneous melanoma. *Cancer* 1996; **77**: 1303-10 (レベル IV)
- 9) Barnhill RL, Fine JA, Roush GC, et al: Predicting five-year outcome for patients with cutaneous melanoma in a population-based study. *Cancer* 1996; **78**: 427-32 (レベル IV)

MM-CQ9

メラノーマの転移巣検出のために術前に各種画像検査を施行すべきか

推奨度: C1

推奨文: 転移の症候のないメラノーマ患者に対し, リンパ節転移, 遠隔転移を発見する目的で, 胸部 X 線, CT, PET を一律的に実施することは推奨されない. 所属リンパ節転移, 遠隔転移をきたす危険性を評価したうえで, 必要とみなされた場合に各検査を実施する. なお, 超音波検査は所属リンパ節転移の検出能に優れている.

解説: 胸部 X 線検査は偽陽性が多く, 真の肺転移が検出される確率は 0.1% と報告されており, tumor thickness 4.0mm 以下の患者に肺転移を検出するための一律的な検査としては推奨できない¹⁾. ただし, 胸部 X 線検査は全身麻酔の術前検査として実施される. 超音波検査はメタアナリシスにおいて, 触診よりもリンパ節転移の検出能が優れていることが示されている²⁾. 触診と超音波検査を組み合わせると PET よりも臨床的リンパ節転移の検出率が高まるという報告がある³⁾.

CT については, センチネルリンパ節に少なくとも 1 個の転移がある無症状の患者に全身の CT 検査を施行したところ, 遠隔転移を発見できる確率は 0.7% で

【文 献】

- 1) Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, et al: Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2001; **19**: 3635-48 (レベル I)
- 2) Clark WH Jr, Elder DE, Guerry D IV, et al: Model predicting survival in stage I melanoma based on tumor progression. *J Natl Cancer Inst* 1989; **81**: 1893-904 (レベル IV)
- 3) Buttner P, Garbe C, Bertz J, et al: Primary cutaneous melanoma. Optimized cutoff points of tumor thickness and importance of Clark's level for prognostic classification. *Cancer* 1995; **75**: 2499-2506 (レベル IV)
- 4) Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, et al: Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol*. 2001; **19**: 3622-34 (レベル IV)
- 5) Azzola MF, Shaw HM, Thompson JF, et al: Tumor mitotic rate is a more powerful prognostic indicator than ulceration in patients with primary cutaneous melanoma: an analysis of 3661 patients

あったという⁴⁾⁵⁾。したがって、CTを術前の一律的検査として行うことは推奨されない。PET (positron emission tomography)は、センチネルリンパ節転移の検出力は低い(感度11~13%)⁶⁾⁷⁾、病期が進んだ症例における潜在的転移巣の検出能力では優れている⁸⁾。PET/CTの組み合わせ検査は遠隔転移の検出能力に優れているので、N病期、M病期判定への応用が期待される⁹⁾。

【文 献】

- 1) Terhune MH, Swanson N, Johnson TM: Use of chest radiography in the initial evaluation of patients with localized melanoma. *Arch Dermatol* 1998; **134**: 569-72 (レベル IV)
- 2) Bafounta ML, Beauchet A, Chagnon S et al: Ultrasonography or palpation for detection of melanoma nodal invasion: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2004; **5**: 673-80 (レベル I)
- 3) Hafner J, Schmid MH, Kempf W et al: Baseline staging in cutaneous malignant melanoma. *Br J Dermatol* 2004; **150**: 677-86 (レベル IV)
- 4) Miranda EP, Gertner M, Wall J, et al: Routine imaging of asymptomatic melanoma patients with metastasis to sentinel lymph nodes rarely identifies systemic disease. *Arch Surg* 2004; **139**: 831-6 (レベル IV)
- 5) Kuvshinov BW, Kurtz C, Coit DG: Computed tomography in evaluation of patients with stage III melanoma. *Ann Surg Oncol* 1997; **4**: 252-8 (レベル IV)
- 6) Fink AM, Holle-Robatsch S, Herzog N, et al: Positron emission tomography is not useful in detecting metastasis in the sentinel lymph node in patients with primary malignant melanoma stage I and II. *Melanoma Res* 2004; **14**: 141-5 (レベル IV)
- 7) Clark PB, Soo V, Kraas J, et al: Futility of fluorodeoxyglucose F 18 positron emission tomography in initial evaluation of patients with T2 to T4 melanoma. *Arch Surg* 2006; **141**: 284-8 (レベル IV)
- 8) Bastiaannet E, Oyen WJ, Meijer S, et al: Impact of [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography on surgical management of melanoma patients. *Br J Surg* 2006; **93**: 243-9 (レベル

IV)

- 9) Reinhardt MJ, Joe AY, Jaeger U, et al: Diagnostic performance of whole body dual modality 18F-FDG PET/CT imaging for N- and M-staging of malignant melanoma: experience with 250 consecutive patients. *J Clin Oncol* 2006; **24**: 1178-87 (レベル IV)

MM-CQ10

メラノーマの原発巣は、肉眼的な病巣辺縁から何 cm 離して切除すべきか

推奨度: A

推奨文: メラノーマ原発巣を外科的切除する際の病巣辺縁からの距離は、in situ 病変では 3~5mm, tumor thickness が 2mm 以下の病変では 1cm 程度, tumor thickness が 2mm を超える病変は 2cm 程度とする。

解説: メラノーマ原発巣の切除範囲を広く取ることに より、局所再発の減少や生存率の改善などが期待されるが、他方、植皮が必要となったり、術後合併症が増加する可能性が高まる。適切な切除マージンを決定するために、さまざまな設定で症例対照研究やランダム化比較試験が行われてきた。

2002 年に発表されたメタアナリシスにおいて、1~2 cm マージンと 3~5cm マージンでの切除が比較され、5 年生存率および 5 年無病生存率に有意差のないことが示された¹⁾。別のメタアナリシスでは、原発巣の最大切除マージンは 2cm を超えないことが望ましく、2cm と 1cm を比較したランダム化比較試験は行われていないので、切除マージンは 2cm が望ましいと結論付けている²⁾。その後、tumor thickness が 2mm 以下の症例では、切除マージンと生存率の間に相関関係はなく、原発巣の切除マージンを 1cm 以上とすれば、局所再発率にも影響のないことが示された³⁾。

in situ 病変については、3mm マージンと 3mm を超えるマージンでの比較において局所再発率に有意差がないことより、3mm マージンでの切除が推奨される⁴⁾。しかし、顔面の in situ 病変で最大径が 2cm 以上の場合は 3mm 以上のマージンでも再発することがある⁴⁾。

以上より、1) in situ 病変(顔面で最大径が 2cm 以上の病変を除く)の切除マージンは 3~5mm、2) tumor thickness が 2mm 以下の切除マージンは 1cm、3) tumor thickness が 2mm を超える病変の切除マージン

は1~2cmで、可能ならば2cmに近づける、とすることが推奨される。

なお深部の切除断端は、侵入の深さに応じて決定する。侵入が真皮内までの病変は皮下脂肪組織全層を含めて切除する。下床の筋膜を付けて切除すると予後が改善するというデータはなく、筋膜の切除に関しても結論は出ていない⁵⁾⁶⁾。

【文 献】

- 1) Lens MB, Dawes M, Goodacre T, et al : Excision margins in the treatment of primary cutaneous melanoma : a systematic review of randomized controlled trials comparing narrow vs wide excision. *Archives of Surgery* 2002 ; **137** : 1101-5 (レベル I)
- 2) Haigh PI, DiFronzo LA, McCready DR : Optimal excision margins for primary cutaneous melanoma : a systematic review and meta-analysis. *Can J Surg* 2003 ; **46** : 419-26 (レベル I)
- 3) McKinnon JG, Starritt EC, Scolyer RA, et al : Histopathologic excision margin affects local recurrence rate : analysis of 2681 patients with melanomas < or = 2mm thick. *Ann Surg* 2005 ; **241** : 326-33 (レベル IV)
- 4) Bartoli C, Bono A, Clemente C et al : Clinical diagnosis and therapy of cutaneous melanoma in situ. *Cancer* 1996 ; **77** : 888-92 (レベル IV)
- 5) Kenady DE, Brown BW, McBride CM : Excision of underlying fascia with a primary malignant melanoma : effect on recurrence and survival rates. *Surgery* 1982 ; **92** : 615-8 (レベル IV)
- 6) Sondergaard K, Schou G : Therapeutic and clinico-pathological factors in the survival of 1,469 patients with primary cutaneous malignant melanoma in clinical stage I. A multivariate regression analysis. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1985 ; **408** : 249-58 (レベル IV)

MM-CQ11

メラノーマ患者に予防的所属リンパ節郭清術を施行すると生存率が改善するか

推奨度 : C2

推奨文 : 複数の大規模ランダム化比較試験 (RCT) にて、予防的所属リンパ節郭清術 (elective lymph node dissection ; ELND) が予後を有意には改善しないことが示されている。特定の条件で規定された一群の患者では ELND が生存率の改善に寄与する可能性は残されているが、一律的な ELND の施行は推奨できない。

解説 : ELND とは、臨床的に所属リンパ節転移を認めない症例に対し、遠隔転移発生前に予防的に所属リンパ節を郭清することをいう。ELND を施行された症例のうち所属リンパ節に顕微鏡的転移が認められる確率は 20% 程度であるから、残りの 80% の症例は不要な外科的侵襲を受けることになる。

ELND の有用性を検討した最近のシステマティック・レビューでは 2001 年 2 月までに発表されたメラノーマの ELND に関する論文 229 編を抽出し、それらのうち方法論的に厳密な評価に耐えうる RCT として WHO Melanoma Group および Intergroup Melanoma Trial の 2 つのグループによって行われた 3 つの臨床試験を採択している¹⁾。

WHO Melanoma Group の最初の臨床試験²⁾では 553 例が ELND 群と (3 カ月ごとの経過観察にて臨床的に転移が発見された時点で郭清を行う) 経過観察群の 2 群に振り分けられたが、全生存期間、無病生存期間のいずれにも有意差は認められなかった。しかし、この試験では四肢遠位部発生病例のみが被験対象となったこと、被験者の 85% が女性であったこと、振り分けに際して原発腫瘍の厚さや潰瘍化の有無という重要な予後因子が考慮されなかったことが問題とされた。

この点を考慮して実施された別の WHO Melanoma Group の臨床試験³⁾では厚さ 1.5mm 以上の体幹原発メラノーマ 240 例が対象とされ、5 年生存率で ELND 群 61.3% (95% CI : 52.0~70.1), 経過観察群 51.3% (95% CI : 41.7~60.1) という成績であったが、統計学的に有意差は認められなかった。

一方、Intergroup Melanoma Trial の臨床試験⁴⁾⁵⁾は、740 例の病期 I および II で原発腫瘍の厚さ 1.0 から 4.0 mm のいわゆる「中間リスク群」を対象に行われたが、ELND 群と経過観察群の 10 年生存率はそれぞれ 77%, 73% であり、やはり統計学的有意差は認められなかった ($p=0.12$)。ただし、原発腫瘍の厚さ 1.0~2.0 mm、潰瘍化あり、年齢 60 歳以下の 3 つのサブグループにおいて ELND 群の予後が有意に優れていたこと

から、特定の条件で規定された一群の患者では ELND が生存率の改善に寄与する可能性が示唆された。

以上のように、ELND の有用性は完全に否定されたわけではないが、近年センチネルリンパ節生検が導入されたことと、ELND 施行後のリンパ浮腫、創部の感染や壊死などの合併症を考えると、一般的には ELND は推奨されない。

【文 献】

- 1) Lens MB, Dawes M, Goodacre T, et al. Elective lymph node dissection in patients with melanoma: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Surg* 2002; **137**: 458-61 (レベル I)
- 2) Veronesi U, Adamus J, Bandiera DC, et al. Delayed regional lymph node dissection in stage I melanoma of the skin of the lower extremities. *Cancer* 1982; **49**: 2420-30 (レベル II)
- 3) Cascinelli N, Morabito A, Santinami M, et al. Immediate or delayed dissection of regional nodes in patients with melanoma of the trunk: a randomised trial. WHO Melanoma Programme. *Lancet* 1998; **351**: 793-6 (レベル II)
- 4) Balch CM, Soong SJ, Bartolucci AA, et al. Efficacy of an elective regional lymph node dissection of 1 to 4 mm thick melanomas for patients 60 years of age and younger. *Ann Surg* 1996; **224**: 255-63; discussion 263-6 (レベル II)
- 5) Balch CM, Soong S, Ross MI, et al. Long-term results of a multi-institutional randomized trial comparing prognostic factors and surgical results for intermediate thickness melanomas (1.0 to 4.0 mm). Intergroup Melanoma Surgical Trial. *Ann Surg Oncol* 2000; **7**: 87-97 (レベル II)

MM-CQ12

メラノーマ患者にセンチネルリンパ節生検を行うと生存率が改善するか

推奨度: B

推奨文: 原発巣の厚さが 1mm~4mm のメラノーマ患者に対してはセンチネルリンパ節生検 (sentinel lymph node biopsy; SLNB) を実施することが推奨される。SLNB によって顕微鏡的なリンパ節転移が早期に発見され、そのリンパ節領域を郭清することにより予後が改善される可能性がある。

解説: SLNB は所属リンパ節の中で最初に転移を生じるセンチネルリンパ節 (SLN) を同定し、生検する技法である。この方法によって、SLN に転移が発見された患者に所属リンパ節郭清を行い、その他の患者への不要な外科的侵襲を避けることができる。

初期には、メラノーマにおける SLN の同定率は 75~90%、偽陰性率 (SLN に転移陰性でそれ以外のリンパ節に転移あり) は 1~2% と報告された¹⁾。その後、色素法とシンチグラフィーを併用することにより SLN の同定率は 93~99.5% へ向上した¹²⁾。

SLN における顕微鏡的転移の陽性率は原発腫瘍の厚さに比例して上昇する。MD Anderson 癌センターのデータによれば、SLN の転移陽性率は原発腫瘍の厚さが 1.5mm 以下で 4.8%、1.5mm~4mm で 19.2%、4mm 以上で 34.4% であった²⁾。原発腫瘍の厚さ 1mm 未満の症例における SLN の転移陽性率は 3% 程度に過ぎないので、一般的には SLNB は推奨されない³⁾。ただし、これらの薄い原発巣でも、男性例、原発巣の潰瘍化あり、体幹原発例などではリンパ節転移のリスクが高いことが知られており、SLNB を考慮してもよい。他方、原発腫瘍が 4mm よりも厚い患者では遠隔転移の発生率が 65~70% と高いために、SLNB とリンパ節郭清の意義は小さいと考えられる。

SLNB が生存率を改善するかどうかを検討するために、17 施設共同のランダム化比較試験 (MSLT-1) が行われた。この試験では原発腫瘍の厚さが 1.2mm~3.5mm の 1269 例を SLNB 施行 769 例と原発巣切除のみ (術後の定期的観察でリンパ節転移が出現した時点で郭清) 500 例の 2 群に振り分けた。その結果、5 年無病生存率は前者が 78.3±1.3%、後者が 73.1±2.1% で SLNB 群が有意に優れていた (p=0.009; 死亡 HR 0.74)。SLN の転移陽性率は 16.0% (122/764)、経過観察群のリンパ節再発率は 15.6% (78/500) でほぼ同等であった。所属リンパ節における転移陽性リンパ節の平均個数は、SLNB 群で 1.4 個、観察群で 3.3 個で有意に後者が高く (p<0.001)、観察期間中におけるリンパ節転移の進行が示唆された。転移陽性例の 5 年生存率は

SLNB 群が $72.3 \pm 4.6\%$ 、観察群が $52.4 \pm 5.9\%$ で前者が有意に優れていた (死亡 HR, 0.51; $p=0.004$)⁴⁾。この成績は SLNB とその結果に基づく直後の所属リンパ節郭清が予後の改善に繋がることを示唆している。

【文 献】

- 1) Kapteijn BA, Nieweg OE, Liem I, Mooi WJ, Balm AJ, Muller SH, et al. Localizing the sentinel node in cutaneous melanoma: gamma probe detection versus blue dye. *Ann Surg Oncol* 1997; **4**: 156–60 (レベル IV)
- 2) Gershenwald JE, Thompson W, Mansfield PF, Lee JE, Colome MI, Tseng CH, et al. Multi-institutional melanoma lymphatic mapping experience: the prognostic value of sentinel lymph node status in 612 stage I or II melanoma patients. *J Clin Oncol* 1999; **17**: 976–83 (レベル IV)
- 3) Jacobs IA, Chang CK, DasGupta TK, Salti GI. Role of sentinel lymph node biopsy in patients with thin (<1 mm) primary melanoma. *Ann Surg Oncol* 2003; **10**: 558–61 (レベル IV)
- 4) Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Elashoff R, Essner R, et al. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 2006; **355**: 1307–17 (レベル II)

MM-CQ13

メラノーマの所属リンパ節転移に対し、根治的リンパ節郭清を行うと生存率が改善するか

推奨度: B

推奨文: 根治的リンパ節郭清 (total lymph node dissection; TLND) により約 1/3 の症例で 5 年以上の長期生存が得られる。特に、若年者、四肢原発、リンパ節転移の個数が少なく被膜外浸潤がない、などの条件を満たす患者には TLND の施行を積極的に考慮すべきである。

解説: 所属リンパ節に腫脹が認められ、そこに組織学的にメラノーマの転移が確認され、さらに他に遠隔転移の所見が認められない場合には、当該リンパ節の TLND が考慮される。

Karakousis¹⁾によるシステマティックレビューによれば、TLND 後の 5 年生存率は 19–38%, 平均 26% であり、組織学的に転移陽性のリンパ節の数、リンパ節

の被膜外浸潤の有無が予後を規定する最も重要な因子であった。TLND 後の局所再発率は 0.8%–52% であった。また、インターフェロン α -2b による補助療法で 5 年生存率は 26% から 37% に改善していた。このように、術後の局所再発の問題はあるものの、TLND によりかなり良好な予後が得られることが示されている。

多数例における TLND の有用性を検討した比較的最近の報告でも、約 30% の術後 5 年または 10 年生存率が得られることが示されている。一方、予後不良と関係する因子として、高齢、体幹または頭頸部の原発、3 個より多数のリンパ節転移、リンパ節の被膜外浸潤などが同定されている²⁾³⁾。

以上のように所属リンパ節転移に対する TLND は、その施行により約 1/3 の患者を救命できる可能性があり、特に上記の予後不良因子の少ない患者には積極的に適応を考慮すべき治療法といえる。しかし、TLND のみでは予後の改善が望めない患者も数多く存在するので、その適応を慎重に検討するとともに、インターフェロン投与などの補助療法の併用も考慮すべきであろう。

【文 献】

- 1) Karakousis CP. Therapeutic node dissections in malignant melanoma. *Ann Surg Oncol* 1998; **5**: 473–82 (レベル I)
- 2) Pdhorecky I, Lee RJ, Proulx G, et al. Risk factors for nodal recurrence after lymphadenectomy for melanoma. *Ann Surg Oncol* 2001; **8**: 109–15 (レベル IV)
- 3) Meyer T, Merkel S, Gohl J, et al. Lymph node dissection for clinically evident lymph node metastases of malignant melanoma. *Eur J Surg Oncol* 2002; **28**: 424–30 (レベル IV)

MM-CQ14

メラノーマの所属リンパ節郭清後に放射線療法を行うことは有益か

推奨度：C1

推奨文：再発の危険性が特に高いメラノーマ患者では、所属リンパ節郭清後の放射線療法により再発率が低下するので、実施が勧められる。しかし、これによる生存率の向上は証明されていない。

解説：予防的所属リンパ節郭清術については、4件のランダム化比較試験すべてにおいて予後への意義が証明されなかった。しかし、本腫瘍がひとたびリンパ節転移を生じると出血、感染、痛み、四肢の浮腫などが生じ、生活の質が著しく低下する¹⁾。

メラノーマの手術後の放射線療法については、再発の危険性が高い症例を的確に選択しなければならない。原発巣周囲の再発リスクの高い症例としては神経向性の線維化型(desmoplastic neurotropic type)、腫瘍の厚さが4mmを越えるもの、リンパ節転移・潰瘍・衛星病巣の存在、四肢遠位や頭頸部の原発、切除断端陽性例などがあげられる^{1)~4)}。一方、所属リンパ節郭清術後の再発危険性については、被膜外浸潤、4個以上のリンパ節転移、大きなリンパ節転移巣(3cm以上)、頸部リンパ節転移、再発例、センチネルリンパ節生検陽性での不十分な郭清例などがあげられる^{1)5)~8)}。

頭頸部原発例の中でも原発巣が厚い症例は、局所・領域リンパ節の再発率が高いとされ、郭清術単独では約半数の症例で再発がみられる⁹⁾。このようなハイリスクの頭頸部原発例に対し一回6Gyで週2回、総線量30Gyの所属リンパ節への予防照射を行った結果、5年局所・領域リンパ節制御率が88%と従来の報告に比べて良好であり、有害事象も軽度であったと報告された¹⁾⁸⁾。また、臨床的な頸部リンパ節転移例に対し頸部郭清術後(多くは部分的頸部郭清術)、前述のスケジュールで術後放射線療法を施行し、10年局所・領域リンパ節制御率が94%、無病生存率は42%であったと報告されている⁶⁾。これらの結果を受け、郭清術後の放射線療法に関する第II相試験が行われ、術後照射を未施行の従来の成績に比べ、リンパ節転移の再発率が50%減少したと報告された。また、腋窩リンパ節転移を生じた体幹部原発例や上肢原発例(一部に原発不明例や頭頸部原発例を含む)に対し、腋窩郭清術施行後、放射線療法を実施したところ、腋窩領域の制御率は良好で、有害事象としての上肢の浮腫も許容範囲内で

あったと報告されている¹⁾¹⁰⁾。しかし、これによって生存率が向上するかは不明である¹⁾。

第III相試験の報告はなく、限られた施設での第II相試験および後ろ向き研究しかないが、被膜外進展例、最大径が3cmを越えるリンパ節を有する例、多発リンパ節転移例、再発例、頭頸部原発例で根治的頸部郭清術が施行されなかった症例では、所属リンパ節再発の可能性が高いので、術後放射線療法の実施が考慮される。

至適照射スケジュールは確立していないが、1回線量を2Gyとし週5回照射で総線量50~70Gyを照射する方法や、1回線量を5~6Gyとし週2回照射で30Gy程度を照射する方法などがある¹⁾。

【文 献】

- 1) Ballo MT, Ang KK. Radiotherapy for cutaneous malignant melanoma: rationale and indications. *Oncology* 2004; **18**: 99-107; discussion 107-110, 113-4 (レベル I)
- 2) Quinn MJ, Crotty KA, Thompson JF, et al: Desmoplastic and desmoplastic neurotropic melanoma: experience with 280 patients. *Cancer* 1998; **83**: 1128-35 (レベル IV)
- 3) Temam S, Mamelle G, Marandas P, et al: Postoperative radiotherapy for primary mucosal melanoma of the head and neck. *Cancer* 2005; **103**: 313-9 (レベル IV)
- 4) Patel SG, Prasad ML, Escrig M, et al: Primary mucosal malignant melanoma of the head and neck. *Head Neck* 2002; **24**: 247-57 (レベル IV)
- 5) Lee RJ, Gibbs JF, Proulx GM, et al: Nodal basin recurrence following lymph node dissection for melanoma: implications for adjuvant radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; **46**: 467-74 (レベル IV)
- 6) Ballo MT, Bonnen MD, Garden AS, et al: Adjuvant irradiation for cervical lymph node metastases from melanoma. *Cancer* 2003; **97**: 1789-96 (レベル IV)
- 7) O'Brien CJ, Coates AS, Petersen-Schaefer K, et al: Experience with 998 cutaneous melanomas of the head and neck over 30 years. *Am J Surg* 1991; **162**: 310-4 (レベル IV)
- 8) Ang KK, Peters LJ, Weber RS, et al: Postopera-

tive radiotherapy for cutaneous melanoma of the head and neck region. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; **30**: 795-8 (レベル III)

- 9) Owens JM, Roberts DB, Myers JN: The role of postoperative adjuvant radiation therapy in the treatment of mucosal melanomas of the head and neck region. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; **129**: 864-8 (レベル IV)
- 10) Ballo MT, Strom EA, Zagars GK, et al: Adjuvant irradiation for axillary metastases from malignant melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; **52**: 964-72 (レベル IV)

MM-CQ15

メラノーマに対してインターフェロンアルファを術後補助療法として投与すると生存率が改善するか
推奨度: C1

推奨文: 術後補助療法としてインターフェロンアルファ (IFN- α) を大量, 長期間投与すると, T4 (tumor thickness>4mm) と N1 (旧 UICC 分類) のメラノーマ患者の無病生存期間は延長するが, 全生存期間への効果は確認されていない。

解説: T4 (tumor thickness>4mm) と旧 UICC 分類の N1 (径 3cm 以下の所属リンパ節転移) のメラノーマ患者に根治術を施行後, 高用量の IFN- α を 1 年間投与すると対照群 (無処置) に比べ全生存期間 (3.8 年対 2.8 年, $P=0.0237$) と無病生存期間の中央値 (1.7 年対 1 年, $P=0.0023$) に有意差がみられたとするランダム化比較試験が米国から報告され¹⁾, 米国 FDA もこの補助療法を承認した。しかし, その後に実施された臨床試験では 5 年無再発生存率に有意差は認められたが (44% 対 35%), 全生存期間には有意差が検出されなかった²⁾。WHO 研究グループが施行した旧 N1 (径 3cm 以下の所属リンパ節転移) の根治的郭清後に比較的低用量の IFN- α を週 3 回, 3 年間にわたって投与するランダム化比較試験では, 対照群 (無処置) に比べ 2 年無病生存率の向上はみられたが (46% 対 27%, $P=0.01$), 投与終了後に生存率の有意差は消失した³⁾。また, 旧病期 II (tumor thickness>1.5mm) のメラノーマ患者を対象に, 根治術後に比較的低用量の IFN- α を長期間投与するランダム化比較試験がオーストラリア⁴⁾とフランス⁵⁾で実施され, 有意な予後の改善が報告されたが, その後, 十分な追試は行われていない。

【文 献】

- 1) Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, et al. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: The ECOG Trial EST 1684. *J Clin Oncol* 1996; **14**: 7-17 (レベル II)
- 2) Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK, et al. High- and low-dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma: First analysis of intergroup trial E 1690/S9111/C9190. *J Clin Oncol* 2000; **18**: 2444-2458 (レベル II)
- 3) Cascinelli N: Evaluation of efficacy of adjuvant rIFN- α -2a in melanoma patients with regional nodal metastases (abstract). *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 1995; **14**: 410 (レベル II)
- 4) Pehamberger H, Soyer HP, Steiner A, et al. Adjuvant interferon alfa-2a treatment in resected primary stage II cutaneous melanoma: Austrian Malignant Melanoma Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1998; **16**: 1425-1429 (レベル II)
- 5) Grob JJ, Dreno B, del la Salmoniere P, et al. Randomized trial of interferon alpha-2a adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1.5mm without clinically detectable node metastases: French Cooperative Group on Melanoma. *Lancet* 1998; **351**: 1905-1910 (レベル II)

MM-CQ16

メラノーマ患者に術後補助療法として DAVFeron 療法を行うと生存率が改善するか
推奨度: B~C1

推奨文: DAVFeron 療法を術後補助療法として用いると, 旧 UICC 分類の病期 III のメラノーマ患者において生存率が改善する可能性がある。

解説: DAVFeron 療法は DTIC/ACNU/VCR の 3 者併用化学療法にインターフェロン β (IFN- β) の術創部への局注を加える治療法であり, 本邦においてメラノーマの術後補助療法として頻用されている。この補助療法を旧 UICC 病期 II, III の患者の根治術後に実施する多施設共同試験が本邦で施行され, DAV のみ投与された歴史対照に対し, 旧 UICC 病期 III (tumor thickness が 4mm 超または所属リンパ節転移陽性) の患者において 5 年生存率の有意な改善がみられた

(65.1% 対 46.2%; $P < 0.05$)¹⁾。しかし、ランダム化比較試験は施行されておらず、エビデンスレベルからはC1の推奨度と判定される。ただし、局注されたIFN- β は、IFN- α とは異なり、主としてリンパ行性に所属リンパ節へ移行、集積するので、本補助療法が所属リンパ節転移やin-transit転移の抑制に役立つ可能性は考えられる²⁾。事実、AJCC/UICC新病期分類IIC, IIIBの5年生存率は、本邦患者の方が欧米患者のそれよりも優れていると報告されている³⁾。さらに、本邦での膨大な診療実績も考慮し、本ガイドライン委員会は本療法の推奨度をB~C1とした。なお、まれながらDAV-Feron療法施行後に白血病やmyelodysplastic syndrome (MDS)などを生じることがあり、化学療法に起因する二次発癌と考えられるので、高齢者等においては適用を慎重に考慮する必要がある。本術後補助療法施行後に、月1回程度の頻度でIFN- β の局注を続ける維持療法も報告されているが(フェロン維持療法)、その有用性は確証されていない。

【文 献】

- 1) Yamamoto A, Ishihara K : Clinical study of DAV + IFN-beta therapy (combination adjuvant therapy with intravenous DTIC, ACNU and VCR, and local injection of IFN-beta) for malignant melanoma. *Int J Immunother* 1996; **12**: 73-78 (レベル III)
- 2) 山本明史, 鷲見 烈, 加藤 優, 他. 悪性黒色腫患者における局注IFN-betaのリンパ移行性について. *Skin Cancer* 1986; **1**: 47-53 (レベル V)
- 3) 野呂佐知子, 山本明史, 山崎直也, 他. 悪性黒色腫の新TNM・病期分類と旧病期分類の比較検討: 本邦342例に関する解析. *Skin Cancer* 2003; **18**: 214-220 (レベル IV)

MM-CQ17

メラノーマの遠隔転移巣を外科的に切除すると生存期間が延長するか

推奨度: B

推奨文: 遠隔転移が単発で根治的切除が可能な場合には、その転移巣の切除により患者の生存期間が延長する可能性がある。また、遠隔転移巣の切除が症状緩和に有益なことがある。

解説: 遠隔転移を生じたメラノーマ患者の予後は極めて

で不良であり、転移臓器毎の生存期間中央値と5年生存率はそれぞれ、皮膚・リンパ節・消化管: 12.5 カ月、14%, 肺: 8.3 カ月、4%, 肝・脳・骨: 4.4 カ月、3%と報告されている¹⁾。遠隔転移巣の外科的切除は、適切な患者を選別すれば、切除を行わなかった群と比較して生存期間の延長効果をもたらすことができる。特に、皮膚、皮下組織、リンパ節、肺、脳、消化管、肝臓、副腎については個々の臓器種に局限した転移巣の切除効果が報告されている^{2)~16)}。しかし、病巣が単発で根治的切除が可能な患者は元々全身状態が良く、病勢の進行も緩徐である可能性が高いため、外科的切除の生存期間延長効果は確定的なものではない。

遠隔転移巣の切除によって臨床効果が期待できるのは、単発で完全摘出が可能な場合である^{2)~4)}。臓器種ごとに差はあるが、所属リンパ節転移が先行しない遠隔転移であること、初回治療から転移巣の出現までの期間が長いこと、切除対象病巣の増大が緩徐であること、術前の血清LDHが低いことも予後良好因子とされる。他臓器に転移がないか、あっても進行性の動きがないこと、患者に手術に耐えられる予備能力があることなども考慮すべき条件である。したがって、遠隔転移巣が発見された場合、まず転移巣の動きや新生病巣の出現の有無について数週間程度観察し、その間にCT, MRI, PETなどの画像検査で他臓器転移の有無を検索して、手術の適応を決定する。他方、症状緩和を目的とする場合や、切除が容易な部位(皮膚、皮下組織、リンパ節など)については、他臓器転移や複数の転移巣が存在しても、切除することがある。

臓器別では、皮膚・皮下組織・リンパ節転移については、他臓器に転移がなければ、外科切除が最も迅速で有効な治療法となる。5年生存率は皮膚・皮下組織転移で33%, 遠隔リンパ節転移で22%である。なるべく狭い切除マージンで完全に摘出する⁵⁾。肺転移については、上述の良い因子を持つ症例を対象に完全切除を行えた場合、生存期間中央値が30カ月で、5年生存率20.7~29%と報告されている^{6)~8)}。根治的切除が可能な肺転移巣は化学療法よりも外科的切除を選択することが考慮される。脳転移については、単発で術前の神経学的な症状がなく、根治的切除可能なことが予後因子であり、78%で症状緩和効果が得られる⁹⁾¹⁰⁾。症状緩和を目的とする場合は放射線療法(定位照射)と比較し、慎重に適応を決める。消化管転移については、良い因子の患者に根治的切除が行えれば、生存期間中央値14.9~48.9カ月、5年生存率18~28.3%と報告さ

れている^{11)~13)}。

以上の報告は全てエビデンスレベル IV だが、信頼できる多数の研究が集積されているので、推奨度を B とした。

【文 献】

- 1) Barth A, Wanek LA, Morton DL. Prognostic factors in 1,521 melanoma patients with distant metastases. *J Am Coll Surg* 1995; **181**: 193-201 (レベル IV)
- 2) Essner R, Lee JH, Wanek LA, et al. Contemporary surgical treatment of advanced-stage melanoma. *Arch Surg* 2004; **139**: 961-6; discussion 6-7 (レベル IV)
- 3) Fletcher WS, Pommier RF, Lum S, et al. Surgical treatment of metastatic melanoma. *Am J Surg* 1998; **175**: 413-7 (レベル IV)
- 4) Meyer T, Merkel S, Goehl J, et al. Surgical therapy for distant metastases of malignant melanoma. *Cancer* 2000; **89**: 1983-91 (レベル IV)
- 5) Karakousis CP, Velez A, Driscoll DL, et al. Metastasectomy in malignant melanoma. *Surgery* 1994; **115**: 295-302 (レベル IV)
- 6) Ollila DW, Stern SL, Morton DL. Tumor doubling time: a selection factor for pulmonary resection of metastatic melanoma. *J Surg Oncol* 1998; **69**: 206-11 (レベル IV)
- 7) Gorenstein LA, Putnam JB, Natarajan G, et al. Improved survival after resection of pulmonary metastases from malignant melanoma. *Ann Thorac Surg* 1991; **52**: 204-10 (レベル IV)
- 8) Leo F, Cagini L, Rocmans P, et al. Lung metastases from melanoma: when is surgical treatment warranted? *Br J Cancer* 2000; **83**: 569-72 (レベル IV)
- 9) Wronski M, Arbit E. Surgical treatment of brain metastases from melanoma: a retrospective study of 91 patients. *J Neurosurg* 2000; **93**: 9-18 (レベル IV)
- 10) Zacest AC, Besser M, Stevens G, et al. Surgical management of cerebral metastases from melanoma: outcome in 147 patients treated at a single institution over two decades. *J Neurosurg* 2002; **96**: 552-8 (レベル IV)
- 11) Ollila DW, Essner R, Wanek LA, et al. Surgical resection for melanoma metastatic to the gastrointestinal tract. *Arch Surg*. 1996; **131**: 975-9; 9-80 (レベル IV)
- 12) Agrawal S, Yao TJ, Coit DG. Surgery for melanoma metastatic to the gastrointestinal tract. *Ann Surg Oncol* 1999; **6**: 336-44 (レベル IV)
- 13) Ricaniadis N, Konstadoulakis MM, Walsh D, et al. Gastrointestinal metastases from malignant melanoma. *Surg Oncol* 1995; **4**: 105-10 (レベル IV)
- 14) Rose DM, Essner R, Hughes TM, et al. Surgical resection for metastatic melanoma to the liver: the John Wayne Cancer Institute and Sydney Melanoma Unit experience. *Arch Surg* 2001; **136**: 950-5 (レベル IV)
- 15) Haigh PI, Essner R, Wardlaw JC, et al. Long-term survival after complete resection of melanoma metastatic to the adrenal gland. *Ann Surg Oncol* 1999; **6**: 633-9 (レベル IV)
- 16) de Wilt JH, McCarthy WH, Thompson JF. Surgical treatment of splenic metastases in patients with melanoma. *J Am Coll Surg*. 2003; **197**: 38-43 (レベル IV)

MM-CQ18

メラノーマの肝転移に対し、動注化学療法あるいは動注・塞栓療法を実施することは有益か

推奨度：B～C1

推奨文：転移が肝臓に限局しているか、他臓器の転移巣が良くコントロールされている場合には、肝転移に対する動注化学療法あるいは動注・塞栓療法は症状緩和に有益である。

解説：メラノーマの肝転移に対する化学療法剤の肝動注あるいは動注・塞栓療法の奏効率は40%～70%であり、奏効期間中央値は数カ月から1年程度、生存期間中央値は11月～24月と報告されている^{1)~9)}。全身的化学療法による肝転移患者の生存期間中央値は概ね数カ月程度であるので、適応症例を選択すれば、肝動注あるいは動注・塞栓療法によって生存期間の延長を期待できる可能性がある¹⁰⁾。ただし、本療法の適応は主として転移が肝臓に限局している患者であり、1臓器転移という良い予後因子を持っている。ランダム化比較試験も行われていないので、本療法の生存期間延

長効果は現時点では確証されていない¹¹⁾。肝動注や塞栓療法の操作は侵襲を伴うが、動注化学療法による有害反応は全身的化学療法に比較すると軽度な傾向がある。

肝動注あるいは動注・塞栓療法が適応となる条件として定まったものはないが、一般に肝臓以外の臓器に転移がないか、あっても転移巣が制御されている場合が適応となる。これらの条件を満たすのは主に眼球原発のメラノーマであり、皮膚原発の場合は遠隔転移が肝臓に限局することは稀である¹⁾。なお、本療法を実施する前に、外科切除との優劣について慎重に評価する必要がある。

動注薬剤としては、欧米では単剤で cisplatin, fotemustine, 1,3-bis (2-chloroethyl)-1-nitrosourea (BCNU), melphalan を用いたり、cisplatin や carboplatin と他剤の併用が行われる^{1)~8)}。本邦では主として cisplatin 単剤の動注が行われている⁹⁾。

【文 献】

- 1) Feldman ED, Pingpank JF, Alexander HR, Jr. Regional treatment options for patients with ocular melanoma metastatic to the liver. *Ann Surg Oncol* 2004; **11**: 290-7 (レベル I)
- 2) Bedikian AY, Legha SS, Mavligit G, et al. Treatment of uveal melanoma metastatic to the liver: a review of the M.D. Anderson Cancer Center experience and prognostic factors. *Cancer* 1995; **76**: 1665-70 (レベル IV)
- 3) Mavligit GM, Charnsangavej C, Carrasco CH, et al. Regression of ocular melanoma metastatic to the liver after hepatic arterial chemoembolization with cisplatin and polyvinyl sponge. *JAMA* 1988; **260**: 974-6 (レベル IV)
- 4) Leyvraz S, Spataro V, Bauer J, et al. Treatment of ocular melanoma metastatic to the liver by hepatic arterial chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997; **15**: 2589-95 (レベル IV)
- 5) Becker JC, Terheyden P, Kampgen E, et al. Treatment of disseminated ocular melanoma with sequential fotemustine, interferon alpha, and interleukin 2. *Br J Cancer* 2002; **87**: 840-5 (レベル III)
- 6) Patel K, Sullivan K, Berd D, et al. Chemoembolization of the hepatic artery with BCNU for metastatic uveal melanoma: results of a phase II study. *Melanoma Res* 2005; **15**: 297-304 (レベル IV)
- 7) Cantore M, Fiorentini G, Aitini E, et al. Intra-arterial hepatic carboplatin-based chemotherapy for ocular melanoma metastatic to the liver: report of a phase II study. *Tumori* 1994; **80**: 37-9 (レベル V)
- 8) Melichar B, Dvorak J, Jandik P, et al. Intraarterial chemotherapy of malignant melanoma metastatic to the liver. *Hepatogastroenterol* 2001; **48**: 1711-5 (レベル V)
- 9) 藤沢康弘, 山崎直也, 山本明史. 皮膚悪性腫瘍治療最前線: メラノーマ肝転移の TAE 療法. *Monthly Book Derma*; 2003; 77: p38-43 (レベル IV)
- 10) Manola J, Atkins M, Ibrahim J, et al. Prognostic factors in metastatic melanoma: a pooled analysis of Eastern Cooperative Oncology Group trials. *J Clin Oncol* 2000; **18**: 3782-93 (レベル II)
- 11) Eton O, Legha SS, Moon TE, et al. Prognostic factors for survival of patients treated systemically for disseminated melanoma. *J Clin Oncol* 1998; **16**: 1103-11 (レベル II)

MM-CQ19

遠隔転移を有するメラノーマ患者に症状緩和を目的に放射線療法を実施することは有益か

推奨度: B

推奨文: 放射線療法は、遠隔転移を有するメラノーマ患者に対し、症状緩和を目的とする治療法として有益である。

解説: メラノーマ転移巣に対する放射線療法は、転移部位によって治療効果に差があるとされているが、骨や中枢神経などの転移巣では約半数の症例で症状緩和が期待できる^{1)~4)}。

脳転移患者については予後を考慮する必要がある、予後良好因子として単発性脳転移、他臓器転移がないこと、全身状態が良好であることなどが、他方、予後不良因子としては多発性脳転移、肺や肝臓への転移、頭頸部原発などがあげられる⁵⁾⁶⁾。予後良好例では放射線療法を行うことで比較的長期間、自立した生活が可能となるが、治療に伴う有害事象には注意が必要である^{5)7)~9)}。単発性脳転移例や脳以外に活動性病変を認

めない数個以下の脳転移例については手術療法との優劣を評価する必要がある。定位照射によって約90%の患者で腫瘍の増大が抑えられ、約半数の患者で腫瘍の縮小が認められる⁶⁾⁹⁾¹⁰⁾。なお、手術や定位照射後の全脳照射は脳内再発の頻度を下げる可能性はあるが、生命予後の改善は望めず、予後良好例でも平均生存期間は約8カ月にとどまる^{5)~8)10)11)}。

他方、予後不良例には症状緩和のための全脳照射が行われ、39~76%の患者で症状が改善する⁵⁾¹²⁾¹³⁾。再照射については、症状改善が約半数の症例で示されるものの、遅発性毒性を考慮して慎重に症例を選択すべきである。現時点で脳転移例に対する全体的化学療法の有用性は確立されていない⁶⁾。

骨転移の疼痛緩和を目的とする放射線療法は、他の癌腫の場合と同様のスケジュールで行われる。1回線量を4Gy以上にすると症状緩和率が高いとの報告もみられるが、悪性黒色腫の骨転移例に特有の照射スケジュールは確立されていない³⁾⁴⁾¹⁴⁾。一般に、1回線量3Gy、計10回、総線量30Gy程度の照射とすることが多い。また、予後不良例では8Gyの1回照射や、1回4Gyで総線量20Gy程度とする照射スケジュールも用いられる。照射スケジュールによって症状改善率に差はないとされ、疼痛緩和効果は50~80%の患者で認められる^{12)~14)}。

皮膚やリンパ節のみの転移例は予後良好とされ、放射線療法により59~79%の症例で腫瘍の縮小効果が見られる³⁾⁴⁾¹⁴⁾。生物学的知見からは1回線量を4Gy以上にした方がより効果的と考えられるが、臨床データからは一定の見解はえられていない^{1)~4)}。温熱療法との組み合わせも試みられるが治療効果は不定で、本邦では一般的な治療法とはなっていない。

【文 献】

- 1) Sause WT, Cooper JS, Rush S, et al : Fraction size in external beam radiation therapy in the treatment of melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991 ; **20** : 429-32 (レベル II)
- 2) Overgaard J, von der Maase H, Overgaard M : A randomized study comparing two high-dose per fraction radiation schedules in recurrent or metastatic malignant melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985 ; **11** : 1837-9 (レベル II)
- 3) Seegenschmiedt MH, Keilholz L, Altendorf-Hofmann A, et al : Palliative radiotherapy for re-current and metastatic malignant melanoma : prognostic factors for tumor response and long-term outcome : a 20-year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999 ; **44** : 607-18 (レベル IV)
- 4) Corry J, Smith JG, Bishop M, et al : Nodal radiation therapy for metastatic melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999 ; **44** : 1065-9 (レベル IV)
- 5) Sampson JH, Carter JH, Jr., Friedman AH, et al : Demographics, prognosis, and therapy in 702 patients with brain metastases from malignant melanoma. *J Neurosurg* 1998 ; **88** : 11-20 (レベル IV)
- 6) Ewend MG, Carey LA, Brem H : Treatment of melanoma metastases in the brain. *Semin Surg Oncol* 1996 ; **12** : 429-35 (レベル I)
- 7) Zacest AC, Besser M, Stevens G, et al : Surgical management of cerebral metastases from melanoma : outcome in 147 patients treated at a single institution over two decades. *J Neurosurg* 2002 ; **96** : 552-8 (レベル IV)
- 8) Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al : Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain : a randomized trial. *JAMA* 1998 ; **280** : 1485-9 (レベル II)
- 9) Fife KM, Colman MH, Stevens GN, et al : Determinants of outcome in melanoma patients with cerebral metastases. *J Clin Oncol* 2004 ; **22** : 1293-300 (レベル IV)
- 10) Mori Y, Kondziolka D, Flickinger JC, et al : Stereotactic radiosurgery for cerebral metastatic melanoma : factors affecting local disease control and survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998 ; **42** : 581-9 (レベル IV)
- 11) Hagen NA, Cirrincione C, Thaler HT, et al : The role of radiation therapy following resection of single brain metastasis from melanoma. *Neurology* 1990 ; **40** : 158-60 (レベル IV)
- 12) Konefal JB, Emami B, Pilepich MV : Analysis of dose fractionation in the palliation of metastases from malignant melanoma. *Cancer* 1988 ; **61** : 243-6 (レベル IV)
- 13) Rate WR, Solin LJ, Turrisi AT : Palliative radiotherapy for metastatic malignant melanoma : brain metastases, bone metastases, and spinal

cord compression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; **15**: 859-64 (レベル IV)

- 14) Katz HR: The results of different fractionation schemes in the palliative irradiation of metastatic melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981; **7**: 907-11 (レベル IV)

MM-CQ20

遠隔転移巣を有するメラノーマ患者に多剤併用化学療法を行うとダカルバジン単剤よりも生存期間が延長するか

推奨度: C1~C2

推奨文: メラノーマに対する多剤併用化学療法で、ダカルバジン (DTIC) 単剤を上回る生存期間の延長効果がえられるものは現時点では存在しない。

解説: DTIC は進行期メラノーマ患者に対して最も頻用されてきた薬剤であるが、その奏効率は約 20%、完全奏効率は 5~10%、長期完全奏効率は 2% 以下であり¹⁾²⁾、満足できるものではない。そのため、これまで様々な多剤併用化学療法が試みられてきた。当初、単独施設での第 II 相試験で高い奏効率が報告された併用療法もあるが、DTIC を対照とするランダム化比較試験 (RCT) で生存期間の有意な延長が証明できたものは存在しない。さらに多剤併用療法は DTIC 単剤と比べて有害反応が高度なことも問題である。そのため、現時点でも DTIC 単剤がメラノーマの化学療法の基準となっている。

これまで RCT にて DTIC 単剤と比較検討された多剤併用化学療法としては、cisplatin + vinblastine + DTIC、cisplatin + DTIC + carmustine + tamoxifen、DTIC + IFN- α 、DTIC + tamoxifen などがある。cisplatin + vinblastine + DTIC と DTIC 単剤を比較した RCT では、奏効率はそれぞれ 24% 対 11% だったが、生存期間中央値は 6 カ月対 5 カ月で差がなかった²⁾。cisplatin + DTIC + carmustine + tamoxifen は Dartmouth regimen として初期には 50% を超える高い奏効率が報告され、注目されたが、DTIC 単剤との RCT では、奏効率 18% 対 10%、生存期間中央値 7 カ月対 7 カ月で有意差は認められなかった³⁾。tamoxifen と DTIC の併用療法については、DTIC 単剤と比較した RCT にて奏効率 28% 対 12%、生存期間中央値 48 週対 29 週と有意差がみられたが、その後の追試では tamoxifen の併用効果は確認できなかった⁴⁾⁵⁾。DTIC +

IFN- α については 20 件の RCT (n=3273) のメタアナリシスがなされており、併用療法は DTIC 単独に比べて奏効率を 53% 上昇させたが、生存期間には有意差は認められなかった⁶⁾。DTIC 単剤との比較ではないが、bleomycin, vincristine, lomustine, dacarbazine (BOLD) に IFN- α を併用する群と DTIC + IFN- α 群を比較した試験でも生存期間に有意差は認められなかった⁷⁾。

cisplatin を中心とする化学療法に引き続いて interleukin-2 と IFN- α を投与する連続的生物化学療法も近年注目された治療法である。奏効率約 50%、完全奏効 10~20%、2 年を超える完全奏効が 10% みられ、その半数の 5% は完全奏効が 6 年以上持続するという高い効果が報告された²⁾。しかし、その後に実施された RCT では 1 件を除いて interleukin-2 と IFN- α を併用することの効果はみられず、有用性は確立されていない。なお、連続的生物化学療法と DTIC 単剤との RCT は行われていない^{8)~12)}。

以上、進行期メラノーマに対して有益な化学療法は現時点では何も存在しない¹³⁾。今のところ DTIC がメラノーマの標準薬とされているが、その有益性は満足できるものではない。したがって、DTIC に勝る有益性をもつ治療薬の開発が切望される。なお現時点では、DTIC 以外の多剤併用化学療法あるいは生物化学療法は臨床試験の範疇で行われるべきものである。

【文 献】

- 1) Hill GJ, II, Kremenz ET, Hill HZ. Dimethyl triazeno imidazole carboxamide and combination therapy for melanoma. IV. Late results after complete response to chemotherapy (Central Oncology Group protocols 7130, 7131, and 7131A). *Cancer* 1984; **53** (6): 1299-305 (レベル IV)
- 2) Atkins MB, Buzaid AC, Houghton AN. Systemic chemotherapy and biochemotherapy. In: Cutaneous Melanoma (Balch CM, et al. eds.) 4th ed, Quality Medical Publishing. St. Lois, 2003, 589-604 (レベル I)
- 3) 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**: 2745-51 (レベル II)
- 4) Cocconi G, Bella M, Calabresi F, et al. Treatment

- of metastatic malignant melanoma with dacarbazine plus tamoxifen. *N Engl J Med* 1992; **20**: 327: 516-23 (レベル II)
- 5) Falkson CI, Ibrahim J, Kirkwood JM, et al. Phase III trial of dacarbazine versus dacarbazine with interferon alpha-2b versus dacarbazine with tamoxifen versus dacarbazine with interferon alpha-2b and tamoxifen in patients with metastatic malignant melanoma: an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1998; **16**: 1743-51 (レベル II)
 - 6) Huncharek M, Caubet JF, McGarry R. Single-agent DTIC versus combination chemotherapy with or without immunotherapy in metastatic melanoma: a meta-analysis of 3273 patients from 20 randomized trials. *Melanoma Res* 2001; **11**: 75-81 (レベル I)
 - 7) Vuoristo MS, Hahka-Kemppinen M, Parvinen LM, et al. Randomized trial of dacarbazine versus bleomycin, vincristine, lomustine and dacarbazine (BOLD) chemotherapy combined with natural or recombinant interferon-alpha in patients with advanced melanoma. *Melanoma Res* 2005; **15**: 291-6 (レベル II)
 - 8) Eton O, Legha SS, Bedikian AY, et al. Sequential biochemotherapy versus chemotherapy for metastatic melanoma: results from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2002; **20**: 2045-52 (レベル II)
 - 9) Ridolfi R, Chiarion-Sileni V, Guida M, et al. Cisplatin, dacarbazine with or without subcutaneous interleukin-2, and interferon alpha-2b in advanced melanoma outpatients: results from an Italian multicenter phase III randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 2002; **20**: 1600-7 (レベル II)
 - 10) Rosenberg SA, Yang JC, Schwartzentruber DJ, et al. Prospective randomized trial of the treatment of patients with metastatic melanoma using chemotherapy with cisplatin, dacarbazine, and tamoxifen alone or in combination with interleukin-2 and interferon alfa-2b. *J Clin Oncol* 1999; **17**: 968-75 (レベル II)
 - 11) Keilholz U, Goey SH, Punt CJ, et al. Interferon alfa-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* 1997; **15**: 2579-88 (レベル II)
 - 12) Keilholz U, Punt CJ, Gore M, et al. Dacarbazine, cisplatin, and interferon-alfa-2b with or without interleukin-2 in metastatic melanoma: a randomized phase III trial (18951) of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Melanoma Group. *J Clin Oncol* 2005; **23**: 6747-55 (レベル II)
 - 13) Crosby T, Fish R, Coles B, et al. Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2000: CD001215 (レベル I)

MM-CQ21

遠隔転移を生じたメラノーマ患者にインターロイキン2 (IL-2) の大量静注療法を行うことは有益か
推奨度: C1~C2

推奨文: 進行期メラノーマ患者に対する IL-2 の大量静注療法は、奏効率 15% 前後, 完全奏効率 6% 程度であり, しかも強い有害反応を伴うので, 有益とはいえない。ただし, 本療法の奏効例の中には, 長期間にわたって再発なしに生存する患者が低率(約 5%)ではあるが存在する。

解説: IL-2 は腫瘍細胞への直接的作用はないが, リンパ球の増殖をはじめとする強い免疫賦活作用を有するサイトカインであり, 進行期メラノーマ患者に対し, 種々の投与法で効果が検討されてきた。その中で米国の国立癌研究所 (NCI) が主導した大量静注療法がもっとも多く患者に施行され, データが詳細に解析されている。

NCI の Rosenberg らの投与法は, 1 回 72 万 IU/kg の IL-2 を 15 分間で静注することを 8 時間毎に繰り返す。5 日間で計 14 回投与して 1 サイクルとし, 6~9 日休薬後, さらに 1 サイクル繰り返して, 1 コースとする¹⁾。1985~1993 年にエントリーされた IL-2 大量静注療法施行 270 例の MM 患者について 1998 年 12 月時点での解析結果が報告されている²⁾。生存患者の追跡期間中央値は 7 年を超え, 奏効率は 16% (43 人) で, 完全奏効が 17 人 (6%) にみられた。全体としての生存期間中央値は 12 カ月。奏効期間は全奏効例で 8.9

カ月、部分奏効 26 例で 5.9 カ月であった。完全奏効の奏効期間中央値は少なくとも 59 カ月であった。奏効例中の 12 人（うち 2 人は部分奏効症例）は 70 カ月から 150 カ月以上の長期間、再発や進行のない状態が持続した。30 カ月以上奏効が持続した患者ではその後に再発、進行はみられなかった。以上より本治療法の奏効率は高くはないが、一旦完全奏効がえられるとそれが持続し、完治できる可能性がある。

Lindsey らは、IL-2 大量静注療法の治療コースの実施回数と奏効との関係を検討し、奏効した 23 人中 21 人の患者は最初のコース後に少なくとも部分奏効となっていることを見出した。2 コース実施しても反応しない患者にさらに本治療を追加実施しても効果は望めなかった³⁾。本治療への反応に関与する因子については、皮膚・皮下転移が他臓器の転移よりもよく反応する。また、IL-2 の投与終了後の反跳性リンパ球増多が高値を示す者や白斑を生じる者で奏効する例が多い。

本治療では初期に 6 例が敗血症を生じて死亡した。しかしその後は、有害反応への対処法が確立され、死亡例は報告されていない。本療法の有害反応に適切に対処するための clinical pathways⁴⁾や安全な投与法のガイドラインなどが具体的に提案されている⁵⁾。

米国以外からの本療法の報告は少ないが、イスラエルの Pappo らは、米国 NCI の治療法と同じ高用量 IL-2 静注療法を 21 人の転移性 MM 患者に施行し⁶⁾、5 例の部分奏効（3 カ月から 3 年持続）と 1 例の完全奏効（17 カ月持続）がえられたという（RR: 28.6%）。ただし、1 例の治療関連死が出ている。なお、本邦では IL-2 が高薬価なこともあり、本療法を実施することは困難である。

【文 献】

- 1) Rosenberg SA, Yang JC, White DE, et al. Durability of complete response in patients with metastatic cancer treated with high-dose interleukin-2: Identification of the antigens mediating response. *Ann Surg* 1998; **228**: 307-19 (レベル IV)
- 2) Atkins MB, Kunkel L, Sznol M, et al. High-dose recombinant interleukin-2 therapy in patients with metastatic melanoma: Long-term survival update. *Cancer J Sci Am* 2000; **6** (suppl): 11-4 (レベル IV)
- 3) Lindsey KR, Rosenberg SA, Sherry RM. Impact of the number of treatment courses on the clinical response of patients who receive high-dose bolus interleukin-2. *J Clin Oncol* 2000; **18**: 1954-9 (レベル IV)
- 4) Mavroukakis SA, Muehlbauer PM, White RL Jr, et al. Clinical pathways for managing patients receiving interleukin-2. *Clin J Oncol Nurs* 2001; **5**: 207-17 (レベル VI)
- 5) Schwartzentruber DJ. Guidelines for the safe administration of high-dose interleukin-2. *J Immunother* 2001; **24**: 287-93 (レベル I)
- 6) Pappo I, Lotem M, Klein M, et al. Bolus high dose interleukin-2 for the treatment of malignant melanoma. *Isr Med Assoc J* 2001; **3**: 169-73 (レベル IV)

MM-CQ22

遠隔転移巣を有するメラノーマ患者に対して新規の治療法（樹状細胞療法、遺伝子治療、分子標的療法）を行うと生存率が改善するか

推奨度：C2

推奨文：遠隔転移を生じたメラノーマに対して、生存率の明らかな改善をもたらすことが確認された新規治療法は存在せず、いずれも臨床試験としてのみ行われるべきものである。

解説：進行期のメラノーマに対する新規の治療法として、ワクチン療法、遺伝子治療、分子標的薬などの有用性が種々の臨床試験で検討されている。

ワクチン療法の抗原としては種々のペプチドが用いられ、単独で、または樹状細胞、サイトカイン（IL-12、GM-CSF など）、ウイルス（Fowlpox、ワクシニア、アデノなど）との併用で投与されている。しかし、その有効率は極めて低い。米国 National Cancer Institute の Rosenberg は、自験 440 例の治療成績と他施設から報告された主要な 35 の臨床試験 765 例のメタアナリシスの成績から、ワクチン療法による PR 以上の有効率はわずか 3.3% であったと報告している¹⁾。ワクチンによる腫瘍免疫の誘導を妨げる因子として、TGF- β 、IL-10、IL-13 などの免疫抑制性サイトカイン、制御性 T 細胞、抑制性共役分子 CTLA-4 などがあり、これらの抑制因子の制御が有効なワクチン療法開発の課題とされている。

遺伝子治療は 1) サイトカイン（IL-2、IL-7、IL-12、GM-CSF など）や T 細胞共刺激因子（B7-1 など）など

の免疫刺激因子や、CTL に認識されるメラノーマ関連抗原を腫瘍細胞に遺伝子導入して腫瘍細胞の免疫原性を高める、2) シグナル伝達経路を阻害する、3) 自殺遺伝子を導入する、などの戦略で開発が進められている。それらの中では、アポトーシス抵抗因子である bcl-2 のアンチセンス (Genasense) と化学療法剤のダカルバジンの併用療法が注目され、現在、多施設共同第 III 相臨床試験が進行している。その他の治療については、いずれもごく限られた施設における少数例の治療成績が報告されているだけであり、遺伝子治療の有用性はまだ不明である²⁾。

分子標的薬としては、Raf-1 阻害剤である BAY 43-9006 (Sorafenib) が注目される。本薬剤は MAPK シグナル経路を阻害するとともに、主として血管新生に関与する VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR- β , Flt-3, c-KIT などのチロシンキナーゼ受容体を阻害する。Sorafenib と carboplatin/paclitaxel との併用による第 I/II 相臨床試験で部分奏効 40%, 不変 (SD) 43% という良好な成績が得られており、現在第 III 相試験が進行中である³⁾。

遠隔転移を生じたメラノーマに対する新規治療はいずれも臨床試験の段階であり、生存率の明らかな改善が確認されたものは存在しない。

【文 献】

- 1) Rosenberg SA, Yang JC, Restifo NP. Cancer immunotherapy: moving beyond current vaccines. *Nat Med* 2004; **10**: 909-15 (レベル I)
- 2) Schadendorf D. Gene-based therapy of malignant melanoma. *Semin Oncol* 2002; **29**: 503-12 (レベル V)
- 3) Strumberg D. Preclinical and clinical development of the oral multikinase inhibitor sorafenib in cancer treatment. *Drugs Today* 2005; **41**: 773-84 (レベル V)

MM-CQ23

メラノーマ患者の治療後に定期的な画像検査を行うと生存率が改善するか

推奨度: C1

推奨文: 定期的な画像検査によって生存率が改善するという確証は存在しない。したがって、メラノーマ患者の治療後に画一的な画像検査を行うことは推奨されない。

解説: メラノーマ患者の原発巣治療後には定期的な経過観察が行われる。その主目的は治療可能な転移や局所再発を早期に発見することにあるが、経過観察の最適な間隔や方法に関してはコンセンサスがえられていない。

経過観察方法に関しては多数の研究が行われており¹⁾、初回再発の 50~85% は局所~所属リンパ節に起き、発見の契機としては本人あるいは医師による触診がほとんどであることが示されている²⁾³⁾。欧米では、ルーチンの検査として行われる画像検査は胸部 X 線と超音波検査であることが多く、所属リンパ節転移の早期発見に超音波検査の有用性が示唆されている⁴⁾。一方、胸部 X 線撮影は一部の患者において肺転移発見の契機となりうるが、生存率の改善は証明されていない⁵⁾⁶⁾。

Garbe ら⁷⁾が実施した前向き臨床研究では病期別に 6~12 カ月毎に診察、リンパ節の超音波検査、胸部 X 線、腹部超音波検査、血液検査などが施行された。その結果、転移発見の契機は診察 47%, リンパ節超音波 13.7%, 胸部 X 線 5.5%, 腹部超音波 3.7%, CT 23.7%, 血液検査 1.4%, シンチグラフィー 1.4% であったと報告されている。この研究では CT はルーチンには行われていないが、リンパ節超音波検査で発見された転移の 71%, 診察での 56%, CT での 30% が治療可能な早期転移であり、転移の早期発見群と晚期発見群では生存率に有意差が認められている。

CT に関しては、大部分が転移の疑われる症例にのみ施行された後ろ向き研究であり⁸⁾⁹⁾、定期的検査によって生存率が改善するか否かは不明である。現時点では超音波検査の有用性は示唆されるものの、定期的な画像検査が生存率の改善につながることを示す明確な根拠は存在しない。

ただし、以上の報告はすべて欧米症例の解析結果であることに留意する必要がある。日本では CT や MRI の普及率が高く、実際には欧米の報告よりも高頻度に施行されている。なお最近、メラノーマ病巣の発見に有用な positron emission tomography (PET) が急速に普及しつつあり、それによる転移の早期発見が報告されている¹⁰⁾。PET では従来の画像検査では検出で

きない超早期の転移巣が発見されることがあるので、予後の予測や治療方針の決定に貴重な情報を提供するかもしれない。これらの画像検査の有用性に関しては今後、前向き研究によって検証されることが望まれる。

【文 献】

- 1) Francken AB, Bastiaannet E, Hoekstra HJ. Follow-up in patients with localised primary cutaneous melanoma. *Lancet Oncol.* 2005; **6**: 608-21 (レベル I)
- 2) Shumate CR, Urist MM, Maddox WA. Melanoma recurrence surveillance. Patient or physician based? *Ann Surg.* 1995; **221**: 566-9; discussion 9-71 (レベル IV)
- 3) Mooney MM, Kulas M, McKinley B, et al. Impact on survival by method of recurrence detection in stage I and II cutaneous melanoma. *Ann Surg Oncol.* 1998; **5**: 54-63 (レベル IV)
- 4) Bafounta ML, Beauchet A, Chagnon S, et al. Ultrasonography or palpation for detection of melanoma nodal invasion: a meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2004; **5**: 673-80 (レベル I)
- 5) Weiss M, Loprinzi CL, Creagan ET, et al. Utility of follow-up tests for detecting recurrent disease in patients with malignant melanomas. *JAMA* 1995; **274**: 1703-5 (レベル IV)
- 6) Tsao H, Feldman M, Fullerton JE, et al. Early detection of asymptomatic pulmonary melanoma metastases by routine chest radiographs is not associated with improved survival. *Arch Dermatol.* 2004; **140**: 67-70 (レベル IV)
- 7) Garbe C, Paul A, Kohler-Spath H, Ellwanger U, et al. Prospective evaluation of a follow-up schedule in cutaneous melanoma patients: recommendations for an effective follow-up strategy. *J Clin Oncol.* 2003; **21**: 520-9 (レベル IV)
- 8) Johnson TM, Fader DJ, Chang AE, et al. Computed tomography in staging of patients with melanoma metastatic to the regional nodes. *Ann Surg Oncol* 1997; **4**: 396-402 (レベル IV)
- 9) Kuvshinov BW, Kurtz C, Coit DG. Computed tomography in evaluation of patients with stage III melanoma. *Ann Surg Oncol.* 1997 Apr-May; **4** (3): 252-8 (レベル IV)

- 10) 平野貴士, 越後岳士, 藤本晃英, 森田礼時, 白崎文朗, 竹原和彦ほか. 転移の発見に FDG-PET が有用であった悪性黒色腫の 2 例. 皮膚科の臨床. 2005; **47**: 1381-6 (レベル V)

MM-CQ24

メラノーマ患者に対して転移・再発発見のための患者教育を行うと生存率が改善するか
推奨度: B

推奨文: メラノーマ原発巣の術後、患者が自分の皮膚の定期的自己検査 (self skin examination; SSE) を行うと生存率が改善する可能性がある。

解説: メラノーマ患者に教育を行う主目的は、再発・転移の早期発見である。再発・転移は、患者もしくは医師による視診・触診で発見されることが最も多い^{1)~4)}。Shumate らは術後、定期的に経過観察している患者において、再発・転移を患者自身が発見した場合と医師が発見した場合の予後の差について検討し、無病生存期間および全生存期間に有意差はみられなかったと報告している⁵⁾。

Berwick らが SSE の有用性を検討したところ⁶⁾、メラノーマによる死亡に対する修正オッズ比が、原発巣の術後に定期的な SSE を行った群では行わなかった群に対して 0.37 (95% 信頼区間 0.16~0.84) であった。この結果は SSE によって原発巣術後のメラノーマ患者の予後が改善される可能性を示している。

欧米における SSE は、鏡などを使用して全身の皮膚表面を観察し、原発部位から所属リンパ節のみでなく、全身の皮膚を触って、リンパ節の腫脹や結節の有無を検索するものである。日本においても術後患者に対して適切な SSE を指導することが望まれる。

【文 献】

- 1) Basseres N, Grob JJ, Richard MA, et al: Cost-effectiveness of surveillance of stage I melanoma. A retrospective appraisal based on a 10-year experience in a dermatology department in France. *Dermatology* 1995; **191**: 199-203 (レベル IV)
- 2) Weiss M, Loprinzi CL, Creagan ET, et al: Utility of follow-up tests for detecting recurrent disease in patients with malignant melanomas. *JAMA* 1995; **274**: 1703-5 (レベル IV)
- 3) Mooney MM, Kulas M, McKinley B, et al: Impact

- on survival by method of recurrence detection in stage I and II cutaneous melanoma. *Ann Surg Oncol* 1998; **5**: 54-63 (レベル IV)
- 4) Garbe C, Paul A, Kohler-Spath H, et al : Prospective evaluation of a follow-up schedule in cutaneous melanoma patients : recommendations for an effective follow-up strategy. *J Clin Oncol* 2003; **21** : 520-9 (レベル IV)
- 5) Shumate CR, Urist MM, Maddox WA : Melanoma recurrence surveillance. Patient or physician based? *Ann Surg* 1995; **221** : 566-9 (レベル IV)
- 6) Berwick M, Begg CB, Fine JA et al : Screening for cutaneous melanoma by skin self-examination. *J Natl Cancer Inst* 1996; **88** : 17-23 (レベル IV)

有棘細胞癌の局所再発に関連するリスク分類表
— National Comprehensive Cancer Network (NCCN) より一部改変—

	低リスク	高リスク
(臨床所見) 解剖学的部位とサイズ ^J	L 領域で 20mm 未満 ^K M 領域で 10mm 未満 ^K H 領域で 6mm 未満 ^K	L 領域で 20mm 以上 M 領域で 10mm 以上 H 領域で 6mm 以上
原発巣の境界	明瞭	不明瞭
初発/再発	初発	再発
患者の免疫抑制状態	—	+
放射線治療歴や慢性炎症の先行	—	+
急速な増大	—	+
神経学的な自覚症状	—	+
(病理組織学的所見)		
分化度	高分化	中等度から低分化
特殊な組織型 ^L	—	+
神経あるいは脈管浸潤	—	+
浸潤度 (Clark level) ^M	Ⅲ 以下	Ⅳ 以上
腫瘍の厚さ	4mm 未満	4mm 以上

J: 腫瘍周囲の紅斑も含める

K: H領域: 顔面正中, 眼瞼, 眼窩周囲, 鼻, 口唇, 顎, 耳前部, 耳後部, 会陰部, 手, 足背・足底部

M 領域: 頬, 前額, 頭部, 頸部

L 領域: 体幹, 四肢

L: adenoid (acantholytic) または adenosquamous (ムチン産生), または desmoplastic type

M: 厚さに不全角化, 鱗屑痂皮を含めない, また, 潰瘍がある場合は潰瘍底から測定する.

(修正 Breslow 法)

SCC-CQ1

紫外線防御を行うと有棘細胞癌の発生率が減少するか
推奨度: B および C1

推奨文: 白人ではサンスクリーン剤の使用によって有棘細胞癌の発生率が減少すると報告されているので, 日本人の中でも色白で色素沈着を起こしにくいスキントypesの者では同等の効果が期待される (推奨度: B). しかし日本人の大半を占めるそれ以外のスキントypesの者に対する紫外線防御の有益性は不明である (推奨度: C1)

解説: 有棘細胞癌 (squamous cell carcinoma; SCC) の発生に強く相関すると考えられている因子は, 紫外線に対する個人の防御能を反映するスキントypes, 日焼けの程度, 年齢である¹⁾. 日光紫外線への暴露で容易に日光皮膚炎 (皮膚の発赤) を起こすが, 色素沈着は起こりにくいスキントypesを持つ者は SCC を発症しやすい. また, 水疱を起こすような強い日焼けを繰り返した者の方が癌を生じやすい. オーストラリアで生まれ育った群と途中で他国から移住した群とを比較する

と, SCC の発生が前者は後者の 3 倍多いことが示されている. このことより, 若年者における過度の日光皮膚炎が SCC の発生に強く関与していることが示唆される²⁾.

サンスクリーン剤による予防効果については, オーストラリア人を対象として, SCC の発生をアウトカムとする 1 件のランダム化比較試験 (RCT) および日光角化症をアウトカムとする 2 件の RCT が実施されている. SCC の発生をアウトカムとする試験では, 評価対象者 1383 人の内, サンスクリーン剤の使用によって発生を 39% 減少させることが, また, 日光角化症については, それぞれ評価対象者 431 人および 1116 人の内, 38%, 24% 減少させることができたと報告されている^{3)~5)}.

しかしながら日本人について, SCC と日光紫外線との関係を示す信頼できるデータは乏しい. 緯度と皮膚がん発生との関係については, 兵庫県加西市と沖縄県伊江島における日光角化症の罹患率を比較した研究がある. 人口 10 万人当たりの罹患率は加西市が 144.2 人, 伊江島が 696.8 人であり, 沖縄の日光角化症の罹患

率は兵庫の5倍であると報告されている⁶⁾。また、日本人のSCCの60%は日光露出部に発生すると報告されており、白人程ではないが、その発生に日光紫外線が関与していると考えられる⁷⁾。

以上より、日本人の中で色白でサンタン（日焼けで黒くなること）をおこしにくいスキントypesの者や小児は、サンスクリーン剤を使用し、過度の日光暴露を避けることはSCCの発生予防に役立つ可能性があり、有益と言えよう。しかし、日本人の大半を占めるそれ以外のスキントypesの者に対する紫外線防御の有益性は不明である。

【文 献】

- 1) English DR, Armstrong BK, Kricke A, et al. Case-control study of sun exposure and squamous cell carcinoma of the skin. *Int J Cancer* 1998; **77**: 347-53 (レベルIV)
- 2) 市橋正光. 光と皮膚がん. 日皮会誌 1996; **106**: 225-238 (レベルIV)
- 3) Green A, Williams G, Neale R, et al. Daily sunscreen application and betacarotene supplementation in prevention of basal-cell and squamous-cell carcinomas of the skin: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; **354** (9180): 723-9 (レベルII)
- 4) Thompson SC, Jolley D, Marks R. Reduction of solar keratoses by regular sunscreen use. *N Engl J Med* 1993; **329**: 1147-51 (レベルII)
- 5) Darlington S, Williams G, Neale R, et al. A randomized controlled trial to assess sunscreen application and beta carotene supplementation in the prevention of solar keratoses. *Arch Dermatol* 2003; **139**: 451-5 (レベルII)
- 6) Nagano T, Ueda M, Suzuki T, et al. Skin cancer screening in Okinawa, Japan. *J Dermatol Sci* 1999; **19**: 161-5 (レベルIV)
- 7) 石原和之. 統計調査よりみた紫外線と皮膚がん, 紫外線の皮膚障害とその対策. *Biotherapy* 2005; **19**: 411-416 (レベルIV)

SCC-CQ2

有棘細胞癌患者に術前の画像検査を行うことは有益か
推奨度：C1

推奨文：リンパ節転移を起こしやすい因子を持つ場合や、理学的に転移が疑われる場合は、術前の画像検査が有益である。

解説：有棘細胞癌（SCC）患者の術前画像検査と再発率、生存率との関連を検討した本格的な研究報告はみられない。

Motley らが提唱したガイドラインでは、原発巣側の因子として再発、組織所見（深部への浸潤、神経周囲浸潤、分化度）、原発巣のサイズ（2cm以上）、解剖学的部位（耳、口唇、手足、粘膜部）が、また宿主側の因子として免疫不全などを有する場合が、リンパ節転移のリスクに関係するとされている。画像検査を行う症例を選択する際には、これらの因子の有無が参考になる¹⁾。しかし、理学的にリンパ節転移を認めない患者に対して画像検査を行うことが、予後を改善するか否かは、現時点では不明である。

Barzilai らは頭頸部SCCの22症例を対象とした症例集積研究を行っている²⁾。その結果、耳下腺および頸部リンパ節への組織学的転移はそれぞれ68%および45.5%で、潜在性病変は36%および20%、また5年生存率は転移が耳下腺のみでは60%、頸部リンパ節のみでは100%であるのに対して、両方に転移した場合には0%であると報告している。耳下腺およびその周囲リンパ節や頸部リンパ節は最初に転移を起こす部位として重要であり、リンパ節転移を起こしやすい因子を持つ症例に同部位の画像検査を行うことは、手術範囲や術後放射線療法の適否の決定に有益である。

MRIとCTスキンの選択については、一般に軟部組織内の進展度や末梢神経や頭蓋内への進展度を見る場合にはMRIを、骨への浸潤の程度やリンパ節の評価のためにはCTスキャンを用いる³⁾。Nemzek らは10例のSCCを含む19例の頭頸部癌の症例集積研究を行い、MRIによる神経周囲浸潤の評価に関して、診断精度は95%と高かったが、神経周囲浸潤の広がりや正確に判断できた症例は63%であったと報告しており、切除範囲の決定に際し注意が必要である⁴⁾。

以上より、すべてのSCC患者に対して画像検査を行う必要はなく、慎重な病歴聴取と理学的検査が優先される。Motley らが指摘したリンパ節転移を起こしやすい因子を持つ場合や¹⁾、瘢痕や慢性の皮膚潰瘍の合併によって触診が困難な場合には、術前の画像検査は安全な切除範囲の決定のために有益と考えられる³⁾⁵⁾⁶⁾。また、再発と関連する因子である神経周囲浸潤の有無

を術前に把握することは、術後補助療法の適否を決める上で有益と考えられる⁷⁾。遠隔転移の検索は、既に所属リンパ節転移が明らかな患者については、所属リンパ節領域の根治的手術の適応を決めるために必要であるが、予後の改善にどの程度寄与するかは不明である。リンパ節転移のない SCC 患者が遠隔転移を発生することは極めて稀であるので、遠隔転移検索のための画像検査は適用症例を慎重に選択すべきである。

【文 献】

- 1) Motley R, Kersey P, Lawrence C. Multiprofessional guidelines for the management of the patient with primary cutaneous squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2002; **146**: 18-25 (レベル I)
- 2) Barzilai G, Greenberg E, Cohen-Kerem R, et al. Pattern of regional metastases from cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; **132**: 852-6 (レベル IV)
- 3) Mancuso AA. Diagnostic Imaging. In: Basal and Squamous Cell Skin Cancers of the Head and Neck (Weber RS, Miller MJ, Goepfert H, eds). Williams & Wilkins, Philadelphia, 1996: 79-113 (レベル VI)
- 4) Nemzek WR, Hecht S, Gandour-Edwards R, et al. Perineural spread of head and neck tumors: how accurate is MR imaging? *Am J Neuroradiol* 1998; **19**: 701-6 (レベル IV)
- 5) Rowe DE, Carroll RJ, Day CL, Jr. Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip. Implications for treatment modality selection. *J Am Acad Dermatol* 1992; **26**: 976-90 (レベル I)
- 6) Leibovitch I, Huilgol SC, Selva D, et al. Cutaneous squamous cell carcinoma treated with Mohs micrographic surgery in Australia I. Experience over 10 years. *J Am Acad Dermatol* 2005; **53**: 253-60 (レベル IV)
- 7) Williams LS, Mancuso AA, Mendenhall WM. Perineural spread of cutaneous squamous and basal cell carcinoma: CT and MR detection and its impact on patient management and prognosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; **49**: 1061-9 (レベル

IV)

SCC-CQ3

有棘細胞癌の原発巣は病巣辺縁から何 mm 離して切除すべきか

推奨度: B

推奨文: 原発巣は最低限 4mm 離して切除する。高リスク病変 (解説および別表参照) の場合は 6mm~10 mm 離して切除する。

解説: 有棘細胞癌 (SCC) の局所再発率という観点から切除範囲の評価を行っているシステマティック・レビューおよびランダム化比較試験 (RCT) は存在しない。各国のガイドラインでは、Brodland らの論文¹⁾が切除範囲を設定する根拠として挙げられることが多い。この研究は Mohs 手術に基づく症例集積研究であり、111 症例 141 個の皮膚原発性の浸潤性 SCC を対象として、術後 15 カ月間観察している。著者らは、腫瘍の大きさ、組織学的分化度、部位、浸潤度などを考慮して、切除範囲と消失率との関連を検討した。その結果、切除マージンは最低限 4mm 必要であり、さらに径 2 cm 以上のもの、組織学的分化度が grade2 以上のもの、ハイリスク領域 (頭部・耳・眼瞼・鼻・口唇) のもの、皮下へ浸潤しているものについては、6mm の切除範囲が必要であると結論づけている。

英国のガイドライン²⁾では、径 2cm 未満で低リスク、境界明瞭な SCC は 4mm の切除範囲により 95% の症例で完全に切除出来るとしている。より大きな腫瘍、組織学的に Broder の grade2 以上、皮下まで進展したもの、リスクの高い部位 (頭皮・耳・眼瞼・鼻・口唇) では 6mm 以上の切除範囲を推奨している。

オーストラリアのガイドライン³⁾では、直径 2cm 未満の高分化の SCC であれば、切除範囲 4mm で 95% の症例で適切に切除出来るとしている。径 2cm 超の大きな SCC には 1cm までの切除範囲が必要となり、より大きなものはさらに広い切除範囲を要するとしている。

米国 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) のガイドライン⁴⁾では、SCC を低リスク群と高リスク群に分け (別表)、切除範囲は低リスク群では 4~6mm とし、高リスク群のうち体幹・四肢 (L 領域) では 1cm、それ以外のものは Mohs 手術か CCPDMA (complete circumferential peripheral and deep margin assessment with frozen or permanent section) を

推奨し、特に切除範囲を定めていない。

以上より、2cm 未満で分化度や発生部位においてリスクの低い場合の切除範囲は最低限 4mm であり、よりリスクの高い場合は 6mm 以上 1cm までの幅の中で判断すればよいと考えられる。もちろん切除標本における詳細な断端の評価が必須であり、治癒率を高めるためにはより大きな切除範囲が必要となる場合があることも留意すべきである。なお、NCCN のガイドラインでは、SCC 周囲の紅斑は腫瘍に含めて切除範囲をとるように記載されている。

【文 献】

- 1) Brodland DG, Zitelli JA. Surgical margins for excision of primary cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1992; **27**: 241-248 (レベル IV)
- 2) Motley R, Kersey P and Lawrence C. Multiprofessional guidelines for the management of the patient with primary cutaneous squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2002; **146**: 18-25 (レベル I)
- 3) The Australian cancer network management of non-melanoma skin cancer working party : 6. Surgical treatment. Clinical practice guideline. Non-melanoma skin cancer : guideline for treatment and management in Australia. NHMRC, Australian Cancer Network, 2002, p43-47 (レベル I)
- 4) NCCN : Clinical practice guideline in oncology-v. 1 2006. basal cell and squamous cell skin cancers. version 1. 2006, SCC-1-REF-6 (レベル I)

SCC-CQ4

有棘細胞癌の原発巣に対し、Mohs 手術を行うことは有益か

推奨度 : C1

推奨文 : Mohs 手術は比較的低侵襲で、かつ術後の再発率が低いので、通常の外科的切除と比較し、利点を有する。しかし本療法は複雑な手技であり、習得に特別な訓練を要し、標本作製などに専門的な技師も必要となるため、本邦では実施されていない。

解説 : Mohs 手術は顕微鏡レベルで腫瘍が完全摘出されているか確認することができるという利点を有している。一方、通常の外科的切除では、腫瘍辺縁の一部

のみを病理学的に評価していることになり、再発も珍しくない¹⁾。

有棘細胞癌(SCC)に対する Mohs 手術と通常の外科的切除の術後成績の比較に関して、Rowe らによる症例集積研究がある。彼らの報告では、5 年以上長期観察した皮膚原発巣の再発率は、外科的切除群では 8.1% であるのに対し、Mohs 手術群では 3.1%、また局所再発病変の再発率は、外科的切除群では 23.3% であるのに対し、Mohs 手術群では 3.1% と低かった。また神経親和性を示す症例における再発率は、外科的切除群では 47.2% であるのに対し、Mohs 手術群では 0% であった。さらに腫瘍径が 2cm 以上の症例の治癒率は、外科的切除群では 58.3% であるのに対し、Mohs 手術群では 74.8% と高かった。SCC は再発すると転移率が 30.3% と高くなり、転移後の生存率は 34.4% と低下するので、著者らは術後の再発率が低い Mohs 手術を推奨している²⁾。

再発率が低いという Mohs 手術の利点は、Leibovitch らの報告でも確認されている³⁾。彼らは 1993～2002 年に Mohs 手術を受け、The Australian Mohs surgery database に登録された症例(症例数 1263 例、61.1% が初回治療例、38.9% が再発例、96.5% が頭頸部原発 SCC)に関する症例集積研究を実施した。その結果、再発例は、初発例よりサイズ ($p<.0001$) や術後欠損が大きく ($p<.0001$)、Mohs 手術の切除回数が多く ($p<.0001$)、術前の臨床的マージンを越えた浸潤を示す症例が多かった ($p=0.02$)。さらに Mohs 手術後の 5 年間の再発は全体で 3.9% であり、初回群 2.6%、再発群 5.9% であり、転移を生じた症例はみられなかった。再発と関連する主な因子は、再発の前歴、術前の臨床的マージンを越えた浸潤と Mohs 手術の切除回数であった(腫瘍の存在部位、組織型、初診時のサイズ、術後欠損と 5 年間の再発率との間に関連は認められなかった)。この試験には高リスク症例が多く含まれていたにもかかわらず、Mohs 手術によって局所再発率が低かったことから、完全切除の重要性が支持される。

以上より、Mohs 手術は再発率が低いという利点があり、外科的切除と比較してより有益といえる。しかしその一方で、この方法は複雑であり、手技の習得のために特殊な訓練を要し、また一連の施術のために時間と人手を要するという欠点があり、現時点ではわが国では行われていない。

【文 献】

- 1) Abide JM, Nahai F, Bennett RG : The meaning of surgical margins. *Plast Reconst Surg* 1984 ; **73** : 492-497 (レベル IV)
- 2) Rowe DE, Carroll RJ, Day CL Jr. Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip. *J Am Acad Dermatol* 1992 ; **26** : 976-990 (レベル I)
- 3) Leibovitch I, Huilgol SC, Selva D, et al. Cutaneous squamous cell carcinoma treated with Mohs micrographic surgery in Australia I. Experience over 10 years. *J Am Acad Dermatol* 2005 ; **53** : 253-60 (レベル IV)

SCC-CQ5

有棘細胞癌に予防的リンパ節郭清を実施すると生存率が向上するか

推奨度 : C2

推奨文 : 予防的リンパ節郭清によって有棘細胞癌患者の生存率が向上するという高い水準の根拠はなく、その臨床的意義は不明であり、推奨できない。

解説 : 所属リンパ節転移を生じていない有棘細胞癌(SCC)の治療成績は良好であることから、リンパ節転移の有無が重要な予後因子であることが示唆される。しかし、欧米のガイドラインやレビューで予防的リンパ節郭清の有益性について言及しているものはない。欧米諸国における SCC 患者の 5 年生存率はいずれも 90% 以上であり、予後のよい悪性腫瘍と認識されている。原発巣治療後に転移を起こすのは全体のおよそ 1~5% で^{1)~3)}、そのうち 85% 程度が所属リンパ節への転移である。原発巣の浸潤が深部に及び、周囲組織との境界が不明瞭であるものは所属リンパ節転移のハイリスクグループと考えられるが、どのような条件を満たせば予防的リンパ節郭清の適応となるのかはわかっていない⁴⁾。

わが国において、1987~1994 年に 27 施設で登録された 1082 例を追跡したところ、5 年生存率が病期 I は 92%、病期 II は 82.6% であったと報告されている⁵⁾。また病期 III のうち所属リンパ節転移がみられた症例の 5 年生存率は 48% と低いので、治療成績の改善には、この群に属する症例の治療法を確立することが急務であろう。しかし、この報告では臨床的にリン

パ節腫脹のみられない時期に予防的リンパ節郭清を行った群と、リンパ節転移が明らかになった後に根治的リンパ節郭清を行った群の生存率の比較はなされていない。

以上より、予防的リンパ節郭清と生存率との関連は十分に研究されておらず、その臨床的意義は不明である。したがって現時点では、予防的郭清は推奨できない。

【文 献】

- 1) Weinstock MA. Epidemiologic investigation of nonmelanoma skin cancer mortality : the Rhode Island Follow-Back Study. *J Invest Dermatol* 1994 ; **102** : 6S-9S (レベル IV)
- 2) Osterlind A, Hjalgrim H, Kulinsky B, et al. Skin cancer as a cause of death in Denmark. *Br J Dermatol* 1991 ; **125** : 580-582 (レベル IV)
- 3) Rowe DE, Carroll RJ, Day CL Jr. Prognostic Factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip. Implications for treatment modality selection. *J Am Acad Dermatol* 1992 ; **26** : 976-990 (レベル I)
- 4) North Jr JH, Spellman JE, Driscoll D, et al. Advanced cutaneous squamous cell carcinoma of the trunk and extremity : Analysis of prognostic factors. *J Surg Oncol* 1997 ; **64** : 212-217 (レベル IV)
- 5) 石原和之. 本邦における皮膚悪性腫瘍の統計ならびに予後因子の検討. *Skin Cancer* 2005 ; **20** : 234-248 (レベル IV)

SCC-CQ6

有棘細胞癌患者にセンチネルリンパ節生検を行うと生存率が向上するか

推奨度 : C1

推奨文 : センチネルリンパ節生検によって有棘細胞癌患者の生存率が向上するという高い水準の根拠は存在しない。ただし、本腫瘍の転移ルートは主としてリンパ行性であるので、症例によってはセンチネルリンパ節生検を考慮してもよい。

解説 : 有棘細胞癌(SCC)に対するセンチネルリンパ節生検の意義については、欧米において小規模な実行可能性研究が実施され、その妥当性が論じられてはいる

ものの^{1)~4)}、ガイドラインやレビューの中で、本法を実施することにより生存率が上昇するか否かについて言及しているものはない⁵⁾。

わが国においても、全身各所の SCC 8 例中 1 例、また 9 例中 1 例にセンチネルリンパ節のみに転移を認めたという症例報告があるにすぎない⁶⁾。

以上より、現時点では SCC に対するセンチネルリンパ節生検の臨床的意義は不明であり、これを実施することで生存率が向上するというエビデンスは存在しない。ただし、SCC は転移ルートが主としてリンパ行性であるので、ハイリスク症例等に対しては、センチネルリンパ節生検の実施を考慮してもよい。本法の臨床的意義に関しては、症例を集積して科学的に十分な精度で評価を行う必要がある。

【文 献】

- 1) Michl C, Starz H, Bachter D, et al. Sentinel lymphadenectomy in nonmelanoma skin malignancies. *Br J Dermatol* 2003; **149**: 763-769 (レベル IV)
- 2) Cecchi R, Buralli L, de Gaudio C. Lymphatic mapping and sentinel lymphonodectomy in recurrent cutaneous squamous cell carcinomas. *Eur J Dermatol* 2005; **15**: 478-479 (レベル V)
- 3) Reschly MJ, Messina JL, Zaulynov LL, et al. Utility of sentinel lymphadenectomy in the management of patients with high-risk cutaneous squamous cell carcinoma. *Dermatol Surg* 2003; **29**: 135-140 (レベル IV)
- 4) Wagner JD, Evdokimow DZ, Wenck S, et al. Sentinel node biopsy for high-risk nonmelanoma cutaneous malignancy. *Arch Dermatol* 2004; **140**: 75-79 (レベル V)
- 5) Australian Cancer Network Management of Non-melanoma Skin Cancer Working Party: non-melanoma skin cancer: Squamous cell carcinoma, Lymph node metastases. Guidelines for treatment and management in Australia. 86-88, 2002 (レベル I)
- 6) 八代 浩, 河合成海, 山北高志, 他: 当院における有棘細胞癌に対する sentinel node biopsy の検討. 日皮会誌 2006; **116**: 325-329 (レベル IV)

SCC-CQ7

有棘細胞癌の遠隔転移巣を外科的に切除することは有

益か

推奨度: C2

推奨文: 有棘細胞癌の転移巣を切除することによって生存率が向上するという高い水準の根拠はない。緩和療法などとしての意義が高い場合に限り、治療選択肢の一つとして検討してもよいが、大半の症例ではその有益性はない。

解説: 有棘細胞癌(SCC)に関する既存のレビュー(Cochrane Library, Clinical Evidence: issue 9, Evidence-based Dermatology)や英国およびオーストラリアのガイドラインでは、遠隔転移の切除に関する記載そのものが存在しない。

米国の National Comprehensive Cancer Network (NCCN) のガイドライン¹⁾もほぼ同様の立場をとっている。ただし、このガイドラインでは、遠隔転移例に対しては、多領域の専門家からなる集学的臨床試験の実施を考慮すべきであると記載されており、転移巣の切除も緩和療法の選択肢の一つとして挙げられるかもしれない。

以上より、SCC 転移巣の外科的切除は緩和療法以上の意味を持ちえず、これを実施するのは、切除が容易で QOL 改善などの有益性が明らか、というような場合に限られるであろう。

【文 献】

- 1) NCCN: Clinical practice guideline in oncology-v. 1 2006. basal cell and squamous cell skin cancers. version 1. 2006, SCC-1-REF-6 (レベル I)

SCC-CQ8

手術不能な有棘細胞癌の進行原発巣や所属リンパ節転移、遠隔転移に対して化学療法は有益か

推奨度: C1

推奨文: 手術が困難な有棘細胞癌の進行原発巣や所属リンパ節転移に対して化学療法は比較的高い奏効率を示し、また症状緩和に寄与することがあるので有益である。ただし遠隔転移に対する有益性は不明である。

解説: 有棘細胞癌(SCC)の進行原発巣と所属リンパ節転移に対しては、化学療法が比較的高い奏効率を示し、症状緩和に寄与するという複数の症例集積研究が存在する。ただし、少数例についての報告がほとんどである。

Ikeda らは¹⁾, 86 例の SCC に peplomycin sulfate 単剤を投与し, 奏効率 61.6% (完全奏効 23%, 部分奏効 38%, anyTN0M0 で 68.5%, anyTN1M0 で 25%, anyTanyN M1 で 10%) の効果をえている. Guthrie らは, cisplatin と adriamycin を中心とする多剤併用療法にて奏効率 58% (12 例中, 完全奏効 4 例, 部分奏効 3 例)²⁾, Sadek らは, 腫瘍径が数 cm 以上の大型の SCC 原発巣に対して, cisplatin, 5-fluorouracil, bleomycin の併用療法を実施し, 84% (13 例中, 完全奏効 4 例, 部分奏効 7 例) の奏効率をえている³⁾. また池田らは, CPT-11 単剤で 39.4% の奏効率 (2CR+11PR/33: 原発巣 38.5%, リンパ節転移 60%, 肺転移 33%) がえられたと報告している⁴⁾.

一方 Burris らは, 手術, 放射線療法, 全身化学療法の適応のない SCC 症例に対し, 局所注入による cisplatin と epinephrine の併用療法を実施し, 奏効率 38% (12CR+3PR/32 病巣) を得たと報告し, 緩和目的での使用を勧めている⁵⁾.

以上より, SCC に対し, 化学療法は根治的手術が困難か, 一期的な手術では整容的あるいは機能的に受容できない問題を生じるような進行原発巣や所属リンパ節転移に対して, 症例を適切に選択して施行すれば, 有益であるといえよう. 縮小した原発巣やリンパ節転移を外科的に切除することにより, 長期生存が得られることもある³⁾. しかし, 遠隔転移巣に対して化学療法を実施すると生存率が向上するか否かのデータはなく, その有用性は不明である. また, 術後補助療法としての化学療法の意義についてもエビデンスは存在しない.

【文 献】

- 1) Ikeda S, Ishihara K, Matsunaka N. Peplomycin therapy for skin cancer in Japan. *Drugs Exp Clin Res.* 1986; **12**: 247-55 (レベル IV)
- 2) Guthrie TH, Jr. Porubsky ES, Luxenberg MN, et al. Cisplatin-based chemotherapy in advanced basal and squamous cell carcinomas of the skin: results in 28 patients including 13 patients receiving multimodality therapy. *J Clin Oncol* 1990; **8**: 342-6 (レベル IV)
- 3) Sadek H, Azli N, Wendling JL, et al. Treatment of advanced squamous cell carcinoma of the skin with cisplatin, 5-fluorouracil, and bleomycin. *Cancer* 1990; **66**: 1692-6 (レベル V)
- 4) 池田重雄, 石原和之, 大浦武彦, 他. 有棘細胞癌および悪性黒色腫に対する塩酸イリノテカン (CPT-11) の後期第 II 相試験. *Skin Cancer* 1993; **8**: 503-513 (レベル IV)
- 5) Burris HA III, Vogel CL, Castro D, et al. Intratumoral cisplatin/epinephrine-injectable gel as a palliative treatment for accessible solid tumors: a multicenter pilot study. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998; **118**: 496-503 (レベル IV)

SCC-CQ9

有棘細胞癌に対して根治的放射線療法を行うことは有益か

推奨度: B

推奨文: 手術療法が適応とならない有棘細胞癌に対しては根治的放射線療法を行うことは有益である.

解説: 有棘細胞癌 (SCC) の多くは原発巣にとどまり, 手術療法を中心とした治療にて約 90% の症例が治癒する¹⁾²⁾. しかし, 機能面や整容面から外科的手術が望ましくないと判断される症例や, 神経周囲浸潤例, 局所進行期例に対しては, 根治的放射線療法が考慮される^{1)~3)}.

早期例や腫瘍径の小さい SCC に対する放射線療法の成績は良好で, 手術と概ね同等の成績が報告されており 90% の症例で局所制御が得られる^{2)4)~6)}. しかし, 頭頸部領域原発で耳下腺に浸潤した症例や, リンパ節転移や神経周囲浸潤を来した症例に対する放射線療法の生存率は 17~46% と不良である^{7)~10)}.

根治的放射線治療としての至適照射範囲や照射スケジュールに関しては統一見解がないものの, 周囲正常組織の耐容線量を考慮し, 50~70Gy/20~35 回程度の線量が用いられる³⁾¹¹⁾. かつて用いられていた表在 X 線装置は本邦では現在はほとんど使用されず, 電子線照射が主流となっている. 電子線を用いた放射線療法は表在 X 線装置を用いた治療と同等の成績が得られることが示されている¹¹⁾. SCC の所属リンパ節転移は 1~5% と稀であるので, 通常の場合は所属リンパ節を含めた照射野を作成することは不要と考えられる. しかし, 頭皮, 耳, 鼻, 口唇部などの病巣, 熱傷や慢性潰瘍を発生母地とした病巣, 再発病巣などでは所属リンパ節転移を生じることがあるため, 症例毎に照射範囲が検討される¹²⁾. 治療計画にあたっては皮膚科医と放射線腫瘍医の綿密な連携が重要である.

【文 献】

- 1) Alam M, Ratner D. Cutaneous squamous-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2001; **344**: 975-83 (レベル I)
- 2) Rowe DE, Carroll RJ, Day CL, Jr. Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip: Implications for treatment modality selection. *J Am Acad Dermatol* 1992; **26**: 976-90 (レベル I)
- 3) Kwan W, Wilson D, Moravan V. Radiotherapy for locally advanced basal cell and squamous cell carcinomas of the skin. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; **60**: 406-11 (レベル IV)
- 4) Fleming ID, Amonette R, Monaghan T, et al. Principles of management of basal and squamous cell carcinoma of the skin. *Cancer* 1995; **75**: 699-704 (レベル II)
- 5) Lovett RD, Perez CA, Shapiro SJ, et al. External irradiation of epithelial skin cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; **19**: 235-42 (レベル IV)
- 6) 岡崎 篤, 高橋 育, 伊藤 潤, 他. 皮膚癌の放射線治療成績に関する検討. 日本医放会誌 1986; **46**: 1048-56 (レベル IV)
- 7) Audet N, Palme CE, Gullane PJ, et al. Cutaneous metastatic squamous cell carcinoma to the parotid gland: analysis and outcome. *Head Neck* 2004; **26**: 727-32 (レベル IV)
- 8) McCord MW, Mendenhall WM, Parsons JT, et al. Skin cancer of the head and neck with clinical perineural invasion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; **47**: 89-93 (レベル IV)
- 9) McNab AA, Francis IC, Bengner R, et al. Perineural spread of cutaneous squamous cell carcinoma via the orbit. Clinical features and outcome in 21 cases. *Ophthalmology* 1997; **104**: 1457-62 (レベル IV)
- 10) Taylor BW, Jr., Brant TA, Mendenhall NP, et al. Carcinoma of the skin metastatic to parotid area lymph nodes. *Head Neck* 1991; **13**: 427-33 (レベル IV)
- 11) Griep C, Davelaar J, Scholten AN, et al. Electron beam therapy is not inferior to superficial x-ray therapy in the treatment of skin carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; **32**: 1347-50 (レベル

IV)

- 12) Moore BA, Weber RS, Prieto V, et al. Lymph node metastases from cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope* 2005; **115**: 1561-7 (レベル IV)

SCC-CQ10

有棘細胞癌に対し術後放射線療法を行うことは有益か
推奨度: B

推奨文: 再発の危険性が高い有棘細胞癌に対しては、術後放射線療法を行うことは有益である。

解説: 有棘細胞癌(SCC)の多くは原発巣にとどまるので、手術療法を中心とした局所療法単独で約 90% の症例が治癒する¹⁾。一方、2~5% の症例では初診時に所属リンパ節転移が認められ、積極的な治療を行ってもその予後は不良である^{2)~6)}。初期治療後にリンパ転移を生じてくる症例は全体の 5% 程度と少ないものの、再発後は治療に難渋することが少なくない。そこで、再発の危険性が高い症例には手術療法後に放射線療法の適用が考慮される¹⁾³⁾。

術後補助療法としての放射線療法に関するこれまでの報告はすべて後ろ向き研究であり、術後放射線療法の意義を検討したランダム化比較試験は存在しない。再発の危険性の高い症例に対し術後照射を行うことで再発率が低下する可能性はあるものの、生存率が向上するかは不明である^{2)4)6)~10)}。術後照射の適応として、可能な限りの切除を行っても十分な切除断端が確保できない症例や、神経周囲浸潤例、多発リンパ節転移例などがあげられている^{3)6)~11)}。

SCC の術後照射としての至適照射スケジュールは確立していないが、頭頸部腫瘍における術後照射の有効性と有害事象の臨床データを参考にすると、1 回線量を 1.8~2.0Gy として総線量 50~70Gy 程度が妥当と考えられる。ただし、治療する部位と範囲により周囲正常組織の耐容線量は異なるため注意が必要である。適切な照射範囲に関しても統一見解はない。再発病巣、脈管浸潤が著明な腫瘍、神経周囲浸潤、大きな腫瘍、軟部組織浸潤例などではリンパ節転移を生じる危険性が高いとされるので、症例によっては所属リンパ節を含めた放射線療法を考慮する²⁾⁵⁾⁶⁾⁸⁾¹¹⁾。

また、放射線療法は遠隔転移を有する SCC 患者の症状緩和に有用な場合があり、生活の質の改善と維持を目的に適応が検討されることもある。なお、SCC に対

する術前照射の意義を検討した報告は少なく、その有用性は不明である。

【文 献】

- 1) Alam M, Ratner D. Cutaneous squamous-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2001; **344**: 975-83 (レベル I)
- 2) Tavin E, Persky M. Metastatic cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck region. *Laryngoscope* 1996; **106**: 156-8 (レベル IV)
- 3) Audet N, Palme CE, Gullane PJ, et al. Cutaneous metastatic squamous cell carcinoma to the parotid gland: analysis and outcome. *Head Neck* 2004; **26**: 727-32 (レベル IV)
- 4) McNab AA, Francis IC, Benger R, et al. Perineural spread of cutaneous squamous cell carcinoma via the orbit. Clinical features and outcome in 21 cases. *Ophthalmology* 1997; **104**: 1457-62 (レベル IV)
- 5) Moore BA, Weber RS, Prieto V, et al. Lymph node metastases from cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope* 2005; **115**: 1561-7 (レベル IV)
- 6) Kraus DH, Carew JF, Harrison LB. Regional lymph node metastasis from cutaneous squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; **124**: 582-7 (レベル IV)
- 7) Taylor BW, Jr., Brant TA, Mendenhall NP, et al. Carcinoma of the skin metastatic to parotid area lymph nodes. *Head Neck* 1991; **13**: 427-33 (レベル IV)
- 8) Veness MJ, Palme CE, Smith M, et al. Cutaneous head and neck squamous cell carcinoma metastatic to cervical lymph nodes (nonparotid): a better outcome with surgery and adjuvant radiotherapy. *Laryngoscope* 2003; **113**: 1827-33 (レベル IV)
- 9) Rowe DE, Carroll RJ, Day CL, Jr. Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip. Implications for treatment modality selection. *J Am Acad Dermatol* 1992; **26**: 976-90 (レベル I)
- 10) McCord MW, Mendenhall WM, Parsons JT, et al. Skin cancer of the head and neck with clinical perineural invasion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; **47**: 89-93 (レベル IV)
- 11) Geohas J, Roholt NS, Robinson JK: Adjuvant radiotherapy after excision of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1994; **30**: 633-6 (レベル V)

SCC-CQ11

有棘細胞癌の術後に定期的な画像検査を行うと生存率は向上するか

推奨度: C2

推奨文: 有棘細胞癌の術後に定期的な画像検査を行うと、生存率が向上するという明らかなエビデンスは存在せず、その臨床的意義は不明である。むしろ、厳重な臨床的観察によってリンパ節転移を早期に発見するように努めることが重要である。

解説: 有棘細胞癌(SCC)において定期的な画像検査が局所再発や所属リンパ節、遠隔転移の早期発見に寄与し、生存率が上昇するか否かを明らかにした報告は存在しない。

原発巣切除後の転移は、大半の症例において所属リンパ節に生じ、リンパ節転移を伴わずに血行性転移をきたすことは極めて稀である。またリンパ節転移は、60~80%の症例では2年以内に発見されると報告されている¹⁾²⁾。したがって、初回手術時にリンパ節郭清を行わなかった症例については、所属リンパ節までの転移であれば、根治的郭清術が可能な場合が少なくないので、厳重な臨床的観察による早期発見が必要となる。

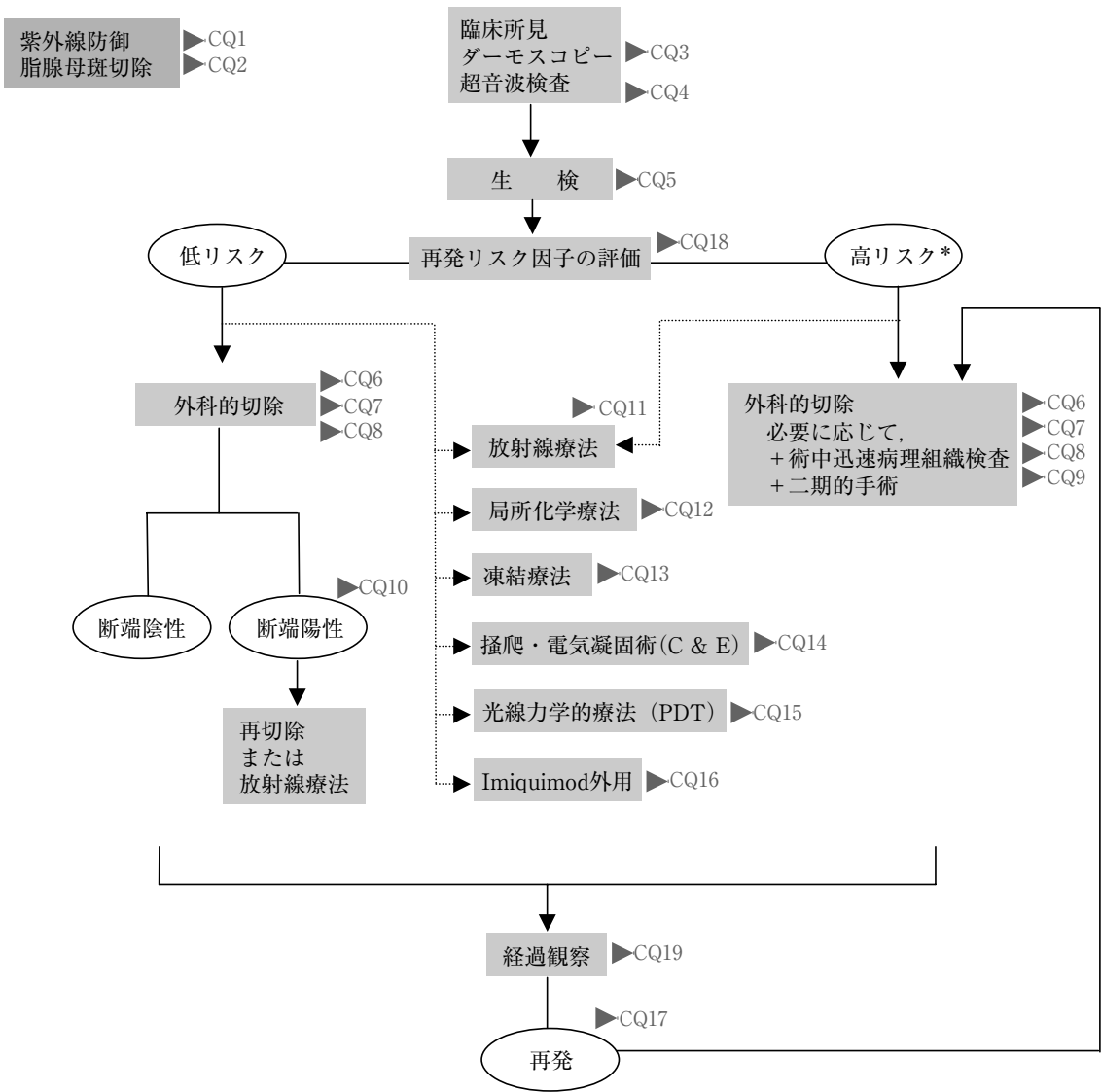
リンパ節転移を起こしやすい原発巣側の因子として、再発、組織所見(深部への浸潤、神経周囲浸潤、分化度)、原発巣のサイズ(2cm以上)、解剖学的部位(耳、口唇、手足、粘膜部)、宿主側の因子として免疫不全が報告されており、経過観察を行う上で参考になる^{1)~8)}。

以上より、SCCの原発巣切除部における再発、所属リンパ節や遠隔転移、新たな病変の早期発見のために、定期的な画像検査の意義は低いと考えられる。むしろ、患者の訴えを良く聞き、原発巣部と所属リンパ節領域を丁寧に診察し、最後に特に日光露出部に新生病変がないかを観察することが重要である。また患者自身による身体検索の教育も併せて実施すべきである。

【文 献】

- 1) Shin DM, Maloney ME, Lippman SM. Follow-up and prevention. Squamous cell carcinoma. In : Cutaneous Oncology : Pathophysiology, Diagnosis, and Management (Miller SJ, Maloney ME, Eds), Blackwell Science Inc., Malden, MA, 1998, p565-570 (レベル IV)
- 2) 和田恭子, 和田秀敏. 最近 10 年間にける有棘細胞癌の統計的観察. 西日皮膚 1989; **51**: 758-765 (レベル IV)
- 3) Rowe DE, Carroll RJ, Day CL Jr. Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip. Implications for treatment modality selection. *J Am Acad Dermatol* 1992; **26**: 976-90 (レベル I)
- 4) 小林まさ子, 長谷川隆, 藤田 優. 皮膚有棘細胞癌 93 例の組織学的検討. *Skin Cancer* 1987; **2**: 152-5 (レベル IV)
- 5) 竹之内辰也, 勝海 薫. 有棘細胞癌におけるリンパ節転移のリスク因子. *Skin Cancer* 2004; **19**: 359-363 (レベル IV)
- 6) Motley R, Kersey P, Lawrence C. Multiprofessional guidelines for the management of the patient with primary cutaneous squamous cell carcinoma. *Dermatol* 2002; **146**: 18-25 (レベル I)
- 7) Veness MJ. Treatment recommendations in patients diagnosed with high-risk cutaneous squamous cell carcinoma. *Australas Radiol* 2005; **49**: 365-76 (レベル I)
- 8) Moore BA, Weber RS, Prieto V, et al. Lymph node metastases from cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope* 2005; **115**: 1561-7 (レベル IV)

基底細胞癌の診療アルゴリズム



*基底細胞癌の高リスク症例の定義

部位/腫瘍径	高リスク部位（頬・前額以外の顔，外陰，手，足）で6mm 以上
	中リスク部位（頬，前額，頭，頸部）で10mm 以上
	低リスク部位（体幹，四肢）で20mm 以上
再発歴	あり
組織型	斑状強皮症型，硬化型，浸潤型，微小結節型
神経周囲浸潤	あり

BCC-CQ1

紫外線防御を行うことにより基底細胞癌の発生を予防できるか

推奨度：C2

推奨文：日本人に対し、基底細胞癌の発生予防を目的に紫外線防御を指導することには根拠がない。

解説：皮膚癌は白人を中心に世界的に急増傾向にあり、基底細胞癌（BCC）も例外ではない。特にオーストラリアでは皮膚癌の増加が深刻な社会問題となっており、国を挙げての紫外線防御キャンペーンが政策として行われている。

オーストラリアの中でも最も皮膚癌罹患率が高い地域の一つである Nambour において大規模な介入研究が行われた¹⁾。健康人 1621 人を対象としてサンスクリーン剤（SPF15）使用群と非使用群に割り付けたところ、観察期間 4.5 年の時点では BCC の新規発生患者数、病巣数ともに有意差がみられなかった。しかし、彼らはその後、多発生存分析（multifailure survival analysis）の手法を用いて BCC が多発・続発するまでの時間因子を加味した解析を行い、統計学的な有意差には至らなかったものの、サンスクリーン剤使用群において BCC の二次発生リスクが減少傾向を示したと報告している²⁾。

欧米では緯度の差により BCC の罹患率が明らかに異なり、紫外線の影響がその主因と考えられている。日本人においては BCC を含めて皮膚癌についての大規模な記述疫学データは存在しないが、報告されている範囲では BCC と紫外線との因果関係を示すだけのエビデンスは存在しない^{3)~5)}。Nambour における BCC の罹患率は人口 10 万人対数千という高いレベルであり、これは日本人の数十倍から数百倍と予想されるため、今回の介入研究の結果を日本人にそのまま適用するのは困難である。紫外線による健康被害は皮膚癌だけでなく白内障、免疫抑制による感染症などもあるため、過度の日光浴を避けるという指導は必要であろうが、BCC の発生予防を目的としたサンスクリーン剤の使用は本邦においては妥当性に乏しい。

【文 献】

- 1) Green A, Williams G, Neale R, et al : Daily sun-screen application and betacarotene supplementation in prevention of basal-cell and squamous-cell carcinomas of the skin : a randomised con-

trolled trial. *Lancet* 1999 ; **354** : 723-9. (レベル II)

- 2) Pandeya N, Purdie DM, Green A, et al : Repeated occurrence of basal cell carcinoma of the skin and multifailure survival analysis : follow-up data from the Nambour Skin Cancer Prevention Trial. *Am J Epidemiol* 2005 ; **161** : 748-54. (レベル IV)
- 3) 安西三郎, 澁谷博美, 寺師浩人, 他. 大分県における皮膚癌検診. *日皮会誌* 2003 ; **113** : 1553-60. (レベル V)
- 4) Nagano T, Ueda M, Suzuki T, et al : Skin cancer screening in Okinawa, Japan. *J Dermatol Sci* 1999 ; **19** : 161-5. (レベル V)
- 5) Chuang TY, Reizner GT, Elperin DJ, et al : Non-melanoma skin cancer in Japanese ethnic Hawaiians in Kauai, Hawaii : an incidence report. *J Am Acad Dermatol* 1995 ; **33** : 422-6. (レベル V)

BCC-CQ2

基底細胞癌の発生予防のために脂腺母斑は切除すべきか

推奨度：C1

推奨文：基底細胞癌（BCC）の発生予防のために脂腺母斑を切除した方がよいという十分なエビデンスは存在しない。ただし、本母斑は、中年以降になって 2 次性に各種の付属器腫瘍を生じることがあるので、整容面も考慮し、適当な時期に切除を検討してもよい。

解説：従来より、脂腺母斑（類器官母斑）は基底細胞癌（BCC）をはじめとする種々の悪性腫瘍の発生母地となるため早期の切除が必要とされていた。しかし最近、従来「脂腺母斑上に生じた基底細胞癌」と診断された病変の多くが良性の毛芽腫である可能性が指摘されている。近年の切除された脂腺母斑すべての病理学的検討（100 例以上の報告）でも、脂腺母斑上に生じた BCC は 0.8%, 0%, 0.6%, 2.2% と極めて低い合併率となっている^{1)~4)}。これらの報告症例は年齢を問わずに集積されたものであり、正確な発生率とはいえない。16 歳以下の症例を対象とした 757 例の脂腺母斑の解析でも BCC の発生は 0% と報告されており、小児期に悪性腫瘍が発症する危険性は極めて低いといえる⁵⁾。しかしながら、中高年者については別個に調査、検討する必要がある。

以上より、脂腺母斑から BCC が生じやすいというエビデンスはなく、予防的な見地から小児期にこれを

切除することは推奨できない。しかし、本母斑には中年以降になって各種の付属期腫瘍を生じてくることが知られているので、整容面も考慮し、適当な時期に切除することを考えてもよい。

【文 献】

- 1) Cribier B, Scrivener Y, Grosshans E. Tumors arising in nevus sebaceus: A study of 596 cases. *J Am Acad Dermatol* 2000; **42**: 263-8. (レベル V)
- 2) Jaqueti G, Requena L, Sanchez Yus E. Trichoblastoma is the most common neoplasm developed in nevus sebaceus of Jadassohn: a clinicopathologic study of a series of 155 cases. *Am J Dermatopathol* 2000; **22**: 108-18. (レベル V)
- 3) Kaddu S, Schaeppli H, Kerl H, Soyer HP. Basaloid neoplasms in nevus sebaceus. *J Cutan Pathol* 2000; **27**: 327-37. (レベル V)
- 4) Munoz-Perez MA, Garcia-Hernandez MJ, Rios JJ, et al. Sebaceus naevi: a clinicopathologic study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002; **16**: 319-24. (レベル V)
- 5) Santibanez-Gallerani A, Marshall D, et al. Should nevus sebaceus of Jadassohn in children be excised? A study of 757 cases, and literature review. *J Craniofac Surg* 2003; **14**: 658-60. (レベル V)

BCC-CQ3

基底細胞癌の診断にダーモスコピーは有益か

推奨度: B

推奨文: 基底細胞癌はダーモスコピーにおいて特徴的所見を呈し、十分な精度の画像検査として推奨される。

解説: 基底細胞癌 (BCC) は臨床症状に多様性を示すので、臨床診断の精度を高めるために補助的情報を加えることは意義がある。特に鑑別すべき疾患として、メラノーマをはじめとする悪性腫瘍や、色素細胞母斑、脂漏性角化症、脂腺肥大症、毛芽腫などの良性の色素性病変が挙げられる。

ダーモスコピーは皮膚科特有の優れた画像診断法のひとつとして評価が得られている。現在もその適応と限界が模索され、広く色素性病変 (上皮系・メラノサイト系)、脈管性病変、出血性病変を対象に、診断精度を高める検討が加えられている。

ダーモスコピーで基底細胞癌を疑う病変を観察する

場合、まず pigment network の有無を検討する。これが存在する場合は悪性黒色腫や色素細胞母斑などのメラノサイト系腫瘍を考える (陰性所見: 基底細胞癌では認められない所見)。pigment network が認められなかったら、陽性所見 (基底細胞癌でみられる特徴的所見) である以下の6項目の所見の有無を検討する。[1] ulceration (潰瘍化), [2] large blue-gray ovoid nests (灰青色類円形大型胞巣), [3] multiple blue-gray globules (多発灰青色小球), [4] multiple leaf-like areas (多発葉状領域), [5] spoke wheel areas (車輪状領域), [6] arborizing teleangiectasia (vessels) (樹枝状血管拡張)。これらの所見が一つでも見出された場合、BCC である確率は93%と報告されている¹⁾。ダーモスコピーはBCCと他の色素性腫瘍との鑑別診断上きわめて有益である^{1)~3)}。

【文 献】

- 1) Menzies SW, Westerhoff K, Rabinovitz H, et al. Surface microscopy of pigmented basal cell carcinoma. *Arch Dermatol* 2000; **136**: 1012-6. (レベル IV)
- 2) 楊 達, 鈴木 正, 土田哲也, 池田重雄. 基底細胞癌におけるデルマトスコピー所見の検討. 日皮会誌 1998; **108**: 1249-56. (レベル V)
- 3) Peris K, Altobelli E, Ferrari A, et al. Interobserver agreement on dermoscopic features of pigmented basal cell carcinoma. *Dermatol Surg* 2002; **28**: 643-5. (レベル IV)

BCC-CQ4

基底細胞癌の切除範囲決定に超音波検査を行うことは有用か

推奨度: C1

推奨文: 超音波検査は、基底細胞癌の組織学的な浸潤範囲を術前に検出する方法として安全性、利便性の点から推奨されるが、精度に関する十分な検討はなされていない。

解説: 基底細胞癌の外科的切除の際には、臨床的な腫瘍境界を越えた組織学的な浸潤 (subclinical extension; SE) の存在が問題となる。もし術前の画像検査でSEの程度が評価できれば、より正確な切除範囲の決定が可能となる。

超音波検査は周波数が低ければ深部組織までの観察

が可能であるが解像度が低下し、周波数が高くなれば解像度は向上するが逆に深部の評価がしにくいという特性があり、基底細胞癌の浸潤境界の評価には 20MHz 以上の高周波エコーが必要とされる。基底細胞癌における水平方向の SE を 20MHz エコーで評価した報告では、29% の症例において理学的所見による計測を超えた SE がエコーで検出できたと報告されている¹⁾。深部方向の腫瘍径の計測において 40MHz エコーを用いた報告では²⁾、エコーでの計測と組織学的に計測した垂直腫瘍径の間に強い相関関係が認められた。しかし、この研究で対象にされた症例が垂直径 2mm 以下の基底細胞癌であったので注意を要する。本邦においてはいずれも症例報告ではあるが、基底細胞癌の初回治療例³⁾⁴⁾、再発例⁵⁾の SE をエコーで術前に評価できたとする報告がある。

SE の術前評価としての超音波検査の有用性を証明するには、それが水平方向ないし垂直方向のいずれであるにせよ、切除後の組織学的な計測値をアウトカムとしてエコー上の計測値と比較検討する必要があるが、それを実践できている報告は少ない。その意味ではエビデンスとしては不十分ではある。しかし、低侵襲、低コストで外来の診察室レベルで容易に行えるという点を含めて総合的に考えれば、超音波検査は基底細胞癌の手術計画のための術前検査として推奨してよいと思われる。

【文 献】

- 1) Lassau N, Spatz A, Avril MF, et al. Value of high-frequency US for preoperative assessment of skin tumors. *Radiographics* 1997; **17**: 1559-65. (レベル V)
- 2) Gupta AK, Turnbull DH, Foster FS, et al. High frequency 40-MHz ultrasound. A possible noninvasive method for the assessment of the boundary of basal cell carcinomas. *Dermatol Surg* 1996; **22**: 131-6. (レベル V)
- 3) 門野岳史, 玉置邦彦. 切除範囲の決定に皮膚エコーが有用であった下眼瞼部基底細胞上皮腫の 1 例. *Visual Dermatology* 2004; **3**: 926-7. (レベル V)
- 4) 久木野竜一, 大原國章. 超音波検査が切除範囲の決定に有用であった斑状強皮症型基底細胞上皮腫. *Visual Dermatology* 2005; **4**: 1093-5. (レベル V)
- 5) 林 宏一, 宇原 久, 斎田俊明. 再発基底細胞癌

の広がりの同定 (切除マージンの推測). *Visual Dermatology* 2004; **3**: 922-4. (レベル V)

BCC-CQ5

臨床的に基底細胞癌が疑われる病変を、診断確定のために生検すべきか

推奨度: A

推奨文: 詳細な臨床の評価とダーモスコピーによっても基底細胞癌と診断を確定できない病変については、生検を実施して、診断を確定することが強く推奨される。しかし、臨床所見、ダーモスコピー所見にて診断を確定できる場合には、生検を実施する必要はない。

解説: 基底細胞癌 (BCC) が疑われる病変については、詳細に臨床所見を評価することが大切である。BCC にはさまざまな臨床病型が存在するが、日本人の BCC の基本的臨床像は表面が角化しない、平滑で透明感のある灰黒色の結節である。潰瘍辺縁部に小結節が配列することもある (pearly border)。蛇行状の毛細血管拡張を高率に伴うことも診断の参考になる。鑑別疾患としては、メラノーマ、色素細胞母斑、脂漏性角化症などがあげられる。また、BCC は多発することや家族性のものである^{1)~3)}。

無作為抽出した一般大衆を熟練皮膚科医が診察した場合の皮膚癌の診断精度は 59~65% である⁴⁾。アメリカの大学病院皮膚科医による臨床診断精度は 70% であり、臨床診断のみでは診断の難しいケースがある⁵⁾。

最近、導入されたダーモスコピーは BCC の診断にもきわめて有用である (CQ3 参照)。臨床所見、ダーモスコピー所見から基底細胞癌の診断が確定的な場合には、生検を実施する必要はない。しかし、これらの臨床情報のみでは診断を確定できない病変は積極的に生検し、病理組織学的に診断を確定する。BCC は原則として転移しないので、部分生検を行っても予後を悪化させる危険性はまったくない。

【文 献】

- 1) Orenge IF, Salache SJ, Fewkes J et al. Correlation of histologic subtypes of primary basal cell carcinoma and number of Mohs stages required to achieve a tumor-free plane. *J Am Acad Dermatol* 1997; **37**: 395-397. (レベル IV)
- 2) Sexton M, Jones DB, Maloney ME. Histologic pat-

tern analysis of basal cell carcinoma. Study of a series of 1039 consecutive neoplasms. *J Am Acad Dermatol* 1990; **23**: 1118-1126. (レベル IV)

- 3) 石原和之. 基底細胞癌. 全国アンケートの集計と説明. *Skin Cancer* 1994; **9**: 80-83. (レベル IV)
- 4) Krickler A, English DR, Randell PL et al. Skin cancer in Geraldton, West Australia: a survey of incidence and prevalence. *Med J Aust* 1990; **152**: 399-407. (レベル V)
- 5) Presser SE, Taylor JR. Clinical diagnostic accuracy of basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1987; **16**: 988-90. (レベル III)

BCC-CQ6

基底細胞癌に対して手術療法は有益か

推奨度: A

推奨文: 基底細胞癌の治療の第一選択は手術療法である。

解説: 基底細胞癌 (BCC) の治療の原則は手術療法と考えられており, きわめて有用なことが実証されている。本邦では行われていない Mohs 手術 (術中にすべての切除断端を凍結切片で確認しながら手術を施行する) を除けば, 他の治療法 (放射線, 凍結, 電気搔爬など) に比べ有意に局所再発を抑制できる¹⁾²⁾。頭頸部の 4cm 以下の BCC 347 例について手術療法と放射線療法を比較した試験では, 4 年後の再発率は手術療法 0.7% 対放射線療法 7.5% (オッズ比: 0.009, 95%CI: 0.01~0.67) となり, 有意に手術療法が優っていた³⁾。整容面でも手術療法は優れており, 良好例が手術療法 87% 対放射線療法 69% であった³⁾。他方, 手術療法と凍結療法を比較し, 局所再発率に有意差はなかったとの報告がある (手術 0%, 凍結 6.25%) (オッズ比: 0.23, 95%CI: 0.01~6.78)⁴⁾。結節型について手術療法と光線力学的療法 (photodynamic therapy) を比較した試験では, 再発率で 4% vs 16% と大きな違いがみられたが, 有意差は認められなかった⁵⁾。両報告とも有意差は認めないものの, 他の治療法の方が再発しやすい傾向にあり, どちらの報告でも手術療法が推奨されている。欧米からのほとんどの報告では, Mohs 手術が最も BCC の局所再発を抑制できる治療法として推奨されているが, 日本では様々な理由から Mohs 手術は実施できない。しかし, 近年 Mohs 手術と断端の一部を確認しながら行う手術で再発率に有意差がみられなかった

とする報告がなされた⁶⁾。以上, 本邦では BCC の治療の第一選択は手術療法である。なお, 高リスク病変 (別表参照) では術中迅速病理検査にて断端の確認を行うことが推奨される。

【文 献】

- 1) Thissen MR, Neumann MH, Schouten LJ. A systematic review of treatment modalities for primary basal cell carcinomas. *Arch Dermatol* 1999; **135**: 1177-83. (レベル I)
- 2) Bath FJ, Bong J, Perkins W, et al. Interventions for basal cell carcinoma of the skin. *Cochrane Database Syst Rev*: CD003412, 2003 (レベル I)
- 3) Avril MF, Auperin A, Margulis A, et al. Basal cell carcinoma of the face: surgery or radiotherapy? Results of a randomized study. *Br J Cancer* 1997; **76**: 100-6. (レベル II)
- 4) Thissen MR, Nieman FH, Ideler AH, et al. Cosmetic results of cryosurgery versus surgical excision for primary uncomplicated basal cell carcinomas of the head and neck. *Dermatol Surg* 2000; **26**: 759-64. (レベル II)
- 5) Rhodes LE, de Rie M, Enstrom Y, et al. Photodynamic therapy using topical methyl aminolevulinate vs surgery for nodular basal cell carcinoma: results of a multicenter randomized prospective trial. *Arch Dermatol* 2004; **140**: 17-23. (レベル II)
- 6) Smeets NW, Krekels GA, Ostertag JU, et al. Surgical excision vs Mohs' micrographic surgery for basal-cell carcinoma of the face: randomised controlled trial. *Lancet* 2004; **364**: 1766-72. (レベル II)

BCC-CQ7

基底細胞癌の再発率・断端陽性率を低下させるには病巣辺縁から何 mm 離して切除すればよいか

推奨度: A

推奨文: 臨床的に条件の良い基底細胞癌のほとんどは, 3~10mm 離して切除することにより, 高い完全切除率と長期寛解が得られる。

解説: 外科的治療は基底細胞癌 (BCC) に対する最も確実な治療である¹⁾。ただし, 切除マージンに関する研究を評価するためには, BCC の増殖動態の多様性を考

慮する必要がある。病型、組織像、大きさ、部位など再発率に影響する因子は多数あり、適切な切除マージンを設定する場合にはこれらの因子を考慮しなければならない。

BCCは肉眼的境界を越えた不規則な病変の拡がりを示し、注意深く切除しても1/3の症例では切除断端がぎりぎりか、もしくは陽性となる。組織学的な拡がりに関しては、水平方向の凍結切片を用いるMohs手術による研究が行われている。それによると20mm以下の境界明瞭な小さいBCCにおいては、辺縁3mmで85%の症例で腫瘍が取りきれている。さらに4~5mmの辺縁をとれば、約95%の症例で腫瘍の残存はない。結果的には境界明瞭な小さなBCCでも、約5%において4mm以上の潜在的な病変の拡がりがあることになる²⁾³⁾。この拡がりは組織型によっても若干異なり、斑状強皮症型では切除範囲を広げれば完全切除率は次のように増加した。即ち、3mmのマージンでは66%、5mmマージンで82%、13~15mmのマージンを取れば95%となる²⁾。組織学的に浸潤の強いタイプは病変の拡がりも大きく、正常皮膚を含めた十分な切除を行う必要がある。

手術療法の絶対適応は頭頸部の低リスク部位、体幹・四肢末端部で組織学的に浸潤傾向の少ないもの、サイズの小さい場合である。この条件であれば4~5mmの切除マージンによって95%以上の5年治癒率が期待できる^{3)~6)}。

他方、高リスク部位では明らかに治癒率が低下する。再発例では全体の5年治癒率が83%であり、さらに原発巣の直径が15mm以上、20mm以上、30mm以上に区分して調査すると、各々治癒率は88、83、77%と低下する⁵⁾⁷⁾。口唇、鼻、鼻周囲、眼瞼周囲、耳、被覆頭部では57~82%まで治癒率が低下する⁴⁾⁵⁾⁷⁾⁸⁾。612例の顔面例(418例の原発巣と204例の再発例)に対して、標準的な外科的手術とMohs手術を選択して比較追跡調査を行ったところ⁹⁾、手術療法における再発率は原発巣(102例)と再発巣(102例)で各々3%、8%であった^{2)10)~12)}。高リスク部位に対しては、術中迅速病理検査やMohs手術を併用して再発率の低下を図るべきある^{13)~15)}。同様に再発病巣も手術による治癒率が明らかに低下するので、辺縁の切除範囲を広くとり、5~10mmとすることが妥当である。

【文 献】

1) Avril MF, Auperin A, Margulis A et al. Basal cell

carcinoma of the face : surgery or radiosurgery? Results of a randomized study. *Br J Cancer* 1997 ; **76** : 100-6. (レベル II)

2) Breuninger H, Dietz K. Prediction of subclinical tumor infiltration in basal cell carcinoma. *J Dermatol Surg Oncol* 1991 ; **17** : 574-578. (レベル IV)

3) Wolf DJ, Zitelli JA. Surgical margins for Basal cell carcinoma. *Arch Dermatol* 1987 ; **123** : 340-344. (レベル V)

4) Dubin N, Kopf AW. Multivariate risk score for recurrence of cutaneous basal cell carcinomas. *Arch Dermatol* 1983 ; **119** : 373-377. (レベル IV)

5) Silverman MK, Kopf AW, Bart RS et al. Recurrence rates of treated basal cell carcinomas. Part 3 : Surgical excision. *J Dermatol Surg Oncol* 1992 ; **18** : 471-476. (レベル IV)

6) Bart RS, Schraner D, Kopf AW et al. Scalpel excision of basal cell carcinoma. *Arch Dermatol* 1978 ; **114** : 739-742. (レベル IV)

7) Rowe DE, Carrol RJ, Day CL. Mohs surgery is the treatment of choice for recurrent (previously treated) basal cell carcinoma. *J Dermatol Surg Oncol* 1989 ; **15** : 424-431. (レベル I)

8) Ceilley RI, Anderson RL. Microscopically controlled excision of malignant neoplasms on and around eyelids followed by immediate surgical reconstruction. *J Dermatol Surg Oncol* 1978 ; **4** : 55-62. (レベル V)

9) Smeets NW, Krekels GA, Ostertag JU et al. Surgical excision vs Mohs' micrographic surgery for basal-cell carcinoma of the face : randomized controlled trial. *Lancet* 2004 ; **364** : 1766-1772. (レベル II)

10) Salache SJ, Amonette RA. Morpheaform basal-cell carcinomas A study of subclinical extensions in a series of 51 cases. *J Dermatol Surg Oncol* 1981 ; **7** : 387-394. (レベル V)

11) Sexton M, Jones DB, Maloney ME. Histologic pattern analysis of basal cell carcinoma. Study of a series of 1039 consecutive neoplasms. *J Am Acad Dermatol* 1990 ; **23** : 1118-1126. (レベル V)

12) Lambert DR, Siegel RJ. Skin cancer : a review with consideration of treatment options including Mohs micrographic surgery. *Ohio Med* 1990 ; **86** :

745-747. (レベル I)

- 13) Leibovitch I, Huilgol SC, Selva D et al. Basal cell carcinoma treated with Mohs surgery in Australia II Outcome at 5-year follow-up. *J Am Acad Dermatol* 2005; **53**: 452-457. (レベル IV)
- 14) Orengo IF, Salache SJ, Fewkes J et al. Correlation of histologic subtypes of primary basal cell carcinoma and number of Mohs stages required to achieve a tumor-free plane. *J Am Acad Dermatol* 1997; **37**: 395-397. (レベル IV)
- 15) Thissen MR, Neumann MH, Schouten LJ. A systematic review of treatment modalities for primary basal cell carcinoma. *Arch Dermatol* 1999; **135**: 1177-83. (レベル I)

BCC-CQ8

基底細胞癌の再発率・断端陽性率を低下させるにはどの深さで切除するか

推奨度: B

推奨文: 多くの場合、皮下脂肪組織を十分含めて切除すれば治癒切除となるが、組織型が高リスク（斑状強皮症型、浸潤型、微小結節型）もしくは腫瘍径が大きい場合にはより深部までの切除を要することがある。

解説: 基底細胞癌 (BCC) の外科的切除において切除マージンを設定する際には、側方であれば皮疹の臨床的境界を見極めた上でそこから数 mm 離して皮切するのが一般的である。しかし深部方向については基準とすべき境界がないため、術前の切除範囲設定に苦慮することが多い。超音波検査による深部境界の評価もある程度は有用である。

BCC の深部浸潤を予測する因子としては、組織型と腫瘍径が挙げられる¹⁾。組織型別にみると、通常の結節型の BCC の場合であっても 33% は真皮内に留まらず皮下へ浸潤するが²⁾、Mohs 手術のデータでは 78~89% の症例が皮下脂肪組織までの除去で完全切除に至っている^{3,4)}。他方、高リスクな組織型とされる浸潤型、微小結節型、斑状強皮症型の 3 型では皮下への浸潤率はいずれも 50% を超えており²⁾、前 2 者では Mohs 手術において皮下脂肪組織レベルでの除去で完全切除に至った症例は半数程度にすぎない^{3,4)}。また、51 例の斑状強皮症型 BCC の検討では 7 例 (14%) に軟骨膜、筋層などへの深部浸潤がみられたとする報告がある⁵⁾。

組織型の他に BCC の深部浸潤に影響する因子として腫瘍径がある¹⁾。腫瘍径が大きければ深部方向への subclinical extension も大きいので、それを考慮に入れた切除深度の設定が必要となる。また、BCC の好発部位である鼻部においては、鼻翼および鼻翼溝では筋層まで浸潤する例が多く、粘膜のみを残すか場合によっては全層切除を要する⁶⁾。

以上より、BCC の完全除去に必要な切除深度を一律に規定することはできないが、結節型、表在型であれば脂肪組織を十分含める深さで切除すれば多くの場合で根治が得られると考えられる。しかし、腫瘍径の大きな症例では脂肪組織全層、または下部組織も含めた切除を要する場合がある。高リスク組織型である浸潤型、微小結節型、斑状強皮症型については、少なくとも脂肪組織全層までの切除が必要であり、下床の筋層、軟骨等の合併切除を要する確率は結節型に比して明らかに高い。下床断端を確認するには術中迅速病理検査を併用するか、即時再建を行わず、完全切除を組織学的に確認してから二期的手術とする方法も有用である^{7,8)}。

【文 献】

- 1) Takenouchi T, Nomoto S, Ito M. Factors influencing the linear depth of invasion of primary basal cell carcinoma. *Dermatol Surg* 2001; **27**: 393-6. (レベル IV)
- 2) 竹之内辰也, 山田 聡, 野本重敏, 他. 基底細胞癌の組織型と深部浸潤. *臨皮* 2000; **54**: 481-4. (レベル IV)
- 3) Hendrix JD, Jr., Parlette HL. Duplicious growth of infiltrative basal cell carcinoma: Analysis of clinically undetected tumor extent in a paired case-control study. *Dermatol Surg* 1996; **22**: 535-9. (レベル IV)
- 4) Hendrix JD, Jr., Parlette HL. Micronodular basal cell carcinoma. A deceptive histologic subtype with frequent clinically undetected tumor extension. *Arch Dermatol* 1996; **132**: 295-8. (レベル IV)
- 5) Salasche SJ, Amonette RA. Morpheaform basal-cell epitheliomas. A study of subclinical extensions in a series of 51 cases. *J Dermatol Surg Oncol* 1981; **7**: 387-94. (レベル V)
- 6) Terashi H, Kurata S, Hashimoto H, et al. Adequate depth of excision for basal cell carcinoma of the nose. *Ann Plast Surg* 2002; **48**: 214-6. (レベル

V)

- 7) 山田 聰, 竹之内辰也, 野本重敏, 他. 基底細胞癌に対する二期の手術の有用性. 皮膚臨床 1999; **38**: 2055-8. (レベル IV)
- 8) Niederhagen B, von Lindern JJ, Berge S, et al. Staged operations for basal cell carcinoma of the face. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2000; **38**: 477-9. (レベル IV)

BCC-CQ9

基底細胞癌の切除時に、切除断端の迅速病理検査を行うと再発率が低下するか

推奨度: B

推奨文: 高リスク組織型の基底細胞癌においては、凍結切片による術中迅速病理検査による切除断端の確認が推奨される。

解説: 白人に生じる基底細胞癌 (BCC) の多くは無色素性で、病理学的にも高リスク型の頻度が比較的高い。そのような背景から、色素性で低リスク病理型の多い本邦の BCC に比べ、術後再発率が高い。従って、欧米では Mohs 手術 (術中にすべての切除断端を凍結切片で確認しながら手術を施行する) が最も低い再発率を示し、推奨されている¹⁾²⁾。しかし、様々な理由により本邦では Mohs 手術は行われていない。本邦では、高リスク組織型の BCC に対しては、凍結切片による術中迅速病理検査による切除断端の確認がよく行われている。残念ながら、その意義に関しては国内からは症例報告ばかりでエビデンスレベルの高い報告は存在しない。

欧米においては、Mohs 手術が外科切除に比較して有意に術後再発率が低いとする報告が多数ある¹⁾²⁾³⁾。しかし最近、Mohs 手術と一部の断端のみ術中に検討する外科手術との間に再発率に差がみられないという報告がなされた³⁾。初回治療例の局所再発率: 3% (通常切除) vs 2% (Mohs 手術) (95%CI: 2.5%~3.7%), 再発例の局所再発率: 3% (通常切除) vs 0% (Mohs 手術) (95%CI: 2.0%~5.0%) であり、統計学的有意差はみられないと判断された³⁾。この報告は、本邦で行われている凍結切片による術中迅速病理検査による切除断端の確認によって、Mohs 手術に匹敵する低い再発率が達成できる可能性を示している。

以上より、BCC、特に高リスク病変 (大きさ、病理型、発症部位) の手術においては、術中凍結切片によ

る切除断端の確認が推奨される。

【文 献】

- 1) Thissen MR, Neumann MH, Schouten LJ. A systematic review of treatment modalities for primary basal cell carcinomas. *Arch Dermatol* 1999; **135**: 1177-83. (レベル I)
- 2) Bath FJ, Bong J, Perkins W, et al. Interventions for basal cell carcinoma of the skin. *Cochrane Database Syst Rev*: CD003412, 2003 (レベル I)
- 3) Smeets NW, Krekels GA, Ostertag JU, et al. Surgical excision vs Mohs' micrographic surgery for basal-cell carcinoma of the face: randomised controlled trial. *Lancet* 2004; **364**: 1766-72. (レベル II)

BCC-CQ10

断端陽性の基底細胞癌に追加治療を行うと再発率は低下するか

推奨度: B~C1

推奨文: 不完全切除された基底細胞癌は断端陰性になるように再切除を行うことが望ましい。手術が困難かもしくは希望しない患者に対しては、放射線治療も選択肢となる。

解説: 不完全切除とは、組織学的に不完全ないし不適切に切除された基底細胞癌 (BCC) と定義される。不完全切除の BCC 43 例に切除を行って組織学的に検討したところ、腫瘍細胞の残存はわずかに 7% であったという報告がある¹⁾。他方、78 例の不完全切除例を Mohs 法で検討したところ、55% で腫瘍細胞の残存が認められたという報告もある²⁾。

不完全切除例の再発率については、不完全切除例 60 例中の 35 例 (58%)³⁾、34 例中の 41% (平均経過観察期間 2 年)⁴⁾ で再発がみられたと報告されている。他方、再治療を行わなかった不完全切除例の 3 分の 2 以上で再発が認められなかったという報告もある⁵⁾。再発のリスクが高いのは、組織学的に腫瘍辺縁と深部断端の両方に腫瘍細胞が残存している場合と再発病巣に対してさらに不完全切除が行われた場合である³⁾。再発率は、腫瘍辺縁に残存すれば 17%、深部断端陽性の場合には 33% という報告もある⁶⁾。再発は多くの症例で 3 年以内におこり、最初の 5 年で 82%、残り 18% がその後の 5 年に生じると報告されている⁷⁾。ただし、これらの

報告のほとんどは後ろ向き研究である。

不完全切除のBCCに対しては以下のような対処法が考えられる。

- 1) 再切除を推奨：速やかに追加治療を行う^{2)~4)8)}。
これは外側辺縁のみに取り残しがあり、組織学的にも浸潤傾向がなく、さらに再発病巣でないこと、高リスク部位以外の症例に当てはまると考えられる⁹⁾。速やかに再切除したBCCの10年間の非再発率は91%、臨床的に再発してからの切除後のそれは40%であった³⁾。残存病変の治療にはMohs手術もしくは術中迅速病理検査を併用した通常の切除法が有効である。
- 2) 放射線治療：187例(93%が頭頸部領域)の不完全切除例のうち119例に放射線療法を追加し、残りの67例は未治療のまま経過観察した結果、放射線療法の5年治癒率が91%、未治療例のそれは61%であったという⁶⁾。残存病変に対する放射線治療の適応は、再切除が不適当もしくは患者が拒否した場合、切除によって障害が残る場合に容認される。
- 3) 経過観察：残存病変があっても再発する確率が低いという理由から、もし深部断端陰性で活動性が低い組織型であれば、経過観察という選択肢も考えられる。しかし、このような保存的方針が適応となる対象患者の選択基準は不明である¹⁰⁾。

【文 献】

- 1) Sarma DP, Griffing CC, Weilbaecher TG. Observation on the incompletely excised basal cell carcinomas. *J Surg Oncol* 1984; **25**: 79-80. (レベル V)
- 2) Bielek HC, Kirsner RS, Reyes BA, et al. The use of Mohs micrographic surgery for determination of residual tumor in incompletely excised basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1992; **26**: 754-6. (レベル IV)
- 3) Richmond JD, Davie RM. The significance of incomplete excision in patients with basal cell carcinoma. *Br J Plast Surg* 1987; **40**: 63-7. (レベル IV)
- 4) DeSilva SP, Dellon AL. Recurrence rate of positive margin basal cell carcinoma: results of a five-year prospective study. *J Surg Oncol* 1985; **28**: 72-4. (レベル IV)
- 5) Delon AL, DeSilva SP, Connolly M, et al. Prediction of recurrence in incompletely excised basal cell carcinoma. *Plast Reconstr Surg* 1985; **75**: 860-71. (レベル IV)

- 6) Liu FF, Maki R, Warde P, et al. A management approach to incompletely excised basal cell carcinoma of skin. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; **20**: 423-8. (レベル IV)
- 7) Silverman M, Kopf A, Gladstein A et al. Recurrence rates of treated basal cell carcinomas. Part 4: X-ray therapy. *J Dermatol Surg Oncol* 1992; **18**: 549-54. (レベル IV)
- 8) Koplin I, Zarem HA. Recurrent basal cell carcinoma. A review concerning the incidence, behavior, and management of recurrent basal cell carcinoma, with emphasis on the incompletely excised lesion. *Plast Reconstr Surg* 1980; **65**: 656-64. (レベル I)
- 9) Rippey JJ, Rippey R. Characteristic of incompletely excised basal cell carcinoma of the skin. *Med J Aust* 1997; **166**: 581-83. (レベル IV)
- 10) Sussman LA, Liggins DF. Incompletely excised basal cell carcinoma: a management dilemma? *Aust N Z J Surg* 1996; **66**: 276-78. (レベル IV)

BCC-CQ11

基底細胞癌に対し放射線療法は有益か

推奨度：B～C1

推奨文：放射線療法は、機能や整容性を考慮した場合、基底細胞癌に対する治療法の一つとして有益である。

解説：基底細胞癌（BCC）が転移を生じることは例外的であり、手術療法を中心とした局所治療によって90%以上の症例が治癒する^{1)~5)}。しかし、手術療法後の機能や整容性の低下などの理由で十分な切除断端が確保できない症例や、何らかの理由で手術療法が適応しにくい症例も存在する。そのような症例には放射線療法を行うことで良好な局所制御が期待できる^{1)4)~10)}。BCCについては、手術療法での良好な治療成績や、放射線療法後の遅発性有害事象などの問題から、これまで放射線療法は一部の症例を除き敬遠される傾向にあった。

BCCに対する治療法別の局所制御率を直接比較したランダム化比較試験には、通常の切除術とMohs手術とを比較した試験や、手術と放射線治療を比較した試験、放射線療法と凍結療法を比較した試験などがあるが、現在利用可能な情報は患者選択にバイアスを含んだ後ろ向き研究が多く、各治療法の優劣を判断する

ことは難しい^{1)2)4)5)11)~13)}。しかし、いずれの治療法にても局所制御率が概ね90%以上という良好な成績が得られている^{3)~6)8)12)}。局所再発の危険因子として、腫瘍径の大きなもの、浸潤傾向の強い腫瘍、顔面に発生した大きな腫瘍などがあげられる^{8)~10)}。放射線療法後の局所制御率は90%程度と概ね良好である¹⁾²⁾⁴⁾⁸⁾¹²⁾¹³⁾。放射線療法は手術侵襲が加わらないことや腫瘍周囲の重要臓器を避けることができるなどの利点がある一方、頻回の通院を要することや若年者においては発癌性の問題があることなどが欠点としてあげられる⁴⁾⁷⁾。

放射線療法の適応が考慮されるBCCは、腫瘍径が大きく十分な切除断端が確保できない症例や何らかの理由で手術療法が非適応の症例である⁹⁾¹⁴⁾¹⁵⁾。特に口唇や眼瞼、鼻、耳介周囲の腫瘍では腫瘍径に見合った十分な切除断端を確保しにくいと、時に放射線療法が選択される⁴⁾⁸⁾¹⁰⁾¹⁵⁾。現在、表在X線装置が用いられることはまれであり、電子線を用いた放射線療法が中心となっている⁸⁾。治療成績は放射線の線質に関わらず同等と考えられており、腫瘍の大きさや進展度から適切と思われる照射法が選択される⁷⁾¹⁶⁾。従来、利便性を考慮し、1回線量を上げて短期間で終了する照射スケジュールを用いた治療成績が多く報告されているが⁸⁾、骨壊死や軟骨壊死、毛細血管拡張といった遅発性有害事象が問題とされた¹⁾⁴⁾⁶⁾。NCCN*のガイドラインでは、2cm以下の腫瘍ではマージンを5~10mm程度とした照射野で、1回線量2.5~3Gyにて総線量45~50Gyを、また、2cmを超える腫瘍では1.5~2cmのマージンの照射野で1回線量2Gyにて総線量60~66Gy(または、一回線量2.5Gyにて総線量50~60Gy)を照射することが推奨されている。また、手術後、切除断端が陽性の症例では術後照射が考慮されることがある。なお、膠原病の患者は放射線療法後の有害事象のため、また色素性乾皮症患者は二次癌を誘発するため放射線療法は推奨されない。

*NCCN: National Comprehensive Cancer Network (v 1, 2006)

【文 献】

- 1) Bath FJ, Bong J, Perkins W, et al. Interventions for basal cell carcinoma of the skin. *Cochrane Database Syst Rev* : CD003412, 2003 (レベル I)
- 2) Rowe DE, Carroll RJ, Day CL, Jr. Long-term recurrence rates in previously untreated (primary) basal cell carcinoma : implications for patient follow-up. *J Dermatol Surg Oncol* 1989; **15** : 315-28. (レベル I)
- 3) Silverman MK, Kopf AW, Grin CM, et al. Recurrence rates of treated basal cell carcinomas. Part 1 : Overview. *J Dermatol Surg Oncol* 1991; **17** : 713-8. (レベル IV)
- 4) Fleming ID, Amonette R, Monaghan T, et al. Principles of management of basal and squamous cell carcinoma of the skin. *Cancer* 1995; **75** : 699-704. (レベル II)
- 5) Thissen MR, Neumann MH, Schouten LJ. A systematic review of treatment modalities for primary basal cell carcinomas. *Arch Dermatol* 1999; **135** : 1177-83. (レベル I)
- 6) Locke J, Karimpour S, Young G, et al. Radiotherapy for epithelial skin cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; **51** : 748-55. (レベル IV)
- 7) Lovett RD, Perez CA, Shapiro SJ, et al. External irradiation of epithelial skin cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; **19** : 235-42. (レベル IV)
- 8) Silverman MK, Kopf AW, Gladstein AH, et al. Recurrence rates of treated basal cell carcinomas. Part 4 : X-ray therapy. *J Dermatol Surg Oncol* 1992; **18** : 549-54. (レベル IV)
- 9) Breuninger H, Dietz K. Prediction of subclinical tumor infiltration in basal cell carcinoma. *J Dermatol Surg Oncol* 1991; **17** : 574-8. (レベル IV)
- 10) 岡崎 篤, 高橋 育, 伊藤 潤, 他. 皮膚癌の放射線治療成績に関する検討. *日本医放会誌* 1986; **46** : 1048-56. (レベル IV)
- 11) Smeets NW, Krekels GA, Ostertag JU, et al. Surgical excision vs Mohs' micrographic surgery for basal-cell carcinoma of the face : randomised controlled trial. *Lancet* 2004; **364** : 1766-72. (レベル II)
- 12) Avril MF, Auperin A, Margulis A, et al. Basal cell carcinoma of the face : surgery or radiotherapy? Results of a randomized study. *Br J Cancer* 1997; **76** : 100-6. (レベル II)
- 13) Hall VL, Leppard BJ, McGill J, et al. Treatment of basal-cell carcinoma : comparison of radiotherapy and cryotherapy. *Clin Radiol* 1986; **37** : 33-4. (レベル II)

- 14) Kwan W, Wilson D, Moravan V : Radiotherapy for locally advanced basal cell and squamous cell carcinomas of the skin. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004 ; **60** : 406-11. (レベル IV)
- 15) Petrovich Z, Kuisk H, Langholz B, et al : Treatment of carcinoma of the skin with bone and/or cartilage involvement. *Am J Clin Oncol* 1988 ; **11** : 110-3. (レベル IV)
- 16) Griep C, Davelaar J, Scholten AN, et al : Electron beam therapy is not inferior to superficial x-ray therapy in the treatment of skin carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995 ; **32** : 1347-50. (レベル IV)

BCC-CQ12

基底細胞癌の局所化学療法として 5-FU 軟膏は有益か
推奨度 : C1

推奨文 : 低リスク部位の表在型基底細胞癌に対しては 5-FU 軟膏が高い奏効率を示す。適応症例を厳選し、副作用も考慮して使用すべき薬剤として推奨される。

解説 : BCC に対する局所療法剤として、アメリカ食品医薬局 (FDA) はチミジン合成阻害薬である 5-FU 軟膏のみを承認している。過去 40 年にわたる幅広い経験から、5-FU 局所治療は低リスク部位の表在型に限って適応があると考えられる。この場合は 5% 5-FU 軟膏にて 95% 以上の治癒率が得られる^{1)~4)}。表在型以外の組織型、再発例、高リスク部位については 5-FU 軟膏による治癒率が低く、外用治療を行っても深部に腫瘍が残存する可能性が高い^{1)~7)}。経表皮吸収を高めるために phosphatidyl choline を基剤とした 5-FU クリームの使用経験や、エピネフリン添加ゲルによる腫瘍内注入も試みられているが、十分なエビデンスに乏しい⁴⁾⁸⁾⁹⁾。

一般には 5-FU 局所投与は、5% 製剤を 1 日 2 回、少なくとも 3~6 週間 (臨床的反応によっては 10 週間以上) 継続する。十分な治療効果を得るためには、5-FU の濃度 (1% のクリームないし溶液、2 ないし 5% のクリーム、5% の溶液)、使用頻度、ドレッシング法、臨床組織学的病型、患者のスキントypes、治療前後の日光照射の程度などの要因を考慮に入れる必要がある。

本剤の有害事象は第一に投与部位における急性炎症反応である。局所の疼痛や熱感、紅斑・浮腫、浸出液を伴うびらん・潰瘍、二次感染などが挙げられる。特

に粘膜の近傍に塗布した場合は、これらの部位の感覚が鋭敏となるため注意が必要である。炎症反応自体は 5-FU 外用の効果を示すものであり、むしろそれがみられないときは治療レジメンを変更しなければならない。第二に炎症反応の治癒後に強い色素沈着が現れ、長期間にわたって美容的問題を生ずることがある。また高リスク部位に治療を施した場合、肥厚性瘢痕も問題になる。その他に、稀にはあるが、5-FU ないしその溶液に対するアレルギー性の接触皮膚炎、治療に伴う光線過敏症、一時的な爪甲剥離と爪甲萎縮、持続する血管拡張、薬剤性の類天疱瘡、虚血性心疾患、代謝酵素のジヒドロピリミジン脱水素酵素欠損症患者における全身毒性などが報告されている¹⁰⁾。

【文 献】

- 1) Reymann F. Treatment of basal cell carcinoma of the skin with 5-fluorouracil (5-FU) ointment. A 10-year follow-up study. *Dermatologica* 1979 ; **158** : 368-372. (レベル IV)
- 2) Klein E, Stoll HL Jr, Milgrom H et al. Tumors of the skin. XII. Topical 5-fluorouracil for epidermal neoplasms. *J Surg Oncol* 1971 ; **3** : 331-349. (レベル IV)
- 3) Ebner H. Treatment of skin epitheliomas with 5-fluorouracil (5-FU) ointment. Influence of therapeutic design on recurrence of lesions. *Dermatologica* 1970 ; **140** (suppl 1) : 42-46. (レベル IV)
- 4) Romagosa R, Saap L, Givens M et al. A pilot study to evaluate the treatment of basal cell carcinoma with 5-fluorouracil using phosphatidyl choline as a transepidermal carrier. *Dermatol Surg* 2000 ; **26** : 338-340. (レベル II)
- 5) Klostermann GF. Effects of 5-fluorouracil (5-FU) ointment on normal and diseased skin. Histological findings and deep action. *Dermatologica* 1970 ; **140** (suppl 1) : 47-54. (レベル V)
- 6) Mohs FE, Jones DL, Bloom RF. Tendency of fluorouracil to conceal deep foci of invasive basal cell carcinoma. *Arch Dermatol* 1978 ; **114** : 1021-1022. (レベル IV)
- 7) Epstein E. Fluorouracil paste treatment of thin basal cell carcinoma. *Arch Dermatol* 1985 ; **121** : 207-213. (レベル III)
- 8) Bath FJ, Bong J, Perkins W, et al : Interventions

for basal cell carcinoma of the skin. Cochrane Database Syst Rev : CD003413, 2003 (レベル I)

- 9) Miller BH, Shavin JS, Coggnetta A, et al. Nonsurgical treatment of basal cell carcinoma with intralesional 5-fluorouracil/epinephrine injectable gel. *J Am Acad Dermatol* 1997; **36**: 72-77. (レベル II)
- 10) Rozenman Y, Gurewich J, Gotsman MS. Myocardial ischemia induced by topical use of 5-fluorouracil. *Int J Cardiol* 1995; **49**: 282-283. (レベル V)

BCC-CQ13

基底細胞癌に対して凍結療法は有益か

推奨度: C1

推奨文: 結節型や表在型基底細胞癌に対して凍結療法は比較的高い奏効率を示すが、再発率は高く、手術不能例において選択を検討すべき治療法である。

解説: 凍結療法は簡便、安価で皮膚科施設ではどこでも行えるという利点がある一方、悪性腫瘍の局所制御率は低いと考えられている¹⁾。

基底細胞癌 (BCC) に対する凍結療法と放射線療法を比較したランダム化試験では再発率が凍結療法群 39%, 放射線療法群 4% と報告されている^{2)~4)}。しかし、これが報告された 1986 年の時点では、凍結療法は -30℃ で 1 分間凍結という現在とは異なる方法で行われており、上記データの解釈には注意を要する。近年では手術療法と比較して局所再発率に有意差はなかったとの報告がある (手術 0%, 凍結 6.25%) (オッズ比: 0.23, 95%CI: 0.01~6.78)⁴⁾⁵⁾。また、病理組織型を問わず多数の症例で 90% 以上の奏効率が得られたという報告がいくつかみられる³⁾。

表在型と結節型の両者を対象とした光線力学的療法 photodynamic therapy (PDT) との比較試験で、1 年後の組織学的な再発率は凍結療法群 15%, PDT 群 25% で、10% の差はあるが有意水準には至らず、病型別にみても差は認められなかった⁶⁾。しかし凍結療法は PDT よりも治療後の整容面では有意に劣っていた。

報告者の多くが、凍結療法の対象を結節型および表在型の BCC としており、これら低リスク症例には安価で簡便な治療法といえる。具体的には、液体窒素スプレーで最低 2 回の凍結サイクルなどが推奨されている⁷⁾。しかし、境界不明瞭なモルフェア型、微小結節型、浸潤型や再発例に対してのエビデンスはなく、有益と

はいえない。

【文献】

- 1) Thissen MR, Neumann MH, Schouten LJ. A systematic review of treatment modalities for primary basal cell carcinomas. *Arch Dermatol* 1999; **135**: 1177-83. (レベル I)
- 2) Hall VL, Leppard BJ, McGill J, et al. Treatment of basal-cell carcinoma: comparison of radiotherapy and cryotherapy. *Clin Radiol* 1986; **37**: 33-4. (レベル II)
- 3) Kokoszka A, Scheinfeld N. Evidence-based review of the use of cryosurgery in treatment of basal cell carcinoma. *Dermatol Surg* 2003; **29**: 566-71. (レベル I)
- 4) Bath FJ, Bong J, Perkins W, et al. Interventions for basal cell carcinoma of the skin. Cochrane Database Syst Rev : CD003412, 2003 (レベル I)
- 5) Thissen MR, Nieman FH, Ideler AH, et al. Cosmetic results of cryosurgery versus surgical excision for primary uncomplicated basal cell carcinomas of the head and neck. *Dermatol Surg* 2000; **26**: 759-64. (レベル II)
- 6) Wang I, Bendsoe N, Klinteberg CA, et al. Photodynamic therapy vs. cryosurgery of basal cell carcinomas: results of a phase III clinical trial. *Br J Dermatol* 2001; **144**: 832-40. (レベル II)
- 7) Mallon E, Dawber R. Cryosurgery in the treatment of basal cell carcinoma. Assessment of one and two freeze-thaw cycle schedules. *Dermatol Surg* 1996; **22**: 854-8. (レベル II)

BCC-CQ14

基底細胞癌に対して搔爬・電気凝固術 (Curettage & electrodesiccation; C&E) は有益か

推奨度: C1

推奨文: 適切な基底細胞癌の症例を選択すれば、その治療として搔爬・電気凝固術 (C&E) は有益である。

解説: 基底細胞癌 (BCC) の治療に搔爬・電気凝固術 (C&E) を用いる場合、症例の選択が問題となる。原発巣が低リスク部位 (頸部、体幹・四肢) に存在する表在型か結節型により適応があり、この場合は 99% の治癒率が得られる¹⁾。1955 年から 1982 年の間に C&E

で治療が行われた 2980 例の BCC の症例において、5 年再発率は初発例で 13.2%、再発例においては 18.1% であった。部位別でみると、初発巣 2314 例の 5 年再発率は以下の通りであった。即ち、低リスク部位は 8.6%、中リスク部位（被髪頭部、前額、前、後耳介部、頬骨部）が 12.9%、高リスク部位（鼻、鼻側部、鼻唇溝部、耳、顎、口囲、眼周囲）では 17.5% であった。さらに同じグループで腫瘍径も加味した 521 例の解析では、低リスク部位が 3.3%、中リスク部位でかつ直径 10mm 以下の病変であれば 5.3%、10mm 以上の病変なら 22.7%、高リスク部位で 6mm 以下の病変が 4.5%、6 mm 以上の病変なら 17.6% であった²⁾。腫瘍の大きさは重要な要因であり、腫瘍が大きくなれば再発率も明らかに増加する。

高リスク部位の BCC を C&E で治療した場合の再発率は 43% という報告もあり、腫瘍の部位によって大きな差異が生ずる可能性がある³⁾⁴⁾。さらに高リスク部位でかつ再発例に施行すれば、5 年間で再発率がさらに高くなることも示されている²⁾。従って、たとえ病変が小さくて境界明瞭であっても、鼻正中、鼻翼、内眼角部、鼻唇溝を含めた顔面の正中部に存在する場合は C&E による治療は行うべきではない。この部位は胎生期融合プレートの結合から成り立っており、腫瘍の浸潤に対する防御機能をもっていない。よって C&E 治療では不十分であり、深部に残存する腫瘍が隠れていることが多い。この部位の治療は切除や Mohs 手術等別の治療選択が望ましい^{5)~7)}。

C&E の主な利点は、他の治療に比べて手技が容易であり、すぐに行えること、コストがかからないことである。一方欠点としては、腫瘍浸潤の深さを視覚的に検出できないこと、効果的な治療が行えるまでに熟練を要すること、適応の範囲が限られていること、施行部位が色素脱出を来し、露出部において美容的な問題を生ずることである³⁾⁴⁾⁸⁾⁹⁾。その他に施行時の不快な臭い、わずかな電気ショック、軽い熱傷（アルコール使用に伴う）、局所の感染症等の副次的作用も報告されているが、いずれも軽度である。

【文 献】

- 1) Spiller WF, Spiller RF. Treatment of basal cell epithelioma by curettage and electrodesiccation. *J Am Acad Dermatol* 1984; **11**: 808-814. (レベル IV)
- 2) Silverman MK, Kopf AW, Grin CM et al. Recurrence rates of treated basal cell carcinomas. Part 2: Curettage-electrodesiccation. *J Dermatol Surg Oncol* 1991; **17**: 720-726. (レベル IV)
- 3) Salasche SJ. Curettage and electrodesiccation in the treatment of midfacial basal cell epithelioma. *J Am Acad Dermatol* 1983; **8**: 496-503. (レベル IV)
- 4) Suhge d'Aubermont PC, Bennett RG. Failure of curettage and electrodesiccation for removal of basal cell carcinoma. *Arch Dermatol* 1984; **120**: 1456-1460. (レベル V)
- 5) Y Itoh, T, Henta, Y Ninomiya et al. Repeated 5-aminolevulinic acid-based photodynamic therapy following electro-curettage for pigmented basal cell carcinoma. *J Dermatol* 2000; **27**: 10-15. (レベル IV)
- 6) Rowe DE, Carroll RJ, Day CL Jr. Long-term recurrence rates in previously untreated (primary) basal cell carcinoma: implications for patient follow up. *J Dermatol Surg Oncol* 1989; **15**: 315-28. (レベル I)
- 7) Thissen MR, Neumann MH, Schouten LJ. A systematic review of treatment of primary basal cell carcinomas. *Arch Dermatol* 1999; **135**: 1177-83. (レベル I)
- 8) Kopf AW, Bart RS, Schraner D et al. Curettage-electrodesiccation treatment of basal cell carcinoma. *Arch Dermatol* 1977; **113**: 439-443. (レベル IV)
- 9) Williamson GS, Jackson R. Treatment of basal cell carcinoma by curettage and electrodesiccation. *Can Med Assoc J* 1962; **86**: 855-862. (レベル IV)

BCC-CQ15

基底細胞癌に対して光線力学的療法（photodynamic therapy; PDT）は有益か

推奨度：C1

推奨文：表在型基底細胞癌に対して PDT は高い奏効率を示すが、結節型では奏効率が低下する。整容効果は他の治療法よりも優れている。

解説：基底細胞癌（BCC）の標準治療は外科的切除であるが、非外科的治療として光線力学的治療（PDT）が欧米を中心に近年導入されている。PDT は腫瘍親和性の光線感受性物質を投与した上でレーザー光を照射し、光励起反応による選択的な腫瘍細胞の崩壊を目的

とした治療法で、皮膚腫瘍に対してはδ-アミノレブリン酸（ALA）の外用投与が主に用いられている。

BCCに対するPDTの奏効率は病型により異なり、表在型に対する完全奏効率は80～100%と報告されているが^{1)～4)}、結節型では10～50%まで低下する¹⁾⁴⁾。それは腫瘍の厚みによりALAの浸透と光線の透過が十分に得られないことが理由とされる。表在型BCCについては、2cmを超える大型例と3カ所以上の多発例を対象とした臨床試験も行われており、長期完全奏効率はそれぞれ78%、86%であった³⁾。

日本人では大半を占める色素性BCCでは、メラニンの存在により光線が吸収されるために有効性が劣る⁴⁾。Itohらはその点を考慮し、結節型BCC 16病巣に対して搔破+電気乾固療法とPDTの併用療法を行い、14病巣で臨床的な完全奏効を観察した⁵⁾。経過観察期間は短い、日本人を対象とした臨床試験という点では非常に貴重な報告である。

BCCの既存の治療法を対照としたPDTのランダム化比較試験は2件報告されている^{6)～8)}。1篇は結節型BCCに対して標準治療である外科的切除を対照とした比較試験で⁷⁾、1年後の完全奏効率はPDT群で83%、外科的切除群で96%であった。統計学的な有意差には至っていないが奏効率として13%の差は無視できず、著者も結論として「PDTの方が再発しやすい傾向がある」と記載している。もう1篇は表在型と結節型の両者を対象とした凍結療法との比較試験で⁸⁾、1年後の組織学的な再発率はPDT群25%、凍結療法群15%で、これも10%の差はあるが有意水準には至らず、病型別にみても差はみられなかった。いずれのランダム化比較試験も整容効果を副次的指標に設定しており、PDTは対照群よりも治療後の整容面では有意に優れていた。

以上より、表在型BCCに対してPDTは高い奏効率を示し、特に大型例や多発例に対しては適応が高い。結節型および日本人に多い色素性BCCに対して奏効を得るには、搔破や電気乾固などとの併用の工夫が必要と考えられる。PDTは既存の治療法と比較して整容面では優れるが、同等もしくはそれ以上の抗腫瘍効果が得られるかという点についてはまだエビデンスが不十分である。

【文 献】

- 1) Wolf P, Rieger E, Kerl H. Topical photodynamic therapy with endogenous porphyrins after appli-

cation of 5-aminolevulinic acid. An alternative treatment modality for solar keratoses, superficial squamous cell carcinomas, and basal cell carcinomas? *J Am Acad Dermatol* 1993; **28**: 17-21. (レベルIV)

- 2) Soler AM, Angell-Petersen E, Warloe T, et al. Photodynamic therapy of superficial basal cell carcinoma with 5-aminolevulinic acid with dimethylsulfoxide and ethylendiaminetetraacetic acid: a comparison of two light sources. *Photochem Photobiol* 2000; **71**: 724-9. (レベルII)
- 3) Morton CA, Whitehurst C, McColl JH, et al. Photodynamic therapy for large or multiple patches of Bowen disease and basal cell carcinoma. *Arch Dermatol* 2001; **137**: 319-24. (レベルIV)
- 4) Calzavara-Pinton PG. Repetitive photodynamic therapy with topical delta-aminolaevulinic acid as an appropriate approach to the routine treatment of superficial non-melanoma skin tumours. *J Photochem Photobiol B* 1995; **29**: 53-7. (レベルIV)
- 5) Itoh Y, Henta T, Ninomiya Y, et al. Repeated 5-aminolevulinic acid-based photodynamic therapy following electro-curettage for pigmented basal cell carcinoma. *J Dermatol* 2000; **27**: 10-5. (レベルIV)
- 6) Bath FJ, Bong J, Perkins W, et al. Interventions for basal cell carcinoma of the skin. *Cochrane Database Syst Rev*: CD003412, 2003 (レベルI)
- 7) Rhodes LE, de Rie M, Enstrom Y, et al. Photodynamic therapy using topical methyl aminolevulinate vs surgery for nodular basal cell carcinoma: results of a multicenter randomized prospective trial. *Arch Dermatol* 2004; **140**: 17-23. (レベルII)
- 8) Wang I, Bendsoe N, Klinteberg CA, et al. Photodynamic therapy vs. cryosurgery of basal cell carcinomas: results of a phase III clinical trial. *Br J Dermatol* 2001; **144**: 832-40. (レベルII)

BCC-CQ16

基底細胞癌に対してイミキモド (imiquimod) 外用は有益か

推奨度: C1

推奨文：5% imiquimod クリームは十分に有用であり、とくに表在型基底細胞癌の手術不能例では適応を検討する価値がある。ただし、本邦では本剤は今のところ個人輸入でしか購入できない。

解説：Imiquimod は樹状細胞やマクロファージなどに発現している Toll-like receptor 7 に直接結合し、シグナルを伝えることによって、タイプ1インターフェロンを誘導し自然免疫を活性化する。欧米ではアルダラ R クリームとして販売され、尖圭コンジローマに対して保険適応となっており、本邦でも個人輸入で購入可能な薬剤である。上記の他、日光角化症、ボーエン病など表在性の皮膚悪性腫瘍でも有効性が認められつつある。

基底細胞癌（BCC）ではプラセボとの比較試験が全世界で進行中であり、米国で行われた試験では、表在型 BCC に対し 6 週間毎日または 5 回/週の外用で、それぞれ 81%、79% の病理学的消失率を示している¹⁾。欧州でも同様の試験が行われ、表在型 BCC に対し 6 週間毎日の外用で、80% の病理学的消失率を示している²⁾。また BCC に対し 6 週間または 4 週間 5 回/週の外用後の Mohs 手術で、有意に手術範囲を縮小できたとする報告もある³⁾。結節型では治療効果は若干低下するが⁴⁾、掻爬・電気凝固（C&E）後に使用すれば有用であったという報告がある⁵⁾。エビデンスレベルとしてはやや劣るオープン試験ではあるが、外用 24 回で浸潤型でも 70% の奏効率を示したとする報告もある⁶⁾。

有害事象としては紅斑、びらん、潰瘍、局所刺激感などの局所反応が主体であり、おおむね安全に使用できる^{1)~5)}。

5% imiquimod クリームは他の治療法との比較試験はまだ行われていないが、有効であることは確実なようである。今後は、他の治療法、とくに適応病理型の類似する光学的治療（PDT）との比較が重要になるであろう。以上より、5% imiquimod クリームの 6 週間、5 回/週の外用は表在型 BCC に対し有用かつ安全であり、手術不能例に対して考慮する価値があるが、浸潤型に対するエビデンスはない。

【文 献】

- 1) Geisse J, Caro I, Lindholm J, et al. Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial basal cell carcinoma: results from two phase III, randomized, vehicle-controlled studies. *J Am Acad Dermatol* 2004; **50**: 722-33. (レベル II)

- 2) Schulze HJ, Cribier B, Requena L, et al. Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial basal cell carcinoma: results from a randomized vehicle-controlled phase III study in Europe. *Br J Dermatol* 2005; **152**: 939-47. (レベル II)
- 3) Torres A, Niemeyer A, Berkes B, et al. 5% imiquimod cream and reflectance-mode confocal microscopy as adjunct modalities to Mohs micrographic surgery for treatment of basal cell carcinoma. *Dermatol Surg*. 2004; **30**: 1462-9. (レベル II)
- 4) Bath FJ, Bong J, Perkins W, et al. Interventions for basal cell carcinoma of the skin. *Cochrane Database Syst Rev*: CD003412, 2003 (レベル I)
- 5) Spencer JM. Pilot study of imiquimod 5% cream as adjunctive therapy to curettage and electrodesiccation for nodular basal cell carcinoma. *Dermatol Surg* 2006; **32**: 63-9. (レベル II)
- 6) Vidal D, Matias-Guiu X, Alomar A. Open study of the efficacy and mechanism of action of topical imiquimod in basal cell carcinoma. *Clin Exp Dermatol*. 2004; **29**: 518-25. (レベル III)

BCC-CQ17

再発した基底細胞癌にはどのような治療法が推奨されるか

推奨度：A

推奨文：再発した基底細胞癌に対しては、外科的切除が推奨される。

解説：一度再発した基底細胞癌（BCC）は初回治療例よりも 50% 以上高い再発リスクを有するとされる¹⁾。再発をきたしやすいのは、病変の進展が臨床的に不明瞭、活動性の高い組織型、瘢痕組織での不規則・多発性の浸潤、などである。

再発性 BCC を対象とした臨床試験としては、外科的切除と Mohs 手術とのランダム化比較試験が行われている²⁾。術後 18 カ月時点における再発率は外科的切除群で 3%、Mohs 手術群 0% で、統計学的に有意差には至っていない。また、非ランダム化比較試験ではあるが、再発性 BCC 97 例を対象として外科的切除、Mohs 手術（固定法）、放射線療法との比較を行った試験では、5 年以上の観察期間におけるそれぞれの再発率は 5、

12, 11% と報告されている³⁾。オーストラリアにおける数千例規模の Mohs 手術データベースによれば、再発性 BCC に対する Mohs 手術の 5 年再発率は 4% である⁴⁾。

切除以外の治療法による症例集積研究としては放射線療法⁵⁾⁶⁾、凍結療法⁷⁾、光力学的治療 (photodynamic therapy)⁸⁾ によるものがある。放射線療法では中央観察期間 57 カ月での再発率 9.8%⁵⁾、平均 42 カ月で 8.8%⁶⁾ と報告されている。凍結療法では再発率 3.6% との報告があるが、その約半数の症例は 2 年以内の観察期間であるため、他の治療法との比較はできない⁷⁾。また、放射線治療後の残存・再発に対して光力学的治療を施行した試験での完全奏効率は 80% 以上であるが、最も重要なアウトカムとしての再発の有無を評価するには観察期間が不十分である⁸⁾。これらはいずれも欧米からの報告であり、再発に至った前治療の内容としては電気凝固術、放射線療法、凍結療法が多い。本邦においては BCC の初期治療としてはほぼ外科的切除のみが行われているのが現状であるため⁹⁾、これらの背景因子の違いを考慮する必要がある。

以上を総合すると、再発性 BCC に対しては外科的切除か Mohs 手術が推奨されるが、本邦においては種々の理由で Mohs 手術の導入は困難な面があるので、本邦ガイドラインとしては外科的切除を第一選択の治療法として推奨する。しかし高齢、合併症等の理由で手術が困難な症例に対しては、放射線療法、凍結療法等の非手術的治療の適応を考慮してもよい。

【文 献】

- 1) Silverman MK, Kopf AW, Bart RS, et al. Recurrence rates of treated basal cell carcinomas. Part 3: Surgical excision *J Dermatol Surg Oncol* 1992; **18**: 471-6. (レベル IV)
- 2) Smeets NW, Krekels GA, Ostertag JU, et al. Surgical excision vs Mohs' micrographic surgery for basal-cell carcinoma of the face: randomised controlled trial. *Lancet* 2004; **364**: 1766-72. (レベル II)
- 3) Sakura CY, Calamel PM. Comparison of treatment modalities for recurrent basal cell carcinoma. *Plast Reconstr Surg* 1979; **63**: 492-6. (レベル III)
- 4) Leibovitch I, Huilgol SC, Selva D, et al. Basal cell carcinoma treated with Mohs surgery in Australia II. Outcome at 5-year follow-up. *J Am Acad Dermatol* 2005; **53**: 452-7. (レベル IV)
- 5) Wilder RB, Shimm DS, Kittelson JM, et al. Recurrent basal cell carcinoma treated with radiation therapy. *Arch Dermatol* 1991; **127**: 1668-72. (レベル IV)
- 6) Caccialanza M, Piccinno R, Grammatica A. Radiotherapy of recurrent basal and squamous cell skin carcinomas: a study of 249 re-treated carcinomas in 229 patients. *Eur J Dermatol* 2001; **11**: 25-8. (レベル IV)
- 7) Kuflik EG, Gage AA. Recurrent basal cell carcinoma treated with cryosurgery. *J Am Acad Dermatol* 1997; **37**: 82-4. (レベル IV)
- 8) Soler AM, Warloe T, Tausjo J, et al. Photodynamic therapy of residual or recurrent basal cell carcinoma after radiotherapy using topical 5-aminolevulinic acid or methylester aminolevulinic acid. *Acta Oncol* 2000; **39**: 605-9. (レベル IV)
- 9) 石原和之. 基底細胞癌 全国アンケートの集計と説明. *Skin Cancer* 1994; **9**: 80-3. (レベル IV)

BCC-CQ18

基底細胞癌の再発率を上昇させる危険因子は何か
推奨度: B

推奨文: 基底細胞癌の再発危険因子としては腫瘍径、発生部位、再発歴、組織型分類、神経周囲浸潤が重要であり、これらを基準に高リスク症例を定義する必要がある。

解説: 基底細胞癌の治療アルゴリズムにおいて最も重要な部分は、高リスク症例をどのように定義するかということである。それによって治療法の選択肢が分かれ、切除マージンの設定にも影響する。基底細胞癌による死亡は極めて稀なことであり、基底細胞癌における「リスク」というのは局所再発のリスクを意味する。再発危険因子を統計的に検討した報告は数多くみられ、臨床的因子として腫瘍径^{1)~4)}、部位^{1)~3)5)}、再発歴¹⁾²⁾⁶⁾、性別¹⁾²⁾⁵⁾、年齢¹⁾²⁾、多発病巣⁷⁾、発生母地 (放射線瘢痕、色素性乾皮症、基底細胞母斑症候群など)⁷⁾、組織学的因子としては組織型分類⁸⁾⁹⁾、神経周囲浸潤¹⁰⁾が挙げられている。比較的多数例に基づく報告の内でも共通して挙げられている因子は、腫瘍径、部位、再発歴、組織型分類、神経周囲浸潤である。腫瘍

径と部位に関してはニューヨーク大学の数千例規模のデータベースによる一連の研究があり^{2)~5)}、米国のNCCN*ガイドラインもそれに基づいて高リスク症例を定義している。すなわち、腫瘍径は6, 10, 20mmを境界値として低、中、高リスクとし、発生部位については体幹・四肢を低リスク、頭・頬・前額・頸部を中リスク、頬と前額以外の顔面全て・外陰・手・足を高リスク部位とし、両因子の組み合わせで分類をしている(別表, 45頁)。組織型については報告者によって様々な分類法があるが、Sextonらにより提唱された増殖パターンによる分類法¹¹⁾が予後の観点からは汎用されており、NCCN*ガイドラインでも結節型、表在型は低リスク、それ以外の組織型(斑状強皮症型、硬化型、浸潤型、微小結節型)を高リスクとして扱っている。神経周囲浸潤は、オーストラリアの1万例を超えるMohs手術データベースでは発現頻度2.7%と稀な現象ではあるが、それらの5年再発率は7.7%と有意に高いことが示されている¹⁰⁾。

*National Comprehensive Cancer Network

【文 献】

- 1) Rigel DS, Robins P, Friedman RJ. Predicting recurrence of basal-cell carcinomas treated by microscopically controlled excision: a recurrence index score. *J Dermatol Surg Oncol* 1981; **7**: 807-10. (レベル IV)
- 2) Dubin N, Kopf AW. Multivariate risk score for recurrence of cutaneous basal cell carcinomas. *Arch Dermatol* 1983; **119**: 373-7. (レベル IV)
- 3) Silverman MK, Kopf AW, Grin CM, et al. Recurrence rates of treated basal cell carcinomas. Part 2: Curettage-electrodesiccation. *J Dermatol Surg Oncol* 1991; **17**: 720-6. (レベル IV)
- 4) Silverman MK, Kopf AW, Gladstein AH, et al. Recurrence rates of treated basal cell carcinomas. Part 4: X-ray therapy. *J Dermatol Surg Oncol* 1992; **18**: 549-54. (レベル IV)
- 5) Silverman MK, Kopf AW, Bart RS, et al. Recurrence rates of treated basal cell carcinomas. Part 3: Surgical excision. *J Dermatol Surg Oncol* 1992; **18**: 471-6. (レベル IV)
- 6) Leibovitch I, Huilgol SC, Selva D, et al. Basal cell carcinoma treated with Mohs surgery in Australia II. Outcome at 5-year follow-up. *J Am Acad Der-*

matol 2005; **53**: 452-7. (レベル IV)

- 7) Bumpous JM, Padhya TA, Barnett SN. Basal cell carcinoma of the head and neck: identification of predictors of recurrence. *Ear Nose Throat J* 2000; **79**: 200-2. (レベル IV)
- 8) Sloane JP. The value of typing basal cell carcinomas in predicting recurrence after surgical excision. *Br J Dermatol* 1977; **96**: 127-32. (レベル IV)
- 9) Dixon AY, Lee SH, McGregor DH. Histologic features predictive of basal cell carcinoma recurrence: results of a multivariate analysis. *J Cutan Pathol* 1993; **20**: 137-42. (レベル IV)
- 10) Leibovitch I, Huilgol SC, Selva D, et al. Basal cell carcinoma treated with Mohs surgery in Australia III. Perineural invasion. *J Am Acad Dermatol* 2005; **53**: 458-63. (レベル IV)
- 11) Sexton M, Jones DB, Maloney ME. Histologic pattern analysis of basal cell carcinoma. Study of a series of 1039 consecutive neoplasms. *J Am Acad Dermatol* 1990; **23**: 1118-26. (レベル IV)

BCC-CQ19

基底細胞癌の治療後、経過観察をどのように行ったらよいか

推奨度: C1

推奨文: 再発および新規病変の早期発見のために、治療後の経過観察は重要である。しかし、その頻度や期間についての基準は示されていない。

解説: 基底細胞癌(BCC)の治療を行ったすべての患者に、長期間の経過観察は必ずしも必要ではない。実際の経過観察法に関しては、その頻度や期間等の明確なコンセンサスはない。しかし、その主な目的は腫瘍の再発および新規病変の早期発見と治療にある。一般的には、術後の初年度は6カ月ごとに、2~3年間は1年ごとに経過を観察する。

第一の腫瘍の局所再発は、約50%が最初の2年間に、66%が3年間に、80%が5年間に、それぞれ明らかになる¹⁾。再発腫瘍の検出については、視診、触診、さらに患者の感覚変化などに注意し、疑わしい部位は積極的に生検で確認すべきである。

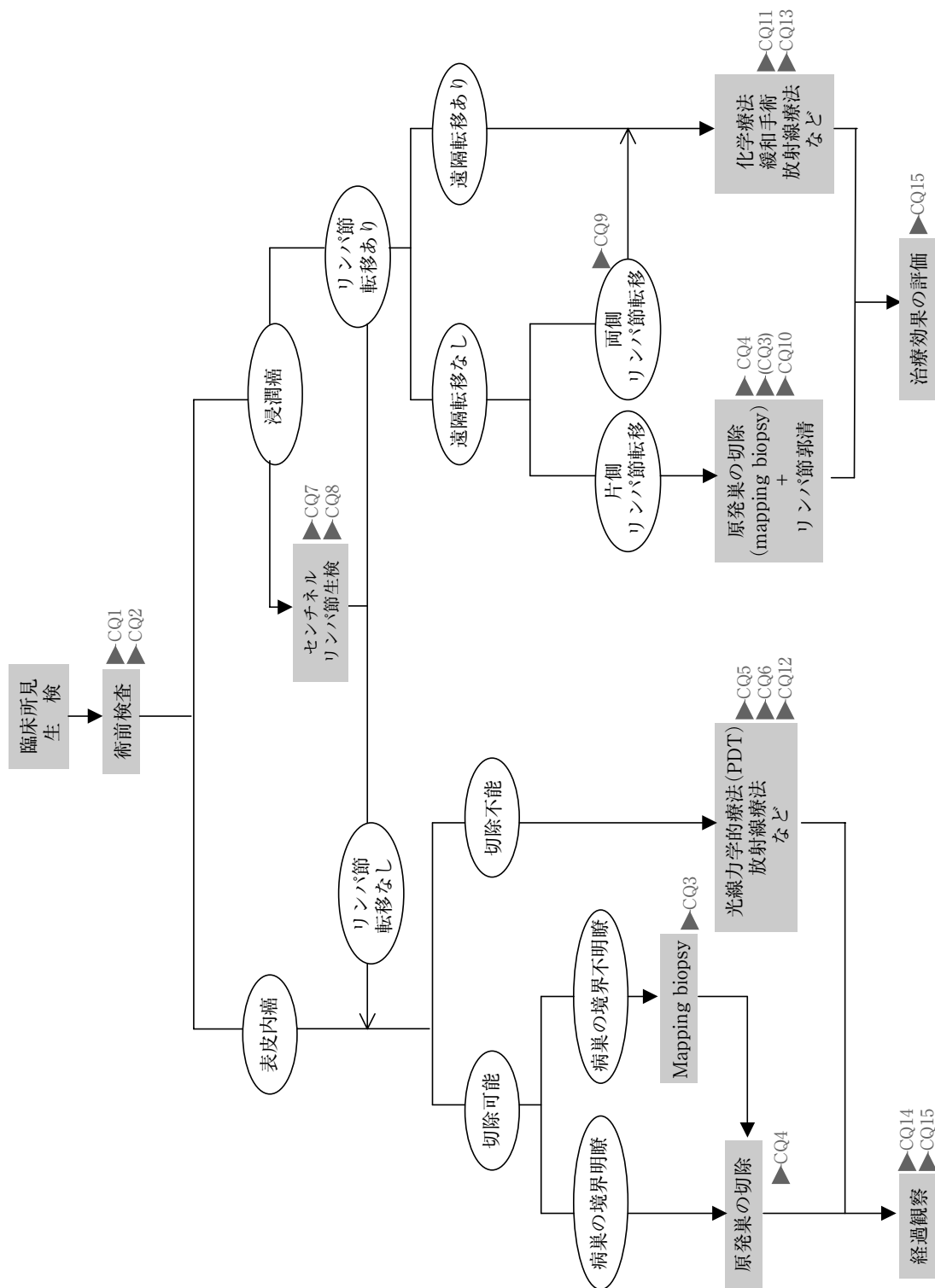
第二の新規病変に関しては、BCCが発生した患者は他の皮膚癌を生じるリスクが高い⁷⁾⁸⁾。引き続き有棘細胞癌を発症するリスクは5~10%であり、メラノーマ

は一般人に比べて約2~4倍と考えられている。さらに特筆すべき点は、ひとつのBCCを発症した患者の約20%が1年以内に、40%が5年以内に別のBCCを発症する事実である^{2)~6)}。複数のBCCを発症した患者はさらにリスクが上昇し、特に色白の肌(fair skin type)ではよりその傾向が強い。最初の2年以内に最もリスクが高いが、年次ごとのリスクは5年間を通して、一般人の10~12倍にもなる⁴⁾。新規病変を早期に発見できれば治療後の再発の危険も低くなり、様々な治療法を選択できる。治療による整容的・機能的側面も考えれば、治療に伴う副次的作用を軽減するため、早期の対処が望ましい。

【文 献】

- 1) Rowe DE, Carroll RJ, Day CL. Long-term recurrence rates in previously untreated (primary) basal cell carcinoma: implications for patient follow up. *J Dermatol Surg Oncol* 1989; **15**: 315-28. (レベル I)
- 2) Karagas MR, Stukel TA, Greenberg ER, et al. Risk of subsequent basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma of the skin among patients with prior skin cancer. Skin Cancer Prevention Study Group. *JAMA* 1992; **267**: 3305-10. (レベル IV)
- 3) Robinson JK Risk of developing another basal cell carcinoma. A 5-year prospective study. *Cancer* 1987; **60**: 118-20. (レベル IV)
- 4) Marghoob A, Kopf AW, Bart RS, et al. Risk of another basal cell carcinoma developing after treatment of a basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1993; **28**: 22-8. (レベル IV)
- 5) Schreiber MM, Moon TE, Fox SH, Davidson J. The risk of developing subsequent nonmelanoma skin cancers. *J Am Acad Dermatol* 1990; **23**: 114-8. (レベル IV)
- 6) Schinstine M, Goldnman GD. Risk of synchronous and metachronous second nonmelanoma skin cancer when referred for Mohs micrographic surgery. *J Am Acad Dermatol* 2001; **44**: 497-9. (レベル IV)
- 7) 村田洋三, 熊野公子: 基底細胞癌の複数発生について. *Visual Dermatology* **2**: 834-7, 2003. (レベル IV)
- 8) 武石恵美子, 土居剛士, 佐藤伸一, 廣瀬寮二: 基底細胞癌術後フォローアップ期間に関する検討. *Skin Cancer* 2005; **20**: 291-5, (レベル IV)

乳房外パジェット病の診療アルゴリズム



Paget-CQ1

外陰部や肛門周囲に発生した乳房外パジェット病患者については隣接臓器癌の精査が必要か

推奨度：B

推奨文：外尿道口周囲，腔壁から腔前庭部，および肛門周囲にパジェット病変を認める症例はそれぞれ膀胱癌，子宮癌・腔癌，直腸肛門癌などの皮膚浸潤によるパジェット現象のことがあるので，膀胱鏡，子宮鏡，直腸肛門鏡などによる精査を行うべきである。

解説：パジェット現象とは，皮膚に隣接する臓器の癌が上皮内を移動して表皮へ到達し，表皮内癌の所見を呈することをいう。膀胱移行上皮癌は外陰部に¹⁾²⁾，子宮癌・腔癌は腔前庭部などに¹⁾，直腸肛門癌は肛門周囲にパジェット現象を生じることが知られている¹⁾。パジェット現象の臨床および病理組織像は皮膚原発の乳房外パジェット病と酷似する。乳房外パジェット病と内臓癌のパジェット現象では，治療法の選択および予後が著しく異なるので，両者を鑑別することが重要である³⁾。乳房外パジェット病の多くは表皮内癌であり，手術などにより良好な予後が得られるが，パジェット現象の多くはその臓器に浸潤癌が存在しており，予後不良なことが少なくない。最近ではGCDFP15およびCK20の免疫組織学的検索により，乳房外パジェット病と内臓癌のパジェット現象を組織学的にかなりの精度で鑑別できるようになったが^{4)~7)} (CQ2 参照)，最終的にはパジェット現象の確定診断には隣接臓器癌の存在を証明する必要がある。

外尿道口周囲，腔壁から腔前庭部，肛門周囲などに顕著な病変が認められ，膀胱癌，子宮癌または直腸肛門癌などのパジェット現象が疑われる症例に対しては膀胱鏡，子宮鏡，直腸肛門鏡などの検査を施行すべきである³⁾。

【文 献】

- 1) Chanda JJ. Extramammary Paget's disease : prognosis and relationship to internal malignancy. *J Am Acad Dermatol* 1985 ; **13** : 1009-14 (レベル I)
- 2) Metcalf JS, Lee RE, Maize JC. Epidermotropic urothelial carcinoma involving the glans penis. *Arch Dermatol* 1985 ; **121** : 532-4 (レベル V)
- 3) Shepherd V, Davidson EJ, Davies-Humphreys J. Extramammary Paget's disease. *BJOG* 2005 ; **112** :

273-9 (レベル I)

- 4) Goldblum JR, Hart WR. Perianal Paget's disease : a histologic and immunohistochemical study of 11 cases with and without associated rectal adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 1998 ; **22** : 170-9 (レベル IV)
- 5) Nowak MA, Guerriere-Kovach P, Pathan A, Campbell TE, Deppisch LM. Perianal Paget's disease : distinguishing primary and secondary lesions using immunohistochemical studies including gross cystic disease fluid protein-15 and cytokeratin 20 expression. *Arch Pathol Lab Med* 1998 ; **122** : 1077-81 (レベル V)
- 6) Goldblum JR, Hart WR. Vulvar Paget's disease : a clinicopathologic and immunohistochemical study of 19 cases. *Am J Surg Pathol* 1997 ; **21** : 1178-87 (レベル IV)
- 7) Lopez-Beltran A, Luque RJ, Moreno A et al. The pagetoid variant of bladder urothelial carcinoma in situ : a clinicopathological study of 11 cases. *Virchows Arch* 2002 ; **441** : 148-53 (レベル V)

Paget-CQ2

乳房外パジェット病とパジェット現象の鑑別に免疫組織化学的検索は有益か

推奨度：B

推奨文：皮膚原発の乳房外パジェット病と内臓癌のパジェット現象の鑑別にサイトケラチン 20 と GCDFP 15 の免疫組織化学的検索が有益である。

解説：GCDFP15 は正常組織では免疫組織化学的に汗腺・乳腺・唾液腺に陽性だが，消化管は陰性とされている¹⁾。当初，アポクリン腺に特異的なマーカーとされていたが，その後，エクリン腺も陽性であることが明らかにされ²⁾，アポクリン腺癌などの汗腺系腫瘍や乳癌が陽性反応を呈し，消化管腺癌は陰性とされている¹⁾。サイトケラチン 20 (CK20) は正常組織では免疫組織化学的に消化管上皮，膀胱上皮，メルケル細胞に陽性で，これらの系統の腫瘍である消化管腺癌・膀胱移行上皮癌・メルケル細胞癌も陽性であることが知られている³⁾。

免疫組織化学的に皮膚原発の乳房外パジェット病は GCDFP15 陽性²⁾，CK20 陰性⁴⁾⁵⁾ (GCDFP15+/CK20-) であることが知られている。直腸癌は肛門周囲にパ

ジェット現象を伴うことがあるが、この場合、GCDFP15-/CK20+である⁴⁾⁶⁾。膀胱移行上皮癌も外尿道口から外陰部にパジェット現象を伴うことが知られているが、この場合もGCDFP15-/CK20+である⁵⁾⁷⁾。したがって、GCDFP15とCK20の免疫組織化学的検索は乳房外パジェット病とパジェット現象の鑑別に役立つ。しかしながら、これらの免疫染色所見の真の精度は不明であり、例外的に肛門パジェット病においてGCDFP15-/CK20+となることや⁴⁾、外陰部乳房外パジェット病においてGCDFP15+/CK20+となるとの報告もあるので⁵⁾、注意を要する。

【文 献】

- 1) Mazoujian G, Pinkus GS, Davis S, et al. Immunohistochemistry of a gross cystic disease fluid protein (GCDFP-15) of the breast: a marker of apocrine epithelium and breast carcinomas with apocrine features. *Am J Pathol* 1983; **110**: 105-12 (レベル IV)
- 2) Ordonez NG, Awalt H, MacKay B. Mammary and extramammary Paget's disease: an immunohistochemical and ultrastructural study. *Cancer* 1987; **59**: 1173-83 (レベル IV)
- 3) Moll R, Lowe A, Laufer J, Franke WW. Cytokeratin 20 in human carcinomas: a new histodiagnostic marker detected by monoclonal antibodies. *Am J Pathol* 1992; **140**: 427-47 (レベル IV)
- 4) Goldblum JR, Hart WR. Perianal Paget's disease: a histologic and immunohistochemical study of 11 cases with and without associated rectal adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 1998; **22**: 170-9 (レベル IV)
- 5) Goldblum JR, Hart WR. Vulvar Paget's disease: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 19 cases. *Am J Surg Pathol* 1997; **21**: 1178-87 (レベル IV)
- 6) Nowak MA, Guerriere-Kovach P, Pathan A, Campbell TE, Deppisch LM. Perianal Paget's disease: distinguishing primary and secondary lesions using immunohistochemical studies including gross cystic disease fluid protein-15 and cytokeratin 20 expression. *Arch Pathol Lab Med* 1998; **122**: 1077-81 (レベル V)
- 7) Lopez-Beltran A, Luque RJ, Moreno A et al. The

pagetoid variant of bladder urothelial carcinoma in situ: a clinicopathological study of 11 cases. *Virchows Arch* 2002; **441**: 148-53 (レベル V)

Paget-CQ3

肉眼的境界が不明確な乳房外パジェット病の原発巣に mapping biopsy を行うことは有益か

推奨度: B

推奨文: 乳房外パジェット病に対し mapping biopsy を施行すると局所再発率が低下するとの明確な根拠はないが、肉眼的境界が不明瞭な病変では mapping biopsy を行うことが推奨される。

解説: 乳房外パジェット病は一般的に局所再発率が高いとされている¹⁾。その理由として、部位的特殊性による生理的色素沈着により腫瘍の境界がわかりにくいこと²⁾、多中心性に病巣が存在する傾向があること³⁾、一見正常にみえる周辺部分にも組織学的にパジェット細胞が存在していること³⁾等が挙げられる。また、外陰部や肛門周囲という部位的特殊性から湿疹化、感染、湿潤化などによる二次的修飾をうけやすく、腫瘍の肉眼的境界の判定が難しくなる。この場合、適切な外用処置を行うことが大切であり、これによって二次的修飾が消失し、肉眼的境界が明確になることが多い²⁾。

しかし、上述の処置によっても境界が明瞭化しない場合には、mapping biopsy (病巣周囲を複数箇所、小さな円筒状のメスで生検し、癌細胞の有無を検索する方法)を行って、切除マージン(皮膚の切開線)を設定することがある。また、女性外陰部や肛門周囲発症例の粘膜側などについては肉眼的な判断が難しいので積極的に mapping biopsy を行うことが多い。

【文 献】

- 1) Mohs FE, Blanchard L. Microscopically controlled surgery for extramammary Paget's disease. *Arch Dermatol* 1979; **115**: 706-8 (レベル V)
- 2) Murata Y, Kumano K. Extramammary Paget's disease of the genitalia with clinically clear margins can be adequately resected with 1 cm margin. *Eur J Dermatol* 2005; **15**: 168-70 (レベル IV)
- 3) Gunn RA, Gallanger HS. Vulvar Paget's disease: a topographic study. *Cancer* 1980; **46**: 590-4 (レベル V)

Paget-CQ4

乳房外パジェット病の原発巣は何 cm 離して切除すればよいか

推奨度：C1

推奨文：乳房外パジェット病の原発巣を完全切除するのに必要な皮膚側の切除範囲（切除マージン）に関する信頼性の高いエビデンスは存在しないが、病巣の肉眼的境界が明瞭な部分や mapping biopsy で陰性と判定された部位については 1cm 程度の切除マージンでよいと考えられる。その他の境界不明瞭な部位については、3cm 程度のマージンが推奨される。

解説：乳房外パジェット病を 3~4cm のマージンで広範囲切除し、病理組織学的に検討したところ、腫瘍細胞は肉眼的境界を越えていたという報告や¹⁾、切除マージンを全周にわたって 3cm 以上とった 5 例では切除断端に腫瘍細胞を認めなかったが、切除マージンが全周または一部において 3cm 未満であった 5 例中 4 例では切除断端に腫瘍細胞が認められたという報告²⁾がある。さらに、17 例の乳房外パジェット病に対し、肉眼的辺縁から 3cm および 6cm 離れた部位を mapping biopsy したところ、それぞれ 4.4% (6 箇所/136 箇所)、0.7% (1 箇所/136 箇所) の頻度でパジェット細胞が見出されたとの報告がある³⁾。以上より、本腫瘍には 3cm 以上の切除マージンが必要とする見解がある。さらにまた、初発病変あるいは (Mohs 手術以外での切除後に) 局所再発した乳房外パジェット病に対し、Mohs 手術を施行したデータから、腫瘍細胞を消失させるのに必要なマージンの平均は 2.5cm、97% の症例で組織学的に腫瘍消失が得られるためにはマージン 5cm が必要とする報告もある⁴⁾。このように、乳房外パジェット病の切除マージンは 3cm 以上必要とする考え方が優勢であった。しかし、局所再発率を低下させるのに必要な皮膚側切除マージンに関する信頼性の高いエビデンスは存在しない。

最近、1cm の切除マージンで切除された境界明瞭な 46 例の乳房外パジェット病において、肉眼的境界と組織学的境界の誤差は $0.334 \pm 1.183\text{mm}$ ($-3.0 \sim +5.4\text{mm}$) であり、全例において局所再発がみられなかったという報告がなされた⁵⁾。この報告では、清拭や適切な外用剤塗布などの術前処置を行うことにより病変の境界が明瞭となり、狭い範囲での切除が可能になると主張されている。

以上より、病巣の肉眼的境界が明瞭な部分や map-

ping biopsy で陰性と判定された部位は 1cm 程度の切除マージンとし、その他の境界不明瞭な部位については 3cm 程度のマージンとすることが推奨されよう。なお、粘膜側や深部マージンに関しては参考となる論文は存在しない。現実には、粘膜側では排尿・排便機能の温存を考慮して切除マージンが決定されることが多く、深部マージンについては、パジェット細胞が皮膚付属器上皮に沿って増殖することがあるため、筋膜レベルでの切除が推奨される。

【文 献】

- 1) 藤井義久, 白井信之, 松永悦治. 組織学的に病巣の範囲を検討した腋窩および外陰部 Paget 病の 4 例. 西日本皮膚科 1984; **46**: 1118-22. (レベル V)
- 2) 坂井秀彰, 田中武司, 高田 実, 谷口 滋, 広根孝衛. 乳房外 Paget 病の治療: 特にマージンの幅と所属リンパ節郭清について. *Skin Cancer* 1990; **5**: 85-8. (レベル IV)
- 3) 織田知明, 山田秀和, 手塚 正. Mapping biopsy を施行した乳房外 Paget 病 17 例の組織学的検討. *Skin Cancer* 1999; **14**: 172-7. (レベル IV)
- 4) Hendi A, Brodland DG, Zitelli JA. Extramammary Paget's disease: surgical treatment with Mohs micrographic surgery. *J Am Acad Dermatol* 2004; **51**: 767-73. (レベル IV)
- 5) Murata Y, Kumano K. Extramammary Paget's disease of the genitalia with clinically clear margins can be adequately resected with 1 cm margin. *Eur J Dermatol* 2005; **15**: 168-70. (レベル IV)

Paget-CQ5

乳房外パジェット病に対し、光線力学的療法 (photodynamic therapy) は外科的切除と比較して有益か

推奨度：C2

推奨文：光線力学的療法については症例報告レベルのエビデンスしか存在せず、再発率や生存率を外科的切除と比較したデータはみられない。したがって、その有益性は不明である。

解説：光線力学的療法 (photodynamic therapy: PDT) は腫瘍親和性の光感受性物質を細胞内に取り込ませ、光化学反応により腫瘍細胞を選択的に死滅させる治療法である。表在性皮膚腫瘍に対しては 5-アミノレブリン酸 (ALA) 外用と 633nm のレーザー光の組み

合わせによる PDT の有効性が報告されているほか、ALA を取り込んだ腫瘍細胞が蛍光を発することを利用して、腫瘍の存在範囲を確認する光線力学的診断が行われている¹⁾。

乳房外パジェット病に対しては、手術不能例や他の治療後の再発例に PDT が試みられているが、いずれも後ろ向き研究や症例報告が中心であって^{2)~9)}、外科治療と生存率を比較したランダム化比較試験はみられない。これらの報告のなかには PDT により完全奏効が得られたとする症例も含まれており、乳房外パジェット病の、とくに表皮内病変に対する有益性が示唆される。しかし、病巣辺縁などからの再発も報告されており⁵⁾⁶⁾⁹⁾、使用する光源や照射法に改善の余地があることが指摘されている⁹⁾。本治療法は、現時点では手術不能例などに対し、臨床試験としてのみ実施されるべきものである。

【文 献】

- 清水純子, 玉田康彦, 中瀬古裕乃, 他. Photodynamic diagnosis (PDD) が腫瘍細胞の浸潤範囲確認に有用であった乳房外 Paget 病(陰部)の 2 例. 日本皮膚科学会雑誌 2001; **111**: 1501-4 (レベル V)
- Wang J, Gao M, Wen S, et al. Photodynamic therapy for 50 patients with skin cancers or precancerous lesions. *Chin Med Sci J* 1991; **6**: 163-5 (レベル V)
- Petrelli NJ, Cebollero JA, Rodriguez-Bigas M, et al. Photodynamic therapy in the management of neoplasms of the perianal skin. *Arch Surg* 1992; **127**: 1436-8 (レベル V)
- Henta T, Itoh Y, Kobayashi M, et al. Photodynamic therapy for inoperable vulval Paget's disease using delta-aminolaevulinic acid: successful management of a large skin lesion. *Br J Dermatol* 1999; **141**: 347-9 (レベル V)
- Runfola MA, Weber TK, Rodriguez-Bigas MA, et al. Photodynamic therapy for residual neoplasms of the perianal skin. *Dis Colon Rectum* 2000; **43**: 499-502 (レベル V)
- Shieh S, Dee AS, Cheney RT, et al. Photodynamic therapy for the treatment of extramammary Paget's disease. *Br J Dermatol* 2002; **146**: 1000-5 (レベル IV)
- Zawislak AA, McCarron PA, McCluggage WG, et al. Successful photodynamic therapy of vulval Paget's disease using a novel patch-based delivery system containing 5-aminolevulinic acid. *BJOG* 2004; **111**: 1143-5 (レベル V)
- Tulchinsky H, Zmora O, Brazowski E, et al. Extramammary Paget's disease of the perianal region. *Colorectal Dis* 2004; **6**: 206-9 (レベル V)
- Mikasa K, Watanabe D, Kondo C, et al. 5-Aminolevulinic acid-based photodynamic therapy for the treatment of two patients with extramammary Paget's disease. *J Dermatol* 2005; **32**: 97-101 (レベル V)

Paget-CQ6

乳房外パジェット病に対し、イミキモド (imiquimod) は外科的切除と比較して有益か

推奨度: C2

推奨文: Imiquimod 外用による乳房外パジェット病の治療は報告が少なく、外科的治療と再発率や生存率を比較したデータもみられないので、有益性を論じる段階ではない。

解説: Imiquimod は細胞表面の Toll-like receptor 7 を介してインターフェロン等のサイトカインを誘導し、自然免疫を活性化する。抗ウイルス作用や抗腫瘍効果を有し、欧米ではウイルス性疣贅の治療薬として使用されている。疣贅以外にも表在性の皮膚腫瘍 (基底細胞癌, Bowen 病, 日光角化症, メラノーマの皮膚転移, 皮膚 T 細胞リンパ腫) の治療に応用されている¹⁾。

乳房外パジェット病でも手術不能例や術後再発例に対して本剤が有効との報告が散見され²⁾、Cohen ら³⁾の最近のレビューでは 9 例中 7 例と高い完全奏効率が報告されている。使用法は 6~16 週間外用を継続する。副作用としては灼熱感、痛みなどの局所反応のほか、悪心・嘔吐といった全身症状がみられることもある。現在のところ治療後の観察期間も短く、本剤の有益性を評価するだけのエビデンスはないが、治療の簡便性を考慮すると今後、臨床応用へ向けた研究の実施が望まれる。

【文 献】

- Berman B, Poochareon VN, Villa AM. Novel dermatologic uses of the immune response modifier

imiquimod 5% cream. *Skin Therapy Lett.* 2002 ; 7 : 1-6 (レベル IV)

- 2) Badgwell C, Rosen T. Treatment of limited extent extramammary Paget's disease with 5 percent imiquimod cream. *Dermatol Online J.* 2006 ; 12 : 22 (レベル V)
- 3) Cohen PR, Schulze KE, Tschen JA, Hetherington GW, Nelson BR. Treatment of extramammary Paget disease with topical imiquimod cream : case report and literature review. *South Med J.* 2006 ; 99 : 396-402 (レベル V)

Paget-CQ7

真皮内浸潤を認める外陰部乳房外パジェット病にセンチネルリンパ節生検を行うことは有益か

推奨度 : C1

推奨文 : 乳房外パジェット病にセンチネルリンパ節生検を行い、その結果に応じて郭清の適応を決定すると予後が改善するという証拠はない。ただし、リンパ節転移の有無は重要な予後因子であるので、その判定のために行うという考え方はある。

解説 : 乳癌やメラノーマではセンチネルリンパ節生検の実施が一般化しつつあるが¹⁾、生存率改善への寄与については結論が得られていない。

乳房外パジェット病におけるセンチネルリンパ節生検については、少数の症例集積研究と症例報告がみられるのみである。従って、本法が乳房外パジェット病患者の予後を改善するという証拠は存在しない。

しかし、乳房外パジェット病においてリンパ節転移の有無は重要な予後因子であり、その組織学的確認は治療方針決定の上で重要である。乳房外パジェット病を含む外陰癌にリンパ節マッピングを行った報告は複数あり、色素あるいは色素とアイソトープとの併用でセンチネルリンパ節が正確に同定されることが示されている^{2)~6)}。ただし、転移によるリンパ管の閉塞などの要因でセンチネルリンパ節が正確に同定できないこともある⁷⁾。一般にセンチネルリンパ節に転移がみられなければ、その他の所属リンパ節も転移陰性であるので、予防的リンパ節郭清は不要になる。

以上、センチネルリンパ節生検が予後に与える影響は不明であるが、真皮内浸潤を認める乳房外パジェット病に対し、所属リンパ節への顕微鏡的転移の有無を知るためにセンチネルリンパ節生検を行うことは考え

てもよい。

【文 献】

- 1) Cascinelli N, Belli F, Santinami M, et al. Sentinel lymph node biopsy in cutaneous melanoma : the WHO Melanoma Program experience. *Ann Surg Oncol* 2000 ; 7 : 469-74 (レベル IV)
- 2) Levenback C, Burke TW, Morris M, et al. Potential applications of intraoperative lymphatic mapping in vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 1995 ; 59 : 216-20 (レベル IV)
- 3) Hatta N, Morita R, Yamada M, et al. Sentinel lymph node biopsy in patients with extramammary Paget's disease. *Dermatol Surg* 2004 ; 30 : 1329-34 (レベル IV)
- 4) Frumovitz M, Ramirez PT, Tortolero-Luna G, et al. Characteristics of recurrence in patients who underwent lymphatic mapping for vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 2004 ; 92 : 205-10 (レベル IV)
- 5) Ewing T, Sawicki J, Ciaravino G, et al. Microinvasive Paget's disease. *Gynecol Oncol* 2004 ; 95 : 755-8 (レベル V)
- 6) 清原祥夫, 吉川周佐, 藤原規広, 他. 外陰部 Paget 病におけるセンチネルリンパ節生検. *臨床皮膚科*. 2005 ; 59 : 71-4 (レベル IV)
- 7) de Hullu JA, Oonk MH, Ansink AC, et al. Pitfalls in the sentinel lymph node procedure in vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 2004 ; 94 : 10-5 (レベル V)

Paget-CQ8

乳房外パジェット病に予防的リンパ節郭清を行うと生存率は改善するか

推奨度 : C2

推奨文 : 予防的リンパ節郭清が乳房外パジェット病の生存率を改善するというデータはない。とくに、表皮内に限局した乳房外パジェット病には予防的リンパ節郭清は勧められない。

解説 : リンパ節転移陽性の乳房外パジェット病は予後が不良であり、本邦ではリンパ節転移が疑われる乳房外パジェット病に予防的リンパ節郭清が行われることがある¹⁾。

しかし、乳房外パジェット病における予防的リンパ節郭清の有益性に関しては、その施行の有無による生

存率の差異を比較したランダム化または非ランダム化比較試験は全く存在しない。わが国の限られた数の後ろ向き研究および症例集積の経験から、原発が浸潤癌でリンパ節腫脹のある例に郭清を勧める報告がみられるが²⁾³⁾、予後に及ぼす影響には言及されていない。山田らはリンパ節腫脹がみられた症例のうち組織学的に転移が検出されたのは48%に過ぎなかったことから、センチネルリンパ節生検を行い転移の有無を確認することを推奨している⁴⁾。とくに、腫瘍細胞が表皮内に限局した乳房外パジェット病は、リンパ節転移を生じることはないので⁵⁾、予防的リンパ節郭清は勧められない。

【文 献】

- 1) 上田英一郎, 森島陽一, 永田 誠. 京都府立医科大学皮膚科における最近10年間(1982~1991)のPaget病の統計的観察. 西日本皮膚科. 1996; **58**: 116-20 (レベルIV)
- 2) 大原国章, 大西泰彦, 川端康浩. 乳房外Paget病の診断と治療. *Skin Cancer*. 1993; **8** (Special Issue): 187-208 (レベルIV)
- 3) 菊池英維, 津守伸一郎, 黒川基樹, 他. 宮崎大学医学部皮膚科学教室開講以来27年間に経験した乳房外Paget病58例の統計. 西日本皮膚科. 2005; **67**: 387-91 (レベルIV)
- 4) 山田瑞貴, 藤本晃英, 竹原和彦, 他. 金沢大学皮膚科における最近16年間の乳房外Paget病の統計. *Skin Cancer* 2006; **20**: 311-7 (レベルIV)
- 5) 町田秀樹, 中西幸浩, 山本明史, 他. 乳房外Paget病患者45人の臨床病理学的検討. *Skin Cancer* 2001; **16**: 114-9 (レベルIV)

Paget-CQ9

外陰部の乳房外パジェット病で両側鼠径リンパ節転移があるとき、外科的根治術を施行すると生存率は改善するか

推奨度: C2

推奨文: 両側の鼠径リンパ節転移がある場合、外科的根治術を行っても生存率は改善しない。

解説: 両側鼠径リンパ節に転移を生じた外陰部の乳房外パジェット病の予後は極めて悪いことが知られている。両鼠径リンパ節転移例に対する外科的根治術の有益性を比較したランダム化または非ランダム化比較試験

は存在せず、限られた数の後ろ向き研究と症例集積研究しか報告されていない。大原ら¹⁾の報告によれば、片側のみのリンパ節転移の場合は5例中1例が、両側リンパ節転移の場合は6例全例が原病死しており、両側リンパ節転移への根治手術の適応を疑問視している。他にも両側リンパ節転移例は遠隔転移例と比べ、予後に差がないとする報告がみられる²⁾。従って、両側鼠径リンパ節転移がある乳房外パジェット病に対し、根治術としての外科療法を行うことは推奨されない。

【文 献】

- 1) 大原国章, 大西泰彦, 川端康浩. 乳房外Paget病の診断と治療. *Skin Cancer*. 1993; **8** (Special Issue): 187-208. (レベルIV)
- 2) 並木 剛, 柳川 茂. 埼玉県立がんセンターにおける15年間の外陰部Paget病の治療経験. *Skin Cancer*. 1998; **12**: 374-7. (レベルIV)

Paget-CQ10

リンパ節転移陽性の乳房外パジェット病患者に術後補助化学療法を行うと生存率は改善するか

推奨度: C2

推奨文: 乳房外パジェット病のリンパ節転移陽性例に対する術後補助化学療法の有益性は不明であり、推奨すべきレジメンも存在しない。

解説: 乳房外パジェット病に対する術後補助化学療法の有益性に関しては、施行の有無による生存率の差異を比較したランダム化または非ランダム化比較試験は存在しない。術後補助化学療法の有益性が示唆された症例報告もない。わが国の複数の施設における限られた数の症例集積研究や、国内外のエキスパートによる総説¹⁾²⁾にも、術後補助化学療法に関する記載は認められない。したがって、その実施を推奨することはできない。

【文 献】

- 1) Shepherd V, Davidson EJ, Davies-Humphreys J. Extramammary Paget's disease. *BJOG* 2005; **112**: 273-9. (レベルI)
- 2) 宇原 久, 斎田俊明. 皮膚の腺癌の化学療法・免疫療法 皮膚悪性腫瘍に対する化学療法及び免疫化学療法の適応と現状 乳房外パジェット病・汗腺癌. *Skin Cancer* 2003; **18**: 93-98. (レベルI)

Paget-CQ11

遠隔転移を生じた進行期乳房外パジェット病患者に化学療法を実施すると予後が改善するか

推奨度：C1

推奨文：遠隔転移を生じた進行期の乳房外パジェット病患者に対して有効な化学療法剤は知られておらず、推奨すべきレジメンも存在しない。

解説：遠隔転移を生じた進行期の乳房外パジェット病に対して有効な化学療法剤は知られておらず、同じ腺癌である消化器癌や乳癌に用いられてきた抗がん剤が単独または併用でごく少数例に試みられているに過ぎない。これまでに、単剤では etoposide, docetaxel などが、併用では 5-fluorouracil + mitomycin c, carboplatin + 5-fluorouracil + leucovorin, epirubisin + mitomycin c + vincristine + carboplatin or cisplatin + 5-fluorouracil, cisplatin (low dose) + 5-fluorouracil などの組み合わせで PR または CR が得られたという症例報告がある^{1)~4)}。しかし、多数例を対照とした臨床試験は行われていないので、進行期の乳房外パジェット病に対するこれらの化学療法の奏効率は不明である。また、有効例においてもその効果は一過性であることが多く、生存期間の延長が期待できるか否かも不明である。

【文 献】

- 1) 宇原 久, 斎田俊明. 皮膚悪性腫瘍に対する化学療法及び免疫化学療法の適応と現状：乳房外パジェット病・汗腺癌. *Skin Cancer* 2003; **18**: 93-98 (レベル I)
- 2) Kariya K, Tsuji T, Schwartz RA. Trial of low-dose 5-fluorouracil / cisplatin therapy for advanced extramammary Paget's disease. *Dermatol Surg* 2004; **30**: 341-4 (レベル V)
- 3) Mochitomi Y, Sakamoto R, Gushi A, et al. Extramammary Paget's disease/carcinoma successfully treated with a combination chemotherapy: report of two cases. *J Dermatol* 2005; **32**: 632-7 (レベル V)
- 4) Fujisawa Y, Umebayashi Y, Otsuka F. Metastatic extramammary Paget's disease successfully controlled with tumour dormancy therapy using docetaxel. *Br J Dermatol* 2006; **154**: 375-6 (レベル V)

Paget-CQ12

手術不能の乳房外パジェット病患者に対し放射線療法を行うことは有益か

推奨度：C1

推奨文：手術不能の進行期乳房外パジェット病患者に対する放射線療法の有益性は確立されていない。しかし、症状緩和の姑息的療法としての意義はある。

解説：乳房外パジェット病には外科療法を中心とした治療法が選択される¹⁾²⁾。しかし、手術後の再発例、切除不能例、機能や整容面を考慮した場合に切除が望ましくない症例などでは放射線療法が選択されることがある²⁾³⁾。これまでの多くの報告は、症例報告や少数例の症例を集めた後ろ向き解析が中心であり、治療法としての有益性を評価するのは困難だが、根治的放射線療法により 20~94% の症例で治癒が期待できるという報告がある¹⁾。しかし、浸潤癌の段階の乳房外パジェット病に対する放射線療法の治癒率は約 20% と不良であり、一部の症例では化学療法との併用なども試みられているが、その有益性は明らかではない^{1)4)~8)}。

乳房外パジェット病の遠隔転移を有する症例のみを対象に放射線療法の意義を検討した報告はなく、放射線療法が生存率に与える影響を明らかにすることはできない。しかし、他の癌種と同様に、疼痛や神経症状などの改善を目的とした姑息的放射線療法を行うことは意義あることといえる。

【文 献】

- 1) Brown RS, Lankester KJ, McCormack M, et al : Radiotherapy for perianal Paget's disease. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2002; **14**: 272-84. (レベル IV)
- 2) Shepherd V, Davidson EJ, Davies-Humphreys J : Extramammary Paget's disease. *BJOG* 2005; **112**: 273-9. (レベル I)
- 3) Guerrieri M, Back MF : Extramammary Paget's disease : role of radiation therapy. *Australas Radiol* 2002; **46**: 204-8. (レベル V)
- 4) Parker LP, Parker JR, Bodurka-Bevers D, et al : Paget's disease of the vulva : pathology, pattern of involvement, and prognosis. *Gynecol Oncol* 2000; **77**: 183-9. (レベル IV)
- 5) Balducci L, Athar M, Smith GF, et al : Metastatic

extramammary Paget's disease : dramatic response to combined modality treatment. *J Surg Oncol* 1988 ; **38** : 38-44. (レベル V)

- 6) Besa P, Rich TA, Delclos L, et al : Extramammary Paget's disease of the perineal skin : role of radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992 ; **24** : 73-8. (レベル IV)
- 7) Brierley JD, Stockdale AD : Radiotherapy : an effective treatment for extramammary Paget's disease. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1991 ; **3** : 3-5. (レベル IV)
- 8) Moreno-Arias GA, Conill C, Sola-Casas MA, et al : Radiotherapy for in situ extramammary Paget disease of the vulva. *J Dermatolog Treat* 2003 ; **14** : 119-23. (レベル V)

Paget-CQ13

乳房外パジェット病に対し術後放射線療法を行うことは有益か

推奨度 : C2

推奨文 : 乳房外パジェット病に対し、術後補助療法としての放射線療法が有益であるか否かは不明である。

解説 : 乳房外パジェット病には外科療法を中心とした治療法が選択される¹⁾²⁾。しかし、手術療法が施行されても、浸潤癌や深部方向に腺癌の成分を含む症例では稀ならず局所再発し¹⁾³⁾⁴⁾、切除断端陽性例では術後再発までの期間が1~2年程度とされている。腫瘤を形成するような場合、摘出の切除範囲が狭いと再発率は高く、手術単独治療後の局所再発率は15~67%であるので、術後補助療法の施行が考慮される^{1)2)4)~7)}。本疾患を対象に術後放射線療法の有益性を検証したランダム化比較試験や前向き試験は存在せず、その有益性は明らかではない。しかし、手術後に局所再発の可能性が高い症例(浸潤癌、切除断端陽性例、深部に腺癌を含む症例など)では、局所制御を目的とした術後の放射線療法が症例毎に検討されてもよい。至適照射スケジュールは明らかではないが、周囲正常組織の耐容線量を考慮し、40~60Gy程度が投与される¹⁾⁴⁾⁸⁾。一部の報告では、再発の可能性が高い症例には術後放射線療法として55Gy以上の照射が必要であるとしているものの、根拠とする臨床データの症例数が少なく至適線量と見なせるかは不明である⁴⁾。

【文 献】

- 1) Brown RS, Lankester KJ, McCormack M, et al. Radiotherapy for perianal Paget's disease. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2002 ; **14** : 272-84. (レベル IV)
- 2) Shepherd V, Davidson EJ, Davies-Humphreys J : Extramammary Paget's disease. *BJOG* 2005 ; **112** : 273-9. (レベル I)
- 3) Fanning J, Lambert HC, Hale TM, et al. Paget's disease of the vulva : prevalence of associated vulvar adenocarcinoma, invasive Paget's disease, and recurrence after surgical excision. *Am J Obstet Gynecol* 1999 ; **180** : 24-7. (レベル IV)
- 4) Besa P, Rich TA, Delclos L, et al. Extramammary Paget's disease of the perineal skin : role of radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992 ; **24** : 73-8. (レベル IV)
- 5) Parker LP, Parker JR, Bodurka-Bervers D, et al. Paget's disease of the vulva : pathology, pattern of involvement, and prognosis. *Gynecol Oncol* 2000 ; **77** : 183-9. (レベル IV)
- 6) Luk NM, Yu KH, Yeung WK, et al. Extramammary Paget's disease : outcome of radiotherapy with curative intent. *Clin Exp Dermatol* 2003 ; **28** : 360-3. (レベル IV)
- 7) Brierley JD, Stockdale AD. Radiotherapy : an effective treatment for extramammary Paget's disease. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1991 ; **3** : 3-5. (レベル IV)
- 8) Guerrieri M, Back MF. Extramammary Paget's disease : role of radiation therapy. *Australas Radiol* 2002 ; **46** : 204-8. (レベル V)

Paget-CQ14

乳房外パジェット病の術後、どの程度の頻度で何年間、経過観察すべきか

推奨度 : C1

推奨文 : 乳房外パジェット病の術後経過観察法に関するエビデンスは存在しない。表皮内癌または微小浸潤癌の段階では術後3~6カ月毎に、浸潤癌の場合は3カ月毎に診察し、適宜に胸部X線撮影や腹部エコーを行う、というエキスパート・オピニオンが提唱されている。

解説：乳房外パジェット病の術後に、どの程度の頻度で何年間経過観察が必要かを科学的エビデンスに基づいて示した論文は存在しない。したがって、個々の症例に応じて判断する以外にない。ひとつのエキスパート・オピニオンとして、日本悪性腫瘍学会編「皮膚悪性腫瘍取扱い規約」¹⁾では、根治手術がなされた表皮内癌または微小浸潤癌では原発局所および所属リンパ節を中心に、1年目は1～3カ月毎、2・3年目は3～4カ月毎、4年目以降は6カ月毎に診察すること、浸潤癌の場合は、3カ月毎に一般的診察、3～6カ月毎に胸部X線撮影、6カ月～1年毎に腹部エコーを行うことが推奨されている。術後何年目まで経過観察が必要かについても明確な基準はない。5年程度が妥当と考えられるが、より長期の経過観察が必要との意見もある²⁾。特に本症は多中心性発生があり、術後5年以上経過した後には外陰部や腋窩に新たな病巣を生じることがあるので、注意を要する。

【文 献】

- 1) 日本悪性腫瘍学会編. 乳房外 Paget 病. 「皮膚悪性腫瘍取扱い規約」(第1版), 金原出版, 東京, 2002, p58-71 (レベル VI)
- 2) Shepherd V, Davidson EJ, Davies-Humphreys J. Extramammary Paget's disease. *Bjog* 2005; **112**:

273-9. (レベル I)

Paget-CQ15

血清 CEA は乳房外パジェット病の病勢の評価や治療効果の判定に役立つか

推奨度：C1

推奨文：内臓転移を生じた乳房外パジェット病の進行期症例では血清 CEA 値が病勢の評価や治療効果の判定の参考になる場合がある。

解説：乳房外パジェット病の腫瘍細胞は CEA (carcinoembryonic antigen) を発現しており、広範な内臓転移を生じた進行例では血清 CEA 値の上昇が認められることがある¹⁾。また、治療による腫瘍の退縮に伴い、血清 CEA 値は低下することが多くの症例報告に記載されている。したがって、内臓転移を生じた進行例では血清 CEA 値は病勢の評価や治療効果の判定の参考になる場合がある。

【文 献】

- 1) Oji M, Furue M, Tamaki K. Serum carcinoembryonic antigen level in Paget's disease. *Br J Dermatol* 1984; **110**:211-3. (レベル V)