

皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン第2版

土田哲也¹ 古賀弘志² 宇原 久² 清原隆宏³ 竹之内辰也⁴ 安齋眞一⁵
 梅林芳弘⁶ 門野岳史⁷ 神谷秀喜⁸ 幸野 健⁹ 鹿間直人¹⁰ 堤田 新¹¹
 中村泰大¹² 並川健二郎¹¹ 八田尚人¹³ 村田洋三¹⁴ 師井洋一¹⁵ 岩月啓氏¹⁶

第2版序文

2007年に日本皮膚科学会、日本皮膚悪性腫瘍学会および日本癌治療学会の共同事業として作成された初版「皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン」(斎田俊明ら、編集)から、6年が経過し、改訂第2版が完成しました。本ガイドラインは、メラノーマ、有棘細胞癌、基底細胞癌、パジェット病を取り上げていますが、別に皮膚リンパ腫を対象疾患とした「皮膚悪性腫瘍診療ガイドラインII：皮膚リンパ腫」の改訂2版が先んじて上梓されています。今回、この二つのガイドラインを合本化できるように、両ガイドライン委員会は共同で推奨度や用語を統一する協議を行いました。

さらに改訂にあたり、ガイドライン作成委員会では、本ガイドラインおよび皮膚リンパ腫に関するガイドラインが皮膚科学会の若手会員に、どの程度普及し、どのように評価されているかをアンケート調査しました。アンケート対象者は、2011年8月28日に開催の「皮膚悪性腫瘍と化学療法」(日本皮膚科学会生涯教育シンポジウム)に参加した291名で、226名(皮膚科専門医41名、非専門医169名、不明16名)であり、回収率は78%でした。半数以上の回答者が、患者説明に利用し、治療計画立案に役立つと考え、総合的に有用と回答しました。同時にガイドラインの改訂は、定期的に行うべきとする意見が過半数で、次いで新薬開発時、海外ガイドラインと連動すべきという意見が多くみられました。ガイドラインを題材にした講習会開催には、過半数が有用と回答し、やや有用を加えると80%超でした(厚生労働省「がん診療ガイドラインの作成(新規・更新)と公開の維持およびその在り方に関する研究」(平田班)の平成23年度報告書参照)。

ガイドライン委員会ではアンケートのご意見を参考にしつつ、より良質で、新たな治療法を組み入れた改訂版を目指しました。膨大な文献を渉猟し、何度も協議を繰り返した作成委員の先生方にお礼申し上げます。とくに、原稿をまとめあげた古賀弘志先生(信州大学)と、全編にわたり詳細にご高覧いただき、貴重なアドバイスをいただいた日本皮膚腫瘍学会元理事長の斎田俊明先生にお礼申し上げます。また、本委員会のアドバイザーを務めていただいた大原國章先生(虎ノ門病院)、山本明史先生(埼玉医科大学国際医療センター)、山崎直也先生(国立がん研究センター)、清原祥夫先生(静岡県立がんセンター)、評価委員の真鍋求先生(秋田大学)、そして日本皮膚科学会ガイドライン委員会の先生方やパブリックコメントを寄せていただいた先生方に感謝いたします。

2013年冬

日本皮膚科学会ガイドライン作成委員会

「皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン」作成委員長 岩月啓氏

「皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン」(メラノーマ、有棘細胞癌、基底細胞癌、パジェット病)作成責任者 土田哲也

- | | |
|--------------------------|-----------------------------------|
| 1) 埼玉医科大学皮膚科 | 10) 埼玉医科大学国際医療センター放射線腫瘍科 |
| 2) 信州大学医学部皮膚科 | 11) 国立がん研究センター中央病院皮膚腫瘍科 |
| 3) 福井大学医学部感覚運動医学講座皮膚科学領域 | 12) 埼玉医科大学国際医療センター皮膚腫瘍科・皮膚科 |
| 4) 新潟県立がんセンター新潟病院皮膚科 | 13) 富山県立中央病院皮膚科 |
| 5) 日本医科大学武蔵小杉病院皮膚科 | 14) 兵庫県立がんセンター皮膚科 |
| 6) 秋田大学大学院医学系研究科皮膚科 | 15) 九州大学大学院医学研究院臨床医学部門外科学講座皮膚科学分野 |
| 7) 東京大学医学部皮膚科 | 16) 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科学分野 |
| 8) 木沢記念病院皮膚科/皮膚がんセンター | |
| 9) 日本医科大学千葉北総病院皮膚科 | |

ガイドラインの対象患者 (target)

全年齢のメラノーマ，有棘細胞癌，基底細胞癌，乳房外パジェット病患者とそれらを将来的に発生させるリスクのある日本人集団を本ガイドラインの対象 (target) とした。疾患の重症度は早期病変から遠隔転移のある進行期までを含んでいる。日本在住であっても，スキンタイプ I に属する白人では日本人よりも皮膚がんの発生頻度が高いため，本ガイドラインの使用が最善ではない可能性があることに注意が必要である。

ガイドラインの利用者 (user)

対象疾患患者，患者の家族，対象患者を診察する全ての医師，看護師，薬剤師，その他の医療従事者を含む医療チーム，医療政策決定者を利用者とする。

ガイドライン作成手順

皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン作成委員会委員を選定し，クリニカルクエスチョン (CQ) 決定のための会議を開催した。CQ 決定後は各疾患担当グループ内で文献検索，推奨度・推奨文作成，構造化抄録作成を進

めた。各疾患のガイドライン原案ができた時点で全体会議を開催し，内容について検討し修正を行った。最終原案についてメールにて各委員に送付し，アンケート形式で意見を募り，その評点・コメントをもとに修正を繰り返すデルファイ法に準じて調整を行った。大きな意見の相違はなく調整は 1 回で終了した。最終案について，ガイドライン作成委員会委員を兼任しない日本皮膚科学会代議員による外部評価を受けた。

エビデンスの検索・選択基準

使用したデータベース：MEDLINE, Cochrane Systematic Review, 医学中央雑誌

選択基準：システマティックレビューおよび個々のランダム化比較試験 (Randomized Control Trial: RTC) 論文を優先して採用した。文献の言語は日本語及び英語に限定した。動物実験および基礎研究文献は除外した。皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン第 1 版で採用した文献を基として，以後新たに発表された文献について上記データベースを用いて検索し，必要に応じてそれぞれ新旧文献を追加・削除する方針とした。疾患の人種差に関して，日本人患者以外を対象とした研

表 1 エビデンスのレベルと推奨度の決定基準

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による
III	非ランダム化比較試験による
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)

*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治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。

究であっても日本人患者に適用可能と判断したものは採用した。乳房外パジェット病に関しては、他の疾患と比べて文献が少ないため、症例報告や総説、テキストも必要に応じてハンドサーチを行った。日本国内未承認薬および未認可の治療法についても、科学的根拠がありガイドラインとして掲載が適当と判断したものについては採用した。

推奨とエビデンスの対応関係

皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン第1版で採用した表1のエビデンスレベル・推奨度の分類と推奨度の決定基準を用いた。

改訂手続き

本ガイドラインは第2版であるが、公開後3年をめぐりに改訂予定とする。

公表

日本皮膚科学会会員向けに日本皮膚科学会ホームページに掲載するとともに日本皮膚科学会雑誌に発表する。癌治療学会ホームページからウェブリンクを張るとともに、日本医療評価機構 Minds ホームページにも別途ウェブ掲載を行う予定である。

資金源

ガイドライン作成のための費用は全て日本皮膚科学会が負担した。委員は会議参加のための交通費、宿泊費の支給を受けたが、原稿作成、会議参加に対する報酬は受け取っていない。資金提供者である日本皮膚科学会によるガイドラインの内容に影響を及ぼすような介入はなかった。

利益相反

本ガイドラインで取り上げた薬剤および医療機器の開発・販売に関連した個人及び団体への報酬で、日本皮膚科学会および日本皮膚悪性腫瘍学会の定める利益相反規定に抵触するものはなかった。

免責事項

診療ガイドラインは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。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。ガイドラインは臨床医の視点において、現

段階における医療水準を客観的事実から記載したものである。そのため、医薬品添付文書にはない使用法を記載した部分もある。

本邦においては適用外使用（未承認薬）であっても、本邦・海外においてエビデンスのある治療であれば、本ガイドラインに取り上げ推奨度も記載した。保険適用のない診療については全て推奨文内で明記した。すなわち、ガイドラインは学術的根拠に基づく記載であり、保険診療の手引書ではない。一方で、ガイドラインに記載のある未承認薬が保険診療において自由に使用可能であることも意味しない。未承認薬使用に際しては、各施設において倫理委員会の使用申請・承認を受けるなどの適切な対応が必要である。

I 悪性黒色腫（メラノーマ）

CQ1. メラノーマの発生予防を目的とした紫外線防御は勧められるか

推奨度：C1

推奨文：日本人ではメラノーマの過半数が肢端部に発生し、紫外線の関与は少ないと考えられるが、サンスクリーン剤などで紫外線防御を行うことにより露光部のメラノーマの発生率が減少する傾向はあるため、紫外線防御を考慮してもよい。

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である。表在拡大型メラノーマの発生が半数以上を占める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、生涯を通じて（特に小児期）の強い日焼けと、日焼けの頻度・回数が危険因子であることが数編のメタアナリシスから明らかになってきている^{1)~3)}。

一方、サンスクリーン剤などの使用による徹底した生涯にわたる紫外線防御がメラノーマ発症の予防に役立つか否かについては、18編のシステマティック・レビューにて小児期の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なかった⁴⁾。しかし、これらの研究がなされた時期のサンスクリーン剤の防御能は主としてUVBに対してのみでUVAに対する防御能に乏しく、これらのサンスクリーン剤を用いた17編のシステマティック・レビューでもメラノーマの予防に役立たなかったことから、UVAがメラノーマの発症に関与する可能性を示唆した報告に留まっていた⁵⁾。

近年の broad spectrum サンスクリーン剤はUVB、UVAに対して共に優れた防御能を有している。これらを実際に使用したところメラノーマの発生リスクと考えられている多数の後天性色素細胞母斑の発生が30~40%減少したとするランダム化比較試験がある⁶⁾。さらに白人1,621例を対象に broad spectrum サンスクリーン剤を毎日4年間塗布した群と、自分の裁量で適宜塗布する群を塗布後10年観察・比較したランダム化比較試験では、毎日塗布した群ではメラノーマの発生率を50%予防でき、特に浸潤性メラノーマでは73%予防できたと報告されている⁷⁾。

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曝露を関連付ける疫学的な調査は存在しない⁸⁾。日本人においても、メラノーマの約半数が肢端部に発生するため、メラノーマの発生に関する紫外線の関与は少ないと考えられるが、近年白人におけるサンスクリーン剤のメラノーマ予防効果についてエビデンスレベルの高い研究⁷⁾が出現したため、推奨度をC1とした。

文献

- 1) Dennis LK, Vanbeek MJ, Beane Freeman LE, et al: Sunburns and Risk of Cutaneous Melanoma: Does age matter? A comprehensive meta-analysis, *Ann Epidemiol*, 2008; 18: 614-627.(レベル I)
- 2) 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: 2040-2059.(レベル I)
- 3) Elwood JM, Jopson J: Melanoma and sun exposure: an overview of published studies, *Int J Cancer*, 1997; 73: 198-203.(レベル I)
- 4) Dennis LK, Beane Freeman LE, VanBeek MJ: Sunscreen use and the risk for melanoma: a quantitative review, *Ann Intern Med*, 2003; 139: 966-978.(レベル I)
- 5) Gorham ED, Mohr SB, Garland CF, et al: Do sunscreens increase risk of melanoma in populations residing at higher latitudes? *Ann Epidemiol*, 2007; 17: 956-963.(レベル I)
- 6) Gallagher RP, Rivers JK, Lee TK, Bajdik CD, McLean DI, Coldman AJ: Broad-spectrum sunscreen use and the development of new nevi in white children: a randomized controlled trial, *JAMA*, 2000; 283: 2955-2960.(レベル II)
- 7) Green AC, Williams GM, Logan V, et al: Reduced melanoma after regular sunscreen use: randomized trial follow-up, *J Clin Oncol*, 2011; 29: 257-263.(レベル II)
- 8) Eide MJ, Weinstock MA: Association of UV index, latitude, and melanoma incidence in nonwhite populations—US Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program, 1992 to 2001, *Arch Dermatol*, 2005; 141: 477-481.(レベル V)

CQ2. ほくろ（後天性色素細胞母斑）の数が多い者に対してメラノーマの早期診断を目的とした定期診察は勧められるか

推奨度：C1

推奨文：色白でほくろの数が50個以上の場合定期診察を考慮してもよい。

解説：後天性色素細胞母斑（acquired melanocytic nevus；AMN）の個数とメラノーマ発生リスクについ

ては、欧米白人で多数の症例対照研究が実施され、いずれの研究でも AMN の個数が多いとメラノーマ発生の危険性が高まることが示されている。これらの研究で注意すべきことは、白人のメラノーマは大多数が表在拡大型黒色腫 (superficial spreading melanoma ; 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広りの病巣であるとされるが、その概念と診断基準は必ずしも確立されていない。

オーストラリアにおいてメラノーマ 244 例と対照 276 例を調査した後ろ向き症例対照研究では、AMN を 100 個以上有する例のメラノーマ発生リスクは 10 個以下より 12 倍高いことが示された¹⁾。イギリスにおいてメラノーマ 426 例と対照 416 例を調査した後ろ向き症例対照研究では、AN を 4 個以上有する例は、AN を有さない例に比べ、メラノーマ発生のオッズ比 (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 2 mm 以上) についても、100 個以上有する例は 4 個までの例に比べ、OR が 7.7 と有意に高かった (P<0.0001)²⁾。アメリカにおいてメラノーマ 716 例と対照 1,014 例を調査した後ろ向き症例対照研究では、2 mm 以上の AMN を 25 個有する例のメラノーマ発生の 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⁾。イタリアにおいてメラノーマ 542 例 (SSM 391 例、結節型黒色腫 72 例、肢端黒色腫 (ALM) 22 例) と対照 538 例を調査した後ろ向き症例対照研究では、径 2~6 mm の AMN の個数、径 6 mm 超の AMN の個数が、それぞれいずれも独立にメラノーマ発生リスクとなり、特に前者が 46 個以上、後者が 5 個以上の例ではきわめて高い有意差をもってメラノーマ発生リスクが高いことが示された⁴⁾。46 編を集計した最近のメタアナリシスでも AMN、AN 共にその数が増えるほどメラノーマ発生リスクが高くなることが示された⁵⁾。

日本人におけるほくろの数とメラノーマ発生リスクの研究は Rokuhara らが報告したメラノーマ 82 例 (acral lentiginous melanoma ; ALM 50 例、non-ALM 32 例) と対照 600 例を調査した後ろ向き症例対照研究 1 編のみである。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 2 mm 以上の AMN の数が多く、一方 ALM 患者と対照群の間には AMN の数に有意差はみられなかった⁶⁾。

以上より白人では、ほくろ (後天性色素細胞母斑) の数が 50 個以上の場合には表在拡大型メラノーマを発生する危険性が高い。日本人では高いエビデンスレベルの研究はないが、メラノーマ患者には AMN の数が高い傾向にあることから、色白 (紫外線曝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 50 個以上の場合には定期診察を考慮してもよいと考えられる。

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: 485-491. (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: 1605-1611. (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: 1439-1444. (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: 2703-2710. (レベル IV)
- 5) Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, et al: Meta-analysis of risk factors for malignant melanoma: I. Common and atypical naevi, *Eur J Cancer*, 2005; 41: 28-44. (レベル I)
- 6) 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)

CQ3. 巨大型先天性色素細胞母斑に対してメラノーマの発生予防を目的とした予防的切除は勧められるか

推奨度 : C1

推奨文 : 巨大型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く、若年で発生することが多いため、学童期に終了するような予防的切除を考慮してもよい。

解説 : 先天性色素細胞母斑を成人での病変の最大径 (小児の病変では成人に成長した際に見積られる最

大径) で分け、径 20 cm 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 らのシステマティック・レビューによれば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用されているが¹⁾、実際には径 20 cm 以上を巨大型先天性色素細胞母斑 (large congenital melanocytic nevus : LCMN) として検討した研究が多い。

LCMN 患者がメラノーマを発生する危険性が高いことは数編のシステマティック・レビューで明らかにされている。Zaal らによる 35 編のシステマティック・レビューによれば、各報告によって差がみられるものの、Kopf の定義での LCMN からメラノーマが発生する平均リスクは 8.2% で、その平均発生年齢は 11.1 歳であった¹⁾。Watt らによる 8 編のシステマティック・レビューによれば、LCMN 432 例中 12 例 (2.8%) にメラノーマが発生した²⁾。Krengel らによる 14 編のシステマティック・レビューによれば、LCMN 1,539 例中 39 例 (2.5%) にメラノーマが発生し、その平均発症年齢は 15.5 歳 (中央値 7 歳) であり、小児期から思春期におけるメラノーマ発生リスクは一般人に比べて 465 倍高いことが示された³⁾。このうちメラノーマの発生部位に関しては、LCMN 内からが 67%、LCMN 外の皮膚からが 11%、原発部位が特定できない転移病巣として出現したものが 14%、皮膚以外の発症 (神経皮膚黒色症による) が 8% と LCMN 内のメラノーマ発生が多いものの、LCMN 外の発生もあることが示された³⁾。Zaal らによる大きさを問わない先天性色素細胞母斑の後ろ向きコホート研究では、平均 4.7 年の観察期間 (19,253 人・年) で 15 例にメラノーマが発生し、全標準化罹患比 (overall standardized incidence rate) は 12.2 (95% CI : 9.6~15.3) で、メラノーマ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⁾。

以上より、LCMN からメラノーマが発生する危険性は高いので、予防切除を選択肢の一つとして考慮してもよい⁵⁾。実際 Zaal らの 4 編のシステマティック・レビューでは LCMN 早期予防切除群 (部分切除含む) と非切除群においてメラノーマの発生率はそれぞれ 650 例中 4 例 (0.6%)、304 例中 23 例 (7.5%) と予防切除群の方がメラノーマの発生が少ない傾向にあった⁵⁾。しかし、病変が巨大であるため完全切除とその再建には手術回数を要し、かつ不完全切除となったり、術後合併症として癩痕による関節可動域制限が生じる可能性もある⁶⁾。また、前述のようにメラノーマの平均発生年

齢は若年であることから、予防切除終了前に未切除の LCMN からメラノーマが発生することがある⁵⁾。ときに併発する神経皮膚黒色症を含め LCMN 外に発生するメラノーマに関しては、LCMN を切除しても当然予防できない。以上より、推奨度は 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: 707-719. (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; 116: 1168-1174. (レベル I)
- 3) Krengel S, Hauschild A, Schafer T: Melanoma risk in congenital melanocytic naevi: a systematic review, *Br J Dermatol*, 2006; 155: 1-8. (レベル I)
- 4) Zaal LH, Mooi WJ, Klip H, et al: Risk of malignant transformation of congenital melanocytic nevi: A retrospective nationwide study from The Netherlands, *Plast Reconstr Surg*, 2005; 116: 1902-1909. (レベル IV)
- 5) Marghoob AA, Agero AL, Benvenuto-Andrade C, Dusza SW: Large congenital melanocytic nevi, risk of cutaneous melanoma, and prophylactic surgery, *J Am Acad Dermatol*, 2006; 54: 868-870. (レベル I)
- 6) Kinsler VA, Chong WK, Aylett SE, Atherton DJ: Complications of congenital melanocytic naevi in children: analysis of 16 years' experience and clinical practice, *Br J Dermatol*, 2008; 159: 907-914. (レベル IV)

CQ4. メラノーマの早期診断を目的としたダーモスコピーの使用は勧められるか

推奨度 : A

推奨文 : ダーモスコピーに習熟した医師が用いればメラノーマの早期診断に役立つので、使用を強く勧める。

解説 : 2002 年までに報告された 2 件のメタアナリシスで、メラノーマ (tumor thickness が 1 mm 未満の早期病変が大多数を占める) の診断においてダーモスコピーを用いた診断と肉眼による診察とを比較したところ、相対診断オッズ比 (relative diagnostic odds ratio) がダーモスコピーの使用によって約 4 倍高くなることが示された¹⁾²⁾。2008 年の Vestergaard らによる臨床現場におけるダーモスコピー使用に関する文献のみを採用したメタアナリシスでは、相対診断オッズ比 15.6 (95% CI 2.9~83.7, P=0.016) となり、バイアスとなる 2 つの外れ値データを除いたものでも 9.0 (95%

CI 1.5~54.6, $P=0.03$) となった³⁾。しかしながら、このようなダーモスコピーによる診断精度の向上にはダーモスコピーの診断法について正規の訓練を受けることが必須とされる⁴⁾。

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、ダーモスコピー所見を加えて判定すると、メラノーマの早期病変が効率的に検出できて、不要な生検が有意に減少することを報告している⁵⁾。Haenssleらは、メラノーマのハイリスク患者530人の7,001個のクラーク母斑(atypical nevus; AN)を臨床所見、通常のダーモスコピー観察、ならびにデジタルダーモスコピー(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ヶ月間経過観察した。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%)がメラノーマであったと報告している⁶⁾。この研究では、デジタルダーモスコピーによってメラノーマの検出が17%向上し、18病巣はデジタルダーモスコピー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(クラーク母斑とメラノーマを家族性に多発する症候群)やatypical mole syndrome(クラーク母斑が多発する者)といったハイリスク患者でのメラノーマ検出に有用であった。デジタルダーモスコピーはハイリスク患者でのクラーク母斑のフォローアップとメラノーマの早期検出に役立つといえる。

日本人では掌蹠に好発する肢端黒子型メラノーマが最頻病型だが、この肢端黒子型メラノーマは、白人に多い表在拡大型メラノーマとはまったく異なるダーモスコピー所見を呈する。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メラノーマ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%)。この特異なダーモスコピー所見によって肢端黒子型メラノーマを早期病変の段階で検出、診断することが可能である⁷⁾。

以上より、ダーモスコピーはこの診断法に習熟した者が用いられれば、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: 1343-1350.(レベル I)

- 2) Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, et al: Diagnostic accuracy of dermoscopy, *Lancet Oncol*, 2002; 3: 159-165.(レベル I)
- 3) Vestergaard ME, Macaskill P, Holt PE, et al: Dermoscopy compared with naked eye examination for the diagnosis of primary melanoma: a meta-analysis of studies performed in a clinical setting, *Br J Dermatol*, 2008; 159: 669-676.(レベル I)
- 4) 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: 269-273.(レベル III)
- 5) 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: 683-689.(レベル II)
- 6) 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: 980-985.(レベル III)
- 7) Saida T, Miyazaki A, Oguchi S, et al: Significance of dermoscopic patterns in detecting malignant melanoma on acral volar skin: Results of a multi-center study in Japan, *Arch Dermatol*, 2004; 140: 1233-1238.(レベル IV)

CQ5. メラノーマの早期診断を目的とした血清腫瘍マーカー測定は勧められるか

推奨度：C2

推奨文：メラノーマの早期診断を目的とした血清腫瘍マーカー測定は勧められない。

解説：メラノーマの血清腫瘍マーカーとしては、LDH, S100-β, melanoma inhibitory activity (MIA), neuron-specific enolase (NSE), メラニン代謝産物である5-S-cysteinyl-dopa (5-S-CD)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、早期診断に有用であるとの報告はない¹⁾²⁾。

本邦においては血清5-S-CDが外注検査(2013年12月現在保険適用外)として測定可能であるが、やはり早期には異常値を示さず、腎障害、L-dopa内服、夏期、アガリクス摂取などで偽陽性となることがあるので結果の解釈には注意が必要である。

文献

- 1) Brochez L, Naeyaert JM: Serological markers for melanoma, *Br J Dermatol*, 2000; 143: 256-268.(レベル I)
- 2) Mouawad R, Spano JP, Khayat D: Old and new serological biomarkers in melanoma: where we are in 2009, *Melanoma Res*, 2010; 20: 67-76.(レベル VI)

CQ6. メラノーマ原発巣における tumor thickness の術前評価のため高周波エコーや MRI の実施は勧められるか

高周波エコー

推奨度：C1

推奨文：高周波エコー（20～100 MHz）はメラノーマの tumor thickness を比較的正確に予測できるため、その実施を考慮してもよい。

MRI

推奨度：C2

推奨文：MRI では tumor thickness の測定誤差が生じることがあるため、その実施は勧められない。

解説：機器を用いて術前に tumor thickness 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

一般に 20 MHz の高周波エコーを用いた tumor thickness の評価については、複数の前向きコホート研究およびシステマティック・レビューで、術前の高周波エコーでの測定値と実際の標本の tumor thickness との相関係数を算出し、相関係数が高値であったと報告されている^{1)~3)}。しかし 1 mm 以下の tumor thickness については、20 MHz エコーではその解像度から評価が困難であり実際の標本の tumor thickness との誤差が大きくなる。近年登場した 75～100 MHz の高周波エコーによる前向きコホート研究でその誤差はさらに小さくなると報告されているが⁴⁾⁵⁾、本邦では機器自体がまだ普及していない。

一般に高周波エコーの特性として、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が、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やプローブの過剰な圧力により過小評価が起こる¹⁾。また、標本の切り出し面と同一の位置で測定されるとは限らないことから生じる誤差もある。標本処理に伴う問題

もあり、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⁶⁾。また、周波数が高くなるほど描出力は高くなるが深部は観察しにくくなる。エコーの実施にあたっては上記の特性およびそのために生じる誤差につき十分考慮する必要があり、かつ検者の熟練も要すると考えられることから推奨度を C1 とした。

・MRI

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り、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⁷⁾。Tumor thickness が 2 mm 以上でも、撮影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が生じ得る⁸⁾。以上より、MRI は高周波数エコーに比べ薄い病変の描出力に劣るため推奨度を C2 とした。

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) Machet L, Belot V, Naouri M, et al: Preoperative measurement of thickness of cutaneous melanoma using high-resolution 20 MHz ultrasound imaging: A monocenter prospective study and systematic review of the literature, *Ultrasound Med Biol*, 2009; 35: 1411-1420.(レベル I)
- 4) Guitera P, Li LX, Crotty K, et al: Melanoma histological Breslow thickness predicted by 75-MHz ultrasonography, *Br J Dermatol*, 2008; 159: 364-369.(レベル IV)
- 5) Gambichler t, Moussa G, Bahrenberg K, et al: Preoperative ultrasonic assessment of thin melanocytic skin lesions using a 100-MHz ultrasound transducer: a comparative study, *Dermatol Surg*, 2007; 33: 818-824.(レベル IV)
- 6) 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)
- 7) Hayashi K, Koga H, Uhara H, Saida T: High-frequency 30-MHz sonography in preoperative assessment of

tumor thickness of primary melanoma: usefulness in determination of surgical margin and indication for sentinel lymph node biopsy, *Int J Clin Oncol*, 2009; 14: 426-430.(レベル IV)

- 8) 八田尚人, 坂井秀彰, 高田 実ほか: 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)

CQ7. メラノーマの原発巣に部分生検 (incisional biopsy) を行ってもよいか

推奨度: C1

推奨文: 全切除生検が困難な大きな病変では部分生検を行ってもよい。

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。従来部分生検によりメラノーマ細胞が深部に押し込まれて、局所再発、リンパ節転移や遠隔転移の危険性が高まると考えられてきた。

Pflugfelder らによる 9 編のシステマティック・レビューのうち、7 編 (総症例数 5,017 例, 全切除生検群 3,629 例, 部分生検群 1,365 例) において全切除生検群と部分生検群間に局所再発率、生存率に差はなかった¹⁾。一方頭頸部原発症例を検討した後ろ向き症例対象研究 1 編で、全切除生検群 79 例, 部分生検群 48 例での多変量解析にて部分生検群の生存率が低下したとする報告²⁾があるが、母集団が少ない上に部分生検群の年齢が有意に高く (メラノーマの予後不良因子とされている), matched control study ではないことが指摘されている¹⁾。近年の報告でも Molenkamp らの後ろ向き症例対象研究³⁾, Martin らの前向きランダム化比較試験⁴⁾, Bong らの後ろ向きケースコントロール研究⁵⁾はそれぞれ 471 例, 1,776 例, 761 例と大規模症例による研究で、局所再発率、5 年生存率とも両群間に有意差がなかったと報告されている。

一方で部分生検の欠点として、組織診断の精度低下が挙げられる⁶⁾⁷⁾。Tumor thickness で切除範囲およびセンチネルリンパ節生検の適応が決定する今日において、部分生検では腫瘍全体の組織構築を観察できず tumor thickness が低く見積もられて、拡大切除の範囲が不足したり、後日センチネルリンパ節生検が必要となるおそれもある。

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 2 mm 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、全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、全切除生検で tumor thickness を確認してから拡大切除を行う方が、一期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⁾。

以上より、部分生検は局所再発率、生存率に影響しないというエビデンスレベルは比較的高いため、行っても問題ないと考えられる。しかし病理診断時に腫瘍全体の組織構築を観察できる全切除生検の利点を考慮すると、全切除生検が困難な場合にのみ適応すべきと考えられるため、推奨度は C1 とした。

文献

- 1) Pflugfelder A, Weide B, Eigentler TK, et al: Incisional biopsy and melanoma prognosis: Fact and controversies, *Clin Dermatol*, 2010; 28: 316-318.(レベル I)
- 2) 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: 107-117.(レベル IV)
- 3) Molenkamp BG, Sluijter BJ, Oosterhof B, et al: Non-radical diagnostic biopsies do not negatively influence melanoma patient survival, *Ann Surg Oncol*, 2007; 14: 1424-1430.(レベル IV)
- 4) Martin RC 2nd, Scoggins CR, Ross MI, et al: Is incisional biopsy of melanoma harmful? *Am J Surg*, 2005; 190: 913-917.(レベル IV)
- 5) Bong JL, Herd RM, Hunter JA: Incisional biopsy and melanoma prognosis, *J Am Acad Dermatol*, 2002; 46: 690-694.(レベル IV)
- 6) 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)
- 7) Witheiler DD, Cockerell CJ: Sensitivity of diagnosis of malignant melanoma: a clinicopathologic study with a critical assessment of biopsy techniques, *Exp Dermatol*, 1992; 1: 170-175.(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: 523-530.(レベル IV)

CQ8. メラノーマの転移巣検出のための術前画像検査は勧められるか

臨床病期 0 (in situ)

推奨度：C2

推奨文：胸部 X 線，超音波検査，CT，PET などを実施することは勧められない。

臨床病期 I から IIB

推奨度：C1

推奨文：胸部 X 線，超音波検査，CT，PET などを実施することを考慮しても良いが，一律に実施することは勧められない。

臨床病期 IIC から III

推奨度：B

推奨文：胸部 X 線，超音波検査，CT，PET など所属リンパ節の位置と遠隔転移のリスクに応じて症例ごとに選択して実施することが勧められる。

解説：術前に画像検査を行う最大の目的は，治療方針の変更につながる潜在的な転移を検出することである。Tumor thickness が厚くなるに従い転移を生じる確率も上昇することから，画像検査による利益が偽陽性などの不利益を上回るとと思われる tumor thickness 以上の病変に対してのみ画像検査を行うことが勧められる¹⁾。

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 4.0 mm 以下の患者に肺転移を検出するためのスクリーニング検査として行うことは推奨されない²⁾。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³⁾。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もある⁴⁾。

病期 III のメラノーマ患者において CT によって臨床症状のない潜在的な遠隔転移が見つかる確率は，センチネルリンパ節生検が陽性であった者では 0.5~3.7%^{5)~7)}，臨床的所属リンパ節腫脹のある患者では 4.2~15.7% である^{8)~10)}。したがって CT を臨床病期 I から III の患者全員にスクリーニング的に術前検査として行うことは，転移検出の感度と偽陽性の頻度からみて推奨されず，個々の症例ごとに転移のリスクに応じて

検討する必要がある。PET (positron emission tomography) は，センチネルリンパ節転移の検出力は低いが¹¹⁾，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ので CT では評価が難しい四肢を含めた全身の転移を検索するには有用である¹²⁾。

臨床病期別に検討した場合，臨床病期 0 (in situ) の病変では所属リンパ節転移及び無症状の遠隔転移を検出する目的で画像検査を行う必要はない。

臨床病期 I から IIB のメラノーマ患者で，画像検査で描出されるような所属リンパ節転移または遠隔転移が見つかる確率は低く，臨床的に転移を示唆する所見が無い症例に対して一律に画像検査を行う必要はない。所属リンパ節転移の検出を試みる場合は超音波検査が勧められる。

臨床病期 IIC から III のメラノーマ患者では，症例ごとに所属リンパ節の位置と遠隔転移のリスクに応じた全身画像検査計画をたてることが勧められる。

なお，欧米では生検で tumor thickness を確認して臨床病期に応じた画像検査を検討するが，日本では足底・爪部の病変が多いため，tumor thickness を予想して原発部位切除前に画像検査を行うことが多く，結果的に過剰な術前画像検査になる傾向がある。

一般的に画像検査へのアクセスがよい日本では，個々の患者の基礎疾患評価も兼ねて欧米のガイドラインの内容を超える画像検査が行われているが，これまで日本人患者について画像検査における偽陽性の問題や医療経済的観点から検討を行った報告はない。

文献

- 1) Yancovitz M, Finelt N, Warycha MA, et al: Role of radiologic imaging at the time of initial diagnosis of stage T1b-T3b melanoma, *Cancer*, 2007; 110: 1107-1114.(レベル IV)
- 2) Terhune MH, Swanson N, Johnson TM: Use of chest radiography in the initial evaluation of patients with localized melanoma, *Arch Dermatol*, 1998; 134: 569-572.(レベル IV)
- 3) Bafounta ML, Beauchet A, Chagnon S, et al: Ultrasonography or palpation for detection of melanoma nodal invasion: a meta-analysis, *Lancet Oncol*, 2004; 5: 673-680.(レベル I)
- 4) Hafner J, Schmid MH, Kempf W, et al: Baseline staging in cutaneous malignant melanoma, *Br J Dermatol*, 2004; 150: 677-686.(レベル IV)
- 5) Aloia TA, Gershenwald JE, Andtbacka RH, et al: Utility of computed tomography and magnetic resonance imaging staging before completion lymphadenectomy in

- patients with sentinel lymph node-positive melanoma, *J Clin Oncol*, 2006; 24: 2858-2865.(レベル IV)
- 6) Gold JS, Jaques DP, Busam KJ, et al: Yield and predictors of radiologic studies for identifying distant metastases in melanoma patients with a positive sentinel lymph node biopsy, *Ann Surg Oncol*, 2007; 14: 2133-2140.(レベル IV)
 - 7) 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: 831-836.(レベル IV)
 - 8) Kuvshinoff BW, Kurtz C, Coit DG: Computed tomography in evaluation of patients with stage III melanoma, *Ann Surg Oncol*, 1997; 4: 252-258.(レベル IV)
 - 9) Buzaid AC, Tinoco L, Ross MI, et al: Role of computed tomography in the staging of patients with local-regional metastases of melanoma, *J Clin Oncol*, 1995; 13: 2104-2108.(レベル IV)
 - 10) 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)
 - 11) Jiménez-Requena F, Delgado-Bolton RC, Fernández-Pérez C, et al: Meta-analysis of the performance of (18) F-FDG PET in cutaneous melanoma, *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2010; 37: 284-300.(レベル I)
 - 12) 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: 243-249.(レベル IV)

CQ9. メラノーマの原発巣は、肉眼的な病巣 辺縁から何 cm 離して切除することが勧めら れるか

In situ 病変

推奨度：C1

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 3~5 mm が考慮される。

Tumor thickness ≤ 1 mm

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 1 cm が強く勧められる。

Tumor thickness 1.01~2.0 mm

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 1~2 cm が強く勧められる。

Tumor thickness 2.01~4.0 mm

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 2 cm が強く勧められる。

Tumor thickness > 4.0 mm

推奨度：B

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 2 cm が勧められる。

解説：メラノーマの原発巣に対する標準的かつ信頼性の高い治療は広範囲の切除である。この広範囲切除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、切除後の再建には植皮や皮弁による再建が必要となることもあり、機能的あるいは整容的な問題や術後合併症が増加する可能性が高まる。これまで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年のメタアナリシスにおいて、1~2 cm マージンと 3~5 cm 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 2 cm を超えないことが望ましく、2 cm と 1 cm 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 2 cm が望ましいと結論付けている²⁾。National Intergroup Trial では、tumor thickness が 1.0~4.0 mm の 468 例を無作為に 2 cm と 4 cm マージンに割り付け、経過観察期間の中央値が 10 年の結果、局所再発、無病生存、全生存において両者に差がないことを報告した³⁾。Tumor thickness が 2 mm 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 1 cm 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⁴⁾。Tumor thickness が 4.0 mm を超える症例に限った前向きランダム化比較試験は行われておらず、2 cm マージンが適当であるというコホート研究があるのみである⁵⁾。In situ 病変についても、前向きランダム化比較試験は行われていないが、3 mm マージンと 3 mm 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が報告されており、3 mm マージンでの切除が推奨される⁶⁾。しかし、顔面の in situ 病変で最大径が 2 cm 以上の場合には 5 mm 以上のマージンでも再発することがある⁶⁾。

以上より, ① in situ 病変の切除マージンは3~5 mm (顔面で最大径が2 cm 以上の病変は5 mm 以上), ② tumor thickness が1 mm 以下の病変では1 cm, ③ tumor thickness が1~2 mm では1~2 cm, ④ tumor thickness が2~4 mm では2 cm, ⑤ tumor thickness が4 mm を超える病変に関して2 cm が推奨される。ただし, 切除マージンは, 個々の症例の解剖学的位置や整容面も考慮する。解剖学的に2 cm マージンの確保が困難な場合もあり, 1~2 cm の範囲でも許容される。In situ 病変では上記のように切除が標準的治療と考えられるが, 術後合併症や整容面を考慮して全切除が困難な場合, 最近では治療のオプションとしてイミキモド外用も報告されている。しかし現時点では長期経過における再発の有無が明らかになっていないため手術に代わる治療法として推奨はされない⁷⁾。

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い⁸⁾⁹⁾。

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: 1101-1105.(レベル I)
- 2) Haigh PI, DiFronzo LA, McCreedy DR: Optimal excision margins for primary cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis, *Can J Surg*, 2003; 46: 419-426.(レベル I)
- 3) Balch CM, Soong SJ, Smith T, et al: Long-term results of a prospective surgical trial comparing 2 cm vs. 4 cm excision margins for 740 patients with 1-4 mm melanomas, *Ann Surg Oncol*, 2001; 8: 101-108.(レベル II)
- 4) McKinnon JG, Starritt EC, Scolyer RA, et al: Histopathologic excision margin affects local recurrence rate: analysis of 2681 patients with melanomas ≤ 2 mm thick, *Ann Surg*, 2005; 241: 326-333.(レベル IV)
- 5) Heaton KM, Sussman JJ, Gershenwald JE, et al: Surgical margins and prognostic factors in patients with thick (> 4 mm) primary melanoma, *Ann Surg Oncol*, 1998; 5: 322-328.(レベル IV)
- 6) Bartoli C, Bono A, Clemente C, et al: Clinical diagnosis and therapy of cutaneous melanoma in situ, *Cancer*, 1996; 77: 888-892.(レベル IV)
- 7) Cotter MA, McKenna JK, Bowen GM: Treatment of lentigo maligna with imiquimod before staged excision, *Dermatol Surg*, 2008; 34: 147-151.(レベル IV)
- 8) Kenady DE, Brown BW, McBride CM: Excision of

underlying fascia with a primary malignant melanoma: effect on recurrence and survival rates, *Surgery*, 1982; 92: 615-618.(レベル IV)

- 9) 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: 249-258.(レベル IV)

CQ10. 肉眼的 (臨床的) リンパ節転移がなくかつ遠隔転移のないメラノーマに対して, センチネルリンパ節生検 (sentinel lymph node biopsy ; SLNB) は勧められるか

Tumor thickness ≤ 0.75 mm

推奨度 : C2

推奨文 : SLNB を行うことは勧められない。

Tumor thickness 0.76~1.0 mm

推奨度 : C1

推奨文 : 厚さ 0.76 mm 以上では SLNB を考慮してよい。特に潰瘍がある場合, 年齢が 40 歳以下, 生検組織の深部断端が陽性, リンパ管浸潤を認める場合, Clark レベル IV 以上, あるいは 1 個/mm² 以上の核分裂像のいずれかがさらにあれば SLNB を考慮する。

Tumor thickness 1.01~4.0 mm

推奨度 : B

推奨文 : SLNB によりセンチネルリンパ節 (sentinel lymph node ; SLN) の顕微鏡的転移を早期に発見し, そのリンパ節領域を郭清することによりリンパ節転移のある患者の予後が改善されることから, SLNB を行うことが勧められる。

Tumor thickness >4.0 mm

推奨度 : C1

推奨文 : SLNB を行う意義は明確になっていないが, 世界的にも多くの施設で行われている現状から, 現時点では SLNB を考慮してよい。

解説 :

1) SLNB の意義

SLNB は, 肉眼的 (臨床的) リンパ節転移のないメラノーマにおいて, 予防的リンパ節郭清に比べより低侵襲であり, 現在では病期決定においてほぼ必須な技法である。また SLN の転移の有無が生存に影響を及ぼ

す重要な因子である。色素法にシンチグラフィとガンマプローブを併用することにより SLN の同定率は 93~99.5% と非常に高い¹⁾。ただし、SLNB を安全、正確に行うためにはラーニングカーブがあるとされ、特に頭頸部領域では手技が難しいため、十分な経験を積んだ施設、術者によって行われるべきであろう。

SLN の顕微鏡的転移陽性率は原発腫瘍の厚さに比例して上昇する。MD Anderson Cancer Center のデータによれば、SLN の転移陽性率は、原発腫瘍の厚さが 1.5 mm 以下で 4.8%、1.5 mm~4 mm で 19.2%、4 mm を超える場合で 34.4% であった²⁾。宇原らによる本邦の多施設共同研究では、thickness と SLN の転移率は、T1 : 11.3%、T2 : 21.0%、T3 : 34.0%、T4 : 62.4% であり、in situ では転移は認められず、局所進行例では高率に転移が見られている³⁾。

2) tumor thickness ≤ 1.0 mm のメラノーマに対する SLNB

Tumor thickness が 1.0 mm 以下のメラノーマでは、欧米のデータによると SLN の転移陽性率は 2~5% 程度であり、本邦では 11.3% であった³⁾。Wright らは、631 例を解析し、SLN に転移なしと転移ありでは 10 年メラノーマ特異的生存率に有意差を認め (98% vs 83%, $p < .001$)、この層においても SLN の転移が重要な予後因子であるとしている⁴⁾。SLN 転移に関わる因子として、いくつかのコホート研究より^{5)~7)}、厚さ 0.75 mm 以上、Clark level IV 以上、潰瘍が存在する場合、浸潤部位の核分裂が 1 個/mm² 以上、生検組織像の深部断端陽性、リンパ管浸潤などが考えられ、これらの所見がある場合は SNB を考慮してよいと考える。

3) tumor thickness が 1.01 mm~4.0 mm のメラノーマに対する SLNB

中間層の厚さのメラノーマについて、SLNB が生存率を改善するかどうかを検討するために、欧米の主要なメラノーマ治療施設にてランダム化比較試験 (Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial-I : MSLT-I) が行われた。この試験では原発腫瘍の厚さが 1.2 mm~3.5 mm の 1,269 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。その中間解析の結果、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 ($p = 0.009$, 死亡危険率 : 0.74)。SLN の転移陽性率は 16.0%、経過観察群のリンパ節再発率は 15.6% 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 ± 4.6%、観察群が 52.4 ± 5.9% で前者が有意に優れていた ($p = 0.004$, 死亡 HR : 0.51)⁸⁾。この成績は中間層の厚さのメラノーマにおいて 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。最終結果がまだ出ていないため SLNB の生存に対するインパクトは明らかにはなっていないが、病期決定と SLN の転移の有無が重要な予後因子であることから、遠隔転移のない中間層の厚さのメラノーマに対して SLNB を行うことが推奨される。

4) tumor thickness > 4 mm のメラノーマに対する SLNB

Tumor thickness が 4 mm 超のメラノーマでは、すでに潜在的転移をきたしている可能性が高いと考えられる一方で、SLN に転移がない症例は転移例に比べて予後良好とする報告があり⁹⁾¹⁰⁾。有効性については結論がでていない。しかし、世界的にも多くの施設で行われている現状も鑑み、現時点では研究的に SLNB が考慮されてもよい。

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: 156-160.(レベル IV)
- 2) Gershenwald JE, Thompson W, Mansfield PF, Lee JE, Colome MI, Tseng CH, et al: Multiinstitutional 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: 976-983.(レベル IV)
- 3) 宇原 久, 山本明史, 清原祥夫ほか: メラノーマの原発巣の厚さとセンチネルリンパ節の転移率についての検討. *日皮会誌*, 2008; 118: 3083-3088.(レベル IV)
- 4) Wright BE, Scheri RP, Ye X, et al: Importance of sentinel lymph node biopsy in patients with thin melanoma. *Arch Surg*, 2008; 143: 892-899; discussion 899-900.(レベル IV)
- 5) Bleicher RJ, Essner R, Foshag LJ, Wanek LA, Morton DL: Role of sentinel lymphadenectomy in thin invasive cutaneous melanomas. *J Clin Oncol*, 2003; 21: 1326-1331.(レベル IV)
- 6) Ranieri JM, Wagner JD, Wenck S, Johnson CS, Coleman JJ 3rd: The prognostic importance of sentinel lymph node biopsy in thin melanoma. *Ann Surg Oncol*, 2006; 13: 927-932.(レベル IV)
- 7) Wong SL, Brady MS, Busam KJ, Coit DG: Results of

- sentinel lymph node biopsy in patients with thin melanoma, *Ann Surg Oncol*, 2006; 13: 302-309.(レベル IV)
- 8) 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: 1307-1317.(レベル II)
- 9) Gershenwald JE, Mansfield PF, Lee JE, Ross MI: Role for lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in patients with thick (>or=4 mm) primary melanoma, *Ann Surg Oncol*, 2000; 7: 160-165.(レベル IV)
- 10) Ferrone CR, Panageas KS, Busam K, Brady MS, Coit DG: Multivariate prognostic model for patients with thick cutaneous melanoma: importance of sentinel lymph node status, *Ann Surg Oncol*, 2002; 9: 637-645.(レベル IV)

CQ11. メラノーマの所属リンパ節転移に対してリンパ節郭清術を行うことは勧められるか

肉眼的（臨床的）リンパ節転移を認めるメラノーマ

推奨度：B

推奨文：リンパ節郭清術を行うことが勧められる。

センチネルリンパ節（sentinel lymph node；SLN）転移陽性のメラノーマ

推奨度：C1

推奨文：リンパ節郭清術をおこなうことを考慮する。

解説：

1) 肉眼的（臨床的）リンパ節転移症例に対する根治的リンパ節郭清術

所属リンパ節に腫脹が認められる場合あるいは画像検査にてリンパ節転移が疑われる場合（肉眼的あるいは臨床的リンパ節転移）で、組織学的にメラノーマの転移が確認され他に遠隔転移の所見が認められない場合には、腫脹したリンパ節とその周囲の所属リンパ節を切除する根治的リンパ節郭清術を行うことが推奨される。Karakousis¹⁾のレビューによれば、根治的リンパ節郭清術後の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。また根治的リンパ節郭清術後の所属リンパ節局所再発率は0.8%～52%であった。このように所属リンパ節局所再発を生じるグループがある一方、根治的リンパ節郭清術を行うことにより良好な予後が得られるグループも示されている。根治的リンパ節郭清術施行患者における予後不良因子として、高齢、

体幹または頭頸部の原発、3個より多くのリンパ節転移、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根治的リンパ節郭清術によって約1/3の患者の生存に寄与できる可能性があり他に有効な治療法が示されていない現状では、全身状態の許す患者において根治的リンパ節郭清術を考慮すべきといえる。

2) SLN 転移症例に対するリンパ節郭清術と予防的リンパ節郭清術

SLN 転移が認められる場合（顕微鏡的リンパ節転移）、SLN 以外のリンパ節（non-SLN）に組織学的リンパ節転移を認める割合は海外のデータでは15～20%⁴⁾⁵⁾本邦の研究では約25%であることから⁶⁾、残りの所属リンパ節に対してリンパ節郭清術を行うことを考慮する。約25%というnon-SLN 転移率から考えて残りの約75%の患者でリンパ節郭清を省略できる可能性もあるが、どのような症例に省略可能かが明らかにされていないため、現時点ではリンパ節郭清を省略可能とする根拠にはならない。現在、SLNの組織学的あるいは分子生物学的転移（RT-PCR 陽性）例に対して、リンパ節郭清を行う群と経過観察群に分けるランダム化比較試験（Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial-II：MSLT-II）が行われており、その結果が待たれる。

なおセンチネルリンパ節生検（sentinel lymph node biopsy；SLNB）が普及した現在、臨床的リンパ節転移を認めないメラノーマに対してかつて行われていた予防的リンパ節郭清術（SLNBを行わずにリンパ節郭清術を行うこと）は、その有用性を支持する根拠に乏しく⁷⁾現在では勧められない。

3) リンパ節郭清範囲

リンパ節郭清術の際の郭清範囲に関して、鼠径部では、臨床的（CTやPETの所見も含める）骨盤内リンパ節転移が認められた場合、鼠径部に肉眼的リンパ節転移が認められた場合、鼠径部に4個以上の組織学的リンパ節転移が認められた場合に、鼠径リンパ節郭清に加え、骨盤内リンパ節郭清術（一般的には外腸骨リンパ節と閉鎖リンパ節）も考慮する⁸⁾。Cloquetリンパ節の転移を指標とするべき明確な根拠は現時点ではない。膝窩リンパ節転移を認めた場合は膝窩リンパ節郭清術も行う。腋窩リンパ節郭清術については、通常レベルIからIIIまでの範囲をおこなうが、症例により小胸筋の切除、鎖骨上窩リンパ節の郭清も考慮する。頸部については、全頸部郭清術（根治的頸部郭清術、根

治的頸部郭清術変法，機能的頸部郭清術)あるいは選択的頸部郭清術をおこなう。症例や原発巣の部位により，浅頸リンパ節(浅頸静脈リンパ節，外頸静脈リンパ節)，耳下腺リンパ節(耳介前リンパ節，耳下腺内リンパ節，耳介下リンパ節)，耳下腺浅葉切除，頬リンパ節，耳介後リンパ節，後頭リンパ節の郭清も考慮する。

SLN 転移(顕微鏡的転移)の場合のリンパ節郭清範囲については，現時点ではおよそ上記に準じるが，どのような転移状況でどの範囲をまでを郭清すべきかに関してはまだ議論されている段階である。

4) リンパ節郭清術の合併症

リンパ節郭清術後の合併症は約 1/3 の患者でおこるといわれる。そのほとんどが治療を要さないものであるが，腋窩や鼠径リンパ節郭清術後には，治療を要する，あるいは日常生活に支障がでるような重度の四肢のリンパ浮腫が 5~10% に認められるので，十分な術前インフォームドコンセントと，術後の圧迫やリンパマッサージなどの予防や対処法の指導が必要である。

文献

- 1) Karakousis CP: Therapeutic node dissections in malignant melanoma, *Ann Surg Oncol*, 1998; 5: 473-482.(レベル I)
- 2) Pithorecky I, Lee RJ, Proulx G, et al: Risk factors for nodal recurrence after lymphadenectomy for melanoma, *Ann Surg Oncol*, 2001; 8: 109-115.(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: 424-430.(レベル IV)
- 4) Cascinelli N, Bombardieri E, Bufalino R, et al: Sentinel and nonsentinel node status in stage IB and II melanoma patients: two-step prognostic indicators of survival, *J Clin Oncol*, 2006; 24: 4464-4471.(レベル IV)
- 5) Lee JH, Essner R, Torisu-Itakura H, et al: Factors predictive of tumor-positive nonsentinel lymph nodes after tumor-positive sentinel lymph node dissection for melanoma, *J Clin Oncol*, 2004; 22: 3677-3684.(レベル IV)
- 6) 清原祥夫, 吉川周佐, 藤原規広ほか: 皮膚悪性腫瘍における Sentinel Node Navigation Surgery, 癌と化療, 2005; 32: 1191-1194.(レベル IV)
- 7) Lens MB, Dawes M, Goodacre T, Newton-Bishop JA: Elective lymph node dissection in patients with melanoma: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials, *Arch Surg*, 2002; 137: 458-461.(レベル I)
- 8) Coit DG, Brennan MF: Extent of lymph node dissection in melanoma of the trunk or lower extremity, *Arch Surg*, 1989; 124: 162-166.(レベル IV)

CQ12. メラノーマの in-transit 転移に対してどのような治療が勧められるか

外科的切除

推奨度: C1

推奨文: 完全切除可能な単発あるいは数個の in-transit 転移は外科的切除を考慮してもよい。

インターフェロンβ局注

推奨度: C1

推奨文: インターフェロンβ局注療法を単独あるいは他治療と併用して行うことは考慮してもよい。

温熱四肢灌流 isolated limb perfusion (ILP) あるいは isolated limb infusion (ILI)

推奨度: C1

推奨文: 四肢の in-transit 転移に対する ILP と ILI はその有効性に関する海外からの報告があり本治療を行うことを考慮してもよい。ただし現時点で国内で施行可能な施設はない(2013年12月現在保険適用外)。

解説: メラノーマにおける in-transit 転移の頻度は，全体の 5~10% といわれ，年齢が 50 歳以上，T3 以上，潰瘍の存在，原発が下肢であること，リンパ節転移がリスクファクターとされる。特にリンパ節転移症例については，センチネルリンパ節転移症例では約 10%，臨床的リンパ節転移の場合約 20% で in-transit 転移が生じるとされる。In-transit 転移症例の予後について，5 年生存率は 18~25% とされるが，遠隔転移がなく積極的な治療が行えれば 30~40% で長期生存が得られる可能性もある。

In-transit 転移に対して有効な治療がない現状において，単発あるいは数個の in-transit 転移であればまずは外科的切除を考慮する。この際切除マージンを広くとる意義は乏しく完全切除できればよい。切除検体の病理検査で断端陽性となり再切除が困難な場合には放射線治療も考慮する¹⁾。施設によって予防的あるいは根治的に原発巣から所属リンパ節領域までのリンパ流を考慮した連続的な組織郭清術である subtotal integumentectomy もおこなわれることがあるが²⁾³⁾，その有用性については明確ではない。しかし現状では第一選択は外科的切除であるので，適応を十分検討した上で本法を行うことは考慮してもよい。

In-transit 転移に対するインターフェロンβ局注療

法については、有効性を示した文献はないが、わが国ではメラノーマに対して保険診療として使用可能な数少ない薬物であり、保険認可時の臨床試験においてメラノーマ皮膚転移に対する奏効率は50%であり⁴⁾、現在でも実地医療としてすでに多くの施設で行われている現状を鑑み、インターフェロンβ局注療法を単独、あるいは他治療と併用して行うことは考慮してもよい。

急速に増大する場合または多発する四肢のin-transit転移には、薬物を使用した四肢温熱灌流を行う方法もある。直接患側四肢の動静脈へカニューレーションを行い、体外循環装置に接続し灌流するisolated limb perfusion (ILP)とILPに比べて侵襲が少ないisolated limb infusion (ILI)がある。ILPは人工心肺装置を使用しなければならず、侵襲の大きな方法であるが、海外からはその有効性についてシステマティックレビューが報告されている⁵⁾。後者のILIは特に下肢に対して対側(健側)の大腿動静脈よりカテーテルを入れてポンピングで灌流する方法であり、ILPに比べ低侵襲かつ主にmelphalanを用いることにより奏効率90%以上(完全奏効率60~70%)という高い局所制御率が報告されている⁶⁾。しかし本邦ではこれらの治療はこれまでほとんど行われていない。その他放射線治療やイミキモド、CO₂レーザー治療、全身化学療法なども治療の選択肢として報告されているが現時点で評価は困難である。

文献

- 1) Hayes AJ, Clark MA, Harries M, Thomas JM: Management of in-transit metastases from cutaneous malignant melanoma, *Br J Surg*, 2004; 91: 673-682.(レベルIV)
- 2) 加口敦士, 石原 剛, 増口信一, 伊方敏勝, 影下登志郎: Subtotal integumentectomyを行った悪性黒色腫19例, *Skin Cancer*, 2006; 21: 53-57.(レベルV)
- 3) 藤澤康弘, 中村泰大, 石塚洋典ほか: Subtotal integumentectomyを施行したin-transit転移を有する悪性黒色腫の4例, *Skin Cancer*, 2009; 24: 272-277.(レベルV)
- 4) 石原和之: Human Fibroblast Interferon (HuIFN-β)による皮膚悪性腫瘍に対する臨床研究, 日本癌治療学会, 1983; 18: 41-53.(レベルIV)
- 5) Lens MB, Dawes M: Isolated limb perfusion with melphalan in the treatment of malignant melanoma of the extremities: a systematic review of randomised controlled trials, *Lancet Oncol*, 2003; 4: 359-364.(レベルI)
- 6) Thompson JF, Kam PC: Isolated limb infusion for melanoma: a simple but effective alternative to isolated limb perfusion, *J Surg Oncol*, 2004; 88: 1-3.(レベルIV)

CQ13. メラノーマの所属リンパ節郭清後に術後放射線療法を行うことは勧められるか

推奨度: C1

推奨文: 所属リンパ節郭清後の放射線療法を一律に行うことは推奨されないが、不完全切除例などでは術後放射線療法を行うことを考慮してもよい。

解説: 複数のランダム化比較試験において予防的所属リンパ節郭清は生命予後改善につながらないことが示されているが、臨床的リンパ節転移例においては郭清術を含む根治的手術を行うことでおよそ1/3の症例で長期生存が得られることが示されている。制御不能のリンパ節再発は出血、感染、疼痛、四肢の浮腫などを伴い生活の質を低下させるため、再発の危険性が高い症例においては所属リンパ節領域に対する積極的な介入が検討されている^{1)~3)}。

所属リンパ節郭清術後の同部位からの再発危険因子としては被膜外浸潤、多発リンパ節転移、大きなリンパ節転移(3 cm以上)、頸部リンパ節転移、耳下腺浸潤、再発例、センチネルリンパ節生検陽性で十分な郭清が施行されなかった症例などが挙げられる^{1)~6)}。術後照射の意義を検討した複数の後ろ向き研究と二つの第II相試験で再発率の低下と安全性に関する報告がなされている一方、術後照射が再発率低下につながらないとする報告もある^{1)~5)7)}。現在、これらの高リスク因子を有する症例全てに術後照射を行うべきかに関しての統一した見解はないが、十分な郭清が行えなかった症例、多発リンパ節転移や被膜外進展をきたした病期IIICの症例には郭清術後の放射線療法を検討すべきである。ただし、ランダム化比較試験で郭清術後の放射線療法が生存率の向上に寄与することが示されたことはなく、Trans Tasman Radiation Oncology Group; TROG 02.01の結果が待たれる。

また、手術後の原発巣周囲からの再発の可能性が高い症例としては、神経向性の線維化型(desmoplastic neurotropic type)、腫瘍の厚さが4 mmを超えるもの、リンパ節転移例、潰瘍や衛星病巣の存在、四肢遠位側や頭頸部原発、切除断端が不十分な症例(特に, lentigo maligna melanoma)などが挙げられ、術後照射を行うかは症例ごとに皮膚悪性腫瘍専門医と放射線治療医、病理医の慎重な議論の中で検討されるべきである。

術後照射のスケジュールに関しては、一回線量を3~4 Gy以上に上げ分割回数を減らした寡分割照射法が優れているとする報告もあるが、一定の見解は得ら

れていない²⁾⁸⁾。これまでの報告では48 Gy/20分割/4週間、50 Gy/21分割/4.2週間、30 Gy/5~6分割/2.5~3週間など比較的1回線量を高めた照射スケジュールが用いられてきたが、1回線量を高めることで遅発性有害事象が増加する可能性があるため、照射部位や範囲を考慮して50~60 Gy/25~30分割/5~6週間の通常照射法を行うことが勧められる⁹⁾。

また、頭頸部原発例や会陰部原発例などで十分な切除断端が確保できないと判断される場合や高齢者で手術困難な場合などごく限られた状況においては根治的放射線療法が試みられることもある¹⁰⁾¹¹⁾。

文献

- 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: 310-314.(レベル IV)
- Ang KK, Peters LJ, Weber RS, et al: Postoperative radiotherapy for cutaneous melanoma of the head and neck region. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1994; 30: 795-798.(レベル III)
- Moncrieff MD, Martin R, O'Brien CJ, et al: Adjuvant postoperative radiotherapy to the cervical lymph nodes in cutaneous melanoma: is there any benefit for high-risk patients? *Ann Surg Oncol*, 2008; 15: 3022-3027.(レベル IV)
- Temam S, Mamelle G, Marandas P, et al: Postoperative radiotherapy for primary mucosal melanoma of the head and neck. *Cancer*, 2005; 103: 313-319.(レベル IV)
- Ballo MT, Bonnen MD, Garden AS, et al: Adjuvant irradiation for cervical lymph node metastases from melanoma. *Cancer*, 2003; 97: 1789-1796.(レベル IV)
- Dummer R, Hauschild A, Guggenheim M, et al: Melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2010; 21 (Suppl 5): v194-197.(レベル I)
- Burmeister BH, Mark Smithers B, Burmeister E, et al: A prospective phase II study of adjuvant postoperative radiation therapy following nodal surgery in malignant melanoma-Trans Tasman Radiation Oncology Group (TROG) Study 96.06. *Radiother Oncol*, 2006; 81: 136-142.(レベル IV)
- Guadagnolo BA, Zagars GK: Adjuvant radiation therapy for high-risk nodal metastases from cutaneous melanoma. *Lancet Oncol*, 2009; 10: 409-416.(レベル I)
- Testori A, Rutkowski P, Marsden J, et al: Surgery and radiotherapy in the treatment of cutaneous melanoma. *Ann Oncol*, 2009; 20 (Suppl 6): vi22-29.(レベル I)
- Krengli M, Masini L, Kaanders JH, et al: Radiotherapy in the treatment of mucosal melanoma of the upper aerodigestive tract: analysis of 74 cases. *A Rare Cancer Network study*, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006; 65: 751-759.(レベル IV)
- Garbe C, Peris K, Hauschild A, et al: Diagnosis and treatment of melanoma: European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer*, 2010; 46: 270-283.(レベル I)

CQ14. 手術で完全切除が得られたメラノーマ患者に対して術後補助療法は勧められるか

推奨度：C1~C2

推奨文：生命予後の改善が証明された副作用に見合う術後補助療法は存在しないため、全患者に画一的に行うことは勧められない。本邦ではDAVFERON療法やフェロン療法が頻用されてきたが、実施の根拠は乏しいため見込まれる有益性と副作用を十分説明した上で個々の患者毎に適応が決められるべきである。

解説：厚い原発巣やリンパ節転移を有する例では、適切な手術療法にもかかわらず半数近くに再発がみられることから、有効な術後補助療法の確立が望まれる。しかしながら、これまで化学療法¹⁾、インターフェロン^{2)~12)}、ワクチン療法¹³⁾¹⁴⁾など数多くのがん薬物療法が再発予防目的に評価されてきたものの、いまだに有効で確実な術後補助療法は見出されていない。

欧米では、高用量のインターフェロンアルファ(IFN-α)が、経過観察群とのランダム化比較試験(RCT)で統計学的有意差をもって無再発生存期間(RFS)と全生存期間(OS)を延長したことから、米国FDAの承認を得ている²⁾。しかし、その後のRCT³⁾⁴⁾やシステマティックレビューでは軽微なOSの延長が示されたものの⁵⁾、かなりの毒性を有することから広くは受け入れられていない。毒性を軽減した低用量IFN^{6)~9)}、中用量IFN¹⁰⁾¹¹⁾、半減期の長いpegylated IFN¹²⁾などが検討され、pegylated IFNは2011年3月に米国FDAの承認を得たものの、これらはRFSを延長することはあってもOSの延長は証明されていない。現在cytotoxic T lymphocyte antigen-4 (CTLA-4)に対するモノクローナル抗体製剤であるipilimumab、BRAF阻害剤であるvemurafenib、BRAF阻害剤のdabrafenibとMEK阻害剤のtrametinibによる併用療法、などの第III相RCTが進行中であり結果が待たれる。

本邦では、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DAVFERON療法や、IFN-βの局注のみを行うフェロン療法がこれまで頻用されてきた。UICC(1997)病

期 III において、DAV のみ投与された歴史対照に対し DAVFeron 療法群で 5 年生存率の有意な改善がみられたことが実施の根拠であるが¹⁵⁾、近年の後ろ向き研究では生命予後の有意な改善は示されず^{16)~18)}、RCT も行われていないため、今後も継続して行われるためには効果と安全性を客観的に評価したエビデンスの構築が望まれる。

以上よりメラノーマに対する術後補助療法として、IA 期では適切な手術療法のみでほぼ治癒が得られるため経過観察が勧められ、その他の病期では生命予後の改善が確証された治療法は存在しないため経過観察もしくは臨床試験が勧められる。尚、推奨度は本委員会でも意見が分かれたため C1~C2 とした。

文献

- Veronesi U, Adamus J, Aubert C, Bajetta E, Beretta G, Bonadonna G, et al: A randomized trial of adjuvant chemotherapy and immunotherapy in cutaneous melanoma, *N Engl J Med*, 1982; 307: 913-916. (レベル II)
- Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, Smith TJ, Borden EC, Blum RH: Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684, *J Clin Oncol*, 1996; 14: 7-17. (レベル II)
- Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK, Richards J, Flaherty LE, Ernstoff MS, et al: High- and low-dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma: first analysis of intergroup trial E1690/S9111/C9190, *J Clin Oncol*, 2000; 18: 2444-2458. (レベル II)
- Kirkwood JM, Manola J, Ibrahim J, Sondak V, Ernstoff MS, Rao U: A pooled analysis of eastern cooperative oncology group and intergroup trials of adjuvant high-dose interferon for melanoma, *Clin Cancer Res*, 2004; 10: 1670-1677. (レベル II)
- Mocellin S, Lens MB, Pasquali S, Chiarion Sileni V: Interferon alpha for the adjuvant treatment of cutaneous melanoma (Review), *The Cochrane Library*, 2013; Issue 6. (レベル I)
- Cascinelli N, Belli F, MacKie RM, Santinami M, Bufalino R, Morabito A: Effect of long-term adjuvant therapy with interferon alpha-2a in patients with regional node metastases from cutaneous melanoma: a randomised trial, *Lancet*, 2001; 358: 866-869. (レベル II)
- Grob JJ, Dreno B, de la Salmoniere P, Delaunay M, Cupissol D, Guillot B, et al: Randomised trial of interferon alpha-2a as adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1.5 mm without clinically detectable node metastases. French Cooperative Group on Melanoma, *Lancet*, 1998; 351: 1905-1910. (レベル II)
- Pehamberger H, Soyer HP, Steiner A, Kofler R, Binder M, Mischer P, 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)
- Hancock BW, Wheatley K, Harris S, Ives N, Harrison G, Horsman JM, et al: Adjuvant interferon in high-risk melanoma: the AIM HIGH Study—United Kingdom Coordinating Committee on Cancer Research randomized study of adjuvant low-dose extended-duration interferon Alfa-2a in high-risk resected malignant melanoma, *J Clin Oncol*, 2004; 22: 53-61. (レベル II)
- Eggermont AM, Suci S, MacKie R, Ruka W, Testori A, Kruit W, et al: Post-surgery adjuvant therapy with intermediate doses of interferon alfa 2b versus observation in patients with stage IIb/III melanoma (EORTC 18952): randomised controlled trial, *Lancet*, 2005; 366: 1189-1196. (レベル II)
- Hansson J, Aamdal S, Bastholt L, Brandberg Y, Hernberg M, Nilsson B, et al: Two different durations of adjuvant therapy with intermediate-dose interferon alfa-2b in patients with high-risk melanoma (Nordic IFN trial): a randomised phase 3 trial, *Lancet Oncol*, 2011; 12: 144-152. (レベル II)
- Eggermont AM, Suci S, Santinami M, Testori A, Kruit WH, Marsden J, et al: Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation alone in resected stage III melanoma: final results of EORTC 18991, a randomised phase III trial, *Lancet*, 2008; 372: 117-126. (レベル II)
- Sondak VK, Liu PY, Tuthill RJ, Kempf RA, Unger JM, Sosman JA, et al: Adjuvant immunotherapy of resected, intermediate-thickness, node-negative melanoma with an allogeneic tumor vaccine: overall results of a randomized trial of the Southwest Oncology Group, *J Clin Oncol*, 2002; 20: 2058-2066. (レベル II)
- Hersey P, Coates AS, McCarthy WH, Thompson JF, Sillar RW, McLeod R, et al: Adjuvant immunotherapy of patients with high-risk melanoma using vaccinia viral lysates of melanoma: results of a randomized trial, *J Clin Oncol*, 2002; 20: 4181-4190. (レベル II)
- 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)
- 藤澤康弘, 大塚藤男: 日本皮膚悪性腫瘍学会皮膚癌予後統計調査委員会悪性黒色腫全国追跡調査グループ: 術後補助療法 (DAVFeron, フェロン療法, フェロン維持療法) は悪性黒色腫ステージ II・III 患者の予後を改善するか 831 例の解析, *日本皮膚科学会雑誌*, 2012; 122: 2305-2311. (レベル IV)
- 並川健二郎, 堤田 新, 山崎直也: 「術後補助療法 (DAVFeron, フェロン療法, フェロン維持療法) は悪性黒色腫ステージ II・III 患者の予後を改善するか 831 例の解析」への質問, *日本皮膚科学会雑誌*, 2013; 123: 155. (レベル VI)
- Matsumoto T, Yokota K, Sawada M, Sakakibara A,

Shibata S, Yasue S, et al: Postoperative DAV-IFN-beta therapy does not improve survival rates of stage II and stage III melanoma patients significantly, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2013; 27: 1514-1520.(レベル IV)

CQ15. メラノーマの遠隔転移巣に対して外科的切除は勧められるか

推奨度：B

推奨文：遠隔転移が単発で完全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ので勧められる。

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⁾。このような患者に対して、他に有効な治療法がない現在、遠隔転移の広がりが限定されていれば、QOLの改善と生存期間の延長をもたらす可能性があるため外科的切除を行うことがNCCN (National Comprehensive Cancer Network) ガイドラインなどでも推奨されている。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)~17)}。しかし転移巣が局限し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ことも考えられる。

遠隔転移巣の切除によって臨床効果が期待できるのは、完全切除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、あるいは転移が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するか、化学療法等の治療をおこない病変の変化を確認し、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り、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%というデータがある。切除の際は、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、上述の予後良好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)}。本邦においても遠隔転移部位が肺のみで、完全切除が可能である症例においては、転移巣の数が4個未満で、転移が出現するまでの無病期間が12カ月以上であれば、両側の肺転移に対しても積極的に手術を施行すべきとの報告がある⁹⁾。よって完全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、完全切除可能なことが予後因子となるというデータがあり、脳転移切除により約80%で症状緩和効果が得られる¹⁰⁾¹¹⁾。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。消化器転移については、他に転移がない等の条件が揃った患者に完全切除が行えれば、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^{12)~14)}。

以上解説で引用した文献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: 961-966, 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: 413-417.(レベル IV)
- 4) Meyer T, Merkel S, Goehl J, et al: Surgical therapy for distant metastases of malignant melanoma, *Cancer*, 2000; 89: 1983-1991.(レベル IV)
- 5) Karakousis CP, Velez A, Driscoll DL, et al: Metastectomy 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: 206-211.(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: 204-210.(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: 569-572.(レベル IV)
 - 9) 西澤 綾, 山崎直也, 山本明史, 岩田浩明, 高橋 聡, 石原一之: 悪性黒色腫の肺転移に対する外科療法の有用性, 日皮会誌, 2006; 116: 1187-1193.(レベル IV)
 - 10) 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)
 - 11) 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: 552-558.(レベル IV)
 - 12) Ollila DW, Essner R, Wanek LA, et al: Surgical resection for melanoma metastatic to the gastrointestinal tract, *Arch Surg*, 1996; 131: 975-979, 9-80.(レベル IV)
 - 13) Agrawal S, Yao TJ, Coit DG: Surgery for melanoma metastatic to the gastrointestinal tract, *Ann Surg Oncol*, 1999; 6: 336-344.(レベル IV)
 - 14) Ricaniadis N, Konstadoulakis MM, Walsh D, et al: Gastrointestinal metastases from malignant melanoma, *Surg Oncol*, 1995; 4: 105-110.(レベル IV)
 - 15) 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: 950-955.(レベル IV)
 - 16) 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: 633-639.(レベル IV)
 - 17) 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)

CQ16. メラノーマの肝転移に対し、肝動脈化学療法あるいは肝動脈化学塞栓療法は勧められるか

推奨度: 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、肝転移に対する肝動脈化学療法あるいは肝動脈化学塞栓療法は症状緩和に有益なので実施を考慮してもよい。

解説: メラノーマの肝転移に対する肝動脈化学療法あるいは化学塞栓療法の奏効率は20%~70%であり、奏効期間中央値は数か月から1年程度、生存期間中央値は数ヶ月~2年程度と報告されている^{1)~13)}。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か月程度であるので、適用症例を選択すれば、肝動脈化

学療法あるいは化学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¹⁴⁾。ただし、本療法の適用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¹⁵⁾。肝動脈化学療法や化学塞栓療法の操作は侵襲を伴うが、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。

肝動脈化学療法あるいは化学塞栓療法が適用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用となる。これらの条件を満たすのは主に眼球原発のメラノーマの場合であり¹⁶⁾、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、転移巣が限局している例では、外科切除も考慮する必要がある。

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)10)~13)}。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: 290-297.(レベル I)
- 2) Bedikian AY, Legha SS, Mavligit G, Carrasco CH, Khorana S, Plager C, 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: 1665-1670.(レベル IV)
- 3) Mavligit GM, Charnsangavej C, Carrasco CH, Patt YZ, Benjamin RS, Wallace S: Regression of ocular melanoma metastatic to the liver after hepatic arterial chemoembolization with cisplatin and polyvinyl sponge, *JAMA*, 1988; 260: 974-976.(レベル IV)
- 4) Leyvraz S, Spataro V, Bauer J, Pampallona S, Salmon R, Dorval T, et al: Treatment of ocular melanoma metastatic to the liver by hepatic arterial chemotherapy, *J Clin Oncol*, 1997; 15: 2589-2595.(レベル IV)
- 5) Becker JC, Terheyden P, Kampgen E, Wagner S, Neumann C, Schadendorf D, et al: Treatment of disseminated ocular melanoma with sequential fotemustine, interferon alpha, and interleukin 2, *Br J Cancer*, 2002; 87: 840-845.(レベル III)
- 6) Patel K, Sullivan K, Berd D, Mastrangelo MJ, Shields CL, Shields JA, 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, Davitti B, Cavazzini G, Rabbi C, et al: Intra-arterial hepatic carboplatin-based chemotherapy for ocular melanoma metastatic to the liver. Report of a phase II study, *Tumori*, 1994; 80: 37-39.(レベル V)
 - 8) Melichar B, Dvorak J, Jandik P, Touskova M, Solichova D, Megancova J, et al: Intraarterial chemotherapy of malignant melanoma metastatic to the liver, *Hepatogastroenterology*, 2001; 48: 1711-1715.(レベル V)
 - 9) 藤沢康弘, 山崎直也, 山本明史: [解説/特集]. 【皮膚悪性腫瘍治療最前線】メラノーマ肝転移の TAE 療法, *Derma*, 2003; 77: 38-43.(レベル IV)
 - 10) Sharma KV, Gould JE, Harbour JW, Linette GP, Pilgram TK, Dayani PN, et al: Hepatic arterial chemoembolization for management of metastatic melanoma, *AJR Am J Roentgenol*, 2008; 190: 99-104.(レベル IV)
 - 11) Dayani PN, Gould JE, Brown DB, Sharma KV, Linette GP, Harbour JW: Hepatic metastasis from uveal melanoma: angiographic pattern predictive of survival after hepatic arterial chemoembolization, *Arch Ophthalmol*, 2009; 127: 628-632.(レベル IV)
 - 12) Schuster R, Lindner M, Wacker F, Krossin M, Bechrakis N, Foerster MH, et al: Transarterial chemoembolization of liver metastases from uveal melanoma after failure of systemic therapy: toxicity and outcome, *Melanoma Res*, 2010; 20: 191-196.(レベル IV)
 - 13) Gupta S, Bedikian AY, Ahrar J, Ensor J, Ahrar K, Madoff DC, et al: Hepatic artery chemoembolization in patients with ocular melanoma metastatic to the liver: response, survival, and prognostic factors, *Am J Clin Oncol*, 2010; 33: 474-480.(レベル IV)
 - 14) Manola J, Atkins M, Ibrahim J, Kirkwood J: Prognostic factors in metastatic melanoma: a pooled analysis of Eastern Cooperative Oncology Group trials, *J Clin Oncol*, 2000; 18: 3782-3793.(レベル II)
 - 15) Eton O, Legha SS, Moon TE, Buzaid AC, Papadopoulos NE, Plager C, et al: Prognostic factors for survival of patients treated systemically for disseminated melanoma, *J Clin Oncol*, 1998; 16: 1103-1111.(レベル II)
 - 16) Rietschel P, Panageas KS, Hanlon C, Patel A, Abramson DH, Chapman PB: Variates of survival in metastatic uveal melanoma, *J Clin Oncol*, 2005; 23: 8076-8080.(レベル IV)

CQ17. 遠隔転移を有するメラノーマ患者に対して症状緩和を目的に放射線療法を実施することは勧められるか

遠隔転移（脳転移以外）に対する放射線治療

推奨度：B

推奨文：遠隔転移を有するメラノーマ患者に対し放

射線療法を行うことで半数以上の症例で症状緩和効果が得られるため勧められる。

脳転移に対する放射線治療

推奨度：B

推奨文：全脳照射が頻用されるが転移個数が少なく全身状態良好な症例では定位照射が勧められる

解説：これまでメラノーマは放射線感受性が低いと考えられてきたが、緩和的放射線療法を行うことで再発・転移病巣に伴う症状の約半数が緩和されることが示されている^{1)~4)}。皮膚病変やリンパ節転移、内臓転移に対する放射線療法により部分寛解以上の腫瘍縮小効果が約6割の症例で得られることが示されており、特に1回線量を4 Gy以上に高めた照射スケジュールで良好とされる^{3)~6)}。しかし、周囲臓器の耐容線量を考慮し照射スケジュールを決定することが重要である。放射線生物学的にはメラノーマは遅発反応組織に分類され、放射線療法後の縮小が他癌腫に比べ遅く症状の緊急性なども考慮した治療方針の決定が必要である³⁾。転移または再発の618病変に対し放射線療法を行い49%に完全寛解が得られ、その病巣の多くは長期にわたり再増悪することなく経過したとの報告もある⁷⁾。

一方、骨転移や脳転移例では照射スケジュールによる治療効果はあまり影響されないことが示されている⁸⁾⁹⁾。特に有痛性骨転移に対しては、8 Gy 1回照射と30 Gy/10分割/2週間の照射スケジュールによる違いはなく、約7割の症例で症状緩和効果が得られる。多発性脳転移に対しては、本邦では全脳照射として30 Gy/10分割/2週間のスケジュールが頻用され、約半数の症例で疼痛の改善や運動神経障害の改善が得られる⁵⁾¹⁰⁾¹¹⁾。

単発の脳転移に対しては手術や定位照射と全脳照射の併用療法が用いられ比較的良好な成績が得られている^{5)9)~14)}。特に、若年者で、頭蓋外病変がなく、初回治療から転移出現までの期間が長い症例においては長期生存が期待され積極的な介入が行われる¹¹⁾。

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: 429-432.(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: 1837-1839.(レベル II)
- 3) Seegenschmiedt MH, Keilholz L, Altendorf-Hofmann A, et al: Palliative radiotherapy for recurrent 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: 607-618.(レベル IV)
 - 4) Corry J, Smith JG, Bishop M, Ainslie J: Nodal radiation therapy for metastatic melanoma, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999; 44: 1065-1069.(レベル IV)
 - 5) Ewend MG, Carey LA, Brem H: Treatment of melanoma metastases in the brain, *Semin Surg Oncol*, 1996; 12: 429-435.(レベル I)
 - 6) Katz HR: The results of different fractionation schemes in the palliative irradiation of metastatic melanoma, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1981; 7: 907-911.(レベル IV)
 - 7) Overgaard J: The role of radiotherapy in recurrent and metastatic malignant melanoma: a clinical radiobiological study, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1986; 12: 867-872.(レベル IV)
 - 8) Konefal JB, Emami B, Pilepich MV: Analysis of dose fractionation in the palliation of metastases from malignant melanoma, *Cancer*, 1988; 61: 243-246.(レベル IV)
 - 9) 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: 859-864.(レベル IV)
 - 10) 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: 1485-1489.(レベル II)
 - 11) Fife KM, Colman MH, Stevens GN, et al: Determinants of outcome in melanoma patients with cerebral metastases, *J Clin Oncol*, 2004; 22: 1293-1300.(レベル IV)
 - 12) 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: 581-589.(レベル IV)
 - 13) 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: 552-558.(レベル IV)
 - 14) Hagen NA, Cirrincione C, Thaler HT, DeAngelis LM: The role of radiation therapy following resection of single brain metastasis from melanoma, *Neurology*, 1990; 40: 158-160.(レベル IV)

CQ18. 切除不能な遠隔転移を有するメラノーマ患者に対して従来のがん薬物療法は勧められるか

推奨度：C1

推奨文：ダカルバジン（DTIC）単独療法の実施を

考慮してもよいが、生命予後の改善は証明されていない。

解説：進行期メラノーマ患者に対するがん薬物療法として、DTICは最も頻用されてきた標準的薬剤であるが、その奏効率は10～20%、完全奏効率は5%、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、これまで様々ながん薬物療法が単剤あるいは多剤併用で試みられてきた。

単剤では、temozolomide³⁾、carmustine (BCNU)、fotemustine⁴⁾、cisplatin (CDDP)、carboplatin (CBDCA)、vinblastine (VLB)、vindesine、paclitaxel (PTX)、docetaxel、高用量 interleukin-2 (IL-2)⁵⁾、interferon- α (IFN- α)⁶⁾などが用いられた。多剤併用化学療法ではBOLD療法 (bleomycin, vincristine, lomustine, DTIC)⁷⁾、CVD療法 (CDDP + VLB + DTIC)⁸⁾、DTIC + tamoxifen⁹⁾、本邦でのDAC-Tam療法に相当するDartmouth regimen (DTIC + BCNU + CDDP + tamoxifen)¹⁰⁾、PTX + CBDCA¹¹⁾などが用いられた。化学療法剤とIL-2やIFN- α を組み合わせる生物化学療法では、同時併用療法として、DTIC + IFN- α + tamoxifen¹²⁾、CVD療法 + IL-2 + IFN α ¹³⁾などが、連続的併用療法として、DTIC + CDDP + tamoxifenに引き続いてIL-2とIFN- α を投与する方法¹⁴⁾、CVD療法に引き続いてIL-2とIFN- α を投与する方法¹⁵⁾、などが用いられた。

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。近年のメタアナリシスでも、化学療法や生物化学療法による生命予後の改善を示すエビデンスは得られなかったと報告されている¹⁵⁾¹⁶⁾。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、これまでDTIC単剤がメラノーマのがん薬物療法の基準となってきたが、その有益性は満足できるものではなく、DTICに勝る有益性をもつ治療薬の導入が望まれる。

文献

- 1) Hill GJ 2nd, 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: 1299-1305.(レベル IV)

- 2) Eigentler TK, Caroli UM, Radny P, Garbe C: Palliative therapy of disseminated malignant melanoma: a systematic review of 41 randomised clinical trials, *Lancet Oncol*, 2003; 4: 748–759. (レベル I)
- 3) Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, Fierlbeck G, Tilgen W, Seiter S, et al: Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma, *J Clin Oncol*, 2000; 18: 158–166. (レベル II)
- 4) Avril MF, Aamdal S, Grob JJ, Hauschild A, Mohr P, Bonerandi JJ, et al: Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: a phase III study, *J Clin Oncol*, 2004; 22: 1118–1125. (レベル II)
- 5) Atkins MB, Kunkel L, Sznol M, Rosenberg SA: High-dose recombinant interleukin-2 therapy in patients with metastatic melanoma: long-term survival update, *Cancer J Sci Am*, 2000; 6 (Suppl 1): S11–14. (レベル IV)
- 6) Dummer R, Garbe C, Thompson JA, Eggermont AM, Yoo K, Maier T, et al: Randomized dose-escalation study evaluating peginterferon alfa-2a in patients with metastatic malignant melanoma, *J Clin Oncol*, 2006; 24: 1188–1194. (レベル II)
- 7) Vuoristo MS, Hahka-Kemppinen M, Parvinen LM, Pyrhonen S, Seppa H, Korpela M, 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: 291–296. (レベル II)
- 8) Legha SS, Ring S, Papadopoulos N, Plager C, Chawla S, Benjamin R: A prospective evaluation of a triple-drug regimen containing cisplatin, vinblastine, and dacarbazine (CVD) for metastatic melanoma, *Cancer*, 1989; 64: 2024–2029. (レベル IV)
- 9) Cocconi G, Bella M, Calabresi F, Tonato M, Canaletti R, Boni C, et al: Treatment of metastatic malignant melanoma with dacarbazine plus tamoxifen, *N Engl J Med*, 1992; 327: 516–523. (レベル II)
- 10) Chapman PB, Einhorn LH, Meyers ML, Saxman S, Destro AN, Panageas KS, et al: Phase III multicenter randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma, *J Clin Oncol*, 1999; 17: 2745–2751. (レベル II)
- 11) Rao RD, Holtan SG, Ingle JN, Croghan GA, Kottschade LA, Creagan ET, et al: Combination of paclitaxel and carboplatin as second-line therapy for patients with metastatic melanoma, *Cancer*, 2006; 106: 375–382. (レベル IV)
- 12) Falkson CI, Ibrahim J, Kirkwood JM, Coates AS, Atkins MB, Blum RH: 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: 1743–1751. (レベル II)
- 13) Atkins MB, Hsu J, Lee S, Cohen GI, Flaherty LE, Sosman JA, et al: Phase III trial comparing concurrent biochemotherapy with cisplatin, vinblastine, dacarbazine, interleukin-2, and interferon alfa-2b with cisplatin, vinblastine, and dacarbazine alone in patients with metastatic malignant melanoma (E3695): a trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group, *J Clin Oncol*, 2008; 26: 5748–5754. (レベル II)
- 14) Rosenberg SA, Yang JC, Schwartzentruber DJ, Hwu P, Marincola FM, Topalian SL, 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: 968–975. (レベル II)
- 15) Eton O, Legha SS, Bedikian AY, Lee JJ, Buzaid AC, Hodges C, et al: Sequential biochemotherapy versus chemotherapy for metastatic melanoma: results from a phase III randomized trial, *J Clin Oncol*, 2002; 20: 2045–2052. (レベル II)
- 16) Crosby T, Fish R, Coles B, et al: Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma, *Cochrane Database Syst Rev*, 2009; Issue 3. (レベル I)
- 17) Sasse AD, Sasse EC, Clark LGO, et al: Chemoimmunotherapy versus chemotherapy for metastatic malignant melanoma, *Cochrane Database Syst Rev*, 2009; Issue 1. (レベル I)

CQ19. 切除不能な遠隔転移巣を有するメラノーマ患者に対して分子標的薬をはじめとした新規の治療法の臨床試験は勧められるか

推奨度：B

推奨文：新規の治療法の中には生命予後の改善が証明された有望な薬物療法も存在するため、臨床試験として行われる場合に限り勧められる。

解説：近年の分子生物学の発展により癌の免疫逃避や発生・増殖に関わる分子の解明が進み、これらを標的とした薬剤の臨床試験が急速に進められている。

癌の免疫逃避機構に関わる cytotoxic T lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) や programmed death ligand 1 (PD-L1)/PD-1 経路を標的とした治療では、CTLA-4 に対する完全ヒト型モノクローナル抗体である ipilimumab が史上初めて第 III 相ランダム化比較試験 (RCT) で進行期メラノーマにおける生命予後改善効果を証明したため注目された。DTIC を含む前治療不応例に対し gp100 vs ipilimumab (3 mg/kg) vs ipilimumab + gp100 の 3 群による第 III 相 RCT が行われ、gp100 投与群に対し ipilimumab 投与群において統計学的有意差をもって全生存期間 (OS) の延長が示され

た¹⁾。その後前治療歴のない症例を対象としたDTIC ± ipilimumab (10 mg/kg) の第 III 相 RCT も終了し、ipilimumab 併用群において統計学的有意差をもって OS の延長が示された²⁾。これらの結果を受け ipilimumab (3 mg/kg) は 2011 年 3 月に米国 FDA に承認されている。抗 PD-1 抗体は、単剤のほか ipilimumab との併用でも開発が進められている。

メラノーマの発生・増殖に関わる分子には多くの報告があるが、現在のところ BRAF・MEK・KIT を標的とした阻害剤の臨床試験が活発に進められている。BRAF を含むマルチキナーゼ阻害剤である sorafenib では、DTIC ± sorafenib の第 II 相 RCT³⁾ や carboplatin + paclitaxel (PTX) ± sorafenib の第 III 相 RCT⁴⁾⁵⁾ が実施されたが、いずれも生命予後に対する sorafenib の上乘せ効果は示されなかった。経口の V600E 変異 BRAF キナーゼ阻害剤である vemurafenib は、第 I 相試験で BRAFV600E 変異を有する悪性黒色腫に約 8 割の奏効率を示して注目された⁶⁾。その後の DTIC vs vemurafenib の第 III 相 RCT でも vemurafenib 投与群における生命予後改善効果が示され⁷⁾、2011 年 8 月に米国 FDA に承認されている。同様に BRAF 阻害剤である dabrafenib でも DTIC vs dabrafenib の第 III 相 RCT が行われ、dabrafenib 投与群における生命予後改善効果が示された⁸⁾。MEK 阻害剤である trametinib では、DTIC あるいは PTX による化学療法 vs trametinib の第 III 相 RCT が行われ、trametinib 投与群における生命予後改善効果が示された⁹⁾。現在 dabrafenib と trametinib の併用による臨床試験が進められている。KIT 阻害剤である imatinib では、KIT 遺伝子変異や増幅の有無を参加条件とせずに実施した第 II 相試験では明らかな臨床効果は得られなかったもの^{10)~12)}、KIT 遺伝子変異を有する症例での奏効例¹²⁾ や KIT 遺伝子変異や増幅を参加条件とした第 II 相試験における一定の臨床効果が示されている^{13)~15)}。

以上のように、これまで有効な手段が存在しなかったメラノーマの薬物療法は大きな進化を遂げつつあり、今後も新規薬剤や有効な併用療法の開発に期待がかかる。

文献

1) Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al: Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma, *N Engl J Med*,

2010; 363: 711-723.(レベル II)
 2) Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, M D JW, Garbe C, et al: Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma, *N Engl J Med*, 2011; 364: 2517-2526.(レベル II)
 3) McDermott DF, Sosman JA, Gonzalez R, Hodi FS, Linette GP, Richards J, et al: Double-blind randomized phase II study of the combination of sorafenib and dacarbazine in patients with advanced melanoma: a report from the 11715 Study Group, *J Clin Oncol*, 2008; 26: 2178-2185.(レベル II)
 4) Hauschild A, Agarwala SS, Trefzer U, Hogg D, Robert C, Hersey P, et al: Results of a phase III, randomized, placebo-controlled study of sorafenib in combination with carboplatin and paclitaxel as second-line treatment in patients with unresectable stage III or stage IV melanoma, *J Clin Oncol*, 2009; 27: 2823-2830.(レベル II)
 5) Flaherty KT, Lee SJ, Zhao F, Schuchter LM, Flaherty L, Kefford R, et al: Phase III Trial of Carboplatin and Paclitaxel With or Without Sorafenib in Metastatic Melanoma, *J Clin Oncol*, 2013; 31: 373-379.(レベル II)
 6) Flaherty KT, Puzanov I, Kim KB, Ribas A, McArthur GA, Sosman JA, et al: Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma, *N Engl J Med*, 2010; 363: 809-819.(レベル IV)
 7) Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al: Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation, *N Engl J Med*, 2011; 364: 2507-2516.(レベル II)
 8) Hauschild A, Grob J J, Demidov L V, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, et al: Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial, *Lancet*, 2012; 380: 358-365.(レベル II)
 9) Flaherty K T, Robert C, Hersey P, Nathan P, Garbe C, Milhem M, et al: Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma, *N Engl J Med*, 2012; 367: 107-114.(レベル II)
 10) Ugurel S, Hildenbrand R, Zimpfer A, La Rosee P, Paschka P, Sucker A, et al: Lack of clinical efficacy of imatinib in metastatic melanoma, *Br J Cancer*, 2005; 92: 1398-1405.(レベル IV)
 11) Wyman K, Atkins MB, Prieto V, Eton O, McDermott DF, Hubbard F, et al: Multicenter Phase II trial of high-dose imatinib mesylate in metastatic melanoma: significant toxicity with no clinical efficacy, *Cancer*, 2006; 106: 2005-2011.(レベル IV)
 12) Kim KB, Eton O, Davis DW, Frazier ML, McConkey DJ, Diwan AH, et al: Phase II trial of imatinib mesylate in patients with metastatic melanoma, *Br J Cancer*, 2008; 99: 734-740.(レベル IV)
 13) Carvajal RD, Antonescu CR, Wolchok JD, Chapman PB, Roman RA, Teitcher J, et al: KIT as a therapeutic target in metastatic melanoma, *JAMA*, 2011; 305: 2327-2334.(レベル IV)
 14) Guo J, Si L, Kong Y, Flaherty KT, Xu X, Zhu Y, et al:

Phase II, open-label, single-arm trial of imatinib mesylate in patients with metastatic melanoma harboring c-Kit mutation or amplification, *J Clin Oncol*, 2011; 29: 2904-2909.(レベル IV)

- 15) Hodi FS, Corless CL, Giobbie-Hurder A, Fletcher JA, Zhu M, Marino-Enriquez A, et al: Imatinib for melanomas harboring mutationally activated or amplified KIT arising on mucosal, acral, and chronically sun-damaged skin, *J Clin Oncol*, 2013; 31: 3182-3190.(レベル IV)

CQ20. 手術で病変を全切除できた患者に対して定期的な全身画像検査は勧められるか

病期 0 (in situ)

推奨度：C2

推奨文：定期的な全身画像検査は勧められない。

病期 I から IIB

推奨度：C1

推奨文：定期的な全身画像検査を行うことを考慮してもよいが一律に実施することは勧められない。検査項目と検査間隔については患者ごとに検討を行う。

病期 IIC から III

推奨度：B

推奨文：無症候性のリンパ節転移の評価と遠隔転移を発見する目的で、定期的な全身画像検査を実施することが勧められる。検査項目と検査間隔については患者ごとに検討を行う。

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世界中の各機関が作成した診療ガイドラインにおいてもコンセンサスがえられていない。一般的事実として、メラノーマの再発転移は術後早期に生じることが多く、術後5年を経過するとリスクは下がるものの術後10年を過ぎても再発転移を生じることがある。

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、偽陽性が多く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%、CT23.7%、血液検査1.4%、シンチグラフィ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。

石井ら⁸⁾の日本人を対象とした症例集積研究では、142名の術後患者のうちAJCC/UICC2002分類でstage II, IIIの症例で少なくとも1年に1回CTスキャン、67 Ga シンチグラフィ、PETのいずれかを施行した。初回転移が画像で発見された群(16例)と自覚症状または診察で発見された群(28例)の初回手術からの生存期間の間に有意差はみられなかった(p=0.27)。

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⁹⁾¹⁰⁾、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、定期的な超音波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。

文献

- 1) Francken AB, Bastiaannet E, Hoekstra HJ: Follow-up in patients with localised primary cutaneous melanoma, *Lancet Oncol*, 2005; 6: 608-621.(レベル I)
- 2) Francken AB, Shaw HM, Accortt NA, et al: Detection of first relapse in cutaneous melanoma patients: implications for the formulation of evidence-based follow-up guidelines, *Ann Surg Oncol*, 2007; 14: 1924-1933.(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: 673-680.(レベル I)
- 5) Morton RL, Craig JC, Thompson JF: The role of surveillance chest X-rays in the follow-up of high-risk melanoma patients, *Ann Surg Oncol*, 2009; 16: 571-577.(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: 520-529.(レベル IV)
- 8) 石井貴之, 八田尚人, 藤本晃英, 竹原和彦: 悪性黒色腫患者の術後経過観察: 画像検査の意義についての検討, 日皮会誌, 2008; 118: 397-402.(レベル IV)
- 9) 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)
- 10) Kuvshinoff BW, Kurtz C, Coit DG: Computed tomography in evaluation of patients with stage III melanoma, *Ann Surg Oncol*, 1997; 4: 252-258.(レベル IV)

CQ21. 術後メラノーマ患者に対して再発・転移早期発見のための患者教育を行うことは勧められるか

推奨度: B

推奨文: 術後メラノーマ患者が自分の皮膚に対する定期的自己検査 (self skin examination; SSE) を行うと生存率が改善する可能性があるため、患者教育を行うことは勧められる。

解説: 術後メラノーマ患者に教育を行う第一の目的は再発・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⁾²⁾。

Dalal らはセンチネルリンパ節生検が陰性であった病期 I または II の患者においてフォローアップ中に再発した場合、発見方法の違いによる 1 年生存率は、自己診察による発見: 79%, 医師の診察による発見: 76%, 医師の画像検査による発見: 45%, 患者の自覚症状による発見 26% の順に低下することを報告した²⁾。

Berwick らが SSE の有用性を検討したところ³⁾、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 が原発巣術後メラノーマ患者の死亡を 63% 減少させる可能性を示している。しかしこの研究はバイアスや交絡因子の調整がなされていないため、結果の解釈には注意が必要である。

欧米における SSE は、パートナーの協力も得てひと月に 1 回鏡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り、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触診法を含めた適切な SSE を指導することが望まれる。

文献

- 1) 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: 520-529.(レベル IV)
- 2) Moore Dalal K, Zhou Q, Panageas KS, et al: Methods of detection of first recurrence in patients with stage I/II primary cutaneous melanoma after sentinel lymph node biopsy, *Ann Surg Oncol*, 2008; 15: 2206-2214.(レベル IV)
- 3) 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)

メラノーマ CQ1-CQ21 一覧

CQ		推奨度	推奨文
1. メラノーマの発生予防を目的とした紫外線防御は勧められるか		C1	日本人ではメラノーマの過半数が肢端部に発生し、紫外線の関与は少ないと考えられるが、サンスクリーン剤などで紫外線防御を行うことにより露光部のメラノーマの発生率が減少する傾向はあるため、紫外線防御を考慮してもよい。
2. ほくろ（後天性色素細胞母斑）の数が多く者に対してメラノーマの早期診断を目的とした定期診察は勧められるか		C1	色白でほくろの数が50個以上の場合定期診察を考慮してもよい。
3. 巨大型先天性色素細胞母斑に対してメラノーマの発生予防を目的とした予防的切除は勧められるか		C1	巨大型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く、若年で発生することが多いため、学童期に終了するような予防的切除を考慮してもよい。
4. メラノーマの早期診断を目的としたダーモスコピーの使用は勧められるか		A	ダーモスコピーに習熟した医師が用いればメラノーマの早期診断に役立つので、使用を強く勧める。
5. メラノーマの早期診断を目的とした血清腫瘍マーカー測定は勧められるか		C2	メラノーマの早期診断を目的とした血清腫瘍マーカー測定は勧められない。
6. メラノーマ原発巣における tumor thickness の術前評価のため高周波エコーやMRIの実施は勧められるか	高周波エコー	C1	高周波エコー（20～100MHz）はメラノーマの tumor thickness を比較的正確に予測できるため、その実施を考慮してもよい。
	MRI	C2	MRIでは tumor thickness の測定誤差が生じることがあるため、その実施は勧められない。
7. メラノーマの原発巣に部分生検（incisional biopsy）を行ってもよいか		C1	全切除生検が困難な大きな病変では部分生検を行ってもよい。
8. メラノーマの転移巣検出のための術前画像検査は勧められるか	臨床病期0（in situ）	C2	胸部X線、超音波検査、CT、PETなどを実施することは勧められない。
	臨床病期IからIIB	C1	胸部X線、超音波検査、CT、PETなどを実施することを考慮しても良いが、一律に実施することは勧められない。
	臨床病期IICからIII	B	胸部X線、超音波検査、CT、PETなどを所属リンパ節の位置と遠隔転移のリスクに応じて症例ごとに選択して実施することが勧められる。
9. メラノーマの原発巣は、肉眼的な病巣辺縁から何cm離して切除することが勧められるか	In situ 病変	C1	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3～5mmが考慮される。
	Tumor thickness ≤1.0mm	A	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1cmが強く勧められる。
	Tumor thickness 1.01～2.0mm	A	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1～2cmが強く勧められる。
	Tumor thickness 2.01～4.0mm	A	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2cmが強く勧められる。
	Tumor thickness >4.0mm	B	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2cmが勧められる。
10. 肉眼的（臨床的）リンパ節転移がなくかつ遠隔転移のないメラノーマに対して、センチネルリンパ節生検（sentinel lymph node biopsy；SLNB）は勧められるか	Tumor thickness ≤0.75mm	C2	SLNBを行うことは勧められない。
	Tumor thickness 0.76～1.0mm	C1	厚さ0.76mm以上ではSLNBを考慮してよい。特に潰瘍がある場合、年齢が40歳以下、生検組織の深部断端が陽性、リンパ管浸潤を認める場合、ClarkレベルIV以上、あるいは1個/mm ² 以上の核分裂像のいずれかがさらにあればSLNBを考慮する。
	Tumor thickness 1.01～4.0mm	B	SLNBによりセンチネルリンパ節（sentinel lymph node；SLN）の顕微鏡的転移を早期に発見し、そのリンパ節領域を郭清することによりリンパ節転移のある患者の予後が改善されることから、SLNBを行うことが勧められる。
	Tumor thickness >4.0mm	C1	SLNBを行う意義は明確になっていないが、世界的にも多くの施設で行われている現状から、現時点ではSLNBを考慮してよい。
11. メラノーマの所属リンパ節転移に対してリンパ節郭清術を行うことは勧められるか	肉眼的（臨床的）リンパ節転移を認めるメラノーマ	B	リンパ節郭清術を行うことが勧められる。
	センチネルリンパ節（sentinel lymph node；SLN）転移陽性のメラノーマ	C1	リンパ節郭清術をおこなうことを考慮する。

CQ		推奨度	推奨文
12. メラノーマの in-transit 転移に対してどのような治療が勧められるか	外科的切除	C1	完全切除可能な単発あるいは数個の in-transit 転移は外科的切除を考慮してもよい。
	インターフェロンβ局注	C1	インターフェロンβ局注療法を単独あるいは他治療と併用して行うことは考慮してもよい。
	温熱四肢灌流 isolated limb perfusion (ILP) あるいは isolated limb infusion (ILI)	C1	四肢の in-transit 転移に対する ILP と ILI はその有効性に関する海外からの報告があり本治療を行うことを考慮してもよい。ただし現時点で国内で施行可能な施設はない(2013年12月現在保険適用外)。
13. メラノーマの所属リンパ節郭清後に術後放射線療法を行うことは勧められるか		C1	所属リンパ節郭清後の放射線療法を一律に行うことは推奨されないが、不完全切除例などでは術後放射線療法を行うことを考慮してもよい。
14. 手術で完全切除が得られたメラノーマ患者に対して術後補助療法は勧められるか		C1 ~ C2	生命予後の改善が証明された副作用に見合う術後補助療法は存在しないため、全患者に画一的に行うことは勧められない。本邦では DAVFeron 療法やフェロン療法が頻用されてきたが、実施の根拠は乏しいため見込まれる有益性と副作用を十分説明した上で個々の患者毎に適応が決められるべきである。
15. メラノーマの遠隔転移巣に対して外科的切除は勧められるか		B	遠隔転移が単発で完全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ので勧められる。
16. メラノーマの肝転移に対し、肝動脈化学療法あるいは肝動脈化学塞栓療法は勧められるか		C1	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、肝転移に対する肝動脈化学療法あるいは肝動脈化学塞栓療法は症状緩和に有益なので実施を考慮してもよい。
17. 遠隔転移を有するメラノーマ患者に対して症状緩和を目的に放射線療法を実施することは勧められるか	遠隔転移(脳転移以外)に対する放射線治療	B	遠隔転移を有するメラノーマ患者に対し放射線療法を行うことで半数以上の症例で症状緩和効果が得られるため勧められる。
	脳転移に対する放射線治療	B	全脳照射が頻用されるが転移個数が少なく全身状態良好な症例では定位照射が勧められる。
18. 切除不能な遠隔転移を有するメラノーマ患者に対して従来のがん薬物療法は勧められるか		C1	ダカルバジン(DTIC)単独療法の実施を考慮してもよいが、生命予後の改善は証明されていない。
19. 切除不能な遠隔転移巣を有するメラノーマ患者に対して分子標的薬をはじめとした新規の治療法の臨床試験は勧められるか		B	新規の治療法の中には生命予後の改善が証明された有望な薬物療法も存在するため、臨床試験として行われる場合に限り勧められる。
20. 手術で病変を全切除できた患者に対して定期的な全身画像検査は勧められるか	病期 0 (in situ)	C2	定期的な全身画像検査は勧められない。
	病期 I から II B	C1	定期的な全身画像検査を行うことを考慮してもよいが一律に実施することは勧められない。検査項目と検査間隔については患者ごとに検討を行う。
	病期 II C から III	B	無症候性のリンパ節転移の評価と遠隔転移を発見する目的で、定期的な全身画像検査を実施することが勧められる。検査項目と検査間隔については患者ごとに検討を行う。
21. 術後メラノーマ患者に対して再発・転移早期発見のための患者教育を行うことは勧められるか		B	術後メラノーマ患者が自分の皮膚に対する定期的自己検査(self skin examination; SSE)を行うと生存率が改善する可能性があるため、患者教育を行うことは勧められる。

付1 第7版 AJCC 皮膚メラノーマ病期分類 2009

T：原発腫瘍

TX：原発腫瘍の評価不能（例、搔爬切除（curettage）されたり重度に退縮したメラノーマ）

T0：原発腫瘍がない

Tis：Melanoma *in situ*

T1a：厚さ 1.0mm 以下で、潰瘍* なしかつ核分裂像** が $<1/\text{mm}^2$

T1b：厚さ 1.0mm 以下で、潰瘍ありまたは核分裂像が $\geq 1/\text{mm}^2$

T2a：厚さが 1.01 ~ 2.0mm で、潰瘍なし

T2b：厚さが 1.01 ~ 2.0mm で、潰瘍あり

T3a：厚さが 2.01 ~ 4.0mm で、潰瘍なし

T3b：厚さが 2.01 ~ 4.0mm で、潰瘍あり

T4a：厚さが 4.0mm を超えて、潰瘍なし

T4b：厚さが 4.0mm を超えて、潰瘍あり

*潰瘍とは直近の外傷または外科的侵襲がなく、病理組織学的に以下の所見が組み合わされて観察される状態と定義付けられる：表皮全層の欠損（角層と基底膜の欠損を含む）、反応性変化の証拠（例えばフィブリン沈着や好中球）、周辺表皮の非薄化・欠落または反応性肥厚。

** 1mm^2 あたりの細胞分裂数（mitotic rate）。メラノーマの真皮病変内で最も細胞分裂の多い領域（ホットスポット）を探し、400倍の視野でホットスポット内の細胞分裂数を数えたのちにホットスポット周辺の領域に移動し、観察視野面積が合計 1mm^2 になった時点で終了する。 $<1/\text{mm}^2$ は $0/\text{mm}^2$ と同義。

N：所属リンパ節

NX：所属リンパ節の評価不能（例、別の理由で以前に摘出されている）

N0：所属リンパ節転移、satellite*、in-transit 転移**を認めない

N1：1個のリンパ節転移

- N1a：顕微鏡的転移***

- N1b：肉眼的転移****

N2：2~3個のリンパ節転移、またはリンパ節転移を伴わない satellite または in-transit 転移

- N2a：2~3個の顕微鏡的転移

- N2b：2~3個の肉眼的転移

- N2c：リンパ節転移を伴わない、satellite または in-transit 転移

N3：4個以上のリンパ節への転移、互いに癒着したリンパ節転移、リンパ節転移を伴う satellite または in-transit 転移

*satellite：原発部位から2cm以内に存在し、肉眼的または顕微鏡学的に確認される非連続性病巣。microsatellite（直径0.05mmを超える転移細胞巣で、線維化または炎症を伴わない正常真皮によって明瞭に分離されており、主たる浸潤性の原発巣から0.3mm以上離れているもの）を含む。

**in transit 転移：原発部位から2cmを越えて所属リンパ節領域との間の皮膚・皮下組織に肉眼的または顕微鏡学的に確認される非連続性病巣

***顕微鏡的転移はセンチネルリンパ節生検（と行われたならば引き続き所属リンパ節郭清）の結果から決定される

****肉眼的転移は、治療的リンパ節郭清によって証明された転移、触診または画像検査で臨床的に検出可能なリンパ節転移、またはリンパ節転移が広範な被膜外浸潤を示した時と定義される

M：遠隔転移

M0：遠隔転移を認めない

M1：遠隔転移あり

- M1a：所属リンパ節を超える皮膚、皮下またはリンパ節転移

- M1b：肺転移

- M1c：その他の臓器転移、または転移部位にかかわらず血清LDH異常高値を示す場合

第7版 AJCC 皮膚メラノーマ病期分類

臨床病期分類				病理病期分類			
Stage 0	Tis	N0	M0	0	Tis	N0	M0
Stage IA	T1a	N0	M0	IA	T1a	N0	M0
Stage IB	T1b	N0	M0	IB	T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0		T2a	N0	M0
Stage IIA	T2b	N0	M0	IIA	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0		T3a	N0	M0
Stage IIB	T3b	N0	M0	IIB	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0		T4a	N0	M0
Stage IIC	T4b	N0	M0	IIC	T4b	N0	M0
Stage III	Any T	≥N1	M0	IIIA	T1-4a	N1a	M0
					T1-4a	N2a	M0
					T1-4b	N1a	M0
				IIIB	T1-4b	N2a	M0
					T1-4a	N1b	M0
					T1-4a	N2b	M0
					T1-4a	N2c	M0
					T1-4b	N1b	M0
					T1-4b	N2b	M0
				IIIC	T1-4b	N2c	M0
					Any T	N3	M0
					Any T	Any N	M1
Stage IV	Any T	Any N	M1	IV	Any T	Any N	M1

*臨床病期分類は原発巣の顕微鏡的ステージングと転移巣の臨床/画像評価から構成される。通常は原発巣の全切除と所属リンパ節および遠隔転移について臨床的評価ののちに用いられる。

**病理病期分類は原発巣の顕微鏡的ステージングと所属リンパ節の部分的/完全リンパ節切除後の病理結果から構成される。病理病期0またはIAは除く；これらの患者はリンパ節病変の病理評価が不要である。

II 有棘細胞癌 (SCC)

CQ1. 有棘細胞癌の発生率を減少させる目的で紫外線防御を行うことは勧められるか

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イプの者

推奨度：B

推奨文：紫外線防御が勧められる。

上記以外の日本人の大半を占めるスキントイプの者

推奨度：C1

推奨文：紫外線防御を考慮してもよいが、その有益性は不明である。

解説：有棘細胞癌 (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イプ、日焼けの程度、年齢である¹⁾。日光紫外線への曝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イプを持つ者は 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 SCC 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) および日光角化症の発生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1,383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1,116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は、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コホート研究がある。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、白人ほどではないが、その発生に紫外線が関与していると考えられる⁷⁾。

以上より、日本人のなかで色白でサンタン (日焼けで黒くなること) をおこしにくいスキントイプの者や小児は、サンスクリーン剤を使用し過度の日光曝露を避けることによってSCCの発生が予防できる可能性があり、有益と考えられる。しかし、日本人の大半を占めるそれ以外のスキントイプ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, Kricger A, et al: Case-control study of sun exposure and squamous cell carcinoma of the skin, *Int J Cancer*, 1998; 77: 347-353.(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: 723-729.(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: 1147-1151.(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: 451-455.(レベルII)
- 6) Nagano T, Ueda M, Suzuki T, et al: Skin cancer screening in Okinawa, Japan, *J Dermatol Sci*, 1999; 19: 161-165.(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)

CQ2. 有棘細胞癌患者に術前の画像検査を行うことは勧められるか

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、あるいは原発巣の拡がりを評価する場合には、術前の画像検査を考慮してもよい。

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 らが提唱した英国のガイドライン¹⁾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（2 cm 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は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。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どうかは、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。

一般に軟部組織・末梢神経・頭蓋内への進展度を見る場合には MRI を用い、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⁾。なお、オーストラリアのガイドラインでは、リンパ節転移が疑われる場合は、CT ないしエコーによる検索が妥当である、とされている⁴⁾。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有無の検出については感度 95% と高かったが、神経周囲浸潤の広がりを正確に評価できたかという点に関しては感度 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⁵⁾。

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⁾、癬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⁾⁶⁾⁷⁾。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⁸⁾。遠隔転移の検索は、すで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、それが臨床的に疑われる場合を除き、遠隔転移検索のための画像検査は通常行わない。

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: 852-856. (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) Cancer council Australia/Australian cancer network 2008: Surgical treatment. Clinical practice guide. Basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma (and related lesions)-a guide to clinical management in Australia, 51-54. (レベル I)
- 5) 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: 701-706. (レベル IV)
- 6) 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)
- 7) 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: 253-260. (レベル IV)
- 8) 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: 1061-1069. (レベル IV)

CQ3. 有棘細胞癌の原発巣は病巣辺縁から何 mm 離して切除することが勧められるか

推奨度：B

推奨文：6 mm 以上離して切除することが勧められる。低リスク群（解説および付 2 参照）であることが確実な症例は 4 mm 以上離して切除することが勧められる。

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、腫瘍径、組織学的分化度、部位、浸潤度を考慮して、切除範囲と局所制御率との関連を検討した。その結果、切除マージンは最低限 4 mm 必要であり、さらに径 2 cm 以上のもの、組織学的分化度が Broders 悪性度分類の grade 2 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、6 mm 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 2 cm 未満で低リスク、境界明瞭な SCC は 4 mm の切除範囲により 95% の症例で完全に切除できるとしている。より大きな腫瘍、組織学的に grade 2 以上、皮下まで進展したものの、リスクの高い部位 (頭皮・耳・眼瞼・鼻・口唇) では 6 mm 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、径 2 cm 未満の高分化の SCC であれば、切除範囲 4 mm で 95% の症例で適切に切除できるとしている。径 2 cm 超の SCC には 10 mm 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 (付 2)、切除範囲は低リスク群では 4~6 mm とし、高リスク群のうち体幹・四肢 (L 領域) では 10 mm、それ以外のは 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。なお、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。

以上より、切除範囲は、低リスク群では 4 mm、高リスク群では 6 mm 以上 10 mm までの幅の中で判断すればよいと考えられる。低リスク群と高リスク群との割合については、高リスク群が全体の 79% を占めていたとの英国からの報告がある⁵⁾。リスク因子が 1 つでもあれば高リスク群に入ることや、本ガイドラインにおけるリスク因子は英国より多く設定されているため、高リスク群と評価される割合は更に多くなる可能性が

ある。このことから、切除範囲は最低限 6 mm を原則とし、低リスクであることが確実な症例のみ切除範囲を最低限 4 mm としてもよい、とする方が現実的であり、それを反映した推奨文とした。もちろん切除標本における詳細な断端の評価は必須であり、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。

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, 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) Cancer council Australia/Australian cancer network 2008: Surgical treatment. Clinical practice guide, Basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma (and related lesions)-a guide to clinical management in Australia, 51-54. (レベル I)
- 4) NCCN: Clinical practice guideline in oncology. Basal cell and squamous cell skin cancers. V.2. 2013, SCC-1-MS-25. (レベル I)
- 5) Batchelor RJ, Stables GI: An audit of the management of cutaneous squamous cell carcinoma according to the multiprofessional guidelines, *Br J Dermatol*, 2006; 154: 1199-1219. (レベル IV)

CQ4. 有棘細胞癌の原発巣に対して Mohs 手術を行うことは勧められるか

推奨度: C1

推奨文: 施術に精通している医師がいる施設では行うことを考慮してもよい (2013 年 12 月現在保険適用外)。

解説: 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は、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%、また局所再発をおこした病変の術後再発率は、外科的切除群では 23.3% であるのに対し、Mohs 手術群では 10.0% 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 2 cm 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¹⁾。

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²⁾。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1,263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、初発例より最大径 ($p<0.0001$) や術後欠損が大きく ($p<0.0001$)、Mohs 手術の切除回数が多く ($p<0.0001$)、術前の臨床的マージンを超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%（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超えた浸潤と 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、通常の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、本邦では広く普及していない。

文 献

- 1) 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)
- 2) 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: 253-260.(レベル IV)

CQ5. 有棘細胞癌患者の生存率の改善を目的として予防的リンパ節郭清を実施することは勧められるか

推奨度：C2

推奨文：臨床的意義が不明であり、基本的には勧め

られない。

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。

わが国において、1987~1994年に27施設で登録された SCC 1,082例の80ヶ月生存率は、病期 I が92%、病期 II が82.6%であるのに対し、病期 III のうち所属リンパ節転移を伴う症例では48%と低く¹⁾、この群に対する有効な治療法の確立が望まれる。しかし、予防的リンパ節郭清の有益性については十分に研究されておらず、その意義は明確ではない²⁾。従来本邦では、SCC には原則として予防的リンパ節郭清は施行せず、明らかなリンパ節転移が生じた場合に根治的郭清が施されて来た。欧米のガイドラインやレビューにおいても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。

以上より、SCC に対する予防的リンパ節郭清の臨床的意義は不明であり、基本的に推奨できない。

*注：解説文中の病期は研究期間当時の UICC 分類のものであり、現行の病期分類とは異なる部分が多い。

文 献

- 1) 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)
- 2) North JH Jr, 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)

CQ6. 有棘細胞癌患者にセンチネルリンパ節生検を行うことは勧められるか

推奨度：C1

推奨文：リンパ節腫脹はないが転移の可能性が高いと考えられる症例には、センチネルリンパ節生検を考慮してもよい（2013年12月現在保険適用外）。

解説：有棘細胞癌 (SCC) に対するセンチネルリンパ節生検については、欧米のレビューがいくつか存在する。

Renzi らのレビューでは、過去83例の高リスクで臨床的にリンパ節腫脹のない SCC にセンチネルリンパ節生検が行われ、14例 (16.9%) が陽性であった。多重ロジスティック回帰分析では、腫瘍の大きさがセンチネルリンパ節の転移率と相関していた (オッズ比

4.27, $p=0.026$)¹⁾.

Ross らのシステマティックレビュー²⁾では、肛門陰部領域原発の SCC 症例では 585 例中 139 例 (24%)、非肛門陰部領域で 82 例中 17 例 (21%) のセンチネルリンパ節に転移が認められたとしている。センチネルリンパ節を同定できなかったのは肛門陰部領域で 607 例中 20 例 (3%)、非肛門陰部領域 85 例中 4 例 (3%) であった。また、リンパ節郭清例におけるセンチネルリンパ節生検の偽陰性率は、肛門陰部領域 213 例中 8 例 (4%)・非肛門陰部領域 20 例中 1 例 (5%) であったという。Ross らは SCC に対するセンチネルリンパ節生検が生存率改善に寄与するか否かについては、コントロールをおいた研究が必要だとしている。同様に、欧米のガイドラインやレビューにおいて、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。

わが国においては、全身各所の SCC 9 例中 1 例³⁾、また 9 例中 3 例 (1 例は臨床的にリンパ節腫脹あり) にセンチネルリンパ節生検陽性であったとの報告⁴⁾があるにすぎない。

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改善するという高い水準の根拠は存在しない。ただし、SCC は転移ルートが主としてリンパ行性なので、理学的所見ないし画像検査ではリンパ節に異常を認めないものの、転移のリスクが高いと考えられる症例には、センチネルリンパ節生検を考慮してもよい。リスクの評価には、英国のガイドライン⁵⁾が参考になるであろう (SCC-CQ2 解説文参照)。また、その臨床的意義に関しては、科学的に十分な精度での評価が必要である。

文献

- 1) Renzi C, Caggiati A, Mannooranparampil TJ, et al: Sentinel lymph node biopsy for high risk cutaneous squamous cell carcinoma: case series and review of the literature, *Eur J Surg Oncol*, 2006; 25: 364-369.(レベル IV)
- 2) Ross AS, Schmults CD: Sentinel lymph node biopsy in cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic review of the English literature, *Dermatol Surg*, 2006; 32: 1309-1321.(レベル I)
- 3) 八代 浩, 河合 成海, 山北 高志ほか: 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)
- 4) 大塚 正樹, 山崎 修, 浅越 健治ほか: 皮膚悪性腫瘍 (非

悪性黒色腫) に対するセンチネルリンパ節生検, *西日皮膚*, 2006; 68: 532-537.(レベル IV)

- 5) 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)

CQ7. 有棘細胞癌の遠隔転移巣を外科的に切除することは勧められるか

推奨度: C2

推奨文: 臨床的意義は証明されていないので、基本的には勧められない。

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 の転移巣に対する外科的治療は、切除が容易で緩和療法として有益性が期待できる場合に限られるであろう。

文献

- 1) NCCN: Clinical practice guideline in oncology. Basal cell and squamous cell skin cancers. V.2. 2013, SCC-1-MS-25. (レベル VI)

CQ8. 手術不能な有棘細胞癌の原発巣・所属リンパ節転移・遠隔転移に対して化学療法は勧められるか

推奨度: C1

推奨文: 手術や放射線療法が困難な症例に対する代替療法、あるいは緩和療法として化学療法を行うことを考慮してもよい。

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す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、リンパ節転移および遠隔転移症例を含む 86 症例に peplomycin sulfate 単剤を投与し、61.6% (完全奏効 23.3%, 部分奏効 38.4%) の奏効率を得ている (原発巣, 所属リンパ節転移, 遠隔転移の奏効率はそれぞれ, 68.5%, 22.2%, 10.0%)¹⁾. Guthrie らは、原発巣 7 症例に cisplatin と doxorubicin を併用した化学療法を実施し、57.1% (完全奏効 2 例, 部分奏効 2 例) の奏効率を得ている²⁾. また Sadek らは、腫瘍径が数 cm 以上の原発巣 13 症例に、cisplatin, 5-fluorouracil, bleomycin の併用療法を実施し、84.6% (完全奏効 4 例, 部分奏効 7 例) の奏効率を得ている³⁾. さらに池田らは、リンパ節転移および遠隔転移症例を含む 33 例に CPT-11 単剤を投与し、39.4% の奏効率 (原発巣 38.5%, リンパ節転移 60.0%, 肺転移 33.3%) を得ている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 21 例 32 病巣に対し、cisplatin と epinephrine の局所注入療法を実施し、完全奏効率 37.5% (12/32) を得たことより、緩和目的での使用を勧めている⁵⁾.

以上より、SCC に対し、化学療法はある程度の奏効率を有し、手術や放射線療法が困難な症例に対する代替療法、あるいは緩和療法として有益であるといえよう。

なお、術後化学療法により再発率が低下する (もしくは生存率が改善する), あるいは進行例に対する化学療法で生存率が改善するという根拠は乏しく、そのような目的での化学療法の意義は不明である。

文献

- 1) Ikeda S, Ishihara K, Matsunaka N: Peplomycin therapy for skin cancer in Japan, *Drugs Exp Clin Res*, 1986; 12: 247-255.(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: 342-346.(レベル III)
- 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: 1692-1696.(レベル III)
- 4) 池田重雄, 石原和之, 大浦武彦ほか: 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 III)
- 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 III)

CQ9. 有棘細胞癌に対して根治的放射線療法は勧められるか

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が勧められる。

解説: 有棘細胞癌 (SCC) は所属リンパ節転移や遠隔転移を生じる可能性は低く、手術を基本とする局所療法により 90% 以上の症例で治癒が期待される¹⁾²⁾. 手術療法による機能低下や整容性低下が問題となる症例や、内科的理由で手術困難な症例などでは根治的放射線療法が考慮される^{1)~4)}.

早期例における放射線療法の成績は良好であり、T1 病変では 93%, T2 病変では 65~85% の症例で局所制御が得られるが、T3~4 病変では 50~60% 程度にとどまる^{2)5)~7)}. 顔面などの部位に発生し適切な切除断端を確保することが困難な症例, 高齢者で手術困難な症例, 多発病巣, 抗血栓薬を内服している症例, ケロイド体質の症例においては放射線療法が考慮される⁷⁾. しかし、耳下腺に浸潤した症例やリンパ節転移例, 神経周囲浸潤を生じた症例では放射線療法後の成績は不良であり生存率は 17~46% である^{8)~12)}. 頭頸部領域, 肛門, 会陰部より発生した腫瘍, 熱傷や慢性潰瘍を発生母地とした腫瘍, 再発病巣, 免疫不全状態の症例などではリンパ節転移の可能性が通常より高いため画像診断を用いて慎重に評価すべきである⁷⁾¹³⁾.

表在性腫瘍には主に電子線が用いられ、表面線量が適切な線量になるようポーラス材などを用いる。腫瘍の進展範囲や深さによっては超高圧 X 線を組み合わせ治療する⁶⁾. NCCN* のガイドラインでは、2 cm 未満の腫瘍に対してはマージン 1~1.5 cm をつけた照射野で 64 Gy/32 分割/6~6.4 週間, 55 Gy/20 分割/4 週間, 50 Gy/15 分割/3 週間, 35 Gy/5 分割/5 日間のスケジュールが推奨されている。腫瘍径 2 cm 以上の場合には 1.5~2.0 cm のマージンをつけた照射野で 66 Gy/33 分割/6~6.6 週間または 55 Gy/20 分割/4 週間のスケジュールが推奨されている。また、領域リンパ節を含めた広範囲の照射を行う場合や整容性を特に重視する場合には、1 回線量として 2 Gy を用いて通常分割照射を行うのが望ましい。頸部郭清術を施行しない

場合にはリンパ節転移部には66~70 Gy/33~35分割/6.6~7週間を照射する。

放射線療法の非適応としては、基底細胞母斑症候群、色素性乾皮症、疣贅状表皮発育異常症、強皮症をはじめとする膠原病、同部位に照射の既往がある症例などがあげられ、放射線療法による二次発がんや重篤な有害事象が生じる可能性が高い(NCCN*)。また、60歳未満の患者に対しても二次発がんを考慮し可能な限り放射線療法は避けるべきとされている。

NCCN*: National Comprehensive Cancer Network (Version 2, 2013)

*注: 解説文中の病期は研究期間当時のUICC分類のものであり、現行の病期分類とは異なる部分が多い。

文献

- 1) Alam M, Ratner D: Cutaneous squamous-cell carcinoma, *N Engl J Med*, 2001; 344: 975-983.(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: 976-990.(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: 406-411.(レベル IV)
- 4) Lansbury L, Leonardi-Bee J, Perkins W, et al: Interventions for non-metastatic squamous cell carcinoma of the skin, *Cochrane Database Syst Rev*, 2010; 4: CD007869.(レベル I)
- 5) Fleming ID, Amonette R, Monaghan T, Fleming MD: Principles of management of basal and squamous cell carcinoma of the skin, *Cancer*, 1995; 75: 699-704.(レベル II)
- 6) Lovett RD, Perez CA, Shapiro SJ, Garcia DM: External irradiation of epithelial skin cancer, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1990; 19: 235-242.(レベル IV)
- 7) Robin M, Bruce B, Richard B: Clinical Practice Guide Basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma (and related lesions) - a guide to clinical management in Australia. 2008.(レベル I)
- 8) Audet N, Palme CE, Gullane PJ, et al: Cutaneous metastatic squamous cell carcinoma to the parotid gland: analysis and outcome, *Head Neck*, 2004; 26: 727-732.(レベル IV)
- 9) 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)
- 10) McNab AA, Francis IC, Bengner R, Crompton JL: Peri-neural spread of cutaneous squamous cell carcinoma via

the orbit. Clinical features and outcome in 21 cases, *Ophthalmology*, 1997; 104: 1457-1462.(レベル IV)

- 11) Taylor BW Jr, Brant TA, Mendenhall NP, et al: Carcinoma of the skin metastatic to parotid area lymph nodes, *Head Neck*, 1991; 13: 427-433.(レベル IV)
- 12) Ch'ng S, Maitra A, Allison RS, et al: Parotid and cervical nodal status predict prognosis for patients with head and neck metastatic cutaneous squamous cell carcinoma, *J Surg Oncol*, 2008; 98: 101-105.(レベル IV)
- 13) Moore BA, Weber RS, Prieto V, et al: Lymph node metastases from cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck, *Laryngoscope*, 2005; 115: 1561-1567.(レベル IV)

CQ10. 有棘細胞癌に対して術後放射線療法は勧められるか

推奨度: B

推奨文: 再発の危険性が高い症例に対しては術後放射線療法を行うことが勧められる。

解説: 有棘細胞癌(SCC)の多くは原発部位にとどまり手術療法を中心とした局所療法により約90%の症例が治癒する¹⁾²⁾。治癒を目指した手術療法を行うためには適切な切除断端を確保することが重要であるが、適切な切除断端が確保されなかった場合には約半数の症例で局所再発が生じる³⁾。また、他の再発の危険因子として、T4症例、急速に増大する腫瘍、再発例、神経周囲浸潤例、リンパ節転移例(特に、頸部では2個以上の転移、腋窩や鼠径部では3個以上、径3cm以上のリンパ節転移、被膜外浸潤、耳下腺内リンパ節転移、皮膚浸潤)などがあげられている。術後照射の適応としては、切除断端陽性例、神経浸潤、耳下腺浸潤などが考えられ、再発率を減少させるために術後放射線療法を考慮する^{2)4)~12)}。術後放射線療法の臨床的意義は前向き試験で検証されたことはなく、オーストラリアとニュージーランドを中心としたランダム化比較試験POST Study(Trans Tasman Radiation Oncology Group; TROG 05.01)が進行中であり、術後療法としての化学療法同時併用放射線療法と放射線療法単独の比較の結果が待たれる¹³⁾。

術後照射としての至適スケジュールは明らかではないが、耳下腺領域に進展した症例においては1回2 Gy換算で少なくとも総線量60 Gy以上の線量を投与することが必要と考えられている¹⁰⁾¹³⁾。NCCN*のガイドラインでは、術後照射として50 Gy/20分割/4週間、または60 Gy/30分割/6週間の照射スケジュールが推奨されている。所属リンパ節領域を含めた広い範囲を照

射する場合には、遅発性有害事象を考慮し1回線量は1.8~2 Gyを用いて通常分割照射で行うことが望ましい。

術後照射に含めるべき範囲に関しても統一見解はいまだないが、頭頸部領域の腫瘍、慢性炎症や潰瘍を発生母地とした腫瘍、免疫不全状態の患者などでは所属リンパ節転移を生じる可能性が高いと考えられている³⁾。また、切除断端が不十分な症例では原発部位を、また多発リンパ節転移や被膜外浸潤例では所属リンパ節領域を含めた放射線療法を考慮する¹⁰⁾¹¹⁾¹⁴⁾。

術後照射とは異なるが、進行期症例における症状緩和のための放射線療法も有効であり約半数の症例で症状緩和が得られる¹²⁾。遠隔転移例であっても、生活の質の向上および維持を目的とした放射線療法が検討される。

*NCCN: National Comprehensive Cancer Network (Version 2. 2013)

*注: 解説文中の病期は研究期間当時のUICC分類のものであり、現行の病期分類とは異なる部分が多い。

文献

- 1) Alam M, Ratner D: Cutaneous squamous-cell carcinoma, *N Engl J Med*, 2001; 344: 975-983.(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: 976-990.(レベル I)
- 3) Robin M, Bruce B, Richard B: Clinical Practice Guide Basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma (and related lesions) - a guide to clinical management in Australia. 2008.(レベル I)
- 4) Tavin E, Persky M: Metastatic cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck region, *Laryngoscope*, 1996; 106: 156-158.(レベル IV)
- 5) McNab AA, Francis IC, Bengner R, Crompton JL: Perineural spread of cutaneous squamous cell carcinoma via the orbit. Clinical features and outcome in 21 cases, *Ophthalmology*, 1997; 104: 1457-1462.(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: 582-587.(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: 427-433.(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: 1827-1833.(レベル IV)
- 9) 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)
- 10) Chen AM, Grekin RC, Garcia J, et al: Radiation therapy for cutaneous squamous cell carcinoma involving the parotid area lymph nodes: dose and volume considerations, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007; 69: 1377-1380.(レベル IV)
- 11) Han A, Ratner D: What is the role of adjuvant radiotherapy in the treatment of cutaneous squamous cell carcinoma with perineural invasion? *Cancer*, 2007; 109: 1053-1059.(レベル I)
- 12) Jackson JE, Dickie GJ, Wiltshire KL, et al: Radiotherapy for perineural invasion in cutaneous head and neck carcinomas: toward a risk-adapted treatment approach, *Head Neck*, 2009; 31: 604-610.(レベル IV)
- 13) Lansbury L, Leonardi-Bee J, Perkins W, et al: Interventions for non-metastatic squamous cell carcinoma of the skin, *Cochrane Database Syst Rev*, 2010; 4: CD007869.(レベル I)
- 14) Moore BA, Weber RS, Prieto V, et al: Lymph node metastases from cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck, *Laryngoscope*, 2005; 115: 1561-1567.(レベル IV)

CQ11. 有棘細胞癌患者の生存率改善を目的として術後に定期的な画像検査を行うことは勧められるか

推奨度: C2

推奨文: 臨床的意義が不明であり、基本的には勧められない。

解説: 有棘細胞癌(SCC)の局所再発と転移の95%は、治療後5年以内に出現するという¹⁾。従って、少なくともこの期間は、再発・転移のチェックのため経過観察することは、特に高リスク群において妥当と考えられる。しかし、術後の経過観察において、定期的な画像検査が再発・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。

SCCの再発・転移、および新生病変の早期発見を目的とした定期的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¹⁾²⁾。

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) NCCN: Clinical practice guideline in oncology. Basal cell and squamous cell skin cancers. V.2. 2013, SCC-D 3of3. (レベル VI)

CQ12. 日光角化症の治療は何が勧められるか

外科的切除

推奨度：B

推奨文：角化が顕著な病変、真皮内への浸潤が疑われる場合、手術以外の治療で効果がえられなかった症例については組織学的な確認の意味も含めて外科的な切除が勧められる。

凍結療法

推奨度：B

推奨文：液体窒素による凍結療法は簡便で有効な治療法として勧められる。

Photo dynamic therapy (PDT)

推奨度：B

推奨文：Photo dynamic therapy (PDT) は広範囲に存在する多発性の病変の治療として勧められる (2013年12月現在保険適用外)。

イミキモド

推奨度：B

推奨文：イミキモドは手術や凍結療法を行いにくい多発性病変などの治療として勧められる。

5-FU 軟膏

推奨度：B

推奨文：5-FU 軟膏は多発する薄い病変の治療として勧められる。

解説：日光角化症は慢性的な日光紫外線の暴露によって発生した上皮内癌で、顔面と手背に好発する。

日光角化症の治療方法には手術、凍結療法、電気焼灼、炭酸ガスレーザー、photo dynamic therapy (PDT)、5-FU やイミキモドなどの軟膏外用療法など

がある。これらの治療法の選択については、病巣と患者側の要因に基づいたガイドラインが諸外国から提案されている。ガイドライン毎に多少の差を認めるが、基本的には単発であれば凍結療法や外用療法、多発している場合は凍結療法、外用療法、PDT を、角化が強い病変や他の治療に反応しなかった病巣や真皮内浸潤が疑われる場合などには手術を選択するという方針が一般的である^{1)~5)}。日光角化症については多くの治療法が存在するため、まず医師は治療前に患者に対して複数の治療法について説明すべきである。真皮内浸潤が疑われる病巣に手術以外の治療を行う場合は、治療前に生検で病理組織学的な確認を行う。

液体窒素を用いた凍結療法は簡便であり、日光角化症に対する有効な治療法である。凍結療法の有効性については、PDT などとの比較試験の結果では完全消失率 (12~24 週後) は 70%前後と報告されている⁶⁾⁷⁾。凍結時間や凍結時の患部の温度が根治率に影響を与えることが報告されている。凍結時間が 5 秒以下での完全消失率 (径 5 mm 以上の病変、1 mm マージン、3 か月後に評価) は 39%であったのに対し、20 秒以上では 83%だったと報告されている⁸⁾。また、凍結療法時の患部の温度を -5 度以下にした場合 (36 名の 180 の薄い病変、治療 6 週後の評価) の完全消失率は 100%と報告されている⁹⁾。施術時の痛みが問題であり、治癒後に瘢痕や色素脱失が残ることがある。治療後も再発の有無について定期的な診察が必要である。

角化が顕著な病変、真皮内への浸潤が疑われる場合、手術以外の治療で効果がえられなかった病巣については組織学的な確認の意味も含めて外科的な切除が勧められる。マージン 1 mm で切除した場合の 1 年後の局所再発率は 4%であったとの報告がある¹⁰⁾。

PDT は広範囲に存在する多発性の日光角化症に対して有効な治療法である。凍結療法や外用療法との優劣に関するデータは十分ではないが、PDT は凍結療法に比べて治療後の整容性について勝るとの報告がある⁶⁾⁷⁾。5-FU との有益性の差は確認されていない。イミキモドに対しては中等度以上の厚みのある病変には PDT の方が勝るとの報告がなされている⁷⁾。本邦で PDT を行える施設は限られている。

イミキモド 5% は手術や凍結療法を行いにくい多発性病変などに適応となる。週 3 回、16 週間外用で完全消失率は 45~57% (n=100 以上の症例集積研究 3 件) と報告されている¹¹⁾。本邦では顔面と禿頭部の病変のみに保険適用である。

5-FU 軟膏は 0.5%か 5%濃度で 1 日 2 回, 4 週外用での完全消失率は 43~96%と報告されている¹²⁾。多発する薄い病変に適応となる。

文献

- 1) Clinical Practice Guide, Basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma (and related lesions)-a guide to clinical management in Australia, Cancer Council Australia/Australian Cancer Network 2008.(I)
- 2) Stockfleth E, Ferrandiz C, Grob JJ, Leigh I, Pehamberger H, Kerl H: Development of a treatment algorithm for actinic keratoses: a European Consensus, *Eur J Dermatol*, 2008; 18: 651-659.(I)
- 3) de Berker D, McGregor JM, Hughes BR: Guidelines for the management of actinic keratoses, *Br J Dermatol*, 2007; 156: 222-230.(I)
- 4) Rossi R, Calzavara-Pinton PG, Giannetti A, Peserico A, Santucci M, Vena GA, et al: Italian guidelines and therapeutic algorithm for actinic keratoses, *G Ital Dermatol Venereol*, 2009; 144: 713-723.(I)
- 5) Guidelines for the diagnosis and treatment of cutaneous squamous cell carcinoma and precursor lesions. Guidelines, *Rev Stomatol Chir Maxillofac*, 2010; 111: 228-237.(I)
- 6) Szeimies RM, Karrer S, Radakovic-Fijan S, Tanew A, Calzavara-Pinton PG, Zane C, et al: Photodynamic therapy using topical methyl 5-aminolevulinic acid compared with cryotherapy for actinic keratosis: A prospective, randomized study, *J Am Acad Dermatol*, 2002; 47: 258-262.(II)
- 7) Fayter D, Corbett M, Heirs M, Fox D, Eastwood A: A systematic review of photodynamic therapy in the treatment of pre-cancerous skin conditions, Barrett's oesophagus and cancers of the biliary tract, brain, head and neck, lung, oesophagus and skin, *Health Technol Assess*, 2010; 14: 1-288.(I)
- 8) Goldberg LH, Kaplan B, Vergilis-Kalner I, Landau J: Liquid nitrogen: temperature control in the treatment of actinic keratosis, *Dermatol Surg*, 2010; 36: 1956-1961.(III)
- 9) Thai KE, Fergin P, Freeman M, Vinciullo C, Francis D, Spelman L, et al: A prospective study of the use of cryosurgery for the treatment of actinic keratoses, *Int J Dermatol*, 2004; 43: 687-692.(III)
- 10) 廣瀬寮二, 富村沙織, 武石恵美子, 横山洋子: 日光角化症の側方断端陽性例についての検討, *Skin Cancer*, 2010; 25: 85-89.(III)
- 11) Krawtchenko N, Roewert-Huber J, Ulrich M, Mann I, Sterry W, Stockfleth E: A randomised study of topical 5% imiquimod vs. topical 5-fluorouracil vs. cryosurgery in immunocompetent patients with actinic keratoses: a comparison of clinical and histological outcomes including 1-year follow-up, *Br J Dermatol*, 2007; 157 (Suppl 2): 34-40.(II)

- 12) Askew DA, Mickan SM, Soyer HP, Wilkinson D: Effectiveness of 5-fluorouracil treatment for actinic keratosis—a systematic review of randomized controlled trials, *Int J Dermatol*, 2009; 48: 453-463.(I)

CQ13. ポーエン病の治療は何が勧められるか

外科的切除

推奨度: B

推奨文: 1~4 mm 程度離して切除することが勧められる。

凍結療法

推奨度: B

推奨文: 切除が困難な場合は液体窒素による凍結療法を行うことが勧められる。

Photo dynamic therapy (PDT)

推奨度: B

推奨文: Photodynamic therapy (PDT) を行うことが勧められる (2013 年 12 月現在保険適用外)。

5-FU 軟膏

推奨度: B

推奨文: 5-FU 軟膏を外用することが勧められる。

イミキモド

推奨度: B

推奨文: イミキモドを外用することが勧められる (2013 年 12 月現在保険適用外)。

解説: ポーエン病は squamous cell carcinoma in situ の一型であり, 表皮全層に異型細胞が認められる。ポーエン病に対する主な治療は, 手術療法, 凍結療法, photodynamic therapy (PDT), 5-FU やイミキモドによる外用療法である。諸外国のガイドラインでは病変の部位や個数に応じてこれらの治療法を使い分けることが提案されている。内容はガイドライン毎に多少の差が見られるが, 小型の病変に対しては手術および凍結療法が, 大型若しくは多発する病変に対しては PDT, 5-FU およびイミキモドによる外用療法が勧められている^{1)~4)}。

わが国では手術療法が一般的であるが, 切除範囲に関するエビデンスは乏しい。日光角化症に関して

1 mm 離して切除した場合の1年後の局所再発率は4%であったとの報告があり⁵⁾, また海外のガイドラインで低リスク群のSCCに対する切除範囲を4 mm以上としていることより²⁾³⁾, 切除範囲を1~4 mm程度としたが, ボーエン病に関する切除範囲は海外ガイドラインでも明記されていない。また, 切除後の再発率に関しては Thestrup-Pedersen は約5%と報告している⁶⁾。欧米では Mohs 手術が広く用いられるが, 約半数の再発例を含む95例にモーズ法を行ったところ6.3%に再発が見られている⁷⁾。手術療法は病理組織学的な評価が可能であることを考慮すると最も確実な治療法と考えられる。

凍結療法はその簡便性より軽症例を中心に広く用いられている。Holt は凍結療法を行った後のボーエン病の再発率は0.5% (1/128) であり, その1例の再発は治療半年後であったと報告している⁸⁾。しかしながら, Morton らが凍結療法と PDT を比較検討したところ, 1 サイクル治療後の病変消失率は PDT 群 75%, 凍結療法群 50% であり, 有害事象の面でも PDT が優れていた⁹⁾。また, その後の報告では, 治療12ヶ月後の病変消失率は PDT 群 80%, 凍結療法群 67%, 5-FU 外用群 69% であり, やはり PDT は凍結療法より有意に病変消失率が高かった¹⁰⁾。一方, Ahmed らは凍結療法と搔爬術とを比較しているが, 治療24ヶ月後の再発数は凍結療法群で13/36, 搔爬術群で4/44 であった¹¹⁾。しかしながら, PDT は限られた施設でしか行えないこと, 凍結療法は簡便で安価であり, また複数病変に対しても容易に治療を行えることを考慮すると, 凍結療法はボーエン病に対して有用な治療法と考えられる。ただし, 治療後も再発の有無について定期的な診察が必要である。

PDT を用いたボーエン病の治療に関してはシステマティックレビューがあり, その有効性は概ね確立している¹²⁾。前述の通り, PDT は凍結療法より病変消失率が高く, また, Salim らの報告では治療12ヶ月後の病変消失率は PDT 群 82%, 5-FU 外用群 48% であり, 有意差がみられている¹³⁾。更に, Perrett らは臓器移植後患者に生じた皮膚前癌病変に対する治療6ヶ月後の病変消失率が, PDT 群では89% であり, 5-FU 外用群 11% より有意に高く, 整容面や患者の満足度でも勝っていると報告している¹⁴⁾。本邦においては施術できる施設は限られており, 本邦では2013年12月現在保険収載されていない。

5-FU による外用療法も以前より広く用いられてい

る。再発に関しては8~14%と報告されているが⁶⁾¹⁵⁾¹⁶⁾, 前述のとおり PDT との比較試験においては有効率が劣っている。しかしながら凍結療法と同様, 簡便で複数病変に対応できることよりやはりボーエン病に対して有用な治療法と考えられる。

イミキモドは TLR7 のアゴニストで抗腫瘍免疫を惹起することが知られている。Patel らの報告ではイミキモド外用による治療12週間後の病変消失率が73% であり, 重篤な副作用も特に認められず, ボーエン病に対して有効であると報告されているが¹⁷⁾, 本邦では2013年12月現在保険収載されていない。

文献

- 1) Cox NH, Eedy DJ, Morton CA; Therapy Guidelines and Audit Subcommittee, British Association of Dermatologists: Guidelines for management of Bowen's disease: 2006 update, *Br J Dermatol*, 2007; 156: 11-21.(レベル I)
- 2) Basal cell and squamous cell skin cancers. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology 2010.(レベル I)
- 3) Clinical Practice Guide, Basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma (and related lesions)-a guide to clinical management in Australia, Cancer Council Australia/Australian Cancer Network 2008.(レベル I)
- 4) [Guidelines for the diagnosis and treatment of cutaneous squamous cell carcinoma and precursor lesions. Guidelines], *Rev Stomatol Chir Maxillofac*, 2010; 111: 228-237.(レベル I)
- 5) 廣瀬寮二, 富村沙織, 武石恵美子, 横山洋子: 日光角化症の側方断端陽性例についての検討, *Skin Cancer*, 2010; 25: 85-89.(レベル III)
- 6) Thestrup-Pedersen K, Ravnborg L, Reymann F: Morbus Bowen. A description of the disease in 617 patients, *Acta Derm Venereol*, 1988; 68: 236-239.(レベル IV)
- 7) Leibovitch I, Huilgol SC, Selva D, et al: Cutaneous squamous carcinoma in situ (Bowen's disease): treatment with Mohs micrographic surgery, *J Am Acad Dermatol*, 2005; 52: 997-1002.(レベル IV)
- 8) Holt PJ: Cryotherapy for skin cancer: results over a 5-year period using liquid nitrogen spray cryosurgery, *Br J Dermatol*, 1988; 119: 231-240.(レベル IV)
- 9) Morton CA, Whitehurst C, Moseley H, et al: Comparison of photodynamic therapy with cryotherapy in the treatment of Bowen's disease, *Br J Dermatol*, 1996; 135: 766-771.(レベル II)
- 10) Morton C, Horn M, Leman J, et al: Comparison of topical methyl aminolevulinate photodynamic therapy with cryotherapy or Fluorouracil for treatment of squamous cell carcinoma in situ: Results of a multicenter randomized trial, *Arch Dermatol*, 2006; 142: 729-735.(レベル II)
- 11) Ahmed I, Berth-Jones J, Charles-Holmes S, et al:

- Comparison of cryotherapy with curettage in the treatment of Bowen's disease: a prospective study, *Br J Dermatol*, 2000; 143: 759-766. (レベル IV)
- 12) Fayter D, Corbett M, Heirs M, et al: C A systematic review of photodynamic therapy in the treatment of precancerous skin conditions, Barrett's oesophagus and cancers of the biliary tract, brain, head and neck, lung, oesophagus and skin, *Health Technol Assess*, 2010; 14: 1-288. (レベル I)
- 13) Salim A, Leman JA, McColl JH, et al: Randomized comparison of photodynamic therapy with topical 5-fluorouracil in Bowen's disease, *Br J Dermatol*, 2003; 148: 539-543. (レベル II)
- 14) Perrett CM, McGregor JM, Warwick J, et al: Treatment of post-transplant premalignant skin disease: a randomized inpatient comparative study of 5-fluorouracil cream and topical photodynamic therapy, *Br J Dermatol*, 2007; 156: 320-328. (レベル II)
- 15) Bargman H, Hochman J: Topical treatment of Bowen's disease with 5-Fluorouracil, *J Cutan Med Surg*, 2003; 7: 101-105. (レベル IV)
- 16) Sturm HM: Bowen's disease and 5-fluorouracil, *J Am Acad Dermatol*, 1979; 1: 513-522. (レベル IV)
- 17) Patel GK, Goodwin R, Chawla M, et al: Imiquimod 5% cream monotherapy for cutaneous squamous cell carcinoma in situ (Bowen's disease): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *J Am Acad Dermatol*, 2006; 54: 1025-1032. (レベル II)

CQ14. 臨床的に単発性ケラトアカントーマを疑ったときにどのような初期対応が勧められるか

推奨度：B

推奨文：病理組織学的に診断を検討するために、できる限り早期に全摘出することを勧める。全摘出が困難な場合には、全体構築がわかるような部分生検で診断を検討することを勧める。

解説：ケラトアカントーマは、臨床的には、高齢者の露光部に生じることの多い腫瘍で、発症後急速に増大して半球状を呈し、中央に角栓を入れるクレーター状の結節を形成し、自然消退することが多いとされる病変である。完成期病変の病理組織像は、内向および外向性発育を示し、中央に角栓を入れるクレーターを形成する腫瘍で、病変の両端では立ち上がってきた表皮が下方へ折り返るいわゆる口唇状所見がある。病変を構成する腫瘍細胞はすりガラス状といわれる好酸性の豊富な細胞質を持つことが多く、種々の程度の核異型性を示すとされている。ケラトアカントーマとは、前述のような特徴的な臨床像と、病理組織学的病変構築を持つ病変と定義される。

ケラトアカントーマの本態は以前から論議されているが、すべてを有棘細胞癌とする考え方¹⁾²⁾や、すべてを良性腫瘍とする考え方、その両方を含むとする考え方、があるがコンセンサスは得られていない³⁾。臨床的にケラトアカントーマと判断できるような病変でも、病理組織学的には、有棘細胞癌と診断すべき所見を呈する症例があるので、病変はできるだけ早期に病理組織学的に検討されるべきである。

ケラトアカントーマは、部分生検後に急速に病変が増大することがあることや、病理組織学的にケラトアカントーマと診断されてもある一定期間、病変が増大することがあること、そして、病変が自然消退しても瘢痕を残すことが多い腫瘍であることから⁴⁾、早期にできるだけ全摘出することを推奨する。

海外のガイドラインでも、経過観察するのではなく、早期の全切除を勧めている⁵⁾⁶⁾。病変の大きさや整容面、患者の理解が得られないなどの理由で早期に全摘出できない場合は、術後の病変の増大についての対応を整えた上で、全体構築のわかるような部分生検を施行することが望ましい。病理組織学的に経過観察が可能と判断した場合でも、病変の急速な増大がある可能性を説明し、残存病変の退縮傾向が確認できるまでは週に一度程度は診察して、慎重にその経過を追う必要がある。

文献

- 1) Schwartz RA: Keratoacanthoma: A clinico-pathologic enigma, *Dermatol Surg*, 2004; 30: 326-333. (レベル VI)
- 2) Hodak E, Jones RE, Ackerman AB: Solitary keratoacanthoma is a squamous-cell carcinoma: Three examples with metastasis, *Am J Dermatopathol*, 1993; 15: 332-342. (レベル V)
- 3) 安齋眞一, 木村鉄直: ケラトアカントーマー最近の話題, *皮膚病診療*, 2010; 32: 600-606. (レベル VI)
- 4) Schwartz RA: Keratoacanthoma, *J Am Acad Dermatol*, 1994; 30: 1-19. (レベル VI)
- 5) Clinical Practice Guide, Basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma (and related lesions)-a guide to clinical management in Australia, Cancer Council Australia/Australian Cancer Network 2008. (レベル I)
- 6) Guidelines for the diagnosis and treatment of squamous cell carcinoma and precursor lesions, *Guidelines Ann Dermatol Venereol*, 2009; 136: S177-S186. (レベル I)

SCCCQ1-CQ14 一覧

CQ		推奨度	推奨文
1. 有棘細胞癌の発生率を減少させる目的で紫外線防御を行うことは勧められるか	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タイプの者	B	紫外線防御が勧められる。
	上記以外の日本人の大半を占めるスキントタイプの者	C1	紫外線防御を考慮してもよいが、その有益性は不明である。
2. 有棘細胞癌患者に術前の画像検査を行うことは勧められるか		C1	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、あるいは原発巣の拡がり进行评估する場合には、術前の画像検査を考慮してもよい。
3. 有棘細胞癌の原発巣は病巣辺縁から何mm離して切除することが勧められるか		B	6mm以上離して切除することが勧められる。低リスク群（解説および別表参照）であることが確実な症例は4mm以上離して切除することが勧められる。
4. 有棘細胞癌の原発巣に対してMohs手術を行うことは勧められるか		C1	施術に精通している医師がいる施設では行うことを考慮してもよい（2013年12月現在保険適用外）。
5. 有棘細胞癌患者の生存率の改善を目的として予防的リンパ節郭清を実施することは勧められるか		C2	臨床的意義が不明であり、基本的には勧められない。
6. 有棘細胞癌患者にセンチネルリンパ節生検を行うことは勧められるか		C1	リンパ節腫脹はないが転移の可能性が高いと考えられる症例には、センチネルリンパ節生検を考慮してもよい（2013年12月現在保険適用外）。
7. 有棘細胞癌の遠隔転移巣を外科的に切除することは勧められるか		C2	臨床的意義は証明されていないので、基本的には勧められない。
8. 手術不能な有棘細胞癌の原発巣・所属リンパ節転移・遠隔転移に対して化学療法は勧められるか		C1	手術や放射線療法が困難な症例に対する代替療法、あるいは緩和療法として化学療法を行うことを考慮してもよい。
9. 有棘細胞癌に対して根治的放射線療法は勧められるか		B	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が勧められる。
10. 有棘細胞癌に対して術後放射線療法は勧められるか		B	再発の危険性が高い症例に対しては術後放射線療法を行うことが勧められる。
11. 有棘細胞癌患者の生存率改善を目的として術後に定期的な画像検査を行うことは勧められるか		C2	臨床的意義が不明であり、基本的には勧められない。
12. 日光角化症の治療は何が勧められるか	外科的切除	B	単純性病変、角化が顕著な病変、真皮内への浸潤が疑われる場合、外科的な切除が勧められる。
	凍結療法	B	切除が困難な場合、あるいは多発性の病変には液体窒素による凍結療法が勧められる。
	Photo dynamic therapy (PDT)	B	Photo dynamic therapy (PDT) は広範囲に存在する多発性の病変の治療として勧められる（2013年12月現在保険適用外）。
	イミキモド	B	イミキモドは手術や凍結療法を行にくい多発性病変などの治療として勧められる。
	5-FU 軟膏	B	5-FU 軟膏は多発する薄い病変の治療として勧められる。
13. ボーエン病の治療は何が勧められるか	外科的切除	B	1～4mm程度離して切除することが勧められる。
	凍結療法	B	切除が困難な場合は液体窒素による凍結療法を行うことが勧められる。
	Photo dynamic therapy (PDT)	B	Photodynamic therapy (PDT) を行うことが勧められる（2013年12月現在保険適用外）。
	5-FU 軟膏	B	5-FU 軟膏を外用することが勧められる。
	イミキモド	B	イミキモドを外用することが勧められる（2013年12月現在保険適用外）。
14. 臨床的に単発性ケラトアカントーマを疑ったときにどのような初期対応が勧められるか		B	病理組織学的に診断を検討するために、できる限り早期に全摘出することを勧める。全摘出が困難な場合には、全体構築がわかるような部分生検で診断を検討することを勧める。

付2 有棘細胞癌の再発に対する高リスク因子

発生部位と直径

顔（頬・額以外）・陰部・手足で6mm以上

頭・頬・額・頸部・前脛骨部で10mm以上

体幹・四肢（前脛骨部，手足を除く）で20mm以上

臨床所見

放射線照射部位や慢性炎症が発生母地

免疫抑制状態

再発例

急速な増大

境界不鮮明

神経症状あり

組織学的所見

中～低分化

adenoid, adenosquamous, desmoplastic type

深達度がレベルIV（網状層に侵入）以上

腫瘍厚が2mm以上

神経・脈管浸潤

* 上記の一つでも該当する場合は高リスク群とし、一つも該当しない場合のみ低リスク群とする

NCCN : Clinical practice guideline in oncology. Basal cell and squamous cell skin cancers. V.2. 2013, SCC-A より一部改変

III 基底細胞癌 (BCC)

CQ1. 基底細胞癌の発生予防を目的とした紫外線防御は勧められるか

推奨度：C1

推奨文：基底細胞癌の発生予防のための紫外線防御を考慮してもよいが、日本人に対する有益性は不明である。

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。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。

オーストラリアとドイツの症例対照研究では、危険因子としての紫外線暴露と BCC 発生との因果関係が示されているが、サンスクリーン剤の使用や帽子着用による予防効果は証明されていない¹⁾²⁾。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³⁾。健康人 1,621 人を対象としてサンスクリーン剤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⁴⁾。ただし、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。

日本人において BCC の発生に関する記述疫学データは乏しく、紫外線との関連は明確にはされていない^{5)~7)}。一方、全国 8 大学病院の共同で行われた症例対照研究では、小児期 (10 歳未満) の帽子着用習慣は予防因子として有意に至らなかったが、戸外労働者はオッズ比 4.78 (95% CI 2.39~9.59) と有意に BCC 発生リスクが高かった⁸⁾。

以上より、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るが、BCC の発生予防のみを目的とした紫外線防御を強く推奨するだけの疫学的根拠は乏しい。

文献

- 1) Kricker A, Armstrong BK, English DR, et al: Does intermittent sun exposure cause basal cell carcinoma? A case-control study in Western Australia, *Int J Cancer*, 1995; 60: 489-494.(レベル IV)
- 2) Walther U, Kron M, Sander S, et al: Risk and protective factors for sporadic basal cell carcinoma: results of a two-centre case-control study in southern Germany. Clinical actinic elastosis may be a protective factor, *Br J Dermatol*, 2004; 151: 170-178.(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: 723-729.(レベル II)
- 4) 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: 748-754.(レベル IV)
- 5) 安西三郎, 澁谷博美, 寺師浩人ほか: 大分県における皮膚癌検診, *日皮会誌*, 2003; 113: 1553-1560.(レベル V)
- 6) Nagano T, Ueda M, Suzuki T, et al: Skin cancer screening in Okinawa, Japan, *J Dermatol Sci*, 1999; 19: 161-165.(レベル V)
- 7) Chuang TY, Reizner GT, Elpern DJ, et al: Nonmelanoma skin cancer in Japanese ethnic Hawaiians in Kauai, Hawaii: an incidence report, *J Am Acad Dermatol*, 1995; 33: 422-426.(レベル V)
- 8) 尾藤利憲, 市橋正光, 神保孝一ほか: 全国 8 大学皮膚科の共同による皮膚癌の発症因子と予防因子の症例対照研究及び皮膚癌検診 10 年間の結果, 太陽紫外線防御研究委員会学術報告, 2004; 14: 13-19.(レベル IV)

CQ2. 基底細胞癌の発生予防を目的とした脂腺母斑の切除は勧められるか

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、整容面も勘案して適当な時期に切除を考慮してもよい。

解説：従来、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 BCC」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^{1)~3)}。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 0~2.2% と極めて低い発生率となっている^{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、その発生率は調査対象となった年齢に影響されるため注意が必要である。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⁾。一方、切除した脂腺母斑651例に5例(0.8%)のBCCを認め、その平均年齢が12.5歳(9.7~17.4歳)であったことから、予防的切除を推奨する報告もある⁶⁾。

以上より、脂腺母斑からBCCが生じる可能性は低く、予防的な見地から小児期にこれを切除することは強くは推奨できない。しかし、脂腺母斑には中年以降になって各種の付属器腫瘍を生じてくることが知られているので、整容面も勘案して適当な時期に切除を考慮してもよい。

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: 263-268.(レベル V)
- 2) Kaddu S, Schaeppi H, Kerl H, et al: Basaloid neoplasms in nevus sebaceus, *J Cutan Pathol*, 2000; 27: 327-337.(レベル V)
- 3) Munoz-Perez MA, Garcia-Hernandez MJ, Rios JJ, et al: Sebaceous naevi: a clinicopathologic study, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2002; 16: 319-324.(レベル V)
- 4) 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: 108-118.(レベル V)
- 5) Santibanez-Gallerani A, Marshall D, Duarte AM, et al: Should nevus sebaceus of Jadassohn in children be excised? A study of 757 cases, and literature review, *J Craniofac Surg*, 2003; 14: 658-660.(レベル V)
- 6) Rosen H, Schmidt B, Lam HP, et al: Management of nevus sebaceous and the risk of basal cell carcinoma: an 18-year review, *Pediatr Dermatol*, 2009; 26: 676-681.(レベル IV)

CQ3. 基底細胞癌の診断にダーモスコピーは勧められるか

推奨度：A

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強く推奨される。

解説：基底細胞癌(BCC)は臨床症状が多様であり、

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が必要である。日本人では90%が色素性基底細胞癌であるため、臨床的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、脂腺増殖症、毛芽腫などの良性的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。本機器においては、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BCC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。Pigment networkが認められない場合は、陽性所見である以下の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(車軸状領域)、⑥ arborizing vessels(樹枝状血管)。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93~100%と報告されている¹⁾²⁾。ダーモスコピーはBCCと、他の色素性腫瘍や非色素性病変との鑑別においても有益である^{1)3)~7)}。

文献

- 1) Menzies SW, Westerhoff K, Rabinovitz H, et al: Surface microscopy of pigmented basal cell carcinoma, *Arch Dermatol*, 2000; 136: 1012-1016.(レベル IV)
- 2) 高木裕子, 古賀弘志, 斎田俊明ほか: ダーモスコピーによる基底細胞癌診断基準の日本人患者における有用性の検討, *日皮会誌*, 2006; 116: 2234-2236.(レベル IV)
- 3) 楊 達, 鈴木 正, 土田哲也ほか: 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: 1249-1256.(レベル V)
- 4) Peris K, Altobelli E, Ferrari A, et al: Interobserver agreement on dermoscopic features of pigmented basal cell carcinoma, *Dermatol Surg*, 2002; 28: 643-645.(レベル IV)
- 5) Demirtasoglu M, Ilknur T, Lebe B, et al: Evaluation of dermoscopic and histopathologic features and their correlations in pigmented basal cell carcinomas, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2006; 20: 916-920.(レベル V)
- 6) Scalvenzi M, Lemdo S, Francia MG, et al: Dermoscopic patterns of superficial basal cell carcinomas, *Int J Dermatol*, 2008; 47: 1015-1018.(レベル V)

- 7) 土屋和夫, 皆川正弘, 竹之内辰也: ダーモスコピーによる悪性黒色腫と基底細胞癌の臨床診断精度の検討, 日皮会誌, 2007; 117: 985-989.(レベル IV)

CQ4. 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ることが勧められるか

推奨度: B

推奨文: 詳細な臨床的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勧められる。

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, 表面の角化傾向が乏しい, 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, 付属器腫瘍, 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発生もあるので, 病歴聴取と全身皮膚の診察も必要である^{1)~3)}。

無作為抽出した健常人群を熟練皮膚科医がダーモスコピーなしで診察した場合の皮膚癌の診断精度は59~65%であった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少なからずある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 (BCC-CQ3参照)。臨床所見, ダーモスコピー所見からBCC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ない。

文献

- 1) 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).
- 2) 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 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) Kricger 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: 988-990.(レベル III)

CQ5. 基底細胞癌に対して外科的切除は勧められるか

推奨度: A

推奨文: 基底細胞癌の治療の第一選択として強く勧められる。

解説: 基底細胞癌 (BCC) の治療の原則は外科的切除と考えられており, きわめて有用なことが実証されている。本邦ではほとんど行われていない 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 (放射線療法, 凍結療法, 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4 cm以下のBCC 347例について外科的切除と放射線療法を比較した試験では, 4年後の再発率は外科的切除が0.7%であるのに対して放射線療法では7.5%となり, 有意に外科的切除が優っていた³⁾。整容面でも外科的切除は優れており, 良好例が外科的切除87%, 放射線療法69%であった³⁾。他方, 外科的切除と搔爬+凍結療法を比較した二つの報告 (0% vs. 6.25%)⁴⁾, (8.4% vs. 19.6%)⁵⁾ではともに局所再発率に有意差はなかったとしているが, 外科的切除を推奨している。

欧米からの多くの報告では, 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Mohs手術はほとんど実施されていない。しかし, 近年Mohs手術と永久標本で断端を確認する外科的切除で, 初回治療例に関しては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¹⁰⁾¹¹⁾。以上のことから, 本邦ではBCCの治療の第一選択は外科的切除である。

文献

- 1) Thissen MR, Neumann MH, Schouten LJ: A systematic

- review of treatment modalities for primary basal cell carcinomas, *Arch Dermatol*, 1999; 135: 1177-1183.(レベル I)
- 2) Bath FJ, Perkins W, Bong J, et al: Interventions for basal cell carcinoma of the skin, *Cochrane Database Syst Rev*, CD003412, 2007; (1).(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: 100-106.(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: 759-764.(レベル II)
 - 5) Kuijpers DI, Thissen MR, Berretty PJ, et al: Surgical excision versus curettage plus cryosurgery in the treatment of basal cell carcinoma, *Dermatol Surg*, 2007; 33: 579-587.(レベル II)
 - 6) 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)
 - 7) Rhodes L, de Lie M, Leifsdottir R, et al: Five-year follow-up of a randomized, prospective trial of topical methyl aminolevulinate photodynamic therapy vs surgery for nodular basal cell carcinoma, *Arch Dermatol*, 2007; 143: 1131-1136.(レベル II)
 - 8) Szeimies RM, Ibbotson S, Murrell DF, et al: A clinical study comparing methyl aminolevulinate photodynamic therapy and surgery in small superficial basal cell carcinoma (8-20 mm), with a 12-month follow-up, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2008; 22: 1302-1311.(レベル II)
 - 9) Mosterd K, Thissen MR, Nelemans P, et al: Fractionated 5-aminolevulinic acid-photodynamic therapy vs. surgical excision in the treatment of nodular basal cell carcinoma: results of a randomized controlled trial, *Br J Dermatol*, 2008; 159: 864-870.(レベル II)
 - 10) 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: 1766-1772.(レベル II)
 - 11) Mosterd K, Krekels GA, Nieman FH, et al: Surgical excision versus Mohs' micrographic surgery for primary and recurrent basal-cell carcinoma of the face: a prospective randomised controlled trial with 5-years' follow-up, *Lancet Oncol*, 2008; 9: 1149-1156.(レベル II)

CQ6. 基底細胞癌の原発巣は、肉眼的辺縁から何 mm 離して切除すべきか

低リスクの基底細胞癌

推奨度：A

推奨文：低リスクの基底細胞癌は、4 mm の切除マ

ージンが強く勧められる。

高リスクの基底細胞癌

推奨度：B

推奨文：高リスクの基底細胞癌は、5~10 mm の切除マージンが勧められる。

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（BCC-CQ5 参照¹⁾。適切な切除マージンを設定するためには、病型、組織像、大きさ、部位など再発率に影響するリスク因子を考慮しなければならない。切除マージンに関する研究は主に低リスク症例を対象に行われ、アウトカムとしては切除断端陽性率もしくは再発率が用いられる。

BCC は不規則な病変の拡がりを示すことがあり、注意深く切除しても 1/3 の症例では切除断端近接となり、もしくは陽性となる。組織学的な拡がりに関しては、凍結切片を用いる手術による研究が行われている。それによると 20 mm 以下の境界明瞭な BCC においては、切除マージン 3 mm で 85% の症例で腫瘍の完全切除が可能であった。さらに 4~5 mm のマージンをとれば、約 95% の症例で腫瘍の残存はない。境界明瞭な小さな BCC でも、約 5% において 4 mm 以上の潜在的な病変の拡がりを認める²⁾³⁾。BCC 91 例（多くが結節型）に対するパラフィン切片を用いた同様の研究報告でも、切除マージンを 4 mm と仮定した場合の完全切除率は 96% と算出している⁴⁾。顔面で 10 mm 未満の境界明瞭な結節型 BCC 134 例を対象にして切除マージンを 1, 2, 3 mm に分けた比較試験では、切除断端陽性率はそれぞれ 16, 24, 13% であり、低リスク症例であっても 4 mm 以上のマージンは必要と結論づけている⁵⁾。また、切除マージンに関する 89 論文からなるメタアナリシスが最近報告され、斑状強皮症型や再発例を除くと、切除マージン 5, 4, 3, 2 mm での断端陽性率はそれぞれ 5, 5, 5, 8%, 再発率は 0.39, 1.62, 2.56, 3.96% であった⁶⁾。以上より、低リスク症例に対しては 4 mm の切除マージンで高い完全切除率と治癒率が期待できる^{3)6)~9)}。

適切な切除マージンは組織型によっても異なり、斑状強皮症型では、3 mm の切除マージンで 66% の完全切除率が得られ、5 mm では 82%, 13~15 mm 離せば 95% の完全切除率であった²⁾。このタイプは組織学的に病変の拡がりが大きく、正常皮膚を含めた十分な切除を行う必要がある。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 15 mm 以上、

20 mm 以上, 30 mm 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⁸⁾¹⁰⁾。腫瘍径 20 mm 以上の BCC の組織学的浸潤度を計測し, 7 mm 以上の切除マージンを推奨した本邦からの報告もある¹¹⁾。

他方高リスク部位である口唇, 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⁷⁾⁸⁾¹⁰⁾¹²⁾¹³⁾。612 例の顔面高リスク症例 (408 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¹⁴⁾¹⁵⁾, 手術療法における 5 年再発率は原発巣 (199 例) と再発巣 (102 例) で各々 4.1%, 12.1% であった。その中で, 切除マージン 3 mm で設定された手術療法における初回切除の断端陽性率は原発巣で 18%, 再発巣で 30% であった。高リスク症例に対しては, 辺縁の切除範囲を十分に確保し, 術中迅速病理検査や二期的手術を併用して再発率の低下を図るべきである^{11)16)~18)}。

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: 100-106.(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) Thomas DJ, King AR, Peat BG: Excision margins for nonmelanotic skin cancer, *Plast Reconstr Surg*, 2003; 112: 57-63.(レベル IV)
- 5) Kimyai-Asadi A, Alam M, Goldberg LH, et al: Efficacy of narrow-margin excision of well-demarcated primary facial basal cell carcinomas, *J Am Acad Dermatol*, 2005; 53: 464-468.(レベル III)
- 6) Gulleth Y, Goldberg N, Silverman RP, et al: What is the best surgical margin for a basal cell carcinoma: A meta-analysis of the literature, *Plast Reconstr Surg*, 2010; 126: 1222-1231.(レベル I)
- 7) Dubin N, Kopf AW: Multivariate risk score for recurrence of cutaneous basal cell carcinomas, *Arch Dermatol*, 1983; 119: 373-377.(レベル IV)
- 8) 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)
- 9) Bart RS, Schraner D, Kopf AW, et al: Scalpel excision of basal cell carcinoma, *Arch Dermatol*, 1978; 114: 739-742.(レベル IV)
- 10) 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)
- 11) 広瀬寮二, 小出 隆, 宿輪哲生ほか: 最大径 20 mm を超える基底細胞癌の切除範囲の検討, *Skin Cancer*, 1994; 9: 189-193.(レベル IV)
- 12) 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)
- 13) Auw-haedrich C, Frick S, Boehringer D, et al: Histologic safety margin in basal-cell carcinoma of the eyelid, *Ophthalmol*, 2009; 116: 802-806.(レベル IV)
- 14) 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)
- 15) Mosterd K, Krekels GA, Nieman FH, et al: Surgical excision versus Mohs micrographic surgery for primary and recurrent basal-cell carcinoma of the face: a prospective randomised controlled trial with 5-years' follow-up, *Lancet Oncol*, 2008; 9: 1149-1156.(レベル II)
- 16) 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)
- 17) 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)
- 18) Thissen MR, Neumann MH, Schouten LJ: A systematic review of treatment modalities for primary basal cell carcinoma, *Arch Dermatol*, 1999; 135: 1177-1183.(レベル I)

CQ7. 基底細胞癌はどの深さでの切除が勧められるか

推奨度: B

推奨文: 多くの場合, 皮下脂肪織を十分含めて切除することが勧められるが, 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 4~10 mm 離して皮切することが勧められる (BCC-CQ6 参照)。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に皮下へ浸潤するが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 型での皮下浸潤率はいずれも 50% を超えており²⁾、前二者では Mohs 手術において皮下脂肪織レベルでの除去で完全切除でき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⁵⁾。

組織型以外に BCC の深部浸潤に影響する因子としては腫瘍径がある¹⁾。腫瘍径が大きければ深部方向への組織学的浸潤 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、表在型では脂肪織を十分含める深さで切除すれば、多くの場合で根治が期待できる。しかし、腫瘍径の大きな症例では脂肪織全層、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よりも明らかに高い。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の二期的手術とする方法も有用である。

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: 393-396. (レベル IV)
- 2) 竹之内辰也, 山田 聡, 野本重敏ほか: 基底細胞癌の組織型と深部浸潤, *臨皮*, 2000; 54: 481-484. (レベル IV)
- 3) Hendrix JD Jr, Parlette HL, et al: Duplicitous growth of infiltrative basal cell carcinoma: Analysis of clinically undetected tumor extent in a paired case-control study, *Dermatol Surg*, 1996; 22: 535-539. (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: 295-298. (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: 387-394. (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: 214-216. (レベル V)

CQ8. 基底細胞癌の切除時に、切除断端の迅速病理検査は勧められるか

推奨度: B

推奨文: 再発症例や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勧められる。

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 (切除範囲を最小にし、かつ再発率を抑える手術法。術中にすべての切除断端を凍結切片で確認する手法。2 mm マージンから始め、2 mm ずつ追加が一般的。高度な技術と熟練したスタッフが必要。) が最も低い再発率を示し、推奨されている¹⁾²⁾。本邦では Mohs 手術はほとんど行われていないが、本邦での外科的切除症例 (切除マージン 3~10 mm, 永久標本で断端確認) と、米国での Mohs 手術症例を比較した報告がある (患者背景に関して、腫瘍色素の有無が 81% vs. 20% 以外は有意差なし)。切除範囲が Mohs 手術 4.6 mm に対して、外科的切除 5.3 mm と有意に大きかったが、再発率は差がなかった³⁾。欧米でも Mohs 手術よりも断端の確認箇所が少ない、本邦で行われるような術中凍結切片での断端確認の報告もある。その確認方法が報告毎に異なっているものの、切除面のすべてを検討する en face section technique を用いている報告が多い。臨床的境界から 2 mm マージンで切除し全側方断端と中央部の深部断端を確認した術中迅速法を検討した報告では、高リスク症例の初発例で 21%、再発例では 45% という高い断端陽性率を示し、高リスク、再発症例に対しては術中迅速を併用すべきであると結論づけている⁴⁾。557 例を検討した報告では、術中長軸、短軸の 4 方向で断端確認し、陽性であれば側方切除面全体の凍結標本を検討するという方法で、Mohs 手術に匹敵する再発率低下を達成できたとしている⁵⁾。眼囲の腫瘍で切除面のすべてを術中に検討する方法も再発率は低かった⁶⁾。永久標本を用いた術後病理検査による切除断端の確認によって、初回治療例

では Mohs 手術と同等の低い再発率が示されているが、再発例では5年後の再発率に関して明らかに Mohs 手術の成績が良好であった⁷⁾⁸⁾。

以上から、BCC、特に高リスク病変（再発、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が、確認は可能な限り切除面の多数の部位を行うことが必要である。ただし、切除後開放創として、永久標本での断端確認後に再建する二次的手術に関しては BCC-CQ9 を参照。

文献

- 1) Thissen MR, Neumann MH, Schouten LJ: A systematic review of treatment modalities for primary basal cell carcinomas, *Arch Dermatol*, 1999; 135: 1177-1183.(レベル I)
- 2) Bath FJ, Perkins W, Bong J, et al: Interventions for basal cell carcinoma of the skin, *Cochrane Database Syst Rev*, CD003412, 2007; (1).(レベル I)
- 3) 青柳 哲, Nouri K, 澤村大輔ほか: 米国および本邦における基底細胞癌治療の比較検討, *日皮会誌*, 2008; 118: 1713-1717.(レベル IV)
- 4) Cataldo PA, Stoddard PB, Reed WP: Use of frozen section analysis in the treatment of basal cell carcinoma, *Am J Surg*, 1990; 159: 561-563.(レベル IV)
- 5) Bentkover SH, Grande DM, Soto H, et al: Excision of head and neck basal cell carcinoma with a rapid, cross-sectional, frozen-section technique, *Arch Facial Plast Surg*, 2002; 4: 114-119.(レベル IV)
- 6) Wong VA, Marshall JA, Whitehead KJ, et al: Management of periocular basal cell carcinoma with modified en face frozen section controlled excision, *Ophthal Plast Reconstr Surg*, 2002; 18: 430-435.(レベル IV)
- 7) 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: 1766-1772.(レベル II)
- 8) Mosterd K, Krekels GA, Nieman FH, et al: Surgical excision versus Mohs' micrographic surgery for primary and recurrent basal-cell carcinoma of the face: a prospective randomised controlled trial with 5-years' follow-up, *Lancet Oncol*, 2008; 9: 1149-1156.(レベル II)

CQ9. 基底細胞癌に対して二次的手術は勧められるか

推奨度：B

推奨文：高リスクの基底細胞癌に対しては、永久標本により断端陰性を確認した上で再建する二次的手術は勧められる。

解説：基底細胞癌（BCC）の外科的治療においては、

臨床的辺縁を越えた組織学的浸潤（subclinical extension）を完全に含めた腫瘍切除が必要である。欧米で広く行われている Mohs 手術は、正常組織の犠牲を最小限にしながらかつて全切除断端面の腫瘍消失を確認する手法であるが、切除時間の延長、専任の技師が必要などの事情から、欧米と比較して圧倒的に皮膚癌罹患数の少ない本邦での普及は難しい。

Mohs 手術の代替法として、ホルマリン固定パラフィン包埋切片を用いて切除断端の組織診断を行い、完全切除を確認した上で二次的に欠損の再建を行う手術法が、欧米においても「staged surgery」や「slow Mohs surgery」などの名称で報告されている。顔面 BCC 279 例（初発 191 例、再発 88 例）に対する二次的手術の再発率は平均 5 年観察で 3%¹⁾、頭頸部 BCC 281 例で 3.6%²⁾と示されている。高リスク部位を対象を絞った報告もみられ、眼囲 BCC 93 例（初発 86 例、再発 7 例）に対する 5 年再発率は初発例で 1.2%、再発例で 12.5%³⁾、眼囲結節・潰瘍型 BCC 31 例では平均 3 年観察で再発率 0%⁴⁾、鼻部 BCC 17 例に対して観察期間は 2 年程度であるが再発率 0%⁵⁾であった。また、slow Mohs と称して、通常の Mohs 手術に準じて切り出した永久標本による診断後に再建を行った報告では、高リスク症例 1,085 例での 5 年再発率 2.8%⁶⁾、眼囲 278 例に対しては 0.54%⁷⁾であった。本邦からも主に顔面正中部の BCC 27 例を対象にした二次的手術の報告があり、2 年半～9 年の観察で再発を認めていない⁸⁾。Mohs 手術もしくは術中迅速病理検査を併用した外科的切除との比較試験は行われていないが、いずれの二次的手術の報告も高リスク症例を対象にしていながら、Mohs 手術と遜色のない治療成績を示している。

二次的手術のメリットとしては、特殊な技術を要さないこと、永久標本による組織診断は断端確認だけでなく、他の皮膚腫瘍との鑑別の上でも正確であることが挙げられる。一方、複数回の手術を要すること、切り出し方にもよるが Mohs 手術のような完全な断端確認はできないことがデメリットとなる。

以上より、高いレベルでのエビデンスは乏しいものの、高リスク BCC に対する永久標本を用いた二次的手術は、Mohs 手術が普及しにくい本邦においては推奨される手法である。

文献

- 1) Niederhagen B, von Lindern JJ, Bergé S, et al: Staged

- operations for basal cell carcinoma of the face, *Br J Oral Maxillofac Surg*, 2000; 38: 477-479.(レベル IV)
- 2) Hüsler R, Schlittler FL, Kreutziger J, et al: Staged surgical therapy of basal cell carcinoma of the head and neck region: an evaluation of 500 procedures, *Swiss Med Wkly*, 2008; 138: 746-751.(レベル IV)
 - 3) Khandwala MA, Lalchan SA, Chang BY, et al: Outcome of periocular basal cell carcinoma managed by overnight paraffin section, *Orbit*, 2005; 24: 243-247.(レベル IV)
 - 4) David DB, Gimblett ML, Potts MJ, et al: Small margin (2 mm) excision of peri-ocular basal cell carcinoma with delayed repair, *Orbit*, 1999; 18: 11-15.(レベル IV)
 - 5) Eskiizmir G, Gençoğlan G, Temiz P, et al: Staged-surgery with permanent pathology for the management of high-risk nonmelanoma skin cancer of the nose, *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2011; 268: 117-121.(レベル IV)
 - 6) Lawrence CM, Haniffa M, Dahl MG: Formalin-fixed tissue Mohs surgery (slow Mohs) for basal cell carcinoma: 5-year follow-up data, *Br J Dermatol*, 2009; 160: 573-580.(レベル IV)
 - 7) Morris DS, Elzaridi E, Clarke L, et al: Periocular basal cell carcinoma: 5-year outcome following Slow Mohs surgery with formalin-fixed paraffin-embedded sections and delayed closure, *Br J Ophthalmol*, 2009; 93: 474-476.(レベル IV)
 - 8) 山田 聰, 竹之内辰也, 野本重敏ほか: 基底細胞癌に対する二期的手術の有用性, *皮膚臨床*, 1999; 38: 2055-2058.(レベル IV)

CQ10. 手術で切除断端陽性の基底細胞癌に術後の追加治療を行うことは勧められるか

推奨度: B

推奨文: 高リスクの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勧められる。

不完全切除例で手術が困難かもしくは希望しない患者に対しては、放射線治療を考慮してもよい。

解説: 高リスク部位の基底細胞癌 (BCC) においては、十分な切除マージンが確保できず、組織学的に腫瘍の残存が指摘される場合がある。この場合は不完全切除の BCC と定義され、再発のリスクも高く、追加治療を検討する必要がある。そこで実際に再発した症例も含めて (高リスク症例)、追加治療を行うかどうかを検討される。不完全切除の BCC 43 例に再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⁾。

報告されている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%)、34 例中の 14 例 (41%) であった。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。再発のリスクが高いのは、組織学的に腫瘍辺縁と深部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。その研究によれば、腫瘍辺縁に残存すれば 17%、深部断端陽性の場合には 33% である。再発の多くは 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^{3)~7)}。

再発例および不完全切除の高リスク 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: 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⁾¹⁰⁾。速やかに再切除した BCC の 10 年での非再発率は 91%、臨床的に再発してから切除後のそれは 40% であった³⁾。残存病変の治療には二期的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: 適切な切除断端が確保されていない症例に対し術後早期に再切除や放射線療法を行うことで再発率を 9% 以下に抑えることができる¹¹⁾。また、神経周囲浸潤が著明な症例、T4 症例、再発例に対しても術後放射線療法が考慮される。術後放射線療法のスケジュールとして、50 Gy/20 分割/4 週間または 60 Gy/30 分割/6 週間が用いられる。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¹²⁾。

文献

- 1) Sarma DP, Griffing CC, Weilbaeher TG: Observation on the incompletely excised basal cell carcinomas, *J Surg Oncol*, 1984; 25: 79-80.(レベル V)
- 2) Bieleley 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: 754-756.(レベル IV)
- 3) Richmond JD, Davie RM: The significant of incomplete excision in patients with basal cell carcinoma, *Br J Plast Surg*, 1987; 40: 63-67.(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: 72-74.(レベル IV)
- 5) Dellon AL, DeSilva SP, Connolly M, et al: Prediction of recurrence in incompletely excised basal cell carcinoma,

- Plast Reconstr Surg*, 1985; 75: 860-871.(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: 423-428.(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: 549-554.(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: 656-664.(レベル I)
 - 9) Rippey JJ, Rippey R: Characteristic of incompletely excised basal cell carcinoma of the skin, *Med J Aust*, 1997; 166: 581-583.(レベル IV)
 - 10) Rogalski C, Kauer F, Simon JC, et al: Meta-analysis of published data on incompletely excised basal cell carcinomas of the ear and nose with introduction of an innovative treatment strategy, *J Dtsch Dermatol Ges*, 2007; 5: 118-126.(レベル I)
 - 11) Hall VL, Leppard BJ, McGill J, et al: Treatment of basal-cell carcinoma: comparison of radiotherapy and cryotherapy, *Clin Radiol*, 1986; 37: 33-34.(レベル II)
 - 12) Sussman LA, Liggins DF: Incompletely excised basal cell carcinoma: a management dilemma? *Aust N Z J Surg*, 1996; 66: 276-278.(レベル IV)

CQ11. 基底細胞癌に対する根治治療として放射線療法は勧められるか

推奨度 : B

推奨文 : 機能や整容性を考慮した場合、放射線療法は基底細胞癌の根治治療の一つとして勧められる。

解説 : 基底細胞癌 (BCC) は所属リンパ節転移や遠隔転移を生じることがまれであり、手術療法を中心とした局所療法によって90~99%の症例が治癒する^{1)~4)}。しかし、手術療法に伴う機能低下や整容性の低下が懸念される場合には放射線療法が行われ、90%以上の症例で局所制御が得られる^{1)3)~7)}。放射線療法は低侵襲で良好な成績を得ることができる治療法であるが、頻回の通院や二次発がんなどの問題もあり、遅発性有害事象を考慮し60歳以上(または70歳以上)の症例を中心に行うべきと考えられている⁸⁾。

BCCに対する治療法を直接比較したランダム化比較試験には、通常の切除とMohs手術、手術と放射線療法、放射線療法と凍結療法を比較した試験などがあるが、試験デザインなどに問題点が指摘されており検証的試験としての位置付けは低い^{1)4)9)~11)}。後ろ向き研究ではあるが良好な治療成績が得られていること、ま

た患者に与える侵襲度や利便性などが考慮され主に手術療法が選択されるが、以下に示す条件に合致した場合には放射線療法が考慮される。

放射線療法を考慮すべき状況としては、腫瘍が大きく十分な切除断端が確保できない症例、T4症例、再発を繰り返す症例、内科的理由により手術が困難な症例、手術拒否例、口唇や眼瞼、鼻、耳介周囲の腫瘍などがあげられる³⁾⁸⁾¹²⁾。放射線療法の適応にあたっては悪性腫瘍を専門とする皮膚科医と放射線治療専門医による慎重な検討が重要である。現在では表在性腫瘍には主に電子線が用いられ、腫瘍の進展範囲や深さによっては超高圧X線を組み合わせる⁶⁾。過去の古い報告では1回線量が長く短期間で照射を終了させるスケジュールが主に用いられていたが、1回線量が高い場合には遅発性有害事象や整容性の低下が問題となる。NCCN*のガイドラインでは、2m未満の腫瘍に対してはマージン1~1.5cmをつけた照射野で64 Gy/32分割/6.4週間、55 Gy/20分割/4週間、50 Gy/15分割/3週間、35 Gy/5分割/1週間のスケジュールが推奨されている。腫瘍径2cm以上の場合には1.5~2.0cmのマージンをつけた照射野で66 Gy/33分割/6.6週間と55 Gy/20分割/4週間のスケジュールが推奨されている。広範囲に照射する場合には1回線量を2 Gy程度に低下させたスケジュールが望ましい。

放射線療法の非適応としては、基底細胞母斑症候群、色素性乾皮症、疣贅状表皮発育異常症、強皮症をはじめとする膠原病、同部位に照射の既往がある症例などがあげられ、放射線療法による二次発がんや重篤な有害事象が生じる可能性が高い(NCCN*).

NCCN* : National Comprehensive Cancer Network (Version 2, 2013)

文献

- 1) Bath-Hextall FJ, Perkins W, Bong J, et al: Interventions for basal cell carcinoma of the skin, *Cochrane Database Syst Rev*, 2007; CD003412.(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: 315-328.(レベル I)
- 3) 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 I)
- 4) Thissen MR, Neumann MH, Schouten LJ: A systematic review of treatment modalities for primary basal cell

- carcinomas, *Arch Dermatol*, 1999; 135: 1177-1183.(レベル I)
- 5) Locke J, Karimpour S, Young G, et al: Radiotherapy for epithelial skin cancer, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001; 51: 748-755.(レベル IV)
 - 6) Lovett RD, Perez CA, Shapiro SJ, et al: External irradiation of epithelial skin cancer, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1990; 19: 235-242.(レベル IV)
 - 7) Neville JA, Welch E, Leffell DJ: Management of nonmelanoma skin cancer in 2007, *Nat Clin Pract Oncol*, 2007; 4: 462-469.(レベル I)
 - 8) Robin M, Bruce B, Richard B: Clinical Practice Guide Basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma (and related lesions)-a guide to clinical management in Australia. 2008.(レベル I)
 - 9) 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: 1766-1772.(レベル II)
 - 10) 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: 100-106.(レベル II)
 - 11) Hall VL, Leppard BJ, McGill J, et al: Treatment of basal-cell carcinoma: comparison of radiotherapy and cryotherapy, *Clin Radiol*, 1986; 37: 33-34.(レベル II)
 - 12) 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: 406-411.(レベル IV)

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, 患者のスキントイプ, 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内容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の, 肥厚性癬痕も問題になる。その他に稀ではあるが, 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¹¹⁾。

CQ12. 基底細胞癌の局所化学療法として5-FU軟膏は勧められるか

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。適応症例を厳選すれば, 治療法として考慮してもよい。

解説: 基底細胞癌(BCC)に対する局所化学療法剤として, 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年にわたる使用経験から, 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)~5)}。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)~4)6)~8)}。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, 十分なエビデンスはない⁴⁾⁹⁾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) Gross K, Kircik L, Kricorian G: 5% 5-Fluorouracil cream for the treatment of small superficial basal cell carcinoma: efficacy, tolerability, cosmetic outcome, and patient satisfaction, *Dermatol Surg*, 2007; 33: 433-440.(レベル IV)
- 6) 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)
- 7) 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)
 - 8) Epstein E: Fluorouracil paste treatment of thin basal cell carcinoma, *Arch Dermatol*, 1985; 121: 207-213.(レベル III)
 - 9) Bath FJ, Bong J, Perkins W, et al: Interventions for basal cell carcinoma of the skin, *Cochrane Database Syst Rev*, 2003; CD003413.(レベル I)
 - 10) Miller BH, Shavin JS, Cognetta 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)
 - 11) 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)

CQ13. 基底細胞癌に対して凍結療法は勧められるか

推奨度：C1

推奨文：結節型や表在型基底細胞癌に対しては凍結療法が再発率はやや高いものの、高い奏効率を示す。適応症例を厳選すれば、治療法として考慮してもよい。

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、悪性腫瘍の再発率は高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1年後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)}。厚い病変では再発率が上がることが考えられたため、一旦病変を搔爬して薄くした後、凍結療法する方法が試みられている。外科的切除と搔爬後の凍結療法 (凍結スプレーで2サイクル) を比較した試験では1年後再発率 (手術 0%、凍結 6.25%) (頭頸部、表在型と結節型、径 2 cm 以下)⁵⁾と、5年後再発率 (手術 8.4%、凍結 19.6%) (表在型と結節型、径 2 cm 以下)⁶⁾を比較した報告があり、ともに有意差はなかったとしているが、整容的結果を含め外科的切除が有益であると結論している。

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⁷⁾。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限れば手術不能例では検討しても良いが、再発率、整容面を考慮すると強く推奨することはできない。安価で簡便な治療法であり、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⁸⁾。しかし、境界不明瞭な斑状強皮症型、浸潤型や再発例など高リスク腫瘍に対してのエビデンスはなく、推奨できない。

文献

- 1) Thissen MR, Neumann MH, Schouten LJ: A systematic review of treatment modalities for primary basal cell carcinomas, *Arch Dermatol*, 1999; 135: 1177-1183.(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: 33-34.(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: 566-571.(レベル I)
- 4) Bath FJ, Perkins W, Bong J, et al: Interventions for basal cell carcinoma of the skin, *Cochrane Database Syst Rev*, 2007; CD003412.(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: 759-764.(レベル II)
- 6) Kuijpers DI, Thissen MR, Berretty PJ, et al: Surgical excision versus curettage plus cryosurgery in the treatment of basal cell carcinoma, *Dermatol Surg*, 2007; 33: 579-587.(レベル II)
- 7) 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: 832-840.(レベル II)
- 8) 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: 854-858.(レベル II)

CQ14. 基底細胞癌に対して光線力学的療法 (photodynamic therapy ; PDT) は勧められるか

表在型および結節型基底細胞癌

推奨度：C1

推奨文：表在型および結節型基底細胞癌に対しては PDT が再発率はやや高いものの、高い奏効率を示す。

適応症例を厳選すれば、治療法として考慮してもよい (2013年12月現在保険適用外)。

高リスクの基底細胞癌

推奨度：C2

推奨文：高リスクの基底細胞癌に対して PDT は勧められない (2013年12月現在保険適用外)。

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療法 (photodynamic therapy ; PDT) が欧米を中心に導入され、本邦においても一部施設において行われている。光線感受性物質としてアメリカ、カナダ、日本では 5-aminolevulinic acid (ALA) が、ヨーロッパ、オーストラリアでは methyl aminolevulinate (MAL) が現在用いられている。

BCC に対する ALA-PDT の初期の臨床試験における完全奏効率は、表在型で 80~100%^{1)~4)}、結節型で 10~50% と報告されている¹⁾⁴⁾。大型例や多発例を対象とした表在型 BCC の長期完全奏効率はそれぞれ 78%、86% であった³⁾。

近年、他の治療法を対照としたランダム化比較試験が報告されるようになった⁵⁾。外科的切除を対照とした 4 報告のうち、表在型 BCC に対する MAL-PDT と外科的切除の比較試験での 3 か月完全奏効率は PDT 群 92% に対して外科的切除群 99%、奏効例の 1 年後再発率は PDT 群 9%、外科的切除群 0% であった⁶⁾。結節型 BCC に対する ALA-PDT と外科的切除の比較は 2 篇報告され、1 編は 1 年完全奏効率が 62% vs 79% で有意差に至らず⁷⁾、もう 1 編は 3 年再発残存率で 30% vs 2% で PDT では有意に治療効果が劣っていた⁸⁾。結節型 BCC に対する MAL-PDT と外科的切除との比較試験では、5 年奏効維持率として 76% vs 96% でやはり外科的切除の優位性が示されている⁹⁾。これら 4 試験の内の 2 つで PDT 群の方が整容面で優れていた。PDT と凍結療法との比較試験は 2 編報告されており、いずれも再発率に有意差はみられなかったが、整容効果では PDT が優れていた¹⁰⁾¹¹⁾。これらの臨床試験の結果を総括すると、PDT は外科的切除に比べて短期的な奏効はほぼ同等に得られるが、長期的な寛解維持効果は明らかに劣る。PDT と凍結療法とは治療効果はほぼ同等である。整容効果の点ではいずれの治療と比較しても PDT が優れることが示された。

日本人で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⁾。

その理由から、前述の 6 つのランダム化比較試験のうち 4 つにおいて色素性 BCC は対象から除外されている。Itoh らはその点を考慮し、結節型 BCC 16 病巣に対して搔爬 + 電気乾固療法と ALA-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¹²⁾。また、何川らは背部の表在型 BCC 3 例と結節型 BCC 2 例を対象とした ALA-PDT 後の組織学的評価で、4 例の完全奏効と 1 例の部分奏効を観察した¹³⁾。いずれの研究も長期観察は為されていないが、日本人でしかも色素性 BCC を対象とした点では貴重な報告である。

以上より、BCC に対する PDT は長期的な根治性の点で外科的切除を上回るものではないが、大型例や多発例に対しての適応はある。しかし、日本人に多い色素性 BCC を対象としたエビデンスが乏しいため、本邦ガイドラインとして現時点で高いグレードで推奨できる段階にはない。

文献

- 1) Wolf P, Rieger E, Kerl H: Topical photodynamic therapy with endogenous porphyrins after application 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: 724-729. (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: 319-324. (レベル IV)
- 4) Calzavara-Pinton PG: Repetitive photodynamic therapy with topical delta-aminolevulinic acid as an appropriate approach to the routine treatment of superficial non-melanoma skin tumours. *J Photochem Photobiol B*, 1995; 29: 53-57. (レベル IV)
- 5) Bath FJ, Perkins W, Bong J, et al: Interventions for basal cell carcinoma of the skin. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007; CD003412. (レベル I)
- 6) Szeimies R, Ibbotson S, Murrell D, et al: A clinical study comparing methyl aminolevulinate photodynamic therapy and surgery in small superficial basal cell carcinoma (8-20 mm), with a 12-month follow-up. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2008; 22: 1302-1311. (レベル II)
- 7) Berroeta L, Clark C, Dawe R, et al: A randomized study of minimal curettage followed by topical photodynamic therapy compared with surgical excision for low-risk

- nodular basal cell carcinoma, *Br J Dermatol*, 2007; 157: 401-403.(レベル II)
- 8) Mosterd K, Thissen M, Nelemans P, et al: Fractionated 5-aminolevulinic acid-photodynamic therapy vs. surgical excision in the treatment of nodular basal cell carcinoma: results of a randomized controlled trial, *Br J Dermatol*, 2008; 159: 864-870.(レベル II)
 - 9) Rhodes L, de Lie M, Leifsdottir R, et al: Five-year follow-up of a randomized, prospective trial of topical methyl aminolevulinic acid photodynamic therapy vs surgery for nodular basal cell carcinoma, *Arch Dermatol*, 2007; 143: 1131-1136.(レベル II)
 - 10) 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: 832-840.(レベル II)
 - 11) Basset-Seguín N, Ibbotson S, Emtestam L, et al: Topical methyl aminolevulinic acid photodynamic therapy versus cryotherapy for superficial basal cell carcinoma: a 5 year randomized trial, *Eur J Dermatol*, 2008; 18: 547-553.(レベル II)
 - 12) Itoh Y, Henta T, Ninomiya Y, et al: Repeated 5-aminolevulinic acid-based photodynamic therapy following electrocurettage for pigmented basal cell carcinoma, *J Dermatol*, 2000; 27: 10-15.(レベル IV)
 - 13) 何川宇啓, 福田知雄: LED光源を用いたBCCに対するPDTの検討, *Skin Cancer*, 2009; 24: 442-449.(レベル V)

CQ15. 基底細胞癌に対してイミキモド外用は勧められるか

推奨度: C1

推奨文: 表在型基底細胞癌に対しては5%イミキモドクリームが再発率はやや高いものの、高い奏効率を示す。適応症例を厳選すれば、治療法として考慮してもよい(2013年12月現在保険適用外)。

解説: イミキモド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、自然免疫を活性化する日光角化症と尖圭コンジローマ治療薬である。基底細胞癌(BCC)ではプラセボとの比較試験が終了しており、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週間連日の外用で、80%の病理学的消失率を示している²⁾。5回/週の外用治療後12週後で臨床的消失を認めた163例(病変消失89.6%、全182例)のうち、5年後までに臨床的に再発したのは18例で、全症例の5年後概算奏効率は77.9%と高い奏効率を維持していた³⁾。同様の5年間の長期奏効率を示した報告もある⁴⁾。

結節型では12週間連日1回外用で76%(16/21)の奏効率を示したとする報告もある⁵⁾が、8週または12週の連日外用で病理学的消失率は2/3以下であったことから治療後の全切除生検が必要と結論した報告⁶⁾、Mohs手術前の術前治療として施行した場合も完全消失率は42%であった報告⁷⁾など単独治療の限界を示すものが多く、結節型への適用は現時点では推奨できない。やはり腫瘍の厚みが増すにつれ奏効率が低下するようである⁸⁾。一方、搔爬・電気凝固後に使用すれば有用であったという報告や⁹⁾、イミキモド外用数週間後に凍結療法を施行し、更に数週間外用を続けるという方法で、再発例含む21例全例で臨床的消失、18ヶ月後までの観察で1例のみに再発を認めたとの報告もある¹⁰⁾。

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、安全に使用できるが、塗布部位の色素脱出の報告が多く⁸⁾、本邦では問題になる可能性がある。

以上より、表在型BCCに限定すれば、5%イミキモドクリームの6週間、5~7回/週の外用は有用かつ安全であり、手術が困難な症例においては考慮されてよい。

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: 722-733.(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: 939-947.(レベル II)
- 3) Gollnick H, Barona CG, Frank RG, et al: Recurrence rate of superficial basal cell carcinoma following treatment with imiquimod 5% cream: conclusion of a 5-year long-term follow-up study in Europe, *Eur J Dermatol*, 2008; 18: 677-682.(レベル IV)
- 4) Quirk C, Gebauer K, De'Ambrosio B, et al: Sustained clearance of superficial basal cell carcinomas treated with imiquimod cream 5%: results of a prospective 5-year study, *Cutis*, 2010; 85: 318-324.(レベル IV)
- 5) Shumack S, Robinson J, Kossard S, et al: Efficacy of topical 5% imiquimod cream for the treatment of nodular basal cell carcinoma: comparison of dosing regimens, *Arch Dermatol*, 2002; 138: 1165-1171.(レベル II)
- 6) Eigentler TK, Kamin A, Weide BM, et al: A phase III,

- randomized, open label study to evaluate the safety and efficacy of imiquimod 5% cream applied thrice weekly for 8 and 12 weeks in the treatment of low-risk nodular basal cell carcinoma, *J Am Acad Dermatol*, 2007; 57: 616-621.(レベル II)
- 7) Butler DF, Parekh PK, Lenis A: Imiquimod 5% cream as adjunctive therapy for primary, solitary, nodular nasal basal cell carcinomas before Mohs micrographic surgery: a randomized, double blind, vehicle-controlled study, *Dermatol Surg*, 2009; 35: 24-29.(レベル II)
 - 8) Bath-Hextall FJ, Perkins W, Bong J, et al: Interventions for basal cell carcinoma of the skin, *Cochrane Database Syst Rev*, 2007; CD003412.(レベル I)
 - 9) Spencer JM: Pilot study of imiquimod 5% cream as adjunctive therapy to curettage and electrodesiccation for nodular basal cell carcinoma, *Dermatol Surg*, 2006; 32: 63-69.(レベル II)
 - 10) Gaitanis G, Nomikos K, Vava E, et al: Immunocryosurgery for basal cell carcinoma: results of a pilot, prospective, open-label study of cryosurgery during continued imiquimod application, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2009; 23: 1427-1431.(レベル IV)

CQ16. 再発した基底細胞癌にはどの治療が勧められるか

推奨度：A

推奨文：再発した基底細胞癌に対しては、外科的切除が強く推奨される。

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因子は、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を対象とした臨床研究としては、外科的切除102例とMohs手術100例とのランダム化比較試験が行われている²⁾。5年再発率は外科的切除群で12.1%、Mohs手術群2.4%で、Mohs群が有意に優れていた（ $p=0.015$ ）。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⁾。外科的切除後に、パラフィン包埋永久標本で断端陰性を確認してから再建を行う二次的手術の再発性BCCに対する治療成績は、5年再発率で2.3%⁵⁾、4.7%⁶⁾と報告されている。

非手術的な治療の報告としては、いずれも比較試験ではないが、放射線療法⁷⁾、凍結療法⁹⁾、光線力学的療法¹⁰⁾、イミキモド外用療法¹¹⁾によるものがある。放射線療法では中央観察期間57か月での再発率9.8%⁷⁾、平均42か月で8.8%⁸⁾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観察期間が2年以内と短い⁹⁾。また、放射線治療後の残存・再発に対して光線力学的療法を施行した報告での完全奏効率は80%以上と示されているが、症例数がやや少ない¹⁰⁾。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、凍結療法が比較的多い。本邦においてはBCCの初期治療として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、これらの背景因子の違いを考慮する必要がある。切除後再発BCC 34例に対して5%イミキモドクリームを週3回、6週間外用した最近の報告での3年再発率は29.4%であり¹¹⁾、推奨できるレベルではない。

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（特に二次的手術）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も考慮される。

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: 471-476.(レベル IV)
- 2) Mosterd K, Krekels GA, Nieman FH, et al: Surgical excision versus Mohs' micrographic surgery for primary and recurrent basal-cell carcinoma of the face: a prospective randomised controlled trial with 5-years' follow-up, *Lancet Oncol*, 2008; 9: 1149-1156.(レベル II)
- 3) Sakura CY, Calamel PM: Comparison of treatment modalities for recurrent basal cell carcinoma, *Plast Reconstr Surg*, 1979; 63: 492-496.(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: 452-457.(レベル IV)
- 5) Niederhagen B, von Lindern JJ, Bergé S, et al: Staged operations for basal cell carcinoma of the face, *Br J Oral Maxillofac Surg*, 2000; 38: 477-479.(レベル IV)

- 6) Lawrence CM, Haniffa M, Dahl MG: Formalin-fixed tissue Mohs surgery (slow Mohs) for basal cell carcinoma: 5-year follow-up data, *Br J Dermatol*, 2009; 160: 573-580. (レベル IV)
- 7) Wilder RB, Shimm DS, Kittelson JM, et al: Recurrent basal cell carcinoma treated with radiation therapy, *Arch Dermatol*, 1991; 127: 1668-1672. (レベル IV)
- 8) 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: 25-28. (レベル IV)
- 9) Kuflik EG, Gage AA: Recurrent basal cell carcinoma treated with cryosurgery, *J Am Acad Dermatol*, 1997; 37: 82-84. (レベル IV)
- 10) 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: 605-609. (レベル IV)
- 11) Ruiz-Villaverde R, Sanchez-Cano D, Burkhardt-Perez P, et al: Has imiquimod 5% cream a role in the management of recurrent basal cell carcinoma? *Eur J Dermatol*, 2009; 19: 481-483. (レベル IV) 3: 1427-1431. (レベル IV)

CQ17. 再発発見を目的とした治療後の定期的な経過観察は勧められるか

推奨度：C1

推奨文：定期的な経過観察を考慮してもよいが、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）の治療を行った患者の経過観察法に関しては、その頻度や期間などの明確なコンセンサスはない。最近では低リスク症例で観察期間を短縮する報告もあるが、高リスク症例では従来通り5年間の経過観察が勧められている¹⁾。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ヶ月ごとに、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年までに出現する²⁾。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る必要がある。

第二の新規病変に関しては、ひとつのBCCが発生した患者は他の皮膚癌や別のBCCを生じるリスクが高い³⁾。いずれも白色人種のデータであるが、初期治療後に引き続き有棘細胞癌を発症するリスクは5~10%であり、メラノーマを発症するリスク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^{4)~9)}。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⁷⁾。早期に新規病変を発見することで、確実な手術治療が可能となり、代替療法も選択できる。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) McLoon NM, Tolland J, Walsh M: Follow up basal cell carcinoma: an audit of current practice, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2006; 20: 698-701. (レベル IV)
- 2) 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: 315-328. (レベル I)
- 3) 武石恵美子, 土居剛士, 佐藤伸一ほか: 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: 291-295. (レベル IV)
- 4) 村田洋三, 熊野公子: 基底細胞癌の複数発生について, *Visual Dermatology*, 2003; 2: 834-837. (レベル IV)
- 5) 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: 3305-3310. (レベル IV)
- 6) Robinson JK: Risk of developing another basal cell carcinoma. A 5-year prospective study, *Cancer*, 1987; 60: 118-120. (レベル IV)
- 7) 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: 22-28. (レベル IV)
- 8) Schreiber MM, Moon TE, Fox SH, et al: The risk of developing subsequent nonmelanoma skin cancers, *J Am Acad Dermatol*, 1990; 23: 114-118. (レベル IV)
- 9) Schinstine M, Goldman GD: Risk of synchronous and metachronous second nonmelanoma skin cancer when referred for Mohs micrographic surgery, *J Am Acad Dermatol*, 2001; 44: 497-499. (レベル IV)

BCCCQ1-CQ17 一覧

CQ		推奨度	推奨文
1. 基底細胞癌の発生予防を目的とした紫外線防御は勧められるか		C1	基底細胞癌の発生予防のための紫外線防御を考慮してもよいが、日本人に対する有益性は不明である。
2. 基底細胞癌の発生予防を目的とした脂腺母斑の切除は勧められるか		C1	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、整容面も勘案して適当な時期に切除を考慮してもよい。
3. 基底細胞癌の診断にダーモスコピーは勧められるか		A	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強く推奨される。
4. 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ることが勧められるか		B	詳細な臨床的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勧められる。
5. 基底細胞癌に対して外科的切除は勧められるか		A	基底細胞癌の治療の第一選択として強く勧められる。
6. 基底細胞癌の原発巣は、肉眼的辺縁から何 mm 離して切除すべきか	低リスクの基底細胞癌	A	低リスクの基底細胞癌は、4mm の切除マージンが強く勧められる。
	高リスクの基底細胞癌	B	高リスクの基底細胞癌は、5～10mm の切除マージンが勧められる。
7. 基底細胞癌はどの深さでの切除が勧められるか		B	多くの場合、皮下脂肪織を十分含めて切除することが勧められるが、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。
8. 基底細胞癌の切除時に、切除断端の迅速病理検査は勧められるか		B	再発症例や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勧められる。
9. 基底細胞癌に対して二期的手術は勧められるか		B	高リスクの基底細胞癌に対しては、永久標本により断端陰性を確認した上で再建する二期的手術は勧められる。
10. 手術で切除断端陽性の基底細胞癌に術後の追加治療を行うことは勧められるか		B	高リスクの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勧められる。 不完全切除例で手術が困難かもしくは希望しない患者に対しては、放射線治療を考慮してもよい。
11. 基底細胞癌に対する根治治療として放射線療法は勧められるか		B	機能や整容性を考慮した場合、放射線療法は基底細胞癌の根治治療の一つとして勧められる。
12. 基底細胞癌の局所化学療法として5-FU軟膏は勧められるか		C1	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。適応症例を厳選すれば、治療法として考慮してもよい。
13. 基底細胞癌に対して凍結療法は勧められるか		C1	結節型や表在型基底細胞癌に対しては凍結療法が再発率はやや高いものの、高い奏効率を示す。適応症例を厳選すれば、治療法として考慮してもよい。
14. 基底細胞癌に対して光線力学的療法 (photodynamic therapy ; PDT) は勧められるか	表在型および結節型基底細胞癌	C1	表在型および結節型基底細胞癌に対してはPDTが再発率はやや高いものの、高い奏効率を示す。適応症例を厳選すれば、治療法として考慮してもよい (2013年12月現在保険適用外)。
	高リスクの基底細胞癌	C2	高リスクの基底細胞癌に対してPDTは勧められない (2013年12月現在保険適用外)。
15. 基底細胞癌に対してイミキモド外用は勧められるか		C1	表在型基底細胞癌に対しては5% イミキモドクリームが再発率はやや高いものの、高い奏効率を示す。適応症例を厳選すれば、治療法として考慮してもよい (2013年12月現在保険適用外)。
16. 再発した基底細胞癌にはどの治療が勧められるか		A	再発した基底細胞癌に対しては、外科的切除が強く推奨される。
17. 再発発見を目的とした治療後の定期的な経過観察は勧められるか		C1	定期的な経過観察を考慮してもよいが、その頻度や期間についての基準は示されていない。

付3 基底細胞癌の再発に対する高リスク因子

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，前脛骨部）で10mm以上
	低リスク部位（体幹，四肢）で20mm以上
境界	不明瞭
再発歴	あり
免疫抑制状態	あり
局所放射線治療歴	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

*上記の一つでも該当する場合は高リスク群とし，一つも該当しない場合のみ低リスク群とする
 NCCN : Clinical practice guideline in oncology. Basal cell and squamous cell skin cancers. V.2.
 2013, BCC-A より一部改変

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対して、隣接臓器癌の精査は勧められるか

推奨度：B

推奨文：外尿道口周囲、陰壁から陰前庭部、および肛門周囲にパジェット病変を認める症例に対しては、膀胱鏡、子宮鏡、直腸肛門鏡などによる精査が勧められる。

解説：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があり、続発性（二次性）乳房外パジェット病と呼ばれる。膀胱移行上皮癌は外陰部に¹⁾²⁾、子宮癌・陰癌は陰前庭部などに¹⁾、直腸肛門癌は肛門周囲にパジェット病変を生じることが知られている¹⁾。原発性および続発性乳房外パジェット病の臨床病理組織像は酷似するが、治療法や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⁾。原発性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、続発性乳房外パジェット病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。GCDFP15 および CK20 の免疫組織学的検索により、両者を組織学的にかなりの精度で鑑別できるが^{4)~7)}（乳房外パジェット病-CQ2 参照）、最終的には続発性乳房外パジェット病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、陰壁から陰前庭部、肛門周囲などに病変の中心が認められ、膀胱癌、子宮癌または直腸肛門癌からの続発性乳房外パジェット病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: 1009-1014. (レベル I)
- 2) Metcalf JS, Lee RE, Maize JC: Epidermotropic urothelial carcinoma involving the glans penis, *Arch Dermatol*, 1985; 121: 532-534. (レベル V)
- 3) Shepherd V, Davidson EJ, Davies-Humphreys J: Extramammary Paget's disease, *BJOG*, 2005; 112: 273-279. (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: 170-179. (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: 1077-1081. (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: 1178-1187. (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: 148-153. (レベル V)

CQ2. 原発性乳房外パジェット病と続発性乳房外パジェット病の鑑別に免疫組織化学的検索は勧められるか

推奨度：B

推奨文：原発性乳房外パジェット病と続発性乳房外パジェット病の鑑別にサイトケラチン20とGross cystic disease fluid protein 15：GCDFP15の免疫組織化学的検索は勧められる。

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、消化管は陰性である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と報告されている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、消化管腺癌は陰性である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³⁾。

免疫組織化学的に原発性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病変を形成することがあるが、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病変を形成する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原発性と続発性の乳房外パジェット病の鑑別に役立つ。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

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: 105-112.(レベル IV)
- 2) Ordóñez NG, Awalt H, MacKay B: Mammary and extramammary Paget's disease: an immunohistochemical and ultrastructural study, *Cancer*, 1987; 59: 1173-1183.(レベル IV)
- 3) Moll R, Löwe A, Laufer J, Franke WW: Cytokeratin 20 in human carcinomas: a new histodiagnostic marker detected by monoclonal antibodies, *Am J Pathol*, 1992; 140: 427-447.(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: 170-179.(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: 1178-1187.(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: 1077-1081.(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: 148-153.(レベル V)

CQ3. 肉眼的境界が不明瞭な乳房外パジェット病に対する mapping biopsy は勧められるか

推奨度：C1

推奨文：肉眼的境界が不明瞭な乳房外パジェット病に対しては、mapping biopsy を行うことを考慮してもよい。

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⁾などが挙げられる。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、切除マージンを設定することがある。Mapping biopsy の方法に統一された見解はないが、境界不明瞭な部分において臨床的に境界と推定されるところから周囲放射状に 1 cm 程度外側を中心に生検するとよい。境界明瞭な部分での施行は不要である。Mapping biopsy 後に治癒的切除した境界不明瞭な病変が、mapping biopsy しないで治癒的切除した境界明瞭な病変との局所再発率に有意差がなかったという後ろ向き研究がある⁴⁾。また、女性外陰部や肛門周囲に生じた病変の粘膜側、主病巣から離れた不完全脱色素斑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。

また、局所再発率を低下させるかどうかについての信頼性の高いエビデンスは存在しないが、術中の凍結迅速診断も組み合わせるとよい⁵⁾⁶⁾。

文献

- 1) Mohs FE, Blanchard L: Microscopically controlled surgery for extramammary Paget's disease, *Arch Dermatol*, 1979; 115: 706-708.(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: 168-170.(レベル IV)
- 3) Gunn RA, Gallanger HS: Vulvar Paget's disease: a topographic study, *Cancer*, 1980; 46: 590-594.(レベル V)
- 4) Hatta N, Yamada M, Hirano T, Fujimoto A, Morita R: Extramammary Paget's disease: treatment, prognostic factors and outcome in 76 patients, *Br J Dermatol*, 2008; 158: 313-318.(レベル IV)
- 5) Xu K, Fang Z, Zheng J, et al: Intraoperative frozen biopsy in wide surgical excision of Paget's disease of the scrotum, *Urol Oncol*, 2009; 27: 483-485.(レベル IV)
- 6) Zhu Y, Ye DW, Chen ZW, Zhang SL, Qin XJ: Frozen section-guided wide local excision in the treatment of penoscrotal extramammary Paget's disease, *BJU Int*, 2007; 100: 1282-1287.(レベル IV)

CQ4. 肉眼的境界が明瞭な乳房外パジェット病の原発巣は何 cm 離して切除することが勧められるか

推奨度：B

推奨文：肉眼的境界が明瞭な乳房外パジェット病の原発巣を完全切除するためには、1 cm 程度の皮膚側の切除範囲（切除マージン）が勧められる。

解説：乳房外パジェット病を 3~4 cm 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症例集積研究や¹⁾、切除マージンを全周にわたって 3 cm 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 3 cm 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症例対照研究がある²⁾。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 3 cm および 6 cm 離れた部位を mapping biopsy したところ、それぞれ 4.4% (6 カ所/136 カ所)、0.7% (1 カ所/136 カ所) の頻度でパジェット細胞が見出されたとの症例対照研究がある³⁾。以上より、本腫瘍には 3 cm 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 2.5 cm、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 5 cm が必要とする症例対照研究もある⁴⁾。このように、乳房外パジェット病の切除マージンは 3 cm 以上必要とする考え方が優勢であった。しかしながら、66 例の治癒的切除を施行した乳房外パジェット病における後ろ向き研究では、切除マージン 2 cm 以下と 2 cm 超との間の局所再発率に有意差はみられなかった⁵⁾。このことから、切除マージンは 2 cm 以下で良いことが示唆される。

さらに、1 cm 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 ± 1.183 mm (-3.0~+5.4 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後ろ向き研究がなされた⁶⁾。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の切除マージンは 1 cm 程度が推奨される。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。現実的には、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い。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、それらを完全に含める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: 1118-1122.(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: 85-88.(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: 172-177.(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: 767-773.(レベル IV)
- 5) Hatta N, Yamada M, Hirano T, Fujimoto A, Morita R: Extramammary Paget's disease: treatment, prognostic factors and outcome in 76 patients, *Br J Dermatol*, 2008; 158: 313-318.(レベル IV)
- 6) 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: 168-170.(レベル IV)

CQ5. In situ の乳房外パジェット病原発巣に対して症状緩和を目的とした光線力学的療法は勧められるか

推奨度：C1

推奨文：高齢等の理由で手術が困難な乳房外パジェット病原発巣に対して緩和治療として施行を考慮してもよい (2013 年 12 月現在保険適応外)。

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 633 nm 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)~10)}、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特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あり⁴⁾⁵⁾⁸⁾、使用する光源や照射法に改善の余地があることも指摘されている⁹⁾。但し、全身状態の悪い高齢者に対する局所療法としての有用性は認められるため、手術不能例などに対する緩和治療としての施行を考慮してもよい。

文献

- 1) 清水純子, 玉田康彦, 中瀬古裕乃ほか: 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, 日皮会誌, 2001; 111: 1501-1504.(レベル V)
- 2) 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: 163-165.(レベル V)
- 3) Henta T, Itoh Y, Kobayashi M, et al: Photodynamic therapy for inoperable vulval Paget's disease using delta-aminolevulinic acid: successful management of a large skin lesion, *Br J Dermatol*, 1999; 141: 347-349.(レベル V)
- 4) 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)
- 5) Shieh S, Dee AS, Cheney RT, et al: Photodynamic therapy for the treatment of extramammary Paget's disease, *Br J Dermatol*, 2002; 146: 1000-1005.(レベル IV)
- 6) 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: 1143-1145.(レベル V)
- 7) Tulchinsky H, Zmora O, Brazowski E, et al: Extramammary Paget's disease of the perianal region, *Colorectal Dis*, 2004; 6: 206-209.(レベル V)
- 8) 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)
- 9) Raspagliesi F, Fontanelli R, Rossi G, et al: Photodynamic therapy using a methyl ester of 5-aminolevulinic acid in recurrent Paget's disease of the vulva: a pilot study, *Gynecol Oncol*, 2006; 103: 581-586.(レベル V)
- 10) 福田知雄: 光線力学療法 (PDT) 乳房外パジェット病に対する非観血的治療法 光線力学療法とイミキモド外用

療法, *Skin Cancer*, 2010; 24: 455-462.(レベル V)

CQ6. In situ の乳房外パジェット病原発巣に対して症状緩和を目的としたイミキモド (imiquimod) 外用は勧められるか

推奨度: C1

推奨文: 高齢等の理由で手術が困難な乳房外パジェット病原発巣に対して緩和治療として施行を考慮してもよい (2013年12月現在保険適用外)。

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、本邦では尖圭コンジローマと日光角化症の治療薬として5%クリーム剤が発売されている。欧米ではこの2疾患に加え表在性基底細胞癌にも許可を得ており、表在性の皮膚腫瘍 (ボーエン病, メラノーマ, 皮膚 T 細胞リンパ等) の治療にも応用されている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増えてきており^{2)~4)}、Cohen ら⁵⁾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。有害事象としては灼熱感、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。乳房外パジェット病に対しては保険適応外となるが、治療の簡便性を考慮すると手術不能例に対する緩和治療として施行を考慮してもよい。

文献

- 1) 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 VI)
- 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) Sendagorta E, Herranz P, Feito M, et al: Successful treatment of three cases of primary extramammary Paget's disease of the vulva with Imiquimod—proposal of a therapeutic schedule, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2010; 24: 490-492.(レベル V)
- 4) 福田知雄: 光線力学療法 (PDT) 乳房外パジェット病に対する非観血的治療法 光線力学療法とイミキモド外用療法, *Skin Cancer*, 2010; 24: 455-462.(レベル V)
- 5) Cohen PR, Schulze KE, Tschen JA, et al: 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)

CQ7. 真皮内浸潤を認める乳房外パジェット病に対するセンチネルリンパ節生検は勧められるか

推奨度：C1

推奨文：リンパ節転移の有無は重要な予後因子であることから、リンパ節転移の有無を判断するために施行を考慮してもよい(2013年12月現在保険適用外)。

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ているが、乳房外パジェット病においては、少数の症例集積研究と症例報告のみである。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¹⁾²⁾、その組織学的確認は治療方針決定の上で重要である。本症は高齢者に好発し、広範なリンパ節郭清など長期臥床の可能性がある治療を行いにくい症例が多い。侵襲的な治療を避ける目的で近年本邦でも乳房外パジェット病にセンチネルリンパ節生検を行った報告は増加しており^{1)3)~6)}、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。ただし、正中部付近に発生し、病巣の範囲が広く所属リンパ節に接近しているといった本症の臨床的特徴や、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点など、その施行に当たっては注意を要することも指摘されている⁷⁾⁸⁾。

以上、乳房外パジェット病において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を考慮してもよい。ただし、臨床研究の範囲内で本法に習熟した専門医が行うことが望ましい。

文献

- 1) 吉野公二, 山崎直也, 山本明史ほか: 乳房外パジェット病でのリンパ節転移およびセンチネルリンパ節生検について, *日皮会誌*, 2006; 116: 1473-1477.(レベル IV)
- 2) Hatta N, Yamada M, Hirano T, et al: Extramammary Paget's disease: treatment, prognostic factors and outcome in 76 patients, *Br J Dermatol*, 2008; 158: 313-318.

(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: 1329-1334.(レベル IV)
- 4) 清原祥夫, 吉川周佐, 藤原規広ほか: 【最近のトピックス 2005 Clinical Dermatology 2005】新しい検査法と診断法 外陰部 Paget 病におけるセンチネルリンパ節生検, *臨床*, 2005; 59: 71-74.(レベル IV)
- 5) 神吉晴久, 池田哲哉, 高井利浩ほか: 当院で過去5年間に経験した乳房外 Paget 病患者の統計とセンチネルリンパ節生検適応症例の検討, *日皮会誌*, 2009; 119: 3029-3036.(レベル IV)
- 6) 水本一生, 辻野佳雄, 新原寛之ほか: センチネルリンパ節生検を行った乳房外 Paget 病の9例, *Skin Cancer*, 2009; 24: 108-111.(レベル V)
- 7) 吉野公二, 青木見佳子, 川名誠司: 乳房外パジェット病における Sentinel lymph node biopsy トレーサーの投与部位についての検討, *日皮会誌*, 2004; 114: 1539-1542.(レベル V)
- 8) de Hullu JA, Oonk MH, Ansink AC, et al: Pitfalls in the sentinel lymph node procedure in vulvar cancer, *Gynecol Oncol*, 2004; 94: 10-15.(レベル V)

CQ8. 乳房外パジェット病に対する予防的リンパ節郭清は勧められるか

推奨度：C2

推奨文：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もみられるが²⁾³⁾、予後に及ぼす影響には言及されていない。永松らの単一施設における経年的比較では in situ 症例における予防的郭清の有無が生命予後に影響しないことが示されている⁴⁾。外陰部は炎症性に所属リンパ節腫脹が生じやすい部位でもあり、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⁵⁾。特に、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、予防的

リンパ節郭清は勧められない²⁾⁶⁾.

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, *西日皮膚*, 1996; 58: 116-120.(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: 187-208.(レベルIV)
- 3) 菊池英維, 津守伸一郎, 黒川基樹ほか: 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, *西日皮膚*, 2005; 67: 387-391.(レベルIV)
- 4) 永松将吾, 中岡啓喜, 村上信司ほか: 愛媛大学皮膚科における乳房外Paget病100例の検討, *Skin Cancer*, 2009; 24: 30-34.(レベルIV)
- 5) 山田瑞貴, 藤本晃英, 竹原和彦ほか: 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: 311-317.(レベルIV)
- 6) 町田秀樹, 中西幸浩, 山本明史ほか: 乳房外Paget病患者45人の臨床病理学的検討, *Skin Cancer*, 2001; 16: 114-119.(レベルIV)

CQ9. 両側に複数の鼠径リンパ節転移を伴う外陰部乳房外パジェット病に対して外科的根治術は勧められるか

推奨度: C2

推奨文: 両側に複数の鼠径リンパ節転移がある場合, 両鼠径の根治的郭清を含む外科的根治術は勧められない。但し, 両側に1個ずつなど根治可能と考えられる場合や, 出血などに対する緩和治療としての外科的治療はその限りではない。

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^{1)~3)}。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。Hattaらの後ろ向き研究でも両側リンパ節転移例は片側例に比べ有意に予後の悪いことが示されている³⁾。主に両側鼠径リンパ節転移を伴うような進行期乳房外パジェット病の患者はしばしば癌性リンパ管症により「パンツ型紅斑」と呼ばれる特徴的な皮膚症状を呈することがあるが, その場合の生命予後も極めて悪いことが知られている⁴⁾。

従って, 両側鼠径リンパ節転移がある外陰部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。但し, 両側に1個ずつなど根治可能と考えられる場合や, 出血などに対する緩和治療としての外科的治療はその限りではない。

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: 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: 374-377.(レベルIV)
- 3) Hatta N, Yamada M, Hirano T, et al: Extramammary Paget's disease: treatment, prognostic factors and outcome in 76 patients, *Br J Dermatol*, 2008; 158: 313-318.(レベルIV)
- 4) Murata Y, Kumano K, Tani M: Underpants-pattern erythema: a previously unrecognized cutaneous manifestation of extramammary Paget's disease of the genitalia with advanced metastatic spread, *J Am Acad Dermatol*, 1999; 40: 949-956.(レベルIV)

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は勧められるか

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は勧められない。

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)~3)}にも, 術後補助化学療法に関する記載は認められない。また, アンケート調査による集計では, 病期III(分類試案)での放射線・化学療法併用の有無が予後に差を与えなかったことが示された⁴⁾。したがって, その実施を推奨することは現在のところできない。しかし, 乳房外パジェット病-CQ11で示す様に化学療法による転移巣の縮小効果を証明する報告も数多くあり^{3)~5)}, 今後の検討の余地が十分にある。

文献

- 1) Shepherd V, Davidson EJ, Davies-Humphreys J: Extramammary Paget's disease, *BJog*, 2005; 112: 273-279.(レベルIV)

- 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)
 - 3) 高橋 聡: 化学療法を知る Non-melanoma skin cancer の化学療法, *Skin Cancer*, 2010; 24: 504-509.(レベル I)
 - 4) 神谷秀喜: Paget 病: 進行期への対応, 日本皮膚科学会雑誌, 2009; 119: 2838-2841.(レベル IV)
 - 5) Zhu Y, Ye DW, Yao XD, et al: Clinicopathological characteristics, management and outcome of metastatic penoscrotal extramammary Paget's disease, *Br J Dermatol*, 2009; 161: 577-582.(レベル V)

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ことは勧められるか

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は確立していないが実施を考慮してもよい。

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確立していない。しかし単剤では 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完全奏効または部分奏効が得られたという症例報告がある^{1)~5)}。症例数が少ないため, 多数例を対象とした臨床試験は困難で, 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⁶⁾。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。しかし, 手術治療・放射線治療での効果の及ばない症例では, 最近の文献レビューの総説的論文においても化学療法の使用が支持されており⁷⁾⁸⁾考慮してもよい。

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: 341-344.(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: 632-637.(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: 375-376.(レベル V)
- 5) 山崎直也: これまでに行なわれた進行期乳房外 Paget 病の治療の総括とそこから見えてくるもの, *Skin Cancer*, 2009; 23: 341-346.(レベル IV)
- 6) 高橋 聡: 化学療法を知る Non-melanoma skin cancer の化学療法, *Skin Cancer*, 2010; 24: 504-509.(レベル I)
- 7) Shepherd V, Davidson EJ, Davies-Humphreys J: Extramammary Paget's disease, *BJOG*, 2005; 112: 273-279.(レベル I)
- 8) Kanitakis J: Mammary and extramammary Paget's disease, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2007; 21: 581-590.(レベル I)

CQ12. 手術不能の乳房外パジェット病患者に症状緩和を目的とした放射線療法は勧められるか

推奨度: B

推奨文: 手術不能の乳房外パジェット病患者に対する根治的放射線療法の意義は確立していないが, 症状緩和のための姑息的治療として放射線療法は勧められる。

解説: 乳房外パジェット病には手術療法を中心とした治療法が一般的に選択される¹⁾²⁾。しかし, 手術後の再発や切除不能例などでは放射線療法が選択されることがある²⁾³⁾。これまでの報告は症例報告や少数例を解析した後ろ向き研究が中心であり放射線療法の有益性を正確に評価することはできないが, 一部の症例では放射線療法により長期にわたって腫瘍が制御されることが報告されている^{1)2)4)~9)}。放射線療法単独で治療された3例の報告では56 Gy以上の照射により12カ月~60カ月の経過で再発がなかったとしている⁶⁾。また, 55~81 Gyの高い線量を投与した3例の症例報告では, 一次効果として3例全例に腫瘍の消失が認められ, うち2例はその後にも再発が見られなかったとしている⁹⁾。

症状緩和効果に焦点をあてて解析した報告がなく, 姑息的治療としての放射線療法の意義は明確ではない。しかし, 放射線療法により一部の症例では腫瘍縮小効果が見られることから, 放射線療法は症状緩和を目的とした治療の選択肢の一つとなりうるものと考え²⁾。腫瘍の進展範囲と部位により適切な照射スケジュールを検討する必要があるが, 参考となる臨床

データは少なく他疾患の照射スケジュールを参考にせざるを得ない。また、脳転移や骨転移に関しても他疾患の転移と同様の照射スケジュールが用いられる。

文献

- 1) Brown RS, Lankester KJ, McCormack M, et al: Radiotherapy for perianal Paget's disease, *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2002; 14: 272-284.(レベル IV)
- 2) Shepherd V, Davidson EJ, Davies-Humphreys J: Extramammary Paget's disease, *BJOG*, 2005; 112: 273-279.(レベル I)
- 3) Guerrieri M, Back MF: Extramammary Paget's disease: role of radiation therapy, *Australas Radiol*, 2002; 46: 204-208.(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: 183-189.(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: 73-78.(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: 119-123.(レベル V)
- 9) Son SH, Lee JS, Kim YS, et al: The Role of Radiation Therapy for the Extramammary Paget's Disease of the Vulva: Experience of 3 Cases, *Cancer Res Treat*, 2005; 37: 365-369.(レベル V)

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勧められるか

推奨度：C2

推奨文：乳房外パジェット病に対して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り勧められない。

解説：乳房外パジェット病には手術療法を中心とした治療法が一般的に選択される¹⁾²⁾。しかし、手術が施行されても浸潤癌や深部に腺癌の成分を有する症例では15~67%に局所再発が見られ、また切除断端陽性例では術後1~2年程度で再発をきたすことから、これからの高リスク症例には術後放射線療法が検討される^{1)3)~7)}。

本疾患を対象に術後放射線療法を検証したランダム化比較試験は存在せず、その有益性はあきらかではない。浸潤癌や深部に腺癌の成分を有する症例、また切除断端陽性例に対し術後放射線療法を行うべきかに関しては、悪性腫瘍を専門とする皮膚科医と放射線治療専門医による慎重な検討の上、治療方針を決定すべきである。照射スケジュールや照射範囲に関しても明確なエビデンスはなく、他疾患で用いられる術後放射線療法を参考にせざるをえない⁸⁾。

文献

- 1) Brown RS, Lankester KJ, McCormack M, et al: Radiotherapy for perianal Paget's disease, *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2002; 14: 272-284.(レベル IV)
- 2) Shepherd V, Davidson EJ, Davies-Humphreys J: Extramammary Paget's disease, *BJOG*, 2005; 112: 273-279.(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: 24-27.(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: 73-78.(レベル IV)
- 5) 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: 183-189.(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: 360-363.(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: 204-208.(レベル V)

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。術後5年間は3か月~6か月毎に、その後は半年~1年毎のペースがよい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・オピニオンとして術後5年間は3か月～6か月毎に、その後は半年～1年毎のペースとすることが提唱されている¹⁾。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⁾³⁾。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。なおこうした新生病巣は、不十分な切除に由来する局所再発と区別して考えることは、統計をとる場合にも重要である¹⁾。

文献

- 1) 日本悪性腫瘍学会編：乳房外Paget病，皮膚悪性腫瘍取扱規程，第2版，金原出版，東京，2010，57-77。(レベルVI)
- 2) Shepherd V, Davidson EJ, Davies-Humphreys J: Extramammary Paget's disease, *Br J Dermatol*, 2005; 112: 273-279。(レベルI)
- 3) Kanitakis J: Mammary and extramammary Paget's disease, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2007; 21: 581-590。(レベルI)

CQ15. 乳房外パジェット病の病勢評価や治療効果判定のために血清CEA値を測定することが勧められるか

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値の測定を考慮してもよい。

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²⁾³⁾。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。但し、CEAが正常なことは、疾患が皮膚に限局していることにはならない³⁾。

文献

- 1) Oji M, Furue M, Tamaki K: Serum carcinoembryonic antigen level in Paget's disease, *Br J Dermatol*, 1984; 110: 211-213。(レベルV)

- 2) Zhu Y, et al: Clinicopathological characteristics, management and outcome of metastatic penoscrotal extramammary Paget's disease, *Br J Dermatol*, 2009; 161: 577-582。(レベルV)
- 3) Hatta N, Yamada M, Hirano T, et al: Extramammary Paget's disease: treatment, prognostic factors and outcome in 76 patients, *Br J Dermatol*, 2008; 158: 313-318。(レベルIV)

乳房外パジェット病 CQ1-CQ15 一覧

CQ	推奨度	推奨文
1. 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対して、隣接臓器癌の精査は勧められるか	B	外尿道口周囲、膣壁から膣前庭部、および肛門周囲にパジェット病変を認める症例に対しては、膀胱鏡、子宮鏡、直腸肛門鏡などによる精査が勧められる。
2. 原発性乳房外パジェット病と続発性乳房外パジェット病の鑑別に免疫組織化学的検査は勧められるか	B	原発性乳房外パジェット病と続発性乳房外パジェット病の鑑別にサイトケラチン20とGross cystic disease fluid protein 15: GCDFP15の免疫組織化学的検査は勧められる。
3. 肉眼的境界が不明瞭な乳房外パジェット病に対する mapping biopsy は勧められるか	C1	肉眼的境界が不明瞭な乳房外パジェット病に対しては、mapping biopsy を行うことを考慮してもよい。
4. 肉眼的境界が明瞭な乳房外パジェット病の原発巣は何 cm 離して切除することが勧められるか	B	肉眼的境界が明瞭な乳房外パジェット病の原発巣を完全切除するためには、1cm 程度の皮膚側の切除範囲（切除マージン）が勧められる。
5. <i>In situ</i> の乳房外パジェット病原発巣に対して症状緩和を目的とした光線力学的療法は勧められるか	C1	高齢等の理由で手術が困難な乳房外パジェット病原発巣に対して緩和治療として施行を考慮してもよい（2013年12月現在保険適応外）。
6. <i>In situ</i> の乳房外パジェット病原発巣に対して症状緩和を目的としたイミキモド(imiquimod)外用は勧められるか	C1	高齢等の理由で手術が困難な乳房外パジェット病原発巣に対して緩和治療として施行を考慮してもよい（2013年12月現在保険適応外）。
7. 真皮内浸潤を認める乳房外パジェット病に対するセンチネルリンパ節生検は勧められるか	C1	リンパ節転移の有無は重要な予後因子であることから、リンパ節転移の有無を判断するために施行を考慮してもよい（2013年12月現在保険適用外）。
8. 乳房外パジェット病に対する予防的リンパ節郭清は勧められるか	C2	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。
9. 両側に複数の鼠径リンパ節転移を伴う外陰部乳房外パジェット病に対して外科的根治術は勧められるか	C2	両側に複数の鼠径リンパ節転移がある場合、両鼠径の根治的郭清を含む外科的根治術は勧められない。但し、両側に1個ずつなど根治可能と考えられる場合や、出血などに対する緩和治療としての外科的治療はその限りではない。
10. 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は勧められるか	C2	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は勧められない。
11. 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ことは勧められるか	C1	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は確立していないが実施を考慮してもよい。
12. 手術不能の乳房外パジェット病患者に症状緩和を目的とした放射線療法は勧められるか	B	手術不能の乳房外パジェット病患者に対する根治的放射線療法の意義は確立していないが、症状緩和のための姑息的治療として放射線療法は勧められる。
13. 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勧められるか	C2	乳房外パジェット病に対して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り勧められない。
14. 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	C1	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。術後5年間は3か月～6か月毎に、その後は半年～1年毎のペースがよいというエキスパート・オピニオンが提唱されている。
15. 乳房外パジェット病の病勢評価や治療効果判定のために血清 CEA 値を測定することが勧められるか	C1	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 値の測定を考慮してもよい。