

（レベルⅡ）

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

## BCC-Q14 基底細胞癌に対して搔爬・電気凝固術(Curettage & electrodesiccation; C&E)は有益か

<推奨度：C1>

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

解説：基底細胞癌(BCC)の治療に搔爬・電気凝固術(C&E)を用いる場合、症例の選択が問題となる。原発巣が低リスク部位（頸部、体幹・四肢）に存在する表在型か結節型により適応があり、この場合は99%の治癒率が得られる(1)。1955年から1982年の間にC&Eで治療が行われた2980例のBCCの症例において、5年再発率は初発例で13.2%、再発例においては18.1%であった。部位別で見ると、初発巣2314例の5年再発率は以下の通りであった。即ち、低リスク部位は8.6%、中リスク部位（被髪頭部、前額、前、後耳介部、頬骨部）が12.9%、高リスク部位（鼻、鼻側部、鼻唇溝部、耳、顎、口囲、眼周囲）では17.5%であった。さらに同じグループで腫瘍径も加味した521例の解析では、低リスク部位が3.3%、中リスク部位でかつ直径10mm以下の病変であれば5.3%、10mm以上の病変なら22.7%、高リスク部位で6mm以下の病変が4.5%、6mm以上の病変なら17.6%であった(2)。腫瘍の大きさは重要な要因であり、腫瘍が大きくなれば再発率も明らかに増加する。

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

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

## 文献

1. Spiller WF, Spiller RF. Treatment of basal cell epithelioma by curettage and electrodesiccation. *J Am Acad Dermatol* 1984; 11: 808-814 (レベル IV)
2. Silverman MK, Kopf AW, Grin CM et al. Recurrence rates of treated basal cell carcinomas. Part 2: Curettage-electrodesiccation. *J Dermatol Surg Oncol* 1991; 17: 720-726 (レベル IV)
3. Salasche SJ. Curettage and electrodesiccation in the treatment of midfacial basal cell epithelioma. *J Am Acad Dermatol* 1983; 8: 496-503. (レベル IV)
4. Suhge d'Aubermont PC, Bennett RG. Failure of curettage and electrodesiccation for removal of basal cell carcinoma. *Arch Dermatol* 1984; 120: 1456-1460. (レベル V)
5. Y Itoh, T, Henta, Y Ninomiya et al. Repeated 5-aminolevulinic acid-based photodynamic therapy following electro-curettage for pigmented basal cell carcinoma. *J Dermatol* 2000; 27: 10-15. (レベル IV)
6. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL Jr. Long-term recurrence rates in previously untreated (primary) basal cell carcinoma: implications for patient follow up. *J Dermatol Surg Oncol* 1989; 15: 315-28. (レベル I)
7. Thissen MR, Neumann MH, Schouten LJ. A systematic review of treatment of primary basal cell carcinomas. *Arch Dermatol* 1999; 135: 1177-83. (レベル I)
8. Kopf AW, Bart RS, Schraner D et al. Curettage-electrodesiccation treatment of basal cell carcinoma. *Arch Dermatol* 1977; 113: 439-000. (レベル IV)
9. Williamson GS, Jackson R. Treatment of basal cell carcinoma by curettage and electrodesiccation. *Can Med Assoc J* 1962; 86: 855-000. (レベル IV)

BCC-CQ15 基底細胞癌に対して光線力学的療法(photodynamic therapy; PDT)は有益か

<推奨度：C1>

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

解説：基底細胞癌(BCC)の標準治療は外科的切除であるが、非外科的治療として光線力学的治療(PDT)が欧米を中心に近年導入されている。PDT は腫瘍親和性の光線感受性物質を投与した上でレーザー光を照射し、光励起反応による選択的な腫瘍細胞の崩壊を目的とした治療法で、皮膚腫瘍に対してはδ-アミノレブリン酸(ALA)の外用投与が主に用いられている。

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

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

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

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

## 文献

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

## BCC-CQ16 基底細胞癌に対してイミキモド(imiquimod)外用は有益か

<推奨度：C1>

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

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

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

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

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

文献

1. Geisse J, Caro I, Lindholm J, et al. Imiquimod 5% cream for the treatment

- of superficial basal cell carcinoma: results from two phase III, randomized, vehicle-controlled studies. *J Am Acad Dermatol* 2004;50: 722-33 (レベル II)
2. Schulze HJ, Cribier B, Requena L, et al. Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial basal cell carcinoma: results from a randomized vehicle-controlled phase III study in Europe. *Br J Dermatol* 2005;152: 939-47 (レベル II)
  3. Torres A, Niemeyer A, Berkes B, et al. 5% imiquimod cream and reflectance-mode confocal microscopy as adjunct modalities to Mohs micrographic surgery for treatment of basal cell carcinoma. *Dermatol Surg*. 2004;30:1462-9 (レベル II)
  4. Bath FJ, Bong J, Perkins W, et al. Interventions for basal cell carcinoma of the skin. *Cochrane Database Syst Rev*:CD003412,2003 (レベル I)
  5. Spencer JM. Pilot study of imiquimod 5% cream as adjunctive therapy to curettage and electrodesiccation for nodular basal cell carcinoma. *Dermatol Surg* 2006;32: 63-9 (レベル II)
  6. Vidal D, Matias-Guiu X, Alomar A. Open study of the efficacy and mechanism of action of topical imiquimod in basal cell carcinoma. *Clin Exp Dermatol*. 2004;29: 518-25 (レベル III)

## BCC-CQ17 再発した基底細胞癌にはどのような治療法が推奨されるか

<推奨度：A>

推奨文：再発した基底細胞癌に対しては、外科的切除が推奨される。

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

再発性BCCを対象とした臨床試験としては、外科的切除とMohs手術とのランダム化比較試験が行われている(2)。術後18ヶ月時点における再発率は外科的切除群で3%、Mohs手術群0%で、統計学的な有意差には至っていない。また、非ランダム化比較試験ではあるが、再発性BCC97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)。

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

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

## 文献

1. Silverman MK, Kopf AW, Bart RS, et al. Recurrence rates of treated basal cell carcinomas. Part 3: Surgical excision J Dermatol Surg Oncol 1992;18:471-6 (レベルIV)
2. Smeets NW, Krekels GA, Ostertag JU, et al. Surgical excision vs Mohs'



- micrographic surgery for basal-cell carcinoma of the face: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:1766-72 (レベルII)
3. Sakura CY, Calamel PM. Comparison of treatment modalities for recurrent basal cell carcinoma. *Plast Reconstr Surg* 1979;63:492-6 (レベルIII)
  4. Leibovitch I, Huilgol SC, Selva D, et al. Basal cell carcinoma treated with Mohs surgery in Australia II. Outcome at 5-year follow-up. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:452-7 (レベルIV)
  5. Wilder RB, Shimm DS, Kittelson JM, et al. Recurrent basal cell carcinoma treated with radiation therapy. *Arch Dermatol* 1991;127:1668-72 (レベルIV)
  6. Caccialanza M, Piccinno R, Grammatica A. Radiotherapy of recurrent basal and squamous cell skin carcinomas: a study of 249 re-treated carcinomas in 229 patients. *Eur J Dermatol* 2001;11:25-8 (レベルIV)
  7. Kuflik EG, Gage AA. Recurrent basal cell carcinoma treated with cryosurgery. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:82-4 (レベルIV)
  8. Soler AM, Warloe T, Tausjo J, et al. Photodynamic therapy of residual or recurrent basal cell carcinoma after radiotherapy using topical 5-aminolevulinic acid or methylester aminolevulinic acid. *Acta Oncol* 2000;39:605-9 (レベルIV)
  9. 石原和之. 基底細胞癌 全国アンケートの集計と説明. *Skin Cancer* 1994;9:80-3 (レベルIV)

## BCC-CQ18 基底細胞癌の再発率を上昇させる危険因子は何か

<推奨度：B>

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

解説：基底細胞癌の治療アルゴリズムにおいて最も重要な部分は、高リスク症例をどのように定義するかということである。それによって治療法の選択肢が分かれ、切除マージンの設定にも影響する。基底細胞癌による死亡は極めて稀なことであるので、基底細胞癌における‘リスク’というのは局所再発のリスクを意味する。再発危険因子を統計学的に検討した報告は数多くみられ、臨床的因子として腫瘍径(1-4)、部位(1-3, 5)、再発歴(1, 2, 6)、性別(1, 2, 5)、年齢(1, 2)、多発病巣(7)、発生母地（放射線瘢痕、色素性乾皮症、基底細胞母斑症候群など）(7)、組織学的因子としては組織型分類(8, 9)、神経周囲浸潤(10)が挙げられている。比較的多数例に基づく報告の中で共通して挙げられている因子は、腫瘍径、部位、再発歴、組織型分類、神経周囲浸潤である。腫瘍径と部位に関してはニューヨーク大学の数千例規模のデータベースによる一連の研究があり(2-5)、米国のNCCN\*ガイドラインもそれに基づいて高リスク症例を定義している。すなわち、腫瘍径は6、10、20mmを境界値として低、中、高リスクとし、発生部位については体幹・四肢を低リスク、頭・頬・前額・頸部を中リスク、頬と前額以外の顔面全て・外陰・手・足を高リスク部位とし、両因子の組み合わせで分類をしている（別表）。組織型については報告者によって様々な分類法があるが、Sextonらにより提唱された増殖パターンによる分類法(11)が予後の観点からは汎用されており、NCCNガイドラインでも結節型、表在型は低リスク、それ以外の組織型（斑状強皮症型、硬化型、浸潤型、微小結節型）を高リスクとして扱っている。神経周囲浸潤は、オーストラリアの1万例を超えるMohs手術データベースでは発現頻度2.7%と稀な現象ではあるが、それらの5年再発率は7.7%と有意に高いことが示されている(10)。

\*：National Comprehensive Cancer Network

## 文献

1. Rigel DS, Robins P, Friedman RJ. Predicting recurrence of basal-cell carcinomas treated by microscopically controlled excision: a recurrence index score. *J Dermatol Surg Oncol* 1981;7:807-10（レベルIV）
2. Dubin N, Kopf AW. Multivariate risk score for recurrence of cutaneous basal cell carcinomas. *Arch Dermatol* 1983;119:373-7（レベルIV）
3. Silverman MK, Kopf AW, Grin CM, et al. Recurrence rates of treated

- basal cell carcinomas. Part 2: Curettage-electrodesiccation. *J Dermatol Surg Oncol* 1991;17:720-6 (レベルIV)
4. Silverman MK, Kopf AW, Gladstein AH, et al. Recurrence rates of treated basal cell carcinomas. Part 4: X-ray therapy. *J Dermatol Surg Oncol* 1992;18:549-54 (レベルIV)
  5. Silverman MK, Kopf AW, Bart RS, et al. Recurrence rates of treated basal cell carcinomas. Part 3: Surgical excision. *J Dermatol Surg Oncol* 1992;18:471-6 (レベルIV)
  6. Leibovitch I, Huilgol SC, Selva D, et al. Basal cell carcinoma treated with Mohs surgery in Australia II. Outcome at 5-year follow-up. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:452-7 (レベルIV)
  7. Bumpous JM, Padhya TA, Barnett SN. Basal cell carcinoma of the head and neck: identification of predictors of recurrence. *Ear Nose Throat J* 2000;79:200-2 (レベルIV)
  8. Sloane JP. The value of typing basal cell carcinomas in predicting recurrence after surgical excision. *Br J Dermatol* 1977;96:127-32 (レベルIV)
  9. Dixon AY, Lee SH, McGregor DH. Histologic features predictive of basal cell carcinoma recurrence: results of a multivariate analysis. *J Cutan Pathol* 1993;20:137-42 (レベルIV)
  10. Leibovitch I, Huilgol SC, Selva D, et al. Basal cell carcinoma treated with Mohs surgery in Australia III. Perineural invasion. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:458-63 (レベルIV)
  11. Sexton M, Jones DB, Maloney ME. Histologic pattern analysis of basal cell carcinoma. Study of a series of 1039 consecutive neoplasms. *J Am Acad Dermatol* 1990;23:1118-26 (レベルIV)

**BCC -CQ19** 基底細胞癌の治療後、経過観察をどのように行ったらよいか？

<推奨度：C1>

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

解説：基底細胞癌(BCC)の治療を行ったすべての患者に、長期間の経過観察は必ずしも必要ではない。実際の経過観察法に関しては、その頻度や期間等の明確なコンセンサスはない。しかし、その主な目的は腫瘍の再発および新規病変の早期発見と治療にある。一般的には、術後の初年度は6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年間に、それぞれ明らかになる(1)。再発腫瘍の検出については、視診、触診、さらに患者の感覚変化などに注意し、疑わしい部位は積極的に生検で確認すべきである。

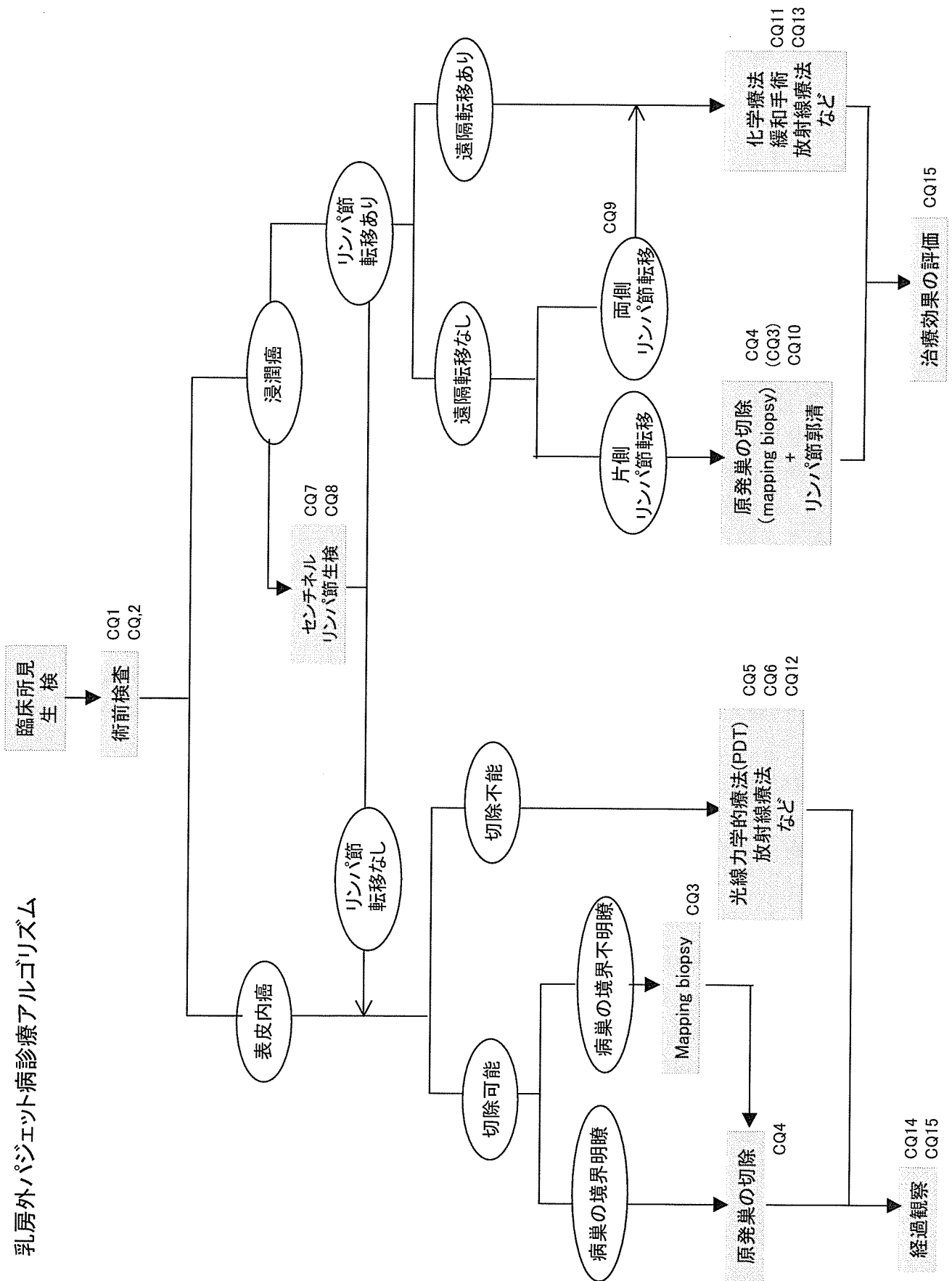
第二の新規病変に関しては、BCCが発生した患者は他の皮膚癌を生じるリスクが高い(7, 8)。引き続き有棘細胞癌を発症するリスクは5～10%であり、メラノーマは一般人に比べて約2～4倍と考えられている。さらに特筆すべき点は、ひとつのBCCを発症した患者の約20%が1年以内に、40%が5年以内に別のBCCを発症する事実である(2-6)。複数のBCCを発症した患者はさらにリスクが上昇し、特に色白の肌(fair skin type)ではよりその傾向が強い。最初の2年以内に最もリスクが高いが、年次ごとのリスクは5年間を通して、一般人の10～12倍にもなる(4)。新規病変を早期に発見できれば治療後の再発の危険も低くなり、様々な治療法を選択できる。治療による整容的・機能的側面も考えれば、治療に伴う副次的作用を軽減するため、早期の対処が望ましい。

## 文献

1. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL. Long-term recurrence rates in previously untreated (primary) basal cell carcinoma: implications for patient follow up. *J Dermatol Surg Oncol* 1989; 15: 315-28. (レベルI)
2. Karagas MR, Stukel TA, Greenberg ER, et al. Risk of subsequent basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma of the skin among patients with prior skin cancer. *Skin Cancer Prevention Study Group. JAMA* 1992; 267: 3305-10. (レベルIV)
3. Robinson JK Risk of developing another basal cell carcinoma. A 5-year prospective study. *Cancer* 1987; 60: 118-20. (レベルIV)
4. Marghoob A, Kopf AW, Bart RS, et al. Risk of another basal cell

- carcinoma developing after treatment of a basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 22-8. (レベルⅣ)
5. Schreiber MM, Moon TE, Fox SH, Davidson J. The risk of developing subsequent nonmelanoma skin cancers. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23: 114-8 (レベルⅣ)
  6. Schinstine M, Goldman GD. Risk of synchronous and metachronous second nonmelanoma skin cancer when referred for Mohs micrographic surgery. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 497-9. (レベルⅣ)
  7. 村田洋三、熊野公子：基底細胞癌の複数発生について. *Visual Dermatology* 2: 834-7, 2003. (レベルⅣ)
  8. 武石恵美子、土居剛士、佐藤伸一、廣瀬寮二：基底細胞癌術後フォローアップ期間に関する検討. *Skin cancer* 2005; 20: 291-5. (レベルⅣ)

乳房外パジェット病診療アルゴリズム



Paget-CQ1 外陰部や肛門周囲に発生した乳房外パジェット病患者については隣接臓器癌の精査が必要か

<推奨度：B>

推奨文：外尿道口周囲、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はそれぞれ膀胱癌、子宮癌・陰癌、直腸肛門癌などの皮膚浸潤によるパジェット現象のことがあるので、膀胱鏡、子宮鏡、直腸肛門鏡などによる精査を行うべきである。

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

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

文献

1. Chanda JJ. Extramammary Paget's disease: prognosis and relationship to internal malignancy. *J Am Acad Dermatol* 1985; 13: 1009-14 (レベル I)
2. Metcalf JS, Lee RE, Maize JC. Epidermotropic urothelial carcinoma involving the glans penis. *Arch Dermatol* 1985; 121:532-4 (レベル V)
3. Shepherd V, Davidson EJ, Davies-Humphreys J. Extramammary Paget's disease. *BJOG* 2005; 112: 273-9 (レベル I)
4. Goldblum JR, Hart WR. Perianal Paget's disease: a histologic and immunohistochemical study of 11 cases with and without associated rectal adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 1998; 22: 170-9 (レベル IV)

5. Nowak MA, Guerriere-Kovach P, Pathan A, Campbell TE, Deppisch LM. Perianal Paget's disease: distinguishing primary and secondary lesions using immunohistochemical studies including gross cystic disease fluid protein-15 and cytokeratin 20 expression. Arch Pathol Lab Med 1998; 122: 1077-81 (レベル V)
6. Goldblum JR, Hart WR. Vulvar Paget's disease: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 19 cases. Am J Surg Pathol 1997; 21: 1178-87 (レベル IV)
7. Lopez-Beltran A, Luque RJ, Moreno A et al. The pagetoid variant of bladder urothelial carcinoma in situ: a clinicopathological study of 11 cases. Virchows Arch 2002; 441: 148-53 (レベル V)



Paget-CQ2 乳房外パジェット病とパジェット現象の鑑別に免疫組織化学的検索は有益か

<推奨度：B>

推奨文：皮膚原発の乳房外パジェット病と内臓癌のパジェット現象の鑑別にサイトケラチン20とGCDFP15の免疫組織化学的検索が有益である。

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

免疫組織化学的に皮膚原発の乳房外パジェット病はGCDFP15陽性(2)、CK20陰性(4,5)(GCDFP15+/CK20-)であることが知られている。直腸癌は肛門周囲にパジェット現象を伴うことがあるが、この場合、GCDFP15-/CK20+である(4,6)。膀胱移行上皮癌も外尿道口から外陰部にパジェット現象を伴うことが知られているが、この場合もGCDFP15-/CK20+である(5,7)。したがって、GCDFP15とCK20の免疫組織化学的検索は乳房外パジェット病とパジェット現象の鑑別に役立つ。しかしながら、これらの免疫染色所見の真の精度は不明であり、例外的に肛門周囲パジェット病においてGCDFP15-/CK20+となることや(4)、外陰部乳房外パジェット病においてGCDFP15+/CK20+となるとの報告もあるので(5)、注意を要する。

文献

1. Mazoujian G, Pinkus GS, Davis S, et al. Immunohistochemistry of a gross cystic disease fluid protein (GCDFP-15) of the breast: a marker of apocrine epithelium and breast carcinomas with apocrine features. *Am J Pathol* 1983; 110: 105-12 (レベルIV)
2. Ordóñez NG, Awalt H, MacKay B. Mammary and extramammary Paget's disease: an immunohistochemical and ultrastructural study. *Cancer* 1987; 59: 1173-83 (レベルIV)
3. Moll R, Löwe A, Laufer J, Franke WW. Cytokeratin 20 in human carcinomas: a new histodiagnostic marker detected by monoclonal antibodies. *Am J Pathol* 1992; 140: 427-47 (レベルIV)
4. Goldblum JR, Hart WR. Perianal Paget's disease: a histologic and

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

Paget-CQ3 肉眼的境界が不明確な乳房外パジェット病の原発巣に mapping biopsy を行うことは有益か

<推奨度：B>

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

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

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

文献

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

## Paget-CQ4 乳房外パジェット病の原発巣は何 cm 離して切除すればよいか

<推奨度：C1>

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

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

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

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