

MM-CQ20 遠隔転移巣を有するメラノーマ患者に多剤併用化学療法を行うとダカルバジン単剤よりも生存期間が延長するか

<推奨度：C1-C2>

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

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

これまでRCTにてDTIC単剤と比較検討された多剤併用化学療法としては、cisplatin+vinblastine+DTIC、cisplatin+DTIC+carmustine+tamoxifen、DTIC+IFN- α 、DTIC+tamoxifenなどがある。cisplatin+vinblastine+DTICとDTIC単剤を比較したRCTでは、奏効率はそれぞれ24%対11%だったが、生存期間中央値は6カ月対5カ月で差がなかった(2)。cisplatin+DTIC+carmustine+tamoxifenはDartmouth regimenとして初期には50%を超える高い奏効率が報告され、注目されたが、DTIC単剤とのRCTでは、奏効率18%対10%、生存期間中央値7カ月対7カ月で有意差は認められなかった(3)。tamoxifenとDTICの併用療法については、DTIC単剤と比較したRCTにて奏効率28%対12%、生存期間中央値48週対29週と有意差がみられたが、その後の追試ではtamoxifenの併用効果は確認できなかった(4,5)。DTIC+IFN- α については20件のRCT(n=3273)のメタアナリシスがなされており、併用療法はDTIC単剤に比べて奏効率を53%上昇させたが、生存期間には有意差は認められなかった(6)。DTIC単剤との比較ではないが、bleomycin, vincristine, lomustine, dacarbazine(BOLD)にIFN- α を併用する群とDTIC+IFN- α 群を比較した試験でも生存期間に有意差は認められなかった(7)。

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

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

文献

1. Hill GJ, II, Krementz ET, Hill HZ. Dimethyl triazeno imidazole carboxamide and combination therapy for melanoma. IV. Late results after complete response to chemotherapy (Central Oncology Group protocols 7130, 7131, and 7131A). *Cancer* 1984;53(6):1299-305 (レベルIV)
2. Atkins MB, Buzaid AC, Houghton AN. Systemic chemotherapy and biochemotherapy. In: *Cutaneous Melanoma* (Balch CM, et al. eds.) 4th ed, Quality Medical Publishing. St. Lois, 2003, 589-604 (レベルI)
3. Chapman PB, Einhorn LH, Meyers ML, et al. Phase III multicenter randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 1999;17:2745-51 (レベルII)
4. Cocconi G, Bella M, Calabresi F, et al. Treatment of metastatic malignant melanoma with dacarbazine plus tamoxifen. *N Engl J Med* 1992;20:327:516-23 (レベルII)
5. Falkson CI, Ibrahim J, Kirkwood JM, et al. Phase III trial of dacarbazine versus dacarbazine with interferon alpha-2b versus dacarbazine with tamoxifen versus dacarbazine with interferon alpha-2b and tamoxifen in patients with metastatic malignant melanoma: an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1998;16:1743-51 (レベルII)
6. Huncharek M, Caubet JF, McGarry R. Single-agent DTIC versus combination chemotherapy with or without immunotherapy in metastatic melanoma: a meta-analysis of 3273 patients from 20 randomized trials. *Melanoma Res* 2001;11:75-81 (レベルI)
7. Vuoristo MS, Hahka-Kemppinen M, Parvinen LM, et al. Randomized trial of dacarbazine versus bleomycin, vincristine, lomustine and dacarbazine (BOLD) chemotherapy combined with natural or recombinant

- interferon-alpha in patients with advanced melanoma. *Melanoma Res* 2005;15:291-6 (レベルII)
8. Eton O, Legha SS, Bedikian AY, et al. Sequential biochemotherapy versus chemotherapy for metastatic melanoma: results from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2002;20:2045-52 (レベルII)
9. Ridolfi R, Chiarion-Sileni V, Guida M, et al. Cisplatin, dacarbazine with or without subcutaneous interleukin-2, and interferon alpha-2b in advanced melanoma outpatients: results from an Italian multicenter phase III randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 2002;20:1600-7 (レベルII)
10. Rosenberg SA, Yang JC, Schwartzentruber DJ, et al. Prospective randomized trial of the treatment of patients with metastatic melanoma using chemotherapy with cisplatin, dacarbazine, and tamoxifen alone or in combination with interleukin-2 and interferon alfa-2b. *J Clin Oncol* 1999;17:968-75 (レベルII)
11. Keilholz U, Goey SH, Punt CJ, et al. Interferon alfa-2a and interleukin-2 with or without cisplatin in metastatic melanoma: a randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Melanoma Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1997;15:2579-88 (レベルII)
12. Keilholz U, Punt CJ, Gore M, et al. Dacarbazine, cisplatin, and interferon-alfa-2b with or without interleukin-2 in metastatic melanoma: a randomized phase III trial (18951) of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Melanoma Group. *J Clin Oncol* 2005;23:6747-55 (レベルII)
13. Crosby T, Fish R, Coles B, et al. Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD001215 (レベルI)

MM-Q21 遠隔転移を生じたメラノーマ患者にインターロイキン2 (IL-2)の大量静注療法を行うことは有益か

<推奨度：C1～C2>

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

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

NCIのRosenbergらの投与法は、1回72万IU/kgのIL-2を15分間で静注することを8時間毎に繰り返す。5日間で計14回投与して1サイクルとし、6～9日休薬後、さらに1サイクル繰り返して、1コースとする(1)。1985～1993年にエントリーされたIL-2大量静注療法施行270例のMM患者について1998年12月時点での解析結果が報告されている(2)。生存患者の追跡期間中央値は7年を超え、奏効率は16%(43人)で、完全奏効が17人(6%)にみられた。全体としての生存期間中央値は12カ月。奏効期間は全奏効例で8.9カ月、部分奏効26例で5.9カ月であった。完全奏効の奏効期間中央値は少なくとも59カ月であった。奏効例中の12人（うち2人は部分奏効症例）は70カ月から150カ月以上の長期間、再発や進行のない状態が持続した。30カ月以上奏効が持続した患者ではその後に再発、進行はみられなかった。以上より本治療法の奏効率は高くないが、一旦完全奏効がえられるとそれが持続し、完治できる可能性がある。

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

本治療では初期に6例が敗血症を生じて死亡した。しかしその後は、有害反応への対処法が確立され、死亡例は報告されていない。本療法の有害反応に適切に対処するためのclinical pathways(4)や安全な投与法のガイドラインなどが具体的に提案されている(5)。

米国以外からの本治療法の報告は少ないが、イスラエルのPappoらは、米国NCIの治療法と同じ高用量IL-2静注療法を21人の転移性MM患者に施行し(6)、5例の部分奏効(3カ月から3年持続)と1例の完全奏効(17カ月持続)がえられたという(RR:28.6%)。ただし、1例の治療関連死が出ている。なお、本邦

ではIL-2が高薬価なこともあり、本療法を実施することは困難である。

文献

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

MM-CQ22 遠隔転移巣を有するメラノーマ患者に対して新規の治療法（樹状細胞療法、遺伝子治療、分子標的療法）を行うと生存率が改善するか

<推奨度：C2>

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

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

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

遺伝子治療は 1) サイトカイン（IL-2、IL-7、IL-12、GM-CSF など）や T 細胞共刺激因子（B7-1 など）などの免疫刺激因子や、CTL に認識されるメラノーマ関連抗原を腫瘍細胞に遺伝子導入して腫瘍細胞の免疫原性を高める、2) シグナル伝達経路を阻害する、3) 自殺遺伝子を導入する、などの戦略で開発が進められている。それらの中では、アポトーシス抵抗因子である bcl-2 のアンチセンス（Genasense）と化学療法剤のダカルバジンの併用療法が注目され、現在、多施設共同第Ⅲ相臨床試験が進行している。その他の治療については、いずれもごく限られた施設における少数例の治療成績が報告されているだけであり、遺伝子治療の有用性はまだ不明である(2)。

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

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

文献

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

MM-CQ23 メラノーマ患者の治療後に定期的な画像検査を行うと生存率が改善するか

<推奨度：C1>

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

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

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

Garbeら(7)が実施した前向き臨床研究では病期別に6-12カ月毎に診察、リンパ節の超音波検査、胸部X線、腹部超音波検査、血液検査などが施行された。その結果、転移発見の契機は診察47%、リンパ節超音波13.7%、胸部X線5.5%、腹部超音波3.7%、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。

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

ただし、以上の報告はすべて欧米症例の解析結果であることに留意する必要がある。日本ではCTやMRIの普及率が高く、実際には欧米の報告よりも高

頻度に施行されている。なお最近、メラノーマ病巣の発見に有用な positron emission tomography (PET)が急速に普及しつつあり、それによる転移の早期発見が報告されている(10)。PET では従来の画像検査では検出できない超早期の転移巣が発見されることがあるので、予後の予測や治療方針の決定に貴重な情報を提供するかもしれない。これらの画像検査の有用性に関しては今後、前向き研究によって検証されることが望まれる。

文献

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

Surg Oncol 1997;4:396-402 (レベルIV)

9. Kuvshinoff BW, Kurtz C, Coit DG. Computed tomography in evaluation of patients with stage III melanoma. Ann Surg Oncol. 1997 Apr-May;4(3):252-8 (レベルIV)

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

MM-CQ24 メラノーマ患者に対して転移・再発発見のための患者教育を行うと生存率が改善するか

<推奨度：B>

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

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

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

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

文献

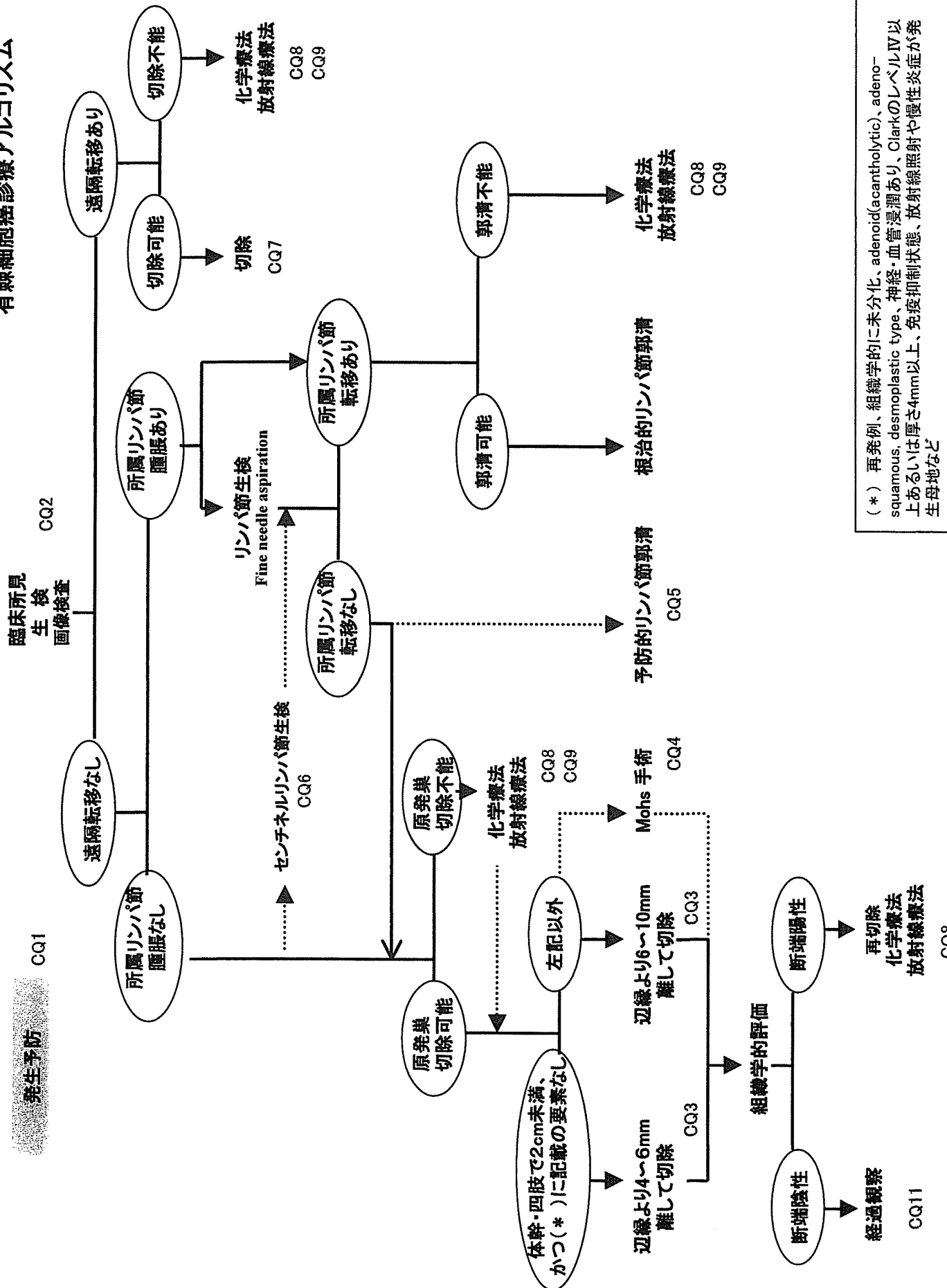
1. Basseres N, Grob JJ, Richard MA, et al : Cost-effectiveness of surveillance of stage I melanoma. A retrospective appraisal based on a 10-year experience in a dermatology department in France. *Dermatology* 1995; 191:199-203 (レベル IV)
2. Weiss M, Loprinzi CL, Creagan ET, et al: Utility of follow-up tests for detecting recurrent disease in patients with malignant melanomas. *JAMA* 1995; 274: 1703-5 (レベル IV)
3. Mooney MM, Kulas M, McKinley B, et al: Impact on survival by method of recurrence detection in stage I and II cutaneous melanoma. *Ann Surg Oncol* 1998; 5:54-63 (レベル IV)
4. Garbe C, Paul A, Kohler-Spath H, et al: Prospective evaluation of a follow-up schedule in cutaneous melanoma patients: recommendations for an

effective follow-up strategy. *J Clin Oncol* 2003; 21:520-9 (レベルⅣ)

5. Shumate CR, Urist MM, Maddox WA : Melanoma recurrence surveillance. Patient or physician based? *Ann Surg* 1995; 221:566-9 (レベルⅣ)

6. Berwick M, Begg CB, Fine JA et al : Screening for cutaneous melanoma by skin self-examination. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88:17-23 (レベルⅣ)

有棘細胞癌診療アルゴリズム



(*) 再発例、組織学的に未分化、adenoid(acantholytic)、adenosquamous, desmoplastic type、神経・血管浸潤あり、ClarkのレベルIV以上あるいは厚さ4mm以上、免疫抑制状態、放射線照射や慢性炎症が発生源など

有棘細胞癌の局所再発に関連するリスク分類表

-National Comprehensive Cancer Network(NCCN)より一部改変-

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

J: 腫瘍周囲の紅班も含める

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

M 領域: 頬、前額、頭部、頸部

L 領域: 体幹、四肢

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

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

(修正 Breslow 法)

SCC-CQ1 紫外線防御を行うと有棘細胞癌の発生率が減少するか

<推奨度 B および C1>

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

解説：有棘細胞癌(squamous cell carcinoma; SCC)の発生に強く相関すると考えられている因子は、紫外線に対する個人の防御能を反映するスキントイプ、日焼けの程度、年齢である(1)。日光紫外線への暴露で容易に日光皮膚炎（皮膚の発赤）を起こすが、色素沈着は起こりにくいスキントイプを持つ者は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癌を生じやすい。オーストラリアで生まれ育った群と途中で他国から移住した群とを比較すると、SCCの発生が前者は後者の3倍多いことが示されている。このことより、若年者における過度の日光皮膚炎がSCCの発生に強く関与していることが示唆される(2)。

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

しかしながら日本人について、SCCと日光紫外線との関係を示す信頼できるデータは乏しい。緯度と皮膚がん発生との関係については、兵庫県加西市と沖縄県家島における日光角化症の罹患率を比較した研究がある。人口10万人当たりの罹患率は加西市が144.2人、家島が696.8人であり、沖縄の日光角化症の罹患率は兵庫の5倍であると報告されている(6)。また、日本人のSCCの60%は日光露出部に発生すると報告されており、白人程ではないが、その発生に日光紫外線が関与していると考えられる(7)。

以上より、日本人の中で色白でサンタン（日焼けで黒くなること）をおこしにくいスキントイプの者や小児は、サンスクリーン剤を使用し、過度の日光暴露を避けることはSCCの発生予防に役立つ可能性があり、有益と言えよう。し

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

SCC-CQ2 有棘細胞癌患者に術前の画像検査を行うことは有益か

<推奨度：C1>

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

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

Motley らが提唱したガイドラインでは、原発巣側の因子として再発、組織所見（深部への浸潤、神経周囲浸潤、分化度）、原発巣のサイズ（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ろう(1)。しかし、理学的にリンパ節転移を認めない患者に対して画像検査を行うことが、予後を改善するか否かは、現時点では不明である。

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

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

以上より、すべての SCC 患者に対して画像検査を行う必要はなく、慎重な病歴聴取と理学的検査が優先される。Motley らが指摘したリンパ節転移を起こしやすい因子を持つ場合や(1)、瘢痕や慢性の皮膚潰瘍の合併によって触診が困難な場合には、術前の画像検査は安全な切除範囲の決定のために有益と考えられる(3, 5, 6)。また、再発と関連する因子である神経周囲浸潤の有無を術前に把握することは、術後補助療法の適否を決める上で有益と考えられる(7)。遠隔転移の検索は、既に所属リンパ節転移が明らかな患者については、所属リンパ節領

域の根治的手術の適応を決めるために必要であるが、予後の改善にどの程度寄与するかは不明である。リンパ節転移のない SCC 患者が遠隔転移を発生することは極めて稀であるので、遠隔転移検索のための画像検査は適用症例を慎重に選択すべきである。

文献

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

SCC-CQ3 有棘細胞癌の原発巣は病巣辺縁から何 mm 離して切除すべきか**<推奨度：B>**

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

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

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

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

米国 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) のガイドライン(4)では、SCC を低リスク群と高リスク群に分け（別表）、切除範囲は低リスク群では 4～6mm とし、高リスク群のうち体幹・四肢（L 領域）では 1cm、それ以外の場合は Mohs 手術か CCPDMA (complete circumferential peripheral and deep margin assessment with frozen or permanent section)を推奨し、特に切除範囲を定めていない。

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

文献

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