基底細胞癌の深部浸潤

基底細胞癌の深部浸潤に影響する因子
—重回帰分析による検討—

竹之内辰也^{*1} 山田 聡^{*1} 野本 重敏^{*2}
山口 英郎^{*2} 伊藤 雅章^{*2}

Factors influencing deep invasion of basal cell carcinoma multiple linear regression analysis

Tatsuya TAKENOUCHI ^{*1}, Satoshi YAMADA ^{*1}, Shigetoshi NOMOTO ^{*2}, Hideo YAMAGUCHI ^{*2}, Masaaki ITO ^{*2}

^{*1} Division of Dermatology, Niigata Cancer Center Hospital

^{*2} Department of Dermatology, Niigata University School of Medicine

Basal cell carcinoma (BCC) usually grows slowly, increasing in size and depth of invasion over months to years. It is important prior to surgery to predict aggressive behavior of BCC, especially its deeper extension. In 216 primary BCCs treated with surgical excision, maximum vertical diameter, designated as "invasion index," from the surrounding skin surface to the bottom of the tumor was measured. As predictive factors, age, sex, duration, anatomical location, tumor horizontal diameter, histologic subtypes, and ulceration were listed. Multiple linear regression analysis, which was performed on the seven factors related to the invasion index, showed significant strength of influence of male sex, larger tumor horizontal diameter, and aggressive histologic subtypes (infiltrative, morpheic, and micronodular). When treating BCC having the three predictive factors, clinicians should keep in mind its potential for deeper invasion. [*Skin Cancer (Japan)* 2000 ; 15 : 138-142]

Key words : Basal cell carcinoma, Depth of invasion, Multiple linear regression analysis

はじめに

基底細胞癌 (BCC) の手術治療にあたっては、大半が顔面に発生する¹⁾ という特性から、水平方向のみならず深部の切除範囲の設定に苦

慮することが多い。その意味で、術前の情報から組織学的な深部浸潤を予測することは手術計画を立てる上で重要である。我々は以前に同様の主旨で、BCC の臨床因子と深部浸潤レベルとの関係について単変量解析で検討した²⁾。今回は対象症例を増やすとともに、個々の因子が単独で深部浸潤に及ぼす影響の強さを評価する目的で、重回帰分析による検討を行った。

^{*1} 新潟県立がんセンター皮膚科

^{*2} 新潟大学皮膚科学教室

対象および方法

新潟県立がんセンターで1989～1998年に、新潟大学で1983～1997年に経験したBCCのうち、初回治療として全切除された症例は249例であり、組織学的にsuperficial BCCと診断された33例を除外し、残りの216例を今回の研究対象とした。

深部浸潤径の計測（図1）：切除標本のHE染色切片上で、腫瘍周囲の健常部の皮表面から腫瘍巣最深部までの垂直距離をocular micrometerで計測した。1つの標本で複数の組織切片がある場合には、それぞれの切片について深部浸潤径を計測し、最も大きな値を採用した。

重回帰分析：計測した深部浸潤径を従属変数とし、それを説明するための独立変数として以

図1. 深部浸潤径の計測
腫瘍周辺部の皮表面から腫瘍最深部までの垂直距離をocular micrometerで計測し、深部浸潤径（両矢印）とした

下の7因子を設定した（表1）。①年齢は、連続変数として取り入れた。②性別は、男＝1，女＝0のダミー変数とした。③罹病期間については、問診上曖昧な年数の場合が多いため、ほぼ中央値となる4年を境に、4年超と4年以下の2群に分け、それぞれ1と0の変数とした。④発生部位は、眼瞼、鼻、口唇＝1，それ以外の部位＝0とした。⑤腫瘍径は、カルテに記載された術前診察時の計測値を採用し、ミリメートル表示で連続変数のまま取り入れた。⑥組織型は、Sextonらによる5型分類³⁾の内、superficial typeは除外してあるため、infiltrative, morpheic, micronodularの3型＝1，nodular type＝0とした。同一の症例で2種以上の組織型が混在している場合には、主体となっている組織型を採用した。⑦潰瘍形成は、臨床的に潰瘍化しているか、痂皮を付着しているものを潰瘍形成あり＝1をあてはめ、潰瘍なし＝0とした。これら7因子の独立変数を共変量とし、深部浸潤径に対する影響力の強さを評価する目的で重回帰分析を施行した。

統計学的処理にはStatView 5.0J (Abacus Concepts, Inc.)を用い、有意差検定における危険率は5%とした。

表1. 独立変数とした因子

年齢	平均67.1歳 標準偏差 13.0	
性別	男	107例
	女	109例
罹病期間	>4年	107例
	≤4年	109例
部位	眼瞼・鼻・口唇	115例
	上記以外	101例
腫瘍径	平均 13.2mm 標準偏差 8.0	
組織型	Infiltrative	81例
	Morpheic	
	Micronodular	
	Nodular	135例
潰瘍形成	あり	119例
	なし	97例

表 2. 重回帰分析の結果

性別、腫瘍径、組織型の3因子が、基底細胞癌の深部浸潤径に対して有意な影響を示した

独立変数	標準偏回帰係数	p値
年齢	0.110	0.0932
性別	0.238	0.0003***
罹病期間	-0.023	0.7205
部位	0.108	0.1139
腫瘍径	0.254	0.0006***
組織型	0.207	0.0022**
潰瘍形成	-0.070	0.2941

結 果

重回帰分析の結果、7因子の中で深部浸潤径に有意に影響するのは、性別 ($p=0.0003$)、最大径 ($p=0.0006$)、組織型 ($p=0.0022$) の3因子であった。それぞれの因子の標準偏回帰係数は、0.238, 0.254, 0.207であった。年齢 ($p=0.0932$)、罹病期間 ($p=0.7205$)、部位 ($p=0.1139$) および潰瘍形成 ($p=0.2941$) については、深部浸潤径に対する有意な影響は認めなかった。回帰モデルの重相関係数 (R) は0.42、決定係数 (R^2) は0.18であった (表2)。

考 察

皮膚腫瘍において深部浸潤の程度を組織学的に評価するには、悪性黒色腫のBreslow's thicknessのように腫瘍巣の垂直径をミリメートル単位で計測する⁴⁾か、Clark's levelのように深達度を解剖学的な層で表現する⁵⁾のが合理的である。我々は以前、BCCの深部浸潤度を真皮浅層～深層～皮下組織にかけて4段階で評価し、臨床因子との関連について検討した²⁾が、BCCの大半が発生する顔面においては真皮の厚さや表情筋の分布など、部位による解剖学的構造の偏りが大きいため、その深部浸潤の評価に再現性、客観性を欠くことが問題点として残った。そこで今回の検討では、腫瘍周辺の健

常部皮表面から腫瘍最深部までの垂直距離を絶対値として計測し、客観性を持った深部浸潤の指標とした。

今回の重回帰分析の結果から、独立変数とした7因子の中で、深部浸潤径への影響力が最も強かったのは腫瘍径であった。腫瘍径が大きい程、水平方向のsubclinical extension (SE) も大きいことは過去に報告されている⁶⁾⁷⁾が、深部方向についての検討はなされていない。Superficial typeを除けば、BCCがその増殖に伴って水平方向のみでなく深部方向へも進展していくのは自然なことであり、今回の結果からも腫瘍径は深部浸潤を予測する上において重要な独立した因子であることが示された。

性別については、男性の方が深部浸潤径が大きいという結果であった。BCCの術後再発率に関する検討で、男性の方が再発率が高いとする報告⁸⁾もあり、その理由として女性の方が早期に受診する例が多いためとされている⁹⁾が、今回の検討では罹病期間も共変量に組み入れているため受診時期についてのbiasは除外できる。その他1つの可能性としてあげられるのは、男性における髭の存在である。硬毛組織の毛球部は通常皮下脂肪組織内に位置するため、毛包に沿って浸潤したBCC (図2) は容易に皮下へ浸潤すると考えられる。大半のBCCが顔面に発生する事実¹⁾と考え合わせると、このような皮膚の構造の性差がBCCの深部浸潤度の差として表れているのかもしれない。

組織型については、我々はSextonら³⁾による5型分類を採用している¹⁰⁾が、superficial typeは増殖様式が特殊であり、今回の研究の主旨からは外れるため除外した。Infiltrative, morpheic, micronodularの3型については、そのSEの大きさと再発率の高さゆえにaggressive subtypeと称される¹¹⁾が、今回の結果からは、深部方向についてもその3型はnodular typeに比べて浸潤が深いことが示された。BCCの組織型と深部浸潤との関連については、Mohs surgeryにおいて完全切除までに要し

図2. 基底細胞癌の毛包に沿った浸潤像

たステージ数や組織学的な深達度での評価から、我々の結果と同様の報告がされている^{12)~15)}。

発生部位に関しては、深部浸潤径に対して有意な影響がないという結果となった。眼瞼、鼻、口唇のいわゆる midface は BCC の再発率が高いとする報告が多く、その主な理由の1つとして embryonal fusion plane の存在があげられている¹⁶⁾¹⁷⁾。これは顔面の発生段階での突起同士の癒合面が残存し、それに沿った形で腫瘍が深部方向に容易に浸潤する (iceberg phenomenon) という仮説である。確かに概念としては理解しやすいが、成人の顔面においてどの部位が fusion plane に相当するのかを正確に特定することは不可能であり、自験例でその付近に発生したと思われる症例につき丹念に組織標本を観察したが、それと認識できるような結合組織構造は全く認めなかった。fusion plane の存在だけでなく定義自体にも疑問を呈した報告もある¹⁸⁾。

BCC の腫瘍表面の潰瘍形成は aggressive growth の指標とする報告があり¹⁹⁾、我々も以前に、潰瘍形成の有無により組織学的な浸潤レベルに有意差がみられたことを報告した²⁾が、それは単変量解析であるため、他の因子の影響に

ついては考慮していない。今回の多変量解析の結果からは、潰瘍形成は深部浸潤径に独立して影響する因子とは認められなかった。

臨床医が BCC を実際に取り扱う際には、その臨床像や事前の生検組織像から水平方向のみならず深部方向の SE をある程度予想して切除範囲を決めるのが一般的であろう。Mohs surgery²⁰⁾ は腫瘍切除と即時断端確認を繰り返す究極の手技ではあるが、その煩雑さと人員確保などが問題点となる。我々は、顔面の BCC においては、切除と再建を二期に分けた手術を励行している²¹⁾が、全例に施行するわけではなく、症例の選択という点においても今回の検討の結果は重要となる。腫瘍径が大きい、もしくは男性、もしくは infiltrative, morpheic, micronodular type の症例についてはより深部への浸潤が予想されるため、それを考慮に入れた上での手術計画や術後の follow up が必要である。

文 献

- 1) 石原和之：基底細胞癌。全国アンケートの集計と説明。Skin Cancer, 9: 80-83, 1994.
- 2) 竹之内辰也, 勝海薫, 山田聰, 他：基底細胞癌における深部浸潤の予測因子。Skin Cancer, 13: 163-166, 1998.
- 3) Sexton, M., Jones, D.B., Maloney, M.E.: Histologic pattern analysis of basal cell carcinoma: Study of a series of 1039 consecutive neoplasms. J. Am. Acad. Dermatol., 23: 1118-1126, 1990.
- 4) Breslow, A.: Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. Ann. Surg., 172: 902-908, 1970.
- 5) Clark, W.H., From, L., Bernardino, E.A., et al.: The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanoma of the skin. Cancer, Res., 29: 705-726, 1969.
- 6) Burg, G., Hirsch, R.D., Konz, B., et al.: Histographic surgery: Accuracy of visual assessment of the margins of basal-cell epithelioma. J. of Derm. Surg., 1: 21-24, 1975.
- 7) Wolf, D.J., Zitelli, J.A.: Surgical margins for basal cell carcinoma. Arch. Dermatol., 123: 340-344,

- 1987.
- 8) Rigel, D.S., Robins, P., Friedman, R.J. : Predicting recurrence of basal-cell carcinomas treated by microscopically controlled excision. *J. Dermatol. Surg. Oncol.*, 7 : 807-810, 1981.
- 9) Boeta-Angeles, L., Bennett, R.G. : Cutaneous oncology. Miller, S.J., Maloney, M.E. eds, Blackwell, U.K., 1998, pp646-656.
- 10) 竹之内辰也, 山田聰, 野本重敏, 他 : 基底細胞癌の組織型と深部浸潤. *臨皮*, 54 : 481-484, 2000.
- 11) Maloney, M.E., Miller, S.J. : Cutaneous oncology. Miller, S.J., Maloney, M.E. eds, Blackwell, U.K., 1998, pp609-613.
- 12) Salasche, S.J., Amonette, R.A. : Morpheaform basal-cell epitheliomas : A study of subclinical extensions in a series of 51 cases. *J. Dermatol. Surg. Oncol.*, 7 : 387-394, 1981.
- 13) Hendrix, J.D., Parlette, H.L. : Duplicitous growth of infiltrative basal cell carcinoma : Analysis of clinically undetected tumor extent in a paired case-control study. *Dermatol. Surg.*, 22 : 535-539, 1996.
- 14) Hendrix, J.D., Parlette, H.L. : Micronodular basal cell carcinoma : A deceptive histologic subtype with frequent clinically undetected tumor extension. *Arch. Dermatol.*, 132 : 295-298, 1996.
- 15) Orengo, I.F., Salasche, S.J., Fewkes, J., et al. : Correlation of histologic subtypes of primary basal cell carcinoma and number of Mohs stages required to achieve tumor-free plane. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 37 : 395-397, 1997.
- 16) Panje, W.R., Ceilley, R.I. : The influence of embryology of the mid-face on the spread of epithelial malignancies. *Laryngoscope*, 89 : 1914-1920, 1979.
- 17) Granstrom, G., Aldenborg, F., Jeppsson, P.A. : Influence of embryonal fusion lines for recurrence of basal cell carcinoma in the head and neck. *Otolaryngol Head Neck Surg.*, 85 : 76-82, 1986.
- 18) Wentzell, J.M., Robinson, J.K. : Embryologic fusion planes and the spread of cutaneous carcinoma : A review and reassessment. *J. Dermatol. Surg. Oncol.*, 16 : 1000-1007, 1990.
- 19) Jacobs, G.H., Rippey, J.J., Altini, M. : Prediction of aggressive behavior in basal cell carcinoma. *Cancer*, 49 : 533-537, 1982.
- 20) Mohs, F.E. : Chemosurgery for the microscopically controlled excision of cutaneous cancer. *Head Neck Surg.*, 1 : 150-163, 1978.
- 21) 山田聰, 竹之内辰也, 野本重敏, 他 : 基底細胞癌に対する二期的手術の有用性. *皮膚臨床*, 41 : 2055-2058, 1999.