有棘細胞癌の診療ガイドライン

宇原 久¹ 山崎 直也² 真鍋 求³ 鹿間 直人⁴

¹ 信州大学医学部皮膚科, ² 国立がんセンター中央病院皮膚科, ³ 秋田大学医学部皮膚科, ⁴ 信州大学医学部画像医学

要旨 2007年4月よりWEB上で公開し、また書籍として出版された皮膚悪性腫瘍診療ガイドラインの内、有棘細胞癌(SCC)に関する項目について解説した。本ガイドラインは、診断から治療までの流れを示す「診療アルゴリズム」と、診療上の具体的な問題(Clinical Question)に対する回答と解説から構成されている。過去に本邦で公開されてきたSCCの診療指針と大きく異なる部分は切除マージンに関するもので、原発巣の状態によって最低4 mm、再発のリスクが高い因子を持つ場合は6~10 mmのマージンが推奨された。現時点ではSCCの診断、治療、経過観察に関して多数症例での解析データはほとんどない。SCCについては国内での多施設共同の臨床研究が必要であろう。

The new clinical practice guideline for squamous cell carcinoma of the skin

Hisashi UHARA¹, Naoya YAMAZAKI², Motomu MANABE³, Naoto SHIKAMA⁴

Department of Dermatology¹ and Radiology⁴, Shinshu University School of Medicine; Department of Dermatology², National Cancer Center Hospital; Department of Dermatology and Plastic Surgery³, Akita University School of Medicine

The new clinical practice guideline for the treatment of skin cancer in Japan was published in April, 2007. The guideline for squamous cell carcinoma of the skin (SCC) was composed of the clinical algorithm and 11 clinical questions involving prevention, diagnosis, surgical margins, radiotherapy and chemotherapy for localized to metastatic lesions. Localized SCC is usually curable by simple excision, and surgical margins are recommended to range from 4 mm to 10 mm, depending on the risk factors of the primary tumor. Radiation therapy with or without surgical excision may be useful in specific clinical situations, particularly for patients with primary lesions requiring difficult or extensive surgery (e.g., eyelids, nose, ears or fingers). The clinical evidence for treatment of SCC is limited. Further clinical study is needed especially in advanced cases. [*Skin Cancer (Japan)* 2007; 22: 226-232]

Key words : Squamous cell carcinoma of the skin, Guideline, Surgical margins, Chemotherapy, Radiotherapy

はじめに

2007年4月、WEBと書籍で皮膚悪性腫瘍ガイドラインが公開された¹⁾²⁾。このガイドラインは、日本皮膚科学会ならびに日本癌治療学会

からの要請を受けて、日本皮膚悪性腫瘍学会などから選出された委員が中心となって作成したものである。本稿では有棘細胞癌(SCC)に関する項目について解説する。基本的には公開されている文面がガイドライン作成委員会で承認されたものであり、本稿で述べるガイドライン

に記載されていない部分（特に考案）については、筆頭著者の私見を多分に含む点にご留意いただきたい。

ガイドライン作成の方法

SCC 領域については、真鍋 求（秋田大皮膚科）、山崎直也（国立がんセンター皮膚科）、放射線科の代表として日本放射線腫瘍学会から鹿間直人（信州大画像診断学）の各委員と宇原が構造化抄録とガイドラインの素案を作成した。委員外では梅林芳弘先生（秋田大皮膚科）にご協力いただいた。診療上重要と思われる問題（Clinical Question：CQ）の選定、採用したエビデンスのレベルや推奨文と推奨度については、幸野 健（関西ろうさい病院）委員による校閲を受けた。エビデンスに基づいて作成された推奨文と推奨度について、ガイドライン作成委員による合意のための会議が持たれ、委員全員の合意が得られない部分については採決によって決定した。ガイドライン作成委員会案は日本癌治療学会がん診療ガイドライン委員会の評価委員会と日本皮膚科学会学術委員会へ提出し、両委員会からの評価、校閲を受けて、最終版が作成された（詳細は「日本皮膚悪性腫瘍ガイドライン」の「はじめに」(<http://www.dermatol.or.jp/medical/guideline/skincancer/introduction.html>)を参照)。

アルゴリズム（図1）

1. アルゴリズムの見方

青枠は予防、薄オレンジの四角枠は検査や治療といった手技、黒線の丸は診療選択を決める条件を示している。一番上方中央の「臨床所見、画像検査、生検」から下流へ条件を選んでいけば、診療内容が決まるように配置されている。アルゴリズムの左半分は原発巣以外に転移がない場合について記載されており、中央はリンパ節転移、右端に遠隔転移を伴う場合が記載され

ている。アルゴリズムの診療手段の分岐点には赤字のCQが配置され、該当するCQをクリックすることによりCQとその解説文が表示される。CQには診療内容の選択に関連する推奨文や推奨度、解説、文献（構造化抄録とエビデンスレベル）が記載されている。ただし、説明のない箇所もある。

枠同士を結ぶ実線は推奨できるもの、点線は診療行為が本邦で普及していない手技（Mohs法、センチネルリンパ節生検）や勧められない行為（予防的リンパ節郭清）に対して使用している。

2. Clinical Question：CQについて（表1）

SCCのCQは11からなる。本稿では特に注意が必要なCQのみを取り上げて解説する。

CQ1：予防（紫外線防御の有益性）

紫外線防御については、今回ガイドラインの対象になった4つのがん種のうち、唯一SCCのみが有益性あり（推奨度C1）という推奨文になっている。根拠となった主たるエビデンスは、(1)オーストラリアで生まれた群と他国から移住した群とを比較した研究で、前者が後者の3倍SCCの発生が多かったとの結果から、若年期の紫外線がSCCの発生に大きな影響を持つであろうとの推察³⁾、(2)オーストラリアの2つのランダム化比較試験（RCT）でサンスクリーン剤の使用は日光角化症の発生を減少させるとの結果、(3)沖縄と神戸におけるSCCの有病率を比較し、沖縄の方が有病率が高い（沖縄伊江島が696.8人、兵庫県加西市が144.2人・対10万人）との結果⁴⁾、である。これらより、本邦人については、「サンバーンを起こしやすい色白の肌を持つものや小児では、SCCの予防のために紫外線防御は有益かもしれない」という推奨文になった。

CQ2：術前の画像検査

推奨文は、「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」（推奨度C1）、とした。解説では、すべてのSCC患者に

図 1. SCC のアルゴリズム (HP より)

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と記載した。術前の画像検査の主たる目的は、(1)原発巣の範囲を知ること（特に瘢痕や潰瘍の存在により触診が困難な場合や神経周囲浸潤を疑う場合など）、(2)腫脹しているリンパ節の質的評価のため（転移か反応性か）、(3)臨床的にリンパ節転移が疑われる場合に、その範囲を知ること（術式や手術適応の可否を決めるため）にある。潜在的なリンパ節転移の検索については、特に頭頸部領域原発の場合の耳下腺内リンパ節や原発巣にリ

ンパ節転移を起こしやすいリスク因子を持つ場合に行うことを推奨した。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。SCC では、リンパ節転移のない患者に遠隔転移が起き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応症例を慎重に選択すべきである。

CQ3：原発巣の切除マージン

今回の SCC のガイドラインの中で、これま

表 1. 有棘細胞癌の Clinical Question

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

で本邦で公開されてきた治療指針と大きく異なる部分が切除マージンについてである。従来は、T1（腫瘍径 2 cm）まではマージン 1～2 cm, T2 以上はマージン 2～3 cm が推奨されてきた。しかし、欧米のガイドラインではもっと狭小なマージンが推奨されている。英国のガイドラインでは、低リスクの病変は 4 mm, 高リスクの病変 6 mm 以上、オーストラリアのガイドラインは、直径 2 cm 未満の高分化の SCC は 4 mm, 径 2 cm 超の大きな SCC には 1 cm まで、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) のガイドラインでは、SCC を低リスク群と高リスク群に分け、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 1 cm, それ以外のものは Mohs 手術か CCPDMA (complete circumferential peripheral and deep margin assessment with frozen or permanent section) を推奨し、特に切除範囲を定めていない。

各国のガイドラインにおいて、切除マージンに関するエビデンスとして必ず取り上げられているのが Brodland らの論文である⁵⁾。これは 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 ヶ月間観察している。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（4 mm vs 6 mm）と非再発率との関係を検討した。その結果、因子を考慮しない全症例についての非再発率は、4 mm で 96%, 6 mm で 99% と良好であった。様々なリスク因子毎の解析でも、おおむね 95% 以上の非再発率が得られていたが、4 mm マージンでは、原発巣がある部位に存在する場合（頭、耳、眼瞼、鼻、口唇：91%）と、組織学的分化度が低い場合（2 で 93%, 3, 4 で 80%）に非再発率が落ちたと報告している。Brodland らは、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 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。

今回我々は、上記の各国のガイドラインや Brodland らの結果を採用し、「最低でも 4 mm 以上、再発のリスクが高い原発巣では 6～10 mm, 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り、切除標本における詳細な断端の評価が必須である」とした。再発を起こしやすい因子は各国のガイドライン毎に異なるが、重要な因子はサイズ、浸潤度、原発巣の存在する解剖学的な部位、組織学的分

表2. 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 6 mm 未満 ^K	L 領域で 20mm 以上 M 領域で 10mm 以上 H 領域で 6 mm 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	4 mm 未満	4 mm 以上

J：腫瘍周囲の紅斑も含める
K：H領域：顔面正中，眼瞼，眼窩周囲，鼻，口唇，顎，耳前部，耳後部，会陰部，手，足背・足底部
M領域：頬，前額，頭部，頸部
L領域：体幹，四肢
L：adenoid (acantholytic) または adenosquamous (ムチン産生)，または desmoplastic type
M：厚さに不全角化，鱗屑痂皮を含めない。また，潰瘍がある場合は潰瘍底から測定する（修正 Breslow 法）

化度などであり，今回のガイドラインでは NCCN のリスク分類表を和訳してそのまま採用した（表2）⁶⁾。

CQ8：化学療法

SCC の化学療法に関する報告のほとんどは，少数例を対象にした症例報告である。欧米からの報告を含めても 10 例以上を対象にした研究は極めて少ない。研究対象症例の多い研究は，86 例の peplomycin sulfate 単剤と 33 例の CPT-11 単剤での評価報告程度であり，いずれも本邦からの報告である。これまでの報告では，原発巣やリンパ節にはある程度の腫瘍縮小効果が狙えそうであるが，長期予後についてのデータがない。したがって，手術不能な原発巣やリンパ節転移巣には有益かもしれない（推奨度 C1），という表記で，推奨度も C1 とした。

CQ9, 10：放射線療法

SCC に対する根治的放射線療法の適応として，機能面や整容面から外科的手術が望ましく

ないと判断される症例や，神経周囲浸潤例，局所進行期例をあげた。そして，「手術と放射線の選択は症例ごとに決めるべきことであり，治療計画にあたっては皮膚科医と放射線腫瘍医の綿密な連携が重要である」という一文を解説の最後に付した。

術後放射線療法については，臨床的意義を検討した RCT は存在しないが，後ろ向きの試験結果などから，「再発の危険性の高い症例に対し術後照射を行うことで再発率が低下する可能性はある。ただし，生存率が向上するかは不明である」という解説になった。

術前照射についてはエビデンスが乏しく，臨床的意義について記述できなかった。また，術前照射のみで 1 つの CQ を立てることが困難なため，CQ10（術後照射）の解説内に付記する形をとった。

CQ11：術後の画像検査

推奨文は，「有棘細胞癌の術後に定期的な画

像検査を行うと、生存率が向上するという明らかなエビデンスは存在せず、その臨床的意義は不明である。むしろ、嚴重な臨床的観察によってリンパ節転移を早期に発見するように努めることが重要である」(推奨度 C2)、とした。解説のポイントは、(1)検査の前に理学的にきちんと診察すること、(2)患者自身で再発やリンパ節転移が発見できるよう、再発した場合の症状について説明しておくこと、(3)新たに日光角化症や SCC などの病変が出ていないかについても注意を払うこと、の 3 点である。

考 案

以下の記述には、今回のガイドライン作成の基本資料にはないデータや筆頭著者の私見が含まれている。

初診時、再発時における SCC 患者の状態と治療選択

石原の統計資料から初回治療時における病期別の割合を算出してみると、969 例中原発巣のみの症例は 852 (88%)、リンパ節転移例は 81 例 (8%)、遠隔転移例は 36 (4%) であった⁷⁾。信州大学皮膚科の 1996 年から 2006 年までの約 10 年間の統計では、SCC 症例 172 例中、初診時すでにリンパ節転移を伴っていた患者は 7 例で 4%、遠隔転移を起こしていた患者は 2 例で 1% であり、残りの 95% の患者は原発巣のみで他に転移のない状態で受診していた。つまりほとんどの SCC 患者は TanyN0M0 で受診し、多くは手術のみで完治となる。したがって、最も治療選択に難渋するのは、一期的な外科手術では根治性が得られないか、整容的あるいは機能的に大きな問題を残す可能性のある進行原発巣の取扱いと、根治的リンパ節郭清が困難な所属リンパ節転移症例に対する治療選択である。SCC は(超)高齢者に多いため、進行した症例に対して十分な治療を行うことが困難な場合も多い。しかし、SCC は局所的に進行した状態でも、集学的治療によって完全治癒が得られ

る可能性を持つ疾患である。特に初回治療時には、根治を目標にした治療戦略を十分検討すべきと考える。

終末期における SCC 患者の状態と治療選択

SCC は、終末期になっても局所病変のみで遠隔転移を起こさない場合がある。また、遠隔転移があっても、患者を最も苦しめている要因は進行した原発巣や再発巣、あるいはリンパ節転移巣であることが少なくない。終末期 SCC 患者の局所病変の制御方法についての検討が必要である。

放射線療法について

現時点における SCC の治療法の第 1 選択は手術療法である。しかし、小型の病巣であれば放射線療法による局所制御率は高い。T1 に限れば放射線単独で 90% 以上は局所制御が可能であると報告されている⁸⁾。ただし、照射回数(通院回数、入院期間)を考えれば、切除と再建が容易で、手術によって整容的、機能的に問題を残さない部位であれば、手術の方が治療期間は短く、経済的負担も少ない。しかし、顔面、特に口唇、鼻、瞼などの部位や、手指で切断を要するような場合は、放射線治療を選択枝に加えるべきと考える。

化学療法について

化学療法については、適応症例(または適応すべき条件)や他の治療法との優先順位が現時点では明確ではない。放射線療法との併用も含め、SCC の診療における化学療法の位置づけについて検討する必要がある。

最 後 に

今後は、実地診療における本ガイドラインの利用度を検証し、なるべく短期間で改訂を行う必要がある。そのためには皮膚腫瘍の診療に関わる多くの先生方から率直な意見をいただかなければならない。また、アルゴリズムには埋めなければいけない空白や加えるべき CQ が多く残っている。しかし、皮膚の SCC の治療に関

する臨床試験は限られ、欧米からの報告もほとんど出てこないのが現状である。学会主導などによる国内での多施設共同研究が必要であらう。

文 献

- 1) 皮膚悪性腫瘍ガイドライン : <http://www.dermatol.or.jp/medical/guideline/skincancer/>
- 2) 日本皮膚悪性腫瘍学会編「皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン」, 第1版, 金原出版, 東京, 2007
- 3) English DR, Armstrong BK, Krickler A, et al : Case-control study of sun exposure and squamous cell carcinoma of the skin. *Int J Cancer*, 77 : 347-353, 1998
- 4) Nagano T, Ueda M, Suzuki T, et al : Skin cancer screening in Okinawa, Japan. *J Dermatol Sci*, 19 : 161-165, 1999
- 5) Brodland DG, Zitelli JA : Surgical margins for excision of primary cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*, 27 : 241-248, 1992
- 6) NCCN : Clinical practice guideline in oncology-v.1 2006. basal and squamous cell skin cancers. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/nmsc.pdf
- 7) 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 : 特に悪性黒色腫について. *Skin Cancer*, 20 : 234-248, 2005
- 8) Fleming ID, Amonette R, Monaghan T, et al : Principles of management of basal and squamous cell carcinoma of the skin. *Cancer*, 75 : 699-704, 1995