



日米における皮膚基底細胞癌治療の比較検討

北海道大学大学院医学研究科 皮膚科学分野 助教

青柳 哲

まず始めに、このような発表の機会を与えてくださいましたファイザーヘルスリサーチ振興財団の皆さんに感謝をいたします。

【スライド-1】

私の今回のテーマですけれども、皮膚癌の中でももっともポピュラーな癌である基底細胞癌、これは特に世界的に増加傾向を示していきまして、特にオーストラリアだとかアメリカ、ヨーロッパの方で、社会的にも非常に問題になっています。このように欧米の方が皮膚癌に関して日本よりも進んでいる段階であると思いますので、そういった先進国と本邦での癌治療の比較検討を行って、こういった結果が得られたかということを発表したいと思います。

【スライド-2】

まず始めに基底細胞癌ですが、これは BCC と略しますけれども、主に顔面に生じる表在性の皮膚癌です。これは、皮膚癌の中で最も頻度が高いと先ほど言いましたが、本邦もそのとおりで、この数年間で実際に増加の一途を辿っている状態です。

この癌の最も大きな特徴としては、転移は非常にまれなのですけれども、放置していたり、あるいは不完全で不適切な治療をしていくと、局所破壊性に増殖していきます。主に顔面に生じるために、非常に見た目的な問題が重要になってきます。尚かつ、この癌は同じ BCC であっても病理組織学的に色々なタイプに分類されて、非常に多彩なのです。

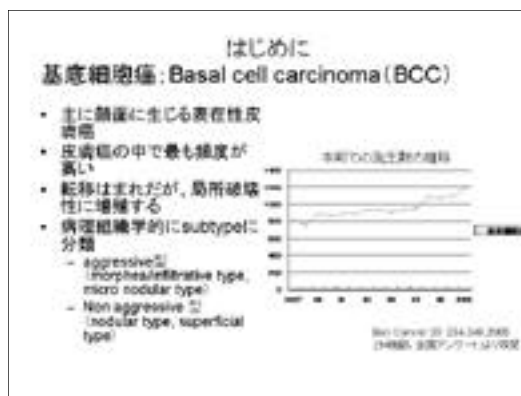
【スライド-3】

これは全て BCC なのですけれども、黒く境界が明瞭なものから、比較的境界が不明瞭なもの、ほとんどわからないもの、あるいは色がほとんどない状態、著明な潰瘍化をきたすものなど多彩です。

スライド-1



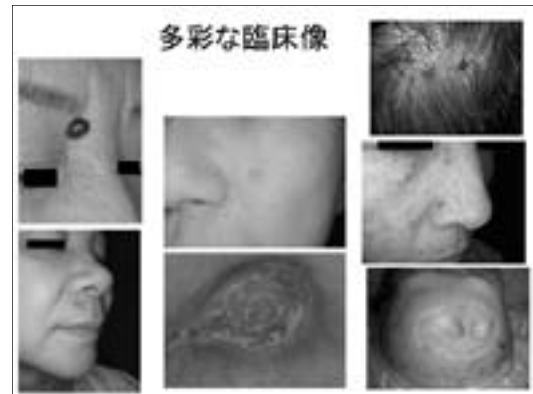
スライド-2



先天的な脂腺母斑というあざの上に生じたもの、XP といわれる皮膚の遺伝性の色素性乾皮症という疾患に合併して起こって多発してくるもの、あるいは不完全な治療をされた上に再発してきたタイプ等々、様々なのです。

こういったものを治療する上で、どのようなリスクファクターだとか、指標を用いて治療方法を選んでいくかというのが今回のテーマです。

スライド-3



【スライド-4】

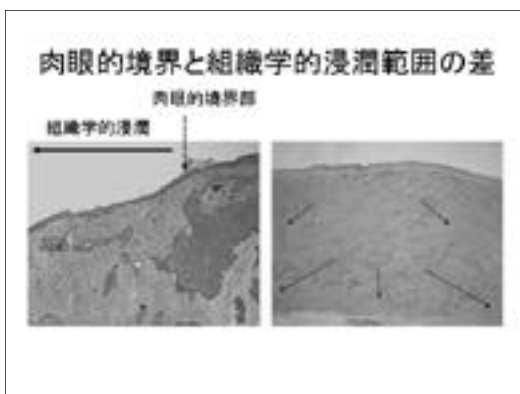
治療としては手術療法が第一選択にはなっているのですが、ただ、手術する上で何が一番問題になってくるのかということ、肉眼的な境界が、色が黒かったりあるいは盛り上がっている変化があったとしても、そこから周りに外側に向かって組織学的に広がっているケースが多いということです。いかにしてこの組織学的な浸潤を含めてきちっと取るかが問題となります。

例えば、右の写真の場合、ほとんどまっ平なのです。腫瘍細胞が細かくてコラーゲンの間に入り込むように深く増殖している。こういったタイプというのは、注意深く見たとしても、殆ど肉眼的には判別が付きにくい。境界がわかりにくい。こういったタイプを、左側の写真の境界が割とはっきりしているタイプと同じように治療していいのかどうか。こういったものが、今回重要なテーマになっております。

【スライド-5】

以上を踏まえた上での背景ですけれども、BCC は、先ほど言いましたように顔面に生じます、そういったことから局所の完全切除を目指すのみならず、QOL に関しても考慮が必要な腫瘍です。実際、欧米では代表的な縮小術として Mohs micrographic surgery (モーズサージェリーと略しています) が積極的に行われてます。しかしながら本邦では、未だに腫瘍の肉眼的境界から規定の切除幅に基づいての拡大切除術 (Wide excision) が主流で、このモーズサージェリーは未だに導入されておりません。

スライド-4



スライド-5

背景

- BCCは、主に顔面などに生じるため、局所の完全切除を目指すのみならず、Quality of life (QOL) に関しても考慮が必要な腫瘍である。
- 欧米では、代表的縮小術として、特にMohs micrographic surgery (MMS)が積極的に行われている。
- 一方、本邦では、腫瘍の肉眼的境界からの既定の切除幅に基づいてのWide excision (WE)が主流であり、この点では治療法が異なっている。

この点では明らかに治療法が異なります。

実際に図を用いて、両者の手術方法の違いを説明したいと思います。

【スライド-6-1】

癌病変がそれぞれあった場合に、本邦では十分な切除範囲で拡大切除しています。しかしながら米国では最低限の範囲で切除します。

【スライド-6-2】

ですが、もちろん先ほど言いましたように、組織学的な浸潤があります。

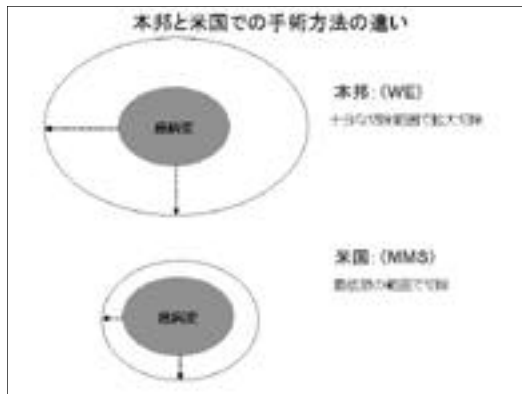
【スライド-6-3】

そうすると、本邦では十分な切除範囲で取っていますので、まず取り残しが生じることは少ないのです。しかし、正常な組織も一緒により多く取ってしまいます。欧米では、最低限で行っていますので取り残しが出てくるところがあります。

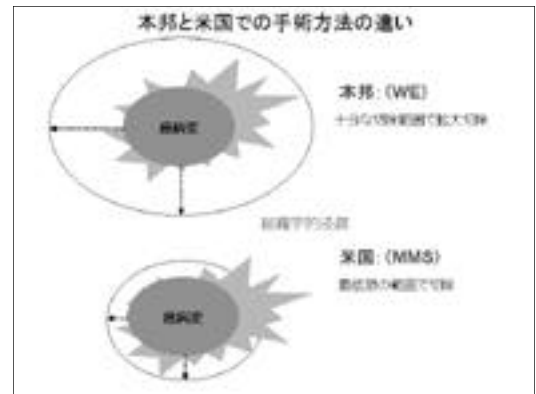
【スライド-6-4】

これを、その場で組織学的に確認することによって、必要最低限の部分のみを追加切除していきます。

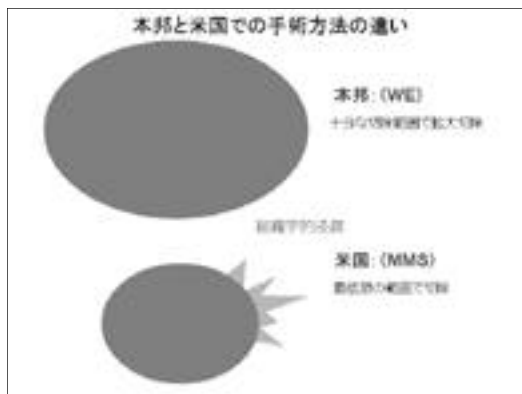
スライド-6-1



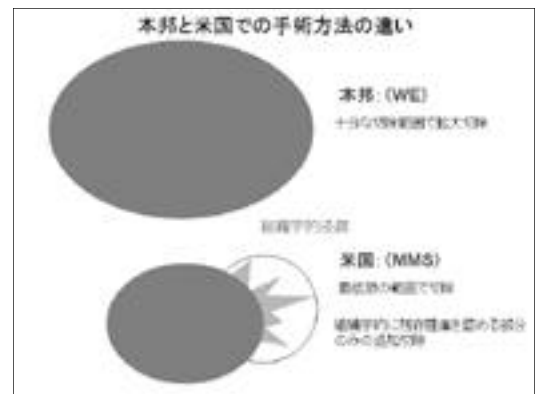
スライド-6-2



スライド-6-3



スライド-6-4



【スライド-6-5】

そうすると、結果的には自ずと切除範囲が変わってきます。

【スライド-7】

このような、二つの異なる方法である本邦での手術方法と米国での手術方法との治療結果を QOL の観点から比較検討することによって、本邦での今後の向かうべき方向性を探ることを目的としました。

【スライド-8】

対象は、北海道大学皮膚科での拡大切除術を施行した BCC98 病変です。これは全て私が術者もしくは指導的助手として行っております。及び、米国マイアミ大学でモーズサージェリーで治療した BCC271 例です。これは私は全て手術の場に参加しております。これらを対象としました。

但し、今回は QOL を指標としていませんので、より QOL が反映されやすい病変である顔面部の初発例のみに限定しました。

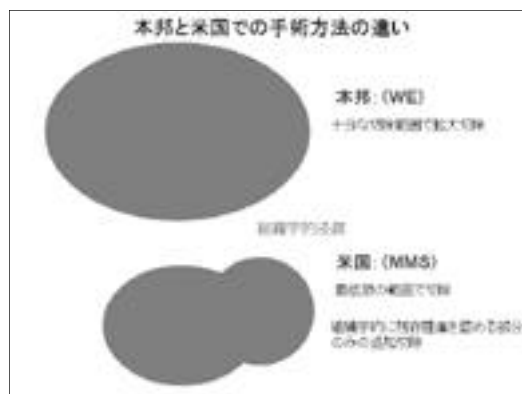
【スライド-9】

方法ですが、まずは臨床的な特徴及び病理組織学的な特徴を、それぞれ術前に日米の施設間で比較しました。続いて、QOL の指標として麻酔の方法、平均切除範囲、切除回数、再建の方法の各項目についての治療結果を比較検討しました。また、平均切除範囲に関しては、更にリスクグループ毎に分類して再検討しました。

【スライド-10】

まず患者の背景ですけれども、MMS 群がアメリカ、WE 群が本邦です。平均

スライド-6-5



スライド-7

目的

- BCCに対する二つの異なる方法である本邦での手術法(WE)と米国での手術法(MMS)の治療結果をQOLの観点から比較検討することにより、本邦での今後の向かうべき方向性を探ること。

スライド-8

対象

- 2001年4月から2006年12月(北海道大学皮膚科)までの期間で拡大切除術を施行したBCC 98病変
- および2004年5月から2005年2月(Miami大学皮膚科)にてMMSで治療したBCC 271病変を対象とした。
- 両施設とも、対象とした病変は、顔面の初発例のみに限定した。

スライド-9

方法

- 1) 臨床的特徴(年齢、性別、腫瘍径、色素の有無、部位)および病理組織学的特徴をそれぞれ術前に日米の施設間で比較した。
- 2) QOLの指標として、麻酔法、平均切除範囲、切除回数、再建方法の各項目についての治療結果を比較検討した。また、平均切除範囲については、更に高・低リスクグループごとに分類し検討した。

年齢、男女比、腫瘍のサイズに関しては、ほとんど有意差がありませんでした。しかしながら明らかに有意差があったのは、病変内に黒褐色調の色素性の肉眼的にはっきりしている病変を生じているのが、本邦では8割強と大多数を占めて、それに対してアメリカでは2割強という点です。発生部位に関して、リスク毎に顔面の中で高リスクと低リスクという形で分けて分類し比較しましたが、これに関しては有意な差はありませんでした。同様に組織学的にもアグレッシブ型、非アグレッシブ型といった形で分けましたけれども、これも差はありません。再発率は、観察期間が短いのであまり言えないのかもしれませんが、アメリカでは0%、本邦では1例のみの1%でした。

スライド-10

患者背景

	18歳前	19歳	p value
性別	277	30	
女性	152(54.9%)	17(56.7%)	NS
男性	125(45.1%)	13(43.3%)	
年齢	35.8(7)	34.5(1)	NS
発生部位			
顔面	270(97.5%)	29(96.7%)	NS
身体	7(2.5%)	1(3.3%)	
発生部位			
高リスク	138(49.8%)	16(53.3%)	NS
低リスク	139(50.2%)	14(46.7%)	
切除回数			
1回	430(15.7%)	10(33.3%)	NS
2回以上	234(84.3%)	20(66.7%)	
再発	0(0%)	1(3.3%)	NS
観察期間	21.6(7.5)	34.5(11.5)	

* 顔面の部位は顔面の中で鼻-頬部-口唇-耳、高リスク割合(それ以外)

【スライド-11】

結果です。麻酔方法の比較に関して説明します。

言うまでもなく、QOLの観点でいくと、特に皮膚の癌の場合は局所麻酔で行われた方が患者さんにとっては負担が軽い。何故かと言うと、皮膚癌は比較的高齢者に発生しやすいので、必然的に手術を受ける方が高齢であることが多く、全身性にあまり負担がかからない局所麻酔で行えば、それだけ患者さんにとっては有益です。実際アメリカに関しては97%強が局所麻酔で行われていますが、本邦では30%弱ぐらい全身麻酔を必要としています。これは、明らかに有意差を認めました。

【スライド-12】

続いて切除範囲の比較ですけれども、平均切除範囲をミリメートルで示しています。これは先ほど言いましたように、最終的に肉眼的に何ミリ離して完全切除が組織学的に証明できたかという数値です。腫瘍全てに関して言えば、アメリカ4.6mm、日本5.3mmと、明らかにアメリカの方で切除範囲が少なく、高リスク群、低リスク群で分けていくと、高リスク群に関しては本邦と殆ど変わりません。しかしながら、低リス

スライド-11

**結果
麻酔法の比較**

	MMS群	WF群	p value
全身麻酔	7(2.54%)	29(29.29%)	p<0.001
局所麻酔	264(97.42%)	69(70.41%)	

スライド-12

切除範囲の比較

平均切除範囲(mm)	MMS群	WF群	p value
すべて	4.6±2.7	5.3±1.4	p<0.001
高リスク群	5.2±3.1	5.4±1.6	NS
低リスク群	3.7±1.9	5.1±1.2	p=0.0012

切除回数の比較

切除回数	MMS群	WF群	p value
1回のみ	145(53.51%)	94(95.92%)	p<0.001
2回以上	126(46.46%)	4(4.04%)	

ク群に関しては、本邦よりもより小さい切除範囲で済んでいるということがわかりました。さらに、本邦に関しては、リスク群に分けても、高リスク群、低リスク群、殆ど変わらず同じぐらい切除範囲を要しているということが、この結果からわかると思います。

続きまして手術回数の比較ですけれども、言うまでもなく1回で手術が済めばそれが一番患者さんにとってはよいことなのですけれども、本邦では95%以上は初回手術の1回のみで済んでいます。しかしながらアメリカではほぼ半数ぐらい、1回もしくは追加切除という形であり、これは有意差があります。

【スライド-13】

最後に再建方法の比較ですが、単純切縫というのが一番シンプルな方法で、皮弁術、植皮術になっていくと徐々に負担が強くなるという形で示しましたが、本邦と比べてアメリカのモーズサージェリーは明らかにシンプルな術式の比率が高いということがわかりました。

スライド-13

再建方法の比較

	MMS群	WE群	p value
単純切縫	124(44.93%)	35(35.35%)	p=0.009
皮弁術	119(43.91%)	37(37.37%)	
植皮術	28(10.33%)	26(26.53%)	

【スライド-14】

以上の結果をまとめます。

切除範囲が小さくてよりシンプルで、尚かつ局所麻酔できるのがアメリカの方法で、本邦は切除範囲に関しては大きく再建方法が複雑で全身麻酔が多いけれども、1回で済むということが手術方法の特徴と言えると思います。

スライド-14

結果のまとめ

	MMS	WE
切除範囲	小さい	大きい
再建方法	よりシンプル	やや複雑
麻酔法	局所麻酔	全身麻酔
手術回数	多い	少ない

・本邦では、癌に対しては、一度で手術が済むように大きめの切除範囲にて治療している。
 ・一方、米国では、癌であっても必要最低限の切除範囲とするために最低限の切除を繰り返している。
 ・本邦での手術法は、米国に比べ、画一的である。

【スライド-15】

考察です。今述べました2つの手術方法に関しては、既に色々な文献で比較検討されています。

同一の施設によって行われているのですけれども、殆ど結論は出ています。つまり、再発率は有意にモーズサージェリーが良く、欠損部分ももちろん正常組織を温存出来るし、切除範囲も小さい。

今回、行えなかったコストの比較に関しても、実は色々行われていまして、アメリカのモーズサージェリーに関しては通常のやり方とほとんど差はない。むしろ

スライド-15

考察: MMS と WE の比較

- 再発率(5年間)¹⁾ : 1%(MMS)、10.1%(WE)
- 切除後の欠損²⁾ : WEに比べ、MMSは41%正常組織を温存出来る
- 切除範囲³⁾ : 4.86mm(MMS) 8.66mm(WE) 高リスク例
- コスト⁴⁾ : \$1243 (MMS) \$1167 (WE) \$1400 (WE+術中迅速)

1) Ross DEE et al. J Dermatol Surg Oncol 1999; 5:315-328.
 2) Dennis RP et al. Eye 1995; 4: 150-156.
 3) Stevens NJL et al. Lancet 2004; 364: 1766-1772
 4) Cook J, Zibbell JA. J Am Acad Dermatol 1995; 33: 696-703.

る術中迅速を併用するような形でやった場合には、そちらの方が高くなるということがわかっています。

【スライド-16】

QOL の指標として今までいくつか報告があって、様々なスコア化したものが用いられていますけれども、これらはなかなか皮膚疾患には対応しづらいです。そういったことがあって、皮膚疾患に対応すべきインデックスが 2004 年に発表されていますが、これは主に炎症性疾患に対応しています。今年になってようやく、SKindex-16 という形で皮膚癌に対する対応のインデックスが発表されていますけれども、残念ながら差が出にくく、項目の再検討が必要とされています。

【スライド-17】

モデルケースとして、頭頸癌の QOL を評価するものとして、その独自な話すこと、食べることといった項目を含めてスコア化されたものが発表されていますが、これと同様なことを今後皮膚癌独自に関して検討する必要があると思われる。

【スライド-18】

まとめです。

今回の比較検討にて、客観的評価項目では、モーズサージェリーの方がより QOL を考慮した治療法であると考えられました。本邦での BCC の手術方法は、より個別化出来ること、QOL の観点から、そのひとつにモーズサージェリーを含めるべきことが、今回の結果から示唆されました。今後患者サイドからの評価を取り入れ、更に検証する必要があると思われま

スライド-16

QOL measures (質問形式、スコア化)

- Short Form 36-item Health Survey (SF-36)
1992年発表、100項目/5次元/1000点
- The Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G)
1996年発表、25項目/5次元/1000点
- 皮膚疾患に対応しづらい
- The Dermatology Life Quality Index (DLQI)
2001年発表、10項目/100点
- 主に炎症性疾患に対応
- Skindex-16
2004年発表、16項目/100点
- 差が出にくい、項目の再検討が必要

スライド-17

University of Michigan Head and Neck
Quality of Life
(HNQOL) instrument

- 1) Communication
- 2) Eating
- 3) Emotion
- 4) Pain

以上の項目に基づいてスコア化
↓
今後、皮膚癌独自の項目 (Quality of wound healingなど) を検討する必要がある

スライド-18

まとめ

- 今回の比較検討にて、客観的評価項目では、MMSの方がよりQOLを考慮した治療法であると考えられた。
- 本邦でのBCCの手術方法は、より個別化出来ること、QOLの観点からそのひとつにMMSを含めるべきであることが、今回の結果から示唆された。
- 今後、患者側からの評価を取り入れ、さらに検証する必要がある。

質疑応答

会場： 選考委員長の開原ですが、このご研究をなぜ採択したかという時の議論を思い起こしますと、このご研究は非常に皮膚科に特殊な研究なので、何もヘルスリサーチではなく、むしろ皮膚科学会の方での専門的な領域でやっていただければいいという議論もあったのですけれども、一方で、国際的な比較の中で日本の医療の特徴というか、良い点・悪い点両方あると思いますが、そういうものを浮かび上がらせてくるということは非常に意味があるのではないかと考えて、是非お願いをしたいということで採択をしました。

今の先生のご発表をうかがっていて、我々などの立場からすると、先生が「良い」とおっしゃったのですが、何故これだけ良いとわかっている治療法が日本で全然行われていないのかということが非常に不思議です。むしろそういう観点から、「何故なんだろう」ということを少しコメントしていただいたり、ご研究していただくと、非常にヘルスリサーチらしい研究になるのですけれども、その点はどうしてなのでしょう？

青柳： おっしゃられたとおりで、私がこのテーマに着目したのは、まさにそのことなのです。これだけ世界的にやられていて、しかも優れているということがわかっている治療法が、日本もしくはアジアに何故導入されていないのか。今回はちょっと発表時間が限られていたので、今投稿中の論文の方には詳しく書いていますけれども、いくつか理由があると思うのです。やはり人種間の差というものも、まず一つ、あると思います。同じ腫瘍であっても人種によって違う。切除範囲に関しても、欧米で優れていると言われているのは、むしろハイリスクのものをしっかり取るために優れていると言われているわけですが、今回の私のデータでは、ハイリスクでなく、ローリスクで、より縮小して取るためにはこちらの方が優れているという形で、若干違いがあるのです。実は皮膚科の中で、このような形で日米間で比べたことは今までないのです。だから、そういった意味で今回の研究は意味があると思います。ただ、本来両者の治療法を比較するのであれば、やはり日本でモーズ法と従来の方法を同一施設でやるのが筋だと思っていますけれども、いかんせんまだ導入されてもいないですし、それをやるような土台ができていない状態なので、それはちょっと難しいと思います。

座長： 再発率が日本の方が高いですね？

青柳： あれはアメリカの論文なのです。あの再発率はアメリカでのもので、日本で比べたものは無いのです。今回の研究が、当施設が1%でアメリカの方が0%でほとんど差はない。でも向こうでは10%と1%という形で差がついています。そういった意味で、同じ腫瘍であっても、人種間もしくは国別で性質が違うのかなとは思いますが。

座長： それから、日本のワイドの径ですが、あまり違わなかったように思ったのですが。ワイドといっても 1mm ぐらいしか違わない。それはやはり意味があるのですか？

青柳： 例えば、鼻尖部で 1mm というのは、それぞれ 1mm ですから、直径でいうと 2mm 増えますよね。鼻尖部で 2mm 違うということは、再建のことを考えるとかなり大きいと思います。ですから今回、顔面に限定して行ったわけです。

会場： 大変興味深く拝聴しました。消化器外科もちょっと似ているなと思って。日本は何でもかんでもワイドで取ってきたのですけれども、消化器はだんだん縮小してきております。私が質問したいのは、例えば皮膚科の学会では、こういうものに対して見解を出していくとか、あるいはもっと言えば、ガイドラインをちゃんと作って検討しているかどうかということ、教えていただけないでしょうか。

青柳： ちょうど今年になって、ようやく皮膚悪性腫瘍診療ガイドラインというのが出まして、そこでモーズサージェリーに関しては「参考」として述べられています。「欧米で行われている。ただ、本邦では様々な理由があって、未だ導入されていない」という形で書かれているだけです。

〈 時間の制約により、総合討議は割愛されました 〉