皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン第 3 版
基底細胞癌診療ガイドライン 2021

公益社団法人日本皮膚科学会
一般社団法人日本皮膚悪性腫瘍学会
皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン改訂委員会（基底細胞癌診療ガイドライングループ）
帆足俊彦[1]　石川雅士[2]　上原治朗[3]　大芦孝平[2]　前田進太郎[4]　加藤潤史[5]
猿田　寛[6]　七戸龍司[7]　大橋隆治[8]　中村善雄[9]　古賀弘志[10]　菅谷　誠[11]

第 1 章　基底細胞癌診療ガイドラインについて

1．本ガイドラインの目的

本ガイドラインの主たる目的は，本邦における基底細胞癌（basal cell carcinoma）患者の治療成績の向上および生活の質の向上を目指して，基底細胞癌診療に関わる臨床的な疑問に対する推奨を明らかにすることである．無色素性の基底細胞癌が多い欧米と異なり，本邦での基底細胞癌は有色素性が多く，本邦における基底細胞癌診療の現状に即した本邦独自の診療指針の策定が必要とされている．本ガイドラインは，基底細胞癌の診断から治療に関わる医療従事者や市民に診療指針を提供し，基底細胞癌患者やその疑いのある人々に対する効果的・効率的な診療を体系化するとともに，本邦における効率的な保険医療を確立することを目指している．

2．改訂の目的

本邦の基底細胞癌診療ガイドラインはメラノーマ，有棘細胞癌，乳房外 Paget 病，基底細胞癌の 4 つの皮膚悪性腫瘍を取り扱う「皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン」[1]として 2007 年 11 月に出版された．以後 2015 年 1 月に第 2 版[2]として改訂され出版されている．基底細胞癌に関しては，今日までダーモスコピーなどの新たな診断技術による低侵襲化，非外科的療法や進行期治療としての新規薬物療法の導入などが相次いでおり，実臨床に即した指針の提供のためには，数年単位でのガイドライン改訂が必要と考えられる．今回も第 2 版の出版より約 5 年を経て，2020 年 10 月（予定）に第 3 版が出版されることとなり，日本皮膚科学会より委嘱をうけた関係学会や各領域の第一人者からなる改訂委員によって，基底細胞癌についての多方面からの文献を十分に検討し，体系化された指針を作成することに努めた．

3．本ガイドラインの適応が想定される対象者，および想定される利用対象者

本ガイドラインは基底細胞癌の存在が疑われる患者，基底細胞癌と診断された患者を対象集団とした．対象の性別，病期や重症度，合併症の有無などは限定せず，臨床現場で広く遭遇するであろう患者状況を想定して作成した．想定される利用者は，基底細胞癌診療に当たるすべての臨床医，看護師，薬剤師，その他の医療従事者を含む医療チーム，医療政策決定者である．また，一般臨床医が基底細胞癌に効率的かつ適切に対処することの一助となることも配慮した．さらには，基底細胞癌や基底細胞癌が疑われる患者・家族をはじめ，基底細胞癌診療に関心を有する国内外の医療・福祉・教育・保険・出版・報道等の関係者，他分野のガイドライン作成者，基底細胞癌診療に関わる行政・立法・司法機関等においても利用が想定される．特に基底細胞癌の患者・家族には基底細胞癌への理解の一助となり，医療従事者と医療を受ける立場の方々の相互の理解・納得のもとに，より好ましい医療が選

1）日本医科大学皮膚科（基底細胞癌診療ガイドライン代表委員）
2）埼玉県立がんセンター皮膚科
3）がん・感染症センター都立駒込病院皮膚腫瘍科
4）金沢大学皮膚科
5）札幌医科大学皮膚科
6）久留米大学皮膚科
7）手稲渓仁会病院形成外科
8）日本医科大学病理診断科
9）慶應義塾大学皮膚科
10）信州大学皮膚科（統括委員）
11）国際医療福祉大学皮膚科（委員長）

別表1　皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン改訂委員会（基底細胞癌グループ）委員

	氏名	所属	分担
委員長	菅谷　誠	国際医療福祉大学皮膚科	ガイドライン作成統括
統括委員	古賀弘志	信州大学皮膚科	ガイドライン作成統括
代表委員	帆足俊彦	日本医科大学皮膚科	総論，各論，CQ
作成委員	石川雅士	埼玉県立がんセンター皮膚科	総論，各論，CQ
	上原治朗	がん・感染症センター都立駒込病院皮膚腫瘍科	総論，各論，CQ
	大芦孝平	埼玉県立がんセンター皮膚科	総論，各論，CQ
	前田進太郎	金沢大学皮膚科	総論，各論，CQ
	加藤潤史	札幌医科大学皮膚科	総論，各論，CQ
	猿田　寛	久留米大学皮膚科	総論，各論，CQ
	七戸龍司	手稲渓仁会病院形成外科	総論，各論，CQ
	大橋隆治	日本医科大学病理診断科	総論，各論，CQ
	中村善雄	慶應義塾大学皮膚科	総論，各論，CQ
文献検索	阿部信一	東京慈恵会医科大学学術情報センター	システマティックレビュー文献検索

択され，実行されることを期待する．本改訂版出版後には，患者・家族・一般国民向けの本ガイドラインの解説書も作成する予定である．

4. 本ガイドラインを使用する場合の注意事項

ガイドラインは作成時点での最も標準的な診療指針であるが，実際の診療行為を強制するものではなく，最終的には施設の状況（人員，医療従事者の経験，設備・機器など）や個々の患者の個別性を加味して，対処法を患者・家族と，診療にあたる医師やその他の医療者等との間で，十分な話し合いの上で決定すべきである．また，ガイドラインに記載されている内容に関しては，日本皮膚科学会が責任を負うものとするが，診療結果についての責任は主治医，担当医等の直接の診療担当者に帰属すべきもので，日本皮膚科学会および基底細胞癌診療ガイドライン改訂委員会は責任を負わない．なお，本文中の薬剤および薬剤使用量などは，一部本邦で承認されていない海外臨床試験での用量を含んでいる．

5. 改訂ガイドラインの特徴

基底細胞癌診療ガイドラインの改訂に当たっては，臨床現場に柔軟な選択肢が担保されるように考慮した．本ガイドラインの改訂にあたっては皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン改訂委員会が設置され，基底細胞癌診療ガイドライングループは6つの作成グループ（メラノーマグループ，有棘細胞癌グループ，乳房外Paget病グループ，基底細胞癌グループ，血管肉腫グループ，リンパ腫グループ）の一翼を担っている．改訂委員会には委員長，統括委員と，それぞれのグループで指名された代表委員が，グループ内の統括とグループ間の調整を行った．各グループにおいて，全国より皮膚科，形成外科，病理診断科など多領域の医師が改訂委員として参加し，第2版の改訂時よりも長い時間を費やして議論と修正を重ね，推奨内容を決定した（基底細胞癌診療ガイドライン改訂委員一覧は別表1に掲載）．文献検索は日本医学図書館協会の協力により，ガイドラインに精通した図書館司書が実施した．本ガイドラインはGRADE（Grading of Recommendations，Assessment，Development and Evaluation）システムの考え方を所々採用した「Minds診療ガイドライン作成マニュアル2017」[3]（2017年12月27日に改訂）の手法で作成しており，それに基づいてガイドラインの構成や推奨の強さを決定した．推奨度の表記はGRADEの表記法に準じた．ガイドライン全体の構成についても見直しを行い，前版までのガイドライン等を通じてその知識や技術が広く臨床現場に浸透し，その是非について十分なコンセンサスが確立していると考えられる事項（background question）については，本ガイドラインの前半部分に新たに総論と治療に関する各論を設けてそのなかで紹介することとした．Background question とするには議論の余地が残る重要臨床事項について，クリニカルクエスチョン（clinical question：CQ）として後半に記述した．

表 1　推奨度（推奨の強弱とエビデンスの確実性）

推奨の強弱
1：強い推奨
2：弱い推奨
エビデンスの確実性
A（強）：効果の推定値が推奨を支持する適切さに強く確信がある
B（中）：効果の推定値が推奨を支持する適切さに中等度の確信がある
C（弱）：効果の推定値が推奨を支持する適切さに対する確信は限定的である
D（とても弱い）：効果の推定値が推奨を支持する適切さにほとんど確信できない

6．エビデンス収集方法（文献検索）

これまでのガイドラインや海外のガイドラインを参考に基底細胞癌診療に関する主要臨床課題を決定し，それをもとにしてクリニカルクエスチョン（CQ）を設定した．CQ の設定に際しては，その構成要素（PICO（P：patients，problem，population，I：interventions，C：comparisons，controls，comparators，O：outcomes））を検討し，PICO に基づく包括的な文献検索を実施した．本ガイドラインの文献検索は日本医学図書館協会の協力により，阿部信一先生（東京慈恵会医科大学学術情報センター）を中心に実施していただいた．すべての CQ に関して Cochrane Library（2018 年 issue 6 まで），PubMed（1966 年 1 月より 2018 年 6 月まで），医学中央雑誌（1983 年 1 月より 2018 年 6 月まで）を検索した．検索が不十分な場合は，原則として検索式の見直しをして再検索を行った．これらのデータベースにない文献や主要な国際学会での報告についても，システマティックレビューを担当する委員によって必要と判断された場合は，ハンドサーチを行い追加した．

検索後の文献はシステマティックレビューチームに属する改訂委員 1 名と，検討 CQ を直接担当しないガイドライン作成グループに属する改訂委員 1 名の計 2 名で，それぞれ独立して各重要臨床課題と益と害のアウトカムに関する内容のスクリーニング（2 次スクリーニング）を行い，採用論文を決定した．

7．システマティックレビューの方法

「Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2017」の手順に従い，付随する作業用テンプレートを用いた．

7.1 個々の報告に対する評価（STEP 1）

まず個々の CQ を担当するシステマティックレビューチームは，アウトカムごとにまとめられた文献集合の個々の論文について，研究デザイン（介入研究，観察研究）ごとにバイアスリスク（選択バイアス，実行バイアス，検出バイアス，症例減少バイアス，その他のバイアス），非直接性（研究対象集団の違い，介入の違い，比較の違い，アウトカム測定の違い）を評価し，対象人数を抽出した．効果指標の提示方法が異なる場合は，リスク比，リスク差などに統一し，エビデンス総体として記載した．

7.2 エビデンス総体の総括（STEP 2）

エビデンス総体をアウトカム横断的に統合したものをエビデンス総体の総括として，これに関する評価を行い，エビデンスの確実性を一つに決定した．改めてバイアスリスク，非直接性を評価し，これに加え，非一貫性，不精確，出版バイアスなどを評価した．エビデンス総体のエビデンスの確実性（強さ）は表 1 の通りに分類した．

7.3 定量的システマティックレビュー（メタアナリシス）

研究デザインが同じで，PICO の各項目の類似性が高い場合には，効果指標を量的に統合するメタアナリシスを行い，エビデンス総体の強さを検討する一項目として考慮した．

7.4 定性的システマティックレビュー

定量的システマティックレビュー（メタアナリシス）を行うことができない場合は，定性的システマティッククレビューを行った．

7.5 システマティックレビューレポートの作成

以上の定量的または定性的システマティックレビューの結果をエビデンス総体の強さとしてシステマティックレビューレポートにまとめ，エビデンス総体の総括とともに推奨作成の資料とした．

8. 推奨決定の方法

8.1 各 CQ 担当者内での検討

アウトカム全般に関する全体的なエビデンスの確実性とともに，望ましい効果（益）と望ましくない効果（害と負担など）のバランスを考慮し，推奨を作成した．

望ましい効果と望ましくない効果の重要度（重みづけ）については，CQ リストの重要度，およびエビデンス総体の総括の重要度をもとに再評価し決定した．以上のエビデンスの確実性，望ましい効果と望ましくない効果のバランス，患者の価値観・好み，にコスト等も加味して総合的に推奨の向きと強さを勘案し，各 CQ 担当者内での協議を経て推奨決定会議に提出した．

8.2 推奨決定会議

改訂委員会推奨決定会議（パネル会議）において，各 CQ のシステマティックレビュー担当者から事前に提出された資料（評価シート・エビデンス総体，システマティックレビューレポート）を参考に各レビュー担当委員が検討結果を報告した．その後，作成委員を交えて推奨について綿密に議論したのちに，多様な意見を取り入れるため作成委員にシステマティックレビュー担当者もパネリストとして加えて推奨決定のための投票を行った．投票に際して以下の推奨決定方法を事前に決定しておいた．

ⅰ．できる限り多数の基底細胞癌診療ガイドライン改訂委員が投票に参加する．

ⅱ．投票を行う CQ に関連して，規定を超える経済的利益相反（COI）または学術的 COI，その他の COI を有する委員は，議論に参加可能だが投票を棄権する．

ⅲ. 以下のいずれかの選択肢の一つに投票を行う（挙手による投票）

・行うことを推奨する（強い推奨）
・行うことを提案する（弱い推奨）
・行わないことを提案する（弱い推奨）
・行わないことを推奨する（強い推奨）
・推奨なし

ⅳ．推奨の向きと強さの決定には以下の方法を採用する．

・50％以上が片方の向き（行う/行わない）に投票し，かつ反対の向きが 20％未満であった場合は，50％以上が投票した向きを推奨または提案とする．

・さらには 70％以上が「強い」を支持した場合には，強い推奨とする．それ以外は弱い推奨とする．

・上記の得票分布が得られなかった場合は，再度討議を行い，再投票を実施する．投票は 2 回まで行って合意に達しない場合は，推奨なしとする．

各 CQ の投票直前に各種 COI の有無について再度確認し，規定を超える COI を有する委員は投票を棄権することとした．投票結果については，各 CQ の解説文中に示した．委員は該当する COI の開示を行った．各 CQ における投票および検討の結果について，強い推奨は 1，弱い推奨は 2 とし，各 CQ におけるエビデンス総体の総括は，表 1 の基準に従って A から D で表した．

9. 作成過程における CQ 番号の変更について

作成過程における CQ 番号の変更は特になかった．

10. ガイドライン改訂作業の実際

基底細胞癌診療ガイドライン第 3 版は 2017 年 2 月に第 1 回改訂委員会を開催し，改訂作業を開始した．以降，以下のように，3 回の皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン改訂委員会（以下，改訂委員会）6 回の基底細胞癌診療ガイドライングループ会議を経て，本ガイドラインは作成された．予備会議として推奨の提案や質疑応答を行い（メール会議），基底細胞癌診療ガイドライン会議での意見交換を効率化した．

10.1 改訂委員会

・第 1 回改訂委員会（2017 年 2 月 11 日（土）新宿京王プラザホテル）
＊2019 年改訂予定を決定
＊各グループ作成委員の紹介
＊ガイドライン作成作業の概要紹介

・第 2 回改訂委員会（2017 年 7 月 1 日（土）秋田キャッスルホテル）
＊各ガイドライングループの作成進捗状況確認
＊今後のガイドライン作成のロードマップの共有

・第 3 回改訂委員会（2018 年 6 月 1 日（金）リーガロイヤルホテル広島）
＊各ガイドライングループの作成進捗状況確認
＊今後のガイドライン作成のロードマップの共有

10.2 基底細胞癌診療ガイドライングループ会議

・第 1 回会議 2017 年 4 月 15 日（土）国立がん研究

図1　A．CPG策定参加者と1親等内家族のCOI自己申告項目の開示基準額と金額区分．B．CPG策定参加者にかかる組織COI申告項目と開示基準額以上の金額区分（参加基準ガイダンス[4]より）

1. 企業や営利を目的とした団体の役員，顧問職の有無と報酬額
基準額 100万円/企業/年 金額区分：①100万円≦ ②500万円≦ ③1000万円≦

2. 株の保有と，その株式から得られる利益（最近1年間の本様式による利益）
基準額 100万円/企業/年 金額区分：①100万円≦ ②500万円≦ ③1000万円≦

3. 企業や営利を目的とした団体から特許権使用料として支払われた金額
基準額 100万円/企業/年 金額区分：①100万円≦ ②500万円≦ ③1000万円≦

4. 1つの企業や営利を目的とした団体より，会議の出席（発表、助言など）に対し支払われた日当，講演料などの報酬
基準額 50万円/企業/年 金額区分：①50万円≦ ②100万円≦ ③200万円≦

5. 1つの企業や営利を目的とした団体がパンフレット，座談会記事などの執筆に対して支払った原稿料
基準額 50万円/企業/年 金額区分：①50万円≦ ②100万円≦ ③200万円≦

6. 1つの企業や営利を目的とした団体が提供する研究費（産学協同研究，受託研究，治験など）
基準額 100万円/企業/年 金額区分：①100万円≦ ②1000万円≦ ③2000万円≦

7. 1つの企業や営利を目的とした団体が提供する奨学（奨励）寄附金
基準額 100万円/企業/年 金額区分：①100万円≦ ②500万円≦ ③1000万円≦

8. 企業などが提供する寄付口座
企業などからの寄付口座に所属し，寄附金が実際に割り当てられた100万円以上のものを記載

9. その他の報酬（研究とは直接関係しない旅行，贈答品など）
基準額 5万円/企業/年 金額区分：①5万円≦ ②20万円≦ ③50万円≦

A

6. 1つの企業や営利を目的とした団体が提供する研究費（産学協同研究，受託研究，治験など）
基準額 1000万円/企業/年 金額区分：①1000万円≦ ②2000万円≦ ③4000万円≦

7. 1つの企業や営利を目的とした団体が提供する奨学（奨励）寄附金
基準額 200万円/企業/年 金額区分：①200万円≦ ②1000万円≦ ③2000万円≦

B

センター管理棟
＊CQの草案設定・確認
・第2回会議 2017年7月1日（土）秋田キャッスルホテル
＊CQの項目の微調整
・第3回会議 2018年7月6日（金）アクトシティ浜松
＊システマティックレビューチーム決定
＊文献検索最終確認
・第4回会議 2018年12月1日（土）ザ・プリンスパークタワー東京
＊CQのシステマティックレビュー進捗報告
・第5回会議 2019年5月24日（金）神戸国際会議場
＊パネル会議開催に当たって，最終確認
＊総論，各論の作製開始
・第6回会議 2019年8月3日（土）フクラシア八重洲
＊パネル会議による推奨決定

11．外部評価（予定）およびパブリックコメント，専門家コメント

本改訂ガイドラインは2つの外部評価グループからの評価を受けた．1つは日本皮膚科学会より，ガイドライン作成委員会委員を兼任しない学会代議員からパブリックコメントによる評価を受けた．また，日本皮膚悪性腫瘍学会より，学会評議員から専門家コメント

による評価を受けた．これらのパブリックコメント，専門家コメントの内容を考慮し，コメントによる修正を行った上で，最終的な推奨を決定した（予定）．

12．今後の改訂

今後も医学の進歩や社会の変化とともに基底細胞癌に対する診療内容も大きく変化すると予想される．そのため，本ガイドラインも定期的な改訂が必要になると考えられる．これまでどおり3～4年ごとをめどに改訂するとともに，必要に応じて臨時改訂を行い，日本皮膚科学会のホームページに提示していく予定である．

13．出版後のガイドラインのモニタリング

ガイドライン公開後，アンケート調査で本ガイドラインの普及度，診療内容の変化を検討する．

14．資金

このガイドライン作成に要した資金はすべて日本皮膚科学会が負担した．日本皮膚科学会の定める基準により改訂委員会出席に関わる旅費や日当，宿泊の支援をうけた．原稿料などの支払いは一切なく，これらの支援が指針作成へ影響を及ぼすものではなかった．

15．利益相反

15.1 利益相反の申告

2017年3月に日本医学会より公表された「診療ガイドライン策定参加資格基準ガイダンス」（以下，参加基準ガイダンス）[4]に従い，ガイドライン改訂委員会委員，外部評価委員が就任時に前年にさかのぼって過去3年間分とガイドライン公表までの1年ごとの利益相反（conflict of interest：COI）の開示を行った．申告に際しては，1）委員本人のCOI，委員の配偶者，2）1親等親族または収入・財産的利益を共有する者のCOI，3）委員が所属する組織・部門にかかる組織COIを，参加基準ガイダンスの定めるCOI自己申告書にて金額区分（図1A，1B）とともに申告した．対象期間は2016年1月1日から2019年12月31日までとした．基底細胞癌診療ガイドライン改訂委員に該当する者はなかった．また各CQの投票の際に前述の通り各種COIの有無について再度確認した．

第２章　基底細胞癌の総論

1．定義

基底細胞癌は毛包間上皮や毛包の基底細胞を由来とする癌腫である[5)6)]．組織学的に細胞質が乏しくクロマチンが濃染するbasaloidな腫瘍細胞が，palisadingを伴って島状ないし胞巣に増殖しているのが特徴である．

2．疫学

基底細胞癌は欧米，本邦共に皮膚癌のうちで最も多い[7)8)]．米国での1998年～2012年の調査では，10万人あたり535人の罹病率であった[7)]．人種別に見るとwhiteが1,035人，multiracialが549人，hispanicが63人，asian（native americanを含む）21人，black 9人とwhiteに圧倒的に多い．本邦においては1998年～2007年の癌登録データによると，10万人あたり3.34人であった[9)]．男女比は欧米で1.2：1と男性にやや多い[7)]．本邦では日本皮膚悪性腫瘍学会予後調査委員会の2012年度の調査によると男女比は1.06：1と男性に多い傾向がある[10)]．平均年齢は欧米では65.25歳，本邦では72.6歳であった[7)10)]．

好発部位は顔面であり，欧米（ミネソタ州）の報告では頭頸部に発症した割合が，男性67.6%，女性62.7%（2000～2010年調査），男性85.9%，女性83.5%（1976～1984年度調査）であった[11)]．本邦では顔面に発症した割合が61.7%（2012年度調査），71%（1987～1991年度調査）であった[10)12)]．頭頸部ないし顔面の発症頻度は減少傾向にあるようだが，依然として最も頻度は高い．

欧米，特に白人の基底細胞癌は有色素性の病変が6%と少ない[13)]．一方，本邦では黒色が37.8%，次いで黒褐色が30.4%，紅褐色が11.9%，褐色が7.9%であり，それらを有色素性としてまとめると88.0%が有色素性となる[12)]．色素の有無に関しては欧米，特に白人症例と，本邦の基底細胞癌は大きく異なることになる．

3．背景因子

基底細胞癌は基底細胞母斑症候群，色素性乾皮症，放射線照射後状態，免疫不全状態の患者においては，若年者にも見られる．脂腺母斑については基底細胞癌発症の母地となると考えられており，予防的切除が行われていた[5)]．近年，脂腺母斑上に生じた基底細胞癌の多くが毛芽腫である可能性が指摘されている[14)～16)]．近年報告された脂腺母斑の病理組織学的検討でも，基底

細胞癌は0～2.2%と極めて低い[14)～17)]．16歳以下の脂腺母斑においては，基底細胞癌の発症はなかった[18)19)]．一方，切除した脂腺母斑に0.8%の基底細胞癌がみられ，平均年齢が12.5歳であったため予防的切除を推奨する報告もある．基底細胞癌の発症予防のために脂腺母斑を切除した方がよいという十分なエビデンスは存在しない．しかしながら，中年以降に各種の付属器腫瘍を生じることがあるので，適当な時期に切除を考慮してもよい[2)]．

欧米では低緯度地域の住民の基底細胞癌の罹患率が高緯度地域よりも高いことが知られている[20)]．多くのエビデンスを基に，紫外線の影響と考えられている[21)]．基底細胞癌の発症に関しては特に小児期の紫外線曝露の影響が大きい．本邦の症例調査でも北海道の211例に比べ，九州地区で734例と差がある[12)]．ハワイ島在住の日本人の基底細胞癌の罹患率は10万人あたり29.1人と，国内での3.34人と比べ格段に多い[9)22)]．日本人においても紫外線の影響はあると推測される．フランスの98,995人の女性を対象とした後ろ向き大規模研究では，15歳未満の時にsun protecting factor 8以上の日焼け止めを用いていた群では基底細胞癌の発症率が有意に低かった[23)]．本邦で全国8大学病院との共同研究として行われた症例対照研究では，小児期（10歳未満）の帽子着用習慣は予防因子として有意ではなかった[24)]．戸外労働者はオッズ比4.78と有意に基底細胞癌リスクが高かった．本邦において紫外線は基底細胞癌の発症に影響を与えると考えられるが，紫外線防御が基底細胞癌の発症予防につながるかを示す疫学的根拠は乏しい[2)]．

4．臨床病型

基底細胞癌の臨床像は多彩であり，分類法も様々である[5)6)10)]．本邦では前述のように，有色素性の病変が大多数であり，以前より下記の基本3病型と，その他とする分類が広く用いられている[5)10)25)]．

4.1 結節・潰瘍型

発症初期では，直径1～2 mm程度のわずかに隆起した黒点として気づかれる[5)25)]．次第に数個の黒色の小隆起が融合する．さらに進むと中央が陥凹し，周囲を蝋様に光る黒色小結節が取り囲むようになる．中央は潰瘍化し，血管を透見できるようになる．最も頻度が多く，本邦では77.9%である[10)]．生じる部位は多い順に頭頸部，体幹，下肢，上肢であり，頭頸部での発症が83%を占める[10)]．

4.2 表在型

扁平で境界明瞭な病変である．辺縁にthread-like pearly border と呼ばれる小さい黒色丘疹が配列する[5)25)]．病変中央部は紅斑を呈し，萎縮状であるが，潰瘍はまず見られない．しばしば自然消退がみられ，白斑を混じることもある．本邦では19.5%を占める[10)]．

4.3 斑状・強皮症型

明らかな腫瘤形成傾向を示さず，光沢のある紅色ないし白色の浸潤を触れる局面を呈する．健常部位との境界は不明瞭である．本邦では2.0%と結節・潰瘍型，表在型と比べ格段に少なく，顔面に生じる割合が92.6%である[10)]．

4.4 その他

進行が早く，潰瘍形成傾向が強く，眼窩・骨・髄膜まで浸潤する，破壊型が知られている[5)25)]．本邦では破壊型は0.4%で，すべて顔面に生じている[10)]．躯幹や四肢に有茎ないし広基性の淡紅色ないし黒褐色腫瘤を呈することがある．Pinkus型（fibroepithelial tumor Pinkus）と呼ばれ非常にまれである．9,532例中に1例もなかったという報告がある[26)]．

5．診断

基底細胞癌の診断は上記の臨床所見から，視診，触診によるところが大きい．近年ダーモスコピーにより，特にメラノーマ等の有色素性病変の診断の精度が向上してきた．本邦の基底細胞癌は有色素性であるので，基底細胞癌に対してもダーモスコピーの補助診断としての価値は非常に高い．

現在，基底細胞癌は2段階診断法が国際基準となっていて，本邦でも広く用いられている[2)]．Pigment network を欠如することが第1段階である[27)]．さらに第2段階として次の7項目のいずれかを満たせば基底細胞癌と診断できる[25)27)28)]．ただし，7項目目のshiny white area の観察には偏光型のダーモスコピーが必要である．

（1）（maple）leaf like areas（葉状領域）
（2）spoke wheel areas（車軸状領域）
（3）large blue-gray ovoid nests（大型青灰色卵円形胞巣）
（4）multiple blue-gray globules（多発性青灰色小球）

（5）arborizing vessels（不規則に分岐する樹枝状血管）

（6）ulceration（潰瘍）

（7）shiny white area（光輝性白色領域）

さらに，superficial fine telangiectasia, in-focus dots, concentric structure, multiple small, erosion, shiny white-red structureless area, short white streaks（chrystalis）等の所見も追加報告されているが一般的とは言い難い[29]．

6．組織生検

ダーモスコピーの一般化により基底細胞癌の診断精度は高くなった．前述した（1）～（6）項目を用いた診断法で，感度97%，特異度92%である[27]．ダーモスコピーを使用しても診断が困難な場合は組織生検を行って診断を確定することが勧められる[2]．それ以外でも境界が不明瞭な場合や組織型の評価を目的とする場合には組織生検を行うべきである[30]．

7．組織型

基底細胞癌の病理組織型は様々な分類方法があるが，予後と関連した浸潤様式による分類法が一般的には用いられて，WHO分類（World Health Organization classification of tumors），NCCN（National Comprehensive Cancer Network）ガイドラインも拡張した形で用いられている（表2）[6,31,32]．大きく，浸潤性の低い型（非aggressive型）と浸潤性の高い型（aggressive型）とに分けられる．本邦の第1版，第2版ガイドラインはWHO，NCCNガイドラインの分類（表3）に準じており，本ガイドラインでもそれに従った．これらの病理所見はしばしば混在してみられる[31,33]．また臨床病型と一対一に対応しているわけでもない．混在している場合は辺縁を評価し，よりaggressiveな方を重視する．

7.1 非aggressive型

（1）結節型

境界明瞭な円形もしくは類円形の基底細胞様の腫瘍細胞胞巣が真皮内に見られる[6]．腫瘍胞巣辺縁には特徴的なpalisadingが見られる．腫瘍胞巣と間質との間に裂隙をしばしば確認できる．アポトーシス，アミロイド沈着も伴うことがある．

（2）表在型

小型の腫瘍胞巣が表皮から連続的に，蕾状に真皮乳頭層に向かって突出する．一般的にアミロイドを伴う間質に囲まれている．通常腫瘍細胞は真皮乳頭層に限局し，1 mm以内の幅におさまっている[34]．腫瘍胞巣辺縁のpalisading，裂隙も比較的はっきりしている．

表2　基底細胞癌の病理組織分類

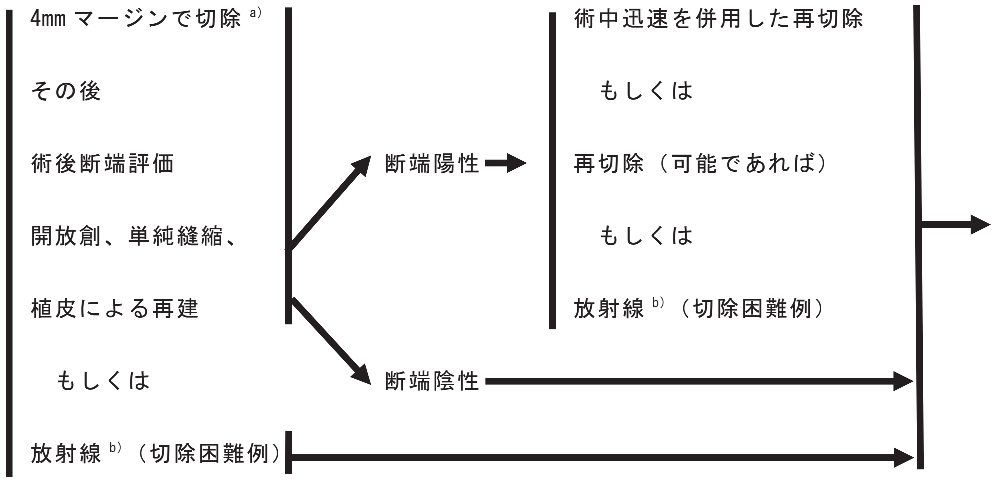
非aggressive	Aggressive
結節型 表在型	斑状強皮症型/硬化型 浸潤型 微小結節型

表3　NCCNガイドライン[32]による基底細胞癌の再発に関わるリスク因子

	低リスク	高リスク
局在，サイズ	低リスク部位<20 mm 中リスク部位<10 mm	低リスク部位≧20 mm 中リスク部位≧10 mm 高リスク部位
境界	明瞭	不明瞭
原発性/再発性	原発性	再発性
免疫抑制状態	（－）	（＋）
局所放射線治療歴	（－）	（＋）
病理組織		
組織型	結節型，表在型，keratotic，infundibulocystic，fibroepithelioma	浸潤型，微小結節型，斑状強皮症型/硬化型，basosquamous，carcinosarcoma
神経浸潤	（－）	（－）

高リスク部位：マスクで隠れる領域（顔面中央，眼瞼，眉毛部，眼囲，鼻部，口唇（白唇，赤唇），頤，下顎，耳前部，耳介前溝，耳介後部，耳介溝部，側頭部，耳介），外陰部，手掌，足底
中リスク部位：頬，前額，頭部，頸部，前脛骨部
低リスク部位：躯幹，四肢（手掌，爪部，前脛骨部，足首，足底は除く）

表4　NCCN ガイドライン[32]による基底細胞癌の治療アルゴリズム（低リスク）



a）表在型で手術や放射線が困難な例では，イミキモド，5-FU 軟膏，光力学療法，凍結療法．

b）晩期合併症を懸念して，通常 60 歳以上が対象となる．

7.2 Aggressive 型

（1）浸潤型

腫瘍胞巣辺縁の palisading，裂隙ははっきりしない．腫瘍胞巣は細長く，辺縁の輪郭は不規則で，鋸歯状や棘状を呈する．腫瘍胞巣は通常 5〜8 細胞分以上の厚みである．腫瘍胞巣は真皮内膠原線維に浸潤していく．浸潤型は神経浸潤を起こしやすく，しばしば斑状強皮症型と重複する．

（2）斑状強皮症型

腫瘍胞巣は細い索状で，間質での膠原線維の増加が目立つ．腫瘍細胞は通常 1〜5 細胞分以下の厚みであり，真皮の正常な膠原線維の構築は破壊されている．膠原線維の増加を伴いながら深くまで浸潤する．裂隙はほとんどわからない．浸潤型としばしば重複する．

（3）微小結節型

正常毛球と同程度もしくは，直径 0.15 mm 以下の小型円形ないし類円形の腫瘍胞巣が稠密にあるいは散在性に真皮全層，皮下組織へ増殖する[35]．しばしば薄い間質で区画されているように見える．神経浸潤も起こしうる．特に他組織型が混在していると，パンチ生検では微小結節型をうまく検出できないことがある[36]．

8．病期分類

WHO, NCCN ガイドライン，AJCC（American Joint Committee on Cancer）いずれにおいても病期分類（TNM 分類）は提示されていない[6]．AJCC において，有棘細胞癌に準じるとされているのみである[37]．

9．再発リスクの評価

治療に先だって再発のリスクを評価する．NCCN ガイドライン，本邦のガイドラインでは部位/腫瘍径，臨床的境界，初発例/再発例，免疫抑制状態の有無，放射線照射歴の有無，病理学的組織型，神経浸潤の有無の 7 項目によって，低リスク群と高リスク群に分類している（表3）[2)32)]．本邦の基底細胞癌は有色素性の結節型が多いのにも関わらず，マスクで隠れる部位にあればすべて高リスク群に入ってしまい，本邦での実状とそぐわないという意見がある[38]．

10．再発リスク別の治療アルゴリズム

上記の低リスク群，高リスク群に分けて治療の方向が変わる[2)32)]（表 4，5）．NCCN ガイドラインにおけるエビデンスとコンセンサスによりカテゴリーが以下のように分かれている．

・カテゴリー 1：高レベルのエビデンスに基づいて

表5　NCCN ガイドライン[32]による基底細胞癌の治療アルゴリズム（高リスク）

術中迅速を併用した切除
- 断端陽性 → 集学的治療
  - ・再切除（可能であれば）
  - ・放射線[b]
  - ・全身療法[c]
  - （根治的照射、根治的切除困難例）

もしくは

より広いマージンで切除[a]

その後

術後断端評価

単純縫縮、二期的再建
- 断端陰性 → 神経浸潤ないし大神経が巻き込まれていれば放射線[b]を考慮
- 断端陽性 → 再切除（可能であれば術中迅速併用） → 残存腫瘍があり，追加切除困難な場合，集学的治療
  - ・全身療法[c]
  - （根治的照射困難例）

もしくは

切除困難例
- ・放射線[b]
- ・全身療法[c]（根治的照射困難例）

a）マージンは規定されていない．

b）晩期合併症を懸念して，通常60歳以上が対象となる．

c）ヘッジホッグシグナル阻害剤である vismodegib と sonidegib が FDA で認可されている（いずれも本邦未承認）．

おり，その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する．

・カテゴリー 2A：比較的低レベルのエビデンスに基づいており，その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する．

・カテゴリー 2B：比較的低レベルのエビデンスに基づいており，その介入が適切であるという NCCN のコンセンサスが存在する．

・カテゴリー 3：いずれかのレベルでのエビデンスには基づいてはいるが，その介入が適切であるかという点で NCCN 内に大きな意見の不一致がある．

特に指定のない限り，すべての推奨はカテゴリー 2A

表6　NCCN ガイドライン[32] 基底細胞癌フォローアップアルゴリズム

最初の5年間は6～12ヶ月おき，その後は生涯少なくとも年に1回診察する。必要であれば画像検査も行う。

→ 局所再発 → 高リスク治療アルゴリズムへ

→ リンパ節転移，遠隔転移 → 集学的治療（下記を1つないし複数）
- ヘッジホッグシグナル阻害剤[a)]
  - Vismodegib
  - Sonidegib
- 手術
- 放射線
- 臨床試験

a）FDA でヘッジホッグシグナル阻害剤である vismodegib と sonidegib が認可されている（いずれも本邦未承認）．Vismodegib は切除や放射線治療が困難な局所再発性基底細胞癌と転移性基底細胞癌に承認されている．Sonidegib は切除や放射線治療が困難な局所再発性基底細胞癌には認可されているが，転移性基底細胞癌には認可されていない．そのため、sonidegib はカテゴリー2B である．

である．

本邦での基底細胞癌の手術において，Mohs 手術（術中にすべての切除断端を凍結切片で確認する）や，CCPDMA（complete circumferential peripheral and deep margin assessment；切除標本の全底面と全周囲の切除断端を病理組織学的に評価する）は一般的には行われていない．その状況を考慮して，Mohs 手術，CCPDMA の項目は記載していない．個々の外科的治療，非外科的治療，放射線療法，全身療法については別に項を改めて記載した．

初期治療後の follow　up については表6に示した．本邦で follow　up 期間・頻度について，再発予防を目的とした疫学的根拠を示すデータはない[39]．また，初診時に所属リンパ節転移や遠隔転移のある症例は集学的治療となる．

第3章　基底細胞癌の治療

1．手術療法

1.1 はじめに

基底細胞癌の手術療法は本邦では以前より最も有効であると考えられてきた[1)2)5)40)]．本邦では普及していない Mohs 手術を除くと，放射線療法，凍結療法，電気掻爬等よりも有意に局所再発を抑えることができる[41)42)]．実行可能であれば手術療法は基底細胞癌の治療の第一選択として強く勧められる．

1.2 切除マージン

ここで手術療法を選択する場合に最も問題になるのが切除マージンである．適切な切除マージンを設定す

るには臨床病型，組織型，大きさ，部位など再発率に影響するリスク因子を考慮しなければならない[2)32)]．切除マージンは表3に示した低リスク群と高リスク群に分けて考慮される．NCCN ガイドラインおよび本邦ガイドライン（第1版，第2版）では，低リスク群は4 mm が推奨されている[1)2)32)]．本邦ガイドライン（第1版，第2版）は NCCN ガイドラインを踏襲しているのであるが，NCCN ガイドラインでの4 mm の根拠はエキスパートオピニオンとなっている[43)]．高リスク群について NCCN ガイドラインでは「より広い切除マージン」との記載であり，具体的に明示していない[32)]．本邦ガイドライン（第2版）では5～10 mm を確保し，術中迅速診断や二期的手術を用いるべきとなった．

近年本邦からも後方観察研究ではあるものの，切除マージンに関する臨床研究が発信されてきた．境界明瞭な有色素性基底細胞癌で有れば2 mm マージンの切除で95.3%，3 mm マージンの切除で100%が切除断端陰性であった[44)]．低リスク群であれば2 mm マージンないし3 mm マージンで100%，高リスク群であっても3 mm マージンで96.3%，2 mm マージンでも88.0%が切除断端が陰性であった[45)]．低リスク群であれば2 mm マージンで97.3%，3 mm マージンで98.6%，高リスク群であっても2 mm マージンで94.7%，3 mm マージンで98.1%が切除断端が陰性であった[46)]．まだ十分なエビデンスがないため，NCCN ガイドラインに準拠して，低リスク群では4 mm マージン，高リスク群では可能で有れば迅速診断や二期的手術を用いて，さらに広いマージンでの切除を推奨とする．しかしながら，断端フリーを担保できるのであればマージンを縮小した手術も許容される．それには腫瘍境界をできるだけ正確に判断することが不可欠である[47)]．

切除マージンを考える際に，深部マージンも問題になる．深部方向については基準となる境界部位がないために，深部境界の決定には苦慮する．超音波検査や，まだ一般的ではないが反射共焦点顕微鏡や光干渉断層法による深部浸潤の評価もある程度は有用であろう[48)～51)]．

基底細胞癌の深部浸潤と関連する因子には組織型，腫瘍の大きさが挙げられる[52)53)]．基底細胞癌計694例について，結節型（平均径9.6 mm），表在型（同11.3 mm），あるいは非 aggressive 型の混在例（同10.5 mm）であれば皮下脂肪織までの切除で，94.6%が深部断端陰性であった[54)]．一方，浸潤型，ないし aggressive 型の混在例であればそれよりも深いレベルまで切除しても，80%しか深部断端陰性にならなかった．Aggressive 型では50%以上の症例で皮下浸潤を起こしていた[55)]．また特に鼻翼では非 aggressive 型でも，鼻腔側の粘膜下層ないし鼻翼全層の切除が必要なこともある[56)]．さらには術前の組織生検で組織型を見積もったとしても，18%では全切除検体で見られた組織型と乖離が見られた[33)]．そのうち40%は組織生検で非 aggressive 型であるのに，全切除生検で aggressive 型を混じていた．

腫瘍径が大きくなれば，さらに深いレベルでの切除が必要になるが，具体的な切除レベルを決定できる十分なエビデンスはない[52)53)]．基底細胞癌の深部マージンを一律に決定することは難しい[43)]．低リスク群，すなわち非 aggressive 型で小さい腫瘍では皮下脂肪織を十分含めるレベルで多くの場合は，深部断端陰性を期待できる．高リスク群，すなわち aggressive 型ないし大きい腫瘍では，さらに深いレベルでの切除が必要になるが，具体的な切除レベルを決定できる十分なエビデンスはない[43)]．現状では，高リスク群では低リスク群よりは深いレベルの切除が必要と言えるが，具体的な切除レベルを決定できる十分なエビデンスはない．現状では，個々の症例に応じて調整をすることは許容されるものの，術中迅速診断の併用や，即時再建を行わず，病理学的なマージン陰性を確認してからの再建が望ましいと言えよう．

1.3 おわりに

まだ十分なエビデンスがないため，NCCN ガイドラインに準拠して，低リスク群では4 mm マージンで脂肪織を十分含めるレベルで，高リスク群では可能で有れば迅速診断や二期的手術を用いて，さらに広いマージンでの切除を推奨とする．腫瘍境界をできるだけ正確に判断した上で[47)]，断端フリーを担保できるのであればマージンを縮小した手術も許容される[44)～46)]．

2．放射線治療

2.1 はじめに

基底細胞癌は遠隔転移や所属リンパ節転移を起こすことは稀であり，局所治療が主体となる．その治療は手術療法が第一選択になることが多いが，最新の NCCN ガイドライン（Version 1. 2019（2019年9月現在））[57)]では，放射線治療は手術療法を選択しない際の根治的治療法とされている．放射線治療の5年局所制御率は93～96%と高い[58)～61)]．頭頸部に多く発症するが

ゆえに根治切除となった場合，眼瞼，鼻，耳介といった切除後の機能面，整容面で問題になる場合や，患者の全身状態から手術が困難な場合，または患者が希望した場合には放射線治療が選択される．また，切除後の断端陽性例や神経浸潤例に対する術後療法として行うこともある．

2.2 根治を目的にした放射線治療

通常手術が考慮される部位，大きさの腫瘍における手術と放射線治療の無作為比較試験は今までのところ本ガイドラインの CQ2 でも示したように1編しかなく，手術の方が残存率・再発率，整容面でも勝ると報告された[62]．しかし，本邦であまり行われていない小線源治療が多く含まれていることに留意する必要がある．先述したように放射線治療の方が基底細胞癌の治療において，より高い局所制御率を示している報告は多い．放射線治療の線質は腫瘍の厚みが薄いものが多いため，電子線で行うことが一般的である．しかし，厚みのある腫瘍では X 線，X 線と電子線の組み合わせで行われることがある．放射線治療では紅斑やびらんといった急性期有害事象と数カ月以上経ってみられる晩期有害事象がある．晩期有害事象は照射した部位に一致した皮膚の色素沈着，色素脱失，毛細血管拡張，脱毛，萎縮，瘢痕，潰瘍などがある[63]．また骨壊死や軟骨壊死を伴うこともある[64]．1回線量が多くなると晩期有害事象の頻度が高くなる．そのため，晩期有害事象の発生を少なくするため 2 Gy 程度の1回線量で行うことが多い．NCCN ガイドラインでは腫瘍径が2センチ未満では 60～64 Gy を 6～7 週，50～55 Gy を 3～4 週，40 Gy を 2 週，5 回で計 30 Gy を 2～3 週で照射するスケジュールを例示している．一方，腫瘍径が2センチ以上，骨や深部組織に浸潤している場合は 60～70 Gy を 6～7 週，45～55 Gy を 3～4 週としている．晩期有害事象を考慮すると，若年者に放射線治療をすることは慎重に検討する必要があり，放射線治療の対象は，一般的に 60 歳以上が望ましいとされている．また，絶対的な禁忌としては基底細胞母斑症候群のようながん発症のリスクが高い遺伝性疾患で，強皮症といった膠原病も晩期有害事象の頻度が高くなるため相対的禁忌とされている[65]．治療後の整容面では複数の研究で 90%以上満足している報告がある[66]．一方，整容面での満足している割合が治療した医師の6割という報告もある[67]．

2.3 術後補助療法としての放射線治療

残存腫瘍のあった場合の術後放射線治療で，5年局所制御率は 92%との報告がある[68]．術後補助療法の照射スケジュールについては NCCN ガイドラインでは 60～64 Gy を 6～7 週，50 Gy を 4 週かけて行う方法が示されている．

2.4 おわりに

基底細胞癌の多くは生命予後のよい疾患であるため，治療法選択では患者の好みが反映しやすい．放射線治療は「切らない」治療であるが，晩期有害事象のリスクを含め十分に相談してから行うことが望ましい．

3. 基底細胞癌に対する非手術局所治療（放射線治療以外）

3.1 はじめに

基底細胞癌に対して本邦では単発例，色素性病変，結節型が多く，その治療のほとんどが手術治療である．一方で多発する症例が多く，無色素性病変が多い海外においては手術治療以外にも種々の非手術治療も行われており，その効果や安全性などについて検討されている．その中で 5-FU 軟膏，凍結療法，光線力学的治療（PDT），イミキモドクリームは主に低リスクの基底細胞癌に対する治療方法としてエビデンスが蓄積されている．

3.2 5-FU 軟膏

5-FU 軟膏はチミジン合成を阻害することで抗腫瘍効果を発揮する．海外では低リスク部位の表在型基底細胞癌に適応がある．本邦においては皮膚悪性腫瘍（有棘細胞癌，基底細胞癌，皮膚附属器癌，皮膚転移癌，Bowen 病，乳房外 Paget 病，放射線角化腫，老人性角化腫，紅色肥厚症，皮膚細網症，悪性リンパ腫の皮膚転移）に対して保険認可がされており，手術困難な場合の皮膚悪性腫瘍に対する治療選択肢の一つとなっている．使用方法については，通常 5%製剤を“1日1～2回外用し，原則として閉鎖密封療法（ODT）を行うのが望ましい”と添付文書に記載されている．本邦におけるエビデンスは乏しい．海外の表在型基底細胞癌 201 例の検討では 5-FU 軟膏を1日2回，6週間外用することで，3年後の無病率は 74.2%，5年後無病率は

70.5％であったと報告されている[69]．表在型以外の組織型，再発例，高リスク部位については，5-FU 軟膏による治癒率が低く，深部に腫瘍が残存する可能性が高いとの報告もある[70)～74]．本剤の主な有害事象は塗布部位における急性炎症反応であり，局所の疼痛，紅斑，色素沈着，出血傾向などが挙げられる．上記で述べた海外の表在型基底細胞癌 201 例の検討報告によると，中程度以上の疼痛を生じた割合は治療 2 週目時点で 7％，4 週目時点で 12％と報告されている[75]．

3.3 凍結療法

凍結療法は－196℃の液体窒素を用いて行われる治療法で簡便で安価で皮膚科施設ではどこでも施行可能という利点がある．基底細胞癌に対する凍結療法と放射線療法を比較したランダム化比較試験では 1 年後再発率が凍結療法群では 39％，放射線療法群では 4％と報告されている[42,76,77]．表在型と結節型基底細胞癌を対象とした凍結療法 39 例と光線力学的療法（photodynamic therapy；PDT）44 例のランダム化比較試験では，1 年後の組織学的再発率は凍結療法群では 15％，PDT 群では 25％と報告されている[78]．また，表在型基底細胞癌を対象とした凍結療法群 58 例，PDT 群 60 例でのランダム化比較試験では，5 年再発率は凍結療法群で 20％，PDT 群で 22％と報告されている[79]．凍結療法と PDT を比較した上記二つの試験において効果面では有意差が認められなかったが，凍結療法は PDT と比べて，整容面では有意に劣っていたと報告されている[78,79]．また，境界不明瞭な斑状強皮症型，浸潤型や再発例など高リスク基底細胞癌に対してのエビデンスはない．

3.4 光線力学的治療（photodynamic therapy；PDT）

光線力学的治療（PDT）は腫瘍部に光線感受性物質を作用させ，励起光を当てることで発生する熱エネルギーを利用した局所療法である．皮膚がんに対して欧米で頻用されているが，本邦において皮膚がんは保険適用外であり，一部施設において研究的治療として行われている．皮膚がんの PDT に用いられる光線感受性物質として海外では医薬品として 5-aminolevulinic acid（ALA），そのメチル酸塩である methyl aminolevulinate（MAL）が用いられている．5-ALA は分子量 131 の δ 型アミノ酸で，ヘム，シトクロム，クロロフィル，ビタミン B12，ビリルビン等の生物の呼吸代謝に必要なテトラピロール系化合物の共通前駆体である．ALA はミトコンドリアで産生され，細胞質に移送され順次代謝されコプロポルフィリノーゲン III になった後，再度ミトコンドリアに取り込まれ，プロトポルフィリン IX（PPIX）に代謝される．PPIX は 2 価の鉄をキレートされてヘムとなり，電子伝達系でエネルギー（ATP）産生に直接的に働く．がん細胞においては ALA の取り込みが亢進しており，また，ワールブルク効果により解糖系にエネルギー産生を依存するためヘムの要求量が低く，その結果 PPIX が正常細胞よりも蓄積しやすい．また，5-ALA 自体は蛍光を示さないが PPIX は蛍光物質であり，この特性を利用して PDT，あるいは PDD（photodynamic diagnosis；光線力学的診断）が行われる[80]．

表在型基底細胞癌に対する PDT の奏効率は 87.4～100％だが，1 年再発率 8.1～10％，3 年再発率 11.6～22％，5 年再発率 22％であり[81]，結節型病変に対しては奏効率 50％で 1 年再発率が 55.6％と報告されている[82]．

外科的切除と PDT の比較に関して，5 mm 未満の結節型基底細胞癌に対するプラセボ対照の RCT で有効性が報告されている．腫瘍の減量術後，MAL もしくはプラセボを塗布して PDT を施行，不応性病変には 2 回目の PDT を追加するというレジメンの試験では病理学的な完全奏効率は MAL 群 73％，プラセボ群 21％であった[83]．また，結節型基底細胞癌に対し腫瘍の減量術後，ALA-PDT と外科切除を比較した試験では，5 年累積再発率が ALA-PDT 群で 30.7％，手術群で 2.3％と報告されている[84]．結節型基底細胞癌に対する MAL-PDT と外科的切除との比較試験では，5 年奏効維持率として 76％ vs 96％でやはり外科的切除の優位性が示されている[85]．PDT と凍結療法の比較試験は 2 編報告されており，いずれも再発率に有意差はみられなかったが，整容効果では PDT が優れていた[78,79]．

これらの臨床試験の結果を総括すると，PDT は表在型においては外科的切除に比べて同等の短期的効果があるが，長期的な寛解維持効果や結節型に対する効果に劣る．また PDT と凍結療法の治療効果はほぼ同等である．整容効果の点ではいずれの治療と比較しても PDT が優れることが示されている．日本からの基底細胞癌に対する PDT の効果についての報告では，結節型基底細胞癌 16 病巣に対して掻爬＋電気乾固療法と ALA-PDT の併用療法を行い，14 病巣（87.5％）で臨床的な完全奏効を観察した報告[86]，背部の表在型基底

細胞癌３例と結節型基底細胞癌２例を対象としたALA-PDT 後の組織学的評価で，４例の完全奏効と１例の部分奏効を観察した[87]報告などがある．いずれの研究も少数例の case series 報告で，長期観察は為されていない．

3.5 イミキモドクリーム

イミキモドはイミダゾキノリン系の合成低分子化合物であり，その効果は主に単球，マクロファージおよび樹状細胞に対するトール様受容体（TLR7 および 8）の刺激によって誘発される．様々なサイトカイン（インターフェロン α1，腫瘍壊死因子，IL2，IL6，IL8 および IL12 の発現を誘導する転写因子 NF-κB サブユニット１や他のケモカインや炎症性メディエイターの活性化をもたらし，腫瘍細胞のアポトーシス誘導や血管新生の阻害などにより抗腫瘍効果を顕すと考えられている．本邦では 5% イミキモドクリームは日光角化症，尖圭コンジローマに対して保険承認が得られているが基底細胞癌に対しては未承認である．その単独での効果に関して海外では大きさ 0.5〜2 cm，低リスク部位などに対して手術以外の治療として PDT と並んでその効果や副作用について検証がすすめられている．さまざまな塗布方法が検討されており，多くの単アーム，vehicle control 試験がある．

1）表在型基底細胞癌

表在型基底細胞癌 99 例を対象とした前向き試験では①１日２回を週７日，②１日１回を週７日，③１日２回を週３日，④１日１回を週３日でそれぞれ６週塗布，治療終了後６週で切除して病理学的治癒率をみた研究では① 100%，② 87.9%，③ 73.3%，④ 69.7% であったと報告されており，塗布回数と効果の相関がみられる[88]．128 例に対し①１日２回，②１日１回，③週５回，④週３回で 12 週塗布し治療終了後 16 週で切除した病理学的治癒率は① 100%，② 87.1%，③ 80.8%，④ 51.7% と報告されている[89]．いずれの報告でも１日１回，２回毎日塗布は少数例であるが，病理学的治癒率は高いものの重篤な皮膚障害や治療中断が 60〜70% 生じていた．724 例に対する大規模な vehicle control 試験では，①週５回，②週７回で６週塗布して治療 12 週後の病理学的治癒率は① 82%（95% CI：76〜87%），② 79%（95% CI：73〜85%）であったと報告されており，週５回と７回塗布で効果に有意差はなく，vehicle の治癒率は週５回で 2%，週７回で 3% であり実薬群が有意に効果の点で優っていた[90]．

長期の経過について，182 例に対して週７回，６週塗布で治療後 12 週に臨床的治癒判定された 169 例の患者の治癒維持率は１年で 86.3%，３年で 78.1%，５年で 70.4% であった[91][92]．また 182 例に対して週５回，６週塗布で 12 週後臨床的治癒の患者 163 例の治癒維持率は１年で 84.8%，３年で 81.8%，５年で 79.7% であった[93][94]．

2）結節型基底細胞癌

結節型基底細胞癌に対する治療では総じて表在型より長期間の塗布を必要とする．99 例に対する６週塗布（塗布法は週３日，週３日１日２回，週７日，週７日１日２回）と 92 例に対する 12 週塗布（塗布方法は前述同様）の前向き試験では治療終了後６週の病理学的治癒率は週７日塗布法で６週塗布 71%，12 週塗布 76% であった．なお，この試験では両群とも週７日１日２回は強い副作用のため継続困難となったため週５日 12 週のレジメンへ変更となりその治癒率は 70% であった[95]．102 例に対して週３回，８週と 12 週塗布を行った前向き試験では病理学的治癒率は８週で 64.4%，12 週で 71.7% であったと報告されている[96]．結節型に対してイミキモドクリーム塗布治療後 Mohs 手術を追加した前向き試験は２編[97][98]あり，週５回，４週塗布後に Mohs 手術を施行した群と Mohs 手術のみを比較した試験では，イミキモド群で手術時欠損サイズ，サイズのベースラインとの変化率において有意に減少したと報告している（イミキモド＋Mohs 手術：160 mm^2，50%，Mohs 手術のみ：310 mm^2，147%）．また再建時間もイミキモド群で有意に減少しており，縮小手術の可能性について言及している[98]．

3）密封療法について

密封療法について前向き試験を行った報告は１つあり，治療はそれぞれ６週行い，治療終了後６週の病理学的治癒率を評価している．表在型で週２回密封あり/なしで 43%，50%，週３回密封あり/なしで 87%，76% であった．結節型については週２回密封あり/なしで 50%，57%，週３回密封あり/なしで 65%，50% と報告されており，密封の有無で効果について統計的な有意差を認めていない[99]．

イミキモドクリームは表在型に対しては治癒率，治癒維持率としては比較的良好な結果が得られている．結節型に関して治癒率は表在型ほど高くなく，また塗布期間も長期を要することが示されている．塗布回数は１日１回で，週５〜７日，６〜12 週の塗布が最適であると思われる．密封治療が効果を増すことは示されておらず，単純塗布が推奨される．

表 7　ERIVANCE 試験

ERIVANCE 試験	奏効割合	無増悪期間（中央値）	全生存期間（中央値）	有害事象		
				G3	G4	G5
転移例 33 例	48.5%	9.3 カ月	33.4 カ月	35.6%	12.5%	7.7%
局所進行例 71 例	60.3%	12.9 カ月	未達			

3.6 非手術・非放射線局所治療のまとめ

以上，手術・放射線治療以外の局所治療について概説した．多発例や体幹四肢などに生じる基底細胞癌が多い欧米においてもそのゴールドスタンダードは手術であることは欧米のガイドライン[32)43)100)]などからも明らかである．しかし，超高齢化社会を迎え，また，多様なルーツを持つ在住者が増加してくることを考えると，本邦において皮膚がん，特に基底細胞癌に対しての非手術治療のニーズは今後高まると思われ，2019 年現在本邦で使用可能な局所治療法について検討を行う必要があると考えた．ゴールドスタンダードが手術による根治切除であるとして，上記に挙げた 5-FU 軟膏，液体窒素凍結治療，PDT に関してその効果は過去において多く比較検討され，限定的な治療法としてしか推奨されていない．5-FU 軟膏は表在型病変に有効であるが，本邦に多い結節型病変に対しては適応が限られると思われる．液体窒素凍結療法は効果の点で PDT と同等であり，外来で施行可能な簡便な治療であるが，再発率や整容面の点から，姑息的治療の位置付けであり，手術と比較して推奨するべき点は少ないと思われる．

PDT に関しては有効な治療法の一つであり，5-ALA，MAL-PDT が使用されているが，本邦ではポルフィマーナトリウム（フォトフリン®），タラポルフィリンナトリウム（レザフィリン®）が PDT 用の抗腫瘍光線増感剤として承認されているのみであり，これらの適応は早期肺癌，食道癌，子宮がんなどで皮膚がんに対する適応はない．5-ALA は「アラグリオ顆粒剤分包」として「経尿道的膀胱腫瘍切除時における筋層非浸潤性膀胱癌の可視化」の際の診断薬として本邦で内用薬として承認を受けているが，皮膚がんに使用される外用薬としての剤型では承認されていない．また，光線照射に用いる光線源の機械も一般的に普及していない．過去の臨床試験によると，結節型で効果を得るために腫瘍の減量術が必要である点，本邦の症例が有色素性病変であることが多いこと，本邦での薬品・医療機器として承認を得ていないなど現状では研究治療の域を脱していない点を鑑みて，基底細胞癌に関する治療オプションとして本ガイドラインで推奨について言及するのは好ましくないと考えた．

薬剤として一般的に普及しており，現時点で本邦において臨床的に基底細胞癌の治療薬として詳細に検討されていないイミキモドクリームについて「基底細胞癌患者に対してイミキモドクリームは推奨されるか」を clinical question として挙げ，文献収集とシステマティックレビューを行った．

4．全身化学療法

基底細胞癌は一般に局所治療で 90～99％の症例が治癒するとされており[41)42)101)102)]，たとえ局所再発したとしても，所属リンパ節転移を経験することはほとんど無く，遠隔転移を生じることはさらに稀である．本邦における基底細胞癌の転移頻度は正確には把握されておらず，世界的にも正確な統計は無い．過去の欧米からの報告では基底細胞癌の転移頻度を 0.0028%～0.55％とするものが散見される[103)～108)]．

基底細胞癌自体は頻度が高いものの，全身化学療法の適応となる転移性および局所進行性基底細胞癌の患者数は非常に限られているため，これまで行われてきた治療開発は限定的と言わざるを得ない．1978 年に行われたシスプラチンの第 I 相試験の参加患者 34 例の中に 2 例の基底細胞癌患者が含まれており，1 例が CR，1 例が PR と報告された[109)]．その後もシスプラチンを含むレジメンによる奏効例の症例報告が複数散見される[110)111)]．Guthrie らは 1985 年にシスプラチンとドキソルビシンの併用で，基底細胞癌の転移例 8 例中 5 例が CR，2 例が PR だったと報告している[112)]．また同著者らは 1990 年にも基底細胞癌の進行例 8 例のうち，CR が 3 例，PR が 3 例と報告している[113)]．Review 論文では，進行期の基底細胞癌に対するシスプラチンベースの化学療法の奏効割合は 80％前後と報告されてい

表8　STEVIE 試験

STEVIE 試験	奏効割合		奏効期間（中央値）		有害事象		
	Gorlin	非 Gorlin	Gorlin	非 Gorlin	G3	G4	G5
転移例 96 例	36.9%		13.9 カ月		35.4%	4.5%	3.8%
	80.0%	34.2%	15.1 カ月	11.0 カ月			
局所進行例 1,119 例	68.5%		23.0 カ月				
	81.7%	65.6%	28.8 カ月	18.7 カ月			

る[114,115]．しかしながらそれに続く検証的試験は行われておらず，標準治療としては確立していないのが現状である．

分子標的薬に関しては，基底細胞癌の発症にはヘッジホッグシグナルの活性化が関与していることが示されており[116,117]，その経路を阻害する vismodegib が開発され，実際に臨床試験で転移性/局所進行性基底細胞癌に対して抗腫瘍効果を発揮することが示されている[118-121]．以下に vismodegib を用いた2つの第 II 相試験の概要を示す．

1）ERIVANCE 試験[119,120]

基底細胞癌転移例 33 症例，局所進行例 71 例の合計 104 例を対象とした単群第 II 相試験．試験治療は vismodegib 150 mg の1日1回の内服で，病勢の進行もしくは許容不能な有害事象が発生するまで治療を継続した．主な試験結果を表7に示す．

2）STEVIE 試験[121]

基底細胞癌転移例 96 例，局所進行例 1,119 例の合計 1,215 例を対象とした単群第 II 試験．試験治療は vismodegib 150 mg の1日1回の内服で，病勢の進行，許容不能な有害事象の発生，もしくは患者拒否まで治療を継続した．主な試験結果は表8に示す．

生殖細胞にヘッジホッグ伝達経路の異常が存在する Gorlin 症候群患者で奏効割合が高く，奏効期間が長い傾向があった．

有害事象は全 grade 合計の頻度順に筋痙攣（66.4%），脱毛（61.5%），味覚異常（54.6%），体重減少（40.6%），食欲不振（24.9%），無力症（24.0%），悪心（17.9%），味覚消失（17.5%），疲労（16.5%），下痢（16.2%），関節痛（10.2%），便秘（9.5%），嘔吐（8.4%），頭痛（7.6%），貧血（7.3%）などとなっている．G3，G4，G5 が 1% 以上の頻度で報告された有害事象は筋痙攣（7.7%），脱毛（1.2%），味覚異常（2.1%），体重減少（3.9%），食欲不振（1.6%），無力症（1.8%），味覚消失（1.2%），疲労（1.6%），貧血（1.5%），高血圧（2.2%），γGTP 上昇（2.4%），有棘細胞癌（1.2%）となっている．

有害事象により治療中止となったのは全体の 31% であった．治療関連死は 46 例（3.8%）で発生し，そのうち7例は担当医によって vismodegib と関連のある死亡と判断されたが，中央判定では vismodegib との関連は6例で否定的，1例では不明とされた．

また，抗真菌薬のイトラコナゾールにもヘッジホッグシグナルの阻害効果があることが報告されており[122]，第 II 相試験で腫瘍の増殖活性を抑制し，腫瘍縮小効果が期待できることが示された[123]．

第4章　基底細胞癌診療ガイドライン クリニカルクエスチョン(CQ)と推奨

CQ1　基底細胞癌に対して，外科的切除を行った．切除検体の永久標本を検討すると，切除断端への腫瘍の露出はなかった．しかし，断端の近くまで腫瘍が広がっていた．その場合，追加切除は必要か？

推奨：追加切除をしないことを提案する

推奨度：2C（推奨の強さ：弱い推奨，エビデンスの確信性：低）

パネル会議での投票結果（投票者数 10 名）

1回目　介入すること（追加切除を行わない）を弱く推奨：7/10

介入しないこと（追加切除を行う）を弱く推奨：3/10

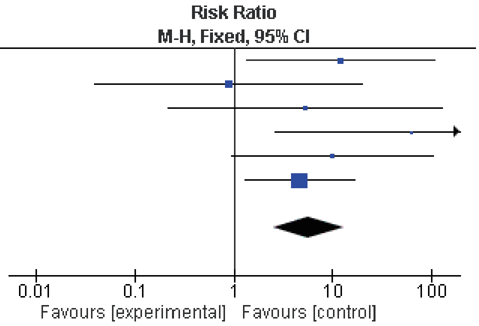
2回目　介入すること（追加切除を行わない）を弱く推奨：10/10

背景・目的：基底細胞癌のゴールドスタンダードは外科治療と認識されている．皮膚悪性腫瘍ガイドライン第2版によると，高リスク部位は 5～10 mm，低リ

図２　CQ1 の forest plot

Study or Subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
Auw-Haedrich 2009	3	18	1	72	9.6%	12.00 [1.33, 108.67]
Dallari 2018	0	8	1	23	19.7%	0.89 [0.04, 19.88]
Lin 2016	1	43	0	77	8.7%	5.32 [0.22, 127.78]
Longhi 2008	1	40	0	866	1.1%	63.44 [2.62, 1533.52]
Pascal 1968	2	17	1	84	8.1%	9.88 [0.95, 102.92]
Wavreille 2012	8	67	3	117	52.7%	4.66 [1.28, 16.96]
Total (95% CI)		**193**		**1239**	**100.0%**	**5.74 [2.53, 13.06]**
Total events	15		6			

Heterogeneity: Chi² = 4.31, df = 5 (P = 0.51); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 4.17 (P < 0.0001)



スク部位は 4 mm の臨床的な切除マージンが推奨されている[2]．これは欧米からの報告を基にしている[41,124]．

臨床の現場では個々の症例に応じて 2〜10 mm とさまざまな臨床的な切除マージンで治療されている．永久標本で断端を病理組織学的に検討すると，病理組織学的な腫瘍の広がりが臨床的な腫瘍の広がりとほぼ一致することもある．一方，腫瘍が臨床的な腫瘍の広がりよりも広く病理組織学的に広がっていて，切除断端に腫瘍の露出がみられ，切除断端が陽性となることがあり得る．また，切除断端が陽性ではないものの，切除断端まで腫瘍細胞数個分しか余裕がないといったことは起こりうる．病理組織学的に断端が陰性でありさえすれば，追加切除をせずに経過観察されているケースがある．

切除断端が腫瘍と近接している例において追加切除をすべきか，経過観察でも再発率は忍容できる程度なのかは議論の必要がある重要な問題である．再発を起こすと，再切除が必要になる．再切除は患者負担が非常に大きい．当然ながらコストがかかり，医療資源の消費も避けられない．そのため再発率は非常に重要な問題である．

科学的根拠：邦文誌では基底細胞癌切除後の断端近接例での予後を検討している論文はなかった．また欧文誌で日本人を含むアジア人を対象としたもの，RCT を行っている論文もなかった．欧文誌で断端近接例の予後を検討している論文が 6 本見つかり，各々について検討した．Pascal らは基底細胞癌切除後 10 年間の再発の有無について検討している[125]．断端非近接例では 1/84 例，断端陽性例では 14/42 例，断端近接例（病理組織の×400 拡大で断端に腫瘍が近接している）では 2/17 例に再発が見られている．基底細胞癌の組織型については触れられていない．Longhi らは 1996〜2004 年に切除された基底細胞癌を 8 年間フォローアップして再発の有無を検討した[126]．断端非近接例では 0/866 例，断端近接（1 mm 未満）例では 1/40 例に再発が見られている．こちらも基底細胞癌の組織型については触れられていない．Lin らは 2002〜2013 年に切除された基底細胞癌 146 例を検討している[127]．Morphea 型は含まれておらず，対象となった組織型は明確に言及されていない．基底細胞癌切除後の再発を検討した．病理での断端＞1 mm の場合，平均観察期間 5.53 年．再発は 0/77 例．病理での断端＜1 mm の場合，平均観察期間 4.48 年．再発は 1/43 例であった．Auw-Haedrich らは 1997〜1999 年に切除された眼囲基底細胞癌 101 例の予後の検討を行った[128]．基底細胞癌切除後の平均観察期間は 7.3 年（104 日〜9.7 年）．病理での断端＜0.2 mm の例では 3/18 例に，病理での断端＞0.2 mm の例では 1/72 例に再発が見られた．Solid 型に限定すると，病理での断端＜0.2 mm の例では 0/15 例に，病理での断端＞0.2 mm の例では 0/59 例に再発が見られた．Morphea 型に限定すると，病理での断端＜0.2 mm の例では 3/3 例に，病理での断端＞0.2 mm の例では 1/13 例に再発が見られた．Wavreille らは，2003〜2005 年に行った基底細胞癌の切除例の予後を検討した[129]．2011 年までに，再発が 3/11 例（病理での断端＞1 mm），8/67 例（病理での断端＜1 mm）であった．Nodular 型に限ると，再発が 0/47 例（病理での断端＞0.8 mm），4/33 例（病理での断端＜0.8 mm）であった．Dallari らは 2005 年 9 月〜2016 年 12 月に切除された 75 歳以上の頭頸部基底細胞癌 51 例の切除後の再発を検討した[130]．2 年間の経過観察で断端陽性の 2/20 例，病理での断端≦1 mm の 0/8 例，病理での断端＞1 mm の 1/23 に再発が見られた．それぞれの組織型は明らかにされていない．

表9　CQ1 の文献検索式と文献選択

タイトル	基底細胞癌
CQ1	基底細胞癌に対して，外科的切除を行った．切除検体の永久標本を検討すると，切除断端への腫瘍の露出はなかった．しかし，断端の近くまで腫瘍が広がっていた．その場合，追加切除は必要か？
データベース	The Cochrane Library（CDSR，CCRCT），PubMed，医学中央雑誌

［The Cochrane Library］

#	検索式	文献数
#01	(“basal cell carcinoma”: ti,ab,kw OR “Rodent Ulcer”: ti,ab,kw OR “Basal Cell Epithelioma”: ti,ab,kw) AND (surgical: ti,ab,kw OR surgery: ti,ab,kw OR operati＊: ti,ab,kw)	210
#02	margin＊: ti,ab,kw	13,601
#03	#1 and #2	34
#04	#3 CDSR	1
#05	#3 CCRCT	33

［PUBMED］

#	検索式	文献数
#01	“Carcinoma, Basal Cell/surgery” [MeSH] OR ((basal cell carcinoma＊ [TIAB] OR Rodent Ulcer＊ [TIAB] OR Basal Cell Epithelioma＊ [TIAB]) NOT medline [SB])	6,252
#02	“Margins of Excision” [MH] OR margin＊ [TIAB]	174,319
#03	Xeroderma Pigmentosum [MH] OR xeroderma pigmentosum＊ [TIAB] OR basal cell carcinoma syndrome＊ [TIAB]	5,766
#04	#1 AND #2 NOT #3	724
#05	#4 AND (“Cochrane Database Syst Rev” [TA] OR “Meta-Analysis” [PT] OR “Meta-Analysis as Topic” [MH] OR systematic [SB] OR “Guideline” [PT] OR “Guidelines as Topic” [MH] OR “Consensus” [MH] OR “Consensus Development Conferences as Topic” [MH] OR “Consensus Development Conference” [PT] OR ((meta-analysis [TI] OR guideline＊ [TI] OR “systematic review” [TI] OR consensus [TI]) NOT Medline [SB]))	20
#06	#4 AND (“Randomized Controlled Trial” [PT] OR “Randomized Controlled Trials as Topic” [MH] OR (random＊ [TIAB] NOT medline [SB]))	20
#07	#4 AND (“Clinical Study” [PT] OR “Clinical Studies as Topic” [MH] OR ((clinical trial＊ [TIAB] OR clinical stud＊ [TIAB] OR case control＊ [TIAB] OR case comparison＊ [TIAB] OR observational stud＊ [TIAB]) NOT medline [SB]))	30
#08	(#6 OR #7) NOT #5	37
#09	#4 AND (“Epidemiologic Research Design” [MH] OR “Comparative Study” [PT] OR “Evaluation Studies” [PT] OR “Multicenter Study” [PT] OR “Twin Study” [PT] OR “Validation Studies” [PT] OR “Epidemiologic Study Characteristics” [MH] OR ((cohort＊ [TIAB] OR comparative stud＊ [TIAB] OR evaluation stud＊ [TIAB] OR multicenter stud＊ [TIAB] OR twin stud＊ [TIAB] OR validation stud＊ [TIAB] OR retrospective stud＊ [TIAB] OR prospective stud＊ [TIAB] OR longitudinal＊ [TIAB] OR control group＊ [TIAB]) NOT medline [SB]))	326
#10	#9 NOT (#5 OR #8)	289

［医学中央雑誌］

#	検索式	文献数
#01	基底細胞腫/TH and (SH=外科的療法)	1,732
#02	(基底細胞癌/TA or 基底細胞上皮腫/TA or 基底細胞がん/TA or 基底細胞ガン/TA or 蚕食性がん/TA or 蚕食性ガン/TA or 蚕食性癌/TA or 蚕蝕性がん/TA or 蚕蝕性ガン/TA or 蚕蝕性癌/TA or 色素性基底細胞がん/TA or 色素性基底細胞ガン/TA or 色素性基底細胞癌/TA or 毛母がん/TA or 毛母ガン/TA or 毛母癌/TA) and (外科/TA or 手術/TA or 切除/TA)	1,175
#03	切除組織断端/TH or 断端/TA or 切除端/TA	13,481
#04	(#1 or #2) and #3	78
#05	#4 and (メタアナリシス/TH or システマティックレビュー/TH or 診療ガイドライン/TH)	1
#06	#4 and (RD=メタアナリシス，診療ガイドライン)	0
#07	#4 and (メタアナリシス/TA or システマティックレビュー/TA or 診療ガイドライン/TA)	0
#08	#4 and ランダム化比較試験/TH	0
#09	#4 and (RD=ランダム化比較試験)	0
#10	#4 and (ランダム化/TA or 無作為化/TA)	0
#11	#4 and (疫学研究特性/TH or 疫学的研究デザイン/TH)	2
#12	#4 and (RD=準ランダム化比較試験，比較研究)	1
#13	#4 and (疫学研究/TA or 疫学的研究/TA or 観察研究/TA or 縦断研究/TA or 後向き研究/TA or 症例対照研究/TA or 前向き研究/TA or コホート研究/TA or 追跡研究/TA or 断面研究/TA or 介入研究/TA or 実現可能性研究/TA or 双生児研究/TA or 多施設共同研究/TA or パイロットプロジェクト/TA or 標本調査/TA or 臨床試験/TA or 第Ⅰ相試験/TA or 第Ⅱ相試験/TA or 第Ⅲ相試験/TA or 第Ⅳ相試験/TA or クロスオーバー研究/TA)	0
#14	(#11 or #12) not #5	3
#15	#4 and (PT=原著論文，総説)	74
#16	#15 not (#5 or #14)	71

断端近接および断端非近接の定義が論文毎に異なるのでデータの統一的な取り扱いが難しい．断端近接については，×400で断端に腫瘍が近接しているもの[125]，断端から腫瘍の間が1 mm未満[126)129)130]，0.2 mm未満[128]，0.8 mm未満[129]と統一が取れていない．各論文の断端近接と断端非近接の定義に従ってメタアナリシスを行った．断端非近接例の再発率は0.48%，断端近接例の再発率は7.77%であった．Forest plotを描いた（図2）．リスク比は2.53，95%信頼区間が2.53～13.06と断端近接例は断端非近接例より有意差をもって再発しやすいという結果であった．結節型に限定した場合，Auw-Haedrichらの解析では，病理での断端>0.2 mmの例では59例全例，病理での断端<0.2 mmの例では15例全例に再発が見られなかった．このデータに限定すると結節型は取り切れていれば追加切除の必要はないだろうという臨床医の一般的な感覚と一致する．今回示したように，組織型を問わず，断端近接例は断端非近接例より有意差をもって再発しやすいというデータを知っておくべきである．

しかしながら，断端近接例の再発率は7.77%と低い数字ではある．現時点では，追加切除をしないことを提案する．文献検索結果について表9に示した．

解説：生存率に触れている論文は1編のみであった[130]．また，コスト，患者負担等について記載している論文はなかった．そのため，最重要アウトカムは再発率とした．断端近接および断端非近接の定義が論文毎に異なるのでデータの統一的な取り扱いが難しい．断端近接については，×400で断端に腫瘍が近接している[125]，断端から腫瘍の間が1 mm未満[126)129]，0.2 mm未満[128]，0.8 mm未満[129]と統一が取れていない．そのため，メタアナリシスの信頼性は下がってしまった．

臨床に用いる際の注意点：基底細胞癌に対して，外科的切除を行い，断端の近くまで腫瘍が広がっていた．その場合，追加切除は必要か？という問いに対して，既報告のエビデンスによると，断端近接例の再発率は7.77%，断端非近接例の再発率は0.48%となり，有意に断端近接例の再発率が高い．現時点でいずれにしても7.77%の数値をもって，再発率が高いとは見なしにくく，再切除は積極的には進めにくいと言う結論とした．しかし，これは個々の状況，つまり患者の年齢，希望，再切除を行う場合のリスクやデメリットを充分考慮した上で，再切除の是非を検討すべきであろう．

今後の研究の可能性：質の良いRCTが少なく，特に日本人に対しては皆無である．日本人に対するRCTが，少なくとも多数例の長期に経過をみた観察研究が必要であろう．

CQ2　手術可能な基底細胞癌に対して，放射線治療は手術と比べて推奨されるか？

推奨：放射線治療を行わないことを提案する

推奨度：2C（推奨の強さ：弱い推奨，エビデンスの確信性：低）

パネル会議での投票結果（投票者数9名）

1回目　介入すること（放射線療法を行う）を弱く推奨：2/9

介入しないこと（放射線療法を行わない）を弱く推奨：5/9

介入しないこと（放射線療法を行わない）を強く推奨：2/9

2回目　介入しないこと（放射線療法を行わない）を弱く推奨：8/9

介入しないこと（放射線療法を行わない）を強く推奨：1/9

背景・目的：基底細胞癌の治療は手術療法が第一選択になることが多い．放射線治療は最新のNCCNガイドライン（Version 1. 2019（2019年9月現在））[57]では手術療法を行わない患者群（機能温存，整容面，嗜好，performance statusなどが理由）において5年局所制御率は93～96%と高く，根治的治療の選択肢となっている．本邦では手術適応のない，すなわち機能的・整容的に手術困難な場合，患者の状態や希望等から放射線治療が選択される．一方，本邦で手術が通常選ばれる病変に対し，手術療法と放射線治療の評価に関してはあまり議論になることは少ない．治癒率や整容面から，手術と放射線治療のどちらが推奨されるかについて検証することは重要である．

科学的根拠：文献検索の結果，本CQに関連したランダム化比較試験の報告[62]は1編あった．本試験では顔，首の腫瘍径4 cm未満の病変が対象で，残存または再発率は手術が0.7%，放射線治療が7.5%であった（P＝0.003．95%信頼区間0.1～3.9）．また，整容面でも職種の異なった評価者いずれも手術のほうが優れていると評価した．文献検索結果について表10に示した．

解説：放射線治療の高い治癒率は報告されているものの，手術との比較では残存または再発率で劣っていた．また，期待されていた整容面での評価でも手術のほうが勝っていた．しかし，これには放射線治療の方法として本邦で一般的に行われている外照射以外にも

表 10　CQ2 の文献検索式と文献選択

タイトル	基底細胞癌
CQ2	手術可能な基底細胞癌に対して，放射線治療は手術と比べて推奨されるか？
データベース	The Cochrane Library（CDSR，CCRCT），PubMed，医学中央雑誌

[The Cochrane Library]

#	検索式	文献数
#01	"basal cell carcinoma"：ti,ab,kw OR "Rodent Ulcer"：ti,ab,kw OR "Basal Cell Epithelioma"：ti,ab,kw	628
#02	radiotherapy：ti,ab,kw OR radiation：ti,ab,kw	33,619
#03	#1 and #2	81
#04	#3 CDSR	2
#05	#3 CCRCT	79

[PUBMED]

#	検索式	文献数
#01	"Carcinoma, Basal Cell/radiotherapy" [MeSH]	743
#02	(basal cell carcinoma* [TIAB] OR Rodent Ulcer* [TIAB] OR Basal Cell Epithelioma* [TIAB]) AND (radiotherapy [TIAB] OR radiation [TIAB]) NOT medline [SB]	189
#03	#1 OR #2	932
#04	#3 AND ("Cochrane Database Syst Rev" [TA] OR "Meta-Analysis" [PT] OR "Meta-Analysis as Topic" [MH] OR systematic [SB] OR "Guideline" [PT] OR "Guidelines as Topic" [MH] OR "Consensus" [MH] OR "Consensus Development Conferences as Topic" [MH] OR "Consensus Development Conference" [PT] OR ((meta-analysis [TI] OR guideline* [TI] OR "systematic review" [TI] OR consensus [TI]) NOT Medline [SB]))	14
#05	#3 AND ("Randomized Controlled Trial" [PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic" [MH] OR (random* [TIAB] NOT medline [SB]))	31
#06	#3 AND ("Clinical Study" [PT] OR "Clinical Studies as Topic" [MH] OR ((clinical trial* [TIAB] OR clinical stud* [TIAB] OR case control* [TIAB] OR case comparison* [TIAB] OR observational stud* [TIAB]) NOT medline [SB]))	42
#07	(#5 OR #6) NOT #4	48
#08	#3 AND ("Epidemiologic Research Design" [MH] OR "Comparative Study" [PT] OR "Evaluation Studies" [PT] OR "Multicenter Study" [PT] OR "Twin Study" [PT] OR "Validation Studies" [PT] OR "Epidemiologic Study Characteristics" [MH] OR ((cohort* [TIAB] OR comparative stud* [TIAB] OR evaluation stud* [TIAB] OR multicenter stud* [TIAB] OR twin stud* [TIAB] OR validation stud* [TIAB] OR retrospective stud* [TIAB] OR prospective stud* [TIAB] OR longitudinal* [TIAB] OR control group* [TIAB]) NOT medline [SB]))	265
#09	#8 NOT（#4 OR #7）	234

[医学中央雑誌]

#	検索式	文献数
#01	基底細胞腫/TH and（SH＝放射線療法）	78
#02	（基底細胞癌/TA or 基底細胞上皮腫/TA or 基底細胞がん/TA or 基底細胞ガン/TA or 蚕食性がん/TA or 蚕食性ガン/TA or 蚕食性癌/TA or 蚕蝕性がん/TA or 蚕蝕性ガン/TA or 蚕蝕性癌/TA or 色素性基底細胞がん/TA or 色素性基底細胞ガン/TA or 色素性基底細胞癌/TA or 毛母がん/TA or 毛母ガン/TA or 毛母癌/TA）and（放射線療法/TA or 放射線治療/TA）	173
#03	#1 or #2	220
#04	#3 and（メタアナリシス/TH or システマティックレビュー/TH or 診療ガイドライン/TH）	0
#05	#3 and（RD＝メタアナリシス，診療ガイドライン）	0
#06	#3 and（メタアナリシス/TA or システマティックレビュー/TA or 診療ガイドライン/TA）	1
#07	#3 and ランダム化比較試験/TH	0
#08	#3 and（RD＝ランダム化比較試験）	0
#09	#3 and（ランダム化/TA or 無作為化/TA）	0
#10	#3 and（疫学研究特性/TH or 疫学的研究デザイン/TH）	8
#11	#3 and（RD＝準ランダム化比較試験，比較研究）	5
#12	#3 and（疫学研究/TA or 疫学的研究/TA or 観察研究/TA or 縦断研究/TA or 後向き研究/TA or 症例対照研究/TA or 前向き研究/TA or コホート研究/TA or 追跡研究/TA or 断面研究/TA or 介入研究/TA or 実現可能性研究/TA or 双生児研究/TA or 多施設共同研究/TA or パイロットプロジェクト/TA or 標本調査/TA or 臨床試験/TA or 第Ⅰ相試験/TA or 第Ⅱ相試験/TA or 第Ⅲ相試験/TA or 第Ⅳ相試験/TA or クロスオーバー研究/TA）	1
#13	（#10 or #11 or #12）not #6	11
#14	#3 and（PT＝原著論文，総説）	127
#15	#14 not（#6 or #13）	116

小線源治療や照射方法の差異があって，放射線治療医の裁量にかかっているなど治療バイアスが大きい．また，海外での臨床試験であるため，異なる人種間の整容面の評価は慎重に考慮したほうがよい．本 CQ のパネル会議では放射線治療の介入をしないことを弱く推奨する意見が大半であった．一方で，基底細胞癌のほとんどは生命予後のよい癌腫であり，残存率あるいは再発率の差はあるものの，患者の治療の選択肢として排除するものでないことも意見として挙げられた．

臨床に用いる際の注意点：本 CQ は手術可能な基底細胞癌に対しての放射線治療が勧められるかであって，手術の適応のない，あるいは手術困難な進行例や整容的・機能的欠損の大きい部位，切除後残存病変のある術後療法などで行われる放射線治療についてはこれまでの通り重要な治療法であることは変わらない．また，生命予後の良い疾患であることから患者の希望を優先していくことの意義はあり，主治医との話し合いの中で判断されるべきである．

今後の研究の可能性：日本人を対象とした手術可能な基底細胞癌の手術と放射線治療のランダム化比較試験がないため，放射線治療は治癒率と整容面での評価で手術よりも劣ると言い切れない．今後は本邦で実際行われている照射法でのランダム化比較試験での検討が望まれる．

CQ3　低リスク基底細胞癌患者にイミキモドクリーム外用は推奨されるか？

CQ3A　表在型基底細胞癌に対して，外科的切除以外の治療を患者が希望した．その場合，5-FU 軟膏と比べてイミキモドクリームを推奨するか？

推奨：イミキモドクリーム外用を提案する

推奨度：2C（推奨の強さ：弱い推奨，エビデンスの確信性：低）

パネル会議での投票結果（投票者数 10 名）

1 回目　介入すること（イミキモドクリーム外用を行う）を強く推奨：5/10

介入すること（イミキモドクリーム外用を行う）を弱く推奨：4/10

介入しないこと（イミキモドクリーム外用を行わない）を弱く推奨：1/10

CQ3B　手術可能な低リスク表在型基底細胞癌に対してイミキモドクリーム外用を推奨するか？

推奨：手術を提案する（イミキモドクリーム外用を行わないことを提案する）

推奨度：2C（推奨の強さ：弱い推奨，エビデンスの確信性：低）

パネル会議での投票結果（投票者数 10 名）

1 回目　介入しないこと（手術を行う）を弱く推奨：6/10

介入しないこと（手術を行う）を強く推奨：4/10

背景・目的：基底細胞癌のゴールドスタンダードは外科治療であり，非手術治療の第一選択としては放射線治療があげられる．しかし高齢化が進む日本においては今後，非手術治療の中でも，より低侵襲の外用治療を希望する患者も増加してくると思われる．これらの患者のニーズに合致する外用薬物治療として，本邦では 5-FU 軟膏，イミキモドクリームがあげられる．イミキモドクリームは基底細胞癌に対する保険承認を得ていないが，実臨床の場で日光角化症に対して使用されており，日本においても入手，使用可能な抗悪性腫瘍外用剤の一つである．

患者が外用治療を希望する状況は様々に想起される．患者の performance status，生活自立度といった患者側の忍容性の問題や社会的問題，あるいは個人の好みなどといった理由も考えられるが，前提として低リスクの基底細胞癌に対する治療であることに留意しなければならない．そういった患者と直面して起こりうる CQ として，患者が手術治療を希望せず，医学的にも外用治療が忍容される状況において，5-FU 軟膏とイミキモドクリームどちらを選択するかという点である．もう一つの想定される CQ としては，手術可能な低リスク基底細胞癌であるが，患者が外用治療を希望した際にイミキモドクリームを推奨するかという点である．これらの CQ はイミキモドクリームが実臨床の場で使用可能となった場合に多く直面する問題であり，そのため再発率（長期奏効率），副作用を主要なアウトカムとして評価した．

科学的根拠：基底細胞癌患者にイミキモドクリーム外用療法は推奨されるかについて着目したランダム比較試験は 2 件あり，手術，5-FU 軟膏，光線力学的治療を対照としていた．それらの試験の途中経過の報告において副作用に関して記載されていた[69)75)131)132)]．

手術と比較した報告では表在型，結節型の基底細胞

表11　CQ3の文献検索式と文献選択

タイトル	基底細胞癌
CQ3	低リスク基底細胞癌患者にイミキモドクリーム外用は推奨されるか？
データベース	The Cochrane Library（CDSR，CCRCT），PubMed，医学中央雑誌

[The Cochrane Library]

#	検索式	文献数
#01	"basal cell carcinoma"：ti,ab,kw OR "Rodent Ulcer"：ti,ab,kw OR "Basal Cell Epithelioma"：ti,ab,kw	628
#02	imiquimod＊：ti,ab,kw	399
#03	#1 and #2	68
#04	#3 CDSR	1
#05	#3 CCRCT	67

[PUBMED]

#	検索式	文献数
#01	"Carcinoma, Basal Cell/therapy" [MeSH]	7,491
#02	(basal cell carcinoma＊ [TIAB] OR Rodent Ulcer＊ [TIAB] OR Basal Cell Epithelioma＊ [TIAB]) AND (therap＊ [TIAB] OR pharmacotherapy [TIAB] OR treatment＊ [TIAB])	4,442
#03	"imiquimod" [Supplementary Concept]	2,099
#04	imiquimod＊ [TIAB]	2,786
#05	(#1 OR #2) AND (#3 OR #4)	450
#06	#5 AND ("Cochrane Database Syst Rev" [TA] OR "Meta-Analysis" [PT] OR "Meta-Analysis as Topic" [MH] OR systematic [SB] OR "Guideline" [PT] OR "Guidelines as Topic" [MH] OR "Consensus" [MH] OR "Consensus Development Conferences as Topic" [MH] OR "Consensus Development Conference" [PT] OR ((meta-analysis [TI] OR guideline＊ [TI] OR "systematic review" [TI] OR consensus [TI]) NOT Medline [SB]))	22
#07	#5 AND ("Randomized Controlled Trial" [PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic" [MH] OR (random＊ [TIAB] NOT medline [SB]))	52
#08	#5 AND ("Clinical Study" [PT] OR "Clinical Studies as Topic" [MH] OR ((clinical trial＊ [TIAB] OR clinical stud＊ [TIAB] OR case control＊ [TIAB] OR case comparison＊ [TIAB] OR observational stud＊ [TIAB]) NOT medline [SB]))	89
#09	(#7 OR #8) NOT #6	87
#10	#5 AND ("Epidemiologic Research Design" [MH] OR "Comparative Study" [PT] OR "Evaluation Studies" [PT] OR "Multicenter Study" [PT] OR "Twin Study" [PT] OR "Validation Studies" [PT] OR "Epidemiologic Study Characteristics" [MH] OR ((cohort＊ [TIAB] OR comparative stud＊ [TIAB] OR evaluation stud＊ [TIAB] OR multicenter stud＊ [TIAB] OR twin stud＊ [TIAB] OR validation stud＊ [TIAB] OR retrospective stud＊ [TIAB] OR prospective stud＊ [TIAB] OR longitudinal＊ [TIAB] OR control group＊ [TIAB]) NOT medline [SB]))	134
#11	#10 NOT (#6 OR #9)	59

[医学中央雑誌]

#	検索式	文献数
#01	基底細胞腫/TH and (SH＝治療，薬物療法)	340
#02	(基底細胞癌/TA or 基底細胞上皮腫/TA or 基底細胞がん/TA or 基底細胞ガン/TA or 蚕食性がん/TA or 蚕食性ガン/TA or 蚕食性癌/TA or 蚕蝕性がん/TA or 蚕蝕性ガン/TA or 蚕蝕性癌/TA or 色素性基底細胞がん/TA or 色素性基底細胞ガン/TA or 色素性基底細胞癌/TA or 毛母がん/TA or 毛母ガン/TA or 毛母癌/TA) and (療法/TA or 治療/TA)	772
#03	Imiquimod/TH	759
#04	Imiquimod/TA or イミキモド/TA	500
#05	(#1 or #2) and (#3 or #4)	56
#06	#5 and (メタアナリシス/TH or システマティックレビュー/TH or 診療ガイドライン/TH)	11
#07	#5 and (RD＝メタアナリシス，診療ガイドライン)	1
#08	#5 and (メタアナリシス/TA or システマティックレビュー/TA or 診療ガイドライン/TA)	5
#09	#6 or #7 or #8	12
#10	#5 and ランダム化比較試験/TH	2
#11	#5 and (RD＝ランダム化比較試験)	0
#12	#5 and (ランダム化/TA or 無作為化/TA)	0
#13	#5 and (疫学研究特性/TH or 疫学的研究デザイン/TH)	4
#14	#5 and (RD＝準ランダム化比較試験，比較研究)	0
#15	#5 and (疫学研究/TA or 疫学的研究/TA or 観察研究/TA or 縦断研究/TA or 後向き研究/TA or 症例対照研究/TA or 前向き研究/TA or コホート研究/TA or 追跡研究/TA or 断面研究/TA or 介入研究/TA or 実現可能性研究/TA or 双生児研究/TA or 多施設共同研究/TA or パイロットプロジェクト/TA or 標本調査/TA or 臨床試験/TA or 第Ⅰ相試験/TA or 第Ⅱ相試験/TA or 第Ⅲ相試験/TA or 第Ⅳ相試験/TA or クロスオーバー研究/TA)	3
#16	(#10 or #13 or #15) not #9	3
#17	#5 and (PT＝原著論文，総説)	9
#18	#17 not (#9 or #16)	8

癌を対象としており，イミキモド群206例（イミキモドクリームを1日1回，表在型には6週，結節型には12週外用）と，手術群177例（4 mmマージンで切除）をランダム化比較試験にて検討報告. 5年後無病率（奏効維持率）はイミキモド群で82.5%，手術群で97.7%であった．タイプ別の検討では，表在型において，イミキモド群83.8%，手術群で96.8%であり，結節型ではイミキモド群81.8%，手術群98.8%であった[131]．治療期間中の中等度から高度な疼痛は表在型で27%，結節型で33%，手術群ではそれぞれ22%と報告されている．

5-FU軟膏と比較した報告では，表在型基底細胞癌を対象としており，イミキモド群198例（1日1回週5回6週間外用）と，5-FU軟膏群201例（1日2回6週間外用）においてランダム比較試験で検討がされた．5年後の無病率はイミキモド群で80.5%，5-FU軟膏群で70.0%であった[69]．治療終了2週目時点での疼痛（なし/軽度，中等度，高度）はイミキモド群でそれぞれ95%，4%，1%，5-FU軟膏群でそれぞれ93%，5%，2%であった. 全身的な反応としてイミキモド群でインフルエンザ様症状（4%），創部感染（1%）がみられ，5-FU軟膏群で丹毒（1%），創部感染（1%），下肢潰瘍（1%）であった[75]．文献検索結果について表11に示した．

解説：手術，5-FU軟膏を対照にしたRCTはそれぞれ1編のみであり，メタアナリシスは行わなかった．また，患者の条件は低リスク部位に発症する表在型，結節型で, 5-FU軟膏を対照した試験では表在型のみであった．

外用治療の比較においては局所副作用の頻度は同等で，5年無病率はイミキモドクリームが10.5ポイント高い結果であったが，一つのRCTの報告のみであり，弱くイミキモドクリームを推奨するとした．また，手術と比較したRCTでは表在型，結節型ともに5年無病率で手術が勝っていた（表在型でイミキモド群83.8%, 手術群で96.8%, 結節型でイミキモド群81.8%, 手術群98.8%）．一つのRCTの報告のみであり，手術可能な低リスク表在性基底細胞癌に対して手術を弱く推奨するとした．

臨床に用いる際の注意点：イミキモドクリームは本邦では基底細胞癌に対しては未承認薬である．基底細胞癌のゴールドスタンダードは手術治療であり，低リスク基底細胞癌であってもイミキモドクリームが手術治療に対して無病率で非劣性を示すことはなかった．そのため低リスク症例であっても可能であれば手術が推奨され，患者が非手術外用治療を希望した場合でも効果の点からは手術を第一に説明するべきであると思われる．しかし，表在型基底細胞癌に対して週5回，6週塗布での病理学的治癒率は82%とされており[90]，患者の状態や，社会的状況などを十分考慮してイミキモドクリームでの治療を検討する余地はある．本邦に多い結節型基底細胞癌に対しても有効性は報告されているが, 塗布期間が12週と長期にわたって外用を行った結果であり，薬物単独での治療を行うのは現実的に患者の通院負担や副作用のケアなどを考えると決して軽くはないと思われる．また，ハイリスクな強皮症型や浸潤型，基底細胞母斑症候群などの症例は臨床試験からは除外されているため，今回のCQにおいては表在型基底細胞癌のみを対象として推奨を検討しており，安易に他の病理型の基底細胞癌にこの結果を転用するべきではない.

今後の研究の可能性：基底細胞癌に対するイミキモドクリーム単独での治療効果は手術に匹敵するものではないが, 病理学的治癒率は70～80%程度と比較的高い奏効率が期待できる．結節型基底細胞癌に対してもMohs micrographic surgeryを施行前に塗布することで切除範囲の縮小が可能であったことが報告されており[98]，より再発リスクが高い症例に対して，他薬剤や放射線との併用治療としての使用や，術前治療としての活用などについて研究を重ねていく必要があると考える．

CQ4　基底細胞癌の根治的局所治療不能例，転移例に対してvismodegibの投与は推奨されるか？

推奨：基底細胞癌の根治的局所治療不能例，転移例に対してvismodegibを投与することを提案する

推奨度：2C（推奨の強さ：弱い推奨，エビデンスの確信性：低）

パネル会議での投票結果（投票者数10名）

1回目　介入すること（vismodegibを投与する）を強く推奨：5/10

介入すること（vismodegibを投与する）を弱く推奨：5/10

背景・目的：基底細胞癌治療は現在世界的に外科治療が第一選択であり，再発例や局所進行例に対しては放射線治療など他の局所療法も治療選択肢となりうる．一方で，根治的局所治療が不能な症例に対する全身治療は確立されていない．切除不能または根治的局

表 12　CQ4 の文献検索式と文献選択

タイトル	基底細胞癌
CQ4	基底細胞癌の根治的局所治療不能例，転移例に対して vismodegib の投与は推奨されるか？
データベース	The Cochrane Library（CDSR，CCRCT），PubMed，医学中央雑誌

[The Cochrane Library]

#	検索式	文献数
#01	"basal cell carcinoma"：ti,ab,kw OR "Rodent Ulcer"：ti,ab,kw OR "Basal Cell Epithelioma"：ti,ab,kw	628
#02	vismodegib＊：ti,ab,kw OR HhAntag691＊：ti,ab,kw	72
#03	#1 and #2	35
#04	#3 CDSR	0
#05	#3 CCRCT	35

[PUBMED]

#	検索式	文献数
#01	"Carcinoma，Basal Cell/therapy" [MeSH]	7,491
#02	(basal cell carcinoma＊ [TIAB] OR Rodent Ulcer＊ [TIAB] OR Basal Cell Epithelioma＊ [TIAB]) AND (therap＊ [TIAB] OR pharmacotherapy [TIAB] OR treatment＊ [TIAB] OR chemotherapy [TIAB] OR efficacy [TIAB])	4,558
#03	"HhAntag691" [Supplementary Concept]	348
#04	vismodegib＊ [TIAB] OR HhAntag691＊ [TIAB]	461
#05	(#1 OR #2) AND (#3 OR #4)	360
#06	#5 AND ("Cochrane Database Syst Rev" [TA] OR "Meta-Analysis" [PT] OR "Meta-Analysis as Topic" [MH] OR systematic [SB] OR "Guideline" [PT] OR "Guidelines as Topic" [MH] OR "Consensus" [MH] OR "Consensus Development Conferences as Topic" [MH] OR "Consensus Development Conference" [PT] OR ((meta-analysis [TI] OR guideline＊ [TI] OR "systematic review" [TI] OR consensus [TI]) NOT Medline [SB]))	22
#07	#5 AND ("Randomized Controlled Trial" [PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic" [MH] OR (random＊ [TIAB] NOT medline [SB]))	10
#08	#5 AND ("Clinical Study" [PT] OR "Clinical Studies as Topic" [MH] OR ((clinical trial＊ [TIAB] OR clinical stud＊ [TIAB] OR case control＊ [TIAB] OR case comparison＊ [TIAB] OR observational stud＊ [TIAB]) NOT medline [SB]))	65
#09	(#7 OR #8) NOT #6	62
#10	#5 AND ("Epidemiologic Research Design" [MH] OR "Comparative Study" [PT] OR "Evaluation Studies" [PT] OR "Multicenter Study" [PT] OR "Twin Study" [PT] OR "Validation Studies" [PT] OR "Epidemiologic Study Characteristics" [MH] OR ((cohort＊ [TIAB] OR comparative stud＊ [TIAB] OR evaluation stud＊ [TIAB] OR multicenter stud＊ [TIAB] OR twin stud＊ [TIAB] OR validation stud＊ [TIAB] OR retrospective stud＊ [TIAB] OR prospective stud＊ [TIAB] OR longitudinal＊ [TIAB] OR control group＊ [TIAB]) NOT medline [SB]))	68
#11	#10 NOT (#6 OR #9)	24

[医学中央雑誌]

#	検索式	文献数
#01	基底細胞腫/TH and (SH=治療，薬物療法)	340
#02	(基底細胞癌/TA or 基底細胞上皮腫/TA or 基底細胞がん/TA or 基底細胞ガン/TA or 蚕食性がん/TA or 蚕食性ガン/TA or 蚕食性癌/TA or 蚕蝕性がん/TA or 蚕蝕性ガン/TA or 蚕蝕性癌/TA or 色素性基底細胞がん/TA or 色素性基底細胞ガン/TA or 色素性基底細胞癌/TA or 毛母がん/TA or 毛母ガン/TA or 毛母癌/TA) and (療法/TA or 治療/TA or 投与/TA)	788
#03	Vismodegib/TH	44
#04	Vismodegib/TA or ビスモデギブ/TA or ビスモデジブ/TA or HhAntag691/TA	6
#05	(#1 or #2) and (#3 or #4)	28
#06	#5 and (メタアナリシス/TH or システマティックレビュー/TH or 診療ガイドライン/TH)	1
#07	#5 and (RD=メタアナリシス，診療ガイドライン)	0
#08	#5 and (メタアナリシス/TA or システマティックレビュー/TA or 診療ガイドライン/TA)	0
#09	#5 and ランダム化比較試験/TH	0
#10	#5 and (RD=ランダム化比較試験)	0
#11	#5 and (ランダム化/TA or 無作為化/TA)	0
#12	#5 and (疫学研究特性/TH or 疫学的研究デザイン/TH)	10
#13	#5 and (RD=準ランダム化比較試験，比較研究)	0
#14	#5 and (疫学研究/TA or 疫学的研究/TA or 観察研究/TA or 縦断研究/TA or 後向き研究/TA or 症例対照研究/TA or 前向き研究/TA or コホート研究/TA or 追跡研究/TA or 断面研究/TA or 介入研究/TA or 実現可能性研究/TA or 双生児研究/TA or 多施設共同研究/TA or パイロットプロジェクト/TA or 標本調査/TA or 臨床試験/TA or 第Ⅰ相試験/TA or 第Ⅱ相試験/TA or 第Ⅲ相試験/TA or 第Ⅳ相試験/TA or クロスオーバー研究/TA)	6
#15	(#12 or #14) not #6	12
#16	#5 and (PT=原著論文，総説)	1
#17	#16 not (#6 or #15)	1

所治療不能の基底細胞癌に対する全身化学治療として，ヘッジホッグシグナル伝達経路阻害薬である vismodegib（本邦未承認）の投与が推奨されるかについて明確になれば，現時点では標準治療が未確立である集団に対する治療選択の大きな助けとなることが期待される．

科学的根拠：もともと標準治療が存在しない対象群であるためランダム化試験をデザインすることがそもそも困難であり，2 編の単群試験のみだった．しかしながら，単群試験であっても 1,000 例を超える規模の試験であり，検証的試験と位置づけられている．奏効割合は転移例で 36.4%，局所進行例で 65.2%，無増悪生存期間中央値は 12.9 カ月［95% CI 10.2～28.0］[120]，23.2 カ月［95% CI 21.4～26.0］[121]と一定の効果は得られており，他の癌腫で行われている全身化学療法と比較して見劣りするものではないと判断した．文献検索結果について表 12 に示した．

解説：基底細胞癌の根治的局所治療不能例，転移例に対しては，現時点では標準治療と呼べる治療が存在しないため，無治療経過観察を対象群として，vismodegib 投与の奏効割合，無増悪期間の優越性と，治療関連有害事象とのバランスに着目してアウトカムとした．

ランダム化試験は行われておらず，単群介入研究 2 件を採択した[120][121]．奏効割合，無増悪生存期間中央値，有害事象ともに二つの研究で大きな差は無かった．

有害事象として多く報告されたのは頻度の高い順に筋痙攣 71.2%（G3 5.8%，G4 0%），脱毛症 66.3%（G3/4 0%），味覚異常 55.8%（G3/4 0%），体重減少 51.9%（G3 8.7%，G4 0%），疲労 43.3%（G3 3.8%，G4 1.0%）などとなっている[120]．

現時点では，本 CQ の対象である基底細胞癌の進行例に対しては，標準治療といえる化学療法のレジメンが確立していないため，vismodegib の投与を検討しても良いと思われるが，本邦未承認薬のため現実的には投与が難しい．

臨床に用いる際の注意点：Vismodegib は本邦では未承認薬であり，現時点では薬剤へのアクセスに難がある．早期の承認が望まれる．

今後の研究の可能性：Vismodegib が本邦で承認されることが望まれる．さらに vismodegib を標準治療として control 群に置いた，新規治療開発のための臨床試験にも期待したい．

文献

1）斎田俊明，真鍋　求，竹之内辰也ほか：皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン，日皮会誌，2007; 117: 1855–1925.

2）土田哲也，古賀弘志，宇原　久ほか：皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン，日皮会誌，2015; 125: 5–75.

3）小島原典子，中山健夫，森實敏夫，山口直人，吉田雅博：Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2017，https://minds.jcqhc.or.jp/docs/minds/guideline/pdf/manual_all_2017.pdf.

4）日本医学会利益相反委員会：診療ガイドライン策定参加資格基準　ガイダンス，http://jams.med.or.jp/guideline/clinical_guidance.pdf.

5）小野友道：基底細胞癌，玉置邦彦編：最新皮膚科学大系第 12 巻，中山書店，2002, 82–98.

6）Messina J, Epstein EH Jr, Kossard S, et al: Basal cell carcinoma, In: Elder DE, Massi D, Scolyer RA, Willemze R（eds）: *WHO Classification of Skin Tumours*, 4th Ed, Lyon, IARC Press, 2018, 26–34.

7）Asgari MM, Moffet HH, Ray GT, Quesenberry CP: Trends in Basal Cell Carcinoma Incidence and Identification of High-Risk Subgroups, 1998–2012, *JAMA Dermatol*, 2015; 151: 976–981.

8）Ishihara K, Saida T, Otsuka F, Yamazaki N: Statistical profiles of malignant melanoma and other skin cancers in Japan: 2007 update, *Int J Clin Oncol*, 2008; 13: 33–41.

9）Tamaki T, Dong Y, Ohno Y, Sobue T, Nishimoto H, Shibata A: The burden of rare cancer in Japan: application of the RARECARE definition, *Cancer Epidemiol*, 2014; 38: 490–495.

10）石井良征：基底細胞癌の全国調査，*Skin Cancer*, 2013; 28: 205–211.

11）Muzic JG, Schmitt AR, Wright AC, et al: Incidence and Trends of Basal Cell Carcinoma and Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A Population-Based Study in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010, *Mayo Clin Proc*, 2017; 92: 890–898.

12）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: 80–83.

13）Gloster HM, Jr, Neal K: Skin cancer in skin of color, *J Am Acad Dermatol*, 2006; 55: 741–760.

14）Cribier B, Scrivener Y, Grosshans E: Tumors arising in nevus sebaceus: A study of 596 cases, *J Am Acad Dermatol*, 2000; 42: 263–268.

15）Kaddu S, Schaeppi H, Kerl H, Soyer HP: Basaloid neoplasms in nevus sebaceus, *J Cutan Pathol*, 2000; 27: 327–337.

16）Munoz-Perez MA, Garcia-Hernandez MJ, Rios JJ, Camacho F: Sebaceus naevi: a clinicopathologic study, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2002; 16: 319–324.

17）Jaqueti G, Requena L, Sanchez Yus E: Trichoblastoma is the most common neoplasm developed in nevus sebaceus of Jadassohn: a clinicopathologic study of a series of 155 cases, *Am J Dermatopathol*, 2000; 22: 108–118.

18）Santibanez-Gallerani A, Marshall D, Duarte AM, Melnick SJ, Thaller S: Should nevus sebaceus of Jadassohn in children be excised? A study of 757 cases, and literature review, *J Craniofac Surg*, 2003; 14: 658–660.

19）Goel P, Wolfswinkel EM, Fahradyan A, et al: Sebaceous Nevus of the Scalp, *J Craniofac Surg*, 2020; 31: 257–260.

20）Hu S, Ma F, Collado-Mesa F, Kirsner RS: UV radiation, latitude, and melanoma in US Hispanics and blacks, *Arch Dermatol*, 2004; 140: 819–824.

21）Verkouteren JAC, Ramdas KHR, Wakkee M, Nijsten T: Epidemiology of basal cell carcinoma: scholarly review, *Br J Dermatol*, 2017; 177: 359–372.

22）Chuang TY, Reizner GT, Elpern DJ, Stone JL, Farmer ER: Nonmelanoma skin cancer in Japanese ethnic Hawaiians in Kauai, Hawaii: an incidence report, *J Am Acad Dermatol*, 1995; 33: 422–426.

23）Savoye I, Olsen CM, Whiteman DC, et al: Patterns of Ultraviolet Radiation Exposure and Skin Cancer Risk: the E3N-SunExp Study, *J Epidemiol*, 2018; 28: 27–33.

24）尾藤利憲，市橋正光，神保孝一ほか：全国 8 大学皮膚科の共同による皮膚癌の発症因子と予防因子の症例対照研究及び皮膚癌検診 10 年間の結果，太陽紫外線防御研究委員会学術報告，2004; 14: 13–19.

25）竹之内辰也：基底細胞癌，斎田俊明編：1 冊でわかる皮膚がん，文光堂，2002, 122–134.

26）Raasch BA, Buettner PG, Garbe C: Basal cell carcinoma: histological classification and body-site distribution, *Br J Dermatol*, 2006; 155: 401–407.

27）Menzies SW, Westerhoff K, Rabinovitz H, Kopf AW, McCarthy WH, Katz B: Surface microscopy of pigmented basal cell carcinoma, *Arch Dermatol*, 2000; 136: 1012–1016.

28）Marghoob AA, Braun R: Proposal for a revised 2-step algorithm for the classification of lesions of the skin using dermoscopy, *Arch Dermatol*, 2010; 146: 426–428.

29）Lallas A, Apalla Z, Argenziano G, et al: The dermatoscopic universe of basal cell carcinoma, *Dermatol Pract Concept*, 2014; 4: 11–24.

30）石川雅士：基底細胞癌の診断，山崎直也編：皮膚科臨床アセット 17 皮膚の悪性腫瘍，中山書店，2014, 282–289.

31）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: 1118–1126.

32）*NCCN clinical practice in oncology（NCCN guidelines）, Basal cell skin cancer*, version 1, 2020, Oct 24, 2019.

33）Haws AL, Rojano R, Tahan SR, Phung TL: Accuracy of biopsy sampling for subtyping basal cell carcinoma, *J Am Acad Dermatol*, 2012; 66: 106–111.

34）McKay KM, Sambrano BL, Fox PS, Bassett RL, Chon S, Prieto VG: Thickness of superficial basal cell carcinoma（sBCC）predicts imiquimod efficacy: a proposal for a thickness-based definition of sBCC, *Br J Dermatol*, 2013; 169: 549–554.

35）McKenzie CA, Chen AC, Choy B, Fernandez-Penas P, Damian DL, Scolyer RA: Classification of high risk basal cell carcinoma subtypes: experience of the ONTRAC study with proposed definitions and guidelines for pathological reporting, *Pathology*, 2016; 48: 395–397.

36）Kamyab-Hesari K, Seirafi H, Naraghi ZS, et al: Diagnostic accuracy of punch biopsy in subtyping basal cell carcinoma, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2014; 28: 250–253.

37）Amin MB, Greene FL, Edge SB, et al: The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging, *CA Cancer J Clin*, 2017; 67: 93–99.

38）竹之内辰也：基底細胞癌，皮膚臨床，2009; 51: 1531–1539.

39）Takenouchi T, Takatsuka S: Long-term prognosis after surgical excision of basal cell carcinoma: a single institutional study in Japan, *J Dermatol*, 2013; 40: 696–699.

40）Fukumoto T, Fukumoto R, Oka M, Horita N: Comparing treatments for basal cell carcinoma in terms of long-term treatment-failure: a network meta-analysis, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2019; 33: 2050–2057.

41）Thissen MR, Neumann MH, Schouten LJ: A systematic review of treatment modalities for primary basal cell carcinomas, *Arch Dermatol*, 1999; 135: 1177–1183.

42）Bath-Hextall F, Leonardi-Bee J, Somchand N, Webster A, Delitt J, Perkins W: Interventions for preventing non-melanoma skin cancers in high-risk groups, *Cochrane Database Syst Rev*, 2007; 4: Cd005414.

43）Kim JYS, Kozlow JH, Mittal B, Moyer J, Olencki T, Rodgers P: Guidelines of care for the management of basal cell carcinoma, *J Am Acad Dermatol*, 2018; 78: 540–559.

44）Ito T, Inatomi Y, Nagae K, et al: Narrow-margin excision is a safe, reliable treatment for well-defined, primary pigmented basal cell carcinoma: an analysis of 288 lesions in Japan, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015; 29: 1828–1831.

45）Nakamura Y, Tanese K, Hirai I, et al: Evaluation of the appropriate surgical margin for pigmented basal cell carcinoma according to the risk factors for recurrence: a single-institute retrospective study in Japan, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018; 32: e453–e455.

46）齋藤晋太郎，中村泰大，寺本由起子ほか：皮膚科医による基底細胞癌の側方マージン設定の正確性に関する検討，日皮会誌，2019; 129: 2157–2165.

47）Ramdas K, van Lee C, Beck S, et al: Differences in Rate of Complete Excision of Basal Cell Carcinoma by Dermatologists, Plastic Surgeons and General Practitioners: A Large Cross-Sectional Study, *Dermatology*, 2018; 234: 86–91.

48）Goyal S, Rathore R, Sharma S, Arora VK, Das GK, Singal A: Cutaneous basal cell carcinoma with mixed histology: Cytomorphological features of two unusual cases, *J Cytol*, 2017; 34: 115–118.

49）Pyne JH, Myint E, Barr EM, Clark SP, Hou R: Basal cell carcinoma: variation in invasion depth by subtype, sex, and anatomic site in 4,565 cases, *Dermatol Pract Concept*, 2018; 8: 314–319.

50）Navarrete-Dechent C, Aleissa S, Cordova M, et al: Management of complex head-and-neck basal cell carcino-

mas using a combined reflectance confocal microscopy/optical coherence tomography: a descriptive study, *Arch Dermatol Res*, 2021; 313: 193–200.
51）Aleissa S, Navarrete-Dechent C, Cordova M, et al: Presurgical evaluation of basal cell carcinoma using combined reflectance confocal microscopy-optical coherence tomography: A prospective study, *J Am Acad Dermatol*, 2019; 82: 962–968.
52）Takenouchi T, Nomoto S, Ito M: Factors influencing the linear depth of invasion of primary basal cell carcinoma, *Dermatol Surg*, 2001; 27: 393–396.
53）Morgan FC, Ruiz ES, Karia PS, Besaw RJ, Neel VA, Schmults CD: Factors Predictive of Recurrence, Metastasis, and Death from Primary Basal Cell Carcinoma 2cm or Larger in Diameter, *J Am Acad Dermatol*, 2020; 83: 832–838.
54）Kiely JR, Patel AJK: A retrospective study of 694 Basal Cell Carcinoma excisions to quantify deep margin documentation and clearance compared to histological type and surgical margin, *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2019; 72: 1805–1812.
55）竹之内辰也，山田　聡，野本重俊ほか：基底細胞癌の組織型と深部浸潤，臨皮，2000; 54: 481–484.
56）Terashi H, Kurata S, Hashimoto H, et al: Adequate depth of excision for basal cell carcinoma of the nose, *Ann Plast Surg*, 2002; 48: 214–216.
57）*NCCN clinical practice in oncology（NCCN guidelines）, Basal cell skin cancer*, version 1, 2019, Aug 31, 2018.
58）Wilder RB, Kittelson JM, Shimm DS: Basal cell carcinoma treated with radiation therapy, *Cancer*, 1991; 68: 2134–2137.
59）Wilder RB, Shimm DS, Kittelson JM, Rogoff EE, Cassady JR: Recurrent basal cell carcinoma treated with radiation therapy, *Arch Dermatol*, 1991; 127: 1668–1672.
60）Childers BJ, Goldwyn RM, Ramos D, Chaffey J, Harris JR: Long-term results of irradiation for basal cell carcinoma of the skin of the nose, *Plast Reconstr Surg*, 1994; 93: 1169–1173.
61）Hernandez-Machin B, Borrego L, Gil-Garcia M, Hernandez BH: Office-based radiation therapy for cutaneous carcinoma: evaluation of 710 treatments, *Int J Dermatol*, 2007; 46: 453–459.
62）Avril MF, Auperin A, Margulis A, et al: Basal cell carcinoma of the face: surgery or radiotherapy? Results of a randomized study, *Br J Cancer*, 1997; 76: 100–106.
63）唐澤久美子，橋本弥一郎，河野佐和：晩発性放射線有害事象，日臨，2017; 75: 1278–1283.
64）佐々木茂：基底細胞癌の放射線治療，日臨，2013; 71: 642–645.
65）Holscher T, Bentzen SM, Baumann M: Influence of connective tissue diseases on the expression of radiation side effects: a systematic review, *Radiother Oncol*, 2006; 78: 123–130.
66）Cho M, Gordon L, Rembielak A, Woo TC: Utility of radiotherapy for treatment of basal cell carcinoma: a review, *Br J Dermatol*, 2014; 171: 968–973.
67）Veness MJ, Chong L, Tiver K, Gebski V: Basal cell carcinoma of the nose: an Australian and New Zealand radiation oncology patterns-of-practice study, *J Med Imaging Radiat Oncol*, 2008; 52: 382–393.
68）Duinkerken CW, Lohuis P, Crijns MB, et al: Orthovoltage X-rays for Postoperative Treatment of Resected Basal Cell Carcinoma in the Head and Neck Area, *J Cutan Med Surg*, 2017; 21: 243–249.
69）Jansen MHE, Mosterd K, Arits A, et al: Five-Year Results of a Randomized Controlled Trial Comparing Effectiveness of Photodynamic Therapy, Topical Imiquimod, and Topical 5-Fluorouracil in Patients with Superficial Basal Cell Carcinoma, *J Invest Dermatol*, 2018; 138: 527–533.
70）Klein E, Stoll HL, Jr, Milgrom H, Helm F, Walker MJ: Tumors of the skin. XII. Topical 5-Fluorouracil for epidermal neoplasms, *J Surg Oncol*, 1971; 3: 331–349.
71）Romagosa R, Saap L, Givens M, et al: A pilot study to evaluate the treatment of basal cell carcinoma with 5-fluorouracil using phosphatidyl choline as a transepidermal carrier, *Dermatol Surg*, 2000; 26: 338–340.
72）Klostermann GF: Basal-cell carcinoma of large dimension, *Dermatologica*, 1970; 140 Suppl 1: 54.
73）Mohs FE, Jones DL, Bloom RF: Tendency of fluorouracil to conceal deep foci of invasive basal cell carcinoma, *Arch Dermatol*, 1978; 114: 1021–1022.
74）Epstein E: Fluorouracil paste treatment of thin basal cell carcinomas, *Arch Dermatol*, 1985; 121: 207–213.
75）Arits AH, Mosterd K, Essers BA, et al: Photodynamic therapy versus topical imiquimod versus topical fluorouracil for treatment of superficial basal-cell carcinoma: a single blind, non-inferiority, randomised controlled trial, *Lancet Oncol*, 2013; 14: 647–654.
76）Hall VL, Leppard BJ, McGill J, Kesseler ME, White JE, Goodwin P: Treatment of basal-cell carcinoma: comparison of radiotherapy and cryotherapy, *Clin Radiol*, 1986; 37: 33–34.
77）Kokoszka A, Scheinfeld N: Evidence-based review of the use of cryosurgery in treatment of basal cell carcinoma, *Dermatol Surg*, 2003; 29: 566–571.
78）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: 832–840.
79）Basset-Seguin N, Ibbotson SH, Emtestam L, et al: Topical methyl aminolaevulinate photodynamic therapy versus cryotherapy for superficial basal cell carcinoma: a 5 year randomized trial, *Eur J Dermatol*, 2008; 18: 547–553.
80）田中　徹，石塚昌宏，小倉俊一郎，井上克司：5-アミノレブリン酸を用いたPDD, PDTの現状と将来, *Jpn J Endourol*, 2011; 24: 29–34.
81）Roozeboom MH, Arits AH, Nelemans PJ, Kelleners-Smeets NW: Overall treatment success after treatment of primary superficial basal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis of randomized and nonran-

domized trials, *Br J Dermatol*, 2012; 167: 733–756.

82) Choi SH, Kim KH, Song KH: Er: YAG ablative fractional laser-primed photodynamic therapy with methyl aminolevulinate as an alternative treatment option for patients with thin nodular basal cell carcinoma: 12-month follow-up results of a randomized, prospective, comparative trial, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2016; 30: 783–788.

83) Foley P, Freeman M, Menter A, et al: Photodynamic therapy with methyl aminolevulinate for primary nodular basal cell carcinoma: results of two randomized studies, *Int J Dermatol*, 2009; 48: 1236–1245.

84) Roozeboom MH, Aardoom MA, Nelemans PJ, et al: Fractionated 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy after partial debulking versus surgical excision for nodular basal cell carcinoma: a randomized controlled trial with at least 5-year follow-up, *J Am Acad Dermatol*, 2013; 69: 280–287.

85) Rhodes LE, de Rie MA, Leifsdottir R, et al: Five-year follow-up of a randomized, prospective trial of topical methyl aminolevulinate photodynamic therapy vs surgery for nodular basal cell carcinoma, *Arch Dermatol*, 2007; 143: 1131–1136.

86) Itoh Y, Henta T, Ninomiya Y, Tajima S, Ishibashi A: Repeated 5-aminolevulinic acid-based photodynamic therapy following electro-curettage for pigmented basal cell carcinoma, *J Dermatol*, 2000; 27: 10–15.

87) 何川宇啓，福田知雄：LED 光源を用いた BCC に対する PDT の検討，*Skin Cancer*, 2009; 24: 442–449.

88) Marks R, Gebauer K, Shumack S, et al: Imiquimod 5% cream in the treatment of superficial basal cell carcinoma: results of a multicenter 6-week dose-response trial, *J Am Acad Dermatol*, 2001; 44: 807–813.

89) Geisse JK, Rich P, Pandya A, et al: Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial basal cell carcinoma: a double-blind, randomized, vehicle-controlled study, *J Am Acad Dermatol*, 2002; 47: 390–398.

90) Geisse J, Caro I, Lindholm J, Golitz L, Stampone P, Owens M: 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: 722–733.

91) Quirk C, Gebauer K, Owens M, Stampone P: Two-year interim results from a 5-year study evaluating clinical recurrence of superficial basal cell carcinoma after treatment with imiquimod 5% cream daily for 6 weeks, *Australas J Dermatol*, 2006; 47: 258–265.

92) Quirk C, Gebauer K, De'Ambrosis B, Slade HB, Meng TC: Sustained clearance of superficial basal cell carcinomas treated with imiquimod cream 5%: results of a prospective 5-year study, *Cutis*, 2010; 85: 318–324.

93) Gollnick H, Barona CG, Frank RG, et al: Recurrence rate of superficial basal cell carcinoma following successful treatment with imiquimod 5% cream: interim 2-year results from an ongoing 5-year follow-up study in Europe, *Eur J Dermatol*, 2005; 15: 374–381.

94) Gollnick H, Barona CG, Frank RG, et al: Recurrence rate of superficial basal cell carcinoma following treatment with imiquimod 5% cream: conclusion of a 5-year long-term follow-up study in Europe, *Eur J Dermatol*, 2008; 18: 677–682.

95) Shumack S, Robinson J, Kossard S, et al: Efficacy of topical 5% imiquimod cream for the treatment of nodular basal cell carcinoma: comparison of dosing regimens, *Arch Dermatol*, 2002; 138: 1165–1171.

96) Eigentler TK, Kamin A, Weide BM, et al: A phase III, randomized, open label study to evaluate the safety and efficacy of imiquimod 5% cream applied thrice weekly for 8 and 12 weeks in the treatment of low-risk nodular basal cell carcinoma, *J Am Acad Dermatol*, 2007; 57: 616–621.

97) Huber A, Huber JD, Skinner RB, Jr, Kuwahara RT, Haque R, Amonette RA: Topical imiquimod treatment for nodular basal cell carcinomas: an open-label series, *Dermatol Surg*, 2004; 30: 429–430.

98) van der Geer S, Martens J, van Roij J, et al: Imiquimod 5% cream as pretreatment of Mohs micrographic surgery for nodular basal cell carcinoma in the face: a prospective randomized controlled study, *Br J Dermatol*, 2012; 167: 110–115.

99) Sterry W, Ruzicka T, Herrera E, et al: Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial and nodular basal cell carcinoma: randomized studies comparing low-frequency dosing with and without occlusion, *Br J Dermatol*, 2002; 147: 1227–1236.

100) Bichakjian CK, Olencki T, Aasi SZ, et al: Basal Cell Skin Cancer, Version 1.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, *J Natl Compr Canc Netw*, 2016; 14: 574–597.

101) 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: 315–328.

102) Fleming ID, Amonette R, Monaghan T, Fleming MD: Principles of management of basal and squamous cell carcinoma of the skin, *Cancer*, 1995; 75: 699–704.

103) Ganti AK, Kessinger A: Systemic therapy for disseminated basal cell carcinoma: an uncommon manifestation of a common cancer, *Cancer Treat Rev*, 2011; 37: 440–443.

104) Paver K, Poyzer K, Burry N, Deakin M: Letter: The incidence of basal cell carcinoma and their metastases in Australia and New Zealand, *Australas J Dermatol*, 1973; 14: 53.

105) Cotran RS: Metastasizing basal cell carcinomas, *Cancer*, 1961; 14: 1036–1040.

106) Scanlon EF, Volkmer DD, Oviedo MA, Khandekar JD, Victor TA: Metastatic basal cell carcinoma, *J Surg Oncol*, 1980; 15: 171–180.

107) Wronkowski Z: Metastases in dermal basal cell carcinoma, *Nowotwory*, 1968; 18: 51–55.

108) von Domarus H, Stevens PJ: Metastatic basal cell carci-

noma. Report of five cases and review of 170 cases in the literature, *J Am Acad Dermatol*, 1984; 10: 1043–1060.
109）Salem P, Hall SW, Benjamin RS, Murphy WK, Wharton JT, Bodey GP: Clinical phase I-II study of cis-dichlorodiammineplatinum（II）given by continuous lv infusion, *Cancer Treat Rep*, 1978; 62: 1553–1555.
110）Woods RL, Stewart JF: Metastatic basal cell carcinoma: report of a case responding to chemotherapy, *Postgrad Med J*, 1980; 56: 272–273.
111）Wieman TJ, Shively EH, Woodcock TM: Responsiveness of metastatic basal-cell carcinoma to chemotherapy. A case report, *Cancer*, 1983; 52: 1583–1585.
112）Guthrie TH, Jr, McElveen LJ, Porubsky ES, Harmon JD: Cisplatin and doxorubicin. An effective chemotherapy combination in the treatment of advanced basal cell and squamous carcinoma of the skin, *Cancer*, 1985; 55: 1629–1632.
113）Guthrie TH, Jr, Porubsky ES, Luxenberg MN, Shah KJ, Wurtz KL, Watson PR: Cisplatin-based chemotherapy in advanced basal and squamous cell carcinomas of the skin: results in 28 patients including 13 patients receiving multimodality therapy, *J Clin Oncol*, 1990; 8: 342–346.
114）Moeholt K, Aagaard H, Pfeiffer P, Hansen O: Platinum-based cytotoxic therapy in basal cell carcinoma--a review of the literature, *Acta Oncol*, 1996; 35: 677–682.
115）Pfeiffer P, Hansen O, Rose C: Systemic cytotoxic therapy of basal cell carcinoma, A review of the literature, *Eur J Cancer*, 1990; 26: 73–77.
116）Gailani MR, Stahle-Backdahl M, Leffell DJ, et al: The role of the human homologue of Drosophila patched in sporadic basal cell carcinomas, *Nat Genet*, 1996; 14: 78–81.
117）Hahn H, Christiansen J, Wicking C, et al: A mammalian patched homolog is expressed in target tissues of sonic hedgehog and maps to a region associated with developmental abnormalities, *J Biol Chem*, 1996; 271: 12125–12128.
118）Von Hoff DD, LoRusso PM, Rudin CM, et al: Inhibition of the hedgehog pathway in advanced basal-cell carcinoma, *N Engl J Med*, 2009; 361: 1164–1172.
119）Sekulic A, Migden MR, Lewis K, et al: Pivotal ERIVANCE basal cell carcinoma（BCC）study: 12-month update of efficacy and safety of vismodegib in advanced BCC, *J Am Acad Dermatol*, 2015; 72: 1021–1026.
120）Sekulic A, Migden MR, Basset-Seguin N, et al: Long-term safety and efficacy of vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: final update of the pivotal ERIVANCE BCC study, *BMC Cancer*, 2017; 17: 332.
121）Basset-Seguin N, Hauschild A, Kunstfeld R, et al: Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: Primary analysis of STEVIE, an international, open-label trial, *Eur J Cancer*, 2017; 86: 334–348.
122）Kim J, Aftab BT, Tang JY, et al: Itraconazole and arsenic trioxide inhibit Hedgehog pathway activation and tumor growth associated with acquired resistance to smoothened antagonists, *Cancer Cell*, 2013; 23: 23–34.
123）Kim DJ, Kim J, Spaunhurst K, et al: Open-label, exploratory phase II trial of oral itraconazole for the treatment of basal cell carcinoma, *J Clin Oncol*, 2014; 32: 745–751.
124）Gulleth Y, Goldberg N, Silverman RP, Gastman BR: What is the best surgical margin for a Basal cell carcinoma: a meta-analysis of the literature, *Plast Reconstr Surg*, 2010; 126: 1222–1231.
125）Pascal RR, Hobby LW, Lattes R, Crikelair GF: Prognosis of "incompletely excised" versus "completely excised" basal cell carcinoma, *Plast Reconstr Surg*, 1968; 41: 328–332.
126）Longhi P, Serra MP, Robotti E: Incompletely excised basal cell carcinomas: Our guidelines, *Onco Targets Ther*, 2008; 1: 1–4.
127）Lin SH, Cheng YW, Yang YC, Ho JC, Lee CH: Treatment of Pigmented Basal Cell Carcinoma with 3 mm Surgical Margin in Asians, *Biomed Res Int*, 2016; 2016: 7682917.
128）Auw-Haedrich C, Frick S, Boehringer D, Mittelviefhaus H: Histologic safety margin in basal cell carcinoma of the eyelid: correlation with recurrence rate, *Ophthalmology*, 2009; 116: 802–806.
129）Wavreille O, Martin De Lassalle E, Wavreille G, Mortier L, Martinot Duquennoy V: Histologic risk factors of basal cell carcinoma of the face, about 184 cases, *Ann Chir Plast Esthet*, 2012; 57: 542–548.
130）Dallari S, Zaraca G, Giorgini S, Borgonzoni M: Close and positive margins in non-melanoma skin malignancies of the head and neck. What to do in patients over 75 years of age? A preliminary study, *G Ital Dermatol Venereol*, 2020; 155: 464–469.
131）Williams HC, Bath-Hextall F, Ozolins M, et al: Surgery Versus 5% Imiquimod for Nodular and Superficial Basal Cell Carcinoma: 5-Year Results of the SINS Randomized Controlled Trial, *J Invest Dermatol*, 2017; 137: 614–619.
132）Bath-Hextall F, Ozolins M, Armstrong SJ, et al: Surgical excision versus imiquimod 5% cream for nodular and superficial basal-cell carcinoma（SINS）: a multicentre, non-inferiority, randomised controlled trial, *Lancet Oncol*, 2014; 15: 96–105.