

皮膚悪性腫瘍ガイドライン第3版 乳房外パジェット病診療ガイドライン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（乳房外パジェット病診療ガイドライングループ）

吉野公二¹⁾ 清原隆宏²⁾ 逆瀬川純子³⁾ 八田尚人⁴⁾
藤澤康弘⁵⁾ 村田洋三⁶⁾ 古賀弘志⁷⁾ 菅谷 誠⁸⁾

第1章 乳房外パジェット病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、本邦における乳房外パジェット病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、乳房外パジェット病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。乳房外パジェット病は欧米での症例は少なく、アジア圏、特に本邦からの報告が多い。進行すると予後不良な疾患であり、本邦における乳房外パジェット病診療の現状に即した診療指針の策定が必要とされている。本ガイドラインは、乳房外パジェット病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

本邦の乳房外パジェット病ガイドラインはメラノーマ、有棘細胞癌、乳房外パジェット病、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。

- 1) がん・感染症センター都立駒込病院皮膚腫瘍科（乳房外パジェット病診療ガイドライン代表委員）
- 2) 関西医科大学総合医療センター皮膚科
- 3) がん・感染症センター都立駒込病院看護部
- 4) 富山県立中央病院皮膚科
- 5) 筑波大学医学医療系皮膚科
- 6) 神戸市立医療センター中央市民病院皮膚科
- 7) 信州大学皮膚科（統括医員）
- 8) 国際医療福祉大学皮膚科（委員長）

乳房外パジェット病に関しては、希少癌なため検査や新薬開発が進んでいない状況下であることから、実臨床における検査、治療選択が限られている。そのなかでもセンチネルリンパ節生検は保険適用されたが、殺細胞性抗癌剤は保険未認可な状況が続いている。そのため、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7月に第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、乳房外パジェット病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

本ガイドラインは乳房外パジェット病の存在が疑われる患者、乳房外パジェット病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、乳房外パジェット病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、一般臨床医が乳房外パジェット病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、乳房外パジェット病や乳房外パジェット病が疑われる患者・家族をはじめ、乳房外パジェット病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、乳房外パジェット病診療

別表 1 皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン改訂委員会（乳房外パジェット病グループ）委員

委員長	国際医療福祉大学皮膚科	菅谷 誠
統括委員	信州大学医学部皮膚科学教室	古賀弘志
作成委員（代表委員）	がん・感染症センター都立駒込病院皮膚腫瘍科	吉野公二
作成委員	筑波大学医学医療系皮膚科	藤澤康弘
	がん・感染症センター都立駒込病院看護部	逆瀬川純子
システムティックレビューチーム	関西医科大学総合医療センター皮膚科	清原隆宏
	富山県立中央病院皮膚科	八田尚人
	神戸市立医療センター中央市民病院皮膚科	村田洋三

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。特に乳房外パジェット病の患者・家族には乳房外パジェット病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乳房外パジェット病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

乳房外パジェット病の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、乳房外パジェット病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、乳房外パジェット病グループ、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、看護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（乳房外パジェット病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。また、文献収集は慶応義塾大学皮膚科船越建先生にご尽力頂いた。本ガイドラインは2017年12月27日に改訂された「Minds診療ガイドライン作成マニュアル2017」³⁾に準拠して作成しており、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。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。

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乳房外パジェット病診療に関する重要臨床課題を

表1 エビデンス総体のエビデンスの確実性（強さ）

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

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1996年1月より2017年12月までの論文について、Cochrane Library, PubMed, 医学中央雑誌を検索した。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全体をエビデンス総体の総括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、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. できる限り多数の乳房外パジェット病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。

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

乳房外パジェット病ガイドライン第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）、3回の乳房外パジェット病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）、乳房外パジェット病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（金）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（土）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 グループ会議

- ・ 第1回グループ会議（2017年6月3日（土）東北大学百周年記念会館）
- ・ 第2回グループ会議（2018年6月1日（土）リーガロイヤルホテル広島）
- ・ 第3回グループ会議（2019年8月18日（日）フクラシア丸の内オアゾ）

11. 外部評価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

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⁵⁾より)

A

1. 企業・法人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年間の本株式による利益)
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報酬
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(産学共同研究、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)寄付金
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・法人などが提供する寄付講座
企業などからの寄付講座に所属し、寄付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(研究とは直接に関係しない旅行、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≦

B

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(産学共同研究、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)寄付金
基準額 200万円/企業/年 金額区分：①200万円≦ ②1000万円≦ ③2000万円≦

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。

12. 今後の改訂

今後も医学の進歩や社会の変化とともに乳房外パジェット病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年ごとをめぐり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

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、委員の配偶者のCOI、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・部門にかかる組織の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1）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。

乳房外パジェット病ガイドライン改訂委員に該当する者はなかった。

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.jcqh.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。

第2章 乳房外パジェット病総論

1. 乳房外パジェット病の定義

パジェット病は、乳房パジェット病ならびに乳房外パジェット病に分類され、ともに胞体の明るい大型の異型細胞（パジェット細胞）が表皮内で増殖する疾患である。前者は、乳管上皮にパジェット細胞が生じ、乳頭や乳輪に進展した状況で、乳癌に準じる。後者は、外陰や腋窩の皮膚に生じる皮膚癌で、乳房パジェット病とは異なる疾患概念と捉えるべきである。

2. 乳房外パジェット病の疫学

乳房外パジェット病の罹患率は、白人では人口10万人当たり0.13人/年とされているが、アジア圏は0.28人と報告されている⁵⁾。本邦での罹患率の報告はないが、年間約200例以上の報告があることより⁶⁾、乳房外パジェット病は皮膚悪性腫瘍のなかで10%前後を占めるとも言われている⁷⁾。一般的に皮膚悪性腫瘍の罹患率は海外が多いが、本疾患は逆にアジア圏、特に本邦で多い傾向にあり、それが特徴でもある。男女比では、全国調査として1994年⁸⁾、2010年⁹⁾に、それぞれ2.3：1と約2：1と報告している。一方、白人では逆に女性の割合が多い¹⁰⁾。本邦で女性の割合が少ない原因として陰部に生じる疾患であることから羞恥心のため病院へ受診しない可能性がある。発生部位は、アポクリン汗腺が多く存在する部位に生じやすく、外陰部が最も多く、腋窩、そして肛囲の順となる¹¹⁾。外陰部の好発部位は男性では陰囊、女性は大陰唇とされている。

3. 背景因子

乳房外パジェット病は、原発性と二次性に分けられることがある。原発性では、好発部位が外陰部、腋窩ならびに肛囲であることからアポクリン汗腺由来と考

えられている¹²⁾。しかし、汗腺だけでなく、毛包への浸潤も認めることから表皮由来と報告されることもある⁷⁾。一方、二次性の場合、肛門管癌ならびに直腸癌が肛門皮膚へ進展してきた場合や、膀胱癌、婦人科系癌が同様に外陰部皮膚へ進展した状況を示す。従って、二次性パジェット病は厳密にはパジェット病ではなく、あくでも他癌種が外陰部領域の皮膚に進展したものである。また、乳房外パジェット病の発癌機序に関しては、不明と言わざるを得ない。

4. 臨床病型・所見

乳房外パジェット病は他の皮膚癌のような臨床病型として定められたものではない。しかし、一般に紅斑を呈することが多いため、外陰部に生じる早期病変は湿疹との鑑別が重要となる。早期から脱色素斑や境界不明瞭な紅斑局面として現れ、境界辺縁部に脱色素斑を伴うのが乳房外パジェット病の特徴とされ、湿疹との鑑別に有用とされている¹³⁾。さらに病状が進行すると、紅斑から次第にびらんを伴うようになり、陰囊や陰唇は生理的な色素沈着があるため、病変の境界が不明瞭となることが多い。女性の粘膜は肉眼的境界が不明瞭であり、粘膜の上皮化生により白苔が付着し、病変の観察が困難となる¹³⁾。更に進行してくると、紅色局面内に結節が出現し、この場合は真皮内浸潤を生じていることが多い。また、癌性リンパ管症により「パンツ型紅斑」と称される皮膚症状を伴うこともある。特殊な例として、広範囲に結節状の病変が局面を作り、進行期病変であると予想されるが、すべて表皮内病巣である「隆起性局面」がある¹¹⁾。

5. 診断

5-1 肉眼による診断

乳房外パジェット病は、上記の臨床所見が診断の一助になることが多く、視診が重要となる。メラノーマや基底細胞癌などの色素性病変の診断で有用とされるダーモスコピーに関して、その精度は確立されていない。湿疹、皮膚真菌症ならびにボーエン病のダーモスコピー所見と比較すると乳房外パジェット病はmilky-red areas¹⁴⁾が有意な所見としてみられると報告されているが、その是非については今後の課題である。

5-2 生検

乳房外パジェット病の確定診断には皮膚生検は必須

である。乳房外パジェット病は広範囲に病巣を生じており、勿論部分生検を行うことになる。どの部位を皮膚生検するかは定まったものはないが、生検を行う意義は病気の浸潤を評価するためでもあり、浸潤傾向にある部位で行う。臨床的に結節や硬結を触れる部位は病理組織学的に真皮内浸潤を認める傾向にあるため、同部位から生検を行うべきである。

5-3 スクリーニング画像検査

乳房外パジェット病は、基本的に表皮内病変であることが多く、その意味では遠隔転移を生じる可能性は低い。しかし、少数ではあるが真皮内浸潤を生じる例では所属リンパ節転移や臓器転移を認めることもあり、その頻度は全体で15%程度とされている¹⁵⁾。皮膚生検で表皮内病変だとしても、病変が広範囲であるため切除後に真皮内浸潤が判明することもあり、術前画像検査は転移検索目的として行うべきである。転移様式はリンパ行性のため、所属リンパ節転移を評価する必要があり、さらに臓器転移として肺、肝臓、骨、稀に脳に転移を生じる。外尿道口周囲、膣壁から膣前庭部、肛門周囲などに病変が認められ、それぞれ膀胱癌、子宮癌または直腸癌・肛門癌からの二次性パジェット病が疑われる症例に対しては膀胱鏡、子宮鏡、下部消化器内視鏡などの検査を施行すべきである¹⁶⁾。

6. 組織型

乳房外パジェット病の病理組織所見は、表皮内に大型で胞体の明るい腫瘍細胞が増殖している。増殖様式には6分類されており、散在型、基底または基底直上部型、胞巢形成型、増殖型、混合型、蕾形成型となる¹⁷⁾。また、毛包や汗管内に進展していくため、真皮内浸潤と判断が困難なこともある。さらに浸潤していくと、表皮または付属器を介して真皮内へ入り込む。真皮内への浸潤様式は2通りあり、真皮上層へ散在性そして個別性に浸潤しているもの(microinvasion)、そして真皮深層まで広範囲に浸潤を生じているものとなる。乳房外パジェット病の組織染色にはCEA、PASが多く使用され、二次性乳房外パジェット病との鑑別にGCDFP15、CK20が用いられる。GCDFP15は免疫組織化学的に汗腺・乳腺・唾液腺に陽性だが、消化管は陰性である¹⁸⁾。CK20は免疫組織化学的に消化管上皮、膀胱上皮、メルケル細胞に、およびこれらが腫瘍となった場合でも、消化管腺癌・膀胱移行上皮癌・メルケル細胞癌で陽性である¹⁹⁾。近年、本疾患でHER2

陽性例がある一定数存在するとの報告もある²⁰⁾。

これら免疫組織染色を用いた結果、乳房外パジェット病は GCDFP15 陽性²¹⁾、CK20 陰性²²⁾²³⁾とされる。一方、直腸癌から肛門周囲に進展した二次性パジェット病では、GCDFP15 陰性/CK20 陽性となる²³⁾²⁴⁾。更に、膀胱移行上皮癌が外尿道口周囲に二次性パジェット病変を生じることがあるが、この場合も GCDFP15 陰性/CK20 陽性である²³⁾²⁵⁾。このように GCDFP15 と CK20 は原発性と二次性パジェット病の鑑別に有用とされるが²⁶⁾、稀ではあるが原発性²³⁾において GCDFP15+/CK20+、肛門パジェット病²²⁾で GCDFP15-/CK20+となる場合があり、臨床所見と合わせて総合的に判断することが重要となる。そこで、近年では直腸癌などの消化器癌で陽性率が高い CDX2 が用いられている²⁷⁾。

7. 病期分類

病期分類は癌の進行程度を示す尺度として重要であり、臨床面での意義は治療法の選択や予後の推測に不可欠となる。しかし、2017年の American Joint Committee on Cancer (AJCC) Staging Manual や Union for International Cancer Control (UICC) TNM Classification of Malignant Tumours の第8版²⁸⁾において乳房外パジェット病の病期分類はない。乳房外パジェット病は表皮内癌であることが多く、初診時から所属リンパ節転移や内臓転移を生じている症例は少ない。そのため、治療法の選択肢は限られており、また欧米での患者発生数が少ないこともあり、AJCC や UICC における本疾患に特化した TNM 分類は存在しない。その中で本邦では、1993年に109症例を解析した本邦独自の TNM 分類案が提唱された²⁹⁾。この分類では、T 分類が Carcinoma in situ (表皮内癌)、真皮内への microinvasion (微小浸潤)、結節性の浸潤癌と3つに分類した。N 分類は片側または両側リンパ節転移を分けており、両側リンパ節転移は Stage IV としている。両側所属リンパ節転移例は予後が悪く、遠隔転移を生じている Stage IV と同等に扱っている。

その後、2006年に真皮内浸潤を生じた95症例を解析し、新たな TNM 分類が提案された³⁰⁾。この分類の特徴は、1993年に提唱された分類における浸潤症例が33例であったのに対し、2006年に提案された分類の浸潤症例は95例と進行期に即した内容となっている。さらに N 分類を片側または両側リンパ節転移と領域別で分類するのではなく、リンパ節転移数で分けている。1個のリンパ節転移であれば予後は良好であるが、2個

表2 乳房外パジェット病 TNM 分類 (案)

T- 原発巣			
T0 Carcinoma in situ (表皮内癌)			
T1 腫瘍の厚さが4mm以下かつ脈管浸潤なし			
T2 腫瘍の厚さが4mmを超えるもしくは脈管浸潤あり			
N- 所属リンパ節			
N0 所属リンパ節転移なし			
N1 所属リンパ節が1個のみ			
N2 所属リンパ節が2個以上			
M- 遠隔転移			
M0 遠隔転移なし			
M1 遠隔転移あり			
ステージ	T	N	M
0	Tis	0	0
I	1		
II	2		
III A	Any	1	1
III B		2	
IV		Any	

以上の場合には予後が不良としている。その後、2016年に全国11施設における301例の浸潤症例から従来の分類を元に、新規 TNM 分類が作成された(表2)³¹⁾。N 分類はリンパ節転移による分類が踏襲され、転移個数にかかわらずリンパ節転移症例は Stage III とした。また T 分類は、腫瘍の厚さと脈管浸潤が予後に関連を示したことから、T 分類を T1: 腫瘍の厚さが4mm以下かつ脈管浸潤なし、T2: 腫瘍の厚さが4mm以上を超えるもしくは脈管浸潤ありとした。このように乳房外パジェット病は、リンパ節転移数が予後規定因子となるが、リンパ節転移数が1個以下であればリンパ節転移数がない症例と同じ予後となる。一方、転移数が2個以上では、予後が極端に悪くなる。

8. 治療アルゴリズム

病期分類の項でも解説したが、乳房外パジェット病の病期分類は2017年の American Joint Committee on Cancer (AJCC) Staging Manual や Union for International Cancer Control (UICC) TNM Classification of Malignant Tumours の第8版²⁸⁾において存在しない。そのため、本疾患に準じた治療アルゴリズムがないが、本邦では遠隔転移がない場合は手術療法が基本となる。手術療法、センチネルリンパ節生検、放射線療法、進行期治療については別に項を改めて記載した。

第3章 乳房外パジェット病の治療

1. 手術療法：原発巣切除

1-1 はじめに

乳房外パジェット病は、表皮内病変であることが多く、外科的切除が第一選択となる。切除の際に念頭に置くべきことは、局所再発率が高いことから、術前に切除範囲を正確に同定することである。

1-2 側方・深部切除範囲

乳房外パジェット病は、皮膚癌のなかでも局所再発率が高い疾患である³²⁾。原因として、外陰部の好発部位は男性であれば陰嚢、女性では陰唇と、部位的に生理的色素沈着を生じやすく、また感染や炎症による修飾により腫瘍との境界が不明瞭となりやすいこと³³⁾。さらに、正常と思える部位にも腫瘍細胞が存在しており、多中心性に病巣が存在すること³⁴⁾が挙げられる。結果として、腫瘍の肉眼的境界の判定が困難となり、外科的切除時に腫瘍細胞の残存を生じ、再発を起こすことになる。これ解決するために、ステロイド外用剤等を使用し、皮膚表面の修飾を除去することで肉眼的境界を明瞭にする³³⁾。しかし、肉眼的境界が不明瞭な部位に関しては、マッピング生検術を行い、腫瘍進展範囲を確認することが重要となる。マッピング生検を行う場所に関する決められた方法はないが、境界不明瞭な部分において臨床的に境界と推定されるところから1 cm 程度外側に生検するとよいとされている³⁵⁾。

その他、境界部の腫瘍細胞を評価する方法として、術中凍結迅速診断³⁶⁾やMohs法³⁷⁾があるが、病巣も大きく、これらの検査を行える施設は限られており一般的ではない。しかも、マッピング生検とMohs法を施行した症例における再発率は同等であったとの報告³⁸⁾もあり、適切なマッピング生検を行うことが日常診療に適した検査法と考える。特に、女性外陰部や肛門周囲に生じた病変の粘膜側、主病巣から離れた不完全脱色素斑などについては肉眼的な判断が難しい場合のマッピング生検は重要である。一方、皮膚ならびに粘膜側の境界明瞭な部位に対するマッピング生検の必要はない。その場合の切除範囲に関しては、拡大切除から縮小手術へと変遷している。以前は3~5 cm 離して切除されることが多かった、その理由として3~4 cm 離して切除した病巣では腫瘍細胞が肉眼的境界を越えてい

たという症例集積研究や³⁹⁾、全周性に3 cm 以上離れた5例は切除断端に腫瘍細胞はなかったが、切除範囲が全周または一部において3 cm 未満であった5例中4例では切除断端に腫瘍細胞が存在していた症例対照研究がある⁴⁰⁾。さらに肉眼的辺縁から3 cm ならびに6 cm 離れた部位にマッピング生検を行った17例を検討したところ、それぞれ4.4% (6カ所/136カ所)、0.7% (1カ所/136カ所)に腫瘍細胞があったとする症例対照研究がある⁴¹⁾。この他にも同様の報告があり、切除範囲は3 cm 以上とする手術法が行われてきた。一方、切除範囲を縮小することを推奨する後ろ向き研究があり、切除範囲を2 cm で区切り、それ以上・未満で切除を行った66例における局所再発率に有意差はみられず⁴²⁾、また1 cm の切除範囲で切除された境界明瞭な46例では、肉眼的境界と組織学的境界の誤差は 0.334 ± 1.183 mm (-3.0~+5.4 mm)で、局所再発がみられなかったと報告している⁴³⁾。そのため現在では、境界明瞭な部位の切除範囲は1 cm としている⁴³⁾。皮膚側の切除範囲について上記のように論じた報告はあるが、粘膜側に関する報告はない。しかし、尿道粘膜や直腸粘膜側では、排尿・排便機能の温存ならびにQOLを考慮して切除マージンが決定され、腫瘍断端から十分な距離がなくても腫瘍細胞の残存がないことが確認できれば良いともされている⁴⁴⁾。深部切除範囲については、真皮内浸潤の症例では腫瘍細胞が皮膚付属器に沿って進展するため、皮膚付属器を含めて切除する必要があり、真皮内浸潤を生じている症例では筋膜レベルの切除が推奨されている⁴⁵⁾。

2. 手術療法：センチネルリンパ節生検・リンパ節郭清術

2-1 はじめに

乳房外パジェット病はリンパ節転移数が予後と相関していることから³⁰⁾⁴²⁾、リンパ節転移の有無は临床上重要な情報となる。臨床的にリンパ節が腫大している場合には、その腫大したリンパ節生検を行うことになるが、腫大していない場合の転移評価にセンチネルリンパ節生検が用いられることがある。

2-2 センチネルリンパ節生検（保険適用あり）

乳房外パジェット病のセンチネルリンパ節生検について、本ガイドラインのCQ1では、画像上、臨床上、

所属リンパ節腫脹がない症例に対して「行うことを弱く推奨」としている。

現時点で、センチネルリンパ節生検を行うことで予後が改善するかについての明確なエビデンスがないためである。しかし、センチネルリンパ節への転移がない症例は予後が良い可能性があることから、転移の有無は予後予測因子としての役割はあると考える。この場合、センチネルリンパ節生検を行う適応症例は、真皮内浸潤を生じている場合はリンパ節転移の可能性があることから³¹⁾⁴⁶⁾、臨床的に結節等の浸潤傾向のある症例が望ましい。一方、術前の皮膚生検の評価は表皮内であったが、術後に病巣を摘出したところ、真皮内浸潤を認める場合があり、術前に浸潤度を評価するには限界があることも念頭に置くべきである。また、センチネルリンパ節生検の手法は、悪性黒色腫等で行われているものと同じだが、考慮する必要があるのがトレーサー投与部位である。乳房外パジェット病は病巣が大きく、どの部位が真皮内浸潤を生じているか判別が困難な場合がある。勿論、結節等の浸潤を疑わせる部位に投与すれば良いのかもしれないが⁴⁶⁾、それが正しいか検証した報告がない。このように乳房外パジェット病におけるセンチネルリンパ節生検については、転移がないことで予後が良いと予測できる可能性がある一方、今後解決すべき点があるのも事実であり、この点を加味した上で施行すべきである。今までは、乳房外パジェット病に対しセンチネルリンパ節生検は保険適用がなく、施行する施設は限られていたが、2020年に保険承認されたことで実施症例数が増え、新しい知見が得られる可能性がある。

2-3 リンパ節郭清術

乳房外パジェット病の旧病期分類⁷⁾で両側鼠径リンパ節転移を生じた場合はStage IVとなり、その場合の手術適応はないとされていた³⁵⁾。そのためリンパ節郭清は、リンパ節転移が疑われる症例に予防的に行われていたが⁴⁷⁾、予防的リンパ節郭清施行の有無による生存率の差異を比較したランダム化または非ランダム化比較試験は全く存在しないことから、予防的リンパ節郭清は現在推奨されていない³⁵⁾。近年、乳房外パジェット病の予後因子がリンパ節転移数であると報告され、特に転移数が1個以下である場合の予後は良く¹⁵⁾⁴²⁾⁴⁶⁾、一方、2個以上のリンパ節転移では有意に予後が悪いとされている。現在、リンパ節転移を評価する方法としてセンチネルリンパ節生検が施行されることがある

が、リンパ節転移を認めた場合にリンパ節郭清をすることで予後が改善するかについての後ろ向き観察研究もないためリンパ節郭清の意義は不明である。

3. 放射線療法

乳房外パジェット病の治療として全身状態が良いのであれば外科的切除が第一選択となる。しかし、高齢者に生じる傾向にあることから合併症で手術困難な場合、患者の希望などで放射線療法が選択されることがある。本ガイドラインCQ3：根治的切除ができない場合「Stage I II」の症例に対して手術の代替治療として何が勧められるか？において、放射線治療を行うことを推奨している。詳細についてはCQ3に記載されているが、様々な理由により手術施行が困難な乳房外パジェット病患者に放射線療法を行うことで一定の局所制御ができる可能性がある。照射線量に関して、3症例で56 Gy以上の線量で照射し12カ月～60カ月間無再発⁴⁸⁾、また55～81 Gyの線量を照射した3症例では完全消退したとも報告されている⁴⁹⁾。表皮内癌としても乳房外パジェット病は毛包や汗管内に進展していることがあり、深部にまで照射範囲が設定されていないと再発を起こすこともあり、照射野の設定には乳房外パジェット病の特徴を踏まえる必要がある^{50)～52)}。乳房外パジェット病は深部ならびに側方への腫瘍進展範囲を評価するのが難しく、切除断端陽性例では、術後1～2年で再発⁵²⁾を生じることがある。その場合、手術可能であれば再切除の方針となるが、手術後の機能温存を目的に術後放射線照射が行われることがある⁵⁰⁾⁵⁴⁾。しかし、乳房外パジェット病を対象にした術後放射線療法を検証したランダム化比較試験は存在せず、その有益性はあきらかではない。

4. 進行期治療（保険適用なし）

進行期乳房外パジェット病は症例数が少ないために化学療法について症例報告が散見される程度である。そのため、有効性が確立された薬物療法は現時点ではない。近年、ドセタキセルやlow-dose 5-FU+シスプラチン（low-dose FP）療法についての効果、副作用に関する後ろ向き症例集積研究が少数報告されている。無治療経過観察群との直接比較はされていないものの、根治的切除が適応とならないリンパ節転移、またはすでに遠隔転移を生じた進行期乳房外パジェット病を無治療で経過観察した場合、より短期間の生存しか望めないとするエキスパートオピニオンを踏まえ、本

ガイドライン CQ4：根治的切除不能「Stage IIIb」または遠隔転移を有する症例に対して選択すべき化学療法は何かにおける推奨は、ドセタキセルを用いた化学療法を行うとしている。詳細についてはCQ4に記載されているが、ドセタキセルを1st lineで使用する場合、リンパ節転移例に有効であるとしている⁵⁵⁾。また、ドセタキセルにS-1を併用した報告も散見されるが、症例数が少ないため有効性については不明と言わざるを得ない⁵⁶⁾⁵⁷⁾。その他、HER2陽性症例にトラスツズマブを用いた分子標的治療の報告が少数存在する⁵⁸⁾⁵⁹⁾。104症例による解析で本疾患におけるHER2蛋白過剰発現(IHC法)は15%であり、一部の患者では効果が期待できる治療法である。進行期乳房外パジェット病の治療は高齢者が対象となるため、治療法の選択には効果だけではなく、安全性も重要な要素となる。また、使用される薬剤は乳房外パジェット病に対し保険適用がないことも留意しなければならない。

文献

- 藤澤康弘, 大塚藤男: 皮膚悪性腫瘍—基礎と臨床の最新研究動向 悪性黒色腫 皮膚悪性腫瘍の疫学調査—日本と外国の国際比較—, 日本臨牀, 2013; 71: 7-12.
- Ishihara K, Saida T, Otsuka F, et al: Statistical profiles of malignant melanoma and other skin cancers in japan: 2007 update, *Int J Clin Oncol*, 2008; 13: 33-41.
- 大原國章, 大西泰彦, 川端康浩: 乳房外 Paget 病の診断と治療, *Skin Cancer*, 1993; 8: 187-208.
- 石原和之: Paget 病全国アンケートの集計と説明, *Skin Cancer*, 1994; 9 special Issue: 37-43.
- 神谷秀喜: 乳房外 Paget 病グループスタディ 2010 年報告, 日本皮膚外科学会誌, 2011; 15: 148-151.
- Jones RE, Austin C, Ackerman AB: Extramammary Paget's disease: A critical reexamination, *Am J Dermatopathol*, 1979; 1: 101-132.
- 川端康浩: 上皮系腫瘍—アポクリン汗腺の悪性腫瘍, 最新皮膚科学大系, 2002; 12: 216-229.
- 宮里 肇: 乳房外 Paget 病の知見補遺, 日皮会誌, 1972; 82: 519-539.
- Kakinuma H, Iwasawa U, Kurata H: A case of extramammary Paget's disease with depigmented macules as the sole manifestation, *Br J Dermatol*, 1994; 130: 102-105.
- Mun JH, Park SM, Kim GW, et al: Clinical and dermoscopic characteristics of extramammary Paget's disease: a study of 35 cases, *Br J Dermatol*, 2016; 174: 1104-1107.
- Fujisawa Y, Yoshino K, Kiyohara Y, et al: The role of sentinel lymph node biopsy in the management of invasive extramammary Paget's disease: Multi-center, retrospective study of 151 patients, *J Dermatol Sci*, 2015; 79: 38-42.
- Shepherd V, Davidson EJ, Davies-Humphreys J: Extramammary Paget's disease, *BJOG*, 2005; 112: 273-279.
- 森 俊二: 乳房外 Paget 病の研究, 日皮会誌, 1965; 75: 21-46.
- Mazoujian G, Pinkus GS, Davis S, et al: Immunohistochemistry of a gross cystic disease fluid protein (GCDFFP-15) of the breast: a marker of apocrine epithelium and breast carcinomas with apocrine features, *Am J Pathol*, 1983; 110: 105-112.
- Moll R, Löwe A, Laufer J, Franke WW: Cytokeratin 20 in human carcinomas: a new histodiagnostic marker detected by monoclonal antibodies, *Am J Pathol*, 1992; 140: 427-447.
- Tanaka R, Sasajima Y, Tsuda T, et al: Human epidermal growth factor receptor 2 protein overexpression and gene amplification in extramammary Paget disease, *Br J Dermatol*, 2013; 168: 2241-2251.
- Ordóñez NG, Awalt H, MacKay B: Mammary and extramammary Paget's disease: an immunohistochemical and ultrastructural study, *Cancer*, 1987; 59: 1173-1183.
- Goldblum JR, Hart WR: Perianal Paget's disease: a histologic and immunohistochemical study of 11 cases with and without associated rectal adenocarcinoma, *Am J Surg Pathol*, 1998; 22: 170-179.
- Goldblum JR, Hart WR: Vulvar Paget's disease: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 19 cases, *Am J Surg Pathol*, 1997; 21: 1178-1187.
- Nowak MA, Guerriere-Kovach P, Pathan A, et al: Perianal Paget's disease: distinguishing primary and secondary lesions using immunohistochemical studies including gross cystic disease fluid protein-15 and cytokeratin 20 expression, *Arch Pathol Lab Med*, 1998; 122: 1077-1081.
- Lopez-Beltran A, Luque RJ, Moreno A, et al: The pagetoid variant of bladder urothelial carcinoma in situ: a clinicopathological study of 11 cases, *Virchows Arch*, 2002; 441: 148-153.
- Onishi Y, Watanabe S: The use of cytokeratins 7 and 20 in the diagnosis of primary and secondary extramammary Paget's disease, *Br J Dermatol*, 2000; 142: 243-247.
- Zeng HA, Cartun R, Ricci A: Potential diagnostic utility of CDX-2 immunophenotyping in extramammary Paget's disease, *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2005; 13: 342-346.
- Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, et al: Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual, *CA Cancer J Clin*, 2017; 67: 472-492.
- 大原國章, 大西泰彦, 川端康浩: 乳房外 Paget 病の診断と治療, *Skin Cancer*, 1993; 8: 187-208.
- 吉野公二, 山崎直也, 山本明史: 乳房外パジェット病の TNM 分類について, 日皮会誌, 2006; 116: 1313-1318.
- Ohara K, Fujisawa Y, Yoshino K, et al: A Proposal for a TNM Staging System for Extramammary Paget Disease: Retrospective Analysis of 301 Patients With Invasive Primary Tumors, *J Dermatol Sci*, 2016; 83: 234-239.
- Mohs FE, Blanchard L: Microscopically controlled surgery for extramammary Paget's disease, *Arch Dermatol*

- tol, 1979; 115: 706-708.
- 33) Murata Y, Kumano K: Extramammary Paget's disease of the genitalia with clinically clear margins can be adequately resected with 1 cm margin, *Eur J Dermatol*, 2005; 15: 168-170.
 - 34) Gunn RA, Gallanger HS: Vulvar Paget's disease: a topographic study, *Cancer*, 1980; 46: 590-594.
 - 35) 日本皮膚悪性腫瘍学会（編）：乳房外パジェット病. 皮膚悪性腫瘍取り扱い規約（第2版）, 金原出版, 2010, 57-77.
 - 36) Xu K: Intraoperative frozen biopsy in wide surgical excision of paget's disease of the scrotum, *Urol Oncol*, 2009; 27: 483-485.
 - 37) Hendi A: Extramammary Paget's: surgical treatment with Mohs micrographic surgery, *J Am Acad Dermatol*, 2004; 51: 767-773.
 - 38) 神吉晴久：当院で過去5年間に経験した乳房外Paget病患者の統計とセンチネルリンパ節生検適応症例の検討, 日皮会誌, 2009; 119: 3026-3029.
 - 39) 藤井義久, 白井信之, 松永悦治：組織学的に病巣の範囲を検討した腋窩および外陰部Paget病の4例, 西日本皮膚科, 1984; 46: 1118-1122.
 - 40) 坂井秀彰, 田中武司, 高田 実：乳房外Paget病の治療：特にマージンの幅と所属リンパ節郭清について, *Skin Cancer*, 1990; 5: 85-88.
 - 41) 織田知明, 山田秀和, 手塚 正：Mapping biopsyを施行した乳房外Paget病17例の組織学的検討, *Skin Cancer*, 1999; 14: 172-177.
 - 42) Hatta N, Yamada M, Hirano T, et al: Extramammary Paget's disease: treatment, prognostic factors and outcome in 76 patients, *Br J Dermatol*, 2008; 158: 313-318.
 - 43) Murata Y, Kumano K: Extramammary Paget's disease of the genitalia with clinically clear margins can be adequately resected with 1 cm margin, *Eur J Dermatol*, 2005; 15: 168-170.
 - 44) 今川幸太郎：当院で経験した乳房外Paget病の臨床的検討, 日形会誌, 2007; 22: 219-236.
 - 45) 石原 剛：乳房外Paget病に関するクリニカル・クエスチョンを作成して, 形成外科, 2012; 55: 747-754.
 - 46) 吉野公二, 山崎直也, 山本明史：乳房外パジェット病でのリンパ節転移およびセンチネルリンパ節生検について, 日皮会誌, 2006; 116: 1473-1477.
 - 47) 上田英一郎, 森島陽一, 永田 誠：京都府立医科大学皮膚科における最近10年間（1982～1991）のPaget病の統計的観察, 西日皮膚, 1996; 58: 116-120.
 - 48) Besa P, Rich TA, Delclos L, et al: Extramammary Paget's disease of the perineal skin: role of radiotherapy, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1992; 24: 73-78.
 - 49) Son SH, Lee JS, Kim YS, et al: The role of radiation therapy for the extramammary paget's disease of the vulva: experience of 3 cases, *Cancer Res Treat*, 2005; 37: 365-369.
 - 50) Brierley JD, Stockdale AD: Radiotherapy: an effective treatment for extramammary Paget's disease, *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 1991; 3: 3-5.
 - 51) Hata M, Omura M, Koike I, et al: Role of radiotherapy as curative treatment of extramammary Paget's disease, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011; 80: 47-54.
 - 52) Hata M, Koike I, Wada H, et al: Definitive radiation therapy for extramammary Paget's disease, *Anticancer Res*, 2012; 32: 3315-3320.
 - 53) Fanning J, Lambert HC, Hale TM, et al: Paget's disease of the vulva: prevalence of associated vulvar adenocarcinoma, invasive Paget's disease, and recurrence after surgical excision, *Am J Obstet Gynecol*, 1999; 180: 24-27.
 - 54) Brown RS, Lankester KJ, McCormack M, et al: Radiotherapy for perianal Paget's disease, *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2002; 14: 272-284.
 - 55) Kato M, Yoshino K, Maeda T, et al: Single-agent taxane is useful in palliative chemotherapy for extramammary Paget disease: a case series, *Br J Dermatol*, 2019; 10: 831-832.
 - 56) Matsushita S, Yonekura K, Mera K, et al: Successful treatment of metastatic extramammary Paget's disease with S-1 and docetaxel combination chemotherapy, *J Dermatol*, 2011; 38: 996-998.
 - 57) Ogata D, Hokama Y, Tsuchida T: Successful Treatment of Bilateral Multiple Lymph Node Metastases in Extramammary Paget's Disease With Surgery and Sequential Chemotherapy of S-1 and Docetaxel, *J Dermatol*, 2015; 42: 1193-1194.
 - 58) Hanawa F, Inozume T, Harada K, et al: A Case of Metastatic Extramammary Paget's Disease Responding to Trastuzumab Plus Paclitaxel Combination Therapy, *Case Rep Dermatol*, 2011; 3: 223-227.
 - 59) Wakabayashi S, Togawa Y, Yoneyama K, et al: Dramatic Clinical Response of Relapsed Metastatic Extramammary Paget's Disease to Trastuzumab Monotherapy, *Case Rep Dermatol Med*, 2012; 2012: 401362. doi: 10.1155/2012/401362

CQ1：画像上，臨床上，所属リンパ節腫脹がない症例に対してセンチネルリンパ節生検を実施すべきか？

推奨：画像上，臨床上，所属リンパ節腫脹がない症例に対してセンチネルリンパ節生検を実施することを弱く推奨する

投票結果：介入を弱く推奨：5/6

介入しないことを弱く推奨：1/6

推奨：2D

背景・目的：乳房外パジェット病の転移はリンパ行性に始まることが多く，真皮への浸潤が認められる場合は臨床的にリンパ節腫脹が明らかでなくとも微小な転移が生じている可能性がある。センチネルリンパ節生検によりこのような微小転移を早期に検出することがその後の予後を改善するかどうかは臨床上非常に重要な問いである。実際にリンパ節転移が予後に影響を

与える可能性が示唆されており、リンパ節転移の有無は予後を推定するうえで評価すべき対象となる。しかし、本疾患におけるセンチネルリンパ節生検の臨床的有用性について確立はされていない。臨床的にリンパ節腫脹を示す場合は、その約70%にリンパ節転移を認めたとする報告もあるため⁶⁰⁾センチネルリンパ節生検の意義は乏しく、腫脹したリンパ節を摘出するリンパ節生検が望ましいと考えられる。一方、真皮への浸潤がある症例においてはリンパ節腫脹のない場合でも約20%にリンパ節転移を認めることから^{60)~62)}、リンパ節転移の有無を評価することは臨床的に意味があると思われる。しかしセンチネルリンパ節生検を行い、早期にリンパ節転移を摘出もしくはリンパ節郭清を行うことにより予後が改善するかは不明である。一部の施設ではセンチネルリンパ節生検が行われているが、施行するかどうかは科学的な根拠を基に適切に選択する必要がある。

科学的根拠：乳房外パジェット病に対してセンチネルリンパ節生検を施行した研究論文の中で情報が十分記載されておりレビュー対象とした論文は8編であった^{60)~67)}。総症例数は272症例で、うち1編でセンチネルリンパ節生検を行わず経過観察を対照群として検討した論文があったが⁶⁴⁾、その他7編はすべてセンチネルリンパ節生検施行症例のみで解析されていた^{60)~63)65)~67)}。また、3編で上皮内癌が含まれており⁶⁴⁾⁶⁵⁾⁶⁷⁾、1編でリンパ節腫大がある症例にもセンチネルリンパ節生検が施行されていた⁶⁷⁾。

アウトカムとして局所制御率、疾患特異的生存率、有害事象、倫理、生活の質を挙げたが、いずれの項目についても経過観察群とセンチネルリンパ節生検施行群とで直接比較した研究はなかった。局所制御に関して、センチネルリンパ節生検後の局所（リンパ節を含む）および遠隔転移について言及しているのは5研究である^{60)~62)64)65)}。しかし、いずれも対照群としての経過観察群が設定されていないため、センチネルリンパ節生検が局所コントロールに与える影響を比較することはできなかった。

生存率については1研究でセンチネルリンパ節生検導入前の症例についての記載があるが⁶⁴⁾、症例数が少なく疾患背景も異なるため直接比較はできない。いずれの研究もセンチネルリンパ節生検を施行してリンパ節転移の有無でその後の生存期間がどうかという観点で検討が行われているため、センチネルリンパ節生検自体が予後にどのような影響を与えるかについての検

討はできなかった。そこで、センチネルリンパ節生検施行例における転移の有無で予後に差があるかについて検討を行った。全272例中、リンパ節腫大がなくセンチネルリンパ節生検を行った197例について、リンパ節転移がなかった症例は167例(84.8%)、リンパ節転移があった症例が30例(15.2%)であった。そのうち、原病死した症例はリンパ節転移陰性では5例(3.0%)であったのに対して、リンパ節転移陽性では6例(20.0%)であり、統計学的に有意な差があった(Chi-square test, $P<0.01$)。また、リンパ節転移数と原病死の関係を見ると、リンパ節転移の数が記載されていた6編^{61)62)64)~67)}では、リンパ節転移が1つの症例は9例中で原病死した症例はなかったのに対して、リンパ節転移が2個以上の症例では15例中6例が原病死しており、これも統計学的に有意な差であった(Chi-square test, $P<0.01$)。

以上の結果から、センチネルリンパ節生検が予後を改善するかどうかについては検証できなかったが、センチネルリンパ節生検により得られた情報がその後の予後を推定する上で重要である可能性が示された。しかし、いずれの研究も後ろ向き研究で、上皮内癌の症例が組み入れられているなど患者の背景因子も調整していないためエビデンスレベルとしては低い。したがって、現時点で画像上、临床上、所属リンパ節腫脹がない症例に対してセンチネルリンパ節生検を実施することを強く推奨することは困難と考えた。

なお、その他のアウトカムに関しては言及のある論文は皆無であったため、今回レビューは行わなかった。

解説：画像上、临床上、所属リンパ節腫脹がない症例に対して、悪性黒色腫で広く行われているセンチネルリンパ節生検を実施することについての評価を試みたが、センチネルリンパ節生検施行群と無施行群とを比較検討した前向きの試験は0件であった。本CQのために採択した論文は後ろ向き観察研究8編^{60)~67)}であり、主にセンチネルリンパ節転移の有無による予後について検討されていた。しかし、いずれも後ろ向き研究であり、本来であればセンチネルリンパ節生検の対象とならない上皮内癌やリンパ節腫大がある症例が含まれているなど患者背景のばらつきが大きいことから、これらの研究から得られるエビデンスレベルは低いと言わざるを得ない。しかし、センチネルリンパ節生検施行により得られた情報はその後の予後と関連する可能性が示されていることから、当パネルメンバーは乳房外パジェット病に対してセンチネルリンパ節生

検を行うことを弱く推奨することとした。

臨床に用いる際の注意点：今回集積した研究から得られたのはセンチネルリンパ節生検によりリンパ節転移が判明した症例の予後が不良である可能性を示すということであり、センチネルリンパ節生検により予後が改善するかどうかについては検証できていない。また、比較的広範囲に病変が及ぶ乳房外パジェット病において、トレーサーをどの部位に投与するかは検討すべき課題である。本来であれば浸潤がある部位周囲が望ましいが、全切除前はどの部位に浸潤があるかを確認することは事実上不可能である。実際には病変辺縁に投与するのか、結節があれば結節周囲に投与するのか、治療者や症例によって異なっていると考えられ、これも研究結果を読み解く際に考慮しなければならない点である。

今後の研究の可能性：センチネルリンパ節生検が広く行われている悪性黒色腫においては、センチネルリンパ節生検を行った群と経過観察群で予後に違いがあるかどうかを検証する大規模なランダム化比較試験が欧米で行われ（MSLT-I試験）、その結果では悪性黒色腫においてはセンチネルリンパ節生検を行っても予後は変わらないことが示された⁶⁸⁾。また、センチネルリンパ節生検により転移が見つかった場合に即時リンパ節郭清術を行った群と経過観察した群で予後に違いがあるかを検証した試験（MSLT-II）の結果⁶⁹⁾、センチネルリンパ節転移症例に対する即時リンパ節郭清は予後を改善しないことが示された。これらの結果を受けて、今後は悪性黒色腫ではセンチネルリンパ節転移があってもリンパ節郭清を行わずに経過観察するか、ステージによっては術後アジュバント治療を行う方向になると考えられる。しかしながら、センチネルリンパ節生検自体は術後アジュバント治療を行うかどうかの判断基準となるステージングには必要であることから、センチネルリンパ節生検の必要性に関する異論はない。真皮浸潤のある乳房外パジェット病だけを集積した301例の解析では、リンパ節転移の数が重要でありリンパ節転移1つまでであればリンパ節転移がない症例と予後に差が見られていない⁷⁰⁾。他方でリンパ節転移が2つ以上ある症例では非常に予後不良であることが示されており、今回のレビューでも転移数が2つ以上の場合の死亡率が高かった。

乳房外パジェット病におけるセンチネルリンパ節生検の臨床的な意味は大規模なランダム化比較試験が無いため不明であるが、少なくとも病変の広がりを知り、

その症例の予後を予測することができるため、乳房外パジェット病でもステージ決定という意味はあると考える。しかしながら、センチネルリンパ節生検が乳房外パジェット病の予後を改善するかどうかは不明であり、本来であればランダム化比較試験による検討が必要ではあるが、希少癌でありその様な試験は現実的ではない。今後は背景を一致させたヒストリカルコントロールを対照としてセンチネルリンパ節生検の意義について多施設前向き研究などで検証することが望ましい。

文献

- 60) Fujisawa Y, Yoshino K, Kiyohara Y, et al: The role of sentinel lymph node biopsy in the management of invasive extramammary Paget's disease: Multi-center, retrospective study of 151 patients. *J Dermatol Sci*, 2015; 79: 38-42. 10.1016/j.jdermsci.2015.03.014
- 61) Ogata D, Kiyohara Y, Yoshikawa S, Tsuchida T: Usefulness of sentinel lymph node biopsy for prognostic prediction in extramammary Paget's disease. *Eur J Dermatol*, 2016; 26: 254-259. 10.1684/ejd.2016.2744
- 62) Kusatake K, Harada Y, Mizumoto K, et al: Usefulness of sentinel lymph node biopsy for the detection of metastasis in the early stage of extramammary Paget's disease. *Eur J Dermatol*, 2015; 25: 156-161. 10.1684/ejd.2015.2534
- 63) 黒岡定浩, 並川健二郎, 堤田 新, 田中亮多, 加藤潤史, 山崎直也: 当科における過去10年の乳房外Paget病に対する治療経験. *日本皮膚科学会雑誌*, 2012; 122: 2891-2897.
- 64) 水本一生, 辻野佳雄, 新原寛之, 森田栄伸: センチネルリンパ節生検を行った乳房外Paget病の9例. *Skin Cancer*, 2009; 24: 108-111.
- 65) 神吉晴久, 池田哲哉, 高井利浩, 加茂純良, 長野 徹, 錦織千佳子: 当院で過去5年間に経験した乳房外Paget病患者の統計とセンチネルリンパ節生検適応症例の検討. *日本皮膚科学会雑誌*, 2009; 119: 3029-3036.
- 66) 吉野公二, 山崎直也, 山本明史, 並川健二郎, 吉田寿斗志: 乳房外パジェット病でのリンパ節転移およびセンチネルリンパ節生検について. *日本皮膚科学会雑誌*, 2006; 116: 1473-1477.
- 67) Hatta N, Morita R, Yamada M, et al: Sentinel lymph node biopsy in patients with extramammary Paget's disease. *Dermatol Surg* 2004; 30: 1329-1334. 10.1111/j.1524-4725.2004.30377.x
- 68) Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, et al: Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med*, 2006; 355: 1307-1317. 10.1056/NEJMoa060992
- 69) Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, et al: Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 2014; 370: 599-609. 10.1056/NEJMoa1310460
- 70) Ohara K, Fujisawa Y, Yoshino K, et al: A proposal for a TNM staging system for extramammary Paget disease: Retrospective analysis of 301 patients with invasive pri-

mary tumors, *J Dermatol Sci* 2016; 83: 234-239. 10.1016/j.jdermsci.2016.06.004

CQ2：両側鼠径リンパ節転移がある症例に対して、両側鼠径リンパ節郭清を実施すべきか？

推奨：両側鼠径リンパ節転移がある症例に対して、両側鼠径リンパ節郭清をしないことを強く推奨する

投票結果：介入しないことを弱く推奨：1/6
介入しないことを強く推奨：5/6

推奨：2D

背景・目的：従来、両側鼠径リンパ節転移はステージIVとされており、リンパ節郭清の適応ではなかった。そのため両側鼠径リンパ節郭清を施行した症例が少なく、その効果については不明である。しかし、新ステージ分類⁷¹⁾ではリンパ節転移数が2個以下であればステージIIIとなり、両側鼠径部に1個ずつリンパ節転移がある場合はリンパ節郭清の適応となる可能性がある。しかし、両側鼠径部に1個ずつ転移があることを現時点で術前に診断するのは困難であり、さらにリンパ節転移のみを摘出した場合とリンパ節郭清を行った場合の予後の影響も不明である。センチネルリンパ節生検を行った場合に non-sentinel lymphnode への転移割合が不明なため、PET 検査等での質的診断を行うことも検討する必要があるが、これについても確立された検査とは言えない。現時点で事前にリンパ節転移数を判断することが不可能であり、両側リンパ節郭清を施行するかどうかは科学的な根拠を基に適切に選択する必要がある。

科学的根拠：本CQに関連した介入研究はみられなかった。

リンパ節郭清に関する症例報告や後ろ向き観察研究で複数採択されたものは69件であった。アウトカムとして局所制御率、転移出現割合、生存期間、有害事象、生活の質を挙げたが、転移出現割合、生存期間、生活の質に関して評価可能な研究はなかった。

乳房外パジェット病に対してリンパ節郭清を施行した研究論文の中で情報が十分記載されておりレビュー対象とした論文は2編であった⁷²⁾⁷³⁾。1編は5例の鼠径リンパ節転移に対し片側鼠径リンパ節郭清が施行されており、うち4例は術中迅速病理検査で cloquet リンパ節に転移を認め、骨盤内リンパ節郭清を行っている。生存期間中央値33.4カ月とリンパ節郭清を行うことで生存期間が延長すると述べているが、うち3例は遠隔

転移を生じている⁷²⁾。もう1編は女性外陰癌42例(乳房外パジェット病14例)にStage Ib期以上で原則広範囲外陰部切除ならびに両側鼠径リンパ節郭清を施行されている。婦人科癌のステージ分類と乳房外パジェット病のステージ分類が異なっており、リンパ節転移有無に関わらず両側鼠径リンパ節郭清が行われているが、リンパ節転移数による分類がされておらず詳細は不明である⁷³⁾。近年、センチネルリンパ節生検が乳房外パジェット病で行われており、両側鼠径リンパ節に転移例に対し両側鼠径リンパ節郭清が施行された症例報告がある⁷⁴⁾⁷⁵⁾。両側鼠径リンパ節に1個ずつ転移を認め、鼠径リンパ節郭清を行ったところ、転移はセンチネルリンパ節のみで、その後病勢コントロールされている2例と、郭清を施行した結果、片側鼠径リンパ節に更に1個転移を認めたが、その後遠隔転移を生じていない。このように両側鼠径リンパ節転移に対してリンパ節郭清を行った場合のシステムティックレビューはなく、症例報告のみである。

解説：両側鼠径リンパ節転移がある症例に対して、両側鼠径リンパ節郭清を実施すべきかについて無再発生存期間や生存期間に着目した研究は、今回のスクリーニングでは検索されなかった。生存期間に関する記載や、再発の記載はあるが2例のみで、エビデンスレベルの高い研究が不足しており、強い推奨を行うことは困難である。実際、両側鼠径リンパ節郭清施行する群と経過観察の群とを比較するような研究が存在しないため、両側鼠径リンパ節郭清が生存期間に与える影響を判断するのは困難である。そのため、少数の後ろ向き観察研究のみであり、現時点で両側鼠径リンパ節郭清が局所コントロールに与える影響は不明である。しかしながら、リンパ節転移数が限定されている場合、予後に関連する可能性がある。

臨床に用いる際の注意点：メラノーマでは大規模なランダム化比較試験の結果、センチネルリンパ節陽性群でリンパ節郭清群と経過観察群と比較して予後が改善しないことが明らかとなり、リンパ節郭清は特殊な群以外では意味が無いということがコンセンサスとなっている⁷⁶⁾。一方、乳房外パジェット病における両側リンパ節郭清の臨床的な意味は大規模なランダム化比較試験が無いため不明と考える。しかしながら、リンパ節転移数が予後予測因子となっており、郭清を行うことで最終的なリンパ節転移数を判断することが可能となるが、乳房外パジェット病の予後を改善するかどうかは不明である。

今後の研究の可能性：従来、両側鼠径リンパ節転移はステージIVとされており、リンパ節郭清の適応ではなかった。そのため両側鼠径リンパ節郭清を施行した症例が少なく、その効果については不明である。しかし、新ステージ分類ではリンパ節転移数が2個以下であればステージIIIとなり、両側鼠径部に1個ずつリンパ節転移がある場合はリンパ節郭清の適応となる可能性があるが、その治療意義は不明であり、課題となる。ランダム化比較試験による検討が必要ではあるが、希少癌でありそのような試験は現実的ではなく、背景を一致させたヒストリカルコントロールを対照として両側即時リンパ節郭清の意義について多施設前向き研究などで検証することが望ましいが、両側鼠径リンパ節郭清は患者の負担が大きく、合併症も強度となるため、前向き研究は困難である。

文献

- 71) Ohara K, Fujisawa Y, Yoshino K, et al: A Proposal for a TNM Staging System for Extramammary Paget Disease: Retrospective Analysis of 301 Patients With Invasive Primary Tumors, *J Dermatol Sci*, 2016; 83: 234-239.
- 72) Koh YX, Tay TK, Xu S, Lee CM, Teo MC: A clinical series and literature review of the management of inguinal nodal metastases in patients with primary extramammary Paget disease of the scrotum, *Asian J Surg*, 2015; 38: 40-46.
- 73) 野村秀高, 阿部彰子, 山本阿紀子: 外陰癌 42 症例の臨床的検討, *日本婦人科腫瘍学会雑誌*, 2014; 32: 226-232.
- 74) Matsushita S, Hatanaka M, Katsue H, Kawai K, Kanekura: Possible effectiveness of lymph node dissection in patients with extramammary Paget's disease, *J Dermatol*, 2013; 40: 574-575.
- 75) Kabata D, Endo Y, Fujisawa A: Bilateral inguinal positive sentinel lymph node metastases of extramammary paget disease: does this clinical situation have a surgical indication? *Dermatol Surg*, 2012; 38: 1392-1394.
- 76) Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, et al: Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma, *N Engl J Med*, 2014; 370: 599-609.

CQ3：根治的切除ができない場合「Stage I II」の症例に対して手術の代替治療として何が勧められるか？

推奨：根治切除ができない stage I II の症例に対して放射線治療を行うことを推奨する

投票結果：介入を強く推奨：5/6

介入を弱く推奨：1/6

推奨：2A

推奨：根治切除ができない stage I II の症例に対し

てイミキモド外用や光力学療法を行うことを推奨する

投票結果：介入を弱く推奨：6/6

推奨：2A

背景：乳房外パジェット病は高齢者に好発するため、根治的切除ができない状況としては全身状態が悪いことの他に、通院や介護といった社会的不適応、根治手術による整容的、機能障害を理由に根治手術を患者が拒否することなどが考えられる。このCQの対象が病期I, IIを対象としており、すなわちリンパ節転移、他臓器転移を生じていない患者を想定していることから、治療の目標によって推奨される治療法は異なってくる。すなわち、より根治的切除に近い疾患制御を目標とするか、処置を要するびらん・潰瘍、または腫瘍性病変の処置の軽減を目標とするかのいずれかになる。

根治的切除ができない場合の治療方法には、姑息的切除、放射線治療、光力学的治療、イミキモド外用療法などが挙げられる。姑息的切除とは、浸潤病変の治療を徹底し、病巣辺縁の表皮内病変の残存は許容する目的で実施するものと、びらん・潰瘍または腫瘍性病変の処置の軽減を目的として実施するものとに分けられ、前者は根治を目指した治療の一部として位置づけることが可能かもしれない。すなわち、手術後にはin situ病変のみが残存していることから、術後に放射線治療や光力学的治療、イミキモド外用療法を選択することで、根治的切除に近い疾患制御が期待できる。姑息的切除を選択肢に挙げることはできない場合には、放射線治療や光力学的治療、イミキモド外用療法を選択することになる。これらの治療の中で、何が推奨される治療法であるのかが、日常診療における臨床課題として挙げられる。

科学的根拠：本CQに関連した介入研究はみられなかった。手術以外の治療に関する症例報告や後ろ向き観察研究で複数採択されたものは放射線治療が45件、イミキモド外用が45件、Photodynamic Therapy (PDT) が35件、フルオロウラシル (5-FU) 軟膏5件であった。5-FU軟膏の報告は1990年代までであり、検討には含めなかった。

アウトカムとして局所制御率、転移出現割合、生存期間、有害事象、生活の質を挙げたが、転移出現割合、生存期間、生活の質に関して評価可能な研究はなかった。放射線治療に関する観察研究のうち単施設から22例の報告があったが³⁷⁾、真皮内浸潤が12例、術後補助療法例が8例含まれていた。この研究での局所再発

率は3/22 (14%)であり、Grade3以上の副反応は認められなかった。その他の症例報告から本CQの対象に一致する40例を集計すると^{78)~93)}5~260カ月(中央値24)の経過観察期間中局所再発率は8/40(20%)、再発までの期間は9~83カ月(中央値21)であった。以上の結果から根治切除ができない乳房外パジェット病に対して放射線治療を行うことで一定の局所制御が可能であることが示唆された。

イミキモドは近年主に欧米からの使用報告が増加している。イミキモド外用に関する進行中の前向き研究が1件あるが、結果は未報告である⁹⁴⁾。最近のシステマティックレビューでは70例の女性乳房外パジェット病を集積してCRが71%、PRが16%であった⁹⁵⁾。半数以上に認容可能な局所の副反応が出現し、7%が発熱等の副反応により治療を完遂できなかった。日本からの報告例は7例あり、いずれもCRを得ており、治療期間は週3回外用で6~24週であった⁹⁶⁾⁹⁷⁾。このことから、根治切除ができない乳房外パジェット病に対してイミキモド外用療法は推奨される治療法であることが示唆された。

PDTは光毒性物質の全身投与後に局所に光線を照射する治療法であるが、日本では主に外用で行われている⁹⁸⁾。日本からの単一施設からの7例報告ではCRが2例、PRが5例という結果であった⁹⁹⁾。中国からの外用PDTの報告では7例中1例に6カ月後再発を認めていた¹⁰⁰⁾。根治性には劣るものの、副反応が治療時の疼痛と全身投与の際の光線過敏程度であり、症状の軽減という意味では根治切除ができない乳房外パジェット病に対してPDTは推奨される治療法であることが示唆された。

解説：乳房外パジェット病の治療においてランダム化比較試験は存在せず、本CQで採用された論文はいずれも症例報告と後ろ向き研究であった。これらの研究からエビデンスレベルは低いと言わざるを得ない。しかし、放射線治療に関しては比較的多数の施設で保険診療として施行可能な点を考慮し、当パネルメンバーは根治切除ができない乳房外パジェット病に対して放射線治療を行うことを強く推奨することとした。一方、イミキモドは保険承認の点、PDTは施行可能な施設が限られることを考慮し弱く推奨することとした。

その他国内で保険適用を受けている治療法は皮膚腫瘍冷凍凝固摘出術、薬物療法として5-FU軟膏およびブレオマイシン軟膏がある。5-FU軟膏およびブレオマイシン軟膏は表在性の皮膚腫瘍に効果があるが、い

れも毛包に沿って増殖する腫瘍細胞を完全に治療するためには十分に潰瘍化するまで閉鎖密封療法(ODT)を続ける必要がある。創部の出血や疼痛による苦痛を伴う。広範囲の治療は困難なことや、本治療法における有効率に関する検討はみられず、現在日本では一般的には行われていない。冷凍凝固療法も再発が多いため、進行期の緩和治療以外では行われぬ。これらの治療に関しては評価可能なエビデンスが殆どないため評価を行わなかった。

臨床に用いる際の注意点：放射線治療は一定期間の入院あるいは通院と、体位を保持する程度のADLが確保されている必要がある。また、線量や線種については概ね60 Gyを照射している報告が多いが、報告により差があるのが現状である。

イミキモドは最も文献が多く、代替療法となりえる治療法と思われるが、日本では保険適用がないため使用に際しては注意が必要である。自宅で治療が可能である点が他の治療法にない特徴である。

PDTは有効例も報告されているが、エビデンスに乏しく、限られた施設でのみ行われている。

今後の研究の可能性：根治的切除ができない「Stage I II」の乳房外パジェット病の治療に関し、姑息的切除が施行できない場合の代替療法としては、放射線療法・イミキモド外用療法・光学的治療などが選択肢として挙げられる。それぞれの代替治療に関しては、エビデンスレベルは非常に低いものの、一定の局所制御率が示されているが、再発のリスクも高く、QOLに関する検討はほとんどなされていない。希少癌であり実現は困難と思われるが、今後は多施設で前向き研究のコホート研究を行いそれぞれの治療効果を検証することが望ましい。

文献

- 77) Hata M, Omura M, Koike I, et al: Role of radiotherapy as curative treatment of extramammary Paget's disease, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011; 80: 47-54.
- 78) 森脇真一, 宮地良樹, 今村貞夫, 芝本雄太, 阿部光幸: 外陰部Paget病放射線治療法を試みた1例, *皮膚科紀要*, 1988; 83: 39-42.
- 79) Besa P, Rich TA, Delclos L, et al: Extramammary Paget's disease of the perineal skin: role of radiotherapy, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1992; 24: 73-78.
- 80) Brierley JD, Stockdale AD: Radiotherapy: an effective treatment for extramammary Paget's disease, *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 1991; 3: 3-5.
- 81) Burrows NP, Jones DH, Hudson PM, et al: Treatment of extramammary Paget's disease by radiotherapy, *The*

- British journal of dermatology*, 1995; 132: 970-972.
- 82) 田口奈緒, 房 正規, 西村隆一郎ほか: 放射線療法の奏効した外陰部 Paget 病の一例, *鐘紡記念病院誌*, 1998; 13: 75-78.
- 83) 佐藤一郎, 小野田雅仁, 竹下芳裕ほか: 放射線単独療法を行った女性の乳房外 Paget 病の 3 例, *皮膚科の臨床*, 2000; 42: 141-145.
- 84) Moreno-Arias GA, Conill C, Castells-Mas A, et al: Radiotherapy for genital extramammary Paget's disease in situ, *Dermatol Surg*, 2001; 27: 587-590.
- 85) Luk NM, Yu KH, Yeung WK, et al: Extramammary Paget's disease: outcome of radiotherapy with curative intent, *Clinical and experimental dermatology*, 2003; 28: 360-363.
- 86) 竹内章晃, 小浦場祥夫, 桑原広昌ほか: 乳房外 Paget 病の 7 例, *Skin Cancer*, 2004; 18: 346-350.
- 87) Son SH, Lee JS, Kim YS, et al: The role of radiation therapy for the extramammary paget's disease of the vulva; experience of 3 cases, *Cancer Res Treat*, 2005; 37: 365-369.
- 88) Yanagi T, Kato N, Yamane N, et al: Radiotherapy for extramammary Paget's disease: histopathological findings after radiotherapy, *Clinical and experimental dermatology*, 2007; 32: 506-508.
- 89) 加茂理英, 成瀬明子, 上奥敏司: 放射線治療を行った外陰部乳房外パジェット病の 1 例, *Skin Cancer*, 2009; 24: 35-39.
- 90) 藤田宗純, 堀内勝己, 川嶋邦裕, 吉田哲憲, 池田 光, 深澤雄一郎: 放射線治療後の局所再発に対する外科的治療で機能温存できた乳房外 Paget 病の 2 例, *Skin Cancer*, 2011; 26: 79-84.
- 91) 中村明博, 糸魚川彩, 菊池かな子, 河守次郎, 帆足俊彦: 放射線療法が奏効した乳房外 Paget 病の 1 例, *皮膚科の臨床*, 2013; 55: 1159-1162.
- 92) Itonaga T, Nakayama H, Okubo M, et al: Radiotherapy in patients with extramammary Paget's disease—our own experience and review of the literature, *Oncol Res Treat*, 2014; 37: 18-22.
- 93) Yasar B, Yasar S, Gunes P: Extramammary Paget's disease of the perianal region treated successfully with radiotherapy, *Int J Colorectal Dis*, 2015; 30: 711-712.
- 94) van der Linden M, Meeuwis K, van Hees C, et al: The Paget Trial: A Multicenter, Observational Cohort Intervention Study for the Clinical Efficacy, Safety, and Immunological Response of Topical 5% Imiquimod Cream for Vulvar Paget Disease, *JMIR Res Protoc*, 2017; 6: e178.
- 95) Dogan A, Hilal Z, Krentel H, et al: Paget's Disease of the Vulva Treated with Imiquimod: Case Report and Systematic Review of the Literature, *Gynecol Obstet Invest*, 2017; 82: 1-7.
- 96) 龍神 操, 伊東可寛, 五味博子, 山崎一人, 石田康生, 早川和人: イミキモドクリーム外用が有効であった乳房外 Paget 病の 1 例, *臨床皮膚科*, 2016; 70: 525-529.
- 97) 角田加奈子, 馬場由香, 赤坂俊英: 5% イミキモドクリーム外用が奏効した乳房外 Paget 病の 1 例, *臨床皮膚科*, 2015; 69: 939-943.
- 98) 松本義也, 中瀬古裕乃, 小林美幸, 近藤千晴, 三笠聖美, 玉田康彦: 【皮膚疾患治療のポイント】皮膚科領域における PDT の治療成績, *臨床皮膚科*, 2003; 57: 139-143.
- 99) 福田知雄, 浅野祐介: 乳房外パジェット病に対する 5-aminolevulinic acid 外用 photodynamic therapy の効果, *日本皮膚科学会雑誌*, 2010; 120: 207-217.
- 100) Gao Y, Zhang XC, Wang WS, et al: Efficacy and safety of topical ALA-PDT in the treatment of EMPD, *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2015; 12: 92-97.

QC4: 根治的切除不能「Stage IIIb」または遠隔転移を有する症例に対して選択すべき化学療法は何か

推奨: 根治的切除不能「Stage IIIb」または遠隔転移を有する症例に対してドセタキセルを用いた化学療法を行うことを推奨する

投票結果: 介入を強く推奨: 1/6

介入を弱く推奨: 5/6

推奨: 2B

推奨: 根治的切除不能「Stage IIIb」または遠隔転移を有する症例に対して low-dose FP (5-FU+シスプラチン) 療法を行うことを推奨する

投票結果: 介入を弱く推奨: 5/6

介入しないことを弱く推奨: 1/6

推奨: 2C

背景・目的: 根治的切除が適応とならないリンパ節転移, またはすでに遠隔転移を生じた進行期の乳房外パジェット病に対して有効な治療法は確立していない。そのため各施設において経験的にさまざまな治療が選択されているという現状がある。根治的切除不能または遠隔転移を有する症例に対して化学療法を施行することにより予後が改善するかは不明であるが, 現場の医師や患者の混乱を招かぬよう, 一定の方向づけが求められる。

浸潤性乳房外パジェット病の転移の多くはリンパ行性に始まり, 片側から両側鼠径リンパ節, さらに血行性へと進行していく。両側に複数の鼠径リンパ節転移を伴う外陰部乳房外パジェット病の予後は極めて悪く, 両側に 1 個ずつなど根治可能と考えられる場合を除き, 両鼠径の根治的郭清を含む外科的根治術は通常推奨されない。また, 遠隔転移を生じた外陰部乳房外パジェット病の予後は極めて悪いことが知られている。これらの進行期乳房外パジェット病に対し, 有効な化学療法は確立しておらず, 施設毎に異なるレジメンが選択されている状況である。このような症例に対

し、科学的な根拠を基に適切なレジメンを選択する必要がある。

科学的根拠：遠隔転移を生じた進行期乳房外パジェット病に対して様々な化学療法が報告されているが、ほとんどがCRあるいはPRが得られたという症例報告である。したがって、それらの化学療法の有効性が十分確立しているとは言い難い。単剤ではエトポシド (etoposide)、ドセタキセル (docetaxel)^{101)~103)}など、併用ではlow-dose FP (5-FU+シスプラチン)¹⁰⁴⁾¹⁰⁵⁾、5-FU+マイトマイシンC、カルボプラチン+5-FU+ロイコボリン、エピルビシン+マイトマイシンC+ビンクリスチン+カルボプラチン or シスプラチン+5-FU¹⁰⁶⁾¹⁰⁷⁾などの組み合わせがある。

根治的切除が適応とならないリンパ節転移、またはすでに遠隔転移を生じた進行期の乳房外パジェット病に対してドセタキセルを用いた報告の中で、レビュー対象とした論文は2編であった¹⁰¹⁾¹⁰²⁾。しかしながら、いずれの論文もドセタキセル投与群と経過観察群との直接比較ではなく、ドセタキセル投与群のみを検討した比較的小規模なケースシリーズであった。そのうち1編は根治的切除が適応とならないリンパ節転移が14症例、遠隔転移が8症例で、総症例数22症例を検討した論文である¹⁰¹⁾。リンパ節転移群において、無増悪生存期間11.6カ月、全生存期間20.7カ月、遠隔転移群において、無増悪生存期間3.7カ月、全生存期間20.2カ月であった。全症例においては、無増悪生存期間9.0カ月、全生存期間20.6カ月であった。有害事象では骨髄抑制が最多であったが、G-CSF投与にてマネジメント可能であり、輸血や治療中止に至った症例は皆無であった。もう1編は根治的切除が適応とならないリンパ節転移が8症例、遠隔転移が5症例で、総症例数13症例を検討した論文である¹⁰²⁾。効果評価可能12症例において、無増悪生存期間7.1カ月、全生存期間16.6カ月であった。また、Kaplan-Meier法による1年生存率は75%であった。有害事象では骨髄抑制が最多であったが、G-CSF投与にてマネジメント可能であり、治療関連死は皆無であった。

根治的切除が適応とならないリンパ節転移、またはすでに遠隔転移を生じた進行期の乳房外パジェット病に対してlow-dose FP療法を用いた報告の中で、レビュー対象とした論文は1編であった¹⁰⁴⁾。この論文もlow-dose FP投与群と経過観察群との直接比較ではなく、進行期乳房外パジェット病に対してlow-dose FP療法を施行した18文献22症例の効果を解析した論文

レビューである¹⁰⁴⁾。結果は、CR1例、PR12例、SD6例、PD3例であった。全生存期間中央値は、全体では12カ月、CRおよびPR症例では13カ月、SD症例では11カ月であった。有害事象では骨髄抑制、胃腸障害が多かったが、grade 1か2であった。2例のみgrade 3の骨髄抑制を呈したが、マネジメント可能であった。

以上の結果から、いずれの研究も後ろ向き研究であったため、化学療法群が経過観察群よりも予後を改善するという直接的な検証はできなかった。しかしながら、根治的切除が適応とならないリンパ節転移、またはすでに遠隔転移を生じた進行期の乳房外パジェット病を無治療で経過観察した場合、より短期間の生存しか望めないというのがエキスパートオピニオンである。エビデンスレベルとしては低いものの、根治的切除不能「Stage IIIb」または遠隔転移を有する症例に対して、ドセタキセル療法あるいはlow-dose FP (5-FU+シスプラチン)療法を行うことを弱く推奨することとした。

解説：根治的切除が適応とならないリンパ節転移、またはすでに遠隔転移を生じた進行期乳房外パジェット病に対して、各施設において治療法が統一されていない現状を鑑み、有効な化学療法の評価を試みた。当パネルメンバーでは、ドセタキセルを用いた化学療法、およびlow-dose FP療法の評価を試みた。本CQのために採択した論文は後ろ向き観察研究7編^{101)~107)}であり、主にセンチネルリンパ節転移の有無による予後について検討されていた。しかし、いずれも少数例の後ろ向き研究であり、化学療法施行群と無施行群とを比較検討した前向き試験は皆無であった。ドセタキセルを用いた化学療法については3編^{101)~103)}、low-dose FP療法については2編¹⁰⁴⁾¹⁰⁵⁾であった。これらの研究から得られるエビデンスレベルは低いと言わざるを得ないが、進行期乳房外パジェット病の無治療での経過観察は極めて予後不良であることが知られていることから、当パネルメンバーは乳房外パジェット病に対して化学療法を施行することを弱く推奨することとした。

臨床に用いる際の注意点：根治的切除が適応とならないリンパ節転移、またはすでに遠隔転移を生じた進行期乳房外パジェット病に対する化学療法により予後が改善するかどうかについて、今回集積した研究からは十分に検証できていない。しかしながら、現状では各施設において経験的にさまざまな治療が選択されており、それらの治療法との優劣を担保するものではない。現場の医師や患者が混乱しないよう、一定の方向

づけを示したものであることを留意すべきである。また、使用される薬剤は乳房外パジェット病に対し保険適応がないことも留意しなければならない。

今後の研究の可能性：根治的切除が適応とならないリンパ節転移、またはすでに遠隔転移を生じた進行期乳房外パジェット病に対して、化学療法群と経過観察群で予後に違いがあるかどうかを検証する大規模なランダム化比較試験が欧米で行われているかどうかは不明である。本邦では進行期乳房外パジェット病における化学療法の臨床的意義は大規模なランダム化比較試験が皆無であるため不明であるが、進行期乳房外パジェット病の無治療での経過観察は極めて予後不良であることが知られているため、何らかの化学療法が必要であると考えられる。しかしながら、ドセタキセルを用いた化学療法や low-dose FP 療法が進行期乳房外パジェット病の予後を改善するかどうかは不明であり、本来であればランダム化比較試験による検討が必要ではあるが、希少癌でありその様な試験は現実的ではない。今後は背景を一致させたヒストリカルコントロールを対照として化学療法の意義について多施設前向き研究などで検証することが望ましい。

文献

- 101) Kato M, Yoshino K, Maeda T, et al: Single-agent taxane is useful in palliative chemotherapy for extramammary Paget disease: a case series, *Br J Dermatol*, 2019; 10.1111/bjd.17922
- 102) Yoshino K, Fujisawa Y, Kiyohara Y, et al: Usefulness of docetaxel as first-line chemotherapy for metastatic extramammary Paget's disease, *J Dermatol*, 2016; 42: 633-637.
- 103) Fujisawa Y, Umabayashi Y, Otsuka F: Metastatic extramammary Paget's disease successfully controlled with tumour dormancy therapy using docetaxel, *Br J Dermatol*, 2006; 154: 375-376.
- 104) Tokuda Y, Arakura F, Uhara H: Combination chemotherapy of low-dose 5-fluorouracil and cisplatin for advanced extramammary Paget's disease, *Int J Clin Oncol*, 2015; 20: 194-197.
- 105) Kariya K, Tsuji T, Schwartz RA: Trial of low-dose 5-fluorouracil/cisplatin therapy for advanced extramammary Paget's disease, *Dermatol Surg*, 2004; 30: 341-344.
- 106) Oashi K, Tsutsumida A, Namikawa K, et al: Combination chemotherapy for metastatic extramammary Paget disease, *Br J Dermatol*, 2014; 170: 1354-1357.
- 107) Mochitomi Y, Sakamoto R, Gushi A, et al: Extramammary Paget's disease/carcinoma successfully treated with a combination chemotherapy: report of two cases, *J Dermatol*, 2005; 32: 632-637.