



その湿疹、放置して大丈夫ですか？

～乳房外パジェット病のリンパ節転移と末梢血好中球／リンパ球比～

名古屋大学医学部附属病院皮膚科の江畑 葵（えばた あおい）専攻医、滝 奉樹（たき ともき）病院助教、森 章一郎（もり しょういちろう）医員、秋山 真志（あきやま まさし）教授らの研究グループは、乳房外パジェット病^{*1}の患者において、術前の末梢血好中球／リンパ球比^{*2}がリンパ節転移の予測因子になりうることを明らかにしました。

乳房外パジェット病は、陰部や脇などにできるがんの一種です。初期に発見されれば、他の臓器に転移は少なく、予後も良好です。しかし、リンパ節や他の臓器に転移をきたした進行例は、一転して予後が悪くなってしまいます。この両者を区別するのに有用な検査の一つとしてセンチネルリンパ節生検^{*3}があります。センチネルリンパ節生検は顕微鏡レベルで腫瘍の転移の有無を判断するのに有用な検査である反面、特殊な画像検査でリンパ節を探し、メスで切除して調べる検査であるため、患者さんの負担が増えてしまいます。また、初期の乳房外パジェット病ではリンパ節転移はほとんどの場合認められず、そのような患者さんにセンチネルリンパ節生検を行うことは、不必要に患者さんの体にメスを入れることになり、どの患者さんに対してセンチネルリンパ節生検を行うべきかどうかは、判断に悩むところでした。

本研究では、2003年3月から2020年3月の間に名大病院でセンチネルリンパ節生検を行った乳房外パジェット病患者さん137名についてデータを集めて解析を行いました。その結果、術前の血液検査の項目の一つである末梢血好中球／リンパ球比が3より大きい場合、センチネルリンパ節生検で転移を認めることが多いことを明らかにしました。

ごく一般的な血液検査で得られる末梢血好中球／リンパ球比が、乳房外パジェット病のどの患者にセンチネルリンパ節生検を行うべきかを判断する一つの指標となることを示した、今回の研究成果は、今後の乳房外パジェット病の治療方針決定に大きく寄与することが期待されます。

本研究成果は、令和3年1月19日付（米国時間）に、米国の医学雑誌「Journal of the American Academy of Dermatology」のオンライン版に掲載されました。

ポイント

- 乳房外パジェット病は高齢者に多い悪性腫瘍であり、リンパ節転移を認めた場合は予後不良である。
- センチネルリンパ節生検が2020年より保険適応となった。
- 解析の結果から、術前の血液検査における好中球／リンパ球比が3より大きいことがセンチネルリンパ節転移と有意に関係していることがわかった。
- 術前の末梢血好中球／リンパ球比が、その患者さんにセンチネルリンパ節生検が必要かの判断材料になる可能性がある。

1. 背景

乳房外パジェット病（図）は陰部や脇などにできるがんの一種で高齢者に多く、進行は比較的遅いと言われていません。早期に発見されれば小さな手術で済み、予後も良いです。しかし、初期の段階では病変は赤いのみで盛り上がりがなく平坦であり、一見すると湿疹と見間違ふこともあるため長年放置される例も少なくありません。病気の発見が遅れて、リンパ節や他の臓器に転移してしまうと、非常に予後が悪いことが知られています。よって、乳房外パジェット病と診断されたときには転移の有無を正確に知ることがとても重要です。



図 右鼠径部の乳房外パジェット病

2020年より、CTなどの画像検査で明らかな転移のない乳房外パジェット病に対して、新たにセンチネルリンパ節生検が保険適応となりました。センチネルリンパ節とは悪性腫瘍の病巣から流れ出たリンパ液が最初に行き着くリンパ節であり、リンパ節転移が最初にかかる可能性が高い部位です。放射線元素や色素の入った注射などいくつかの方法を組み合わせることでリンパ液の流れを追い、センチネルリンパ節を同定し、それを摘出して検査することで転移の有無を調べます。画像による検索では見つけられないリンパ節の転移も見つけることができるので非常に有用な方法です。ただ、センチネルリンパ節生検を行うためには全身麻酔が必要なことが多く、乳房外パジェット病は高齢の患者さんに多いため体に負担となります。

また、初期の乳房外パジェット病ではリンパ節転移はほとんど認められず、そのような患者さんにセンチネルリンパ節生検を行うことは、不必要に患者の体にメスを入れることとなります。これまで、乳房外パジェット病のどの患者さんに対して、センチネルリンパ節生検を行った方がいいかは判断に悩むところでした。

そこで、本研究では、どのような乳病外パジェット病の患者さんにセンチネルリンパ節生検を行えばよいかを、判断するための指標を見つけるため、名古屋大学医学部附属病院の過去の乳房外パジェット病患者さんのデータを集め、解析しました。

2. 研究成果

今回の研究では2003年3月から2020年3月の間に名大病院でセンチネルリンパ節生検を行った乳房外パジェット病の患者さん137名を対象としました。診療録を用いてそれぞれの患者さんの背景（年齢、性別、腫瘍の部位）、手術前の血液検査の結果（白血球数、好中球／リンパ球比、LDH、フィブリノーゲン、CEA^{※4}）やセンチネルリンパ節生検の結果などのデータを収集しました。センチネルリンパ節転移陽性（リンパ節転移あり）のグループと陰性（リンパ節転移なし）のグループに分けてそれぞれのデータを単変量解析したところ、好中球／リンパ球比で有意な差が認められました。

次に、ROC曲線^{※5}を用いて好中球／リンパ球比の適切なカットオフ値^{※6}を3と定め、137名の患者さんを好中球／リンパ球比が3以下のグループと3より大きいグループに分けて単変量解析^{※7}を行うと、やはり好中球／リンパ球比が3より大きいグループの方が有意にセンチネルリンパ節転移陽性の患者さんが多いことがわかりました。

次に、今までの報告で乳房外パジェット病の予後と関係があると言われている因子（年齢、性別、発症部位、術前の生検検体での腫瘍の浸潤度）と好中球／リンパ球比が3より大きいことを含めて多変量解析^{※8}を行いました。するとやはり、好中球／リンパ球比が3より大きいことが、他の因子と比較しても有意にセンチネルリンパ節転移陽性と関与していることがわかりました。このことから、手術の前の採血で好中球／リンパ球比が3より大きい場合はセンチネルリンパ節転移の可能性が高まるため、センチネルリンパ節生検を行うことが望ましいことがわかりました。

3. 今後の展開

ごく一般的な血液検査から得ることができる好中球／リンパ球比が、乳房外パジェット病のどの患者さんにセンチネルリンパ節生検を行うべきかを判断する一つの指標となり、今後の乳房外パジェット病の治療方針決定に大きく寄与することが期待されます。

今後はより多くの患者さんで、長期の観察データを集めて解析し、末梢血好中球／リンパ球比と無病生存率^{※9}や無増悪生存率^{※10}、全生存率^{※11}、治療反応性との関係性を評価したいと考えています。

4. 用語説明

※1 乳房外パジェット病

陰部や脇などにできる皮膚がんの一種で、高齢者に多く、進行は遅い。

※2 センチネルリンパ節生検

センチネルリンパ節とは、がん病巣から流れ出たリンパ液が最初に行き着くリンパ節であり、転移が最初に起こる可能性が高い部位。センチネルリンパ節生検は、センチネルリンパ節を見つけ出して摘出し、顕微鏡レベルで腫瘍細胞が転移していないかを調べる検査。

※3 末梢血好中球／リンパ球比

一般的な血液検査の項目である末梢血中の好中球数をリンパ球数で割った値。

※4 CEA

血液検査の項目の一つであり、様々ながんの存在を示唆する腫瘍マーカーの一つ。

※5 ROC 曲線

受信者動作特性曲線。スクリーニング検査等の精度の評価等に用いられる。

※6 カットオフ値

病態を識別するための検査や測定において、基準範囲を定めるときにその範囲を区切る値。

※7 単変量解析

目的変数に関係する因子が1つの場合の解析手法。

※8 多変量解析

複数の変数に関するデータをもとに、変数間の関連を分析する統計的手法。

※9 無病生存率

治療後、ある一定期間再発や他の病気がなく生存した患者割合が全体の何割であったかを示す指標

※10 無増悪生存率

治療後、ある一定期間がんが進行せず安定した状態である患者割合が全体の何割であったかを示す指標

※11 全生存率

治療後、ある一定の期間が経過した後に生存している患者割合が全体の何割であったかを示す指標

5. 発表雑誌

掲雑誌名 : Journal of the American Academy of Dermatology

論文タイトル : Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of lymph node metastasis in extramammary Paget's disease: A retrospective study

著者 : Aoi Ebata, Tomoki Taki, Shoichiro Mori, Yoshie Murakami, Toru Urata, Mao Okumura, Honami Akanabe, Satoko Imai, Kenji Yokota and Masashi Akiyama

所属 : Department of Dermatology, Nagoya University Graduate School of Medicine

DOI : <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.12.087>

English ver.

https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Ame_Aca_Derm_210120en.pdf