

ラジオNIKKEI ■放送 毎週木曜日 21:00~21:15

# マルホ皮膚科セミナー

2012年11月15日放送

「第111回日本皮膚科学会総会② 教育講演 7-1

本邦皮膚リンパ腫の疫学」

岡山大学大学院 皮膚科

助教 濱田 利久

## はじめに

皮膚リンパ腫は皮膚科疾患の中でも非常にまれな疾患群ですが診断から治療に至るまで皮膚科医が中心にかかわってゆくことが必要な疾患群であることに間違いはありません。日本皮膚科学会認定皮膚科専門医の研修目標および研修内容にもこの分野の診断治療を皮膚科医師がおこなえるように研修することが独立した項目で取り上げられています。この分野は疾患単位が多く煩雑でかつ病名やカテゴリーの変更も頻繁で診療を進めるうえでも常に最新のバージョンを念頭にしておく必要があります。また、欧米の大規模なレジストリより疫学データが蓄積され広く利用されていますが、わが国でも2007年より日本皮膚科学会と日本皮膚悪性腫瘍学会の共同事業という形式で倫理委員会での承認を経て、「皮膚リンパ腫全国症例数調査」が開始され、Population-baseではありませんが本格的に全国規模での疫学データが毎年集積できる体制を作ってきました。各施設の先生方のご協力により、2007年からの5年間で実に1,942症例登録され、欧米の調査と比較しても遜色ない規模でのデータ集積が行えるようになってきました。今回、そのデータの概要を紹介し菌状息肉症/セザリー症候群につきましては病期分類別の頻度と初期治療について検討を加えました。

対象および方法について述べます。症例登録の方法ですが、毎年1月に全国約600の皮膚科研修施設に直接郵送で調査依頼をしています。各施設で前年1年間の新規皮膚リンパ腫症例を登録していただくよう依頼し、当初は百数十施設でしたが一昨年以降は200を超えるご施設より電子メールで参加承諾の回答をいただくことができています。本調査の認知度も高まっているものと考えています。これらの施設に対して再度、記入用のファイルを添付した電子メールを送付し、各施設で前年1年間の新規皮膚リンパ腫

症例を記入していただいた後、返送していただきこれを集計しています。登録する項目は診断年・月、年齢、性別、診断名、病期、治療、合併症、紹介元および紹介先で、事務局では個人との連結が不可能な形式でのデータ収集としています。年度ごとの症例数ですが2007年は356症例、2008年は366症例、2009年は441症例、2010年は381症例、2011年は398症例が登録され、5年間で2,000例近くに達しました。

結果について述べます。

## 1.皮膚リンパ腫の全体像

まず、皮膚リンパ腫の全体像ですが、5年間で1,942症例が登録されました。0歳から100歳で、平均値は63.8歳、中央値は66.0歳、男女比は1.3で、年度ごとの変動は大きくなく、男性にやや多くなっています。T/NK細胞リンパ腫(Mature T- and NK-cell neoplasms)が78.9%、B細胞リンパ腫(Mature B-cell neoplasms)が18.4%、芽球形質細胞様樹状細胞腫瘍(Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm)が1.2%で、この構成比率も大きな変化はみられません。個別の疾患では、頻度の高い順に菌状息肉症/セザリー症候群40.6%、成人T細胞白血病・リンパ腫(ATLL)15.1%、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫11.0%、原発性皮膚未分化大細胞リンパ腫5.4%、末梢性T細胞リンパ腫、非特定5.4%などとなっています。本邦ではATLLが欧米に比べて高頻度にみられますが、一番発症頻度の高い菌状息肉症/セザリー症候群については欧米からの報告と大きな差はありません。

結果1. 全国症例数調査 5年間のまとめ (全症例)

	No. Cases	Incidence rate	Age (y)			M/F
			Range	Mean	Median	
(皮膚) T細胞・NK細胞リンパ腫						
菌状息肉症/セザリー症候群	788	40.6%	13-95	61.0	63.0	1.4
菌状息肉症	754	38.8%	13-95	60.7	62.0	1.4
セザリー症候群	34	1.8%	37-89	67.8	68.5	3.9
成人T細胞白血病・リンパ腫	294	15.1%	19-93	67.6	68.0	1.3
原発性皮膚CD30陽性リンパ増殖症	167	8.6%	6-97	59.4	64.0	1.4
原発性皮膚未分化大細胞リンパ腫	104	5.4%	12-97	63.4	69.0	1.7
リンパ腫様丘疹症	53	2.7%	6-84	51.4	55.0	0.9
末梢性T細胞リンパ腫、非特定	104	5.4%	5-100	65.0	68.0	1.1
原発性皮膚γδT細胞リンパ腫	5	0.3%	16-78	49.6	44.0	0.7
原発性皮膚CD4陽性小・中細胞型T細胞リンパ腫 <sup>§</sup>	25	1.3%	14-90	61.5	65.0	0.8
原発性皮膚CD8陽性進行性表皮向性細胞傷害性T細胞リンパ腫 <sup>§</sup>	6	0.3%	6-93	54.2	54.5	0.2
皮下脂肪織炎様T細胞リンパ腫	34	1.8%	17-81	54.5	55.0	0.5
節外性NK/T細胞リンパ腫、鼻型	35	1.8%	31-94	65.6	66.0	0.6
免疫芽球形T細胞性リンパ腫	27	1.4%	28-92	65.6	68.0	0.9
ALK陰性未分化大細胞リンパ腫	17	0.9%	32-92	68.4	67.0	1.4
ALK陽性未分化大細胞リンパ腫	4	0.2%	28-73	51.5	52.5	3
(皮膚) B細胞リンパ腫						
原発性皮膚濾胞中心リンパ腫	37	1.9%	26-88	67.1	66.0	2.1
粘膜関連リンパ組織の節外性辺縁帯リンパ腫	70	3.6%	20-94	62.5	63.0	1.1
(Primary cutaneous) MALT lymphoma	66	3.4%	20-94	62.8	63.0	1.2
びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、非特定	213	11.0%	0.3-97	72.0	76.0	0.9
原発性皮膚びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、下肢型	64	3.3%	7-91	72.8	76.5	0.7
血管内大細胞型B細胞リンパ腫	18	0.9%	53-83	68.8	70.0	2.0
濾胞性リンパ腫	16	0.8%	24-87	65.2	64.0	1.3
芽球形質細胞様樹状細胞腫瘍	25	1.3%	34-86	74.7	78.0	5.3

§: 暫定病名

## 2.原発性皮膚リンパ腫 (注:皮膚科でよく取り扱う疾患群含む)

次に原発性皮膚リンパ腫について述べますが、本論に入る前にここで取り扱う疾患の範囲について簡単に説明させていただきます。まず、「原発性皮膚」リンパ腫の定義ですが、「診断時に皮膚以外の病変をみとめない」リンパ腫という定義があります。しかしすべての「原発性皮膚」リンパ腫が疾患単位としてみとめられているわけではありません。疾患単位につきましては2008年改訂のWHO分類(第4版)に準拠しますが2005年のWHO-EORTC分類で取り上げられた皮膚リンパ腫のカテゴリーも援用して皮膚病変が主病変あるいは診療上重要な、「血管内大細胞型B細胞リンパ腫」や、成人T細胞白血病・リンパ腫で、皮膚病変が主症状のくすぶり型や慢性型についても、このカテ

ゴリーで取り扱い、データ収集と解析をおこなっています。また「節外性」辺縁帯リンパ腫（いわゆる MALT リンパ腫）についても「原発性皮膚」リンパ腫のカテゴリーで取り扱い、データ収集しています。

この方法で症例を抽出しますと 1,565 症例が「原発性」皮膚リンパ腫および皮膚との親和性の高いリンパ腫群の症例でした。皮膚 T 細胞/NK 細胞リンパ腫が 85.2%，皮膚 B 細胞リンパ腫が 14.8% でした。従来からの報告から、皮膚リンパ腫はリンパ腫全体に比べると T/NK 細胞

リンパ腫の割合が高いのが特徴ですが、本邦では T/NK 細胞リンパ腫の割合がさらに高く、B 細胞リンパ腫の割合が低いことが明らかになっています。疾患別では菌状息肉症・セザリー症候群が 50.4% とおよそ半数を占めて最多です。続いて、ATLL 7.4%，原発性皮膚未分化大細胞リンパ腫 6.6%，皮下脂肪織炎様 T 細胞リンパ腫 1.2%，欧米にはまれで本邦や韓国に好発する節外性 NK/T 細胞リンパ腫、鼻型は 1.2% でした。B 細胞系では、原発性皮膚濾胞中心リンパ腫と節外性 MALT リンパ腫がそれぞれ 2.4%，4.2% と欧米に比べてかなり頻度が低くなっているのが特徴的です。原発性皮膚びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、下肢型は 4.1%，血管内大細胞型リンパ腫は 1.2% でした。わが国では ATLL と節外性 NK/T 細胞リンパ腫、鼻型の発症頻度が高いために欧米に比べて NK/T 細胞リンパ腫の頻度が高くなる一因と考えられます。

## 結果2. 原発性皮膚リンパ腫および皮膚リンパ腫（米国との比較）

日本 (2007-2011: 1,565 症例) vs 米国/ SEER (2001-2005: 3,884 症例)

	No.	Rate	Age (y)			SEER16 # 2001-2005	
			Range	Mean	Median	No.	Rate
皮膚T細胞・NK細胞リンパ腫	1333	85.2%			-	2762	72%
菌状息肉症/セザリー症候群	788	50.4%	13-95	61.0	63.0		
菌状息肉症	754	48.2%	13-95	60.7	62.0	1487	39%
セザリー症候群	34	2.2%	37-89	67.8	68.5	33	1%
成人T細胞白血病・リンパ腫（皮膚病変が主な症例）	116	7.4%	33-91	68.4	70.0	2	<1%
原発性皮膚CD30陽性リンパ増殖症	167	10.7%	6-97	59.4	64.0	396	10%
末梢性T細胞リンパ腫、非特定	54	3.5%	5-91	60.5	65.0	809	21%
原発性皮膚γδT細胞リンパ腫	1	0.1%	78	-	-		
原発性皮膚CD4陽性小・中細胞型T細胞リンパ腫*	19	1.2%	14-93	60.8	62.0		
原発性皮膚CD8陽性進行性表皮向性細胞傷害性T細胞リンパ腫*	6	0.4%	6-93	54.2	54.5		
皮下脂肪織炎様T細胞リンパ腫	19	1.2%	17-76	53.1	55.0	23	1%
節外性NK/T細胞リンパ腫、鼻型	18	1.2%	38-82	64.7	65.0	12	<1%
皮膚B細胞リンパ腫	232	14.8%			-	1048	28%
原発性皮膚濾胞中心リンパ腫	37	2.4%	26-88	65.3	68.5	331	9%
(原発性皮膚) MALT lymphoma	66	4.2%	20-94	57.1	55.5	274	7%
原発性皮膚びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、下肢型	64	4.1%	48-90	74.8	77.0	101	3%
血管内大細胞型B細胞リンパ腫	18	1.2%	53-77	63.8	62.0		
<b>Total</b>	<b>1565</b>	<b>100.0%</b>				<b>3816</b>	<b>100%</b>

注: 文献1より改変

### 3. 菌状息肉症/セザリー症候群の病期分類別頻度

次に、菌状息肉症/セザリー症候群の病期分類別の発症頻度について述べます。5年間で菌状息肉症/セザリー症候群 788 症例が登録され、年齢分布は 13 歳から 95 歳、平均値 61.0 歳、中央値 63.0 歳、男女比は 1.4 と男性にやや多くなっています。またセザリー症候群は 4.3% で、英国の単一施設からのデータと比較すると本邦では発症年齢がやや高くセザリー症候群の割合がやや低い傾向にありました。バリエーションでは毛包向性菌状息肉症が 4.9% で、パジェット様細網症 1.0%、肉芽腫様弛緩皮膚 0.3% と後 2 者は非常に稀です。病期分類別頻度では 73.1% が病期 II A までの「早期」菌状息肉症でした。生命予後が不良になり進行率も上昇する病期 II B は 11.3%、セザリー症候群を含む病期 IV は 7.6% で、病期別頻度は英国からのデータと類似していました。



結果3. 菌状息肉症/セザリー症候群（全症例）

	日本 (2007-2011)	英国 (1980-2009)
<b>合計</b>	<b>788</b>	<b>1,502</b>
男性	465 (59.0%)	933 (62.1%)
女性	323 (41.0%)	569 (37.9%)
男女比	1.4	1.6
<b>年齢</b>	<b>13-95</b>	<b>10-89</b>
平均値	61.0	-
中央値	63	54
菌状息肉症	754 (95.7%)	1,398 (93.1%)
セザリー症候群	34 (4.3%)	104 (6.9%)
<b>バリエーション</b>		
毛包向性菌状息肉症	39 (4.9%)	189 (12.6%)
バジレット様細菌症	8 (1.0%)	-
肉芽腫様弛緩皮膚	2 (0.3%)	-

Agar NS, et al. JCO 2010

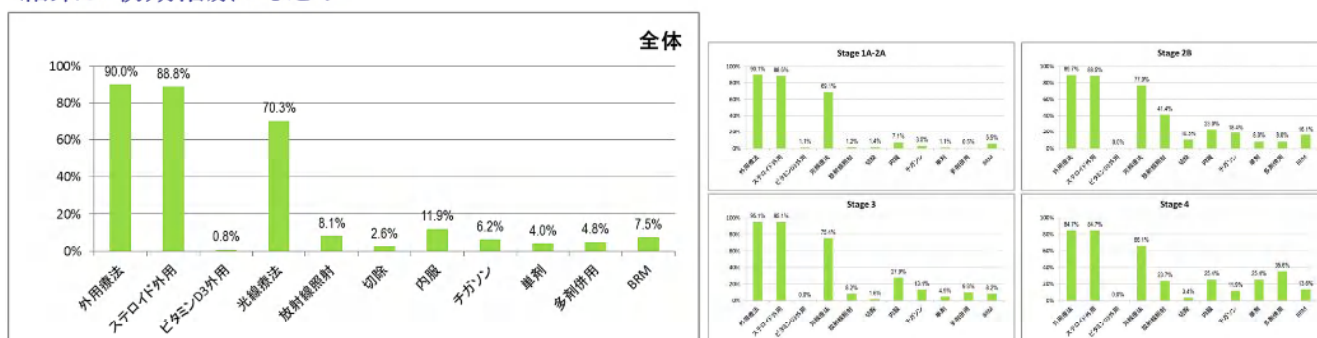
結果4. 病期別発症頻度

	日本 (2007-2011)	英国 (1980-2009)
<b>臨床病期</b>		
<b>IA</b>	223 (29.0%)	438 (29.2%)
<b>IB</b>	294 (38.2%)	583 (38.8%)
<b>IIA</b>	46 (6.0%)	40 (2.7%)
<b>IIB</b>	87 (11.3%)	167 (11.1%)
<b>IIIA</b>	54 (7.0%)	100 (6.7%)
<b>IIIB</b>	7 (0.9%)	56 (3.7%)
<b>IVA1</b>	16 (2.1%)	67 (4.5%)
<b>IVA2</b>	28 (3.6%)	37 (2.5%)
<b>IVB</b>	15 (1.9%)	14 (0.9%)
<b>IA - IIA</b>	<b>563 (73.1%)</b>	<b>1,061 (70.6%)</b>

Agar NS, et al. JCO 2010

最後に選択された初期治療について解説します。病期 I A- II A の早期菌状息肉症では、ステロイド外用や光線療法がおもに選択されており、それぞれ 88.8%と 70.3%の症例に施行されていました。腫瘍を形成する病期 II B では、41.4%の症例に放射線療法が施行されていましたがステロイド外用や光線療法も早期菌状息肉症（病期 I A- II A）と同様に頻用されていました。紅皮症型菌状息肉症（T4）の病期 III は本邦で使用可能な治療法が限定されていることもあってステロイド外用と光線療法がメインに選択され、それぞれ 95.1%と 75.4%の症例に施行されていました。病期 IV では、単剤および多剤併用化学療法が 25.4%と 35.6%の症例に施行されていましたが、ステロイド外用や光線療法に加えて、放射線療法も施行されており、集学的な治療が試みられている様子が見えます。

結果5. 初期治療のまとめ



おわりに

以上、2007年に開始しました「皮膚リンパ腫全国症例数調査」の結果から、わが国における皮膚リンパ腫の現状について概説しました。本調査研究は、学会員の皆様のご協力によって充実したデータ収集が毎年行える体制となり大変感謝しています。また、開始より5年間で2,000例に迫る症例が登録されたことは特筆すべきことで、ここで得られた調査結

果は非常に価値が高いものと自負しています。今後ともこの調査は継続してゆく予定で、システムの不具合を改善しつつ、より精度の高いデータが得られるよう目指してゆきたいと思えます。学会員の皆様には是非この調査研究の趣旨をご理解いただき、今後とも毎年の調査にご協力いただけますようお願いいたします。

#### 文献

1. Willemze R, Jaffe ES, Cerroni L, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*. 2005; 105: 3768-3785.
2. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Ed. Swerdlow, SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW. IARC Press, Lyon, 2008.
3. 皮膚リンパ腫全国疫学調査資料 : <http://www.okayama-hihuka.jp/pdf/kekka2011.pdf>
4. Bradford PT, Devesa SS, Anderson WF, Toro JR. Cutaneous lymphoma incidence patterns in the United States: a population-based study of 3884 cases. *Blood*. 2009; 113: 5064-5073.
5. 菅谷誠, 河井一浩, 大塚幹夫, ら. 皮膚リンパ腫診療ガイドライン 2011 年改訂版. *日皮会誌* 2012; 122: 1513-1531.
6. Agar NS, Wedgeworth E, Crichton S, et al. Survival outcomes and prognostic factors in mycosis fungoides/Sezary syndrome: validation of the revised International Society for Cutaneous Lymphomas/European Organisation for Research and Treatment of Cancer staging proposal. *J Clin Oncol*. 2010; 28: 4730-4739.