

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）
（分担研究報告書）

全国がん登録と連携した臓器がん登録による大規模コホート研究の推進及び高質診療データベースの為のNCD長期予後入力システムの構築に関する研究
第三分科会「臓器がん登録の現状と成果、そしてその今後の在り方に関する研究」

（研究分担者 岩月啓氏・岡山大学病院皮膚科・教授）
（研究協力者 濱田利久・岡山大学病院皮膚科・講師）

研究要旨

2007年から実施されている日本皮膚悪性腫瘍学会におけるメラノーマと皮膚悪性リンパ腫臓器がん登録の現状と、2015年度年次報告を行った。両疾患登録をNCDに参入して実施する場合に克服すべき問題点について検討した。

A. 研究目的

皮膚がんの中で日本皮膚悪性腫瘍学会が主導的に実施している臓器がん登録である「メラノーマ」と「皮膚リンパ腫」登録の現状を報告し、NCDに参入して臓器がん登録を実施する場合の問題点について分析を試みる。

B. 研究方法

日本皮膚悪性腫瘍学会（土田哲也理事長）の皮膚がん予後統計委員会（委員長：岩月啓氏、委員：濱田利久、藤澤康弘、菅谷 誠、宇原 久）にて実施している「メラノーマ」および「皮膚リンパ腫」の臓器がん登録データベースをもとに解析し、その成果を公開する。登録開始：2007年（倫理委員会承認の年を開始年とした。）

1) メラノーマの診療拠点病院（27施設）が共同で毎年、新規発症例の登録を行い、全体登録とともに、観察項目を選んで分析を行う。UMINデータセンターのホームページから登録し、登録項目は41項目。

2) 皮膚悪性リンパ腫症例は、全国約650の専門医認定研修施設に毎年、調査を依頼し、岡山大学にて新規発症例の登録を実施する。統一・共通のエクセルファイルを各施設に配信し、記入されたものをe-mail 添付文書として回収する。調査項目は10項目。
（倫理面への配慮）

疫学データ収集と結果の公開に関して、日本皮膚科学会の倫理委員会承認を得て実施（2007年から継続）。

C. 研究結果

現在までの累積登録数：2015年現在、メラノーマは合計3704例、皮膚リンパ腫は合計2492例であった。年間登録数は、メラノーマ：約300-350例（新規発症のみ）、皮膚リンパ腫：370-400例（新規発症のみ）であった。

調査カバー率：メラノーマが約20%、皮膚リンパ腫が約40%と推定される。

2016年度の研究成果は、第32回日本皮膚悪性腫瘍学会（鹿児島）にて年次報告し（添付資料1、2）、学会ホームページに公開した（http://plaza.um.in.ac.jp/~jscs/report-skincancer_prognosis.html）。

年次報告し、公開したデータの二次利用は自由としている。当該委員会以外の外部研究組織からのデータ利用依頼がある場合には、日本皮膚悪性腫瘍学会に申請し、総務委員会での審議を経て利用可能としている。ただし、新たな倫理委員会承認を条件とする。

厚労省HTLV-1感染症・成人T細胞白血病・リンパ腫研究班（塚崎班）の第12次全国調査に協力することになった。

D. 考察

メラノーマおよび皮膚リンパ腫は、それぞれの診療にあたる施設の拠点化が進み、それらの施設の協力によって効率よく、正確なデータ登録・収集が可能である。両疾患とも希少がん故にビッグデータを収集することが難しい。登録データ入力については、新専門医制度においては単位取得のインセンティブを設定したが、新専門医制度延期により、いまだ実現されていない。

また、メラノーマおよび皮膚リンパ腫においては、新薬開発が進められ、集積データを外部研究団体および製薬企業との連携による創薬への活用が求められている。皮膚リンパ腫においてはHTLV-1感染症・成人T細胞白血病お研究班との共同研究が進められている。以上のような現況から、NCD登録に参加した場合でも、上記の目的に登録データが活用できるようになることを期待する。

<p>E. 結論 メラノーマと皮膚悪性リンパ腫登録の現況と、2015年度年次報告を行った。両疾患がNCD参入をする場合に克服すべき問題点について検討した。</p> <p>G. 研究発表</p> <p>1. 論文発表</p> <p>1) Kaji T, Yamasaki O, Takata M, Otsuka M, Hamada T, Morizane S, Asago e K, Yanai H, Hirai Y, Umemura H, Iwatsuki K. Comparative study on driver mutations in primary and metastatic melanomas at a single Japanese institute: A clue for intra- and inter-tumor heterogeneity. J Dermatol Sci. 2016 Oct 13. pii: S0923-1811(16)30857-X. doi: 10.1016/j.jdermsci.2016.10.006. [Epub ahead of print]</p> <p>2) Hamada T, Sugaya M, Tokura Y, Ohtsuka M, Tsuboi R, Nagatani T, Tani M, Setoyama M, Matsushita S, Kawai K, Yonekura K, Yoshida T, Saida T, Iwatsuki K. Phase I/II study of the oral retinoid X receptor agonist bexarotene in Japanese patients with cutaneous T-cell lymphomas. J Dermatol. 2016 Aug 20. doi: 10.1111/1346-8138.13542. [Epub ahead of print]</p>	<p>2. 学会発表</p> <p>1) 濱田利久、岩月啓氏、日本皮膚悪性腫瘍学会皮膚がん予後統計委員会：皮膚リンパ腫全国症例数調査の結果2015. 第32回日本皮膚悪性腫瘍学会学術大会、鹿児島市、2016年5月27-28日</p> <p>H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)</p> <p>1. 特許取得 なし。</p> <p>2. 実用新案登録 なし。</p> <p>3. その他 なし。</p>	
---	---	--

Japanese Melanoma Study: Annual Report 2015

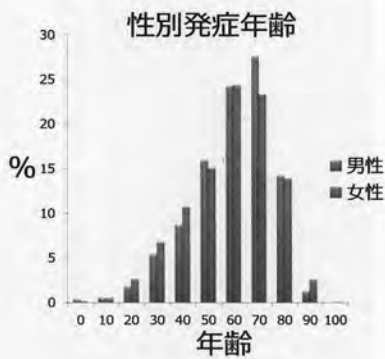
皮膚悪性腫瘍学会皮膚がん予後統計委員会 担当委員 藤澤 康弘 (筑波大学)

総症例数 : 3278症例

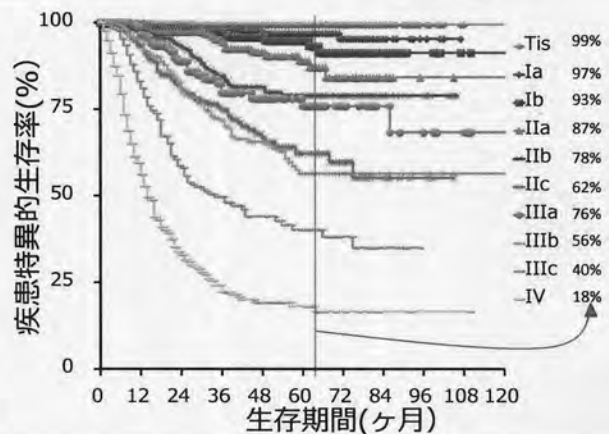
研究協力施設(アイウエオ順, 敬称略)

年齢	受診までの期間	
平均	63.8歳	平均 72.0ヶ月
中央値	66.0歳	中央値 24.0ヶ月
性別		
男性	1719例	他腫瘍あり 287例
女性	1985例	家族歴あり 93例

旭川医科大学	上原 治樹	新潟県立がんセンター	竹之内 辰也
岡山大学	山崎 修	神戸大学	藤原 進
岐阜大学	渋谷 佳直	静岡がんセンター	菊池 裕夫
京都府立医科大学	竹中 秀也	大阪市立大学	加茂 理英
九州大学	内 博史	筑波大学	藤澤 康弘
熊本大学	尹 浩信	東京大学	門野 岳史
虎の門病院	岸 晶子	東北大学	橋本 彰
国立がんセンター	山崎 直也	日本医科大学	帆足 俊彦
埼玉医科大学医学部附属病院	土田 哲也	浜松医科大学	藤山 俊晴
埼玉医科大学国際医療センター	山本 明史	富山県立中央病院	八田 尚人
埼玉県立がんセンター	石川 雅士	福岡大学	柴山 康雄
札幌医科大学	山下 利春	北海道大学	古川 洋志
産業医科大学	日野 亮介	名古屋大学	横田 薫二
信州大学	楢川 茜		



T分類	Tis	1a	2a	3a	3b	4a	4b	不能	
	18%	12%	9%	8%	8%	9%	20%	9%	
	1b:2% 2b:3%								
N分類	N0		N1a		N2a:4% N2c:1%		N3 不能		
	67%		7%				9% 6%		
			N1b:3% N2b:3%						
Stage	Tis	Ia	Ib	IIa	IIb	IIc	IIIb	IIIC	IV
	17%	12%	9%	8%	9%	8%	8%	8%	11%
	Localized			IIIa, 4		Regional			
						Distant			



分子標的薬の施行状況

症例数	131	ファーストライン	133
延べ治療	151	抗PD-1 抗体	113
内訳		BRAF阻害剤	14
抗PD-1 抗体	117	抗CTLA-4抗体	4
BRAF阻害剤	23	MEK阻害剤	2
抗CTLA-4抗体	7	セカンドライン以降	18
MEK阻害剤	3	抗PD-1 抗体	4
その他	1	BRAF阻害剤	9
		抗CTLA-4抗体	3
		MEK阻害剤	1
		その他	1

治療効果	1st	2nd~
CR	4 (5%)	0
PR	16 (20%)	3 (33%)
SD	13 (16%)	1 (11%)
PD	46 (58%)	5 (56%)

CR+PR	
抗PD-1抗体	16
BRAF阻害剤	6

抗PD-1抗体による治療が最も多く、次いでBRAF阻害剤
奏効23例中、抗PD-1抗体が16、BRAF阻害剤が6例
BRAF阻害剤はセカンドライン以降に多い> 発売時期が影響している可能性



皮膚リンパ腫 全国症例数調査の結果 2015

濱田利久, 岩月啓氏 (岡山大学), 日本皮膚悪性腫瘍学会 皮膚がん予後統計委員会

※ 診療では臨床経過の解析とありますが, 原発性皮膚未分化大細胞リンパ腫の解析に変更させていただきます。

結果1. 全国症例数調査 2015年分(新規発症症例数)

	Total		Necrotic		Male	Female	M/F	Age at diagnosis (y)		
	No.	%	Category	No.				Median	Age-range	Range
Total	389	100.0	%		236	153	1.5	68	54.9±18.2	8-98
T細胞・NK細胞リンパ腫	290	75.6	100.0	187	111	1.7	57	63.8±18.5	8-82	
原発性皮膚 CD30陽性リンパ腫群(原疾患) (CD30+ LPD)	156	40.1	52.3	96	61	1.6	67	54.5±14.5	20-90	
原発性皮膚 CD30陰性リンパ腫群(原疾患) (CD30- LPD)	37	9.5	12.4	20	8	2.5	59	57.3±20.6	9-90	
原発性皮膚 CD30陽性リンパ腫群(原疾患) (CD30+ LPD)	27	6.9	8.1	19	8	2.4	59	58.2±20.1	9-92	
リンパ腫様皮膚炎	10	2.6	3.4	10	0	-	39	54.8±22.7	11-81	
皮下脂肪肉腫様リンパ腫 (sPTCL)	9	2.3	3.0	5	4	1.3	24	30.3±20.8	8-79	
多発性皮膚リンパ腫 (MPL)	22	5.7	7.4	13	9	1.4	75.5	70.7±13.6	33-88	
原発性皮膚 CD30陽性リンパ腫群(原疾患) (CD30+ LPD)	5	1.3	1.7	4	1	4.0	76	70.0±14.2	46-82	
多発性皮膚リンパ腫群(原疾患) (MPL)	2	0.5	0.7	0	2	0.0	-	-	-	
多発性皮膚 CD30陽性リンパ腫群(原疾患) (CD30+ LPD)	2	0.5	0.7	0	2	0.0	-	-	-	
多発性皮膚 CD30陰性リンパ腫群(原疾患) (CD30- LPD)	6	1.5	2.0	4	2	2.0	72.5	71.2±13.5	40-88	
皮膚リンパ腫様皮膚炎	1	0.3	0.3	0	1	0.0	-	-	-	
成人T細胞白血病/リンパ腫	56	14.4	18.8	36	21	1.7	70	69.2±9.9	35-87	
B細胞リンパ腫	85	21.9	100.0	43	29	1.5	73	73.7±11.5	47-88	
多発性皮膚リンパ腫群(原疾患) (MPL)	21	5.4	24.7	11	10	1.1	61	58.8±17.3	24-84	
原発性皮膚 CD30陽性リンパ腫群(原疾患) (CD30+ LPD)	12	3.1	15.3	5	7	0.6	68	64.9±14.2	33-80	
多発性皮膚リンパ腫群(原疾患) (MPL)	38	9.8	40.4	19	17	1.1	75	75.7±11.1	50-96	
原発性皮膚未分化大細胞リンパ腫 (M.BCL)	15	3.9	17.6	9	6	1.5	66	66.6±10.0	47-63	
原発性皮膚 CD30陽性リンパ腫群(原疾患) (CD30+ LPD)	6	1.5	-	5	1	5.0	77.5	74.7±11.2	58-88	

- 2015年の皮膚リンパ腫患者は389人が新規に登録された。
- T/NK細胞リンパ腫が76.6%, B細胞リンパ腫が21.9%, 芽球性形質細胞様淋状細胞腫 (BPDN) は1.5% でB細胞リンパ腫が例年よりも増加していた。
- T/NK細胞リンパ腫では、発症頻度の高い順に、苗状息肉症 40.1%, 成人T細胞白血病/リンパ腫 14.4%、原発性皮膚未分化大細胞リンパ腫 6.9% であった。
- 皮膚リンパ腫全体では、男女比が1.5と男性に多く、診断時年齢の中央値は68歳、平均値は64.9歳と高齢発症であった。
- 原発性皮膚芽球性形質細胞腫群(原疾患)群, 下肢型は皮膚リンパ腫の9.3%と発症頻度が上昇傾向にある。診断時年齢の中央値は75歳とより高齢発症している。人口の高齢化とともに今後とも増加傾向になる可能性がある。

結果2. 皮膚リンパ腫: 海外との比較

研究グループ/研究施設(国)	全症例数 2015	全症例数 2014	大細胞リンパ腫データベース				原1 (原疾患) 発症での研究				
			全症例数 ¹⁾	SEER ²⁾	DAICLG ³⁾	メイス ⁴⁾	ジブンス ⁵⁾	梅原 ⁶⁾	渡辺 ⁷⁾	高木 ⁸⁾	
全症例数	389	379	1733	3864	1905	253	203	164	31	133	
男: 女 (比率)	1 : 1	5 : 5	5 : 5	12 : 12	20 : 7	7	16	17	14	14	
T細胞・NK細胞リンパ腫	78.6	79.8	85.7	71.3	77	72	75.8	79.2	74	79.7	
原発性皮膚 CD30陽性リンパ腫群(原疾患) (CD30+ LPD)	40.1	39.2	43.3	36.3	47	43	43.3	14	13	41.4	
原発性皮膚 CD30陰性リンパ腫群(原疾患) (CD30- LPD)	9.5	1.6	1.9	0.8	3	11	7.9	0.6	3	0.8	
リンパ腫様皮膚炎	0.8	7.0	7.9	-	8	6	3.5	14	10	6.8	
多発性皮膚リンパ腫群(原疾患) (MPL)	2.6	5.1	3.8	12	12	5	7.4	5.5	6	8.0	
皮下脂肪肉腫様リンパ腫 (sPTCL)	2.3	1.9	2.0	0.6	1	1	6.7	3	2.3	2.3	
多発性皮膚リンパ腫群(原疾患) (MPL)	4.7	5.9	5.6	20.6	2	2	1	4.9	16	3.8	
多発性皮膚 CD30陽性リンパ腫群(原疾患) (CD30+ LPD)	1.3	1.9	1.4	-	2	3	3	3	9	0.8	
多発性皮膚 CD30陰性リンパ腫群(原疾患) (CD30- LPD)	0.5	0.3	0.3	-	1	1	0.5	4.9	9	0.8	
多発性皮膚リンパ腫群(原疾患) (MPL)	10.5	1.1	0.4	-	-	-	-	-	-	-	
苗状息肉症	15	2.2	2.3	0.3	-	1	1	0.7	16	3.8	
成人T細胞白血病/リンパ腫 (皮膚病変が主な発症例)	14.4	13.5	16.7	0.1	-	1	1	0.6	9.8	9.8	
B細胞リンパ腫	21.9	19.5	12.9	28.5	23	28	24.1	18.5	29	18.0	
多発性皮膚リンパ腫群(原疾患) (MPL)	5.4	5.4	4.2	7.1	7	14	4.9	8.5	10	5.3	
原発性皮膚 CD30陽性リンパ腫群(原疾患) (CD30+ LPD)	3.3	3.0	2.1	8.5	11	9	17.7	0	10	0.0	
多発性皮膚リンパ腫群(原疾患) (MPL)	9.3	7.3	5.5	2.6	4	4	1	1.2	9	0.8	
多発性皮膚 CD30陽性リンパ腫群(原疾患) (CD30+ LPD)	3.9	3.9	-	-	1	1	0.5	1.2	0	0.0	
多発性皮膚 CD30陰性リンパ腫群(原疾患) (CD30- LPD)	1.8	1.1	1.2	0.2	-	-	-	-	0.8	0.0	

- 本邦ではT/NK細胞リンパ腫の頻度が欧米に比べて高い傾向である。
- 九州地方を中心に成人T細胞白血病/リンパ腫の発症はこれまでと同様にみられ、皮膚リンパ腫全体でも苗状息肉症に依りて頻度が高く、この点で欧米とは大きく異なる。
- 年齢調整前のデータであるが、原発性皮膚芽球性形質細胞腫群(原疾患)群を中心に、B細胞リンパ腫が増加傾向にあり、徐々に欧米の発症頻度に近づく傾向にある。
- セザリール症候群や芽球性形質細胞腫群(原疾患)群は1年間で数人までの発症にとどまり減少している。

1. Hamada T. et al. J Dermatol 41: 506-2014.
 2. Backlund PT. et al. Blood 113: 3066-73, 2008.
 3. Willemze H. et al. Blood 100: 370-80, 2002.
 4. Jono D. et al. Br J Dermatol 164: 1021-7, 2011.
 5. Rostan JJ. et al. Br J Dermatol 156: 1006-7, 2006.
 6. Park JI. et al. J Am Acad Dermatol 67: 1200-4, 2012.
 7. Liao JI. et al. Arch Pathol Lab Med 134: 1995-1002, 2010.
 8. Fujita A. et al. J Dermatol 38: 554-30, 2011.

結果3. 原発性皮膚未分化大細胞リンパ腫およびリンパ腫様皮膚炎 (2007-2015年)

1. 全症例: 2007-2015年 (9年間)

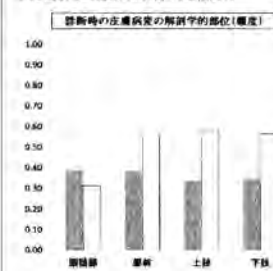
診断名	Total		Male	Female	M/F	Age at diagnosis (y)		
	No.	%				Median	Age-range	Range
原発性皮膚 CD30陽性リンパ腫群 (CD30+ LPD)	326	100.0	195	131	1.5	82.0	59.1±19.7	5-97
原発性皮膚未分化大細胞リンパ腫 (M.BCL)	218	66.9	136	82	1.7	64.0	62.2±19.0	9-97
リンパ腫様皮膚炎 (LPE)	108	33.1	59	49	1.2	59.0	52.9±19.7	6-94

2. 皮膚病変数*

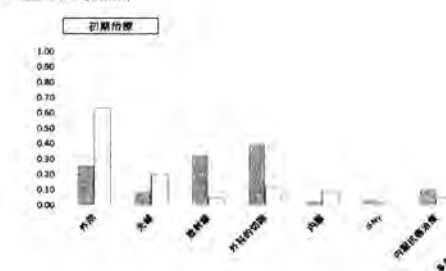
診断名	Total	
	No.	%
皮膚病変数	205	100
単発	93	46
多発	31	15
不明	55	27

* 7.3% の患者が単発皮膚病変のみを呈した。

3. 皮膚病変の解剖学的部位 (重複あり)



4. 選択された初期治療



Note
 M.BCLは CD30+ LPD 群
 CD30+ LPD
 CD30+ LPD
 CALCL+MPL
 CALCL+MPL
 CD30+ LPD
 CALCL+MPL
 CD30+ LPD
 CALCL+MPL
 CALCL+MPL
 CALCL+MPL

- 9年の調査期間中に原発性皮膚未分化大細胞リンパ腫は218人の発症があり、1年あたりでは24人の発症、リンパ腫様皮膚炎は108人の発症があり、1年あたり12人の発症数であった。
- 原発性皮膚未分化大細胞リンパ腫の皮膚病変は単発が48%, 限局性が25%, 汎発性が27%であった。
- 皮膚病変の解剖学的部位について体表面積との比率も考慮すると、原発性皮膚未分化大細胞リンパ腫は顔面部に多い傾向であったが、リンパ腫様皮膚炎はより四肢に好発することがわかった。
- 初期治療はリンパ腫様皮膚炎では外用や光線療法が主であったが、原発性未分化大細胞リンパ腫では放射線照射や外科的切開も3-4割の症例で選択されていた。
- メトキシサールの使用は、原発性未分化大細胞リンパ腫で14人(6%), リンパ腫様皮膚炎で5人(5%)に導入されていた。
- 多剤併用化学療法は原発性未分化大細胞リンパ腫 24人(11%)に選択されているが、20人でCHOPが使用されていた。

謝辞 貴重な症例の情報提供をいただいた先生方に書面をもってここに感謝の意を表します。この調査は継続してゆきますが、皆様のご協力がなければ成立しません。今後ともご協力のほどよろしくお願い申し上げます。