

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

臓器がん登録における皮膚稀少がんの効率的登録法の在り方と、これまで10年間継続してきた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況について検討した。

A. 研究目的

日本皮膚悪性腫瘍学会の予後統計調査委員会（岩月啓氏委員長）のもとで岡山大学病院皮膚科（濱田利久）と筑波大学病院皮膚科（藤澤康弘）を中心に継続してきた臓器がん登録である「メラノーマ」と「皮膚リンパ腫」登録の現況を報告する。現行の稀少皮膚がん登録を、既存の臓器がん登録システム（NCDなど）に参入する場合の問題点について分析を試みる。

B. 研究方法

2007年から実施している「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、岡山大学、筑波大学及び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：2016年現在、メラノーマは合計4239例、皮膚リンパ腫は合計2814例であった。これまでの年間登録数は、メラノーマ：約350例（新規発症）、皮膚リンパ腫：約350例（新規発症）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。

平成29年度の研究成果は、第33回日本皮膚悪性腫瘍学会（秋田市）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.umin.ac.jp/~jscs/report-skinccancer_prognosis.html）。

今年度からは、英語版を作成し、同上Web上のEnglish version として公開を始めた（添付資料3）。

公開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次全国調査に協力した実績がある。

D. 考察

メラノーマおよび皮膚リンパ腫は、診療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NCDのような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、新専門医制度開始に合わせて実施されることになった。

NCDへの参入が難しい理由として、メラノーマおよび皮膚リンパ腫では、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利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、2016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) Hamada T, Nomura H, Iwatsuki K, Japanese Skin Cancer Society (JS CS), Lymphoma Study Group. Regional incidences of adult T-cell leukemia/lymphoma with cutaneous involvement in Japan. J Dermatol 2017, e-pub 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2016. 第33回日本皮膚悪性腫瘍学会学術大会、秋田市、2017年5月30-31日</p> <p>2) 藤澤康弘、日本皮膚悪性腫瘍学会皮膚がん予後統計委員会：メラノーマ全国症例数調査の結果2016. 第33回日本皮膚悪性腫瘍学会学術大会、秋田市、2017年5月30-31日</p>	<p>3) Hamada T: Regional incidences of adult T-cell leukemia/lymphoma with cutaneous involvement in Japan. JSID-Asia-Oceania Forum. Kochi, Dec17, 2017.</p> <p>4) Hamada T, Nomura H, Iwatsuki K, Japanese Skin Cancer Society (JS CS), Lymphoma Study Group. The incidence of adult T-cell leukemia/lymphoma with cutaneous involvement in Japan: Comparison with the prevalence of HTLV-1. EORTC LTF, London, Oct 13-15, 2017</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>
--	--



皮膚リンパ腫 全国症例数調査の結果 2016

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

結果1. 全国症例数調査 2016年分 (罹患患者数)

	Total		Neoplasm Category	Male		Female		M/F	Age at diagnosis (y)		
	No.	%		No.	No.	Median	Average±SD		Range		
Total	322	100.0		179	143	1.3	67	63.7±16.9	10-92		
T細胞・NK細胞リンパ腫	271	84.2	100.0	155	116	1.3	65	62.2±16.9	10-92		
悪性リンパ腫	181	50.0	59.4	95	86	1.4	63	60.2±15.4	10-89		
Sézary 症候群	6	1.8	2.2	6	0	-	68	69.2±9.7	55-80		
原発性皮膚CD30陽性リンパ増殖症 (CD30+LPD)	37	11.5	13.7	18	19	0.9	61	59.8±21.8	14-82		
原発性皮膚CD30陰性リンパ増殖症 (CD30-LPD)	23	7.1	8.5	11	12	0.9	65	63.8±19.5	24-82		
リンパ腫様皮膚症	14	4.3	5.2	7	7	1.0	52	50.9±23.7	14-88		
皮下結核状結核リンパ腫 (SPTCL)	3	0.9	1.1	1	2	0.5	-	-	-		
末梢性T細胞リンパ腫, 非特異	14	4.3	5.2	8	6	1.3	76	69.2±15.0	40-84		
原発性皮膚CD8陽性T細胞増殖性T細胞リンパ腫	2	0.6	0.7	2	0	-	-	-	-		
原発性皮膚CD8陰性T細胞増殖性T細胞リンパ腫	1	0.3	0.4	1	0	-	-	-	-		
結核状リンパ腫の結核の結核状リンパ腫 (MALT)	7	2.2	2.6	4	3	1.3	61	60.8±17.3	40-80		
成人T細胞白血病/リンパ腫	40	12.4	14.8	20	20	1.0	76	72.6±10.8	50-91		
B細胞リンパ腫	44	13.7	100.0	20	24	0.8	73	70.3±14.6	31-91		
結核状リンパ腫の結核の結核状リンパ腫 (MALT)	9	2.6	20.5	4	5	0.8	62	59.8±19.0	31-84		
原発性皮膚濾過性中心リンパ腫 (pcFCL)	11	3.4	25.0	4	7	0.6	70	68.5±11.7	47-84		
原発性皮膚びまん性大細胞型B細胞リンパ腫, 下腿型	17	5.3	39.6	8	9	0.9	82	78.2±11.5	44-91		
血管内大細胞型B細胞リンパ腫 (IVBCL)	7	2.2	15.9	4	3	1.3	67	67.7±9.8	56-83		
芽球性形質細胞様B細胞腫瘍 (BPDN)	7	2.2	-	4	3	1.3	85	81.9±6.8	68-87		

- 2016年の皮膚リンパ腫患者は322人が新規登録された。本年度は参加施設数がやや減少した。
- T/NK細胞リンパ腫が84.2%、B細胞リンパ腫が13.7%、芽球性形質細胞様B細胞腫瘍 (BPDN) は2.2%でB細胞リンパ腫が例年よりも減少した。
- T/NK細胞リンパ腫では、発症頻度の高い順に、菌状悪性リンパ腫 50.0%、成人T細胞白血病/リンパ腫 12.4%、原発性皮膚未分化大細胞リンパ腫 7.1% であった。
- 皮膚リンパ腫全体では、男女比が1.3と男性に多く、診断時年齢の中央値は67歳、平均値は63.7歳と高齢発症であった。
- 原発性皮膚びまん性大細胞型リンパ腫, 下腿型をはじめとして、原発性皮膚B細胞リンパ腫は女性に多く発症している。

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 (国別)	全国調査			大規模のデータベース			本1 (または2) 施設での研究				
	2016	2015	2014	全国調査 ¹⁾	SEER16 ²⁾	DAICLG ³⁾	スイス ⁴⁾	フランス ⁵⁾	韓国 ⁶⁾	台湾 ⁷⁾	韓国人学 ⁸⁾
全症例数	322	389	370	1733	3884	1905	263	203	164	31	133
菌状悪性リンパ腫	1	1	1	5	5	17	23	15	17	17	34
T細胞・NK細胞リンパ腫	84.2	76.6	79.5	85.7	71.3	77	72	76.9	79.2	74	79.7
悪性リンパ腫	60.0	40.1	39.0	43.3	36.3	47	43	43.3	14	13	41.4
Sézary 症候群	1.9	0.5	1.8	1.9	0.8	3	11	7.8	0.6	3	0.8
原発性皮膚CD30陽性リンパ増殖症 (CD30+LPD)	11.5	9.5	12.2	12.0	10.2	8	8	13.5	14	10	12.8
原発性皮膚CD30陰性リンパ増殖症 (CD30-LPD)	7.1	6.9	7.8	7.8	7.8	8	6	3.5	14	10	6.8
リンパ腫様皮膚症	4.3	2.6	5.1	3.8	3.8	12	5	7.4	5.5	6	6.0
皮下結核状結核リンパ腫 (SPTCL)	0.9	2.3	1.9	2.0	0.6	1	2	1	6.7	3	2.3
末梢性T細胞リンパ腫, 非特異	4.3	5.7	5.8	5.8	20.8	2	2	1	4.9	16	3.8
原発性皮膚CD8陽性T細胞増殖性T細胞リンパ腫	0.6	1.3	1.8	1.4	0.4	2	3	3	9	6	0.8
原発性皮膚CD8陰性T細胞増殖性T細胞リンパ腫	0.3	0.5	0.3	0.3	<1	<1	0.5	4.9	0.7	0.8	0.8
原発性皮膚CD8陽性T細胞増殖性T細胞リンパ腫	0.3	0.5	1.1	0.4	0.4	<1	<1	0.5	20.7	16	3.8
結核状リンパ腫の結核の結核状リンパ腫 (MALT)	2.2	1.5	2.2	2.3	0.3	<1	<1	0.6	0.7	16	3.8
成人T細胞白血病/リンパ腫 (皮膚病変が主症型)	12.4	14.4	13.5	16.7	0.1	0.1	0.6	0.6	0.6	9.8	9.8
B細胞リンパ腫	13.7	21.9	19.5	12.9	28.6	23	28	24.1	16.5	26	18.0
結核状リンパ腫の結核の結核状リンパ腫 (MALT)	2.8	5.4	5.4	4.2	7.1	7	14	4.9	0.5	10	5.3
原発性皮膚濾過性中心リンパ腫 (pcFCL)	3.4	3.9	3.9	2.1	8.5	11	9	17.7	10	10	10.0
原発性皮膚びまん性大細胞型B細胞リンパ腫, 下腿型	6.3	8.3	7.3	5.5	2.8	4	4	1	1.2	6	0.8
血管内大細胞型B細胞リンパ腫 (IVBCL)	2.2	3.9	3.8	0.4	<1	<1	0.5	1.2	0.8	0.8	0.8
芽球性形質細胞様B細胞腫瘍 (BPDN)	2.2	1.5	1.1	1.2	0.2	0.2	0.8	0.5	1.2	0.8	0.8

- 本邦ではT/NK細胞リンパ腫の頻度が欧米に比べ高い傾向である。
- 九州沖縄地域を中心に成人T細胞白血病/リンパ腫の罹患患者数が多い。皮膚リンパ腫全体でも菌状悪性リンパ腫に次いで頻度が高い。この点で欧米とは大きく異なっている。
- 今年度の調査では菌状悪性リンパ腫の罹患率が上昇し、T/NK細胞リンパ腫の比率が上昇している。
- 本邦ではB細胞リンパ腫の比率が欧米よりも低くなっている。

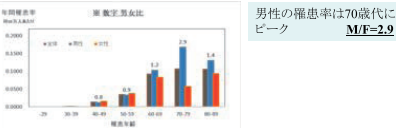
1 Hamada T, et al. J Dermatol 41: 50-6, 2014.
 2 Bradford PT, et al. Blood 113: 5064-73, 2009.
 3 Willemze R, et al. Blood 105: 3788-95, 2005.
 4 Jemil D, et al. Br J Dermatol 164: 1071-7, 2011.
 5 Bouaziz JD, et al. Br J Dermatol 154: 1206-7, 2006.
 6 Park JH, et al. J Am Acad Dermatol 67: 1003-9, 2012.
 7 Liao JB, et al. Arch Pathol Lab Med 134: 996-1002, 2010.
 8 Fujita A, et al. Dermatol 38: 524-30, 2011.

結果3. 皮膚病変を有する成人T細胞白血病/リンパ腫

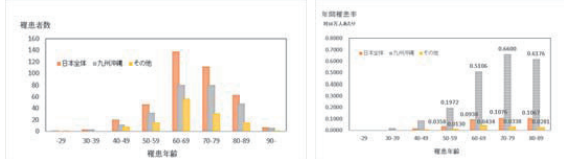
- 研究調査期間：2008年1月1日 - 2015年12月31日 (8年間)
- データベース：皮膚リンパ腫全国症例数調査
- 症例数：ATLLとして登録 → 462症例
 除外：71症例は、臨床分類や皮膚病変の記載が不十分
 → 391症例について検討
- 地域区分：施設所在地で6地域に区分(下図)
 北海道東北、関東、中部、近畿、中四国、九州沖縄
- 罹患率は各地域の2010年の人口を基準に算出 (10万人あたり・年)



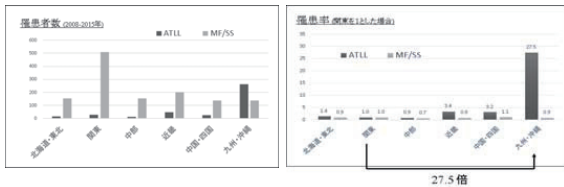
臨床病型ではくずぶりが半数、急性型は九州沖縄地区で29%
 罹患率は地域に関係なく、高齢の男性に多い傾向



- 罹患率は60歳代にピーク、60-80歳代で全罹患患者の80%を占め、流行地・非流行地で差はない。
- 人口当たりの罹患率のピークは70歳代で、過去のATLLの罹患年齢と同様の傾向であった。



- 罹患患者数は九州沖縄地区のみATLLがMFを上回って、もともと罹患患者数が多い病型であった。
- 罹患率では九州沖縄地域が関東の27.5倍、近畿および中国四国地域はそれぞれ、3.4倍、3.2倍であった。



- 皮膚病変を有するATLL患者は、罹患率で70歳代にピークがあり、男女比2.9と男性に多く発症していた。
- ATLLの臨床病型はくずぶりが半数を占めて最も多く、急性型は九州沖縄地域で29%、その他の地域で20%であった。
- 女性の罹患率は60歳代以降上昇するが男性ほど高くはなく、70歳代が60歳代・80歳代と比較するとやや低下していた。
- 関東を基準とした地域別の罹患率を比較すると、九州沖縄地域は27.5倍と高く、この数字はHTLV-1キャリアの地域間差と比較しても高い数字である。
- 罹患率の地域間差が高くなる要因は、感染経路の違い(非流行地では水平感染の要因が大きい可能性がある)や流行地域での登録率が高い可能性が考えられた。

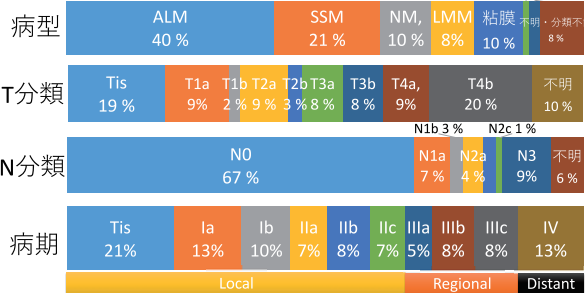
謝辞：貴重な症例の情報提供をしていただいた先生方に書面をもってここに感謝の意を表します。この調査は継続してゆきますが、皆様のご協力がなければ成り立ちません。今後ともご協力のほどよろしくお願い申し上げます。

Japanese Melanoma Study: Annual Report 2016

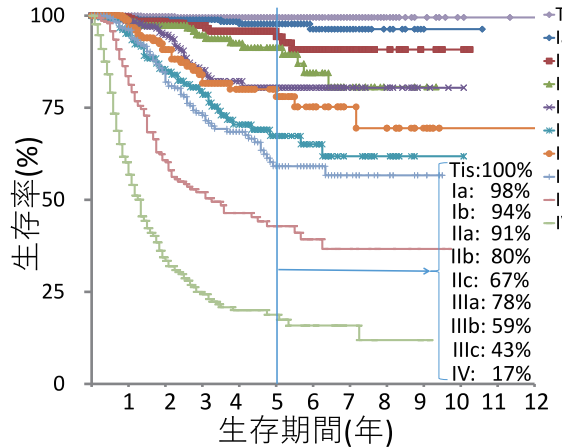
皮膚悪性腫瘍学会皮膚がん予後統計委員会担当委員：藤澤 康弘（筑波大学）

総症例数：4239症例

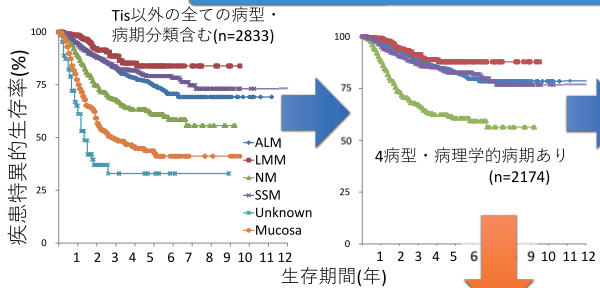
年齢		受診までの期間	
平均	64.0歳	平均	69.9ヶ月
中央値	66.0歳	中央値	24.0ヶ月
性別		他腫瘍あり	333例
男性	1,949例	家族歴あり	96例
女性	2,287例		



疾患特異的生存率 (数字は5年生存率)

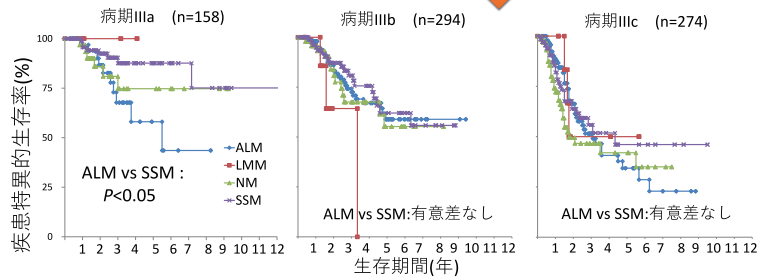


病型で予後に違いがあるのか



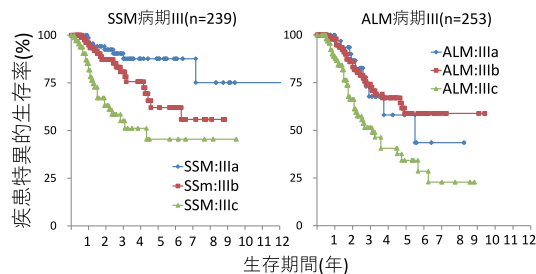
因子	ハザード比	95%信頼区間	P値
臨床病型 (基準カテゴリ:SMM)			
ALM	1.043	0.800~1.359	0.755
NM	1.282	0.951~1.727	0.103
LMM	1.041	0.638~1.697	0.871
T分類(1~4,連続変数)	1.857	1.646~2.095	<0.0001
N分類(0~3,連続変数)	1.282	1.511~1.845	<0.0001
M分類(0 or 1)	3.350	2.484~4.516	<0.0001

TNMと予後は相関するが、病型と相関はなし



病期IIIaにおける多変量解析			
因子	ハザード比	95%信頼区間	P値
臨床病型 (基準カテゴリ:SMM)			
ALM	2.974	1.126~7.854	0.0278
NM	1.197	0.398~3.592	0.748
LMM	-	-	-
T分類(1~4,連続変数)	1.816	1.118~2.950	0.016
N分類(0~3,連続変数)	1.496	0.656~3.415	0.338

病期IIIaではALMとDSSが相関



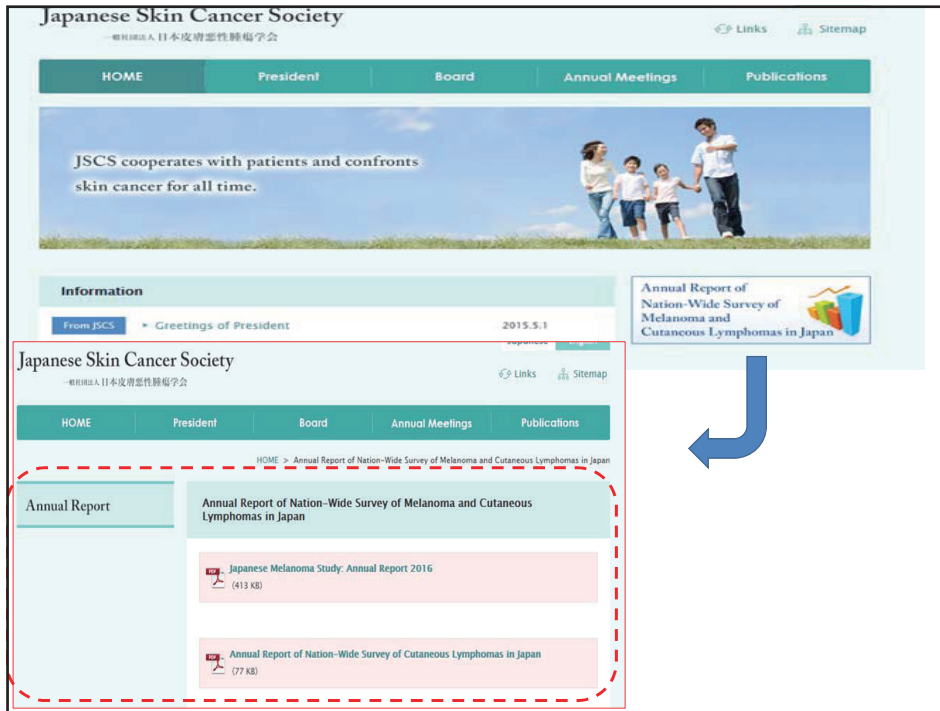
なぜALMのIIIaはSSMと比較してDSSが悪いのか？

- * 症例背景は同等 (年齢, 性別など)
- * T1a:T2a比はほぼ同じ, 平均Breslow's thicknessも2.59と2.62mm
- * N1a:2a比は1:0.41 vs 1:0.69とN2aの割合がALMが高い
 > カイ2乗検定ではP=0.21と有意差なし, 多変量解析でもIIIaでは予後とN分類との相関はみられず (上記表参照)

*** トータルで見るとALMとSSMの予後は変わらない**
 > 病型ではなく, TNMそれぞれが独立した予後因子

*** 病期IIIaのみALMの予後がSSMより不良** > 要因は不明

研究協力施設 (26施設)		286症例		212症例	
新潟県立がんセンター	164症例	竹之内 辰也 先生	大阪市立大学	212症例	加茂 理英 先生
神戸大学	80症例	藤原 進 先生	筑波大学	174症例	藤澤 康弘 先生
静岡がんセンター	220症例	浦原 祥夫 先生・吉川 周佐 先生	東京大学	40症例	山田 大資 先生
国立がんセンター	173症例	山崎 直也先生・並川 健二郎 先生	東北大学	102症例	藤村 卓 先生
埼玉医科大学医学部附属病院	90症例	緒方 大 先生	日本医科大学	124症例	帆足 俊彦 先生
埼玉医科大学国際医療センター	202症例	中村 泰大 先生・寺本 由紀子 先生	浜松医科大学	51症例	藤山 俊晴 先生
埼玉県立がんセンター	55症例	石川 雅士 先生	富山県立中央病院	57症例	八田 尚人 先生
札幌医科大学	220症例	宇原 久 先生・加藤 潤史 先生	福岡大学	57症例	柴山 慶雄 先生
産業医科大学	67症例	日野 亮介 先生	北海道大学	61症例	古川 洋志 先生
信州大学	375症例	曾川 西 先生	名古屋大学	280症例	横田 憲二 先生・浦田 透 先生
旭川医科大学	164症例				
岐阜大学	80症例				
京都府立医科大学	220症例				
九州大学	244症例				
熊本大学	214症例				
虎の門病院	56症例				



Annual Report of Nation-Wide Survey of Cutaneous Lymphomas in Japan

Toshihisa Hamada, Keiji Iwatsuki and the Japanese Study Group for Cutaneous Lymphomas (JSCS)

Result 1. Newly-registered patients with cutaneous lymphomas in 2016

	Total		Neoplasm Category	Sex		M/F	Age at diagnosis (y)		
	No.	%		No.	No.		Median	Average±std	Range
Total	322	100.0		179	143	1.3	67	63.7±16.9	10-92
Mature T- and NK-cell neoplasms	271	84.2	100.0	155	116	1.3	65	62.2±16.9	10-92
Mycosis fungoides	161	50.0	59.4	95	66	1.4	63	60.2±15.4	10-89
Sézary syndrome	6	1.9	2.2	6	0	-	68	69.2±9.7	55-80
Primary cutaneous CD30+ T-cell lymphoproliferative disorders	37	11.5	13.7	18	19	0.9	61	58.8±21.8	14-92
Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma	23	7.1	8.5	11	12	0.9	65	63.6±19.5	24-92
Lymphomatoid papulosis	14	4.3	5.2	7	7	1.0	52	50.9±23.7	14-88
Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma	3	0.9	1.1	1	2	0.5	-	-	-
Peripheral T-cell lymphoma, NOS	14	4.3	5.2	8	6	1.3	76	69.2±15.0	40-84
Primary cutaneous CD4+ small/medium T-cell lymphoproliferative disorder	2	0.6	0.7	2	0	-	-	-	-
Primary cutaneous $\gamma\delta$ T-cell lymphoma	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Primary cutaneous CD8 ⁺ aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma	1	0.3	0.4	1	0	-	-	-	-
Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type	7	2.2	2.6	4	3	1.3	61	60.6±17.3	40-80
Adult T-cell leukemia/lymphoma	40	12.4	14.8	20	20	1.0	76	72.6±10.8	50-91
Mature B-cell neoplasms	44	13.7	100.0	20	24	0.8	73	70.3±14.6	31-91
Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue	9	2.8	20.5	4	5	0.8	62	59.6±19.0	31-84
Primary cutaneous B-cell lymphoma, nodular	11	3.4	24.8	6	5	0.8	76	70.2±11.7	47-84