

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

2010年11月4日放送

第109回日本皮膚科学会総会⑤

教育講演13「皮膚悪性リンパ腫の診断と治療」より

「本邦における皮膚悪性リンパ腫の現状」

岡山大学大学院 皮膚科助教
濱田 利久

はじめに

皮膚リンパ腫はまれな疾患群で日常の皮膚科診療におきましても目にすることはそう多くないかもしれませんが、それにもかかわらず、たくさんの疾患名があり、疾患分類の変更も頻回に行われていて、皮膚科医においては「とっつきにくい」分野かもしれません。しかし、皮膚科医が診断から治療まで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。現在、日本皮膚科学会を中心に皮膚科疾患の診療ガイドラインが整備されつつありますが、皮膚リンパ腫においては基礎となるわが国での疫学的データさえ不足している状況で、海外からの知見に頼らざるを得ない状態が続いています。他疾患同様、皮膚リンパ腫においても我が国に特徴的な疾患群（例えば、成人 T 細胞白血病・リンパ腫や EB ウイルス関連リンパ増殖性疾患など）があり、基礎となる疫学データの収集が求められていました。欧米においては、Dutch and Austrian Cutaneous Lymphoma Group や SEER による比較的大規模なレジストリがあり、得られた疫学データは疾患分類から診療まで広く役立てられ、良質なデータが論文等で多数報告されています。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となりました。各施設の先生方のご協力により、2007 年からの 3 年間で皮膚リンパ腫が 1,163 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いきます。今回、そのデータの概要を紹介し菌状息肉症につきましても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。

全国症例数調査の対象と方法

レジストリの方法ですが、毎年年初に全国の皮膚科研修施設約 600 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お願いし、2007 年は 132 施設より、2008 年は 119 施設より、2009 年は 202 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ました。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なっています。皮膚リンパ腫全体で 2007 年は 356 症例、2008 年は 366 症例、2009 年は 441 症例が登録され、3 年間で 1,000 例を超える症例が登録されました。診断については現在、2008 年改定の WHO 分類に準拠しています。病期分類および TNM(B)分類については菌状息肉症/セザリー症候群が 2007 年に提唱された新病期分類、それ以外の原発性皮膚リンパ腫は同じく 2007 年に提唱された TNM 分類を用いています。

調査結果

1. 皮膚リンパ腫の全体像

3 年間で 1,163 症例が登録されました。年齢分布は 3 カ月から 97 歳で平均年齢が 62.1 歳、性別では男女比が 1.2 : 1 で男性にやや多くなっています。大きく、T/NK 細胞リンパ腫、B 細胞リンパ腫およびその他と分けますと、菌状息肉症などを含む T/NK 細胞リンパ腫が 932 症例で全体の 80.1% を占めており、皮膚リンパ腫では従来からの報告同様、この群が大部分を占める結果となっています。年齢分布は 5 歳から 97 歳で平均年齢が 61.0 歳、男女比は 1.3 : 1 と男性にやや多くなっています。B 細胞リンパ腫は 195 症例で 16.8%、年齢分布は 3 か月から 97 歳で平均年齢が 66.1 歳、男女比は 1 : 1 と性差はほとんど見られませんでした。その他では、現在はリンパ腫のカテゴリーから外れていますが、皮膚に初発することの多い芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍 (Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm) は、16 症例で全体の 1.4% とまれな疾患です。年齢分布は 34 歳から 86 歳で平均年齢が 74.8 歳、男女比は 4.3 : 1 と、高齢者の男性に多い疾患です。

表 1. 全症例 (2007-2009) 2007年 356, 2008年 366, 2009年 441 症例 計 1,163 症例

	No. Cases	Incidence rate	Age (y)			MF
			Range	Mean	Median	
Major T- and NK-cell neoplasms	932	80.1%	5-97	61.0	-	1,301.0
Mycosis fungoides/Sézary syndrome	483	41.5%	17-95	60.9	62.5	1,437.0
Mycosis fungoides	467	40.2%	17-95	60.6	62.0	1,321.0
Sézary syndrome	16	1.4%	41-89	69.3	69.5	771
Adult T-cell leukemia/lymphoma	170	14.6%	19-93	67.5	69.0	1,231.0
Primary cutaneous CD8+ positive T-cell lymphoproliferative disorders	128	11.0%	6-97	55.4	60.5	1,201.0
Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma	82	7.1%	12-97	63.6	69.0	1,770.0
Lymphomatoid papulosis	42	3.6%	6-44	49.1	43.0	0.901.0
Peripheric T-cell lymphoma, not otherwise specified	62	5.3%	5-91	61.5	66.5	0.901.0
Primary cutaneous gamma-delta T-cell lymphoma	1	0.1%	73	-	-	601
Primary cutaneous CD4 positive small/medium T-cell lymphoma *	19	1.6%	14-80	60.9	62.0	0.901.0
Primary cutaneous CD4 positive aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma *	4	0.3%	6-83	54.2	64.5	1.6
Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma	19	1.6%	17-76	53.1	55.0	0.770.0
Extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type	18	1.5%	38-82	64.7	66.0	0.601.0
Angioimmunoblastic T-cell lymphoma	13	1.1%	43-75	65.3	69.0	0.501.0
Anaplastic large cell lymphoma, ALK negative	5	0.4%	32-80	65.2	75.0	401
Anaplastic large cell lymphoma, ALK positive	4	0.3%	28-72	51.5	62.5	201
Major B-cell neoplasms	195	16.8%	0.3-97	66.1	-	1,001.0
Primary cutaneous follicle center lymphoma	20	1.7%	26-83	65.2	69.5	1.901.0
Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue	30	2.6%	30-84	57.2	55.5	0.901.0
Primary cutaneous MALT lymphoma	28	2.4%	20-84	57.1	55.5	0.901.0
Diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified	122	10.5%	0.3-97	71.7	76.0	0.601.0
Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type	27	2.3%	48-90	74.9	77.0	0.601.0
Intravascular large B-cell lymphoma	9	0.8%	33-77	63.8	62.0	501
Follicular lymphoma	9	0.8%	24-84	59.9	60.0	0.901.0
Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm	16	1.4%	34-86	74.8	77.5	4,301.0
Others	20	1.7%	-	-	-	-
Total	1,163	100.0%	0.3-97	62.1	-	1,221.0

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)

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。疾患名については、2005年のWHO-EORTC分類と比較すると2008年改訂のWHO分類

(第4版)ではいくつかの変更がみられます。たとえば「原発性皮膚」辺縁帯B細胞リンパ腫は、胃や眼原発のものとともに「節外性」辺縁帯リンパ腫(いわゆるMALTリンパ腫)にまとめられました。これにより「原発性」皮膚B細胞リンパ腫は、「原発性皮膚濾胞中心リンパ腫」と「原発性皮膚びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、下肢型」の2疾患のみ正式に記載されています。しかし、MALTリンパ腫は原発部位によって原因や遺伝子異常、治療法が異なってくる可能性が高く、ここでは「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。また、皮膚リンパ腫の診療ガイドライン(皮膚悪性腫瘍診療ガイドラインII: 皮膚リンパ腫)に記載しているように、皮膚病変が主病変あるいは診療上重要であるために、「血管内大細胞型B細胞リンパ腫」と、成人T細胞白血病・リンパ腫で、いわゆる「皮膚型」以外に皮膚病変が主症状のくすぶり型についても、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。

この方法で症例を抽出しますと、1,163症例中945症例が「原発性」皮膚リンパ腫関係の症例でした。この中でもっとも頻度が高いのは、菌状息肉症で483症例(49.4%)を占めています。これは欧米のデータとほぼ同様の頻度でこの疾患が診療上もっとも重要であることが再認識できます。菌状息肉症を含むT/NK細胞リンパ腫が802症例で84.9%を占め、これは欧米のデータよりも10%以上高い頻度となっています。一方、B細胞リンパ腫は143症例で、全体の15.1%であり、欧米のデータよりも10%以上頻度が低くなっています。3年間のデータ集積から、わが国の皮膚リンパ腫の特徴として、NK/T細胞リンパ腫の頻度が高く、B細胞リンパ腫の頻度が低いことがわかりました。NK/T細胞リンパ腫の中で菌状息肉症以外の疾患では、原発性皮膚未分化大細胞リンパ腫が82症例(8.7%)、くすぶり型を含む成人T細胞白血病・リンパ腫が72症例(7.6%)と続き、皮下脂肪織炎様T細胞リンパ腫が19症例(2.0%)、節外性NK/T細胞リンパ腫、鼻型が18症例(1.9%)などとなっています。欧米でほとんどみられない、成人T細胞白血病・リンパ腫と節外性NK/T細胞リンパ腫、鼻型がわが国では相当数見られるために、わが国で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。B細胞リンパ腫では、節外性辺縁帯リンパ腫と原発性皮膚濾胞

表2. 2007-2009 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)

	No.	Rate	Age (y)			DACLG ¹		SEER16 ²	
			Range	Mean	Median	No.	Rate	No.	Rate
Mature T- and NK-cell neoplasms	802	84.9%	5.97	60.4	-	1476	72%	2762	72%
Mycosis fungoides/Sézary syndrome	483	51.1%	17.95	60.9	62.5				
Mycosis fungoides	467	49.4%	17.95	60.6	62.0	904	47%	1487	39%
Sézary syndrome	16	1.7%	41.89	69.3	69.5	52	3%	33	1%
Adult T-cell leukemia/lymphoma ³	72	7.6%	33.91	69.2	71.0	-	-	2	<1%
Primary cutaneous CD30 positive T-cell lymphoproliferative disorders	128	13.5%	6.97	55.4	60.5	382	20%	396	10%
Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma	82	8.7%	12.97	63.6	68.0	146	8%		
Lymphomatoid papulosis	42	4.4%	6.84	49.1	48.0	236	12%		
Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified ⁴	54	5.7%	5.91	60.5	65.0	47	2%	809	21%
Primary cutaneous gamma-delta T-cell lymphoma	1	<0.1%	75	-	-	13	<1%		
Primary cutaneous CD4+ epsilon-delta T-cell lymphoma ⁴	19	2.0%	14.93	60.8	62.0	39	2%		
Primary cutaneous CD8+ aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma ⁴	6	0.6%	6.93	54.2	54.6	14	<1%		
Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma	19	2.0%	17.76	53.1	55.0	18	1%	23	1%
Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type	18	1.9%	38.82	64.7	65.0	7	<1%	12	<1%
Mature B-cell neoplasms	143	15.1%	0.3.97	67.7	-	429	28%	1048	28%
Primary cutaneous follicle centre lymphoma	20	2.1%	26.88	65.3	68.5	207	11%	331	9%
<Primary cutaneous> MALT lymphoma	28	3.0%	20.94	57.1	55.5	127	7%	274	7%
Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type	27	2.9%	46.90	74.8	77.0	85	4%	101	3%
(Diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified)	59	6.2%	0.3.97	70.8	77.0				
Intravascular large B-cell lymphoma	9	1.0%	53.77	63.8	62.0	6	<1%		
Total	945	100.0%	0.3.97	61.5	-	1905	100%	3816	100%

1: くすぶり型を含む

2: 皮膚原発の症例

3: 暫定病名

1: the DACLG Dutch and Austrian Cutaneous Lymphoma Group.

2: SEER the National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results.

中心リンパ腫は、それぞれ 3.0%と 2.1%に過ぎず欧米からの報告に比べて発症頻度が低くなっており、わが国で B 細胞リンパ腫の頻度が低い一因となっています。また、血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫は、今回の調査では 9 症例 (1%) を占めるにすぎませんでした。

3. 菌状息肉症/セザリー症候群の病期分類別頻度

3 年間で菌状息肉症とセザリー症候群をあわせると 483 症例が登録され、年齢分布は 17 歳から 95 歳、平均年齢が 60.9 歳、男女比は 1.4 : 1 と男性にやや多くなっています。病期分類につきましては、病期が正確に記載されていた 474 症例中、病期 I A は 139 症例 (29.3%)、I B が 185 症例 (39.0%)、II A が 29 症例 (6.1%) で、病期 I A-II A の早期群が 353 症例 (74.5%) と全体の 4 分の 3 程度を占めています。

一方、II B 期以降は全体の 4 分の 1 程度ですが、その中で腫瘍を形成する II B 期が最も多く、48 症例 (10.1%) で、セザリー症候群を含む IV 期は 28 症例 (5.9%) でした。

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 の早期群では、ステロイド外用や光線療法がメインに選択されており、それぞれ 85%と 73% 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、放射線療法に加えて、現在わが国では使用できませんがインターフェロンガンマが使用されていました。紅皮症型 (T4) の病期 III では再び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 96%と 78%の症例に施行されていました。病期 IV では、約半数の症例に多剤併用化学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に加えて、放射線療法やインターフェロンガンマも施行されており、集学的な治療が試みられています。

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、3 年間で 1,000 例を超え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

表3. 菌状息肉症/セザリー症候群の病期分類別発症頻度について

	No. Cases	Incidence rate	Range	Age (y) Mean	Median	MF
<i>Mycosis F. and MF-cdr neoplasms</i>	592	54.9%	5-97	60.4	-	1,358.0
Mycosis fungoides/Sézary syndrome	483	51.1%	17-95	60.9	62.5	1,419.0
Mycosis fungoides	487	49.4%	17-95	60.6	62.0	1,319.0
Sézary syndrome	16	1.7%	41-89	68.3	69.5	711
Total (Cutaneous lymphoma)	545	100.0%	0.3-97	61.5	-	1,278.0

MF/ISS 483 症例	Staging	全国症例数調査 2007 to 2009		Stanford University 1950-1999 *		TNMB classification for MF/ISS				
		No.	Incidence	No.	Incidence	T	N	M	S	
↓ 9 症例は病期不明で除外 ↓ MF/ISS 474 症例で病期について検討	I A	139	29.3%	155	29.5%	IA	1	0	0	0.1
	I B	185	39.0%	133	25.3%	IB	2	0	0	0.1
	II A	29	6.1%	60	11.4%	IIA	1-2	1.2	0	0.1
	I A-II A	353	74.5%	348	66.2%	IIIB	3	0-2	0	0.1
	II B	48	10.1%	84	16.0%	IIIA	4	0-2	0	0
	III A	39	8.2%	15	2.9%	IIIB	4	0-2	0	1
	III B	6	1.3%	44	8.4%	IIIA	1-4	0-2	0	2
	IV A1,2	20	4.2%	30	5.7%	IIIA	4	3	0	0-2
	IV B	8	1.7%	4	0.8%	IIIB	1-4	0-2	1	0-2
	II B-IV B	121	25.5%	177	33.7%					
Total	474	100.0%	525	100.0%						

表4. 菌状息肉症/セザリー症候群の病期分類別の初期治療について

Staging	Cases		Skin directed therapy			Systemic therapy		Chemotherapy	
	No.	Incidence	Topical steroids	Phototherapy	Radicalion	Etrretinate	IFNγ	Mono-therapy	Multi-therapy
I A	139	29.3%	117	84	2	2	7	0	1
I B	185	39.0%	157	148	1	5	18	2	1
II A	29	6.1%	26	26	0	3	2	2	0
I A-II A	353	74.5%	85.0%	73.1%	0.8%	2.8%	7.6%	1.1%	0.6%
II B	48	10.1%	43	38	20	6	14	5	5
III A	39	8.2%	37	32	4	5	3	3	2
III B	6	1.3%	6	3	0	2	2	0	2
II B-III B	93	19.6%	92.5%	78.5%	25.8%	14.0%	20.4%	8.6%	9.7%
IV A1,2	20	4.2%	17	13	6	2	4	2	10
IV B	8	1.7%	6	4	2	1	3	2	3
IV A, B	28	5.9%	82.1%	60.7%	28.6%	10.7%	25.0%	14.3%	46.4%
Total	474	100.0%	86.3%	73.4%	7.4%	5.5%	11.2%	3.4%	5.1%

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、レジストリ・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います。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。