

様 式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

科学研究費助成事業

研究成果報告書



平成 30 年 6 月 13 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K08609

研究課題名(和文) 長期的な前向きリンパ腫コホート研究の確立に基づく難治性リンパ腫の臨床病理学的研究

研究課題名(英文) Clinicopathological features of malignant lymphoma in Miyagi study.

研究代表者

一迫 玲 (Ichinohasama, Ryo)

東北大学・大学病院・教授

研究者番号：30184625

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000 円

研究成果の概要(和文)：宮城県における悪性リンパ腫罹患数とそれを基にした罹患率および亜型分類不能症例を減じた亜型頻度の算出を目的とし、県内血液内科および他診療科と病理部門を対象として、2006年1月～2010年12月に宮城県内で新規発症したリンパ腫とリンパ球性白血病2098例を解析した。生検により診断された症例が1853例、骨髄塗抹標本により診断された症例が232例、病理解剖により診断された症例が13例であり、10万人あたりの罹患率は5年平均で17.8となった。

研究成果の概要(英文)：We searched all cases of newly diagnosed lymphoid leukemia and/or lymphoma in Miyagi Prefecture over a 5-year period, including those that were discovered as lymphoid leukemia and/or lymphoma solely after autopsy. We registered the actual number of 2098 cases in the prefecture and calculated an accurate incidence rate (17.8 per 100,000 persons). Additionally, we identified more realistic and detailed frequencies of lymphoid leukemia and/or lymphoma subtypes including the leukemic phase of some lymphomas. As Miyagi Prefecture is an area in which the population dynamics are relatively stable and representative of Japan, the result of our epidemiological study can be used as the first representative index of lymphoid leukemia and/or lymphoma for Japan.

研究分野：血液病理学

キーワード：リンパ腫 疫学

1. 研究開始当初の背景

悪性リンパ腫は、その多様性ゆえに形態学的観察・免疫学的検討・染色体分析等の総合診断を要する疾患である。宮城県内ではこれらの包括的診断システムに悪性リンパ腫を疑う症例が集積され、我々は、2002年に疫学的調査 Miyagi study を開始してこれまでの臨床病理学的解析に加えて、長期予後解析を進めている (Ichinohasama et al. Tohoku J Exp Med 2011;224:151-60)。以後、2002～2012年までの10年間に悪性リンパ腫3043例が登録された。以後、登録の精度等を緻密にすることで年間約400例の初発例が継続的に集積されている。これらは病理学的解析を中心としてきたが、詳細な臨床情報(長期予後を含む)を収集することにより臨床病理学的解析へと発展させることを本研究の主目的とする。

2. 研究の目的

宮城県における悪性リンパ腫の疫学調査として正確な罹患数と罹患率・亜型頻度の算出を目的として、県内血液内科および他診療科と病理部門を対象とした調査を行う。さらに、病理学的解析を中心としてきた Miyagi study のデータベースを基に、詳細な臨床像との連携を有する臨床病理学的解析に発展させ、各亜型、とくに難治性かつ稀少疾患である節外原発リンパ腫の消化管原発リンパ腫や皮膚原発 T 細胞リンパ腫などの臨床病理学的な説明を目的とする。

宮城県における悪性リンパ腫罹患数とそれを基にした罹患率および亜型分類不能症例を減じた亜型頻度の算出を目的とし、県内血液内科および他診療科と病理部門を対象として、2006年1月～2010年12月に宮城県内で新規発症したリンパ腫とリンパ球性白血病を解析した。

3. 研究の方法

(1) 宮城県におけるリンパ腫疫学調査
宮城県における悪性リンパ腫罹患数とそれを基にした罹患率および亜型分類不能症例を減じた亜型頻度の算出を目的とし、県内血液内科および他診療科と病理部門を対象として、2006年1月～2010年12月に宮城県内で新規発症したリンパ腫とリンパ球性白血病を解析した。

(2) 消化管原発リンパ腫の疫学と臨床病理学的解析

2006年1月～2010年12月に宮城県内で新規発症した消化管原発リンパ腫は350例を対象に臨床病理学的解析を行った。

(3) 腸管原発 T 細胞リンパ腫の臨床病理学的解析

2002年から2015年の14年間に発症した腸管原発 T 細胞リンパ腫22例を対象に臨床病理学的解析を行った。

(4) 濾胞性リンパ腫の形質転換における形態像と染色体異常に関する解析

濾胞性リンパ腫の形質転換例の中で、形態学的に診断が困難であったが染色体異常から形質転換と判断された例を対象に、病理形態像および遺伝子異常、臨床像について腫瘍の部位や時系列に沿った解析を行った。

(5) CD56 陽性皮膚原発 T 細胞リンパ腫の臨床病理学的解析

2011年から2017年の7年間に発症した CD56 陽性皮膚原発 T 細胞リンパ腫6例を対象に臨床病理学的解析を行った。

4. 研究成果

(1) 宮城県におけるリンパ腫疫学調査

宮城県における悪性リンパ腫罹患数とそれを基にした罹患率および亜型分類不能症例を減じた亜型頻度の算出を目的とし、県内血液内科および他診療科と病理部門を対象として、2006年1月～2010年12月に宮城県内で新規発症したリンパ腫とリンパ球性白血病2098例を解析した。生検により診断された症例が1853例、骨髄塗抹標本により診断された症例が232例、病理解剖により診断された症例が13例であり、10万人あたりの罹患率は5年平均で17.8となった。亜型頻度では、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、非特異型 (diffuse large B-cell lymphoma; DLBCL, NOS) 37.6%、濾胞性リンパ腫

(follicular lymphoma; FL) 15.7%、節外性濾胞辺縁体粘膜関連リンパ組織リンパ腫

(extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue; MALT lymphoma) 9.1%と続き、亜型分類不能症例は1.04%に留まった。各亜型における男女比では、血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫は、欧米と異なり本邦では男性比率が高いことが報告されており、本研究でも2.89 (n=35)と同様の結果であった。成人 T 細胞性白血病/リンパ腫0.71 (白血病型0.42) と MALT リンパ腫0.56 (消化管0.6, 非消化管0.49) にて女性比率の高さが明らかとなったことを報告した (Leuk Lymphoma. 2017;58:80)

(2) 消化管原発リンパ腫の疫学と臨床病理学的解析

2006年1月～2010年12月に宮城県内で新規発症した消化管原発リンパ腫は350例であり、発症頻度は10万人あたり17.8人、亜型頻度ではDLBCL-NOS 47.4%、MALT lymphoma 32.6%、FL 8.3%と続き、成熟 T 細胞性リンパ腫は7.4%に留まった。部位別頻度では、胃原発92%、小腸14%、大腸14%と続き、いずれもDLBCL-NOSが半数以上だが、十二指腸は約7割をFL、多発病変は約5割を成熟 T 細胞リンパ腫が占める特徴がみられた。部位特異的な疾患として十二指腸原発FLの臨床病理学的特徴をみると、対象20例の年齢中央値63才、女性に多

く(男女比0.53) 1例の形質転換例を除くと6例がリツキシマブ療法、14例が無治療経過観察のみで、観察期間中央値49.5ヶ月時点で1例の他癌腫合併例を除く全例が有病生存しており、非常に緩徐な経過であることが明らかとし報告した(Tohoku J Exp Med.掲載受理)。

(3) 腸管原発T細胞リンパ腫の臨床病理学的解析

腸管内の複数の部位に渡って多発する腸管原発T細胞リンパ腫は希少疾患であるが、2002年から2015年の14年間で臨床経過追跡可能であった22例の年齢中央値68才、男性に多く(男女比2.67) 亜型頻度をみると(成人T細胞性リンパ腫は除く) 末梢性T細胞リンパ腫(PTCL-NOS)59%、腸管症関連T細胞リンパ腫41%であった。臨床病理学的には亜型分類に関わらずKi-67発現が予後因子となることを見いだした。

(4) 濾胞性リンパ腫の形質転換における形態像と染色体異常に関する解析

濾胞性リンパ腫はB細胞リンパ腫全体の約2割を占め、我々の疫学調査でも近年増加しつつある疾患であるが、その予後を規定する因子として形質転換は重要なイベントである。BCL2遺伝子転座およびMYC遺伝子転座を有するdouble hit follicular lymphomaと診断された形質転換例を解析し、病態と形態像に解離を認めることから形質転換における染色体異常の重要性を報告した(Leuk Lymphoma. 2018;59:758)。

(5) CD56陽性皮膚原発T細胞リンパ腫の臨床病理学的解析

皮膚原発T細胞リンパ腫(CTCL)の多くは緩徐な経過をたどるが、稀にCD56陽性例が存在することが報告されている。CD56陽性CTCL(6例)を解析し、CTCL全集団と比較して生存期間が短く、Ki-67陽性率が高い特徴を有すること、さらに細胞障害性因子であるTIA-1発現がCD56陽性CTCLにおける予後因子の可能性を見いだした。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計10件)

1) Ohe R, Ishizawa K, et al. Detection of Minimal Bone Marrow involvement of Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplastic Cells - CD303 immunostaining as a diagnostic tool. 査読有 J Clin Exp Hematop. 2018;58:1-9, doi: 10.3960/jslirt.17030.

2) Katsushima H, Fukuhara N, Ishizawa K, Ichinohasama R, et al. Does double-hit follicular lymphoma with translocations

of MYC and BCL2 change the definition of transformation? 査読有 Leuk Lymphoma. 2017;59:758-762, doi:

10.1080/10428194.2017.1357172.

3) Maruyama K, Ichinohasama R, et al.

Comprehensive analysis of vitreous specimens for uveitis classification: a prospective multicentre observational study, BMJ Open, 査読有, 7, 2017, 10.1136/bmjopen-2016-014549

4) Nosaka K, Ishizawa K, et al.

Epidemiological and clinical features of adult T-cell leukemia-lymphoma in Japan, 2010-2011: A nationwide survey, Cancer Sci, 査読有, 108, 2017, 2478~2486, 10.1111/cas.13398

5) Katsushima H, Fukuhara N, Ishizawa K,

Ichinohasama R, et al. Non-biased and

complete case registration of lymphoid

leukemia and lymphoma for five years: a

first representative index of Japan from

an epidemiologically stable Miyagi

Prefecture, Leuk Lymphoma, 査読有, 58,

2017, 80~88

10.1093/jjco/hyw146

6) Ichikawa S, Fukuhara N, Ichinohasama R,

et al. Advanced Lymphocyte-rich Classical

Hodgkin Lymphoma Complicated with Fatal

Hemophagocytic Syndrome, Intern Med, 査

読有, 55, 2016, 191~196

7) Ichikawa S, Fukuhara N, Ichinohasama R,

et al. Advanced Lymphocyte-rich Classical

Hodgkin Lymphoma Complicated with Fatal

Hemophagocytic Syndrome, Internal

Medicine, 査読有, 55, 2016, 191~196,

10.2169/internalmedicine.55.5942

8) Maruyama K, Ichinohasama R, et al.

First case of primary intraocular natural

killer t-cell lymphoma, BMC Ophthalmol,

査読有, 15, 2015, 169,

10.1186/s12886-015-0158-0

9) Kyogoku C, Ichinohasama R, et al.

Complete Remission in Systemic Skin

Interdigitating Dendritic Cell Sarcoma

after ABVD Chemotherapy,

J Clin Exp Hematop, 査読有, 55, 2015, 33

~37, 10.3960/jslirt.55.33

10) Kameoka Y, Ishizawa K, Ichinohasama R,

et al. Analysis of clinical

characteristics and prognostic factors

for angioimmunoblastic T-cell lymphoma,

Int J Hematol, 査読有, 101, 2015, 536~

542, 10.1007/s12185-015-1763-7

〔学会発表〕(計10件)

1) 猪倉恭子, 石澤賢一, 他

Neurolymphomatosisで再発したびまん性大細胞型B細胞リンパ腫に自家移植を施行し完全寛解を維持している2例, 第40回日本造

血細胞移植学会総会，2018年2月1日～2月3日，ロイトン札幌（札幌市）

2) 長谷川慎，石澤賢一，他，造血幹細胞移植後長期生存例を含む芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍6例の後方視的検討，第40回日本造血細胞移植学会総会，2018年2月1日～2月3日，ロイトン札幌（札幌市）

3) Yasushi Onishi, Noriko Fukuhara, et al, Outcome of umbilical cord blood transplantation in adult patients with chronic active Epstein-Barr Virus infection, European Society for Blood and Marrow Transplantation 2017, 2017年3月26日～3月29日，マルセイユ（フランス）
4) 八田俊介，福原規子，他，Up-frontで自家造血幹細胞移植併用大量化学療法を施行したAITL4例の検討，第39回日本造血細胞移植学会総会，2017年3月2日～3月4日，島根くにびきめっせ・島根県民会館（松江市）
5) Satoshi Ichikawa, Noriko Fukuhara, Ryo Ichinohasama, et al, Primary duodenal and small-intestinal follicular lymphoma; signal center experience, 第78回日本血液学会学術集会，2016年10月13日～10月15日，パシフィコ横浜（横浜市）

6) 市川聡，福原規子，一迫玲，他，臍帯血移植後早期に再燃したがGVL効果にて持続的寛解を得られた $\gamma\delta T$ -Cell Lymphomaの一例，第56回日本リンパ網内系学会総会，2016年9月1日～3日，ホテル日航熊本（熊本市）
7) 勝島浩紀，福原規子，一迫玲，他，宮城県内において5年間で新規発症したマンツル細胞リンパ腫43例のうちCD5/CD10/CyclinD1に異常発現を呈した7例の検討，第56回日本リンパ網内系学会総会，2016年9月1日～3日，ホテル日航熊本（熊本市）

8) 石澤賢一，悪性リンパ腫 - 診断と治療の進歩 - ，平成28年度日本内科学会生涯教育講演会Bセッション（第1回），2016年5月29日，大阪国際会議場（大阪市）

9) Kei Saito, Noriko Fukuhara, Ryo Ichinohasama, Hideo Harigae, R-MVP therapy with whole-brain radiotherapy for primary intraocular lymphoma, 日本血液学会学術総会，2015年10月16日～18日，石川県立音楽堂（金沢市）

10) 勝島浩紀，福原規子，一迫玲，他，Mantle cell lymphomaとperipheral T-cell lymphomaが同一リンパ節内に認められたcomposite lymphomaの一例，日本病理学会総会，2015年4月30日～5月2日，名古屋国際会議場（名古屋市）

〔図書〕（計3件）

1. 山田茜，石澤賢一，日本医事新報社，造血器腫瘍アトラス 形態、免疫、染色体から分子細胞治療へ（改訂第5版），2016，630～635
2. 相澤桂子，石澤賢一，中外医学社，EBM 血液疾患の治療 2017-2018，2016，300～303

3. 石澤賢一 他，日本臨床社，日本臨床 74 増刊号 9，2016，239～244

6. 研究組織

(1) 研究代表者

一迫 玲（ICHINOHASAMA, Ryo）
東北大学・大学病院・教授
研究者番号：30184625

(2) 研究分担者

福原 規子（FUKUHARA, Noriko）
東北大学・大学病院・講師
研究者番号：10534167

石澤 賢一（ISHIZAWA, Kenichi）
山形大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号：00359506