

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.

Katsushima H^{1,2}, Fukuhara N³, Ichikawa S³, Ota Y⁴, Takeuchi K⁵, Ishizawa K⁶, Sasano H², Harigae H³, Ichinohasama R¹.

Abstract

形質細胞系腫瘍を除くリンパ球系腫瘍

Previous worldwide epidemiological studies on lymphoid leukemia and/or lymphoma (LL/L) had considerable bias because of difficulty in covering all clinical departments of hospitals in a restricted area (population base). These studies may not have reflected the actual number of newly diagnosed cases (incidence) strictly, or the true LL/L subtype frequencies. We searched all cases of newly diagnosed LL/L in Miyagi Prefecture over a 5-year period, including those that were discovered as LL/L 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 LL/L 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 LL/L for Japan.

- A. 目的: 1989年に創設してこれまで20数年間推進し続けている本邦初の「悪性リンパ腫疑い症例のための総合的な診断システム (READsystem[®])」とそれに関連する密な人的信頼関係や公益財団法人 (READ 血液アカデミー) の設立等を背景として、人口動態及び疫学的に安定している宮城県において一定期間内に新たに発症するリンパ球系腫瘍 (lymphoid leukemia/malignant lymphoma, 以下「LL/L」) の全症例数 (罹患数) と亜型を把握し、前者と県人口から正確な罹患率を算出する。
- B. 本研究が本邦初である点: (1) LL/L について 発症実数に基づく正確な罹患率 を算出した (これまでは 推定罹患率のみ)。 (2) LL/L について バイアスのかからない亜型頻度 (裏面 Table3) を示した。

※ これまでの亜型頻度研究では、血液内科側においては「血液内科を受診しない low grade lymphoma (MALToma や mycosis fungoides 等) が含まれない」、病理側においては「病理側で診断がなされないリンパ球性白血病が含まれない」などという多くのバイアスがかかっていた。また、悪性リンパ腫については多角的解析を併用しないと診断確定や詳細な亜型分類が困難な症例 (特に G 分染法や FISH 法) が少なからずあり、更には生前、悪性リンパ腫の診断に至らずに死亡してしまう症例も稀ながら存在することが知られている。本研究ではそれらを全て解消・解決した。

- C. 前提: (1) 調査対象の全施設において倫理的な手続きを踏んで実施
(2) 自験 (自分が病理診断に直接かかわった症例) は生年月日と姓名 (非匿名化) で、それ以外の症例は生年月日と姓名双方のイニシャル (匿名化/別人での一致率=0.02%未満) で症例を照合
(3) 対象期間: 2006年1月~2010年12月 (東日本大震災前の5年間)

D. 悪性リンパ腫症例の収集と登録/方法:

READsystem[®]症例のリスト (下記①)・宮城県内の対象施設の病理台帳 (同②)・剖検 (病理解剖) 輯報 (同③) において、キーワード (同④) を含む症例を抽出し、重複症例を厳しく除外して (同⑤)、対象期間内に初めて確定診断がなされた全リンパ腫症例を登録した (「疑い」に留まる症例は含めない)。即ち、これ以上なし得ないというレベルでの症例捕捉を緻密に遂行した。

- ① READsystem[®]: 最終的に県内全リンパ腫例の8割強をカバーしていることが判明した。
② 調査対象とした県内施設*:

- a. 血液内科医が勤務 (常勤・非常勤共) する総合病院 (12施設)
b. 上記「a」以外の場合、300床以上の総合病院 (11施設)
c. 東北大学大学院医学系研究科・病理診断受託事業 (病理医不在の県内11施設から全病理検体を受託)

*上記 a~c とした根拠:

- (1) 病床300未満の病院において、治療が必要なリンパ腫症例は例外なく上記「a」ないし「b」に紹介される。
(2) 病床300未満の4病院でヒアリングを行った結果、経過観察で十分な場合 (消化管 MALT が大半) でもリンパ腫と診断された時点で上記「a」ないし「b」に紹介していることが判明した。
(3) 県内最大の衛生検査所である県医師会健康センター病理部門においても MALT リンパ腫例がなかった。
(4) 対がん協会ではリンパ腫症例の治療・経過観察はせず、しかるべき病院への紹介となる。

- ③ 剖検輯報で「生前診断=非・リンパ腫/病理解剖の診断=リンパ腫ないし白血病」という症例を抽出・reviewした。
④ 症例抽出キーワード: lymphoma, MALT, MALToma, atypical lymphoid cell, mycosis fungoides
⑤ 抽出された症例については再生検や転院、再発等で重複しないように対象期間前後5年間も含めて調査した。また、対象期間内にリンパ腫疑いだった症例が対象期間後に確定した場合は本研究に含めた。

E. リンパ球系白血病症例の収集と登録/方法:

血液内科医勤務の病院 (上記 D②a) において骨髄穿刺材料等で総合的に診断された全リンパ球性白血病 (LBL, ALL, CLL, ATL, BL 等) 症例を登録した。そのうち、病理側でも生検組織 (骨髄や他の臓器・部位) でリンパ腫と診断された症例 (leukemic lymphoma/lymphomatous leukemia) は白血病として扱い、分類上の重複登録を避けた。

Table 3. Incidence of neoplasms newly diagnosed between 2006 and 2010 in Miyagi Prefecture.

	Cases (n)	%	M/F
Total cases	2098	100.00	1.1
Precursor lymphoid neoplasms	157	7.48	1.1
B lymphoblastic leukemia/lymphoma	116	5.53	1.0
(1) Acute lymphoblastic leukemia	115	5.48	1.0
(2) B-lymphoblastic lymphoma	1	0.05	M
T lymphoblastic leukemia/lymphoma	39	1.86	1.4
(1) Acute lymphoblastic leukemia	22	1.05	2.7
(2) T-lymphoblastic lymphoma	17	0.81	0.7
Lymphoblastic leukemia/lymphoma (phenotype unknown)	2	0.10	1.0
Mature B-Cell Neoplasms	1535	73.16	1.0
Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma	66	3.15	1.3
(1) Chronic lymphocytic leukemia	49	2.34	1.2
(2) Small lymphocytic lymphoma	17	0.81	1.4
B-cell prolymphocytic leukemia	1	0.05	M
Splenic marginal zone lymphoma	3	0.14	0.5
Lymphoplasmacytic lymphoma	6	0.29	2.0
Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue	190	9.06	0.6
Nodal marginal zone lymphoma	7	0.33	1.3
Follicular lymphoma	330	15.73	0.9
Mantle cell lymphoma	43	2.05	2.3
Diffuse large B-cell lymphoma, NOS	788	37.56	1.1
T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma	5	0.24	0.7
Primary diffuse large B-cell lymphoma of the CNS	36	1.72	1.3
EBV positive DLBCL of the elderly	8	0.38	1.0
Lymphomatoid granulomatosis	1	0.05	F
Mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma	8	0.38	1.0
Intravascular large B-cell lymphoma	11	0.52	2.7
Plasmablastic lymphoma	2	0.10	M
Primary effusion lymphoma	2	0.10	M
Burkitt lymphoma/leukemia	8	0.38	1.0
Features intermediate between DLBCL and Burkitt lymphoma	1	0.05	F
Features intermediate between DLBCL and classical Hodgkin lymphoma	3	0.14	0.5
B-cell lymphoma, not-otherwise specified	16	0.76	1.3
Mature T-Cell Neoplasms	322	15.35	1.2
T-cell prolymphocytic leukemia	4	0.19	3.0
T-cell large granular lymphocytic leukemia	1	0.05	M
Adult T-cell leukemia/lymphoma	89	4.24	0.7
(1) Adult T-cell leukemia	44	2.10	0.4
(2) Adult T-cell lymphoma	45	2.14	1.1
Extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type	32	1.53	1.5
Enteropathy-associated T-cell lymphoma	9	0.43	0.5
Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma	2	0.10	F
P-CTCL (Mycosis fungoides/Sezary syndrome)	22	1.05	1.2
Primary cutaneous CD30-positive T-lymphoproliferative disorder	8	0.38	1.0
Peripheral T-cell lymphoma, NOS	93	4.43	1.4
Angioimmunoblastic T-cell lymphoma	35	1.67	2.9
Anaplastic large cell lymphoma	21	1.00	0.8
T/NK-cell lymphoma, not-otherwise specified	6	0.29	5.0
Hodgkin Lymphoma	77	3.67	1.9
Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma	3	0.14	2.0
Classical Hodgkin lymphoma	74	3.53	1.8
Nodular sclerosis classical Hodgkin lymphoma	29	1.38	0.9
Lymphocyte-rich classical Hodgkin lymphoma	8	0.38	1.7
Mixed cellularity classical Hodgkin lymphoma	37	1.76	3.6
Others	7	0.33	M
Lymphoproliferative diseases associated with primary immune disorders	2	0.10	M
Other iatrogenic immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders	2	0.10	M
Post-transplant lymphoproliferative disorders	3	0.14	M

NOS: not otherwise specified; EBV: Epstein-Barr virus; DLBCL: diffuse large B-cell lymphoma; NK: natural killer; P-CTCL: primary cutaneous T-cell lymphoma. The number of cases of hairy cell leukemia (HCL), primary cutaneous DLBCL, leg type, and lymphocyte-depleted classical Hodgkin lymphoma was null. Outside the study period, we found two cases of HCL that were diagnosed in 2005 and 2011.