

【小動物】 症例報告 平成23年度北海道獣医師会三学会北海道獣医師会会長賞受賞

低悪性度リンパ腫（Low-grade Lymphoma）の 犬5例の臨床的特徴についての検討

山下 時明 山下 律子

真駒内どうぶつ病院（〒005-0012 北海道札幌市南区真駒内上町5-4-2）

（2012年4月27日受付）

要 約

低悪性度リンパ腫を発症した犬5例の臨床的特徴について検討した。本5症例に関しては、過去の報告と同様に、比較的長期間無治療でも臨床的に進行がみられず、また治療すべき臨床所見が発現した症例についても、メルファランとプレドニゾロンの併用で緩和され、長期生存が得られた。したがって、犬のリンパ腫を治療する場合には、その悪性度の違いに配慮し、低悪性度リンパ腫の症例に対しては、過剰な治療を避ける必要があると考えられた。

キーワード：犬、低悪性度リンパ腫、Indolent Lymphoma、臨床的特徴

-----北獣会誌 56, 207~213 (2012)

はじめに

小動物に認められるリンパ腫のほとんどは、高悪性度リンパ腫（High-grade Lymphoma；すなわち低分化型リンパ腫）であることから、多剤併用化学療法が適応となる。またこの腫瘍は進行が早く、治療例においても生存期間中央値は1年程度とされる。しかし、近年小動物のリンパ腫にも低悪性度リンパ腫（Low-grade Lymphoma；すなわち高分化型リンパ腫）が比較的多く存在することが明らかになった。これらの症例では高悪性度リンパ腫とは異なり、病態の進行は緩徐で、無治療でも長期生存できる症例が多い。例え、治療を必要とした場合でも、多剤併用化学療法は適応とならないと考えられている。リンパ腫にはこれらの全く動態の異なるタイプが存在するため、正確な診断と予後判定が非常に重要となる。本研究の目的は、当院で経験した低悪性度リンパ腫を発症した犬5例の臨床的特徴について、検討することである。なお、本研究では慢性リンパ球性白血病の症例は除外した。

症 例

本院に来院した犬のリンパ腫の症例から、病変部の細

胞診、病理組織学的検査、リンパ系細胞クローン性解析、および全身検査を実施（症例5には骨髄検査も実施）して、低悪性度リンパ腫と診断された5頭を本研究に用いた。

症例1

シー・ズー、10歳、避妊雌。

両下顎リンパ節の腫大はみとめられたが、臨床的に問題となるような一般状態の異常は認められなかった。

下顎リンパ節の細胞診では、小型のリンパ球（成熟リン

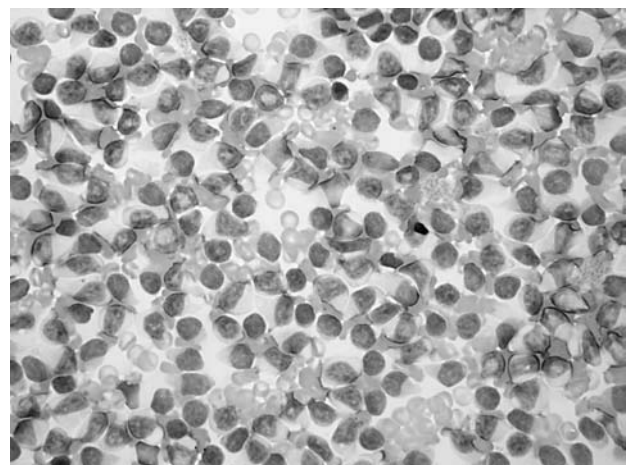


写真1 症例1の細胞診所見

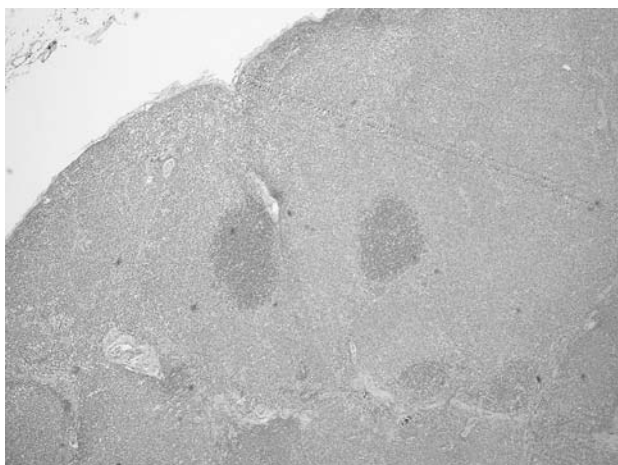


写真2 症例1の病理組織所見 弱拡

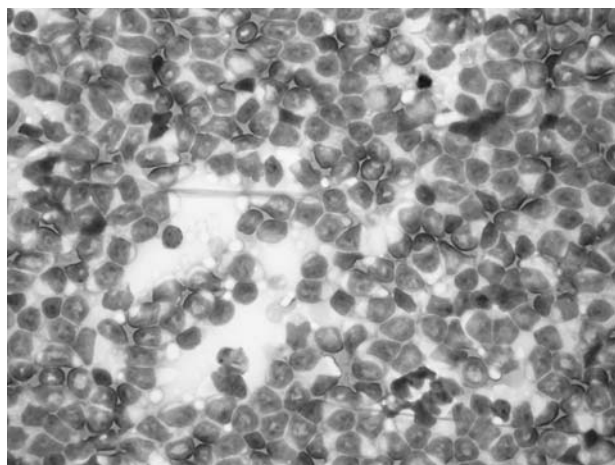


写真4 症例2の細胞診所見

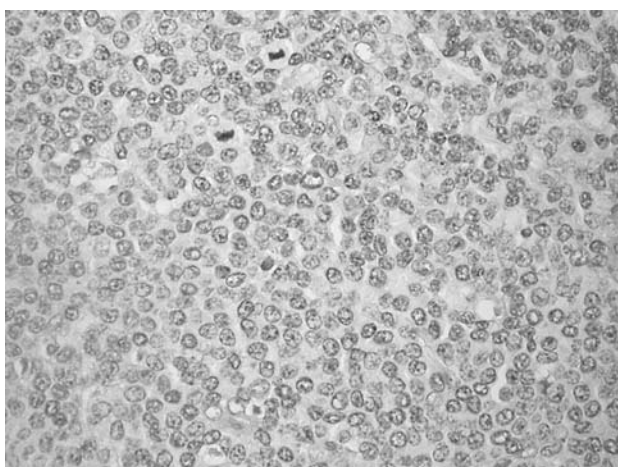


写真3 症例1の病理組織所見 強拡

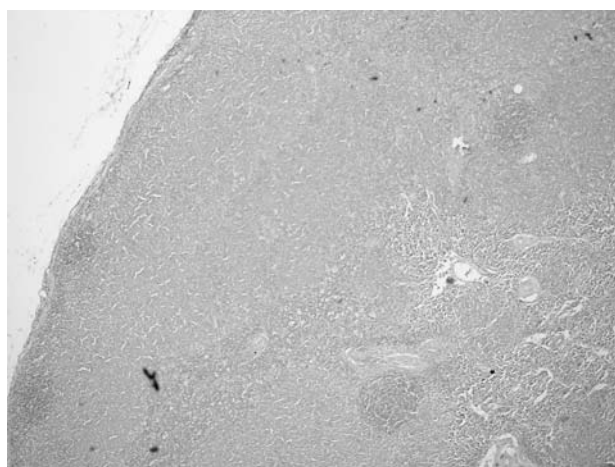


写真5 症例2の病理組織所見 弱拡

パ球よりやや大きい程度)が主体の均一な細胞集団が確認された。それらの細胞の核は成熟し、細胞質はやや広く涙滴状や勾玉状に広がっていた (Clear cell type)。この細胞診所見から低悪性度リンパ腫が強く疑われたため、リンパ節の切除生検材料の病理組織学的検査およびリンパ系細胞のクローン性解析を実施した。その結果、病理組織学的に低悪性度リンパ腫であることが確認され、これらの細胞はT細胞のモノクローナリティを示した。診断：T細胞性 低悪性度リンパ腫 (Clear cell type) 経過：臨床的に問題となる一般状態の異常が認められなかったため、治療を行わず経過観察した。別疾患で死亡するまでの約32か月間リンパ腫の進行は認められなかった。なお、本症例の死因は乳腺癌の肺転移であった。

症例2

ラブラドル・レトリバー、8歳、避妊雌。体表リンパ節の多中心性腫大がみられたが、臨床的に問題となる一般状態の異常は認められなかった。腫大リンパ節の細胞診では、小型のリンパ球 (成熟リン

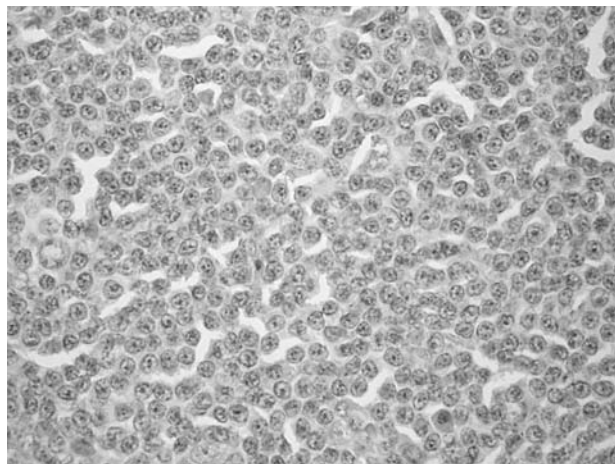


写真6 症例2の病理組織所見 強拡

パ球よりやや大きい程度)が主体の均一な細胞集団で、それらの細胞の核は成熟し、細胞質はやや広く涙滴状や勾玉状に広がっていた (Clear cell type)。細胞診所見から低悪性度リンパ腫が強く疑われたため、リンパ節の切除生検材料の病理組織学的検査およびリンパ系細胞のクローン性解析を実施した。その結果、病理

組織学的に低悪性度リンパ腫と診断され、これらの細胞はT細胞のモノクローナリティを示した。

診断：T細胞性 低悪性度リンパ腫 (Clear cell type)

経過：当初、臨床的に問題となる一般状態の異常が認められなかったため、治療を実施せず経過観察した。体表のリンパ節腫大は緩徐に進行し、14カ月経過時に頸部のリンパ節腫大により異常呼吸音がみられるようになったため、メルファランとプレドニゾロンの併用による治療を開始した。リンパ節が縮小したため1カ月後に治療を中止し、再度経過を観察した。その6カ月後（診断から21カ月）にリンパ節の腫大により同様の症状がみられたため、同様の治療を1カ月実施した。その後は低悪性度リンパ腫に増悪はみられず、診断から約31カ月後に別疾患で死亡した。なお、本症例の死因は骨盤部に発生した組織球性肉腫によるものであった。

症例3

ゴールデン・レトリバー、13歳、避妊雌。

体表リンパ節の多中心性腫大および毛包虫症による皮膚炎が主訴で来院した。末梢血リンパ球の増多（初診時13,640個/μL→その後33,825個/μLまで増多）が認められた。

血液塗抹標本にはリンパ球増加症がみられ、それらリンパ球は小型であるが正常な成熟リンパ球よりやや大きく、細胞質が広い傾向が認められた。

腫大リンパ節の細胞診では、小型のリンパ球（成熟リンパ球よりやや大きい程度）が主体で、核は成熟し、細胞質はやや広く涙滴状や勾玉状に広がっていた (Clear cell type)。

細胞診所見から低悪性度リンパ腫が強く疑われたため、リンパ節生検材料の病理組織学的検査およびリンパ系細

胞のクローン性解析を実施した。なお、全身麻酔に関して飼い主の同意が得られなかったため、リンパ節生検はトウルーカットを用いて実施した。病理組織学的に小型リンパ球の均一な集団が認められ、それらのリンパ系細胞にはT細胞のモノクローナリティがみられた。

診断：T細胞性 低悪性度リンパ腫 (Clear cell type)

経過：来院時、問題となっていたのは免疫異常による毛包虫症であったため、まずは毛包虫症に対する治療のみを実施した。低悪性度リンパ腫に関しては無治療にて経過観察とした。その後リンパ節の腫大は緩徐に進行し、18カ月経過時には、脾腫、腋下部リンパ節の腫大による圧迫が原因と思われる前肢の浮腫、末梢血リンパ球の増多 (33,825個/μL) および軽度の非再生性貧血 (ヘマトクリット値30%) がみられるようになった。一般状態も悪化し体重も著しく減少したため、リンパ腫に対する治療を開始した。この時点で毛包虫症が悪化していたため、リンパ腫の治療においてもプレドニゾロンを併用せず、メルファランのみを投与した。開始3週間後には、すべての症状が緩和されたため、治療を休止した。現在診断

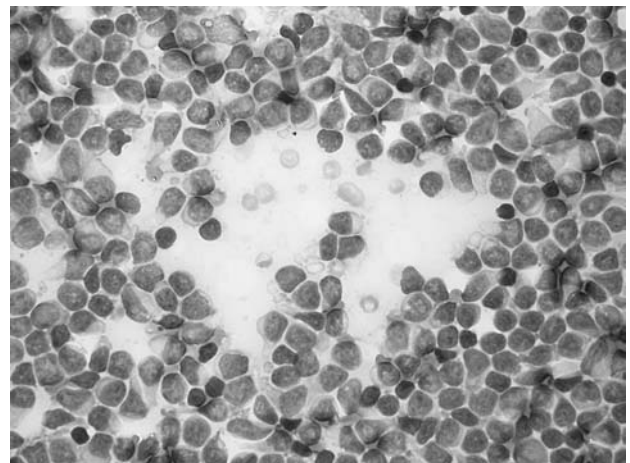


写真8 症例3の細胞診所見

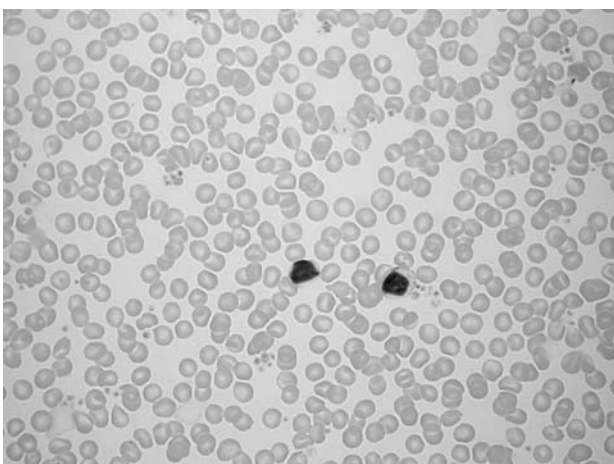


写真7 症例3の血液塗抹所見

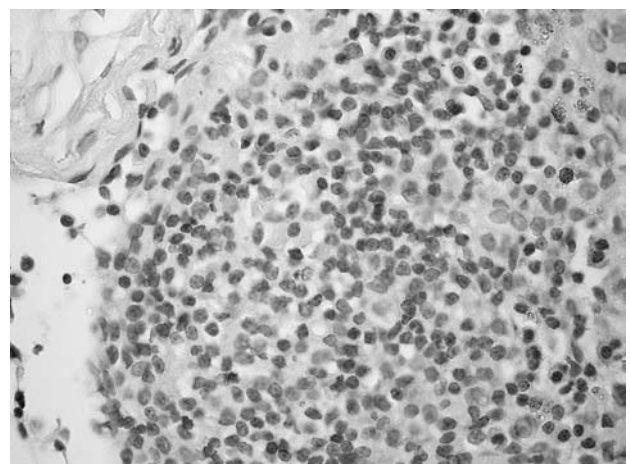


写真9 症例3の病理組織所見 強拡

から20カ月経過しているが、安定した状態で生存中である。

症例 4

ゴールデン・レトリバー、9歳、避妊雌。

左側鼠径リンパ節および腰下リンパ節の腫大が認められ

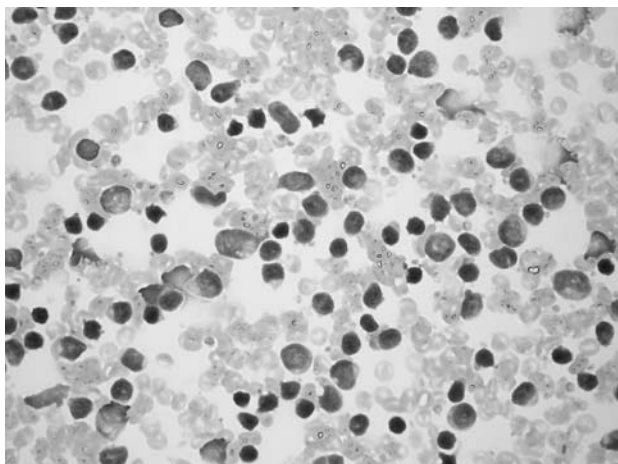


写真10 症例4の細胞診所見

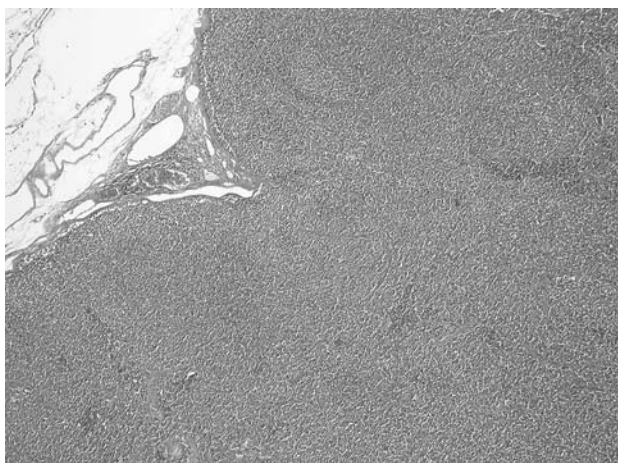


写真11 症例4の病理組織所見 弱拡

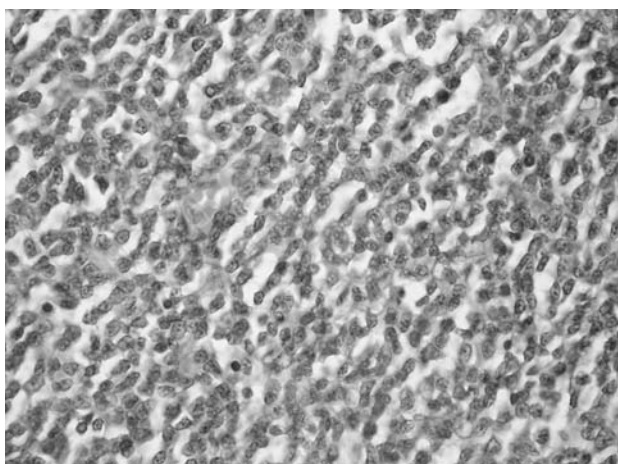


写真12 症例4の病理組織所見 強拡

た。それらのリンパ節腫大を除き、一般状態に異常は認められなかった。

腫大リンパ節の細胞診において、小～中型のリンパ球が主体にみられ、細胞構成は反応性過形成との境界的な所見であった。

細胞診所見から低悪性度リンパ腫が疑われたため、リンパ節切除材料による病理組織学的検査およびリンパ系細胞のクローン性解析を実施した。その結果、病理組織学的に低悪性度リンパ腫と診断され、これらの細胞はB細胞のモノクローナリティを示した。

診断：B細胞性 低悪性度リンパ腫

経過：一般状態に異常が認められなかったため、治療を実施せず経過観察とした。その後、来院しなくなり、残念ながら経過の追跡は不能となった。本症例は確定診断の数カ月前から鼠径リンパ節の腫大はみられていたことを合わせて考えると、少なくとも6カ月以上は無治療でもリンパ腫に関連した臨床症状の悪化は認められなかったことになる。

症例 5

イングリッシュ・ブルドッグ、12歳、去勢雄。

脾臓における腫瘤および瀰漫性病変がみられ、末梢血リンパ球の増多（初診時9,000個/ μ L→その後71,200個/ μ Lまで増多）が認められた。

血液塗抹においてリンパ球増加症が認められ、それらリンパ球は正常な成熟リンパ球よりやや大きい程度であり、細胞質は相対的に広い傾向がみられた。

脾臓の細胞診では、小～中型のリンパ球が主体で、大型のリンパ球も散見されたが、典型的な芽球様細胞はあまりみられなかった。

骨髓穿刺検査では、骨髓は正形成髄であり、リンパ球の

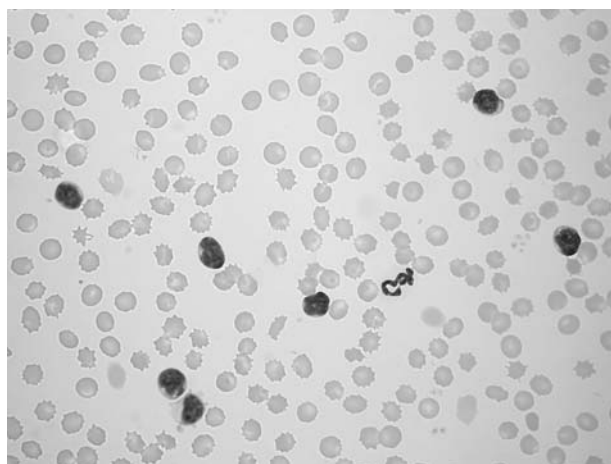


写真13 症例5の血液塗抹所見

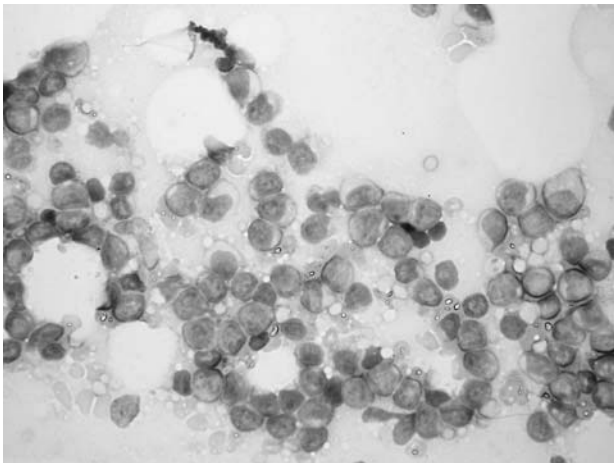


写真14 症例5の細胞診所見 (脾臓)

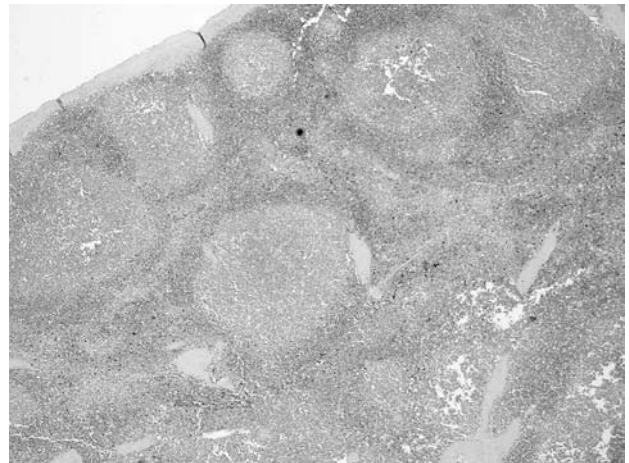


写真16 症例5の病理組織所見 弱拡

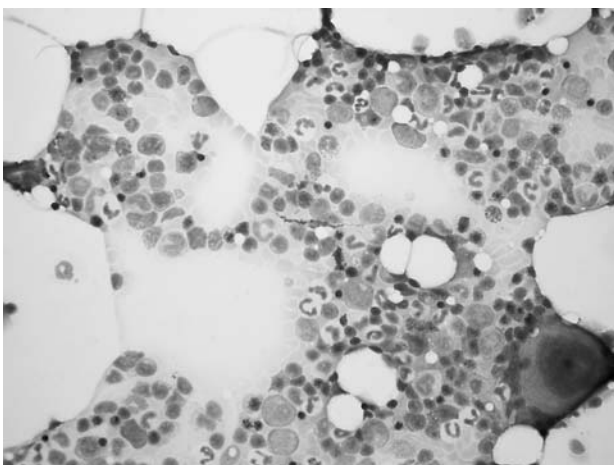


写真15 症例5の骨髄所見

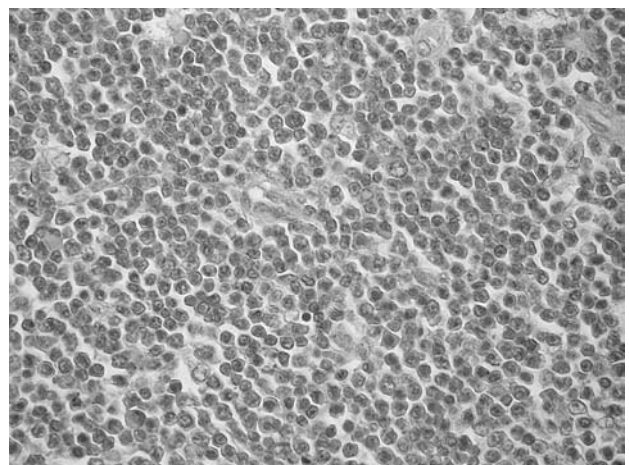


写真17 症例5の病理組織所見 強拡

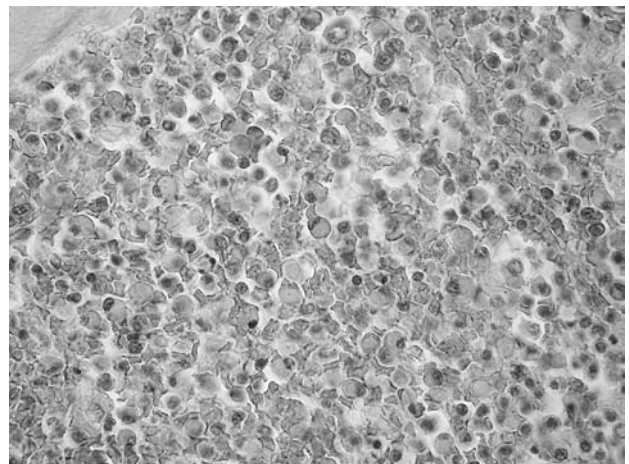


写真18 症例5の病理組織所見 強拡2

有意な増加は認められず、慢性リンパ球性白血病の可能性は低いものと判断された。

経過：低悪性度リンパ腫と暫定診断し、まずは治療を行わず経過を観察した。脾腫および末梢血リンパ球増多は緩徐に進行し、12カ月後には、脾臓の著しい増大および末梢血リンパ球数が高度に増多したため(64,500個/ μ L)、メルファランとプレドニゾロンの併用による治療を開始した。治療開始1カ月後にはこれらの症状は軽快した。その14カ月後(診断から26カ月)にも同様に症状の悪化がみられた。この時は腎機能の低下が著しく(慢性腎臓病の進行)、プレドニゾロンのみによって治療を再開したが、奏功せず、初診から28カ月後に、肝機能不全により死亡した。剖検材料の病理組織学的検査によって低悪性度リンパ腫が脾臓から肝臓に波及したことが確認された。また、リンパ系細胞のクローン性解析ではB細胞性のモノクローナリティを示した。

症例5では、生前および死後を含めて複数のラボに検査を依頼した。

1) 病理検査ラボ① 形質細胞腫 (Plasmacytoma)

- 2) 遺伝子検査ラボ① ホルマリン保存組織ではクローン性は検出されず
- 3) 遺伝子検査ラボ② 細胞を用いた検査によってB細胞性のモノクローナリティが確認された
- 4) 病理検査ラボ② 細胞診と血液塗抹診断および骨髄塗抹診断の所見も踏まえて総合評

備し、肝臓に波及した脾臓の濾胞性リンパ腫 (Follicular Lymphoma) と診断された。

濾胞性リンパ腫 (Follicular Lymphoma)、形質細胞腫 (Plasmacytoma) とともに高分化の B 細胞系腫瘍である。症例 5 の組織所見はラッセル小体が見られる点で形質細胞腫 (Plasmacytoma) を支持するという意見もあったが、細胞診所見で形質細胞の特徴的所見が認められないことや、経過中に末梢血における高度のリンパ球増多も認められるようになったが、こちらにも形質細胞の形態的特徴は見られなかった。細分類には意見が分かるところであるが、いずれにしても大きく分類すれば B 細胞性の低悪性度リンパ腫に分類される腫瘍である。診断：B 細胞性 低悪性度リンパ腫 (新 WHO 分類でいえば濾胞性リンパ腫の可能性が高い)

考 察

当院で経験している犬の低悪性度リンパ腫の症例は、比較的長期間無治療でも臨床的に進行がみられなかった。また治療すべき臨床所見が発現した段階でも、メルファランとプレドニゾロンを使用することで緩和が得られ、その後も長期の生存が得られた。このような経過は高悪性度リンパ腫では考えられない。

犬の低悪性度リンパ腫の治療開始のタイミングについては、今のところ明確な指針はないが、人の慢性リンパ球性白血病を参考にした指針が提唱されている。その判断基準は、1) リンパ節が進行性に腫大した結果として呼吸困難などの症状が認められる場合、2) 著しい臓器腫大がみられる場合、3) 好中球減少症、血小板減少症、貧血など血球減少症がみられる場合、4) 単クローン性高グロブリン血症がみられる場合、5) 食欲低下・衰弱・体重減少などの全身症状がみられる場合、いずれかが認められた場合に治療対象とする (いずれも認められない場合は無治療とする) ことである。今回報告した 5 症例では、その指針に従って治療を行い、比較的良好な成果が得られた。

低悪性度リンパ腫は腫瘍細胞が高分化であるため、未分化な高悪性度リンパ腫のように分裂・増殖が著しいタイプに推奨される多剤併用化学療法は理論上も適応とならない。事実、低悪性度リンパ腫に対して多剤併用化学療法を適用しても生存期間の延長効果がないことが報告されている^[2]。また、低悪性度リンパ腫は治療を開始したとしても寛解が得られることは無いが、前述の 1) ~ 5) のような腫瘍に関連した臨床所見を緩和すること

ができれば、高い QOL を維持しながら比較的長期の生存が可能である。このように低悪性度リンパ腫の治療目標は高悪性度リンパ腫とは全く異なり、寛解ではなく臨床症状の緩和である。

犬の低悪性度リンパ腫の特徴についての情報を記した代表的な文献、Canine indolent nodular lymphoma, VEValli, et al 2006 では、低悪性度を indolent、つまり緩徐進行性と表現し、主に次のようなことが述べられている。犬の indolent nodular lymphoma はリンパ節や脾臓に生じ、サブタイプとして、T 領域リンパ腫 (TZL)、辺縁帯リンパ腫 (MZL)、マントル細胞リンパ腫 (MCL)、濾胞性リンパ腫 (FL) の 4 種類が存在する。B 細胞性の方が多く、その中でも MZL が最も多い。本腫瘍を発症した犬の症例の多くは、長期間生存する。B 細胞性の indolent nodular lymphoma では、病期の後期に高悪性度リンパ腫のような臨床的挙動を示すものもある。高悪性度リンパ腫においては T 細胞性の予後が悪いが、indolent nodular lymphoma においてはその逆で、T 細胞性の方が予後が良い。^[1]

日本国内においては、東京大学から多くの情報が発信されており^[3]、主に次のようなことが述べられている。犬の低悪性度リンパ腫は、高悪性度リンパ腫に比較して高齢での発生が多く、ゴールデン・レトリバーとシー・ズーの症例が多いこと。多くは多中心型で、また T 細胞性が多く、生存期間が長いこと。なかでも T 細胞性の Clear cell type は生存期間が最も長く、3 年生存率が 75% であること。人の慢性リンパ球性白血病の病期分類を参考にして治療対象を決定し、治療はメルファランあるいはクロラムブシルとプレドニゾロンの併用が第一選択とされること。毛包虫症で来院しその背景に低悪性度リンパ腫が発見される症例がしばしば経験されること。などの内容である^[3]。

過去に報告された犬の低悪性度リンパ腫を念頭に、本研究で示した 5 症例の臨床的特徴をまとめた。本研究では、5 例中 3 例がレトリバー (2 例がゴールデン、1 例はラブラドル)、1 例がシー・ズーであった。また 5 例中 3 例が T 細胞性、2 例が B 細胞性であった。さらに、すべての症例で進行は緩徐であり、追跡可能であった 4 例中治療を要した症例は 3 例で、治療対象となる臨床所見の発現までに 12 カ月 ~ 18 カ月の無治療期間があった。本研究における治療はプレドニゾロンとメルファランで実施し、その治療により十分な緩和効果が得られた。追跡可能であった 4 例は生存期間が長く、2 例は 31 カ月および 32 カ月で別疾患により死亡、1 例は 28 カ月で低悪

性度リンパ腫の進行により死亡し、1例は現在20カ月で生存中である。特に、T細胞性の Clear cell type の3例についてはリンパ腫が死因となった症例はいなかった（1例は現在も観察中）。なお、これら3例とも新 WHO 分類でいう T 領域リンパ腫 (T-zone Lymphoma) と考えられた。低悪性度リンパ腫が死因となった症例は B 細胞性の1例のみで、病期の後期（26カ月以降）のみ高悪性度リンパ腫のような挙動を示した。1例で毛包虫症が認められ、低悪性度リンパ腫による免疫異常により発症したものと考えられた。以上のように、本研究における経験は文献情報と相応するものが多かった。現在示されている診断基準と治療対象を決定する指針に従って対応することは、低悪性度リンパ腫の症例にとっても、またその飼い主にとっても有益であると考えられる。犬のリンパ腫を治療する場合にはその悪性度の違いに考慮し、

正しい鑑別診断と予後判定に基づいて動物の負担となる過剰な治療を避けることにも留意する必要があると考えられた。

参考文献

- [1] VE Valli ; W Vernau ; L-P de Lorimier ; PS Graham ; PF Moore, Canine indolent nodular lymphoma. *Vet Pathol.* p.241-256 (2006)
- [2] KE Flood-Knapik ; AC Durham ; TP Gregor ; MD Sanchez ; ME Durney, Clinical, histopathological and immunohistochemical characterization of canine indolent lymphoma, *Vet Comp Oncol.*(2011)
- [3] 辻本元：犬における Low-grade lymphoma の臨床像とその対応、小動物腫瘍臨床、*Joncol*, 23-28 (2009)