

【短 報】 小動物

リヒター症候群と診断したT細胞性リンパ腫の犬の1症例

田川 道人¹⁾ 松本高太郎²⁾ 麻田 正仁³⁾ 弘川 治喜⁴⁾

- 1) 帯広畜産大学動物医療センター (〒080-8555 帯広市稲田町西2線11)
- 2) 同 臨床獣医学研究部門 (〒080-8555 帯広市稲田町西2線11)
- 3) 同 原虫病研究センター (〒080-8555 帯広市稲田町西2線11)
- 4) にれの木動物病院 (〒080-0027 帯広市西17条南37丁目5-12)

要 約

8歳5カ月齢のマルチーズ、避妊雌が体表リンパ節の腫大を主訴に近医を受診した。精査を希望して帯広畜産大学動物医療センターを紹介受診した。体表リンパ節の腫大を認め、針穿刺吸引細胞診(FNA)では小型リンパ球が主体であり、T細胞性のモノクローナルな増殖が確認されたことから、小細胞性リンパ腫と診断し経過観察を行った。その後第441病日にさらなる体表リンパ節の腫大を認め、FNAでは中～大型のリンパ芽球が主体であった。またこの時の検体においてもT細胞性のクローン性増殖が確認され、T細胞性大細胞性リンパ腫と診断したので、抗がん剤治療を行ったものの、治療開始から68日で斃死した。T細胞性クローンが検出された初診時と第441病日のT細胞レセプター(TCR)遺伝子の塩基配列を比較したところ、100%一致していたことから本症例はリヒター症候群に移行したものと思われた。

キーワード：クローナリティ、リンパ腫、リヒター症候群、T細胞性

-----北獣会誌 66, 191~194 (2022)

慢性リンパ球性白血病や小細胞性リンパ腫の一部において、大細胞性リンパ腫に移行することが知られており、リヒター症候群と呼ばれる。ヒトのリヒター症候群はB細胞性がほとんどであり、T細胞性での発生は極めてまれである[1]。犬においても同様の病態が報告されているが、その発生はまれであり、臨床経過については不明な点が多い[2]。今回、各種検査にてリヒター症候群への移行が疑われたT細胞性リンパ腫の症例に遭遇したため、その経過について概要を報告する。

症 例

症例は8歳5カ月齢のマルチーズ、避妊雌で、3カ月ほど前に首のしこりに気付いたとのことで近医(紹介動物病院)を受診した。複数の体表リンパ節の腫大を認め、精査を希望して帯広畜産大学(帯畜大)動物医療センターを紹介受診した。

帯畜大来院時(第1病日)、体重4.18 kg、体温38.9℃、

心拍数160回/分、一般身体検査では可視粘膜は正常であり、体表リンパ節は下顎リンパ節が13 mm、浅頸リンパ節が10 mm、鼠経リンパ節が5 mm、膝窩リンパ節が7 mm大と、左右対称に腫大がみられた。血液検査ではリ

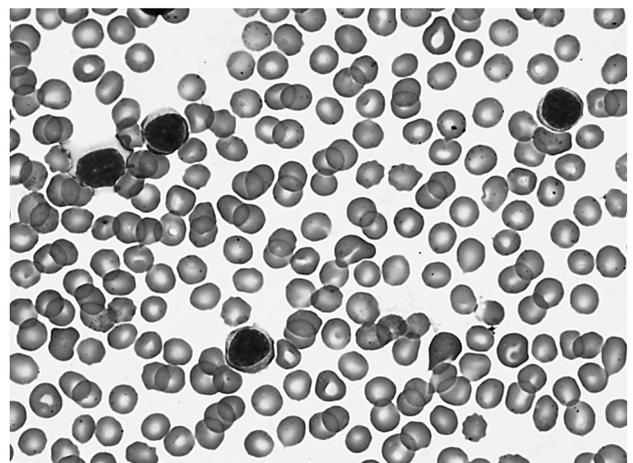


図1. 症例の血液塗抹(第1病日)
異型性の少ない小型リンパ球の増加がみられた

連絡責任者：田川 道人 帯広畜産大学動物医療センター
〒080-8555 帯広市稲田町西2線11
TEL 0155-49-5682 E-mail: mtagawa@obihiro.ac.jp

表 1. 症例の血液検査所見 (第 1 病日)

項目	結果	項目	結果
WBC	14,400/ μ l	TP	6.4 g/dl
Seg	5,760/ μ l	ALB	3.6 g/dl
Lym	8,208/ μ l	GLOB	2.8 g/dl
Mono	288/ μ l	ALT	64 U/l
Eos	144/ μ l	AST	46 U/l
Baso	0/ μ l	ALP	124 U/l
RBC	663 \times 10 ⁴ / μ l	T. Bil	0.06 mg/dl
HGB	15.7 g/dl	BUN	34.0 mg/dl
PCV	47.3 %	Cre	0.65 mg/dl
MCV	71.3 fl	Ca	9.8 mg/dl
MCHC	33.2 g/dl	P	2.4 mg/dl
PLT	39.1 \times 10 ⁴ / μ l	Glu	139 mg/dl

リンパ球数の増加 (8,208/ μ l) を認め (図 1)、血液生化学検査では BUN の上昇がみられた (表 1)。胸部腹部 X 線検査では明らかな異常を認めず、腹部超音波検査においても異常は認められなかった。体表リンパ節の FNA を行ったところ、小型で手鏡状の細胞質を有するリンパ球が 90% 以上を占めており、小細胞性リンパ腫の代表的な細胞形態である Small clear cell type が疑われた (図 2)。リンパ節の FNA サンプルを用いてリンパ球クローン性解析を帯畜大で行ったところ、T 細胞性のモノクローナルな増殖が確認されたことから、小細胞性リンパ腫、特に T-zone リンパ腫が疑われた。確定診断のためのリンパ節組織生検を提示したが同意は得られなかった。症例の一般状態が良好であり、体表リンパ節の腫大も軽度であったことから投薬治療は行わず、紹介動物病院での定期的な検診を行うこととした。

その後体調は良好であったが、第 340 病日に 2 カ月前からの食欲不振を主訴に紹介動物病院を受診した。内視鏡検査にて幽門腺腫と診断され、プレドニゾロン、胃粘

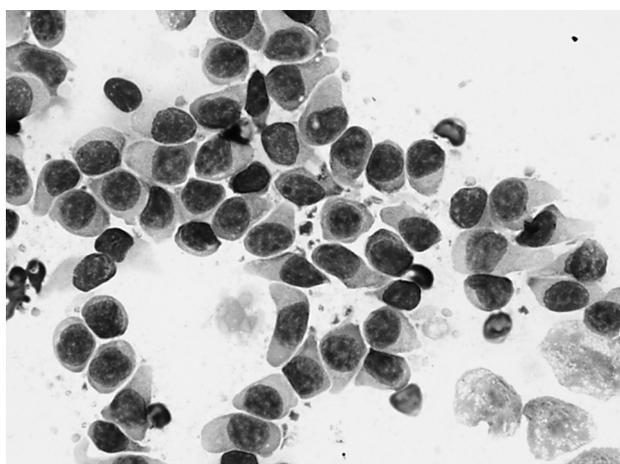


図 2. 第 1 病日のリンパ節 FNA
小型で手鏡状の細胞質を有するリンパ球が 90% 以上を占めており、小細胞性リンパ腫が疑われた

膜保護剤等により加療され良好に経過していた。その後、第 441 病日に再度食欲不振を呈したので紹介動物病院を受診した。その際、下顎リンパ節の腫大 (右 23 mm、左 17 mm) を認め、腹部超音波検査では脾臓の腫大と虫食い状のエコーパターン、複数の腹腔内リンパ節の腫大 (0.5~1 cm 大) がみられた。下顎リンパ節の FNA では中~大型のリンパ芽球が主体であり (図 3)、リンパ節の FNA サンプルを用いて再度リンパ球クローン性解析を帯畜大で行ったところ、T 細胞性のモノクローナルな増殖が確認され、T 細胞性大細胞性リンパ腫と診断した。

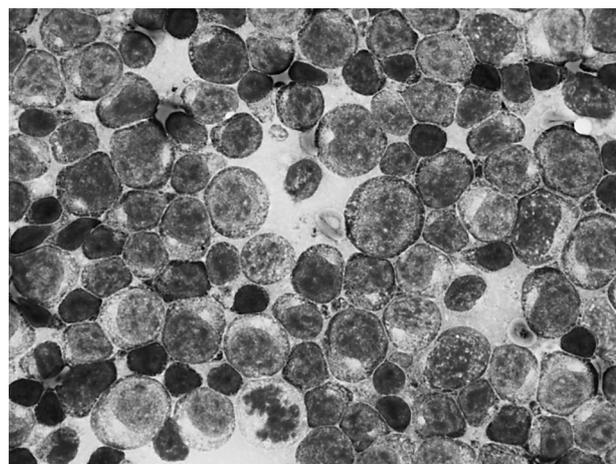


図 3. 第 441 病日のリンパ節 FNA
中~大型のリンパ芽球が主体であり、大細胞性リンパ腫と診断した

第 442 病日より紹介動物病院で抗がん剤治療を開始した。薬剤については飼い主と相談の上、第 442 病日、第 448 病日に L-アスパラギナーゼ (協和キリン、東京) 400 IU/kg sc を投与した。一般状態の改善と下顎リンパ節の縮小 (右 10 mm、左 15 mm) がみられたものの、第 453 病日には再度の食欲不振と下顎リンパ節の腫大 (右 27 mm、左 30 mm) を認めたことから、L-アスパラギナーゼに加え、ロムスチン (CCNU: Bristol-Myers Squibb, USA) を 63 mg/m² po で投与した。第 460 病日にはリンパ節は触知困難なほどに縮小し、以降第 467 病日、第 474 病日、第 481 病日、第 488 病日に L-アスパラギナーゼの投与を行った。第 497 病日に元気食欲が低下し、下顎リンパ節の腫大 (左右とも 20 mm) と努力性呼吸を認めたので、ピンクリスチン (日本化薬、東京) 0.7 mg/m² iv を投与したものの、状態は改善せず第 509 病日に斃死した。

遺伝子解析

T細胞性のモノクローナルな増殖が確認された第1病日および第441病日のリンパ節FNAサンプルのTCR遺伝子増幅産物を比較したところ、同一の遺伝子長であったことから両者の遺伝子相同性の確認を帯畜大で行った。増幅産物をクローニングし、コロニーPCRにてプラスミドへの遺伝子産物の挿入を確認した。その後、第1病日および第441病日の遺伝子産物のシーケンス解析を行うことで両者の配列を比較したところ、遺伝子配列は100%一致していた(図4)。以上より第1病日に確認された小細胞性リンパ腫および第441病日に確認された大細胞性リンパ腫は、同一細胞を起源として発生した腫瘍である可能性が示唆された。

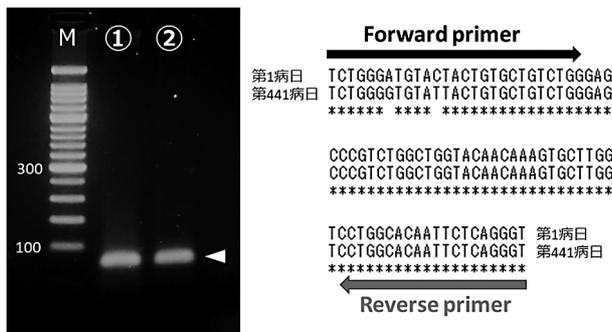


図4. リンパ球クローン性解析のゲル電気泳動写真および塩基配列の比較
 電気泳動において同一の遺伝子長であることが確認され、シーケンス解析にてプライマー配列を除いたTCR遺伝子配列の100%の一致が見られた
 M: 分子量マーカー、①: 第1病日、②: 第441病日

考 察

リヒター症候群には同一細胞を起源とする狭義のリヒター症候群と、異なる細胞を起源とした新規のリンパ腫である *de novo* 病変が形成される広義のリヒター症候群が存在し、ヒトでは約80%が狭義のリヒター症候群とされる[3]。慢性リンパ球性白血病のうち、3.3~10.6%がび慢性大細胞性B細胞性リンパ腫へ移行するとされており、*de novo*のリンパ腫と比較し狭義のリヒター症候群の予後は不良である[4]。またヒトのリヒター症候群は、通常B細胞性での形質転換を認める疾患であり、T細胞性で発生することは極めてまれである[5,6]。獣医学領域においてもリヒター症候群は報告されているが、その報告は限定的である[2,7-9]。Comazziらの報告では犬の慢性リンパ球性白血病のうち、T細胞性の2.2%、B細胞性の10.9%でリヒター症候群への移行が確認されてい

る[2]。

本症例は第1病日に体表リンパ節の腫大を主訴に来院し、各種検査にて小細胞性リンパ腫、特にT-zoneリンパ腫が疑診された。T-zoneリンパ腫は緩慢型リンパ腫の一組織型であり、犬リンパ腫の5~15%を占める[10]。病態の進行は緩徐であり、腫大したリンパ節の細胞診では小型で淡明な手鏡状の細胞質を有する小型リンパ球が大多数を占める像が観察されるが、確定診断には組織学的なリンパ節構造の評価が必要である[10]。本症例のリンパ節組織診断は実施できていないものの、特徴的なFNA像およびリンパ節FNAサンプルにおけるT細胞性クローンの検出から、T-zoneリンパ腫と暫定的に診断してその後の経過観察を行った。なお、第1病日の血液検査においてリンパ球数増加が観察されたが、T-zoneリンパ腫のほとんどで骨髓浸潤を伴うことが報告されていることから[11]、本症例も同様の病態である可能性が示唆された。

その後、症例は第441病日にリンパ節腫大の悪化をきたし、FNAおよびリンパ球クローン性解析の結果から、T細胞性大細胞性リンパ腫と診断した。第1病日と第441病日のリンパ節FNA検体のTCR遺伝子増幅産物を比較したところ、両者の遺伝子長は同一であり、その塩基配列は100%一致していた。つまり、第1病日にみられた小細胞性リンパ腫と第441病日に発症した大細胞性リンパ腫は同一の細胞を起源として発生した、狭義のリヒター症候群である可能性が示唆された。これまで犬のリヒター症候群において遺伝子配列の一致を確認した報告はなく、本症例は狭義のリヒター症候群であることを確定できたまれな1例であった。

ヒトでは狭義のリヒター症候群で発生したリンパ腫は、*de novo* 発生のリンパ腫と比較して抗がん剤治療に対する抵抗性を有し、*TP53* 遺伝子の破壊や*c-MYC* 遺伝子の変異が予後の悪化と関連している[11]。犬のリヒター症候群の治療成績や反応性は不明であるが、リヒター症候群に移行後の生存期間中央値は41日であったことが報告されている[2]。本症例のリヒター症候群移行後の生存期間は68日であり、過去の犬の報告と概ね一致する結果であった。また、ヒトではアルキル化剤を含む抗がん剤治療がリヒター症候群への移行のリスク因子である可能性が示唆されているが[12]、犬のリヒター症候群移行のリスク因子は不明である。本症例はリンパ節腫大が軽微であったことから、初診日に見られた小細胞性リンパ腫は治療を行わず経過観察としていた。なお、本症例の治療は紹介動物病院にて実施されたが、薬剤選択につい

ては飼い主と十分相談したうえで決定されたものである。第467病日以降、4度にわたりL-アスパラギナーゼが投与されたが、第497病日において再燃を認めており、頻回の投与によって薬剤耐性が出現したものと思われた。今後、犬のリヒター症候群移行後の治療方針やリヒター症候群移行のリスク因子についても更なる検討が必要と思われた。

犬のリヒター症候群の報告はまれであり、その病態や発生頻度は不明な点が多い。近年、認知度の向上から小細胞性リンパ腫と診断される症例が増えており、今後リヒター症候群と診断される症例の増加も見込まれる。リヒター症候群と *de novo* のリンパ腫では予後が異なる可能性があるため、小細胞性リンパ腫を見落とさないことで、リヒター症候群への移行を正確に把握する必要があるものと思われた。

引用文献

- [1] Rossi D, Spina V, Gaidano G: Biology and treatment of Richter syndrome, *Blood*, 131, 2761-2772 (2018)
- [2] Comazzi S, Martini V, Riondato F, Poggi A, Stefanello D, Marconato L, Albonico F, Gelain ME: Chronic lymphocytic leukemia transformation into high-grade lymphoma; a description of Richter's syndrome in eight dogs, *Vet Comp Oncol*, 15, 366-373 (2017)
- [3] Jain N, Keating MJ: Richter transformation of CLL, *Expert Rev Hematol*, 9, 793-801 (2016)
- [4] Omoti CE, Omoti AE: Richter syndrome; a review of clinical, ocular, neurological and other manifestations, *Br J Haematol*, 142, 709-716 (2008)
- [5] Matutes E, Wotherspoon AC, Parker NE, Osuji N, Isaacson PG, Catovsky D: Transformation of T-cell large granular lymphocyte leukaemia into a high-grade large T-cell lymphoma, *Br J Haematol*, 115, 801-806 (2001)
- [6] Boyer DF, Lindeman NI, Harris NL, Ferry JA : Peripheral T-cell lymphomas with cytotoxic phenotype in patients with chronic lymphocytic leukemia /small lymphocytic lymphoma, *Am J Surg Pathol*, 38, 279-288 (2014)
- [7] Conway EA, Waugh EM, Knottenbelt C: A case of T-cell chronic lymphocytic leukemia progressing to Richter syndrome with central nervous system involvement in a dog, *Vet Clin Pathol*, 49, 147-152 (2020)
- [8] Okawa T, Hiraoka H, Wada Y, Baba K, Itamoto K, Mizuno T, Okuda M: Development of high-grade B-cell lymphoma concurrent with T-cell chronic lymphocytic leukemia in a dog, *J Vet Med Sci*, 74, 677-680 (2012)
- [9] Takahashi T, Otani I, Okuda M, Inoue M, Ito K, Sakai M, Koie H, Yamaya Y, Watari T, Sato T, Kanayama K, Tokuriki M: Malignant transformation of T-cell large granular lymphocyte leukemia in a dog, *J Vet Med Sci*, 69, 677-681 (2007)
- [10] Martini V, Marconato L, Poggi A, Riondato F, Aresu L, Cozzi M, Comazzi S: Canine small clear cell/T-zone lymphoma; clinical presentation and outcome in a retrospective case series, *Vet Comp Oncol*, 14(S1), 117-126 (2016)
- [11] Rossi D, Spina V, Deambrogi C, Rasi S, Laurenti L, Stamatopoulos K, Arcaini L, Lucioni M, Rocque GB, Xu-Monette ZY, Visco C, Chang J, Chigrinova E, Forconi F, Marasca R, Besson C, Papadaki T, Paulli M, Larocca LM, Pileri SA, Gattei V, Bertoni F, Foà R, Young KH, Gaidano G: The genetics of Richter syndrome reveals disease heterogeneity and predicts survival after transformation, *Blood*, 117, 3391-3401 (2011)
- [12] Parikh SA, Kay NE, Shanafelt TD: How we treat Richter syndrome, *Blood*, 123, 1647-1657 (2014)