

# リンパ腫の犬における血中 1酸性糖蛋白の変動とその臨床的意義

誌名	日本獣医師会雑誌 = Journal of the Japan Veterinary Medical Association
ISSN	04466454
著者名	石川,勝行 森田,泰典 和田,淳 豊島,博昭 原,晋一郎 湯木,正史
発行元	日本獣医師会
巻/号	59巻2号
掲載ページ	p. 126-130
発行年月	2006年2月

農林水産省 農林水産技術会議事務局筑波産学連携支援センター  
Tsukuba Business-Academia Cooperation Support Center, Agriculture, Forestry and Fisheries Research Council  
Secretariat



# リンパ腫の犬における血中 $\alpha_1$ 酸性糖蛋白の変動と その臨床的意義

石川勝行<sup>1)†</sup> 森田泰典<sup>2)</sup> 和田 淳<sup>3)</sup> 豊島博昭<sup>4)</sup>  
原晋一郎<sup>5)</sup> 湯木正史<sup>6)</sup>

- 1) 名古屋市 開業 (〒463-0067 名古屋市守山区守山3-4-13)
- 2) 愛知県 開業 (〒478-0022 知多市大興寺字長根67-4)
- 3) 愛知県 開業 (〒470-2347 知多郡武豊町字道崎46-16)
- 4) 愛知県 開業 (〒491-0831 一宮市森本5-23-31)
- 5) 名古屋市 開業 (〒464-0031 名古屋市千種区徳川山町2-8-22)
- 6) 名古屋市 開業 (〒455-0021 名古屋市港区木場町2-99)

(2005年2月25日受付・2005年9月5日受理)

## 要 約

多中心型リンパ腫と診断された犬10頭について、臨床経過中の血中  $\alpha_1$  酸性糖蛋白濃度を測定した。化学療法開始前の  $\alpha_1$  酸性糖蛋白値が  $900 \mu\text{g/ml}$  以下の5例中4例は完全寛解し、安定した治療経過を示した。これに対して、化学療法開始前の  $\alpha_1$  酸性糖蛋白値が  $900 \mu\text{g/ml}$  以上の高値を示した症例の5例中4例は再燃までの期間が短く臨床症状も不安定であった。これらのことから、血中  $\alpha_1$  酸性糖蛋白は犬のリンパ腫における予後を診断する指標として有力である可能性が示唆された。——キーワード： $\alpha_1$ AG、 $\alpha_1$  酸性糖蛋白、リンパ腫、予後因子。

日獣会誌 59, 126 ~ 130 (2006)

犬のリンパ腫の予後診断の指標としては、解剖型による分類やSubstageを含めたWHOによる臨床ステージ分類、腫瘍細胞の細胞型(T-Cell, B-Cell)の分類が重要とされているが[1, 3, 9]、実際の臨床の場合においては実施が困難な場合が多いと思われる。その他の指標としては血清Ca濃度や腫瘍の大きさなどがあげられるが、これらの要素をあわせても確実な予後診断が可能であるとは言い難い。今回、多中心型リンパ腫と診断した犬10頭について血中  $\alpha_1$  酸性糖蛋白 ( $\alpha_1$ AG) 値を測定し、化学療法開始前の値、治療経過中の変動についてその臨床的意義を検討した。

## 材料および方法

供試犬10症例(表1)は、一般血液検査やX線検査、超音波検査に加えて、腫大したリンパ節のニードルバイオプシーあるいはリンパ節の組織生検が行われ、多中心型リンパ腫と確定診断された。供試犬は、調査の前少なくとも3カ月以内に臨床的に重要な病歴はなく、またプレドニゾロン等の明らかに  $\alpha_1$ AG 値に影響を与えると考えられる薬剤の投与歴もなかった。化学療法プロトコ

ルは基本的にCOP療法(サイクロフォスファミド、硫酸ビンクリスチンを毎週1回投与、プレドニゾロンを連日投与)を選択し、 $\alpha_1$ AGの測定にあたっては、化学療法開始前と、毎週の化学療法剤を投与する直前に採血し、血漿もしくは血清について単純放射状免疫拡散(SRID)法<sup>\*)</sup>を用いて測定した。

10例の化学療法開始前の  $\alpha_1$ AG 値の中央値は  $905 \mu\text{g/ml}$  であったことから、化学療法剤による治療前の  $\alpha_1$ AG 値が  $900 \mu\text{g/ml}$  以上であった症例5例(症例1~症例5)を以下I群とし、化学療法開始前の  $\alpha_1$ AG が  $900 \mu\text{g/ml}$  以下の症例5例(症例6~症例10)を以下II群として、I群、II群における治療前と治療中における  $\alpha_1$ AG 値の変動と臨床経過との関係を比較検討した。

## 成 績

化学療法開始前および治療開始1週間後の  $\alpha_1$ AG 値と生存期間、初回の再燃までの期間(初回寛解期間)を表1に示し、化学療法開始前における各症例の臨床検査成

a) イヌ  $\alpha_1$  酸性糖蛋白定量用キット・イヌ  $\alpha_1$ AG プレート, (株)メタボリックエコシステム研究所, 宮城。

† 連絡責任者: 石川勝行 (石川動物病院)

〒463-0067 名古屋市守山区守山3-4-13 ☎052-791-2881 FAX 052-791-2465

表1 各症例のプロフィール

症例 No.	犬 種	年齢 (年)	性別	臨床 症状	治療開始前 $\alpha_1$ AG値	治療1週間後 $\alpha_1$ AG値	生存期間 (週)	初回再燃 期間(週)
1	ラブラドル・レトリバー	5	雄	無	2,120	910	11	8
2	アメリカン・ビーグル	10	雄	無	1,390	1,190	7	7
3	マルチーズ	12	雄	無	1,110	1,115	31	12
4	ゴールデン・レトリバー	6	雄	有	1,940	1,490	2	寛解せず <sup>a)</sup>
5	シェットランド・シープドッグ	11	雌	有	1,460	930	30	10
6	ミニチュア・ダックスフンド	6	雌	無	460	100	40	23
7	アメリカン・コッカースパニエル	4	雄	無	700	545	66	43
8	雑 種	8	雌	無	335	290	159	150 <sup>b)</sup>
9	雑 種	7	雌	無	330	230	3	寛解せず <sup>c)</sup>
10	ミニチュア・ダックスフンド	3	雄	無	260	240	124 <sup>d)</sup>	32

a) : 寛解無く死亡 b) : 再燃認めず159週目現在生存中 c) : 呼吸器感染症により死亡 d) : 124週目現在生存中

 $\alpha_1$ AG値:  $\mu\text{g/ml}$ 

表2 各症例における化学療法開始前の臨床検査所見

症例	血液化学検査					肝腫	末梢血中の 異型リンパ球	前縦隔部 腫瘍
	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)	ALT (IU/l)	Alb (mg/dl)	Ca (mg/dl)			
1	13.0	0.3	41	2.7	10.9	無	無	N.D
2	80.0	1.7	89	1.9	10.3	無	無	有
3	9.0	N.D	197	2.1	9.3	有	有	無
4	17.7	0.9	32	2.7	9.6	有	有	無
5	23.5	1.6	68	3.2	13.4	無	無	無
6	27.0	N.D	36	3.3	17.0	無	有	無
7	18.0	1.0	31	3.1	9.8	無	無	無
8	9.0	1.4	46	2.6	10.5	無	無	無
9	21.0	N.D	72	N.D	12.3	無	無	無
10	18.3	0.8	56	N.D	8.8	無	無	無

N.D: 検査せず

績を表2に示した。

I群およびII群における治療開始前、治療開始1週間後の $\alpha_1$ AGの平均値(標準偏差値)と生存期間、初回寛解期間の平均値(標準偏差値)を図1に示した。

I群とII群間における生存期間についてログランク検定を行った結果、5%未満の危険率で有意差が認められた(図2)。また、全症例における化学療法開始前の $\alpha_1$ AG値と生存期間との相関係数を求めたところ相関係数 $r = 0.6274$ となり、これらに相関が認められた(図2)。

**I群における $\alpha_1$ AG値と臨床経過:** 5例のうち症例1と症例2の2例は一時完全寛解したが、 $\alpha_1$ AG値は正常値(500 $\mu\text{g/dl}$ 以下)に復する事なく短期間で再燃がみられた。症例3は $\alpha_1$ AG値が正常値に復するまで4週を要し、再燃時には $\alpha_1$ AG値の著しい増加が認められた。症例4は臨床症状の回復をみることなく、また、 $\alpha_1$ AG値も1,000 $\mu\text{g/ml}$ 以下を示すことなく、死亡時の $\alpha_1$ AG値は今回における最高値を示し短期間で死亡した。症例5は一時完全寛解を得たが、初回の再燃時に $\alpha_1$ AG値が高値となり、再燃時より3週間目に死亡した(図3)。

**II群における $\alpha_1$ AG値の推移と臨床経過:** 5例のう

ち、症例6, 7, 8の3例は化学療法開始後速やかに $\alpha_1$ AG値が減少し、臨床状態も安定したまま推移した。症例6は、21週目に乳び胸により $\alpha_1$ AG値が著増したがその後ふたたび寛解した。症例8は化学療法を約2年間継続して、中止した後も再燃することなく159週目現在生存中である。症例9における $\alpha_1$ AG値は正常値を示したが、3週目に重度の呼吸器感染症を併発し死亡した。症例10は治療開始より臨床状態は安定し、再燃時も速やかに再寛解し、124週現在も生存治療中である(図4)。

## 考 察

$\alpha_1$ AGは急性期反応蛋白の一つであり、C反応性蛋白(CRP)やハプトグロビン(Hp)と同様に各種の炎症、感染、組織損傷あるいは悪性腫瘍の際に増加することが知られている[10]。悪性腫瘍犬において $\alpha_1$ AGが高値となる詳細な機構はいまだ不明であるが、感染、外傷、腫瘍などによる細胞や組織破壊物などが刺激となり、また、炎症性サイトカインなどにより、肝臓およびマクロファージや白血球から産生されると考えられている[8]。正常犬における測定値は $225 \pm 127 \mu\text{g/ml}$ や

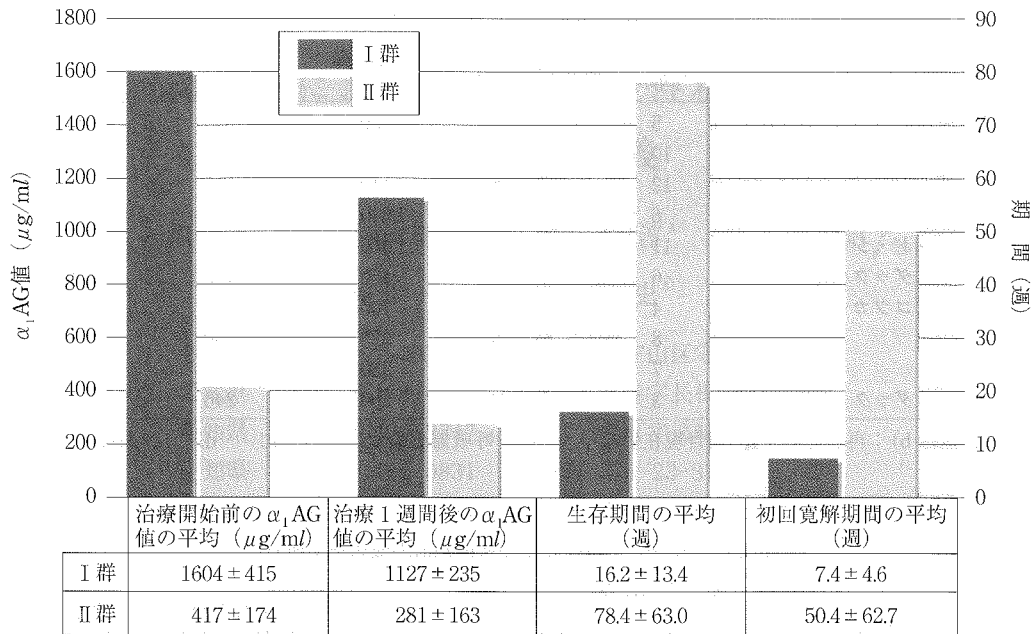


図1 各群における $\alpha_1$ AG平均値と生存期間、初回寛解期間の平均値 (表中は平均値±標準偏差)

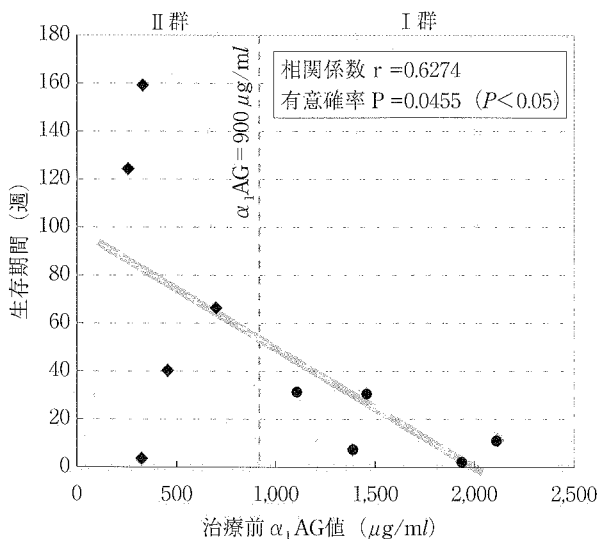


図2 治療前 $\alpha_1$ AG値と生存期間との相関およびI群とII群間の生存期間の差

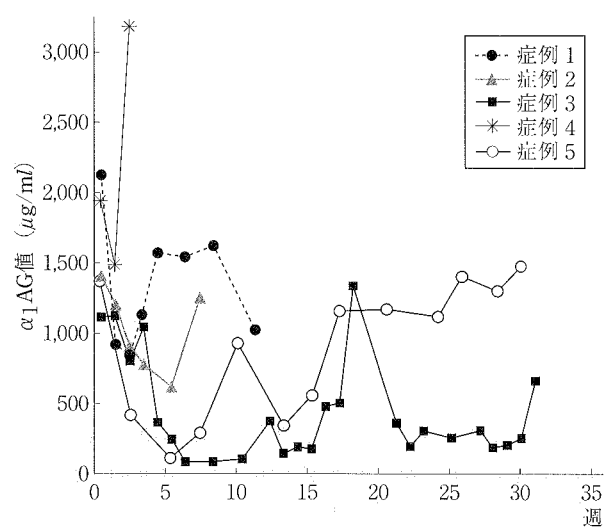


図3 I群における $\alpha_1$ AG値の推移

302 ± 74  $\mu\text{g/ml}$ とした報告 [4] があるが、本稿では使用した測定キットの説明書に従い500  $\mu\text{g/ml}$ 以下を正常値とした。 $\alpha_1$ AGはその変動により症例の予後診断や治療効果の観察に有力なマーカーとなり得る事が多数報告されている [4, 5, 7].

いっぽうで、犬のリンパ腫の予後診断には、腫瘍リンパ球の細胞型分類や解剖型分類、Substageを含めた臨床ステージ分類を的確に行うことが重要といわれている。しかし、細胞型分類は特殊な機関においてのみ可能であること、ステージ分類を行う際には、肝生検や骨髄検査など臨床的に実施困難な場合があることなどから、抗癌剤に対する感受性や治療経過中の臨床症状の安定性

などの予後診断を行う際に、臨床の場で役立つ情報は少ないのが現状であり、有力な予後診断のための指標が必要とされている。

今回複雑な手技を必要としないSRID法により、多中心型リンパ腫の犬の血中 $\alpha_1$ AG値を経時的に測定し、その変動が症例の治療法や予後診断の一助となり得るかを検討した。その結果、化学療法開始前に900  $\mu\text{g/ml}$ 以上の高値を示したI群5例は、一時的に臨床症状が軽快したが早期に再燃が認められて生存期間が短かった2例、臨床症状の回復を認めず短期間で死亡した1例、一時的に完全寛解に至ったもののその後も臨床症状が不安定な2例であり、化学療法開始前の $\alpha_1$ AGの高値と臨床症状の不安定さや短い生存期間はよく相関していた。I

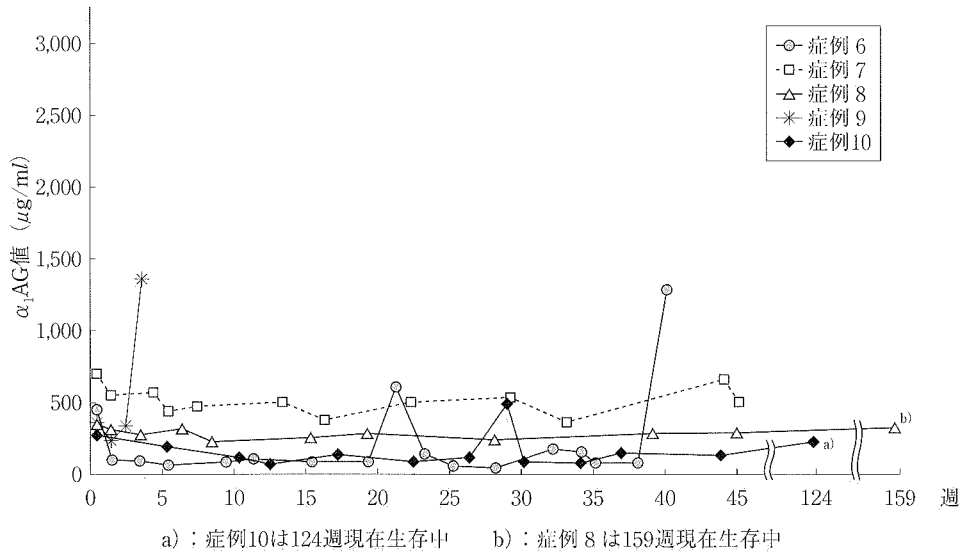


図4 II群における $\alpha_1$ AG値の推移

群の症例のように $\alpha_1$ AGが高値のものは、腫瘍細胞が全身に広く浸潤しているため高濃度の $\alpha_1$ AGを誘導しており、臨床上寛解したと判断されても、 $\alpha_1$ AGが低下しないものは再燃するのに十分量の腫瘍細胞が残存していたものと推察される。これに反して、化学療法開始前に $\alpha_1$ AG値が900 $\mu\text{g/ml}$ 以下のII群の症例は、呼吸器感染症により短期間で死亡した1例を除いて、化学療法開始後 $\alpha_1$ AG値は比較的安定し、臨床症状の安定性と非常によく一致して推移した。このことは、これらの症例は腫瘍細胞の量が少ないかあるいは組織浸潤性が低いために、 $\alpha_1$ AGを高濃度に誘導することがなく、化学療法に対して速やかに腫瘍細胞が減少した結果であると推された。これらの結果から、化学療法開始前における $\alpha_1$ AG値の変動が、その後の化学療法剤に対する感受性と寛解期間を予測するマーカーとして重要な因子の一つとなり得る可能性があると考えられた。ただし今後、化学療法開始前にプレドニゾロンを長期投与した症例等を対象とする場合は、プレドニゾロンが $\alpha_1$ AG値に与える影響を考慮し、評価には十分な注意が必要と考えられる。

Ogilvieら[6]はリンパ腫の犬において、化学療法により完全寛解した場合の $\alpha_1$ AG値は、治療開始前の値に比較して明らかに低値を示したと報告している。これは、今回のわれわれの調査の完全寛解した症例では明らかに $\alpha_1$ AG値の低下がみられた結果と一致する。また、Hahnら[2]は塩酸ドキシソルピシンの投与を行ったリンパ腫の犬における再燃前後の血清 $\alpha_1$ AG値について報告している。それによると再燃3週前の $\alpha_1$ AG値に増加傾向があり、臨床的に再燃が観察される以前に $\alpha_1$ AGの変動により再燃を予測できることを示唆している。しかしながら今回のわれわれの調査では、化学療法中にリンパ腫の再燃を認めた時点において $\alpha_1$ AG値は増加する傾向

が認められたものの、臨床的に再燃を認める以前の $\alpha_1$ AG値にはほとんど変化が認められず、 $\alpha_1$ AGの値により再燃を予測することは不可能であった。このことは、Hahnらの報告が化学療法剤の投与中よりむしろ、化学療法終了後の再燃時の観察に重点を置いている点で相違する。

$\alpha_1$ AGの増加はリンパ腫に特異的なものではなく、種々の炎症性疾患においても増加が認められるため、その増加がリンパ腫によるものか他の要因によるものかは臨床所見等を考慮して判断する必要がある。今後はこれらのことを踏まえてさらにさまざまな臨床経過を示す症例について調査する必要がある。

以上のことから、リンパ腫の犬における化学療法前の血中 $\alpha_1$ AG値とその後の変動は、リンパ腫の犬の治療に対する感受性および予後を評価する指標の一つとして有力なマーカーとなり得ることが示唆された。

### 引用文献

- [1] Ettinger SN : Clin Tech Small Anim Pract, 18, 92 (2003)
- [2] Hahn KA, Freeman KP, Barnhill MA, Stephen EL : J Am Vet Med Assoc, 21, 1023-1025 (1999)
- [3] Kiupel M, Teske E, Bostock D : Vet Pathol, 36, 292-300 (1999)
- [4] 前田 浩, 田村啓二 : 日本臨牀, 47, 1079-1086 (1989)
- [5] 沼田政志 : 日本口腔外科学会雑誌, 28, 999-1011 (1982)
- [6] Ogilvie GK, Walter LM, Greeley SG, Henkel SE, Salman MD : J Am Vet Med Assoc, 203, 1144-1146 (1993)
- [7] 坂本純一, 中里博昭, 大橋靖雄, 手良向 聡, 佐治重豊, 種村廣巳, 峠 哲哉, 黒須康彦, 森田 建, 貝原信明, 清水法男, 鯉江久昭, 折田薫三, 井口 潔 : 日消外会誌,

- 24, 977-984 (1991)  
[8] 田村啓二: 日本臨牀, 53 (増刊号), 764-767 (1995)  
[9] Teske E, van Heerde P, Rutteman GR, Kurzman ID,

- Moore PF, MacEwen EG: J Am Vet Med Assoc, 205, 1722 (1994)  
[10] 山下和人: 家畜生化研報, 29, 19-28 (1992)

Fluctuation and Clinical Significance of Blood  $\alpha_1$ -Acid Glycoprotein in Dogs with Multicentric Lymphoma

Katsuyuki ISHIKAWA\*, Yasunori MORITA, Atsushi WADA, Hiroaki TOYOSHIMA, Shinichiro HARA

\* *Ishikawa Animal Hospital, 3-4-13 Moriyama, Moriyamaku, Nagoya, 463-0067, Japan*

SUMMARY

Blood samples (serum or plasma) from ten dogs with multicentric lymphoma (ML) were tested for initial blood  $\alpha_1$ -acid glycoprotein ( $\alpha_1$ AG). Four of five dogs with ML that initially had normal or slightly elevated  $\alpha_1$ -acid glycoprotein ( $\alpha_1$ AG) ( $< 900 \mu\text{g/ml}$ ) had complete remission without recurrence. In contrast, four of five dogs with ML that initially had  $\alpha_1$ AG  $> 900 \mu\text{g/ml}$  had significantly shorter complete remission times and unstable clinical condition. These findings suggest that serum  $\alpha_1$ AG level can be used as a prognostic marker in dogs with ML. — Key words:  $\alpha_1$ -acid glycoprotein,  $\alpha_1$ AG, lymphoma, prognostic factor.

† Correspondence to: Katsuyuki ISHIKAWA (Ishikawa Animal Hospital)  
3-4-13 Moriyama, Moriyamaku, Nagoya, 4963-0067, Japan  
TEL 052-791-2881 FAX 052-791-2465

—J. Jpn. Vet. Med. Assoc., 59, 126 ~ 130 (2006)

オフロキサシン合剤 **動物用医薬品** 要指示医薬品

# 動物用タリビッド® L3

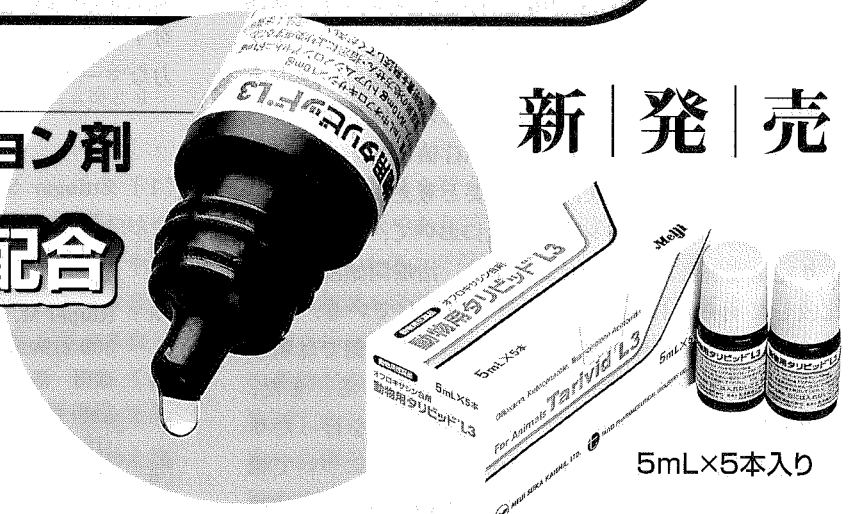
犬外耳炎治療薬

**点耳薬が新登場!!**  
**使いやすいローション剤**

**3つの成分を配合**

オフロキサシン  
ケトコナゾール  
トリアムシノロンアセトニド

**新 | 発 | 売**



5mL×5本入り

**Meiji 明治製薬株式会社**  
東京都中央区京橋2丁目4番16号  
<http://www.meiji.co.jp>