

リンパ形質細胞性リンパ腫と考えられた猫の1例

誌名	日本獣医師会雑誌 = Journal of the Japan Veterinary Medical Association
ISSN	04466454
著者名	森田,泰典 森田,佳子 三井,一鬼
発行元	日本獣医師会
巻/号	66巻11号
巻号補足	
掲載ページ	p. 807-811
発行年月	2013年11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



リンパ形質細胞性リンパ腫と考えられた猫の1例

森田泰典^{1)†}森田佳子¹⁾三井一鬼²⁾

1) 愛知県 開業 (森田動物病院: 〒478-0022 知多市大興寺字長根67-4)

2) 合同会社ノーバウンダリーズ動物病理 (〒187-0011 小平市鈴木町1-364-27)

(2013年1月15日受付・2013年7月10日受理)

要 約

10歳、雄のアメリカンショートヘアが左下顎腺周辺部の腫脹を主訴に来院した。当初は針生検で唾液粘液嚢胞と判断したが、3カ月後に行った腫脹部の針生検では粘液に混在した異型リンパ球様細胞を認め、リンパ腫と診断した。化学療法としてCOP療法を行ったところ完全寛解が得られ、治療は6カ月間継続し終了した。治療終了2カ月後の同部位の針生検で、ふたたび異型リンパ球様細胞を認めたため、根治及び確定診断のため病巣部の摘出を行い、病理組織検査及び組織の免疫染色を実施した。腫瘍細胞の特徴的な形態と大部分の腫瘍細胞のMUM1 (形質細胞マーカー) 陽性、ごく一部のCD79a (Bリンパ球マーカー) 陽性、CD3 (Tリンパ球マーカー) 陰性所見から本症例はリンパ形質細胞性リンパ腫と考えられた。再発後、数種の抗腫瘍薬を投与し、再寛解は得られなかったがほぼ6カ月間、良好に経過した。

——キーワード: 猫, 化学療法, リンパ形質細胞性リンパ腫。

----- 日獣会誌 66, 807~811 (2013)

リンパ形質細胞性リンパ腫 (Lymphoplasmacytic lymphoma, 以下LPL) は形質細胞への分化を伴った小型のBリンパ球によるリンパ腫と定義される [1]。腫瘍細胞は小型のBリンパ球, 形質細胞に分化を示すBリンパ球, 形質細胞などである [2]。世界保健機構 (WHO) 分類では, 家畜の腫瘍として比較的一般的な腫瘍とされる [3] が, 症例報告は馬を除き非常に少なく, われわれの知るかぎり猫においては全身転移した皮膚LPLが1例報告されているのみである [1]。また, LPLの猫における化学療法の報告はない。今回われわれはLPLと考えられた10歳, 雄のアメリカンショートヘアの症例に遭遇した。化学療法を行ったところ比較的良好に経過したのでその概要を報告する。

症 例

症例はアメリカンショートヘア, 去勢雄, 10歳, 体重6.3kg。左下顎腺周辺部の腫脹を主訴に来院した。針生検を行ったところ, 血液を少量混じた粘液が採取されたことから, 腫脹は唾液粘液嚢胞と判断し経過を観察した。3カ月後 (第87病日) に同部位の腫脹が大きくなったため再度の針生検を実施したところ粘液に混じ多数の異型性を有したリンパ球様細胞が採取された。採取され

たリンパ系細胞は, 赤血球径の約2~3倍の中~やや大型の細胞であった。細網状の核クロマチン網工を有する偏在性類円形核と好塩基性のやや広い細胞質を有し, 形態的に形質細胞に類似する細胞も混在していた。核の分化程度はクロマチン結節が成熟したものから, 幼若で大型, 明瞭な核小体を伴うものまでさまざまであったが, リンパ系細胞の芽球比率が50%を超えていたため, リンパ腫がきわめて強く疑われ, その中でも中~高グレードのB細胞系リンパ腫が最も疑われた。しかし形質細胞腫瘍の可能性もあり, 両者の鑑別には病理組織検査が望まれるとの細胞診結果であった。細胞診所見をふまえ, 飼い主と今後の検査及び治療方針について検討した結果, リンパ腫と形質細胞腫瘍の鑑別のための全身麻酔を伴う侵襲的検査は了解が得られず, 飼い主の強い希望によりリンパ腫に準じた化学療法を行うこととした。化学療法 (以下, COP療法) は白血球数などを参考に投与量及び投与間隔を決定し, サイクロホスファミド (注射用エンドキサン, 塩野義製薬株, 大阪) 50mg/m² 静脈内投与週1回を第1, 4, 5, 7週, 以降は隔週, ビンクリスチン (オンコビン注射用, 日本化薬株, 東京) 0.5mg/m² 静脈内投与週1回を第1週から5週連続, 以降は隔週, プレドニゾロン (プレドニゾロン錠タケダ,

† 連絡責任者: 森田泰典 (森田動物病院)

〒478-0022 知多市大興寺字長根67-4

☎0562-56-1710 FAX 0562-56-1769

E-mail: morita-vet@mti.biglobe.ne.jp

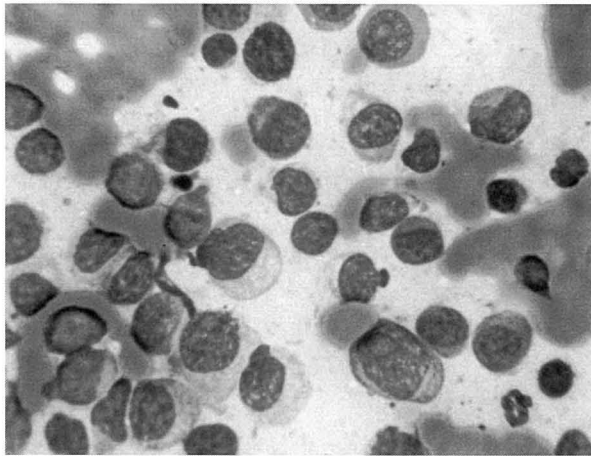


図1 針生検により赤血球径の2～3倍の直径で、異型性を有するリンパ系細胞が多数採取された。これらの細胞には形質細胞に類似した細胞が混在していた (Wright-Giemsa 染色 $\times 1,000$)。

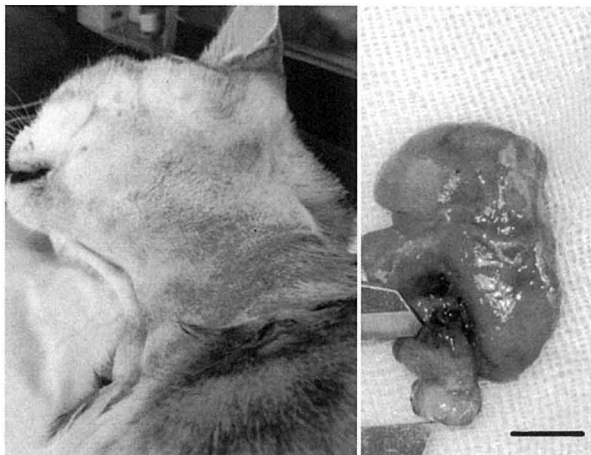


図2 左：下顎の腫脹部。
右：摘出した唾液腺とそれに隣接する腫瘍組織 (4×5mm、ノギスをあてている部分)。腫瘍組織には割を入れている。

武田薬品工業(株, 大阪) 1.5mg/kg を連日経口投与し、後に漸減した。化学療法前の血液検査は一般血液検査 (CBC)、生化学検査とも異常は認められなかった。パフィーコート の塗抹標本には異型リンパ球は認められなかった。猫白血病ウイルス (FeLV) 抗原、猫免疫不全ウイルス (FIV) 抗体はともに陰性であった。第101病日より COP 療法を開始し、1週間後には腫脹は軽減した。唾液粘液嚢胞のため腫脹は完全に消失しなかったが、3週間後に針生検を行ったところ異型細胞は採取されず完全寛解 (CR) と判断した。COP 療法は6カ月間継続し、その後は経過観察とした。COP 療法終了から2カ月後 (第349病日) に患部がふたたび腫大し、針生検で異型性を有するリンパ球様細胞が採取されたため、確定診断及び孤立性リンパ腫の根治を目的に腫瘍の摘出を行っ

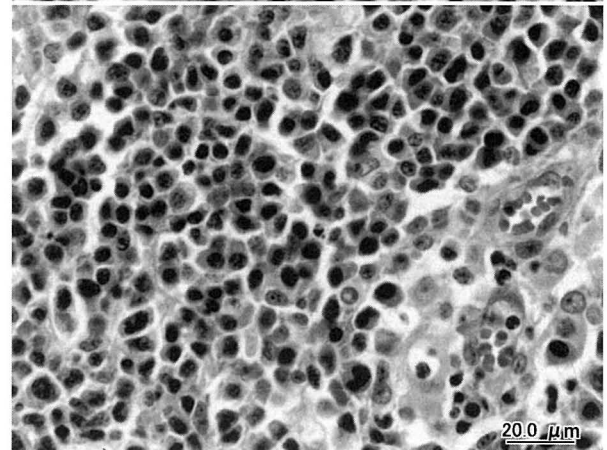
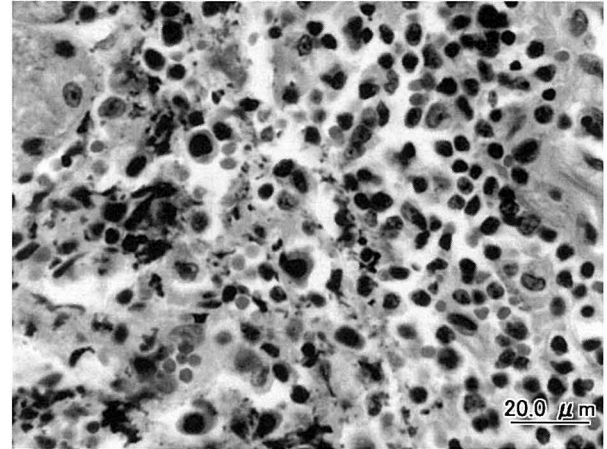
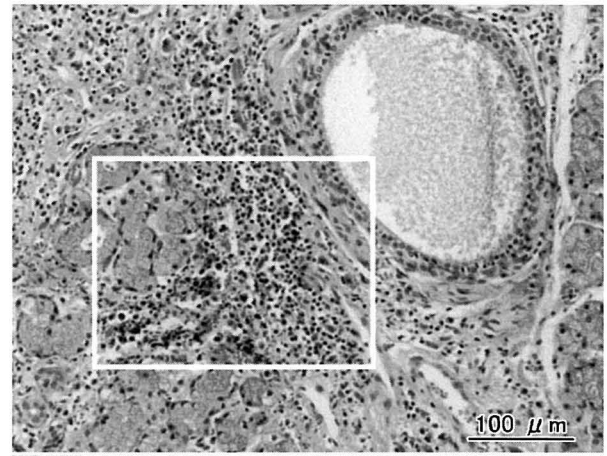


図3 摘出腫瘍の組織所見 (HE 染色)

上段：腫瘍細胞は隣接する唾液腺に浸潤していた (Bar = 100 μm)。

中段：写真上段の囲った部分の拡大像 (Bar = 20 μm)。

下段：異型性のある円形・多角形の腫瘍細胞がシート状に増殖し、それらの細胞の形態はリンパ球に類似するものから形質細胞に酷似するものまで多様であった (Bar = 20 μm)。

た。麻酔はメドミジン (ドミツール, 日本全薬工業(株, 福島) 0.02mg/kg 及びケタミン (ケタラール筋注用, 第一三共(株, 東京) 4mg/kg 筋肉内投与, ブトルファノール (ベトルファール, Meiji Seika ファルマ(株, 東京) 0.2mg/kg 静脈内投与で導入し、イソフルラン

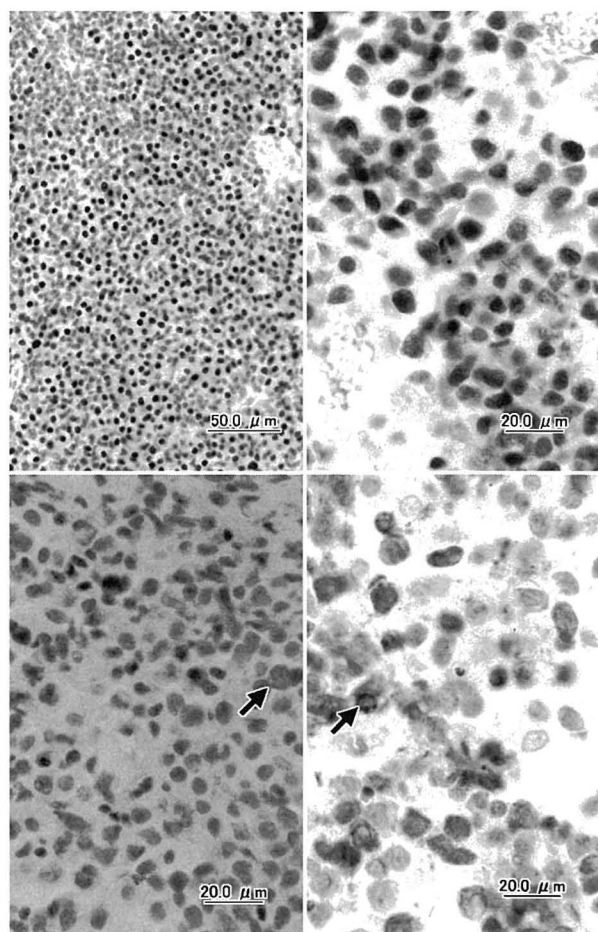


図4 免疫染色所見

腫瘍細胞の多くはMUM1陽性で、ごく一部の腫瘍細胞がCD79a陽性であった。腫瘍細胞はCD3陰性で、異型性のない小リンパ球が陽性を示した。

左上：MUM1陽性対照の猫のリンパ節。形質細胞は陽性を示した (Bar = 50μm)

右上：腫瘍細胞のMUM1陽性所見 (Bar = 20μm)

左下：CD79a陽性の腫瘍細胞 (矢印, Bar = 20μm)

右下：CD3陽性の小リンパ球 (矢印, Bar = 20μm)

(動物用イソフルラン、マイラン製薬(株)、大阪)で維持した。皮膚切開後、唾液腺を周囲組織より剝離する際に唾液腺嚢胞を穿刺してしまい透明粘稠液が流出した。下顎の腫脹はこの嚢胞のためであったことが確認できた。その後、唾液腺とそれに隣接する4×5mmの腫瘍組織を結紮、摘出した。同時に行った胸部及び腹部X線検査では著変は認められなかった。

病理組織所見：腫瘍組織は、赤血球径の2～3倍の直径を有する異型性のある円形あるいは多角形細胞のシート状の増殖によって特徴づけられ、その細胞形態はリンパ球に類似するものから形質細胞に酷似するものまで多様であった。隣接した唾液腺には部分的に腫瘍細胞の浸潤が認められた。腫瘍細胞の背景には好酸性の無構造物質が沈着していたが、コンゴレッド染色陰性であったため、アミロイド沈着は否定された。免疫染色 (アイデ

ックスラボラトリーズ(株)、東京)は抗ヒトMUM1・ウサギモノクローナル抗体 (Biocare Medical, U.S.A.) [1], 抗ヒトCD79a・マウスモノクローナル抗体 (Dako, Denmark) 及び抗ヒトCD3・ウサギポリクローナル抗体 (Dako, Denmark) を用いて行った。腫瘍細胞の大半は形質細胞マーカーであるMUM1陽性であり、ごく一部はBリンパ球マーカーのCD79a陽性であった。Tリンパ球マーカーのCD3は異型性のない小リンパ球が陽性であり、腫瘍細胞は陰性であった。以上の結果から腫瘍細胞の多くが形質細胞の性質を有していると考えられ、LPLと考えられた。

再発後はCOP療法 (第1, 3及び5週) にシトシンアラビノシド (以下, Ara-C) (キロサイド注, 日本新薬(株), 京都) 100mg/m²皮下投与2日連続 (第2週) を加えたCOAP療法を実施したが、第6週 (424病日) で直径1cm程度の腫瘤を術部に触知したため、第7週 (第428病日) はドキソルビシン (以下, ADM) (アドリアシン注用, 協和発酵キリン(株), 東京) 1mg/kgを点滴静注した。ADM投与時に採取した血液の血清蛋白電気泳動ではM蛋白は認められなかった。腫瘍は徐々に増大傾向を示したため、ADM投与後5日目 (432病日) からクロラムブシル (leukeran) 2mg/m²を隔日経口投与したが縮小しなかったため、第9週 (第442病日) にはクロラムブシルを中止しロムスチン (CCNU) 50mg/m²を経口投与を行った。しかしさらに腫瘍は増大したため第12週 (第467病日) からメルファラン (アルケラン錠, グラクソ・スミスクライン(株), 東京) 1.5mg/m²を経口にて6日間連続投与し、その後隔日投与に変更した。腫瘍は縮小せず部分寛解 (PR) は得られなかったが、メルファラン1.5mg/m²及びブレドニゾロン5mg/頭をそれぞれ隔日経口投与で継続し、一般状態は良好に経過した。再発後6カ月 (第547病日) で一般状態良好なまま突然死したが、病理解剖は行わなかった。化学療法開始からの生存期間は15カ月であった。

考 察

動物のWHO分類では、B細胞リンパ性腫瘍はB前駆細胞腫瘍と成熟B細胞腫瘍に分類され、成熟B細胞腫瘍にはB細胞性慢性リンパ性白血病/リンパ腫、LPL、濾胞性リンパ腫、形質細胞腫瘍などが含まれる [3, 4]。LPLは形質細胞に分化する一つ手前の成熟B細胞腫瘍であり、一方髄外形質細胞腫はクローナルな形質細胞の増殖に由来する。LPLはさまざまな分化程度のリンパ系細胞が混合することで髄外形質細胞腫と鑑別される [1]。本例も組織学的に腫瘍細胞はリンパ球に類似した形態を示すものから形質細胞に酷似するもの、またそれらの中間の異型細胞が混在した。人ではLPLを含むB細胞性リンパ腫でアミロイド沈着を時折認めるが、獣医学にお

いてリンパ腫にアミロイド沈着を認めた報告は少ない。猫の皮膚LPLの1例でリンパ腫組織内に大量のアミロイド沈着を認めたという報告がある [1]。よってリンパ腫組織の間質における大量のアミロイド沈着により猫のLPLは髄外形質細胞腫と鑑別診断が可能と考察されているが [1]、本例ではアミロイド沈着は認められず、両者の鑑別診断におけるアミロイド沈着所見の有用性については今後の症例の蓄積が必要と考えられた。本症例における腫瘍の発生部位については、下顎リンパ節に相当する位置であったが、腫瘍細胞の増殖がリンパ節で生じていることを明確に示す組織学的所見は認められず、腫瘍細胞がリンパ節を置換した可能性はあるものの、唾液腺周囲の軟部組織原発のリンパ腫の可能性も否定できなかった。

本症例では細胞診によりリンパ系細胞の芽球比率が、リンパ腫の診断の目安となる30%以上 [5] であったことから、組織検査によるLPLの診断の前に、飼い主の希望により化学療法を開始した。近年、猫のリンパ球クロナリティー検査の精度が向上し、リンパ腫を正確に診断するための補助的検査として有用になった [6, 7]、細胞診によるリンパ腫の診断精度をさらに向上させるために、本例でもクロナリティー検査の実施が望まれた。前述した猫の皮膚LPLの1例は外科的に治療され、化学療法は実施されなかった [1]。本症例では化学療法として猫で一般的に用いられるCOP療法 [8] を選択し、CRを得ることができたことから、LPLにおいてもCOP療法を基本とした従来の化学療法を選択することは妥当と考えられた。再発後、COAP療法を行ったがPRは得られず、またその後にADM、CCNUといったレスキュー療法を行ったが腫瘍は増大した。以後は寛解を目的とした治療ではなく、比較的副作用が少なく、B細胞腫瘍及び形質細胞腫瘍にも用いられるメルファランによる維持的治療 [8, 9] を継続した。人においてLPLは他の小型B細胞性リンパ腫に比べ、概して予後が悪いとされている [10]。猫の皮膚LPLの1例は再発、転移を繰り返したため、3度の外科手術が行われたにもかかわらず、13カ月後に全身転移により死亡している [1]。しかし本例ではCOP療法によりCRを得られたこと、並びに再発後にAra-C、ADM、CCNU、クロラムブシル及びメルファランの投与により腫瘍は徐々に増大したものの長期にわたり転移せず、良好な生活を維持できた。したがってリンパ腫の治療として一般的に用いられる抗腫瘍薬はLPL患者のQOLを改善し、生存期間を延長するのに有用であると考えられた。本症例は死亡の直

前まで何ら異常を認めなかったため死因については不明であった。

稿を終えるにあたり、病理組織並びに免疫染色標本作製にご協力いただいたアイデックスラボトリーズ関係者各位に深謝する。また細胞診所見にご助言いただいたアイデックスラボトリーズの平田雅彦氏に深謝する。

引用文献

- [1] Kagawa Y, Yamashita T, Maetani S, Aoki Y, Sakaguchi K, Hirayama K, Uemura T, Taniyama H: Cutaneous lymphoplasmacytic lymphoma with systemic metastasis in a cat, *J Vet Med Sci*, 73, 1221-1224 (2011)
- [2] 森 茂郎: 新WHO分類による白血病・リンパ系腫瘍の病態学, 木崎昌弘, 押味和夫編, 121-124, 中外医学社, 東京 (2004)
- [3] Vail VE, Jacobs RM, Parodi AL, Vernau W, Moore PF: Histological classification of hematopoietic tumors of domestic animals, WHO International Histological Classification of Tumors of Domestic Animals, 2nd ed, 22-38, Armed Forces Institute of Pathology, Washington D.C. (2002)
- [4] 下田哲也: 形質細胞腫瘍と類縁疾患, 獣畜新報, 59, 891-895 (2006)
- [5] 石田卓男: リンパ腫の細胞学的形態と免疫学的フェノタイプ, 獣畜新報, 59, 903-906 (2006)
- [6] Mochizuki H, Nakamura K, Sato H, Goto-Koshino Y, Sato M, Takahashi M, Fujino Y, Ohno K, Uchida K, Nakayama H, Tsujimoto H: Multiplex PCR and Genescan analysis to detect immunoglobulin heavy Chain gene rearrangement in feline B-cell Neoplasms, *Vet Immunol Immunopathol*, 143, 38-45 (2011)
- [7] Mochizuki H, Nakamura K, Sato H, Goto-Koshino Y, Sato M, Takahashi M, Fukushima K, Nakashima K, Fujino Y, Ohno K, Uchida K, Nakayama H, Tsujimoto H: Genescan analysis to detect clonality of T-cell receptor γ gene rearrangement in feline lymphoid neoplasms, *Vet Immunol Immunopathol*, 145, 402-409 (2012)
- [8] Ogilvie GK, Moore AS: リンパ腫・多発性骨髄腫, 猫の腫瘍学, 桃井康行監訳, 181-218, インターズー, 東京 (2003)
- [9] Fujino Y, Sawamura S, Kurakawa N, Hisasue M, Masuda K, Ohno K, Tsujimoto H: Treatment of chronic lymphocytic leukaemia in three dogs with melphalan and prednisolone, *J Small Anim Pract*, 45, 298-303 (2004)
- [10] Andriko JA, Swerdlow SH, Aguilera NI, Abbondanzo SL: Is lymphoplasmacytic lymphoma/immunocytoma a distinct entity? A clinicopathologic study of 20 cases, *Am J Surg Pathol*, 25, 742-751 (2001)

Suspected Lymphoplasmacytic Lymphoma in a Cat

Yasunori MORITA^{1)†}, Yoshiko MORITA¹⁾ and Ikki MITSUI²⁾

1) *Morita Animal Hospital, 67-4 Daikouji-Nagane, Chita-shi, 478-0022, Japan*

2) *No Boundaries Animal Pathology, LLC, 1-364-27 Suzuki-cho, Kodaira-shi, 187-0011, Japan*

SUMMARY

A 10-year-old castrated American shorthair cat was presented with a swollen left mandibular region, which by fine needle aspiration (FNA) was initially suspected to be salivary mucocele. Reevaluation of the lesion after three months by FNA revealed atypical lymphoid cells with a background of mucus, raising suspicion of lymphoma. Complete remission was achieved via a six-month COP chemotherapy protocol. Two months after completion of chemotherapy, atypical lymphoid cells were again aspirated from the swollen tissue at the same site. The lesion was resected and submitted for histopathological examination. Lymphoplasmacytic lymphoma was diagnosed based on the typical morphology of neoplastic cells and results of immunohistochemistry. Most neoplastic cells were reactive to MUM1 (marker for plasma cells), while a part of the cell population was positive for CD79a (B lymphocytes), and negative for CD3 (T lymphocytes). Though remission was not achieved by administration of chemotherapeutic agents, the cat maintained quality of life for about six months.

— Key words : cat, chemotherapy, lymphoplasmacytic lymphoma.

† Correspondence to : Yasunori MORITA (*Morita Animal Hospital*)

67-4 Daikouji-Nagane, Chita-shi, 478-0022, Japan

TEL 0562-56-1710 FAX 0562-56-1769 E-mail : morita-vet@mti.biglobe.ne.jp

— J. Jpn. Vet. Med. Assoc., 66, 807 ~ 811 (2013)