

リンパ腫

【犬のリンパ腫】

●プロフィール

- ・発生：犬の全腫瘍中の7～24%、犬の造血器悪性腫瘍中の83%を占める。
- ・年齢：中央値6～9歳齢（6ヶ月～15歳齢）。1歳未満1.5頭/10万頭、10～11歳84頭/10万頭。
- ・好発犬種：ボクサー、ロットワイラー、コッカースパニエル、セントバーナード、ブルドック、スコティッシュテリア、エアデルテリア、G・レトリバー、パセツハウンド他。
ロースクはポメラニアン、ダックスフンド（若齢のリンパ腫除く）。
- ・病因：多因子性（遺伝的素因、免疫機能障害 他）。
- ・病型：多中心型80%以上、消化器型5～7%、縦隔型5%、皮膚型5%以下、その他節外性（眼、中枢神経系、骨、精巣、鼻腔）。
- ・免疫表現型と悪性度：B細胞性高悪性度（59%） B細胞性低悪性度（9%）
T細胞性高悪性度（21%） T細胞性低悪性度（12%）
- ・ステージング（進行度）
 - ステージⅠ：病変は単一のリンパ節または単一臓器に局在
 - ステージⅡ：単一部位の複数のリンパ節に病変
 - ステージⅢ：全身性に複数の部位のリンパ節に病変
 - ステージⅣ：肝臓および/または脾臓に病変
 - ステージⅤ：末梢血に腫瘍細胞出現、骨髄および/または他の器官に病変*サブステージ（a）全身症状なし （b）全身症状あり
- ・治療法：主に抗癌剤による化学療法。
- ・予後因子：ステージ（進行した症例ほど不良）、病型（皮膚型、消化器型は不良）、高カルシウム血症、免疫表現型（T細胞型は不良）、体重（15kg以上は以下より不良）、化学療法前のステロイド投与歴有りは不良、サブステージ（b）は（a）より不良等々。

●多中心型リンパ腫

- ・発生：体表のリンパ節が腫大し、進行すると全身性に浸潤していく。
- ・臨床徴候：体表リンパ節の腫大、症例の20～40%に全身症状（体重減少、発熱、元気消失、食欲不振）。
- ・免疫表現型：多くの症例がB細胞性高悪性度。
- ・予後：化学療法に対する反応性は良好。
およその中央生存期間は、（無治療）1～2ヵ月、（多剤併用化学療法）10～12ヵ月/2年生存率20%。

●消化器型リンパ腫

- ・発生：胃や小腸などの消化管や腸間膜リンパ節に発生。人間同様に雌より雄の方が多い。
- ・臨床徴候：嘔吐、下痢、体重減少、食欲不振、低蛋白血症など。
- ・免疫表現型：T細胞性が主体だがB細胞性もある。まれにLGL（大顆粒球性リンパ腫）タイプ。
- ・予後：化学療法に対する反応性は多中心型に比較して悪く予後不良。

●前縦隔型リンパ腫

- ・発生：胸部の前縦隔部に発生する。
- ・臨床徴候：呼吸困難、食欲不振、多飲多尿など。高カルシウム血症の併発が多い。
- ・予後：化学療法に対する反応性は明確ではない。

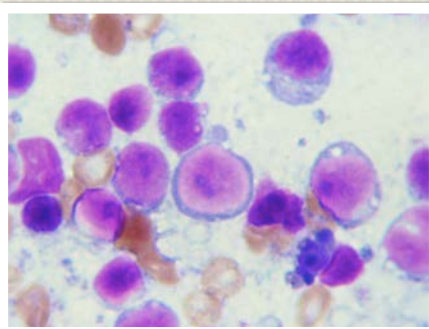
●皮膚型リンパ腫

- ・発生：単発あるいは多発性皮膚病変として発生、皮膚病と間違われる場合もある。
口腔粘膜に発生するものもこのカテゴリーに含まれる。
- ・病型：T細胞性あるいはB細胞性、増殖様式により上皮向性あるいは非上皮向性に分類。
- ・予後：化学療法に対する反応性は一般的に悪く予後不良だが、その挙動は多様で良好に推移する症例もいる。

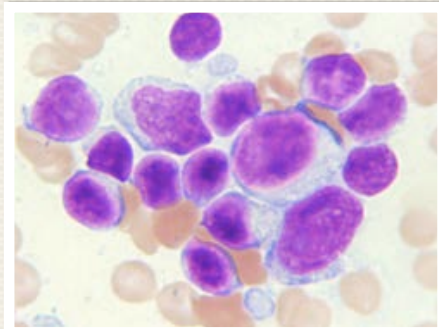
【臨床症例】

* 犬の多中心型リンパ腫

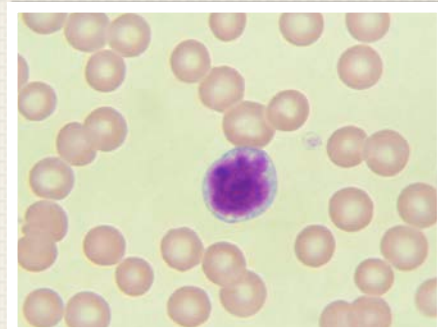
- ・ 症例：シーザー、2歳1ヵ月齢、雌。
- ・ 経緯：頸部およびソ径部のリンパ節腫大のため近医を受診、感染症と診断され治療受けるも改善しない。他院を受診しリンパ腫と診断され、ステロイド、ビンクリスチンの投与を受ける。専門的治療を希望し当院へ転院。
- ・ 症状：食欲不振、活動性低下。下顎、浅頸、腋窩、ソ径、膝窩リンパ節の腫脹。
- ・ 検査：体表リンパ節細胞診ではリンパ芽球の増加が認められた。他、腰下リンパ節の腫脹、脾腫が見られた。脾臓にはリンパ芽球の浸潤が認められ、血液には異常リンパ球の出現が認められた。体表リンパ節のリンパ球クローナリティー検査ではIgHのクローン性遺伝子再構成が認められた。



浅頸リンパ節



脾臓



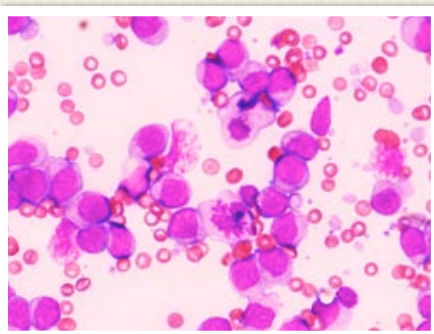
血液

- ・ 診断：B細胞性高悪性度多中心型リンパ腫 ステージV サブステージb。
- ・ 治療：UW-25プロトコールによる化学療法。
- ・ 経過：UW-25プロトコール第2週目からの化学療法を実施、第4週目部分寛解、第5週目完全寛解に導入。25週目の時点で寛解状態であったが、飼主の希望により2週間毎の維持療法を継続、第53週目より3週間毎とし寛解状態のまま第71週目休薬とする。休薬後およそ2ヶ月後に浅頸、ソ径、膝窩リンパ節の腫脹を認め再発を確認、ステージIII サブステージa。第83週目L-アスパラギナーゼ + ビンクリスチンにより再寛解に導入するも第86週目再発し、ミトキサントロンによるレスキュー療法を実施。寛解せず現状維持のまま第89週目ロムスチン + ダカルバジンによるレスキュー療法を実施、第90週目に部分寛解となる。部分寛解のまま第93週目ロムスチン+ダカルバジン（分割投与3日間）再投与、第94週目完全寛解に導入するも重度な好中球減少症を呈し、G-CSFの投与により改善。第97週目再発、D-MACによるレスキュー療法を実施するも第98週目に自宅にて死亡、治療開始後1年11ヵ月の生存。

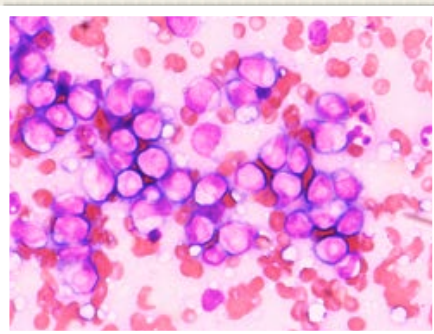
【臨床症例】

* 犬の多中心型リンパ腫

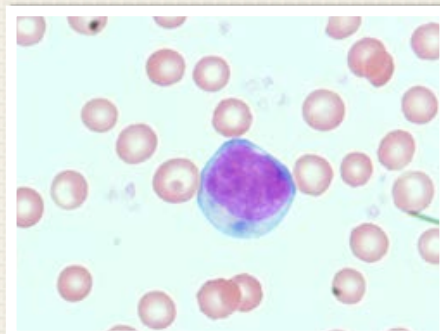
- ・ 症例：ウェルッシュコーギー、6歳11ヵ月齢、雄。
- ・ 経緯：1ヵ月前に下顎、浅頸リンパ節の腫大のため近医を受診、リンパ腫の疑いと診断され1ヶ月間ステロイドのみの治療を受ける。
専門的治療を希望し当院へ転院。
- ・ 症状：食欲不振、活動性低下。下顎、浅頸、腋窩、ソ径、膝窩リンパ節の腫脹。
- ・ 検査：体表リンパ節細胞診ではリンパ芽球の増加が認められた。他、腰下リンパ節の腫脹、肝脾腫が見られ、脾臓には低エコー性の結節病変が多数認められた。
脾臓にはリンパ芽球の浸潤が認められ、血液には異常リンパ球の出現が認められた。
体表リンパ節および血液のリンパ球クローナリティー検査ではIgHのクローン性遺伝子再構成が認められた。



浅頸リンパ節



脾臓



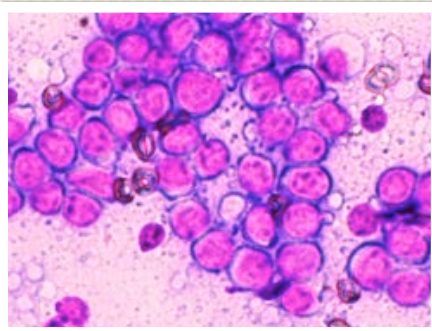
血液

- ・ 診断：B細胞性高悪性度多中心型リンパ腫 ステージV サブステージb。
- ・ 治療：UW-25プロトコールによる化学療法。
- ・ 経過：第5週目完全寛解に導入。寛解状態のまま第25週目で休薬とする。休薬後およそ4ヶ月半後に下顎、浅頸、腋窩、ソ径、膝窩リンパ節の腫脹を認め再発を確認、ステージIII サブステージa。第45週目同プロトコールによる導入を行い、第46週目完全寛解導入。その後、維持療法により寛解状態が維持されていたが第69週目に突然自宅にて死亡、治療開始後1年4ヵ月の生存。

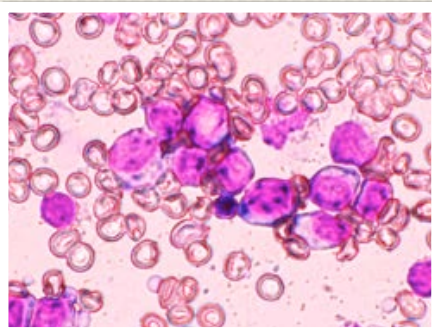
【臨床症例】

* 犬の多中心型リンパ腫

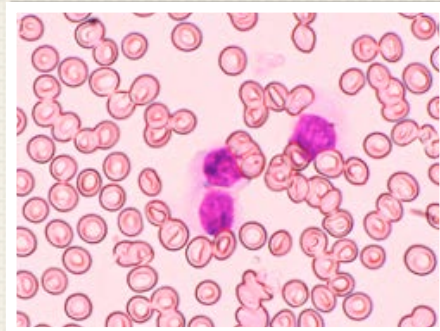
- ・ 症例：トイプードル、6歳齢、雄。
- ・ 経緯：2週間前に歯石除去を目的に近医を受診、下顎リンパ節の腫脹を指摘され抗生物質による治療を1週間受けるが改善なく、膝窩リンパ節も腫脹してきた。細胞診にてリンパ腫の疑いと診断される。専門的治療を希望し当院へ転院。
- ・ 症状：下顎、浅頸、膝窩リンパ節の腫脹。全身症状なし。
- ・ 検査：白血球増加症を認め、体表リンパ節細胞診ではリンパ芽球の増加が認められた。他、脾腫が見られ、脾臓および肝臓にはリンパ芽球の浸潤が認められ、血液には異常リンパ球の出現が認められた。体表リンパ節のリンパ球クローナリティー検査ではIgHおよびTCRともに陰性であった。



浅頸リンパ節



脾臓



血液

- ・ 診断：高悪性度多中心型リンパ腫 ステージV サブステージa。
- ・ 治療：AMCプロトコールによる化学療法
- ・ 経過：第4週目完全寛解に導入。寛解状態のまま2週間間隔の維持療法を継続。第36週目、下顎、膝窩リンパ節の腫脹および脾腫が認められ再発を確認、ステージIV サブステージa。同プロトコールによる導入を行い、第39週目完全寛解導入。その後、維持療法により寛解状態が維持されていたが、第66週目、右下顎リンパ節の腫脹が認められ再発を確認、ステージI サブステージa。同プロトコールによる導入を行うもビンクリスチン、サイクロフォスファミドに反応しない。ドキソルビシン投与により第69週目に完全寛解導入。その後、ドキソルビシン3週間間隔による維持療法により寛解状態が維持されていたが、ドキソルビシンの累積投与量の問題のため第81週目よりミトキサントロンに変更。第92週目より5週間間隔とし、寛解が維持されていたが第139週目に腎不全により死亡、治療開始後2年8ヶ月の生存。

【臨床症例】

* 若齢のミニチュアダックスフンドの消化器型リンパ腫

- ・ 症例：ミニチュアダックスフンド、2歳10ヵ月齢、雄。
- ・ 経緯：2ヵ月前に間欠的下痢、血便、体重減少を主訴に近医を受診したところ肝臓腫瘍と診断され、対症療法を受けていたが徐々に悪化したためセカンドオピニオンを目的に当院へ受診。
- ・ 症状：食欲不振、活動性低下、消瘦（BCS 2/5）、腹囲膨大。
- ・ 検査：腹部触診により腹腔内腫瘍を触知。軽度貧血、白血球増加症、腹部中央部に腫瘍病変を確認、肝臓腫瘍も確認された。開腹生検を実施、腸間膜リンパ節および結腸リンパ節の腫脹、空回腸には小指頭大の腫瘍病変が散在、肝臓の方形葉および尾状葉に腫瘍病変を確認。結腸リンパ節および肝臓方形葉腫瘍の切除生検を実施した。
結腸リンパ節および肝臓腫瘍では、大型の結節状腫瘍を認め、大型の円形細胞が充実性増殖を示しリンパ濾胞様の構造が見られた。細胞はCD79a 陰性、CD3 陰性、リンパ濾胞様の増殖形態からB細胞性と考えられた。



腫大した腸間膜リンパ節、空回腸の腫瘍、肝臓腫瘍

- ・ 診断：B細胞性高悪性度消化器型リンパ腫 ステージIV サブステージb。
- ・ 治療：AMCプロトコールによる化学療法。
- ・ 経過：第6週目完全寛解に導入、寛解を維持したまま2週間毎の維持療法を継続。第52週目より維持療法を3週間毎に変更し第61週目で休薬。経過観察中の第93週目、腸間膜リンパ節の腫大を認め、リンパ球クローナリティー検査ではIgHのクローン性遺伝子再構成が認められ、再発を確認、ステージI サブステージa。同プロトコールによる導入治療により完全寛解に導入、その後2週間毎の維持療法を継続。第104週目に再び再発を確認、同プロトコールによる導入治療では寛解せず。第110週目からロムスチンによるレスキュー療法を実施するも変化なし。第116週目よりD-MACによるレスキュー療法を実施、第118週目に部分寛解するも、その後も完全寛解には至らず第127週目に死亡、治療開始後2年5ヵ月の生存。

【猫のリンパ腫】

●プロフィール

- ・発生：猫の全腫瘍中の1/3が造血器腫瘍であり、猫の造血器悪性腫瘍中の50～90%をリンパ腫が占める。
- ・年齢：猫白血病ウイルスが関与している若齢と関与していない老齢の二相性のピーク。
- ・好発猫種：シャム。
- ・病因：ウイルス感染（猫白血病ウイルス、猫エイズウイルス）など。
- ・病型：多中心型20～40%、消化器型40～50%、縦隔型20～50%、皮膚型5%以下、その他節外性（腎臓、中枢神経系、鼻腔、眼など）。
- ・悪性度：高悪性度（54%）中悪性度（35%）、低悪性度（10%）。
- ・ステージング（進行度）
 - ステージⅠ：病変は単一のリンパ節または単一臓器に局在
 - ステージⅡ：単一部位の複数のリンパ節に病変
 - ステージⅢ：全身性に複数の部位のリンパ節に病変
 - ステージⅣ：肝臓および／または脾臓に病変
 - ステージⅤ：末梢血に腫瘍細胞出現、骨髄および／または他の器官に病変
- ＊サブステージ（a）全身症状なし（b）全身症状あり
- ・治療法：主に抗癌剤による化学療法。
- ・予後因子：ステージ（進行した症例ほど不良）、病型（皮膚型、消化器型は不良）、猫白血病ウイルス陽性は不良等々。

●多中心型リンパ腫

- ・発生：体表のリンパ節が腫大し、進行すると全身性に浸潤していく。
- ・臨床徴候：体表リンパ節の腫大、進行すると全身症状（体重減少、発熱、元気消失、食欲不振）。
- ・年齢：平均4歳齢、猫白血病ウイルス陽性率約80%。
- ・予後：化学療法に対する反応性は良好。

●消化器型リンパ腫

- ・発生：胃や小腸などの消化管や腸間膜リンパ節に発生。近年、最も多い猫のリンパ腫。
- ・臨床徴候：嘔吐、下痢、体重減少、食欲不振、低蛋白血症など。
- ・年齢：平均8歳齢、猫白血病ウイルス陽性率約20～30%。
- ・免疫表現型：T細胞性あるいはB細胞性。まれにLGL（大顆粒球性リンパ腫）タイプ。
- ・予後：高悪性度タイプは化学療法に対する反応性が悪く予後不良。低悪性度タイプは長期生存可能。

●前縦隔型リンパ腫

- ・発生：胸部の前縦隔部に発生する。以前は猫のリンパ腫の大部分を占めていたが近年は減少傾向。
- ・臨床徴候：呼吸困難、吐き、食欲不振、流涎など。
- ・年齢：平均2～3歳齢、猫白血病ウイルス陽性率約80%。
- ・予後：化学療法に対する反応性は高いが再発が多い。猫白血病ウイルス陰性は長期生存が期待される。

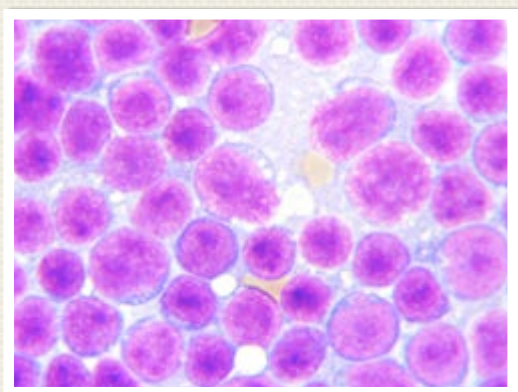
●鼻腔リンパ腫

- ・発生：鼻腔内に発生する。
- ・臨床徴候：鼻汁、鼻出血、くしゃみ、顔面変形、食欲不振など。
- ・年齢：平均8歳齢、猫白血病ウイルス陽性率約20～30%。
- ・免疫表現型：B細胞性あるいはT細胞性。
- ・予後：放射線療法が最良で、化学療法も生存期間の延長が期待される。

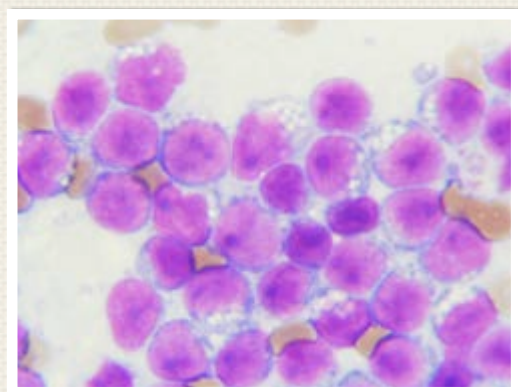
【臨床症例】

*猫の多中心型リンパ腫

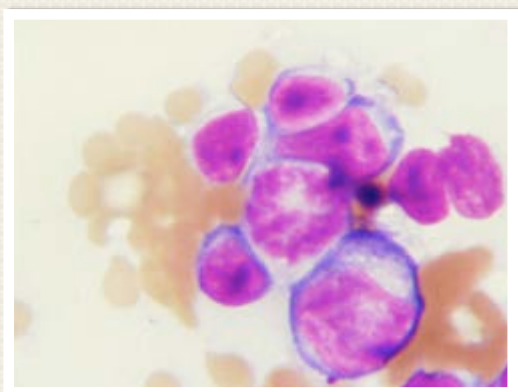
- ・症例：日本猫、1歳2ヵ月齢、雄。
- ・症状：食欲不振、活動性低下、下顎リンパ節の腫大。
- ・検査：下顎リンパ節、腸間膜リンパ節、腰下リンパ節、胸骨リンパ節の腫大が認められた。猫エイズウイルス陰性、猫白血病ウイルス陽性。下顎リンパ節および腸間膜リンパ節の細胞診ではリンパ芽球の増加が認められ、他、脾臓にはリンパ芽球の浸潤が認められ、血液には異常リンパ球の出現が認められた。生検した下顎リンパ節の腫瘍細胞はBLA36抗体陰性、CD3 陽性であった。



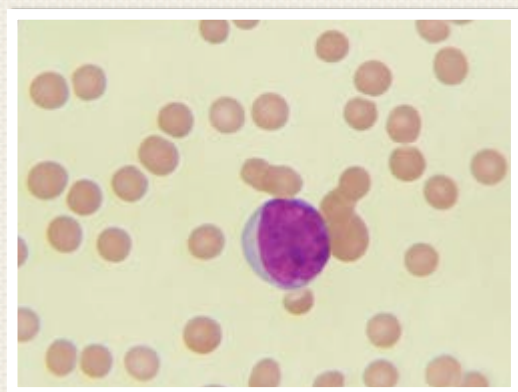
下顎リンパ節



腸間膜リンパ節



脾臓



血液

- ・診断：T細胞性高悪性度多中心型リンパ腫 ステージV サブステージb。
- ・治療：UW-25プロトコールによる化学療法。
- ・経過：第2週目に完全寛解に導入する。第7週目に腸間膜リンパ節の腫大を認め再発を確認、ステージI サブステージb。L-アスパラギナーゼ + ロムスチンによるレスキュー療法を実施するも効果なくステージV サブステージbに移行。第11週目にL-アスパラギナーゼ + ミトキサントロンによるレスキュー療法を実施するも効果なく第12週目に死亡、治療開始後79日の生存。

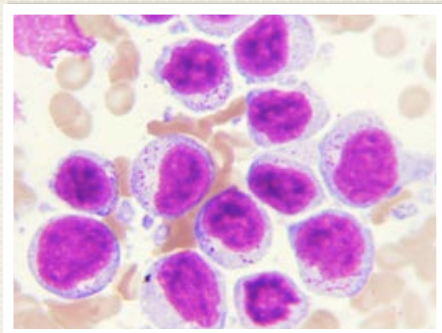
【臨床症例】

*猫の消化器型リンパ腫

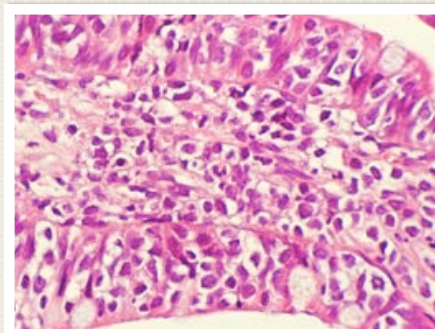
- ・症例：アメリカンショートヘア、8歳齢、雌。
- ・症状：食欲不振、嘔吐、体重減少。
- ・検査：腹部触診により腹腔内腫瘤を触知。白血球増加症、腹部中央部にて腫瘤病変を確認。猫エイズウイルス陰性、猫白血病ウイルス陰性。麻酔下にて開腹生検、上部消化管内視鏡検査、食道チューブの設置を実施。腹部腫瘤は腫大した腸間膜リンパ節であり、腸間膜リンパ節および十二指腸粘膜においてリンパ芽球の増加および浸潤が認められた。腫瘍細胞の細胞質にはアズール顆粒を認め、BLA36抗体陰性、CD3 陽性、腸間膜リンパ節のリンパ球クローナリティー検査ではTCRのクローン性遺伝子再構成が認められた。



腫大した腸間膜リンパ節



腸間膜リンパ節



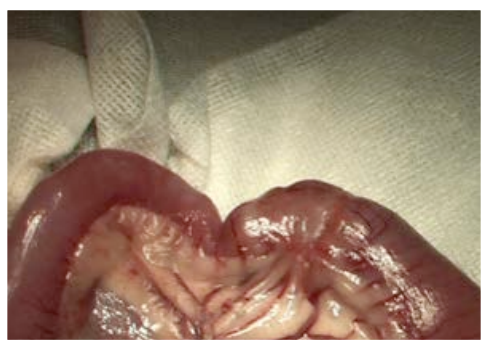
十二指腸

- ・診断：T細胞性高悪性度消化器型リンパ腫 ステージII サブステージb。
- ・治療：UW-25プロトコールによる化学療法。
- ・経過：第2週目に部分寛解になるも第1クール終了時点でも完全寛解に導入出来ない。第5週目、ロムスチンによる治療を開始し、第10週目完全寛解に導入。ロムスチン3週間間隔による維持療法で寛解維持されていたが、第23週目に腸間膜リンパ節の腫大を認め再発を確認。
L-アスパラギナーゼ + ロムスチンにより部分寛解になるがその後も完全寛解には至らず維持状態。
第29週目にミトキサントロンによるレスキュー療法を実施するも効果なく、第33週目に死亡、治療開始後8カ月の生存。

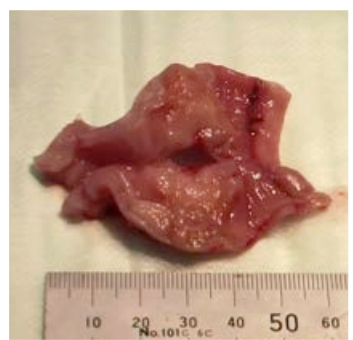
【臨床症例】

* 猫の消化器型リンパ腫

- ・ 症例：日本猫、7歳齢、避妊雌。
- ・ 症状：食欲不振、嘔吐、体重減少。
- ・ 検査：腹部触診により腹腔内腫瘍を触知。白血球増加症、腹部中央部にて腫瘍病変を確認。猫エイズウイルス陰性、猫白血病ウイルス陰性。試験開腹したところ、回腸の一部に腫瘍病変が認められ、腸間膜リンパ節の腫大も認められた。回腸腫瘍の切除および腸間膜リンパ節の生検を行った。回腸腫瘍および腸間膜リンパ節においてリンパ芽球の浸潤および増加が認められた。腫瘍細胞はBLA36抗体陽性、CD3 陰性。



回腸腫瘍



切除した回腸腫瘍



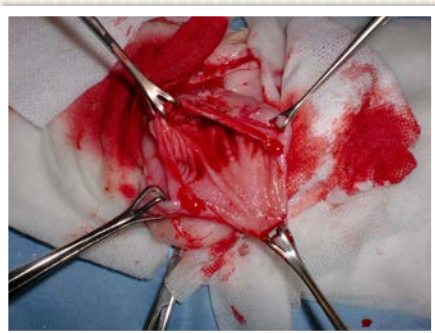
腫大した腸間膜リンパ節

- ・ 診断：B細胞性高悪性度消化器型リンパ腫 ステージII サブステージb。
- ・ 治療：AMCプロトコールによる化学療法。
- ・ 経過：完全寛解に導入後、維持療法を継続。19週目に腸間膜リンパ節の腫大を認め再発を確認、ステージI サブステージb。L-アスパラギナーゼ + ドキソルビシンによるレスキュー療法を実施、完全寛解導入後ドキソルビシン3週間間隔により維持。第33週目に再発確認、治療を希望せず4日後に死亡、治療開始後8ヵ月の生存。

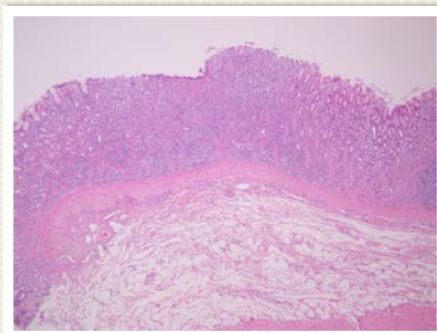
【臨床症例】

* 猫の高分化型胃リンパ腫

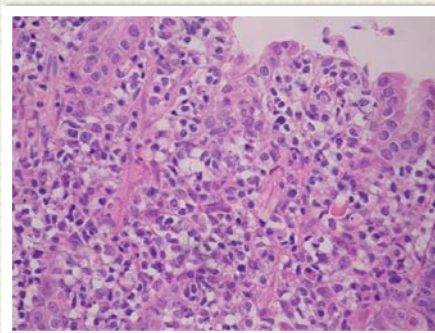
- ・ 症例：日本猫、5歳6ヵ月1 齢、避妊雌。
- ・ 経緯：4ヵ月前から日常的に嘔吐が見られ、近医を受診したところ経過観察を指示される。
嘔吐が止まらないことから他院を受診し、血液検査および腹部超音波検査を実施するが異常なく、対症療法を行うと一時的に改善が見られるが投薬が切れると嘔吐が再発する。
セカンドオピニオンを目的に当院へ受診。
- ・ 症状：嘔吐。
- ・ 検査：内視鏡検査を実施したところ、胃壁の皺壁構造が一部消失しており、粘膜面は不整であった。
採取した胃の病理組織検査の結果、胃体部の粘膜固有層にて小～中型のリンパ球を主体とする細胞浸潤像が認められ、上皮内浸潤もしばしば認められたことから高分化型リンパ腫が疑われた。
確定診断のため開腹手術を行い、胃部分切除による全層生検を実施した。
小リンパ球の上皮内浸潤が認められ、一部では粘膜筋板を越えて粘膜下組織にまで浸潤していた。
腫瘍細胞はCD3 陽性、CD79a 陰性であった。



切開した胃



胃切片の弱拡大



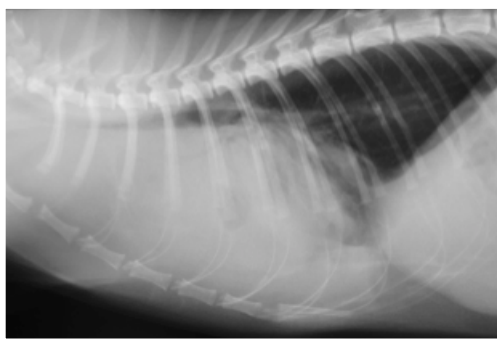
胃切片の強拡大

- ・ 診断：T細胞性高分化型（低悪性度）胃リンパ腫。
- ・ 治療：化学療法を希望せず経過観察。
- ・ 経過：その後も慢性的嘔吐が認められるものの2014年1月現在も存命、無治療で1年以上生存している。

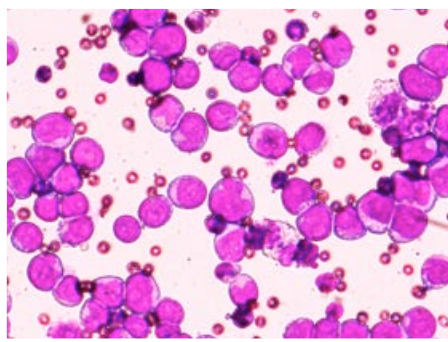
【臨床症例】

* 猫の前縦隔型リンパ腫

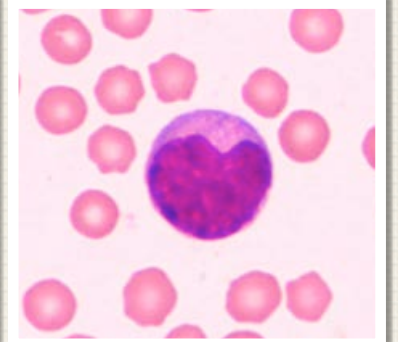
- ・ 症例：日本猫、1歳1ヵ月齢、雄。
- ・ 症状：食欲不振、呼吸促迫。
- ・ 検査：前縦隔部に腫瘤病変を認め、胸水の貯留も認められた。抜去した胸水は左胸腔が100ml、右胸腔が70ml、胸水の細胞診ではリンパ芽球の浸潤が認められた。また、血液では異常リンパ球の出現が見られた。
猫エイズウイルス陰性、猫白血病ウイルス陰性。



前縦隔腫瘤



胸水



血液

- ・ 診断：高悪性度前縦隔型リンパ腫 ステージV サブステージb。
- ・ 治療：UW-25プロトコールによる化学療法。
- ・ 経過：第2週目に完全寛解し、その後維持療法により寛解が維持されたまま第25週目に休薬。
2014年1月現在、再発することなく1年3ヵ月生存中。

【臨床症例】

*猫の鼻腔リンパ腫

- ・症例：日本猫、推定5～6歳齢、雌。
- ・症状：3ヵ月前よりくしゃみ、鼻汁。2週間前より顔面変形。
- ・検査：右側鼻部の腫脹、変形が見られ、内眼角より腫瘤が突出しており、鼻骨の骨吸収も認められた。貧血、白血球増加症を呈し、猫エイズウイルス陽性、猫白血病ウイルス陰性。細胞診および生検においてリンパ芽球の浸潤が確認され、腫瘍細胞はCD79a陽性、CD3 陰性。



初診時外貌

- ・診断：B細胞性高悪性度鼻腔リンパ腫 ステージⅠ サブステージb。
- ・治療：化学療法を希望せず対症療法のみ。
- ・経過：診断後6ヵ月で死亡。