若 齢 犬 に 生 じ た 皮 膚 型 B 細 胞 リ ン パ 腫

田村一朗^{1)†} 藤田桂一^{1, 3)} 岡村 優¹⁾ 花田幸子¹⁾ 高柳博之¹⁾

三ツ村麻美¹⁾ 山村穂積^{2, 3)} 酒井健夫³⁾

1) フジタ動物病院 (〒362-0074 上尾市春日1-2-53)

2) 北川動物病院 (〒174-0072 東京都板橋区南常盤台1-39-1)

3) 日本大学生物資源科学部 (〒252-0813 藤沢市亀井野1866)

(1999年8月16日受付・2000年9月11日受理)

要 約

2歳の雑種雄犬の体幹背部および腹部の皮膚表面に径2～4cmの多数の腫瘍を認めた。病理組織学的検査、免疫組織化学的検査、細胞化学的検査および表面抗原マーカーの検索の結果、B細胞由来の皮膚型リンパ腫の非表皮向性型と診断された。——キーワード：B細胞リンパ腫、皮膚型リンパ腫、犬。

----- 日獣会誌 54, 208～211 (2001)

リンパ腫は、リンパ節、肝臓、脾臓などの内臓諸臓器に原発するリンパ系腫瘍で、犬では中年齢～高齢犬に好発し、性差は認められない [1]。本疾患は、発生部位によって多中心型、消化器型、縦隔型および皮膚型に分類され、その臨床症状は発生部位や個体によって多岐にわたり、最終的に患畜は死亡する [1]。リンパ腫の発生は、若齢犬ではまれであり、2歳以下の犬での皮膚型リンパ腫の発生率は5%以下とされている [3]。

今回、比較的進行の速い皮膚型リンパ腫を発症した2歳の犬において、細胞学的検査、病理組織学的検査、免疫組織化学的検査、細胞化学的検査、さらにフローサイトメトリーによる細胞表面抗原の検索を実施し、本症例の腫瘍細胞の特徴を明らかにした。

症 例

症例は、体重16kgの2歳の雑種雄犬で、2週間前より体幹背部および腹部、四肢に多数の腫瘍形成を認めたので来院した。

初診時の一般臨床検査所見では、体温は38.7℃、皮膚表面に径2～4cmの赤紫色の腫瘍を多数認めた以外には、異常は認めなかった。

初診時の一般血液検査所見では、白血球数の軽度増加(15,900/ μ l)以外は著変はみられなかった(表1)。また23G注射針^{a)}を用いた細胞診では、血液成分に混じて多数の円形細胞が認められた。これらの細胞は核クロマチン結節に乏しい幼若な類円形核と好塩基性の狭い細胞質を有する前リンパ球あるいはリンパ芽球で、皮膚型リン

パ腫が示唆された(図1)。

1週間後の再来院時には皮膚表面の腫瘍は、大きさならびに数を増しており(図2)、軽度の元気消失、食欲不振がみられた。再来院時の一般血液および血液化学検査所見に著変はみられなかった(表1)。胸部および腹部X線検査所見でも著変は認められなかったが、胸部背腹像において一部にX線不透過像が認められ、形態、大きさ、部位などから皮膚病変であると判断された。さらに

図1 皮膚型B細胞リンパ腫罹患犬における初診時の皮膚表面腫瘍の細胞診所見(ライトギムザ染色 × 1,000)。核クロマチン結節に乏しい幼若な類円形核と好塩基性の狭い細胞質を有する前リンパ球あるいはリンパ芽球が認められる。

a) JMS注射針23G, ジェイ・エム・エス, 広島。

† 連絡責任者：田村一朗(フジタ動物病院)

表1 皮膚型B細胞リンパ腫罹患犬における初診時および第8病日の一般血液・血液化学検査所見

検査項目	初 診 時	第 8 病 日
一 般 血 液		
赤 血 球 数	$8.03 \times 10^6/\mu l$	$7.14 \times 10^6/\mu l$
赤血球容積率	48.8 %	45.3 %
ヘモグロビン	17.7g/dl	16.2g/dl
平均赤血球容積	61fl	61fl
平均赤血球色素濃度	36.3 %	35.8 %
血 小 板 数	$37.5 \times 10^4/\mu l$	$44.6 \times 10^4/\mu l$
白 血 球 数	15,900/ μl	10,200/ μl
好 塩 基 球	0/ μl	0/ μl
好 酸 球	954/ μl	1,326/ μl
リ ン パ 球	2,862/ μl	2,040/ μl
単 球	318/ μl	204/ μl
桿状核好中球	636/ μl	306/ μl
分葉核好中球	11,130/ μl	6,324/ μl
血 液 化 学		
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ		25U/l
アラニンアミノトランスフェラーゼ		33U/l
アルカリホスファターゼ		72U/l
総ビリルビン		< 0.2mg/dl
総コレステロール		121mg/dl
血漿総蛋白量		6.9g/dl
血液尿素窒素		25mg/dl
クレアチニン		0.9mg/dl
グルコース		119mg/dl
ナトリウム		137mmol/l
カリウム		3.9mmol/l
クロール		106mmol/l

図2 第8病日の剪毛後の皮膚表面の腫瘍。体幹背部および腹部に多数の赤紫色の腫瘍を認める。

図3 外科的に切除した皮膚表面の腫瘍の病理組織像。表皮直下から真皮深層にかけて腫瘍細胞の増殖が認められる (HE 染色 $\times 100$)。 図4 外科的に切除した皮膚表面の腫瘍の病理組織像。中～大型のリンパ系細胞から構成され、核クロマチン結節に乏しい類円形核と好塩基性の狭い細胞質を有している (HE 染色 $\times 400$)。

確定診断のため、一部の腫瘍を外科的に切除し、病理組織学的検査、免疫組織化学的検査、細胞化学的検査およびフローサイトメトリーによる細胞表面抗原の検索を実施した。

病理組織学的検査所見では、表皮直下から真皮深層にかけて腫瘍細胞の増殖が観察された。真皮内に存在する細胞はび慢性の増殖を示し、中～大型のリンパ系の細胞から構成されていた。これらの腫瘍細胞は核クロマチン結節に乏しい類円形核と好塩基性の狭い細胞質を有し、表皮および毛包への浸潤傾向は認められず、皮膚型リンパ腫の非表皮向性型と判定された (図3, 4)。

免疫組織化学的検査はパラフィン切片を用いて、ビメンチン^{b)}、S-100タンパク^{c)}、リゾチーム^{d)}、 $\alpha 1$ -アンチトリプシン^{e)}、 $\alpha 1$ -アンチキモトリプシン^{f)}、サイトケラチン^{g)}、ヒスタミン^{h)}に対するモノクローナル抗体を

- b) 抗ビメンチン抗体, DAKO, 京都.
 c) 抗S-100蛋白抗体, DAKO, 京都.
 d) 抗リゾチーム抗体, DAKO, 京都.
 e) 抗 $\alpha 1$ -アンチトリプシン抗体, DAKO, 京都.
 f) 抗 $\alpha 1$ -アンチキモトリプシン抗体, DAKO, 京都.
 g) 抗サイトケラチン抗体, DAKO, 京都.
 h) 抗ヒスタミン抗体AB134, ケミコン, U.S.A.

表2 腫瘍細胞のフローサイトメトリーによる細胞表面抗原の陽性率

マーカー	検査項目	測定値(%)
T細胞系	CD3	1.9
	CD4	0.3
	CD8 α	2.5
	CD8 β	2.0
	TCR $\alpha\beta$	2.1
	TCR $\gamma\delta$	0.5
	Thy1	61.3
B細胞系	CD21	0.6
	IgG	50.0
	IgM	39.0
その他	MHCclassII	31.6
	CD18	3.3
	CD45	98.0
	CD45RA	74.8
	CD11a	1.6
	CD11b	0.3
	CD11c	0.6
	CD1a	0.4
	CD1c	0.4
	CD49b	8.9

使用し、ABC法により実施した。本症例は、ビメンチン陽性、S-100タンパク陰性、リゾチーム陰性、 α 1-アンチトリプシン陰性、 α 1-アンチキモトリプシン陰性、サイトケラチン陰性、ヒスタミン陰性であった。

摘出腫瘍のスタンプ標本を用いた腫瘍細胞の細胞化学的検査では、ペルオキシターゼ陰性、アルカリ性ホスファターゼ陰性、酸性ホスファターゼおよび非特異エステラーゼでは微細顆粒状に弱陽性であった。

さらに腫瘍細胞に各種モノクローナル抗体（抗CD8抗体ⁱ⁾、抗CD4抗体^{j)}、抗CD5抗体^{k)}、抗IgG抗体^{l)}、抗IgM抗体^{m)}）を用いたフローサイトメトリーによる表面抗原マーカーの検索を実施したところ、T細胞系のマーカーが低値を、そして表面イムノグロブリンが高い陽性率を示し、本症例の腫瘍細胞はB細胞由来と判定された（表2）。

以上、本症例の皮膚腫瘍は、B細胞由来の皮膚型リンパ腫の非表皮向性型と確定診断された。なお本症例は、飼い主の希望により、化学療法は実施せず抗生物質の投与のみ行った。第90病日に体表面のリンパ腫の炎症の激化、元気・食欲の低下、さらには下痢および嘔吐を認め、飼い主の強い希望により安楽死の処置をとった。

考 察

リンパ腫は犬によくみられる腫瘍の1つであり、年間発生率は犬100,000頭あたり30頭と推定されている[2]。罹患犬の平均年齢は6～7歳であり、6カ月齢から15歳にまでおよぶ[10]。そのうち皮膚型リンパ腫は犬のリンパ増殖性腫瘍の病態としては一般的ではなく、リンパ腫罹患犬の6.3%と報告されている[9]。さらに、2歳以下の犬での皮膚型リンパ腫の発生率は、皮膚型リンパ腫罹患犬の約5%である[3]。したがって今回遭遇した症例は2歳であり、まれであると判断された。

本症例は初診時に白血球数の軽度増加を認めたものの、種々の検査でも著変が認められなかったが、第90病日には元気・食欲の低下および皮膚表面のリンパ腫の炎症の激化、さらには嘔吐ならびに下痢が認められるようになった進行の速いリンパ腫であった。

本症例は初診時の細胞学的検査で、皮膚型リンパ腫の可能性が示唆されたため、1週間後に皮膚表面の腫瘍を外科的に切除し、病理組織学的検査、免疫組織化学的検査、細胞化学的検査およびフローサイトメトリーによる細胞表面抗原の検索を実施した。本症例の摘出腫瘍は、免疫組織化学的検査の実施により、皮膚に発生する独立円形細胞腫瘍である組織球腫、肥満細胞腫およびメラノーマは除外され、細胞化学的検査により、リンパ系細胞腫瘍であることが示唆された[8]。さらにフローサイトメトリーによる細胞表面抗原の検索では、腫瘍細胞はThy1抗原以外はT細胞系のマーカーが低値を示し、表面イムノグロブリンが高い陽性率を示した。Thy1抗原はさまざまな組織（脳、腎臓、甲状腺）や、末梢T細胞、胸線細胞、単球、好酸球、さらに骨髄でのリンパ球の早期発育ステージでも発現するため、幼若なB細胞表面にも発現する[7]。以上の結果より本症例はB細胞由来の皮膚型リンパ腫の非表皮向性型と判断された。一般にB細胞由来のリンパ腫とT細胞由来のリンパ腫では治療に対する応答が異なると報告されている[5]。犬のリンパ腫の多くはB細胞由来であるが、ほとんどのリンパ腫において表現型の不均一性があることが示唆されている[10]。しかし、皮膚型リンパ腫においては、表皮向性型はT細胞由来のものが多くとされているが、非表皮向性型では明らかではない[6, 4]。

犬の化学療法は近年急速に進歩し、多中心型リンパ腫においては長期生存も期待できるようになってきたが、皮膚型リンパ腫をはじめ、ほかのリンパ腫では同じB細胞由来のものでも予後不良であると報告されている[7]。

以上、本症例における腫瘍細胞の由来およびその他の特徴を明らかにしたことは、今後の皮膚型リンパ腫における診断および治療法を確立する上で貴重な情報となりうるものと思われた。

i) 抗CD8抗体MAC1039G, Serotec, U.S.A.

j) 抗CD4抗体MAC1038F, Serotec, U.S.A.

k) 抗CD5抗体MAC1037F, Serotec, U.S.A.

l) 抗IgG抗体55310, Cappel, U.S.A.

m) 抗IgM抗体55313, Cappel, U.S.A.

稿を終えるにあたり、本症例に対する各検査にご指導、ご協力をいただいた日本獣医畜産大学獣医畜産学部獣医学科獣医臨床病理学教室の平田雅彦先生に深謝する。

引用文献

- [1] Birchard SJ, Sherding RG : サウンダース 小動物臨床マニュアル, 長谷川篤彦訳, 第1版, 218, 文永堂出版, 東京 (1997)
- [2] Dorn CR, Taylor DON, Schneider R : Natl Cancer Inst, 40, 307-318 (1968)
- [3] Goldschmidt MH : 犬と猫の皮膚腫瘍, 後藤直影訳, 第1版, 249-261, 学窓社, 東京 (1994)
- [4] Kwochka KW : Contemporary Issues in Small Animal Practice, 195-212, Churchill-Livingstone, New York (1986)
- [5] Levine AM, Taylor CR, Schneider DR : Blood, 58, 52-61 (1981)
- [6] Moor PF, Olivry T, Naydan D : Am J Pathol, 144, 421-429 (1994)
- [7] Olivry T, Moore PF, Naydan DK, Danilenko DM, Affolter VK : Arch Dermatol Res, 287, 186-192 (1995)
- [8] Raskin RE : The Veterinary Clinics Of North America, 獣医臨床シリーズ1988年版 Vol 26 (5), 最新の臨床病理, 橋本 晃他訳, 第1版, 51-65, 学窓社, 東京 (1998)
- [9] Theilen GR : 獣医臨床腫瘍学, 竹内 啓訳, 第1版, 263-273, 学窓社, 東京 (1985)
- [10] Withrow SJ, MacEwen EG : 小動物の臨床腫瘍学, 加藤 元, 他訳, 第1版, 387-401, 文永堂出版, 東京 (1995)

Cutaneous B-cell Lymphoma in a Young Dog

Ichiro TAMURA^{*†}, Keiichi FUJITA, Masaru OKAMURA, Sachiko HANADA,
Hiroyuki TAKAYANAGI, Mami MITSUMURA, Hozumi YAMAMURA
and Takeo SAKAI

* Fujita Animal Hospital, 1-2-53 Kasuga, Ageo 362-0074, Japan

SUMMARY

Several cutaneous tumors were observed on the back and abdomen of a 2-year-old mongrel male dog. On the basis of histopathological, immunohistochemical, cytochemical, and flow-cytometry analyses for cell-surface antigens, the tumors were diagnosed as nonepitheliotropic, cutaneous, B-cell lymphoma.

—Key words : B-cell lymphoma, cutaneous lymphoma, dog.

† Correspondence to : Ichiro TAMURA (Fujita Animal Hospital)

1-2-53 Kasuga, Ageo 362-0074, Japan TEL 048-775-3338 FAX 048-776-2337

J. Jpn. Vet. Med. Assoc., 54, 208 ~ 211 (2001)

日本小動物獣医学会誌編集委員会委員

【編集委員】

◎代田 欣二 (麻布大学生物科学総合研究所)
○萩尾 光美 (宮崎大学農学部)
甲斐知恵子 (東京大学医科学研究所)
佐藤れえ子 (岩手大学農学部)
武藤 眞 (麻布大学獣医学部)

【専門審査委員】

新城 敏晴 (宮崎大学農学部)
神尾 次彦 (家畜衛生試験場細菌・寄生虫病研究部)
杉本 千尋 (帯広畜産大学原虫病研究センター)
小久江栄一 (東京農工大学農学部)
田浦 保穂 (山口大学農学部)

伊藤 壽啓 (鳥取大学農学部)
高鳥 浩介 (国立医薬品食品衛生研究所衛生微生物部)
辻本 元 (東京大学大学院農学生命科学研究科)
藤瀬 浩 (麻布大学獣医学部)

【編集幹事】

町田 登 (東京農工大学農学部)

(◎委員長, ○副委員長)

編集人 日本小動物獣医学会
会長 山根 義久