

## 若齢犬のT細胞大顆粒リンパ球性リンパ腫の1例

田村和也<sup>1),2)†</sup>永原未悠<sup>1)</sup>永原美治<sup>1)</sup>

1) 岡山県 開業 (永原動物病院: 〒702-8035 岡山市南区福浜町1-27)

2) 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 (〒700-8525 岡山市北区鹿田町2-5-1)

(2018年6月20日受付・2018年10月29日受理)

## 要 約

1歳8カ月齢の雑種犬が食欲不振、下痢を主訴に受診した。画像診断により腹部に腫瘤を認め、細胞診及びリンパ球遺伝子再構成解析の結果より、T細胞由来の大顆粒リンパ球性(LGL)リンパ腫と診断した。多剤併用化学療法を試みるも治療に反応せず、第14病日に斃死した。剖検後の病理組織及び免疫組織化学検査では、腸間膜腫瘤に加え、肝、脾、肺、左右腎臓、胃腸、副腎、縦隔及び腰下リンパ節を含む全身臓器にT細胞リンパ腫の病巣が認められた。

——キーワード：大顆粒リンパ球性リンパ腫，T細胞，若齢犬。

-----日獣会誌 72, 356～359 (2019)

犬のリンパ腫は造血系悪性腫瘍の83%、全腫瘍の7～24%を占めるが[1]、発生は中高齢犬(6～12歳)[2]に多く、若齢での発症は少ない。若齢発症のリンパ腫としてミニチュア・ダックスフンドやジャック・ラッセル・テリアにおけるB細胞性消化器型リンパ腫が知られているが[3]、T細胞性リンパ腫の報告は限られている[4, 5]。

犬における大顆粒性リンパ球(以下LGL)の増殖疾患として、LGL白血病の報告はみられるが[6]、LGLリンパ腫の報告は少なく[7, 8]、若齢での発生はほとんど報告されていない。LGLリンパ腫は、近年になって認知された疾患であり、細胞内顆粒の検出精度や診断的意義をふまえた症例情報の蓄積が課題となっている。今回、1歳8カ月齢の犬において、細胞診とリンパ球遺伝子再構成解析検査により、T細胞のLGLリンパ腫と診断した症例に遭遇した。さらに、斃死後に本症例の剖検、病理組織学的検査、免疫組織化学検査を実施したので、その概要を報告する。

## 症 例

症例は1歳8カ月齢の雑種犬、避妊雌、体重16.4kg、ワクチン接種済みで、現病歴としてアレルギー性皮膚炎を有していた。(第1病日)数日で顕著になった食欲の低下と下痢を主訴に、当院を受診した。

過去の受診歴と比較して、体重減少は認められなかつ

た。体表リンパ節の腫大は認めなかった。一般血液検査では、総白血球数の増加がみられた(表)。また、血液塗抹のライト・ギムザ染色において、異型細胞は認めなかった。腹部触診にて明確な腹部圧痛は認めなかったが、板状硬で林檎大の腫瘤が触診された。腹部X線検査及び超音波検査にて、腫瘤は腹腔内のリンパ節由来と推測した。画像診断において、他の胸腹部臓器に明らかな異常は認めなかった。超音波ガイド下にて腫瘤の針生検を実施し、主として独立円形細胞を認めた。細胞は直径15～20 $\mu$ mであり、ライト・ギムザ染色により中等度の青色に染まる細胞質をもち、細胞質内にはマゼンダ色の微細な顆粒を限局的に有していた。これらの細胞質内顆粒はデッフ・クイック染色に染色されなかったが(図1a)、ライト・ギムザ染色により染色された(図1b)。核は偏在性で楕円形、クロマチンは微細顆粒状、核小体は不明瞭または1～2個の大型明瞭であった(図1b)。細胞診の結果からLGLリンパ腫と診断したので、針生検の塗抹切片を用いてリンパ球遺伝子再構成解析検査(株ケーナインラボ、東京)に供した。解析の結果、T細胞レセプター $\gamma$ 鎖であるTCR-A及びTCR-Bの泳動でクローナルなバンドが2本検出され、免疫グロブリンH鎖であるIgH-A、IgH-B及びIgH-Cではバンドが検出されなかった(図2)。

以上の細胞診及びリンパ球遺伝子再構成解析検査の結果よりT細胞LGLリンパ腫と診断した。

† 連絡責任者：田村和也(永原動物病院)

〒702-8035 岡山市南区福浜町1-27

☎086-262-1837 FAX086-262-3598

E-mail:k.tamura@s.okayama-u.ac.jp

表 初診時の血液学検査及び生化学検査

一 般 血 液		
検査項目 (単位)	測定値	基準値
赤血球 ( $\times 10^6/\mu\text{l}$ )	603	550~850
赤血球容積率 (%)	39.1	37~55
ヘモグロン (g/dl)	14.2	12~18
平均赤血球容積 (fl)	64.8	66~77
平均赤血球色素 (pg)	23.5	20~25
平均赤血球色素濃度 (g/dl)	36.3	32~36
血小板数 ( $^4/\mu\text{l}$ )	26.1	20~50
白血球数 ( $/\mu\text{l}$ )	20,300	6,000~17,000
リンパ球 ( $/\mu\text{l}$ )	1,421	-
単 球 ( $/\mu\text{l}$ )	406	-
桿状好中球 ( $/\mu\text{l}$ )	203	-
分葉好中球 ( $/\mu\text{l}$ )	18,067	-
血 液 化 学		
アラニンアミノトランスフェラーゼ (U/l)	20	10~125
アルカリフォスファターゼ (U/l)	31	23~212
ガンマグルタミルトランスフェラーゼ (U/l)	1	0~11
総ビリルビン (mg/dl)	0.3	0.0~0.9
総コレステロール (mg/dl)	136	110~320
アミラーゼ (U/l)	743	500~1,500
リパーゼ (U/l)	1,198	200~1,800
グルコース (mg/dl)	112	74~143
尿素窒素 (mg/dl)	13	7~27
クレアチニン (mg/dl)	1.0	0.5~1.8
無機リン (mg/dl)	5.3	2.5~6.8
カルシウム (mg/dl)	11.0	7.9~12.0
血漿総蛋白量 (g/dl)	7.1	5.2~8.2
アルブミン (g/dl)	3.1	2.3~4.0
グロブリン (g/dl)	4.0	2.5~4.5
ナトリウム (mmol/l)	147	144~160
カリウム (mmol/l)	4.7	3.5~5.8
クロール (mmol/l)	110	109~122

治 療 経 過

第1病日：細胞診の結果からプレドニゾロン（プレドニゾロン錠5「ホエイ」，ファイザー日本法人，東京，40mg/m<sup>2</sup>，po，sid）を開始した。

第8病日：プレドニゾロンの投与による一般状態及び腫瘍の大きさに反応は認めなかった。さらにT細胞性リンパ腫と診断した後にビンクリスチン（オンコピン注射用，日本化薬㈱，東京，0.52mg/m<sup>2</sup>，iv）を投与して，プレドニゾロン（40mg/m<sup>2</sup>，po，sid）の投与を継続したが腫瘍の退縮は認められなかった。

第14病日：支持療法を継続しながら経過を観察していたが，元気食欲の廃絶，腹水貯留，メレナを呈し，自宅にて斃死した。

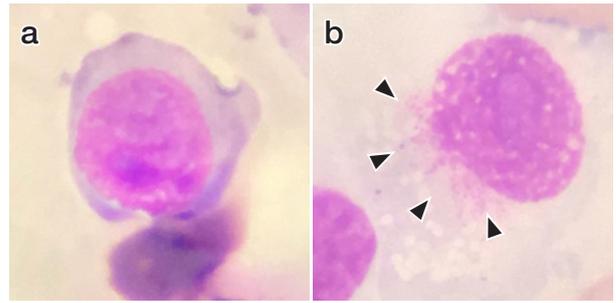


図1 超音波ガイド下における腹腔内腫瘍の細胞診所見  
a：ディフ・クイック染色  
b：ライト・ギムザ染色（矢頭：顆粒が認められる領域を示す）

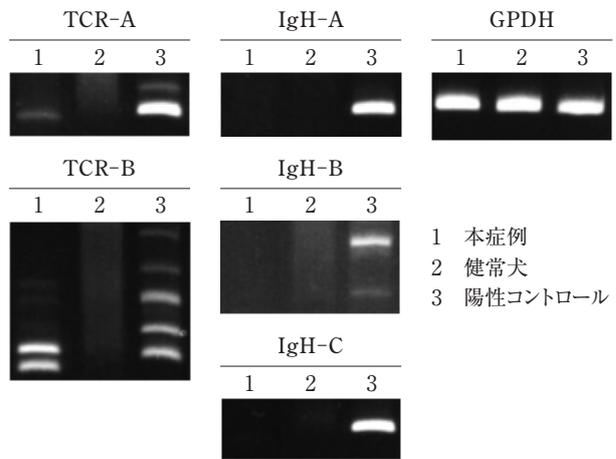


図2 リンパ球遺伝子再構成解析（電気泳動像）  
陽性：TCR-A, B 陰性：IgH-A, B, C

剖検及び病理組織学的検査

飼い主の了承を得たうえで，死後剖検を行った。

肉眼的検査において，およそ500~1,000ccの多量の血様漿液の腹水貯留を認めた。腹水の塗抹標本において腫瘍細胞を認めた。腸間膜に暗赤色のハンドボール大の腫瘍（図3）を認めた。また，空腸に穿孔を伴う壊死部を認める白色腫瘍が確認された。ほかに肝臓，肺，心臓，左右腎臓に転移巣を疑わせる多発性の腫瘍を認めた。

組織学的検査において，腸間膜腫瘍はリンパ球由来の腫瘍細胞のび慢性増殖がみられ，隣接する腸管まで浸潤していた。腫瘍細胞は核小体明瞭で凝集したクロマチンを含む類円形の偏在核を有し，核の大小不同や核膜陥凹などの異型性と2核の細胞も認め，核分裂像が多数みられた（ $\geq 50/\text{高倍率}10$ 視野以上）。

免疫組織化学検査において，腫瘍細胞はCD3に陽性，CD20とIba-1に陰性で，腫瘍細胞がT細胞由来のリンパ球であることが示された。腸間膜腫瘍のほかに肉眼的に腫瘍を形成した，空腸腫瘍，肝臓，肺，心臓，左右腎臓に腫瘍細胞の増殖を認めた。空腸の壊死を伴う腫瘍

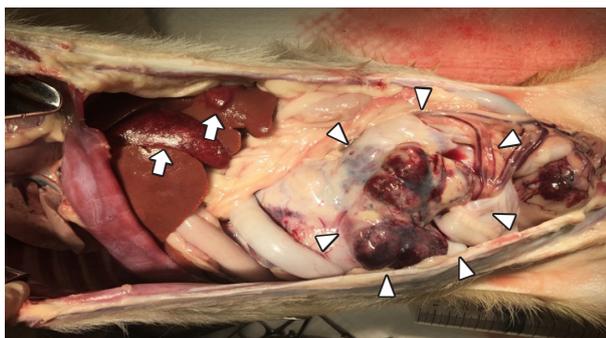


図3 剖検における腹腔内所見 (矢頭：主座する巨大腫瘍，矢印：肝臓の多発性腫瘍)

は、全層における腫瘍細胞の増殖により、粘膜の欠損が認められた。さらに、肝臓は腫瘍以外からも3つ組を主体に増殖巣が形成され、類洞及び脈管内にも腫瘍細胞がみられた。腫瘍細胞は、ほかにも気管支、肺胞中隔、肺胞腔、胃の粘膜固有層から漿膜面、副腎の髄質及び皮質の毛細血管、脾臓の辺縁帯、赤脾髄、脾柱の血管内、横隔膜の骨格筋間、大脳の脈絡叢の血管内、膀胱の外層筋膜及び血管内にみられた。リンパ節は縦隔リンパ節、腰骨下リンパ節のみ腫瘍細胞に置換されていた。小脳、膀胱、骨髄、他のリンパ節には著変は認めなかった。

剖検及び病理組織学的検査により全身臓器への転移を伴うT細胞性リンパ腫と診断された。

## 考 察

LGLリンパ腫は細胞の由来により、NK細胞性LGLリンパ腫とT細胞性LGLリンパ腫に分類され、さらにT細胞性LGLリンパ腫は $\alpha\beta$ TCR型と $\gamma\delta$ TCR型の2つの型が存在する [10]。本症例はリンパ球遺伝子再構成解析検査及び免疫組織化学検査により、T細胞性LGLリンパ腫と臨床診断した。さらなるTCR型の分類は検査機関の所有抗体の関係で実施できなかった。しかし犬のLGLリンパ腫の報告が少ないため [7, 8]、それぞれの分類における治療や予後に関する知見は乏しい。それらの報告もしばしば安楽死が選択されたり、死後剖検が実施されていないために、治療に対する反応性や予後、また病巣の解剖学的ないし組織学的分布検討が十分ではない。

本症例は若齢でLGLリンパ腫を発症した。過去の報告では2歳6カ月齢 [7] と5歳齢が3頭、7歳齢、10歳齢の計5頭 [8] という年齢分布であった。年齢分布を考察するには知見が乏しいが、LGLリンパ腫は5歳以下の比較的若齢の犬にも発生し得ることの認識は重要と思われる。

本症例の診断において、細胞診によりLGLリンパ腫と確定したが、猫の報告 [9] と同様に、ディフ・ティック染色では顆粒は染色されずライト・ギムザ染色が必要

となった。今後、犬においても、本疾患を疑う場合は染色方法の配慮が必要となると考える。

本症例は診断に基づいてビンクリスチン投与を行ったが、反応はみられず早期に斃死した。過去の報告において、 $\gamma\delta$ TCR型T細胞性LGLリンパ腫の犬の報告 [7] では、多剤併用化学療法LOPP変法（ロムスチン、オンコビン、プロカルバジン、プレドニゾロン）により、腫瘍の退縮が認められている。しかし、併発症（巨大食道症による吐出と吸引性肺炎）の悪化によって4週間後に安楽死が選択されたため、奏効期間や長期予後は示されていない。細胞傷害性T細胞LGLリンパ腫の犬3頭の報告 [8] では、1頭が化学療法による部分寛解を得た後に1カ月で斃死し、他の2頭は無治療でそれぞれ3日後、3週間後に安楽死が選択されている。本症例も治療に反応することなく14日後に斃死しており、過去の報告と同様に犬のLGLリンパ腫は予後不良であることが示唆された。犬の知見が少ないが、治療反応や予後不良であることが推測される。

LGLリンパ腫の病変の分布に関しては、細胞傷害性T細胞LGLリンパ腫の犬3頭の報告 [8] では、2つの型の病変の分布が報告されている。1つは肝臓（おもに門脈周囲）、脾臓（赤脾髄）、リンパ節に加えて、腸管の全層に腫瘍が浸潤する分布で、もう1つは腫瘍細胞が肝臓（おもに類洞）、脾臓（赤脾髄）に浸潤していたが腸管の浸潤を欠く型で、いずれの型も血管向性は認められていない。また、肝臓、脾臓に主病変があり、リンパ節腫大を伴わないLGLリンパ腫も数例報告されている [13, 14]。

本症例はこれらの報告と異なり、全身臓器に浸潤がみられ、局所では腫瘍細胞の血管増殖が顕著であった。猫のLGLリンパ腫 [11] では、人におけるNK細胞由来の腸管型LGLリンパ腫や腸症関連腸管型T細胞性リンパ腫との類似性が指摘されており、犬でも類似例が報告されているが、本症例はそれらのタイプとも異なっている。猫に比較して犬におけるLGLリンパ腫の報告は少ないが、その病態や病変分布は猫よりも多様であると推測される。

今回、若齢でT細胞性LGLリンパ腫を発症した犬に遭遇し、その詳細を検討した。本症例はまれな疾患の報告であり、病態や治療に関する知見はまだ少ないので、今後、さらなる症例情報を集積していくことが重要と思われる。

## 引用文献

- [1] Vail DM, MacEwen EG, Young KM : Canine lymphoma and lymphoid leukemias, Small Animal Clinical Oncology, Withrow SJ, et al eds, 3rd ed, 558-590, WB Saunders Company, Philadelphia (2001)

- [2] Nelson RW : Lymphoma in the cat and dog, *Small Animal Internal Medicine*, Nelson RW, Couto CG eds, 3rd ed, 1122-1132, Mosby, St. Louis (2003)
- [3] Rosenthal RC : Epidemiology of canine lymphosarcoma, *Comp Cont Educ*, 4, 855 (1982)
- [4] 山崎裕毅, 川畑貴裕, 澤 真理子, 頼 昱璋, 矢吹 映, 三浦直樹 : 縦隔型 T 細胞性リンパ腫を呈した若齢犬の 1 例, *日獣会誌*, 69, 333-338 (2016)
- [5] 高島 論, 大場恵典, 渡辺一弘, 児玉篤史, 酒井洋樹, 高木 満, 北川 均 : 消化管近傍リンパ節に T 細胞性リンパ腫を発症した若齢犬の 1 例, *日獣会誌*, 64, 390-393 (2011)
- [6] 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)
- [7] Ortiz AL, Carvalho S, Leo C, Riondato F, Archer J, Cian F : Gamma delta T-cell large granular lymphocyte lymphoma in a dog, *Vet Clin Path*, 44, 442-447 (2015)
- [8] Turinelli V, Marchal T, Francisco A Ponce, C Bonfont-Rebeix, C Fournel-Fleury : Aggressive large granular lymphocyte lymphomas in five dogs: a clinical cytohistological and immunological study, *Comparative Clinical Pathology*, 13, 109-118 (2005)
- [9] Twomey LN, Alleman AR : Cytodiagnosis of Feline Lymphoma, *Compendium*, 27, 17-32 (2005)
- [10] McDonough SP, Moore PF : Clinical, hematologic, and immunophenotypic characterization of canine large granular lymphocytosis, *Vet Pathol*, 37, 637-646 (2000)
- [11] Suwa A, Shimoda T : Concurrent with T-zone lymphoma and high-grade gastrointestinal cytotoxic T-cell lymphoma in a dog, *J Vet Med Sci*, 79, 736-739 (2017)
- [12] Elisabeth CR Snead : Large granular intestinal lymphosarcoma and leukemia in a dog, *Can Vet J*, 48, 848-851 (2007)
- [13] Fry MM, Vernau W, Pesavento PA, Brömel C, Moore PF : Hepatosplenic Lymphoma in a Dog, *Vet Pathol*, 40, 556-562 (2003)
- [14] Keller SM, Vernau W, Hodges J, Kass PH, Vilches-Moure JG, McElliot V, Moore PF : Hepatosplenic and hepatocytotropic T-cell lymphoma: two distinct types of T-cell lymphoma in dogs, *Vet Pathol*, 50, 281-290 (2013)
- [15] Roccabianca P, Vernau W, Caniatti M, Moore PF : Feline large granular lymphocyte (LGL) lymphoma with secondary leukemia: primary intestinal origin with predominance of a CD3/CD8 (alpha) (alpha) phenotype, *Vet Pathol*, 43, 15-28 (2006)

### T-cell Large Granular Lymphocytic Lymphoma in Young Dog

Kazuya TAMURA<sup>1),2)†</sup>, Miyu NAGAHARA<sup>1)</sup> and Yoshiharu NAGAHARA<sup>1)</sup>

1) *Nagahara Animal Hospital, 1-27 Fukuhama-cho, Minami-ku, Okayama-city, 702-8035, Japan*

2) *Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, 2-5-1 Shikata-cho, Kita-ku, Okayama-city, 700-8525, Japan*

#### SUMMARY

A 1-year-8-month-old, mixed-breed dog presented with anorexia and diarrhea. Diagnostic imaging revealed abdominal masses, which were diagnosed as T-cell large granular lymphocyte (LGL) lymphoma by cytological and clonality examination. Multidrug therapy was ineffective. The dog died 14 days after the initial examination. Necropsy with histopathological and immunohistochemical examination revealed T-cell lymphoma involving systemic organs including mesenteric mass, liver, spleen, lungs, left and right kidneys, gastrointestinal tract, adrenal gland, mediastinum and iliac nodes.

— Key words : Large granular lymphocytic (LGL) lymphoma, T-cell, young dog.

† *Correspondence to : Kazuya TAMURA (Nagahara Animal Hospital)*

*1-27 Fukuhama-cho, Minami-ku, Okayama-city, 702-8035, Japan*

*TEL 086-262-1837 FAX 086-262-3598 E-mail : k.tamura@s.okayama-u.ac.jp*

*J. Jpn. Vet. Med. Assoc., 72, 356 ~ 359 (2019)*