

セミナーレポート

犬と猫のリンパ腫

WHOサブタイプ分類を治療法選択と予後予測に生かす

2023年9月3日(日)にソニックシティ(埼玉県さいたま市)で開催された令和5年度関東・東京合同地区獣医師大会・三学会(埼玉)において、日本動物高度医療センターの辻本元先生と富士フィルムVETシステムズ株式会社の二瓶和美を講師とし、「犬と猫のリンパ腫のWHOサブタイプ分類を臨床現場でどう活用」に関するセミナーを実施しました。

講師：【臨床編】辻本元先生(日本動物高度医療センター)
【病理編】二瓶和美(富士フィルムVETシステムズ株式会社)

座長：内田和幸先生(東京大学大学院農学生命科学研究科 獣医病理学研究室)

【臨床編】

2002年に、動物の造血器腫瘍のWHO分類が公表されました。この分類ではリンパ系腫瘍が50~60種類に分けられていますが、我々が臨床で目にするものをまとめたものが**図1：スライド2**になります。基本的にはB細胞系とT/NK細胞系に分かれ、その中で犬で最も多い多中心型はびまん性大細胞型B細胞性リンパ腫(DLBCL)です。本日紹介するのは、T-cell-rich B-cell lymphoma(TCRBCL)で、猫の下顎から頸部にできる特殊なタイプになります。

図1：スライド2

動物のリンパ系腫瘍のWHO分類(犬と猫で認められる主なサブタイプ)	
前駆B細胞系腫瘍 - リンパ芽球性リンパ腫(LBL)/白血病 成熟(未梢)B細胞系腫瘍 - 慢性リンパ性白血病(CLL) - リンパ形質細胞性リンパ腫 - マントル細胞リンパ腫(MCL) - 濾胞性リンパ腫(FL) - びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL) - T-cell-rich B-cell lymphoma (TCRBCL) - 濾胞辺縁帯リンパ腫(MZL) 節性MZL, 脾MZL - 粘膜関連リンパ系組織(MALT)リンパ腫 - 形質細胞骨髄腫	前駆T細胞系腫瘍 - リンパ芽球性リンパ腫(LBL)/白血病 成熟(未梢)T細胞/NK細胞系腫瘍 - 慢性リンパ性白血病(CLL) - 大顆粒リンパ球(LGL)リンパ腫 - T領域リンパ腫(TZL) - 腸T細胞性リンパ腫(腸症関連リンパ腫, EATL) - 肝脾γδ T細胞リンパ腫 - 嚢状息肉症(MF) - アグレッシブNK細胞リンパ腫 - 未分化大細胞型T細胞リンパ腫 - 未梢T細胞リンパ腫(PTCL)

2 (Histological Classification of Hematopoietic Tumors of Domestic Animals, 2002, 一部改変)

教科書のSmall Animal Clinical Oncologyによると、犬のリンパ腫は多中心型が最も多く、胃腸管、縦隔が続きます。猫の場合には時代とともにある程度変わってきていますが、胃腸管が半分以上を占め、それ以外には鼻腔なども多く見られます。その他に、下顎や浅頸等のリンパ節が腫れる「節性」が約10%あると言われています。

猫の下顎から頸部の節性リンパ腫ではしばしば、1箇所~数箇所の下顎~頸部腫瘍が認められ、基本的には高齢で、FeLV抗原陰性です。組織学的には、T-cell-rich B-cell lymphomaとされ、ホジキン様リンパ腫とも言われています。

我々が経験したT-cell-rich B-cell lymphomaの症例を紹介します。主訴は右頸部腫瘍で、活動性・食欲とも良好な7歳の去勢オスの雑種猫です。レントゲンを見ると頸部に腫瘍が見られ、超音波検査では4cm程度の充実性の腫瘍として観察されました(**図2：スライド7**)。一般的に、こういった腫瘍に対してはFNAをして診断を進めていくと思います。血液検査では、大きな異常はなく、FeLV抗原、FIV抗体とも陰性でした。

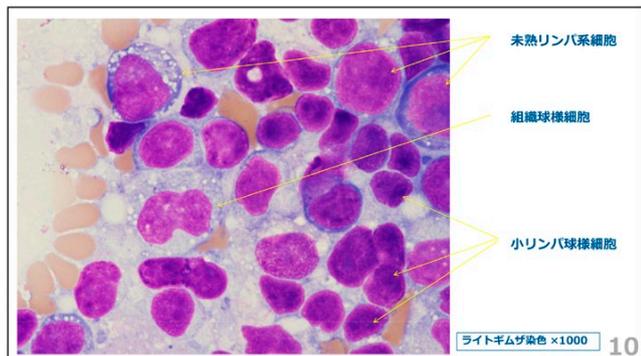
図2：スライド7



FNA細胞像を拡大したものが**図3：スライド10**です。未熟リンパ系細胞、組織球様細胞、小リンパ球様細胞が見られます。こういった状況では、病理の先生から反応性過形成と言われることが多いのですが、私は以前から疑問を感じていました。

そこで、リンパ腫の診断およびサブタイプ分類をするためには摘出手術が必要であると考え、術前にCTを撮影しました。その画像から摘出できると考え、外科の先生に手術で摘出していただきました。その腫瘍の組織が**図4：スライド14**です。リード・ステルンベルグ細胞、小リンパ球様細胞に加えて、大型の未熟なリンパ系細胞が見えて、細胞診で見えた通りのミクスチャーとなっています。このタイプは、病理組織学的にT-cell-rich

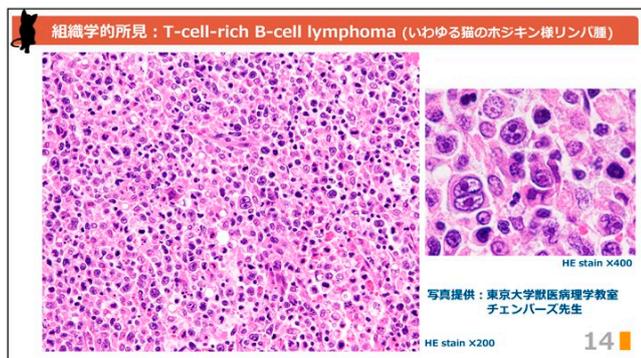
図3：スライド10



B-cell lymphomaと診断されます。

T-cell-rich B-cell lymphomaと診断された猫では、治療をしなくても再発しない症例がある一方で、摘出後に再発する症例もあります。そのため、本症例においても判断に迷いましたが、飼い主様のご希望に沿って紹介元の動物病院に無治療での経過観察を依頼し、3年が経過した現在まで再発はありません。

図4：スライド14



T-cell-rich B-cell lymphomaについての1997年と1999年の論文とホジキン様リンパ腫についての2001年の論文で紹介されている症例の臨床的な特徴を見ると、10歳以上の高齢の猫で、発生部位は下顎部と頸部が多く見られます(図5：スライド16)。

経過を見ると、1997年の論文の1頭は摘出後2年4ヵ月で再発しています。1999年の論文では3頭は6ヵ月まで再発なし、1頭は6ヵ月と12ヵ月後に再発しています。2001年の論文の9頭は摘出後6ヵ月～4年後まで再発なし、4頭は摘出後化学療法で6ヵ月～1年8ヵ月後まで生存し、3頭は安楽死とされています。これらから、摘出後、比較的長く再発しない例が多いことが分かります。

図5：スライド16

猫のT-cell-rich B-cell lymphoma：シグナルメントと発生部位			
	Steele KE et al. Vet Pathol (1997)	Day MJ et al. J Comp Pathol (1999)	Walton RM & Hendrick MJ Vet Pathol (2001)
	T-cell-rich B-cell lymphoma		Hodgkin's-like lymphoma
症例数	1頭	8頭	20頭
年齢	13歳	平均 11.4歳	平均 10歳
性別	—	オス 4, メス 4	オス 12, メス 8
発生部位	下顎部 1	下顎部 4, 頸部腹側 4	下顎部 8, 頸部腹側 9 鼠径 1, 頭部 1, 全身 1

以上のまとめとして、猫の下顎～頸部のリンパ節腫大に関しては、細胞診で未熟リンパ系細胞、小リンパ球、組織球などが混合していると診断が困難です。そのため、リンパ節を摘出して、組織学的な検討をする必要があります。そうすると、T-cell-rich B-cell lymphomaと診断されることが多く、WHO細分類が診断や治療の方針を決める上で必須であると思います。また、多くの場合は摘出だけで事足りるので、無駄な化学療法をしないことも非常に大切だと考えます。

【病理編】

辻本先生からもご紹介がありましたが、本日のテーマであるT-cell-rich B-cell lymphomaは、WHO分類に基づくと成熟B細胞性腫瘍の中の大細胞型B細胞性リンパ腫の一つとされています。

猫のT-cell-rich B-cell lymphomaは、ヒトのホジキンリンパ腫に類似した点があることから、ホジキン様リンパ腫と呼ばれることもあります。T-cell-rich B-cell lymphomaは、病理検査で自信を持って診断できることがほとんどないため、稀なリンパ腫という認識があります。しかし、細胞診やtru-cutの様な小組織での組織診では診断できていない可能性があるため、実際にはそこまで稀なリンパ腫ではないのかもしれません。

ヒトのホジキンリンパ腫は日本と欧米で発生率が異なっており、日本ではリンパ腫の約10%がホジキンリンパ腫とされ、非ホジキンリンパ腫よりも治癒の可能性が高いとされています。発症要因としては遺伝的素因やEpstein-Barrウイルスの感染が知られています。診断は、特徴的な病理所見に基づいて行われます。

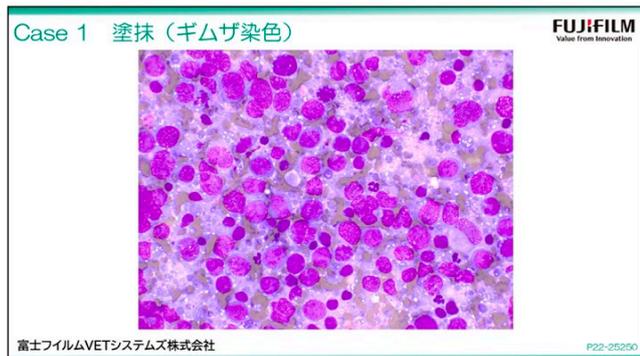
ヒトのホジキンリンパ腫は、病理ではいくつかのサブタイプに分かれていますが、特徴的な病理所見は基本的に同様です。細

胞形態としては、ホジキン細胞と呼ばれる大型の核小体を持つ単核細胞、リード・ステルンベルグ細胞、ミラーイメージと呼ばれる多核細胞などの特徴的な形態を持つ腫瘍細胞が見られることが、この腫瘍の特徴になっています。また、腫瘍巣の中に非腫瘍性のリンパ球や組織球などが多く混在するのも特徴で、このような所見から組織を見てもなかなか診断が難しいケースがあります。診断においては、形態観察も重要ですが、免疫染色によって腫瘍細胞がB細胞マーカーに染まるかを確認することが必要になります。

症例を2例供覧したいと思います。各症例の状況については、いずれも猫で10歳以上で発症し、発生部位は内側咽頭後リンパ節、浅頸リンパ節で、腫瘍に増大傾向があり、大きさは2～3cm、症状は特になく、症例1では無治療で経過観察5ヵ月という報告があります。

症例1の細胞所見を見ると、大型のリンパ球が多く観察され、その中には核異型を持つものや多核細胞様の細胞、核分裂像等が見られ、高グレードリンパ腫が疑われます(図6：スライド7)。

図6：スライド7



しかし、スライドの別の部位を見ると、組織球が多く塗抹されている部位や小型のリンパ球が多く塗抹されている部位などもあり、高グレードリンパ腫の典型的な像とは異なる所見もあります (図7：スライド8)。

図7：スライド8

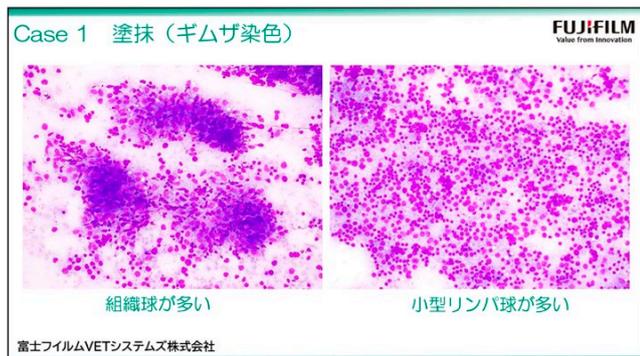


図8：スライド9の組織像のルーペ拡大像を見ると、結節状の病変がリンパ節に形成されていて、T-cell-rich B-cell lymphomaの特徴所見の一つではないかと思われ、腫瘍細胞は大型で、大小不同も認められます。腫瘍細胞の中にはリード・ステルンベルグ細胞と呼ばれる多核細胞や2核細胞のミラーイメージ像が認められます。また、腫瘍巣の中には、観察部位によって、スライド下段のように、小型の非腫瘍リンパ球が多い部位や組織球が多く出ている部位があり、壊死巣も形成されています。

図8：スライド9

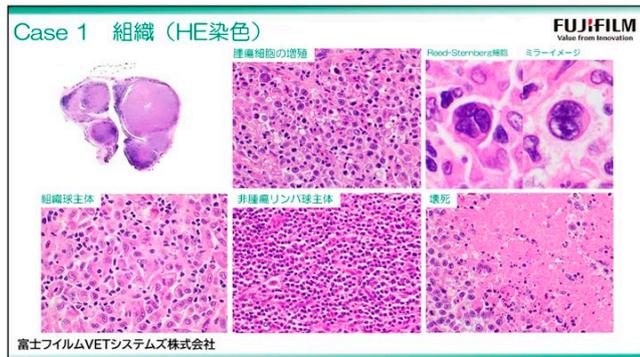


図9：スライド10は免疫染色の写真です。大型の腫瘍細胞、リード・ステルンベルグ細胞、ミラーイメージと呼ばれる2核細胞は、いずれもB細胞マーカーのCD20に陽性でした。スライド下段の非腫瘍性のリンパ球はT細胞マーカーのCD3に陽性で、組織球マーカーのIba-1で多く染まる細胞も観察されています。この症例は、クローン性解析がされており、IgHおよびIgLの遺伝子のクローン性の再構築がありました。

図9：スライド10

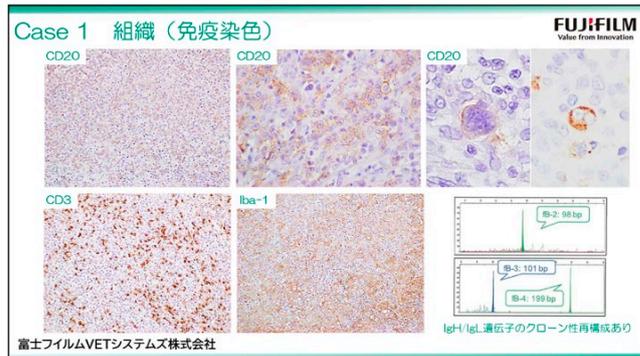
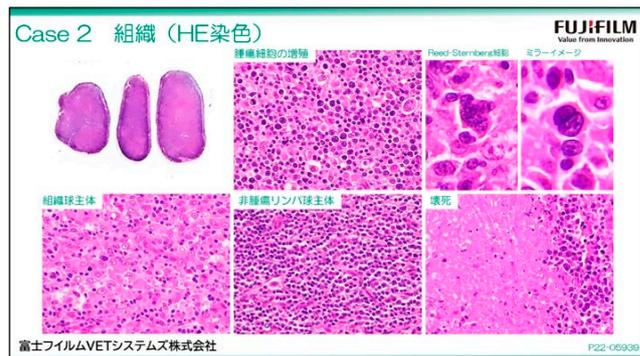


図10：スライド11は、症例2の組織像です。こちらのルーペ拡大像を見るとリンパ節全体に病変が形成されていて、結節病変ではなく、びまん性の病変ができています。組織像は症例1と同様で、腫瘍細胞が大型でリード・ステルンベルグ細胞やミラーイメージ像が認められます。また、腫瘍巣の中に小型の非腫瘍リンパ球や組織球が多い部位、壊死巣などが形成されていました。免疫染色では大型の腫瘍細胞、リード・ステルンベルグ細胞、ミラーイメージなどの2核細胞はB細胞マーカーのCD20に陽性でした。非腫瘍性リンパ球はT細胞マーカーのCD3に多く陽性で、組織球はIba-1に陽性を示していました。この症例2ではクローン性解析は実施されていません。

図10：スライド11



以上の病理所見をまとめると、症例1は線維増生を伴う結節状の病変、症例2はびまん性の病変が形成されており、この結節病変がT-cell-rich B-cell lymphomaの特徴の一つと思われます。組織で見ると、ホジキン細胞、リード・ステルンベルグ細胞、ミラーイメージなどの特異的な形態を示す腫瘍細胞が認められ、腫瘍巣の中には非腫瘍性のリンパ球や組織球など多様な細胞が混在して認められました。免疫染色では腫瘍細胞はCD20に陽性でした。また、腫瘍細胞以外のリンパ球はCD3に多数陽性で、組織球も多数認められました。以上より、病的にT-cell-rich B-cell lymphoma、ネコのホジキン様リンパ腫と診断することができます。

猫のT-cell-rich B-cell lymphomaについては、腫瘍巣の中に多様な細胞が多く混在するという特徴から、細胞診では診断が困難な場合があります。また、病変を構成する細胞が部位によって異なるので、組織生検の際にはリンパ節1個の切除生検を推奨します。そして、形態診断だけではなく、免疫染色まで実施して精査する必要があると考えています。

犬と猫のリンパ腫の組織型分類の取り組み

続いて、2021年から東京大学大学院農学生命科学研究科 獣医病理学研究室と富士フィルムVETシステムズで取り組んでいるリンパ腫の組織型分類に関する共同研究についてご紹介をさせていただきます。と思っています。

犬猫のリンパ腫の組織型分類は、2002年にWHOからリンパ・造血器系腫瘍分類として出版されました。それから20年以上が経過した今も組織型分類が臨床や病理の現場に普及していない理由として、組織検査の実施とT/B分類の実施が前提になっていることが挙げられます。しかし、獣医療でのリンパ腫診断は、進行した状態で検査されることが多く、細胞診で診断をして治療に入るケースがほとんどだと思います。そのため、組織型分類を診断や治療に応用したり、予後の予測に使うための情報が十分蓄積されていないのではないかと考えられます。

一方で、ヒトのリンパ腫の診断・治療における病理の役割は、リンパ腫であることを組織で診断することと、組織型を分類することになります。そして、病理の情報と臨床情報を総合してリスク評価を行い、適切な治療法が決定されます。特に病理の組織型分類について、ヒトの方では非常に詳しく分類されており、染色体異常の有無やウイルス・細菌感染の有無等も非常に詳しく調べられています。

現在、東京大学大学院農学生命科学研究科 獣医病理学研究室と実施している共同研究では、犬猫のリンパ腫の組織型分類を体系化することに取り組んでおり、将来的には組織型による予後の予測を目指しています。現在までに約200症例*を収集し、予後調査も一部開始しています。

今回は2023年5月までに集めた137例の集計をご紹介させていただきます。ご紹介するデータは、富士フィルムVETシステムズの病理検査でリンパ腫と組織診断された症例の中で、免疫染色のご依頼をいただいた症例を対象にしているもので、実際のリンパ腫の発生動向とは異なっていることをあらかじめご了承ください。と思っています。

犬猫別でまとめると、猫ではB細胞性が多く、犬ではT細胞性が多いという傾向がありました。

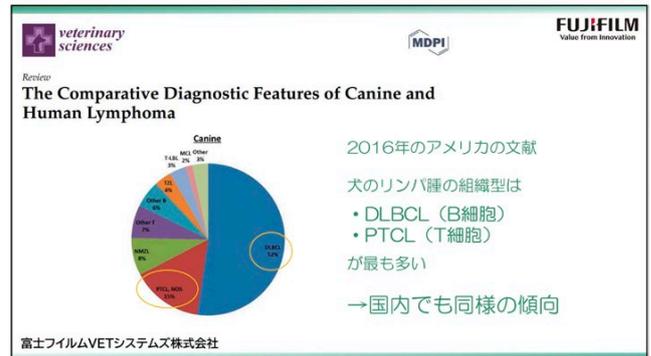
B細胞性リンパ腫の組織型は、Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) が圧倒的に多く、約8割を占めていました。その他の組織型としては濾胞性リンパ腫や脾臓の辺縁帯リンパ腫がありますが、いずれも現状では十分な症例の蓄積には至っていません。ちなみに、本日紹介したT-cell-rich B-cell lymphomaは全体の0.2%程度で、猫のリンパ腫で見ても5%程度となりました。

T細胞性リンパ腫の組織型は、peripheral T-cell lymphoma

(PTCL) が最も多く、約56%を占めていました。その他の組織型では皮膚の上皮向性リンパ腫、非上皮向性リンパ腫、未分化大細胞性リンパ腫、T-zoneリンパ腫がありますが、これらもまだ十分な検体数が集まっていません。PTCLを犬猫別に見ると、犬猫ともに最も多い組織型になっていますが、特に犬で多くの症例が集まっています。

2016年のアメリカの文献において、犬のリンパ腫の組織型は、B細胞性ではDLBCL、T細胞性ではPTCLが最も多いと報告され、発生動向としては我々のデータと類似したものとされます。(図11：スライド29)

図11：スライド29



今回の共同研究で集めた検体で、最終的にリンパ腫ではなかった症例の中には、形質細胞腫がかなり多く含まれており、特に退形成性の強い形質細胞腫の場合には免疫染色をしないとリンパ腫と鑑別できないものがありました。また、仮に免疫染色をしたとしても、T細胞マーカーのCD3やNK細胞マーカーのCD56などに陽性を示す形質細胞腫もあるので、診断が非常に困難な症例がありました。さらに、猫の鼻腔に発生する未分化癌の中には、リンパ腫との鑑別が難しいものもあります。

以上をまとめると、検体の収集条件にバイアスがかかっているものの、現在集まっている症例は犬猫ともに消化管リンパ腫が多く、猫では鼻腔、犬では皮膚や皮下のリンパ腫が多く集まっています。免疫表現型は、猫は発生部位に関わらずB細胞性のリンパ腫が多く、犬はT細胞性が多くありました。組織型は、犬猫ともに圧倒的にDLBCLが多く、T細胞性ではPTCLが多くありました。今後、予後情報との関連性を検討するにあたっては、この組織型をさらに詳しく分類していくことも課題として取り組んでいきたいと考えています。

* 2024年4月時点では300症例