

## 犬の皮膚 T 細胞リンパ腫の組織分類と予後

Histological classification and prognosis in canine cutaneous T-cell lymphoma

長峯栄路<sup>1)</sup> 二瓶和美<sup>1)</sup> 小野澤花純<sup>1)</sup>

Eiji NAGAMINE Kazumi NIBE Kasumi Onozawa

大川内充輝<sup>1)</sup> 内田和幸<sup>2)</sup>

Mitsuteru OKAWAUCHI Kazuyuki UCHIDA

犬の皮膚 T 細胞リンパ腫 20 例について、動物およびヒトの WHO 分類をもとに組織型分類を行い、組織形態および granzyme B の染色性と予後の関連性について検討した。動物の組織分類において、15 例は表皮向性リンパ腫に分類され、非上皮向性リンパ腫よりも有意に生存期間は短く、腫瘍細胞の表皮向性が予後に関連していることが示された。また、強い異型性を示す血管侵襲性および退形成性大細胞リンパ腫は良好な予後を示し、ヒトにおける報告と一致した。さらに、腫瘍細胞の granzyme B の有無は、生存期間には関連せず、有用な予後因子にはならなかった。今回の検索では、ヒトの詳細な組織分類への外挿は困難であったため、各種 CD 分子などの表面抗原の詳細な調査が必要と思われた。

キーワード：犬、皮膚 T 細胞リンパ腫、組織分類

### はじめに

犬の皮膚に発生するリンパ球増殖疾患のほとんどは T 細胞に由来し、進行性の病態を示す。皮膚 T 細胞リンパ腫は上皮向性および非上皮向性に大別され、上皮向性リンパ腫では、表皮や皮膚付属器への強い浸潤性を示す菌状息肉腫が最も一般的で、病変が表皮や付属器内に限局するパジェット病様細網症も稀に認められる[1,2] (表 1)。また非上皮向性リンパ腫は真皮深層部に主な病変が形成される T 細胞リンパ腫とされているが、詳細な組織形態は記載されておらず、T 細胞リンパ腫に分類されている節外/末梢性 T 細胞リンパ腫 (PTCL)、血管向性リンパ腫、退形成性大細胞リンパ腫が非上皮向性リンパ腫の関連腫瘍と考えられている[1,2] (表 1)。犬の上皮向性リンパ腫は進行性の疾患であるが、非上皮向性リンパ腫を含めて、それらに関する予後情報は少ない。一方、医学領域では皮膚 T 細胞リンパ腫の組織分類は確立されており、予後も含めて詳細に分類されている[3] (表 2)。今回、犬の皮膚 T 細胞リンパ腫に対して、動物の組織分類をもとに、その組織形態および granzyme B の染色性と予後の関連について検討するとともに、ヒトの皮膚 T 細胞リンパ腫の詳細な組織分類と比較した。

### 症例

**材料および方法：**2013年3月から2016年5月までにサンリツセルコバ検査センターで、皮膚リンパ腫と病理診断した症例のうち、組織診断後の予後追跡が可能であった犬20例を対象とした。送付された組織は、10%ホルマリンにより固定後、定法により標本を作製し、ヘマトキシリン・エオジン染色で染色。またすべての症例の標本について免疫染色を実施し、CD3、granzyme Bの染色性について検索するとともに、組織形態と合わせて組織分類を行い、予後との関連性について検討した。

**結果：**各症例の組織分類、免疫染色結果、生存期間を表3にまとめた。動物の組織分類における組織型は菌状息肉腫型15例、パジェット病様細網症型1例、PTCL/炎症混合型2例、退形成性大細胞リンパ腫1例、血管侵襲性リンパ腫1例に分類された。生存期間の中央値は、菌状息肉腫型が151日（範囲、13~368日）、パジェット病様細網症型が63日、PTCL/炎症混合型が709日（範囲、546~871日）、退形成性大細胞リンパ腫が670日、血管侵襲性リンパ腫が649日であった。Kaplan Meier法、ログランク検定による統計学的解析により、生存期間は菌状息肉腫型およびパジェット病様細網症型がPTCL/炎症混合型、退形成性大細胞リンパ腫、血管侵襲性リンパ腫よりも有意に短い結果となった ( $P < 0.05$ )。すべての症例で腫瘍細胞はCD3を発現し、granzyme Bに陽性を示したのは約半数の11例で、granzyme B陽性率と生存期間に有意な関連性は認められなかった ( $P > 0.05$ )。また、ヒトの皮膚T細胞リンパ腫の組織分類に外挿すると、菌状息肉腫15例、パジェット様細網症1例、原発性皮膚末梢性T細胞リンパ腫(PC-PTCL)2例、原発性皮膚未分化大細胞リンパ腫(C-ALCL)2例に分類されたが、CD分子の発現性の検討が出来なかったため、詳細な亜型の区分は困難であった。

## 考察

今回の検索では、動物の組織分類において、20例のうち16例は上皮向性である菌状息肉腫型とパジェット病様細網症型に分類され、いずれも生存期間は短期間で進行性の病態を示しており、生存期間の中央値は、過去に報告されているものとほぼ一致していた[4]。一方、残りの4例は非上皮向性リンパ腫に分類され、上皮向性リンパ腫よりも有意に生存期間は長かった。これらの結果から、犬の皮膚リンパ腫における上皮向性は、有用な組織学的予後因子のひとつであると考えられた。今回、非上皮向性リンパ腫の退形成性大細胞リンパ腫および血管侵襲性リンパ腫に分類された2例では、強い異型性を示す大型リンパ球が増殖し、ヒトの組織分類ではC-ALCLに区分され、いずれも生存期間は長かった。C-ALCLは強い異型性を示すにもかかわらず、良好な予後経過をとり、組織学的な異型性の強さと予後の間に関連性はないと記載されており、今回の結果と一致した。また犬のPTCLは一般的に緩徐な進行を示すとされており[2]、今回の検索でもそれと合致する結果となった。

Granzyme B は細胞傷害性 T 細胞 や NK 細胞が有する細胞質内顆粒で、標的細胞内で DNA の断片化およびアポトーシスを引き起こす。Granzyme B の陽性率はヒトのリンパ腫で予後不良に相関性があるとされているが[5]、今回検討した犬の皮膚リンパ腫における granzyme B 陽性率は、生存期間に関連せず、有用な予後因子にはならなかった。

今回実施した組織形態および限られた免疫組織化学的検索では、犬の皮膚リンパ腫をヒトの組織分類へ完全に外挿するのは困難であったが、一部で予後が一致するものもみられた。詳細な検索にはフローサイトメトリーなどを用いた各種 CD 分子などの表面抗原の調査が必要と思われた。またヒトの上皮向性リンパ腫の大部分は CD4+T 細胞からなり、イヌの表皮向性リンパ腫の多くは CD8 を発現すると報告されている[6,7]。このような種特異的な発現する表面抗原の違いについても留意する必要があるであろう。

### 参考文献

- 1) Jacobs RM, Messick JB, Valli VE: Tumors of the Hemolymphatic System. *Tumors in Domestic Animals*. Mueten DJ ed, 4th ed, 119-198, Iowa State Press, Ames (2002)
- 2) Valli VE, Jacobs RM, Parodi AL, Vernau W: Mature T-cell and NK-cell neoplasms. *Histological Classification of Hematopoietic Tumors of the Skin of Domestic Animals. Second series, vol 8*, 40-47, Armed Forces Institute of Pathology American Registry of Pathology, Washington, DC (2002)
- 3) Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW: Mature T- and NK-cell Neoplasms. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Fourth Edition*, 269-319, International Agency for Research on Cancer Press, Lyon (2008)
- 4) Fontaine J, Heimann M, Day MJ : Canine cutaneous epitheliotropic T-cell lymphoma: a review of 30 cases. *Vet Dermatol*, 21, 267-275 (2010)
- 5) Asano N, Suzuki R, Kagami Y, Ishida F, Kitamura K, Fukutani H, Morishima Y, Takeuchi K, Nakamura S : Clinicopathologic and prognostic significance of cytotoxic molecule expression in nodal peripheral T-cell lymphoma, unspecified. *Am J Surg Pathol*, 29, 1284-93 (2005)
- 6) Knowles DM: Immunophenotypic and antigen receptor gene rearrangement analysis in T cell neoplasia. *Am J Pathol*, 134, 761-785 (1989)

7) Moore PF, Olivry T, Naydan D : Canine cutaneous epitheliotropic lymphoma (mycosis fungoides) is a proliferative disorder of CD8+ T cells. *Am J Pathol*, 144, 421-429 (1994)

<sup>1)</sup>サンリツセルコバ検査センター：〒213-0032 神奈川県川崎市高津区久地 2-5-8 日本動物高度医療センター内 3F

<sup>2)</sup>東京大学獣医病理学研究室：〒113-8657 東京都文京区弥生 1-1-1

---

皮膚表皮向性リンパ腫

菌状息肉腫型

パジェット病様細網症型

皮膚非表皮向性リンパ腫

-----  
節外／末梢性 T 細胞リンパ腫 (PTCL)

PTCL／リンパ球混合型

PTCL／炎症混合型

血管向性リンパ腫

血管中心性リンパ腫

血管侵襲性リンパ腫

退形成性大細胞リンパ腫

---

表 1 動物の T 細胞皮膚リンパ腫の WHO 分類

---

菌状息肉腫

毛包向性菌状息肉腫

パジェット様細網症

肉芽腫様弛緩皮膚

Sezary 症候群

成人 T 細胞白血病・リンパ腫

原発性皮膚 CD30 陽性リンパ増殖症

原発性皮膚未分化大細胞リンパ腫 (C-ALCL)

リンパ腫様丘疹症

皮下脂肪織炎様 T 細胞リンパ腫

節外性 NK/T 細胞リンパ腫、鼻型

種痘様水疱症様リンパ腫

原発性皮膚末梢性 T 細胞リンパ腫、非特異的 (PC-PTCL)

原発性皮膚  $\gamma\delta$ T 細胞リンパ腫

原発性皮膚 CD8 陽性進行性表皮向性細胞障害性 T 細胞リンパ腫

原発性皮膚 CD4 陽性小・中細胞型 T 細胞リンパ腫

表 2 ヒトの T 細胞皮膚リンパ腫の WHO 分類

Case	動物の皮膚リンパ腫分類	ヒトの皮膚リンパ腫分類	Granzyme B	生存期間
1	菌状息肉腫型	菌状息肉腫	+	19
2	菌状息肉腫型	菌状息肉腫	-	368
3	PTCL/炎症混合型	PC-PTCL	+	871
4	パジェット病様細網症型	パジェット様細網症	-	63
5	菌状息肉腫型	菌状息肉腫	+	16
6	菌状息肉腫型	菌状息肉腫	-	118
7	菌状息肉腫型	菌状息肉腫	+	144
8	退形成性大細胞リンパ腫	C-ALCL	+	670
9	血管侵襲性リンパ腫	C-ALCL	+	649
10	菌状息肉腫型	菌状息肉腫	-	267
11	PTCL/炎症混合型	PC-PTCL	+	546
12	菌状息肉腫型	菌状息肉腫	+	13
13	菌状息肉腫型	菌状息肉腫	-	357
14	菌状息肉腫型	菌状息肉腫	+	205
15	菌状息肉腫型	菌状息肉腫	-	275
16	菌状息肉腫型	菌状息肉腫	-	131
17	菌状息肉腫型	菌状息肉腫	+	138
18	菌状息肉腫型	菌状息肉腫	-	50
19	菌状息肉腫型	菌状息肉腫	-	102
20	菌状息肉腫型	菌状息肉腫	+	64

表 3 各症例の動物およびヒトの皮膚 T 細胞リンパ腫の WHO 分類における組織型、granzyme B の染色性、生存期間