

腫瘍最前線レポート - 第44回

～筆者から一言～

今回は、犬の慢性白血病についてです。白血病はがん化した血液細胞（白血病細胞）が骨髄で増殖することで発症します。慢性白血病は急性白血病とは異なり進行が非常に遅く、症状がマイルドかないことも多いため、ルーチンの血液検査で白血球増加が認められ診断に至るというケースも多いです。急性白血病同様、診断には以前は骨髄穿刺が用いられていましたが、フローサイトメトリーの普及により、現在では末梢血により診断が行えるようになりました。理想的にはどちらも行うのが一番なのですが、費用面などで骨髄検査かフローサイトメトリーのいずれかしか行えないこともあるので、そのような場合には筆者はフローサイトメトリーのみを行っています。慢性白血病は進行が遅く、診断が下った時点では症状を示していない症例も多いので、いつ治療を開始するか意見が分かれるところですが、何らかの症状が出ている場合には治療を開始するべきです。慢性白血病の症例は、適切な治療を行えば長期生存も可能なので、確実に診断を行うことが鍵と言えます。

B細胞慢性リンパ性白血病の犬種の分布と臨床的特徴

[J Vet Intern Med.](#) 2016 Jan-Feb;30(1):215-22. doi: 10.1111/jvim.13814.

Breed Distribution and Clinical Characteristics of B Cell Chronic Lymphocytic Leukemia in Dogs.

[Bromberek JL](#), [Rout ED](#), [Agnew MR](#), [Yoshimoto J](#), [Morley PS](#), [Avery AC](#).

背景：

B細胞慢性リンパ性白血病（B-CLL）はヒトでは最も頻繁に発生する血液系のガンであるが、犬での系統だった記述はない。犬のB-CLLの疫学を理解することは、臨床医がこの疾患を理解することと、未来の遺伝学研究に犬をモデルとして用いるのに役立つ。

目的：

B-CLLの臨床症状、臨床病理学的結果、および犬種分布を明らかにすること。

症例：

B-CLLと診断された犬491例と、リンパ増殖性疾患（LPD）が疑われるコントロール犬5,673例。

方法：

2010年から2014年にかけてコロラド州立大学臨床免疫研究室に、免疫表現型検査のために送られてきたサンプルの回顧的横断研究。好発犬種を調べるために、他のLPDの疑いのある症例の犬種とロジスティック回帰を用いて比較した。

結果：

症例の平均年齢は11歳であり、性差は認められなかった。50%の症例で抹消リンパ節もしくは脾臓腫大が認められ、26%の症例で貧血が認められた。11の小型犬種でB-CLL発生のオッズが有意に高かった。さらにイングリッシュブルドッグはB-CLL発生のリスクが高く、診断時の平均年齢が6歳でMHC class IIとCD25の発現が低いという特徴を示した。

結論：

B-CLLは小型犬種での発生率が高かった。これらの品種の遺伝学研究により、好発品種の遺伝子異常を検出することができるかもしれない。イングリッシュブルドッグにおける白血病の特性は、この病気が多彩なタイプを含むことを示唆している。診断時の臨床症状が予後に影響を及ぼすかどうかは、今後さらなる検討が必要である。

BACKGROUND:

B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL) is the most common hematopoietic malignancy in humans in the developed world and the primary risk factor is genetic. Dogs also develop B-CLL, but there is no systematic description of the disease in dogs. Understanding the epidemiology of B-CLL in dogs may help practitioners recognize the disease and position the dog as a model for future genetic studies.

OBJECTIVES:

To describe B-CLL presentation in dogs, its clinicopathologic findings, and breed predisposition.

ANIMALS:

Four hundred and ninety-one dogs with B-CLL and 5,673 control dogs with suspicion of a lymphoproliferative disorder (LPD).

METHODS:

Retrospective cross-sectional study of dogs for which samples were submitted to the Colorado State University Clinical Immunology Laboratory for immunophenotyping between 2010 and 2014. To assess breed predilection, dogs with B-CLL were compared to those with suspicion of other LPDs using logistic regression.

RESULTS:

The median age was 11 years with no sex predilection. Half of the dogs presented with peripheral lymphadenopathy or splenomegaly and 26% had anemia. Eleven small-breed dogs had significantly increased odds of B-CLL. In addition, English Bulldogs had an increased risk and a unique presentation: these dogs were diagnosed at a median of 6 years and expressed lower class II MHC and CD25.

CONCLUSIONS:

B-cell chronic lymphocytic leukemia is overrepresented in small-breed dogs. Future genetic studies of these breeds may identify genetic risk factors. The unique presentation of English Bulldogs provides evidence of multiple forms of this disease. Additional studies are necessary to determine whether presenting signs are associated with survival.

免疫表現型により慢性リンパ性白血病の犬の予後予測ができる

[J Vet Intern Med.](#) 2011 Jan-Feb;25(1):100-6. doi: 10.1111/j.1939-1676.2010.0640.x.

Immunophenotype predicts survival time in dogs with chronic lymphocytic leukemia.

[Comazzi S](#), [Gelain ME](#), [Martini V](#), [Riondato F](#), [Miniscalco B](#), [Marconato L](#), [Stefanello D](#), [Mortarino M](#).

背景：

慢性リンパ性白血病（CLL）は犬の血液学的異常であるが、予後因子や予後などの情報は無い。ヒトではいくつかの予後因子が判明しており、患者の治療方針の決定と管理に用いられている。

目的：

この研究の目的は、腫瘍細胞の免疫表現型が犬の CLL の予後に影響を及ぼすかを検討することである。

デザイン：

回顧的研究。

症例：

CLL と診断された犬 43 例。

方法：

CLL と診断された犬の医療記録を回顧的に調べた。CBC、血液塗抹の顕微鏡検査と免疫表現型の結果が入手可能である犬が、この研究に含まれた。シグナルメント、病歴、臨床所見、治療内容、経過観察、および死因に関するデータが集められた。

結果：

17 例が B-CLL (CD21+)、19 例が T-CLL (CD3+CD8+)、7 例が非定型 CLL (3 CD3- CD8+, 2 CD3+ CD4- CD8-, 1 CD3+ CD4+ CD8+, および 1 CD3+ CD21+) であった。今回調べた因子のうち、免疫表現型のみが予後と相関した。T-CLL の犬は B-CLL の 3 倍、非定型 CLL の 19 倍の確率で生存が可能であった。高齢の B-CLL の犬は若齢の症例と比べ有意に生存期間が長く、貧血を有する T-CLL は貧血のない症例と比べ生存期間が有意に短かった。

結論：

今回の研究は予備的であるが、免疫表現型は犬の CLL の予後を予測するのに有用であることが示唆された。若齢の B-CLL と貧血を有する T-CLL の犬は、生存期間が短い傾向があった。

BACKGROUND:

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is a hematologic disorder in dogs, but studies on prognostic factors and clinical outcome are lacking. In people, several prognostic factors have been identified and currently are used to manage patients and determine therapy.

OBJECTIVES:

The aim of the study was to determine if the immunophenotype of neoplastic cells predicts survival in canine CLL.

DESIGN:

Retrospective study.

ANIMALS:

Forty-three dogs with CLL.

PROCEDURES:

Records of dogs with a final diagnosis of CLL were reviewed. For each included dog, a CBC, blood smear for microscopic reevaluation, and immunophenotyping data had to be available. Data on signalment, history, clinical findings, therapy, follow-up, as well as date and cause of death were retrieved.

RESULTS

Seventeen dogs had B-CLL (CD21+), 19 had T-CLL (CD3+ CD8+), and 7 had atypical CLL (3 CD3- CD8+, 2 CD3+ CD4- CD8-, 1 CD3+ CD4+ CD8+, and 1 CD3+ CD21+). Among the variables considered, only immunophenotype was associated with survival. Dogs with T-CLL had approximately 3-fold and 19-fold higher probability of surviving than dogs with B-CLL and atypical CLL, respectively. Old dogs with B-CLL survived significantly longer than did young dogs, and anemic dogs with T-CLL survived a significantly shorter time than dogs without anemia.

CONCLUSIONS

Although preliminary, results suggested that immunophenotype is useful to predict survival in dogs with CLL. Young age and anemia are associated with shorter survival in dogs with B-CLL and T-CLL, respectively.

抹消血リンパ球増加症に特徴づけられる犬のリンパ増殖性疾患 - 免疫表現型マーカーによる予後予測
[J Vet Intern Med.](#) 2008 May-Jun;22(3):596-601. doi: 10.1111/j.1939-1676.2008.0041.x.

Canine lymphoproliferative disease characterized by lymphocytosis: immunophenotypic markers of prognosis.

Williams MJ, Avery AC, Lana SE, Hillers KR, Bachand AM, Avery PR.

背景：

犬のリンパ増殖性疾患はリンパ球増殖症を示すが、免疫表現型は様々である。

仮説：

免疫免疫表現型は末梢血リンパ球増加症を伴う犬のリンパ増殖性疾患の予後を予測することができる。

症例：

2003年から2005年の間に、コロラド州立大学の臨床免疫学研究室で末梢血のフローサイトメトリーを行なった犬。

方法：

単独のリンパ球サブセットからなるリンパ球増殖症を伴う犬の、治療と生存期間に関するデータを収集した。対象基準を満たし、十分な追跡情報が得られた96例が研究に含まれた。

結果：

4つの免疫表現型が同定された：CD8+ T-cell, CD21+ B-cell, CD4-8-5+ (異常T細胞表現型), and CD34+ (未分化造血幹細胞)。CD34+の発現は他の表現型と比べ予後不良であり、平均生存期間は16日であった ($P < .0001$)。CD8+の表現型のうち、リンパ球数が $>30,000/\mu\text{L}$ の症例は $<30,000/\mu\text{L}$ の症例と比べ有意に生存期間が短かった (131日 vs 1098日, $P < .0008$)。T細胞白血病の症例のうち、CD4-8-5+およびCD8+の症例の予後に差は認められなかった。また汎白血球マーカーCD45の発現欠如は予後に影響を及ぼさなかった。CD21+の表現型のうち、大細胞のリンパ球増加症を伴う症例は小細胞のリンパ球増加症を伴う症例と比べ有意に生存期間が短かった (129日 vs 生存期間未達, $P < .01$)。

結論と臨床的意義：

免疫表現型は、リンパ球増加症を示すリンパ増殖性疾患の犬の予後を予測するのに役立つ。

BACKGROUND:

Canine lymphoproliferative disease often presents with lymphocytosis and is immunophenotypically diverse.

HYPOTHESIS:

Immunophenotype predicts prognosis in canine lymphoproliferative disorders involving circulating lymphocytosis.

ANIMALS:

Dogs that had peripheral blood evaluation performed by flow cytometry by the Clinical Immunology Service at Colorado State University between 2003 and 2005.

METHODS:

Outcome data regarding treatment and survival were sought on patients with lymphocytosis comprising a single lymphocyte subset. Ninety-six patients that met the inclusion criteria had sufficient follow-up information to be included in the study.

RESULTS:

Four main phenotypic classifications were found: CD8+ T-cell, CD21+ B-cell, CD4-8-5+ (aberrant T-cell phenotype), and CD34+ (undifferentiated progenitor). Expression of CD34 predicted poor outcome with median survival of 16 days ($P < .0001$) compared with other phenotypes. Within the CD8+ phenotype, dogs presenting with a lymphocytosis $>30,000$ lymphocytes/ μL had significantly shorter median survival (131 days) than those presenting with $<30,000$ lymphocytes/ μL (1098 days, $P < .0008$). Within the T-cell leukemias, there was no difference in outcome between dogs with CD4-8-5+ leukemia and dogs with the CD8+ T-cell phenotype nor was the loss of expression of the pan-leukocyte marker CD45 associated with decreased survival time. A CD21+ lymphocytosis composed of large cells was associated with shorter survival time (129 days) than those with smaller circulating cells (median survival not reached, $P < .01$).

CONCLUSIONS AND CLINICAL IMPORTANCE:

Immunophenotyping provides an objective method for determining prognosis in lymphoproliferative disorders characterized by lymphocytosis.