

## 腫瘍最前線レポート - 第 67 回

～筆者から一言～

今回は、犬の肥満細胞腫に対する **IL-31** の効果についてです。肥満細胞腫の特徴として、細胞内に含まれるヒスタミンをメインとする生物活性物質放出（脱顆粒）による腫瘍周囲炎症や胃潰瘍などがよく知られています。脱顆粒による症状は、特に多発性肥満細胞腫や複数の箇所に転移があり局所コントロールが難しい場合に問題となることが多いです。脱顆粒に伴う皮膚病変に対する対処法は放射線治療、化学療法、**H1** 遮断薬とコルチコステロイドを用いた治療がメインですが、特に犬が痒みを感じ足で引っ掻いたり、舐めたりを繰り返す場合には、炎症のコントロールが難しいこともあります。筆者はそのような場合にサイトポイント（**IL-31** に対するモノクローナル抗体）を用いることがあります。劇的な効果は認められませんが、痒みをコントロールする効果はあるように思います。肥満細胞腫による脱顆粒による局所炎症は **QOL** に著しく影響を与えるため、より効果的な治療法が開発されることを切に願っています。

皮膚肥満細胞症の犬の掻痒に対するロキベトマブの効果

Vet Dermatol. 2019 Feb;30(1):73-e22.doi: 10.1111/vde.12702.Epub 2018 Nov 26.

## Lokivetmab therapy for pruritus in a dog with cutaneous mastocytosis

Kristina Meichner, Matti Kiupel, Tanit Kasantikul, Pauline Rakich, Frane Banovic

背景：皮膚肥満細胞症（CM）は発疹、掻痒と肥満細胞の皮膚における異常蓄積を特徴とする珍しい疾患である。痒みを抑えるために経口の抗ヒスタミン H1 受容体遮断薬の処方が推奨されている。

仮説／目的：CM に伴う痒み治療のため、1 例にロキベトマブを投与した際の効果に関して報告すること

症例：雑種犬で、4 歳の避妊メスが強い痒みを伴う紅斑および色素斑により来院した。皮膚病巣は腹部、指間部、外陰部周囲と両方耳介に病変が認められ、抗ヒスタミン薬、プレドニゾン、およびシクロスポリンによる治療に未反応であった。

材料と方法：全血球検査と血漿化学検査、腹部エコー検査、血液塗抹と皮膚細胞診検査、PCR、皮膚バイオプシーの病理組織学検査と免疫組織学検査が行われた。

結果：皮膚細胞診検査は均一の、顆粒を多く含んだ肥満細胞が数多く認められた。病理組織学的検査は真皮内に高分化で均一の肥満細胞の増殖が認められ、低グレードの肥満細胞腫

（MCT）と診断された。臨床ステージを行った結果、病巣は皮膚に限局していることが明らかとなった。c-kit のエクソン 8 と 11 の遺伝子変異は認められなかった。抗イヌのインターロイキン（IL）-31 のモノクローナル抗体であるロキベトマブによる治療を開始したが、抗ヒスタミン薬の投与は継続した。症例の痒みは 7 日後に治癒し、月 1 度の投与により 15 ヶ月間完全寛解が得られた。皮膚病変は改善したが、完治には至らなかった。

結論と臨床的意義：ロキベトマブによる治療はびまん性の皮膚肥満細胞症の犬の痒みを抑えるのに有効であった。CM を低グレードの肥満細胞腫と別の疾患として区別する必要があるのかは、さらなる研究が必要である。

**Background:** Cutaneous mastocytosis (CM) is a rare disease of dogs characterized by rash, pruritus and proliferation of mast cells in the skin. Oral H1 antihistamines are recommended as the treatment to control pruritus.

**Hypothesis/objective:** To describe the effective treatment of pruritus associated with CM with lokivetmab in one dog.

**Animal:** A 4-year-old, spayed female cross-bred dog presented with severely pruritic, erythematous to pigmented macules and papules involving the ventral abdomen, interdigital skin, perivulval area and both pinnae; the pruritus had been unresponsive to treatment with antihistamines, prednisone and ciclosporin.

**Methods and materials:** Complete blood count and serum biochemistry, abdominal ultrasound, blood smear and skin cytological evaluation, PCR, histopathological and immunohistochemical examination of skin biopsies.

**Results:** Skin cytological evaluation revealed high numbers of uniform, heavily granulated mast cells; histopathological findings showed focal dermal proliferations of

well-differentiated, uniform mast cells consistent with a low-grade mast cell tumour (MCT). Clinical staging revealed that the disease was confined to the skin. Mutations of c-kit exon 8 and 11 were not detected. Treatment was initiated with anti-canine-interleukin (IL)-31 monoclonal antibody lokivetmab; antihistamines were continued. The dog's pruritus resolved within seven days and was maintained in remission over 15 months with once monthly lokivetmab injections; the skin lesions improved but did not resolve.

**Conclusion and clinical importance:** Lokivetmab treatment was effective in resolving and maintaining pruritus remission in this dog with widespread cutaneous mast cell disease. Whether CM in dogs represent a separate entity that should be distinguished from a low-grade MCT requires further investigation.

痒みを伴わない肥満細胞腫およびリンパ腫の犬の血漿中 IL-31 濃度

Vet Dermatol. 2020 Dec;31(6):466-e124.doi: 10.1111/vde.12887. Epub 2020 Sep 28.

## **Serum concentrations of IL-31 in dogs with nonpruritic mast cell tumours or lymphoma**

Nataliia Ignatenko, Andrea J Gonzales, James E Messamore, Johannes Hirschberger, Laura Udraitė-Vovk, Teresa M S A Boehm, Karin Troedson, Csilla Fejos, Ralf S Mueller

背景：この研究の目的は、痒みを伴わないリンパ腫および肥満細胞腫（MCT）の犬の血漿中のインターロイキン（IL）-31 濃度を健康な犬のそれと比べることにある。

仮説／目的：IL-31 ががんの発症に関与し、またがんの進行をモニターする腫瘍マーカーとなりうるかどうかを見極めること。

症例：健康な犬 48 例とがん罹患犬（多中心性リンパ腫 14 例、MCT15 例、皮膚型リンパ腫 7 例）がこの研究に含まれた。

材料と方法：がん罹患犬は3つのグループに分類された。グループ 1 には多中心性リンパ腫症例が含まれ、細胞診、病理組織学検査、およびクローナリティ検査により診断された。胸部レントゲン、腹部エコー、そして肝臓と脾臓の細胞診が、リンパ腫のステージ分類のために行われた。グループ 2 には皮膚型リンパ腫症例が含まれ、細胞診および病理組織学検査により診断された。グループ 3 には MCT 症例が含まれ、細胞診および病理組織学検査により診断された。血漿は IL-31 濃度測定が行われるまで -80°C で保存され、Simoa 超高感度全自動 2 ステップ免疫アッセイにより行なった。

結果：症例の疾患、臨床ステージにかかわらず、血漿 IL-31 濃度はすべての症例で通常範囲内であった。グループ間および健康犬の間で血漿 IL-31 濃度の差は認められなかった。

結論と臨床意義：IL-31 は痒みを伴わないリンパ腫および MCT 症例のがんの発症には関連していないと考えられる。

**Background:** The aim of this study was to compare serum interleukin (IL)-31 concentrations in dogs with lymphoma and mast cell tumours (MCT) without pruritus to those of healthy dogs.

**Hypothesis/objectives:** To determine if IL-31 plays a role in tumour pathogenesis and if IL-31 could be a biological marker for disease progression.

**Animals:** Forty-eight healthy dogs and 36 dogs with neoplasia [multicentric lymphoma (14), MCT (15) and cutaneous lymphoma (7)] were included in the study.

**Methods and materials:** Dogs with neoplasia were assigned to three different groups. Group 1 consisted of patients with multicentric lymphoma, which were diagnosed by cytological, histopathological and clonality investigations. Thoracic radiographs, ultrasound examination of the abdominal cavity, and fine-needle aspirates from liver and spleen were used to determine the lymphoma stage. Patients with cutaneous lymphoma, diagnosed by cytological and histopathological findings, were included in Group 2. Patients with MCT, diagnosed by cytological and histopathological findings, were included in Group 3. Serum was frozen at -80°C before measuring the concentration of IL-31 via a Simoa ultra-sensitive, fully automated two-step immunoassay.

**Results:** Serum concentrations of IL-31, regardless of the disease and its staging, were within the normal range in all patients; there was no difference between any of the different tumour groups and healthy dogs.

**Conclusions and clinical importance:** IL-31 is not likely to be involved in the pathogenesis of canine MCT or lymphoma without pruritus.