

腫瘍最前線レポート - 第 68 回

～筆者から一言～

今回は、イングリッシュブルドッグにおけるリンパ球増加症についてです。ブルドッグは小型犬について B 細胞性慢性リンパ球性白血病の発症が高いと今までは考えられてきました。しかし最近、これらの症例の血液サンプルを用いて PCR によるクローナリティ検査を行ったところ、これらのリンパ球はポリクローナルな集団であり、癌ではないことが明らかとなりました。つまり、通常の慢性リンパ球性白血病とは治療のアプローチが異なり、通常抗がん剤投与も行いません。イングリッシュブルドッグで慢性のリンパ球増殖性疾患が認められた場合には、慢性リンパ球性白血病と診断する前に、慎重に検査を行う必要があります。

イングリッシュブルドッグにおけるポリクローナル B 細胞リンパ腫症について
J Vet Intern Med. 2020 Nov;34(6):2622-2635. doi: 10.1111/jvim.15913.

Polyclonal B-cell lymphocytosis in English bulldogs

Emily D Rout, A Russell Moore, Robert C Burnett, Julia D Labadie, Kelly L Hughes, Paul A Navin, Janna A Yoshimoto, Paul R Avery, Anne C Avery

背景：イングリッシュブルドッグは、小細胞性 B 細胞の増殖を起こすことが知られており、B 細胞性慢性リンパ球性白血病 (BCLL) と考えられてきた。しかし、クローナリティ検査がこれらの症例に行われ、腫瘍性増殖ではないことが示唆されてきた。

仮説：イングリッシュブルドッグの B 細胞増殖性疾患は、非腫瘍性である。

症例：小細胞性 CD21 陽性 B 細胞性リンパ球増殖が血液のフローサイトメトリーにより診断されたイングリッシュブルドッグ 84 例

方法：回顧的研究。我々はこの症候群を、B 細胞のクローナリティ、臨床所見、フローサイトメトリーの特徴、および免疫グロブリンのガンモパシーパターンにより特徴づけた。2010 年から 2019 年にかけてコロラド州立大学の臨床免疫学研究室に免疫フェノタイピング検査のために送られてきたイングリッシュブルドッグの血液サンプル 195 例中から 84 例の CD21 陽性リンパ球増加症を示す症例を割り出した。フローサイトメトリーの特徴を、正常な B 細胞と BCLL のそれと比較した。複数の免疫グロブリンのプライマーを用いた抗原受容体再配列 (PARR) が、B 細胞のクローナリティを調べるために行った。ガンモパシーが認められた一部の症例では、タンパク質電気泳動、免疫固定、そして免疫グロブリンサブクラスの ELISA による定量化が行われた。

結果：7 割 (58/83) の症例でポリクローナルおよび制限付きポリクローナル免疫グロブリン遺伝子再配列が認められ、非腫瘍性 B 細胞増殖性疾患が示唆された。全症例の平均年齢は 6.8 歳であり、74% が雄であった。リンパ球数の中央値は 22 400/ μ L (2000-384 400/ μ L) であり、B 細胞はクラス II MHC と CD25 の低発現が認められた。脾腫および脾臓腫瘍が 57% (26/46)、リンパ節腫大が 11% (7/61) で認められた。高グロブリン血症が 71% (23/30) で認められ、これらの症例の 77% はグロブリンの特徴としてポリクローナルの IgA +/- IgM もしくは制限付きポリクローナル免疫グロブリンのパターンをとった。

結論と臨床意義：イングリッシュブルドッグにおけるポリクローナルな B 細胞増殖性疾患はクラス II MHC と CD25 の低発現および脾腫で特徴づけられ、IgA +/- IgM の増加を伴う高グロブリン血症で特徴づけられることが明らかとなった。我々は、遺伝子的な背景がこの疾患に関与していると仮説する。

Background: English bulldogs disproportionately develop an expansion of small B-cells, which has been interpreted as B-cell chronic lymphocytic leukemia (BCLL). However, clonality testing in these cases has often not been supportive of neoplasia.

Hypothesis: English bulldogs have a syndrome of nonneoplastic B-cell expansion.

Animals: Eighty-four English bulldogs with small-sized CD21+ B-cell lymphocytosis in the blood as determined by flow cytometry.

Methods: This is a retrospective study. We characterized this syndrome by assessing B-cell clonality, clinical presentation, flow cytometric features, and immunoglobulin

gammopathy patterns. We identified 84 cases with CD21+ lymphocytosis among 195 English bulldogs with blood samples submitted to the Colorado State University-Clinical Immunology laboratory for immunophenotyping between 2010 and 2019. Flow cytometry features were compared to normal B-cells and BCLL cases. PCR for antigen receptor rearrangements (PARR) by multiple immunoglobulin primers was performed to assess B-cell clonality. A subset of cases with gammopathy were examined by protein electrophoresis, immunofixation, and immunoglobulin subclass ELISA quantification.

Results: Seventy percent (58/83) of cases had polyclonal or restricted polyclonal immunoglobulin gene rearrangements, suggesting nonmalignant B-cell expansion. The median age of all dogs in the study was 6.8 years and 74% were male. The median (range) lymphocyte count was 22 400/ μ L (2000-384 400/ μ L) and B-cells had low expression of class II MHC and CD25. Splenomegaly or splenic masses were detected in 57% (26/46) of cases and lymphadenopathy in 11% (7/61). Seventy-one percent (52/73) of cases had hyperglobulinemia and 77% (23/30) with globulin characterization had IgA \pm IgM polyclonal or restricted polyclonal gammopathy patterns.

Conclusions and clinical importance: Polyclonal B-cell lymphocytosis in English bulldogs is characterized by low B-cell class II MHC and CD25 expression, splenomegaly and hyperglobulinemia consisting of increased IgA \pm IgM. We hypothesize that this syndrome has a genetic basis.

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 発生のおッ

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.