

Zelkova NEWS

No.21
December 2023

新年のご挨拶

旧年中は格別のご高配を賜り、心よりお礼申し上げます。ありがたいことに、2023年は病理部門では過去最高受託数となりました。年も改まり、社員一同これまで以上の努力をもってご要望にお応えしてまいります。本年も変わらぬご愛顧のほど何卒お願い申し上げます。

代表取締役社長 大川内充輝



大川内充輝 DVM, DJCVP

TOPIC s : 形質細胞腫瘍

■ はじめに

本号では形質細胞腫瘍について取り上げたいと思います。形質細胞に関連する腫瘍はいくつかに分けられ、予後も異なるため整理しておく必要があります。アップデートされた動物のリンパ腫分類の概要がTumors in Domestic Animals, 5eのChapter 7に記載されており、形質細胞あるいは形質細胞様細胞が腫瘍性に増殖する疾患には下記のものが含まれます。

形質細胞腫 Plasmacytoma
形質芽球性リンパ腫 Plasmablastic lymphoma
リンパ形質細胞性リンパ腫 Lymphoplasmacytic lymphoma (LPL)
形質細胞骨髄腫 Plasma cell myeloma

犬では形質細胞腫が最も一般的です。猫については形質細胞腫瘍自体がまれです。形質細胞腫は主に皮膚に発生し、皮下や口腔に発生する場合があります。リンパ節や骨に原発することは極めてまれです。形質芽球性リンパ腫およびLPLはリンパ節および/またはリンパ節以外の臓器に発生するまれな腫瘍であり、本号では割愛します。骨髄腫は骨髄に発生する形質細胞由来の悪性腫瘍であり、主に犬で見られます。猫における発生頻度は低いですが、犬やヒトの骨髄腫とは特徴が異なるため、猫の骨髄腫関連疾患 Feline myeloma-related disorders (FMRD)というカテゴリーにまとめられています。

■ 形質細胞腫

皮膚の髄外形質細胞腫

骨髄以外に発生した形質細胞腫を髄外形質細胞腫Extramedullary plasmacytoma (EMP)と呼びます。EMPは主に高齢の犬の皮膚に発生し、当センターでも診断する機会是比较的多いです。通常は孤立性で、隆起した小さな真皮結節を形成します。脱毛や潰瘍を伴うことがあり、肉眼的には犬皮膚組織球腫に類似しています。¹

多発性骨髄腫の一部の症例は皮膚病変を形成する可能性があります。ほとんどの皮膚形質細胞腫瘍はMMとは関連のない病変です。¹ 皮膚に形質細胞腫瘍が多発し、モノクローナルガンモパチーや高カルシウム血症を伴っている犬はMMの可能性が高いため、精査する必要があります。¹

病理検査

細胞診では単一の類円形細胞が採取され、核の大小不同や多核(図1A)、ときに細胞質縁がピンク色を呈する火炎細胞 Flame cell (図1B)がみられますが、このような特徴が乏しい症例で、かつ染色状態がよくない場合は犬皮膚組織球腫など他の円形細胞腫瘍との鑑別が困難になります。

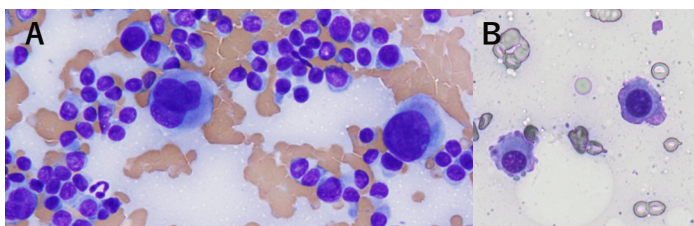


図1 髄外形質細胞腫の細胞診

A:犬の腹部皮膚腫瘍. 細胞および核に大小不同が認められ, 多核を有する細胞も混在する. B:犬の胸部皮膚腫瘍. 火炎細胞Flame cellが観察される.

組織診断では類円形の腫瘍細胞が充実性やびまん性に増殖し、皮膚EMPの多くは表皮直下に腫瘍の増殖がみられますが、表皮向性は一般的ではありません。核には多形性がみられ、大小不同、濃染、多核などが特徴です(図2)。細胞質は少量~中等量で、好酸性~両染色性に染色されます。核周明庭(ゴルジ野)が観察されることもあります。核分裂指数は症例によって様々です。また、免疫グロブリン産生に関連してアミロイド沈着を伴うこともあります(図3)。

予後

犬の皮膚EMPの大部分は良性で、ほとんどは完全切除で治りますが、再発する場合があります。¹ アミロイド沈着の有無は予後に関連しないことが示されています。¹

皮膚以外の髄外形質細胞腫

皮下や消化管に発生する孤立性のEMPも通常は良性であり、ほとんどは切除により再発しません。¹ 口腔では歯肉での発生が最も多く、多発はまれです。完全切除により治癒が期待されますが、口腔腫瘍に対する完全切除は困難な場合があり、積極的な外科的切除を行っても10%で再発したとの報告があります。転移はほとんどありません。¹ 退形成性形質細胞腫の場合は、リンパ腫、乏色素性悪性黒色腫、組織球性肉腫などとの鑑別に苦慮する可能性があります。¹

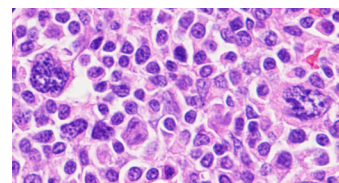


図2 髄外形質細胞腫の組織像
図1Aと同一症例. 核には顕著な多形性が認められる.

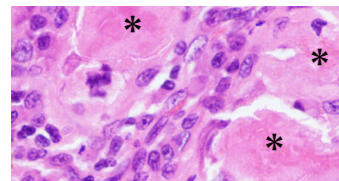


図3 髄外形質細胞腫の組織像
犬の舌腫瘍. アミロイド様物質が認められる(*).

犬皮膚形質細胞増多症

通常、犬の皮膚EMPは孤立性に発生しますが、ときに多発している症例を経験します。Boostromらの研究(2017)では、ヒトの皮膚形質細胞増多症 Cutaneous plasmacytosisに類似した特徴を持つ症候群として犬皮膚形質細胞増多症 Canine cutaneous plasmacytosisについて報告しています。² 同研究では、皮膚に3つ以上の形質細胞腫瘍(少なくとも1箇所は病理組織学的評価に基づいて診断されている)が同時に発生し、かつMMに該当しない犬21症例について調査しており、犬皮膚形質細胞増多症の細胞学的所見、生存期間中央値およびアルキル化剤に対する反応はMMの臨床的特徴に類似していると結論づけています。同研究で調査した21症例中14症例では10以上の病変(そのうち1症例には推定100以上の病変)がみられましたが、メルファランやロムスチンといったアルキル化剤が効果的であり、生存期間中央値は542日と報告しています。病変が多く、外科的切除が困難な症例に対しても、化学療法の適用により長期生存が期待できることを示しています。

■ 骨髓腫

多発性骨髓腫

多発性骨髓腫 Multiple myeloma (MM)は骨髓内に発生する形質細胞由来の悪性腫瘍であり、通常は複数の骨(特に造血が活発な骨)に離散的な多中心性の融解病変を生じます。¹ 動物ではあまり一般的ではありませんが、犬でまれにみられ、猫ではさらに少ないと考えられています。犬におけるMMの診断は、①骨髓における形質細胞の異常増殖、②血清中のモノクローナルガンモパシー、③骨融解病変、④ベンス・ジョーンズ蛋白尿の4つのうち2つ以上を満たしたものとされていますが、非機能性のMMの場合は高グロブリン血症やベンス・ジョーンズ蛋白尿が認められないこと、MMがグロブリンを産生している場合でも常にモノクローナルとは限らないことが理由で、この教科書的な診断基準が実際の臨床における診断基準と乖離していることも多く、骨髓穿刺により骨髓内での形質細胞の異常増殖を確認することが直接的、かつ本質的であるとの指摘もあります。⁶ 一般的なメルファランとプレドニゾロンを用いたプロトコルでは生存期間中央値540日と長期生存が期待できますが、メルファランで治療する場合は遅れて骨髓抑制が生じるため、MMの進行と薬剤の骨髓毒性の両方を制御することは難易度が高い面があるようです。⁶

■ 免疫染色

形質細胞のマーカーとして抗MUM1抗体が用いられます。MUM1はMultiple myeloma oncogene 1の略で、インターフェロン調節転写因子(IRF)のファミリーに属し、別名IRF4とも呼ばれます。これは免疫グロブリン軽鎖の再構成に必要であり、MUM1を発現している細胞は主に核が染色されます(細胞質の反応は弱い)(図4)。

Ramos - Veraらの研究(2007)では、犬の形質細胞腫107症例におけるMUM1の発現は94%であり、B細胞マーカーであるCD79aとCD20についてはそれぞれ56%、19%で陽性でした。他の腫瘍におけるMUM1の発現についても調べられており、リンパ腫は少数で発現がみられ、他の白血球系腫瘍およびメラノサイト系腫瘍にはMUM1の発現は確認されませんでした。抗MUM1抗体を用いた免疫染色は犬の形質細胞腫に対して非常に特異的であることを示しています。⁹

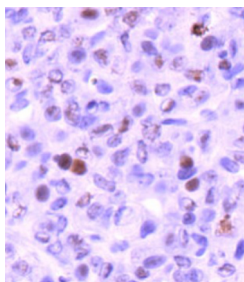


図4 MUM1の陽性像
犬の歯肉腫瘍。主に核が染色される。

孤立性骨形質細胞腫

骨に孤立性の病変を形成する形質細胞腫瘍があり、孤立性骨形質細胞腫 Solitary osseous plasmacytoma (SOP)と呼びます。SOPの大部分は数か月から数年かけて最終的にはMMに進行するといわれています。³ しかし、SOPは非常にまれな疾患であるため診断と治療に関する情報が限られており、MMへの進行を説明できる十分な文献はないとの指摘もあります。⁴ SOPは犬の四肢の骨、脊椎、上顎骨、下顎骨、頬骨弓、肋骨での発生が報告されています。^{3 4} 細胞診では、形質細胞と骨芽細胞で形態が類似するため区別が難しい場合があります。SOPは局所的な疾患であり、病変も小さい傾向にあるため長期間無症状である可能性があります。最終的には病的骨折を引き起こしたり、脊髄への圧迫病変を生じる可能性があります。⁵ Reisingらの研究(2021)では、放射線療法を完了したSOPの犬9症例における生存期間中央値は1,166日であり、犬のSOPは適切な療法により長期管理が可能であると報告しています。⁴

猫の骨髓腫関連疾患

髄内病変が形成される犬やヒトの骨髓腫とは異なり、猫の骨髓腫は髄外病変を形成することが多いという特徴があるため、猫の骨髓腫関連疾患Feline myeloma-related disorders (FMRD)としてまとめられています。FMRDは以下の7つの疾患を含んでいます。

- 1) 骨髓腫 Myeloma
- 2) 皮膚の髄外形質細胞腫 Cutaneous extramedullary plasmacytoma
- 3) 非皮膚の髄外形質細胞腫 Non-cutaneous extramedullary plasmacytoma
- 4) 孤立性骨形質細胞腫 Solitary plasmacytoma of bone
- 5) IgMマクログロブリン血症 Waldenstrom's(IgM) macroglobulinemia
- 6) 免疫グロブリン産生性リンパ腫 Immunoglobulin secreting lymphoma
- 7) 骨髓腫細胞性白血病 Myeloma cell leukemia

FMRDはまれな疾患であり、標準的な治療法は確立されていません。高分化な腫瘍の方がより一般的であり、生存期間中央値は高分化な腫瘍で254日であるのに対し、低分化な腫瘍では14日という報告があります。^{1 7} Cannonらの研究(2015)では、メルファランまたはシクロホスファミドで治療した猫の生存期間中央値はそれぞれ252日と394日で大差はなかったと報告しています。⁸

参考図書・文献

1. Tumors in Domestic Animals, 5e
2. Boostrom, B.O., Moore, A.S., DeRegis, C.J., Robot, C., Freeman, K., and Thamm, D.H. (2017) Canine cutaneous plasmacytosis: 21 cases (2005–2015). *J Vet Intern Med* 31:1074–1080.
3. Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology, 6e
4. Reising, A.J., Donnelly, L.L., Flesner, B.K., Maitz, C.A., and Bryan, J.N. (2021) Solitary osseous plasmacytomas in dogs: 13 cases (2004–2019). *Journal of Small Animal Practice* 62:1114–1121.
5. Surgical Pathology of Tumors of Domestic Animals, Volume 4
6. 小動物腫瘍科専門誌 VETERINARY ONCOLOGY No.24 (2019年10月号)
7. Mellor, P.J., Haugland, S., Smith, K.C., et al. (2008) Histopathologic, immunohistochemical, and cytologic analysis of feline myeloma - related disorders: further evidence for primary extramedullary development in the cat. *Vet Pathol* 45:159–173.
8. Cannon, C.M., Knudson, C., and Borgatti, A. (2015) Clinical signs, treatment, and outcome in cats with myeloma-related disorder receiving systemic therapy. *J Am Anim Hosp Assoc* 51:239–248.
9. Ramos-Vera, J.A., Miller, M.A., and Valli, V.E.O. (2007) Immunohistochemical detection of multiple myeloma 1/interferon regulatory factor 4 (MUM1/IRF-4) in canine plasmacytoma: comparison with CD79a and CD20. *Vet Pathol* 44:875–884.



過去のニュース



アンケート

ホームページにて過去のセルコバニュースを配信しています。【パスワード：SZ-news】
また、今後、取り上げてもらいたい病理トピックを募集しています。

(右側QRコードからメール送信をお願いいたします。ご応募お待ちしております。)