

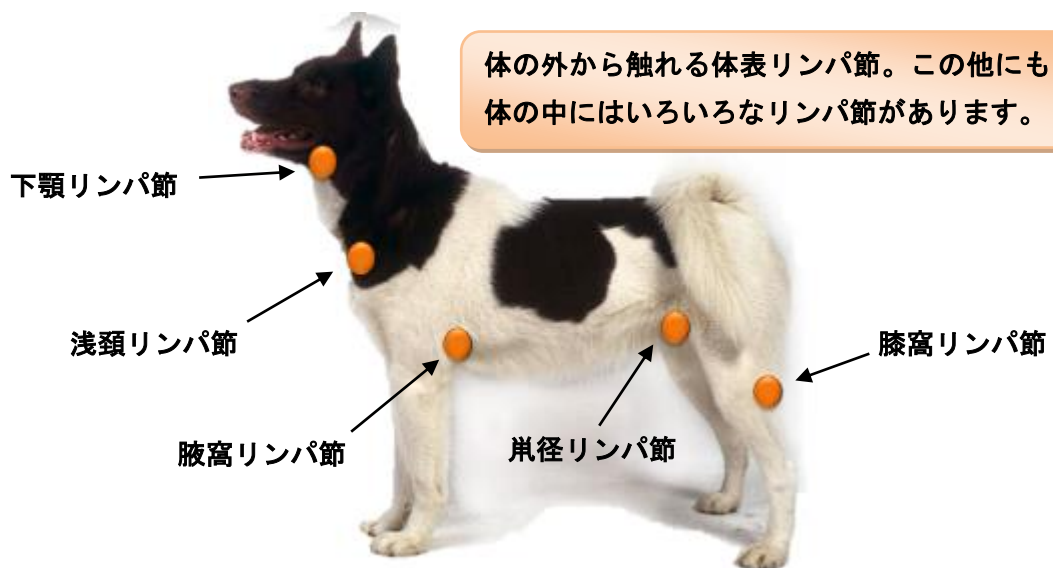
動物の腫瘍 インフォメーション・シート ②

犬と猫のリンパ腫

リンパ腫とは、リンパ球という体の中の免疫細胞が腫瘍化したものです。リンパ球はもともと体中を巡っている細胞ですので、リンパ腫は体の中のどこにでも発生しうる腫瘍です。また、一か所にリンパ腫が発生した場合でも、発見された時点では、全身性に細胞が回っている状態であることがほとんどです。そのため、外科手術などの局所療法の対象とはあまりならず、抗がん剤などの全身療法で治療される場合がほとんどです。ただし、同じリンパ腫でも、皮膚型、消化器型、多中心型など、多くの種類があり、それぞれによって治療法が異なります。このしおりは、大切な動物がリンパ腫と診断された飼い主様に、この病気を正しく理解して頂き、一番合った治療法を選択していただくためのものです。（文責：北海道大学動物医療センター腫瘍科 細谷 謙次）

1. リンパ球ってなに？リンパ節ってなに？

リンパ球とは、体を異物の侵入から守る免疫を担当している細胞の一種です。皮膚や消化管粘膜などの外界に触れる場所や、リンパ節というところに正常では存在します。リンパ球を警察官とすると、リンパ節は駐在所に相当します。体の一部に炎症や感染が生じると、免疫系が反応して病原体の侵入から体を防御しようとし、付近のリンパ節が腫れます。リンパ腫になると、リンパ球自体が腫瘍化し、無制限に増殖するため、体中のリンパ節が炎症に関係なく腫れたり、皮膚や腸にリンパ腫によって病変がでけたりします。



2. どんなリンパ腫があるのですか？

犬では、多中心型（体中のリンパ節が同時に腫れるタイプ）、皮膚型（皮膚に潰瘍やかゆみを伴う病変ができるタイプ）、消化器型（腸に腫瘤ができるタイプ）、前縦隔型（胸の中に塊ができるタイプ）などが多くみられます。猫では、消化器型と鼻腔型（鼻の中がリンパ腫の塊で埋め尽くされるタイプ）が多くみられます。また、この他にもいろいろなタイプがみられます。いずれのタイプも抗がん剤をつかった全身療法が主体となりますが、犬の多中心型が最も多く、また抗がん剤に対する反応も良好です。他のタイプのリンパ腫では抗がん剤に対する反応が多中心型に比べると良くありません。また、猫の鼻腔内リンパ腫は、例外的に全身療法中心ではなく、鼻腔に対する放射線治療を中心に治療します。



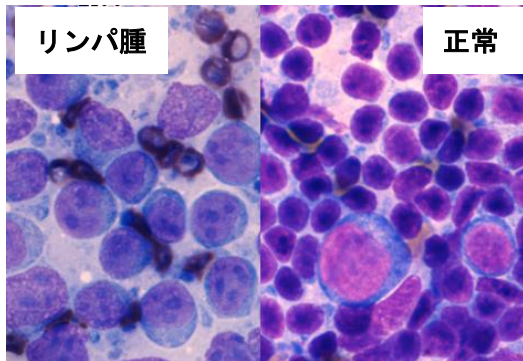
リンパ腫のタイプには様々なものがあります。左上は下顎リンパ節が腫れている多中心型の犬、右上は手術で摘出した消化器型リンパ腫、左下は皮膚型リンパ腫でかさぶたのように見える皮膚病変、右下は皮膚型リンパ腫が歯ぐきの粘膜に発生し、赤くなっている様子

3. リンパ腫かどうかは、どうやって診断するの？

リンパ節が腫れることは、リンパ腫でなくても、単純な細菌感染や炎症（たとえば、歯周病や皮膚炎など）でもよく見られます。これらの病気とリンパ腫とを区別するには、腫れて大きくなったリンパ節に細い注射針を刺し（針生検）、針の中に入って来るわずかな細胞を顕微鏡で観察する検査（細胞診といいます）を行います。この検査は、痛みもほとんどなく、簡単に麻酔なしで実施できます。また、結果がその場でわかるため、リンパ腫疑いの動物のほとんどは、来院当日に診断がつき、その日のうちに治療のご相談に入ることができます。

ただし、この細胞診検査でリンパ腫の診断がつかない複雑な症例では、組

織を一部切り取り（組織生検またはバイオプシーといいます）、得られた組織のかけらを病理検査センターで検査してもらう必要があります。また、最近では前述の針生検で採取したわずかな細胞を用いて、遺伝子検査でリンパ腫を診断する方法もあります。



←左側はリンパ腫の細胞、右側は正常なリンパ球です。正常なリンパ球は小型のものが多く、まれに大型が混じっているのに対し、リンパ腫の細胞は一様に大型の細胞です。

4. 治療しなければどうなるの？

リンパ腫は、悪性腫瘍です。特に多中心型では、リンパ節が腫大する以外には症状がでず、動物は元気なことも多くありますが、無治療で経過すると急速に進行し、全身の臓器に浸潤して、元気・食欲がなくなり、最終的には死に至ります。犬の多中心型リンパ腫を無治療で経過観察した場合の生存期間は約1ヶ月が平均的といわれています。他の部位のリンパ腫では、病変の場所によって症状が異なり、たとえば皮膚型リンパ腫では皮膚の病変が全身に広がり、重度の痒み・痛み・潰瘍を起こすことが多くあります（皮膚型のリンパ腫は発症から数か月はリンパ腫と診断がつかないまま、ゆっくりと進行することもあります）。消化器型リンパ腫では、食欲の廃絶、嘔吐、下痢などの症状が急速に悪化します。早めに診断を確定し、治療を開始することが重要です。

5. 初診時にはどんな検査をするの？

- ・ **細胞診**：リンパ腫と確定診断するための検査です。麻酔は使いません。
- ・ **胸部と腹部の画像検査**：レントゲン検査や超音波検査で、胸やお腹の中にリンパ腫が及んでいるかを確認します。麻酔は使いません。治療のために必須の検査ではありませんが、治療反応を予測するのに役立ったり、治療開始前に隠れた他の病気が見つかることもあるため、治療前に行っておくことをお勧めします。
- ・ **遺伝子検査**：細胞診の検査材料の一部を使って行う遺伝子検査です。リンパ腫かどうかのより詳しい判定や、リンパ腫の細胞のタイプ（B細胞型とT細胞型）を判定するのに用います。
- ・ **血液検査**：リンパ腫の多くは抗がん剤で治療するため、治療に際して骨髄および肝臓や腎臓といった薬を代謝する臓器の機能を把握するのに用います。

6. どんな治療法があるの？

治療法は、リンパ腫の種類によって異なります。ここでは、最も多い多中心型のリンパ腫について説明します。多中心型のリンパ腫では、全身性の抗がん剤で治療していきませんが、使用する薬の種類や投与頻度により、いろいろなやり方（プロトコール）があります。

リンパ腫の治療に用いる抗がん剤には以下のものがあります。

• プレドニゾン（ステロイドホルモン）

抗がん剤ではなく免疫を抑えたり炎症を鎮める薬剤ですが、リンパ腫の細胞は本薬剤に反応するため、リンパ腫の治療においては抗がん剤として用いられます。ただし、効果はあまり長続きしませんので、通常は治療の初期にのみ用いられます。

• L-アスパラギナーゼ（ロイナーゼ）

リンパ腫の細胞が必要とする栄養素を分解する酵素薬です。リンパ腫以外の細胞には無毒ですので、他の抗がん剤で見られるような副作用が起きません。ただし、効果はあまり長続きしませんので、通常は治療の初期など、リンパ腫で弱った体力を回復させる時期にのみ用いられます。

• ドキソルビシン

リンパ腫に対して最も強力な抗がん剤です。副作用の頻度は高くありませんが、嘔吐や下痢および白血球減少が起きます。注射薬であり、投与には1時間程度かかります。

• ビンクリスチン

リンパ腫に対して、中等度の効果がある注射の抗がん剤です。

• サイクロフォスファミド（エンドキサン）

リンパ腫に対して、弱い効果のある抗がん剤です。注射と錠剤の両方があるため、通院が大変な患者様には内服で処方することも可能です。

この他にも、さまざまな薬がリンパ腫に対して効果があり、2つ以上の薬剤を組み合わせることによって、いろいろな角度からリンパ腫を攻撃し、治療効果を高めます。この薬剤の組み合わせや投与順のことを**プロトコール**とよびます。以下に、当センターでよく使用するプロトコールとその特徴を解説します。上から順にリンパ腫に対する効果の低いプロトコールから高いプロトコールの順に並んでいます。

● COPプロトコール

抗がん剤の副作用に弱い個体のための、**通常よりも弱めで短め**のプロトコールです。比較的弱めの抗がん剤のみを用いて、1週間に1回、8週間連続で治療します。8週間が終わった後は、維持療法として、2週に1回の治療を継

続します。治療に用いる薬剤は、毎回同じものを用いますので、毎回の副作用をみながら、強い副作用が出ないように薬剤の量を調節しながら治療ができます。副作用が出にくい一方で、**治療効果も一般的なプロトコールとくらべ弱く**なります。治療にかかる費用は後述するUWプロトコールの約1/2程度ですが、維持療法の継続が必要で、再燃した場合は再治療も必要となるため、最終的にはUWプロトコールと同程度の治療費が必要です。

● ACプロトコール

通院頻度を極力おさえるため、弱めの抗がん剤を省き、強力な抗がん剤と自宅で内服可能な抗がん剤のみを組み合わせ、3週間に1回の通院で済むようにしたプロトコールです。上記のCOPプロトコールほどは治療効果の減弱はありませんが、標準的なプロトコールと比べると**治療効果はやや劣り**ます。具体的には、3週間に1回、強めの注射薬（ドキシソルピシン）を病院で投与し、お帰りの際にその後ご自宅で内服させていただく経口薬（エンドキサン）を処方します。治療にかかる費用は後述するUWプロトコールの約1/3~1/2程度ですが、再燃した場合は再治療も必要となるため、最終的にはUWプロトコールと同程度の治療費が必要です。

● ウィスコンシン大学 (UW) プロトコール

リンパ腫に対する現在最も**標準的**とされるプロトコールです。複数の抗がん剤を組み合わせ、初めの2ヶ月は毎週、その後の4ヶ月は2週に1回の治療を行います。全部で6か月間の治療期間となり、その後はリンパ腫の再燃がみられるまで無治療で経過観察となります。通常は治療終了後3~4ヶ月で再燃がみられ、治療が再開されます。多中心型リンパ腫では、**1年生存率50%、2年生存率20%、3年生存率10%弱**という成績があがっています。治療にかかる費用は30kg程度の大型犬で6か月で約30~40万円です。

● 北海道大学 (HU-HDC) プロトコール

当センターで最もよく用いられるプロトコールです。上記のUWプロトコールと同様の治療を、3ヶ月半の週一回治療で**短期集中的**に実施し、その後1週間の入院管理による強めの治療を1回だけ行い、その後は再燃まで無治療で経過観察します。再燃がみられた場合にはUWプロトコールで再治療します。他の治療法と比較して、再燃までの無治療観察期間が長く、再治療になった際にも良好な反応が得られるのが特徴です。現在**1年生存率68%、2年生存率33%、3年生存率33%**という成績があがっています。治療にかかる費用は、UWプロトコールの約1/3~1/2程度です。

7. リンパ腫治療の流れ

リンパ腫の治療には、「導入」、「維持」、「再導入」、「レスキュー」といった時期があります。

① 導入

診断後最初に用いるのが前項で説明した「導入」プロトコルです。導入プロトコルの奏効率は90%以上で、この時期には、腫大したリンパ節がみるみる縮小し、一見すると根治したかにみえます。この状態を「寛解」とよびますが、寛解は根治とは異なり、目に見えないレベルで腫瘍細胞の生き残りがいます。治療のゴールは、この生き残りを以下に少なくして、リンパ腫の再燃を抑えるかですので、寛解状態でも治療は続けます。

② 維持

「導入」プロトコルを終えたら、「維持」期間に入ります。維持期間では、通常は無治療で1ヶ月に1回の定期健診をし、リンパ節が腫れてこないかどうかをチェックします。

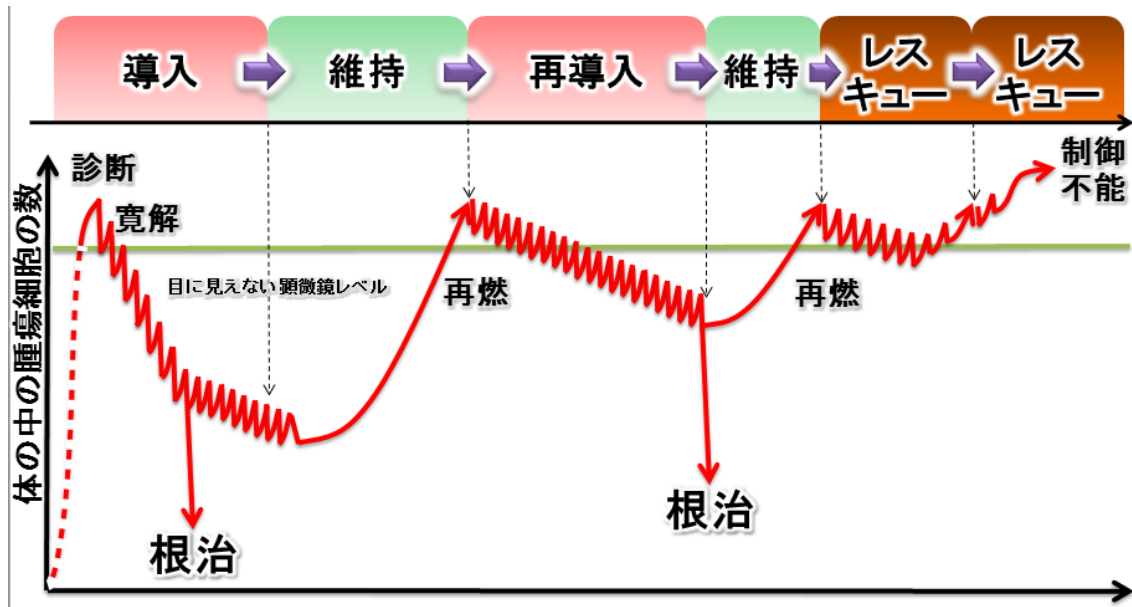
③ 再導入

リンパ腫の再燃がみられたら、再度導入プロトコルを実施します。1度目の導入プロトコルと同一のもので良いですし、2回目は違うプロトコルを選択しても構いません。再導入での奏効率は約80~90%と高いのですが、通常この再導入で維持できる期間は、1回目の維持期間よりも短くなります（例外はHU-HDCプロトコルで治療した場合、2回目の治療効果が高く、再導入後の維持期間が長くなる場合があります）。

④ レスキュー

再燃を繰り返し、導入プロトコルの薬剤たち（第1選択薬）が効かなくなってしまった場合、導入プロトコルでは用いていない薬剤（第2選択薬）を用いた治療を行い、これを「レスキュープロトコル」とよびます。レスキュープロトコルの奏効率は約60%、効果の持続期間は平均して約2ヶ月ですが、どの程度の効果が出るかは症例によってさまざまです。

リンパ腫治療の全体の流れのイメージ。赤線は腫瘍細胞の数を表しています。緑のラインは、肉眼的にリンパ腫の病変が触知できる限界ラインです。治療により一旦緑のラインよりも少なくなり、治ったかに見える状態でも、リンパ腫の細胞は生き残っており、弱い治療ではこれが再燃のもととなります。治療のカギは、いかにしてこの生き残りの細胞数をゼロにするかです。



8. リンパ腫の予後因子

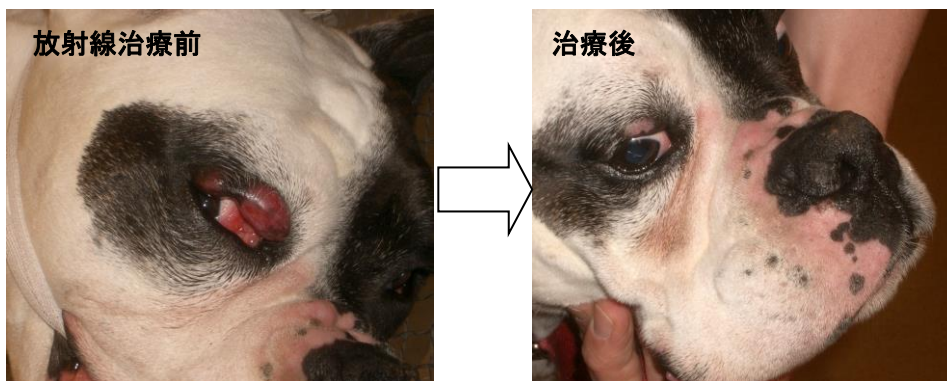
リンパ腫の中にも、非常に長生きする症例とそうではない症例とがいます。個々の症例において、治療に対する反応を予測するファクターを「予後因子」とよびます。リンパ腫の予後因子として知られているものには、以下の3つがあります。

- **臨床症状の有無**：リンパ腫にかかった犬の多くは元気ですが、診断時に嘔吐や下痢、元気の消失といった臨床症状を出している場合は、そうでない場合と比べて長期生存できる可能性が低くなります。
- **進行度合い**：リンパ腫の進行度は、初期のステージ1や2（単一もしくは同領域のリンパ節の腫大のみ）から平均的なステージ3と4（全身的なリンパ節の腫大±肝臓・脾臓への浸潤）と、さらに進行したステージ5（骨髄やその他の臓器の浸潤）までに分けられます。診断時にステージ5まで進行している症例では、長期生存できる可能性が低くなります。
- **細胞のタイプ**：リンパ腫には、大きく分けてB細胞型とT細胞型があります。これらは遺伝子検査や病理検査で識別できます。T細胞型の方がB細胞型よりも長期生存できる可能性が低くなります。

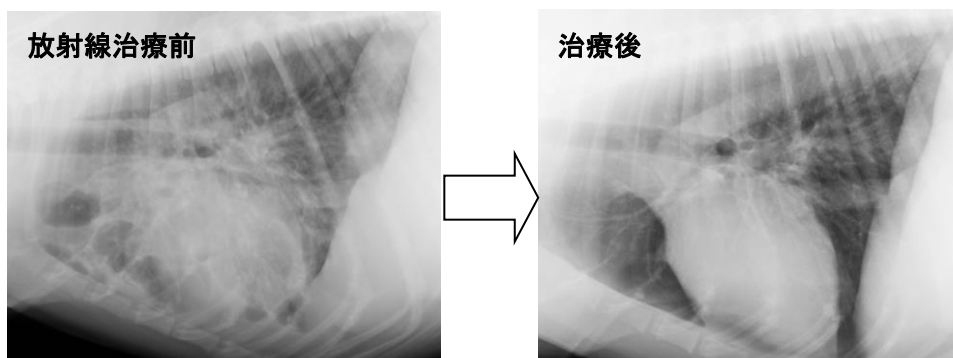
9. 多中心型以外のリンパ腫の治療法

ほとんどのリンパ腫では、多中心型と同様の治療になりますが、リンパ腫が1か所にとどまっているタイプでは、腫瘍の病変を外科的に切除した後に全身の抗がん治療を行う場合があります。例えば、腸のリンパ腫（消化器型リンパ腫）の場合で、腸の1か所のみでリンパ腫ができている場合には、抗がん剤治療前に、手術で病変部分を切除した方が、早期の食欲や元気の回復が見込め、有利です。また、猫の鼻腔内リンパ腫など、手術では難しい部位のリンパ腫では、手術の代わりに放射線治療によって局所の病変を治療します。猫の鼻腔内リンパ腫では、放射線治療のみで完治するケースもあり、全身的な抗がん剤治療は、推奨はされますが必須ではありません。

また、全身性に広がっているリンパ腫でも、その中の一部の病変が生活上著しい問題となっている場合には、その部分だけに放射線治療を実施することもあります。例えば、まぶたや顔面の病変、肺の病変、脳や脊髄を圧迫している病変、お腹の中の臓器の病変などです。



全身のリンパ腫の一部として、まぶたに病変ができて目を痛がっていた症例



肺がリンパ腫に侵され、呼吸が苦しかった症例の胸部レントゲン像