

犬における IDEXX Cancer Dx によるリンパ腫の検出性能と表現型判定性能

Dana Connell, DVM, MPH, MS, DACVIM (Oncology); Corie Drake, MSc, MBA; Helen Michael DVM, PhD, DACVP;
Amanda Nascimento, DVM, MSc, PhD, ABVT; Sarai H. Stuart, PhD; Helen Lyons, PhD

はじめに

リンパ腫は犬において最も一般的ながんの一つであり、犬のがんの最大24%、造血器腫瘍の83%を占めます¹。推定年間発症率は全年齢の犬で10万頭あたり約160頭です¹。リンパ腫は中高齢犬に多く、初回診断時の年齢中央値は8.8歳です²。ブルマスティフ、ボクサー、バーニーズ・マウンテン・ドッグなどでは、発症リスクが高く、若齢での発症傾向が報告されています²。リンパ腫の犬の多くは最終的に死に至り、治療に至る犬の割合は5%未満です^{1,3}。治療の主体は化学療法であり、多剤併用療法や単剤療法を含む様々なプロトコルにより、犬の80–90%で寛解が誘導可能です^{4,5}。無治療における犬の生存期間中央値は、4–8週間ですが、化学療法によって生存期間が6–12カ月に延長され、2年生存率は20%です⁶。犬の生存期間に影響を与える最も重要な予後指標は表現型です。高悪性度のB細胞リンパ腫の生存期間中央値は、進行性T細胞リンパ腫の約2倍です⁶。

最も一般的な病態は多中心型リンパ腫 (83%) であり、皮膚型リンパ腫 (12%) やその他の節外型リンパ腫 (5%) は比較的少数です⁷。細胞診は感度 (92.6%)、特異度 (89.4%) ともに高い、一般的な診断法です¹⁰。予後と治療方針の決定には、確定診断に至らない細胞診結果の組織学的確認または抗原受容体再構成 (PARR) のPCR検査、組織学および免疫組織化学検査によるサブタイプの同定、あるいはPARRやフローサイトメトリーによる表現型解析が有用です^{1,8–11}。2件の研究では、検査センターに提出されたリンパ節穿刺液の約25%が診断不能であり、診断と治療の遅延を招きました^{12,13}。そのため、正確な結果を得るためには、時に複数の検査方法を組み合わせる必要があります。

IDEXX Cancer Dx™ は、複数の検査方法を用いて、犬の血中に循環するリンパ腫のバイオマーカーを高感度かつ特異的に検出します。IDEXX Cancer Dx は、血液検体を用いたリンパ腫の検出、臨床判断や飼い主様への予後・治療の説明に繋がる表現型情報を提供することで、現行の診断プロセスが抱える多くの課題を克服します。本検査は、リンパ腫疑い犬の他に、がんの発症リスクが高い見かけ上は健康な犬 (7歳以上の高齢犬、ならびに4歳以上のリスク犬種に分類される犬) に対して、健康診断の一環として実施する検査です。

リンパ腫の発症リスクが高い犬種

リンパ腫を含むすべてのがんの発症リスクが高い

- + ゴールデン・レトリバー¹⁴
- + フレンチ・ブルドッグ²
- + ビーグル¹⁵
- + ボクサー¹⁵

- + ミニチュア・シュナウザー¹⁵
- + バーニーズ・マウンテン・ドッグ¹⁶
- + フラットコーテッド・レトリバー¹⁶
- + スコティッシュ・テリア¹⁶
- + ブルマスティフ¹⁶
- リンパ腫のリスクが高い
- + ラブラドル・レトリバー¹⁷
- + ロットワイラー¹⁸
- + ドーベルマン¹⁹
- + イングリッシュ・ブルドッグ¹

方法および対象集団

リンパ腫が確定している犬、リンパ腫以外の疾患の犬、および健康な犬を IDEXX Cancer Dx を用いて評価するために、2グループの民間専門病院グループと1施設の大学から検体を収集しました。リンパ腫の確定診断には、免疫組織化学染色による組織学的診断、または免疫細胞化学染色、PARR、もしくはフローサイトメトリーによる細胞診のいずれかによって確認されたものと定義しました。検体採取から1ヵ月以内に化学療法、ステロイド、または免疫抑制剤の投与を受けた犬は、感度および特異度の解析から除外しました。感度・特異度の解析には、リンパ腫の診断が確定している未治療犬105頭、その他の活動性疾患を有する犬73頭、および見かけ上健康な犬156頭を供試しました。その他の活動性疾患には、リンパ腫以外の腫瘍と診断された犬61頭と炎症性疾患を有する犬12頭が含まれます。見かけ上健康な犬では、身体診察上の異常やCBC・網羅的な血液化学検査で特筆すべき所見は認められませんでした。B細胞とT細胞の鑑別に関する解析には、IDEXX Cancer Dx™ による表現型解析結果を有する感度・特異度の解析対象犬83頭に加え、IDEXX Cancer Dx の結果を有し、リンパ腫の治療中または治療歴不明の犬24頭が追加され、合計107頭を供試しました。

採取した検体は、測定法ごとに複数の試薬ロットを用い、1回ずつ測定しました。各試薬ロットの組み合わせごとに結果を解析したため、患者ごとに4つの結果が得られました。リンパ腫の検出における測定法の感度、特異度および予測値は、ロジスティック回帰により推定しました²⁰。関連するモデル係数の標準誤差を用いて、各統計量の95%信頼区間を算出しました。表現型の特定に関する感度・特異度は、B細胞とT細胞が相互排他的でないため、別々のモデルを用いたロジスティック回帰分析によっても算出しました。95%信頼区間は、ブートストラップ法 (n = 1,000) にて算出しました。

干渉物質が検査性能に及ぼす影響は、様々な濃度の干渉物質を含む検体間の測定濃度の分布を比較しました。本評価には、IDEXX Cancer Dx の検査結果と干渉物質の結果が揃っている犬10,514頭の臨床検体を用いました。比較群として、溶血について N、1+、2+、3-4+、乳びおよびビリルビンについて N、1+、2-4+、総ビリルビンについて <0.1、0.1、0.2、>0.2 と定義しました。各干渉物質について、各群を最低値群 (N または <0.1) と比較し、IDEXX Cancer Dx が検査の臨界閾値を超えた割合を比較しました。この統計量の95%信頼区間は、ブートストラップ法 (n = 1,000) により算出されました。

リンパ腫に対する感度と特異度

種類	多中心型	98 (93.3%; 高悪性度 94 例, 低悪性度 4 例)
	皮膚/粘膜皮膚型	3 (2.9%)
	縦隔型	3 (2.9%)
	その他の節外型	1 (0.9%)
表現型	B細胞	77 (73.3%)
	T細胞	28 (26.7%)
ステージ	I	2 (3.6%)
	II	1 (1.8%)
	III	40 (71.4%)
	IV	9 (16.1%)
	V	4 (7.1%)
表現型の解析法	PARR	25
	フローサイトメトリー	45
	不明	28
	免疫細胞化学	5
	免疫組織化学	2

表1. 感度・特異度の解析に供試した105頭のリンパ腫犬の内訳。

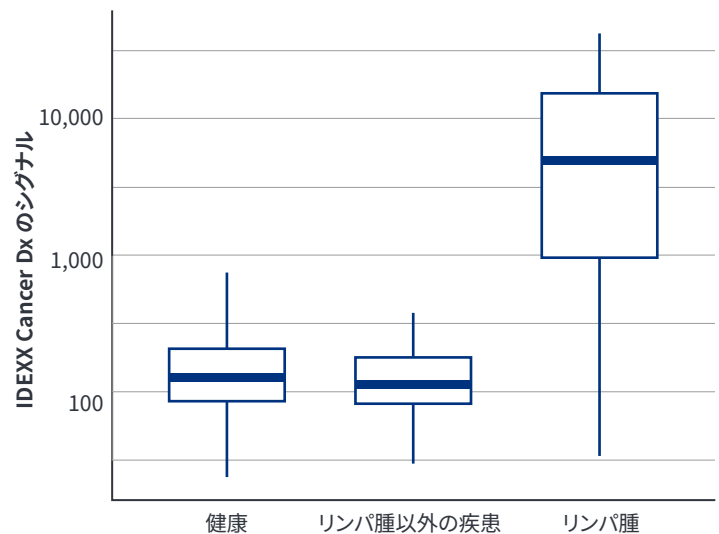


図1. IDEXX Cancer Dx は、特異度 98.9% (95% CI: 96.2%, 99.7%) で、リンパ腫症例の 79.3% (95% CI: 70.5%, 86.0%) を検出しました。

B細胞リンパ腫とT細胞リンパ腫の鑑別

IDEXX Cancer Dx はリンパ腫を示唆する結果のうち、56%で表現型を特定できました。既知のB細胞リンパ腫では、65.5% (95% CI: 54.7-74.8%) で表現型が特定され、特異度は91.3% (95% CI: 71.1-97.8%) でした。既知のT細胞リンパ腫では、8.7% (95% CI: 2.2-28.9%) で表現型が特定され、特異度は98.8% (95% CI: 92.0-99.8%) でした。

表現型(フローサイトメトリー、ICC、PARR、IHCによる)	IDEXX Cancer Dx B細胞	IDEXX Cancer Dx T細胞	IDEXX Cancer Dx 判定不能
B細胞	55	1	28
T細胞	2	2	19

表2. IDEXX Cancer Dx による表現型と従来法による表現型の結果。

内因性の干渉物質

軽度～中等度の乳び、黄疸、溶血は、リンパ腫の検出に有意な影響を及ぼしませんでした。干渉物質に起因すると考えられるバイオマーカー分布の変化は、臨床的に重要な判定閾値を大きく下回っていました。

考察

IDEXX Cancer Dx は、リンパ腫の診断における現在の課題を克服する、感度・特異度の高いリンパ腫の検査です。IDEXX Cancer Dx において、リンパ腫陽性の結果が得られることにより、臨床的にリンパ腫が疑われる犬に対して治療を開始するために必要な十分な確信が得られます。予備データでは、同じリンパ系細胞起源のリンパ増殖性腫瘍（急性・慢性白血病や骨髄腫関連疾患など）でも、IDEXX CancerDx™ がリンパ腫陽性の結果を示す可能性が示唆されています。臨床像がリンパ腫と一致せず、別のリンパ増殖性腫瘍が疑われる場合には、臨床情報および場合によっては追加検査の結果を踏まえて総合的に判断する必要があります。例えば、他のがん罹患していた症例

では、IDEXX Cancer Dx の結果はリンパ腫陽性でした。1例目は、原発病変の組織学的検査所見と約1年後のリンパ節の細胞診の結果から、転移性肥満細胞腫と診断されました。現在、血液でのPARR検査などの追加検査を実施中であり、クローン性B細胞集団の存在が確認されています。2例目は、組織所見から脾臓の肉腫疑いと診断されました。組織学的検査を含めた追加検査を実施中であり、髄外性形質細胞腫が疑われています。

健康な犬において、IDEXX Cancer Dx でリンパ腫のシグナルが検出されることは稀であり、1年間にリンパ腫と診断される健康犬は1,000頭中1頭未満と推定されます。がんの発症リスクが高い個体で、リンパ腫陽性の検査結果が得られた場合、がんの早期発見を示唆する可能性があります。健康犬におけるリンパ腫の罹患率は著しく低いため、特異度が非常に高い検査であっても、健康個体を対象としたスクリーニング検査では偽陽性を生じる可能性があります。健康犬のリンパ腫を早期に診断するためには、慎重な身体診察とモニタリング計画が推奨されます。

IDEXX Cancer Dx は、リンパ腫を検出するとともに表現型の解析まで実施する侵襲性の低い、血液による検査です。B細胞リンパ腫の犬の66%で、表現型が特定できました。リンパ腫の生物学的差異、解剖学的部位、および腫瘍のサブタイプは、リンパ腫の発生頻度と表現型の両方に影響を及ぼす可能性があります。現在の他のリンパ腫検査と同様に、IDEXX Cancer Dx の結果がリンパ腫と一致しなくても、リンパ腫を強く疑う場合は、確定診断のために細胞診や組織病理検査などの追加検査が推奨されます。

結論

IDEXX Cancer Dx™ は、リンパ腫疑いの犬や、年齢や品種からがんの発症リスクが高い犬において、一般的に採取される検体を用いて、リンパ腫を早期に発見するための迅速かつ信頼性の高い結果を提供します。さらに、追加費用なしに高精度の表現型検査ができるため、治療方針や予後情報の提供が可能です。

引用文献

- Vail DM, Pinkerton M, Young KM.Hematopoietic tumors.In:Vail DM, Thamm DH, Liptak JM.*Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*.6th ed. Saunders; 2020:688–772.Accessed October 6, 2025. www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323594967000335/pdf?
- Rafalko JM, Kruglyak KM, McCleary-Wheeler AL, et al.Age at cancer diagnosis by breed, weight, sex, and cancer type in a cohort of more than 3,000 dogs:Determining the optimal age to initiate cancer screening in canine patients. *PLoS One*.2023;18(2):e0280795. doi:10.1371/journal.pone.0280795
- Wolf-Ringwall A, Lopez L, Elmslie R, et al.Pro prospective evaluation of flow cytometric characteristics, histopathologic diagnosis and clinical outcome in dogs with naive B-cell lymphoma treated with a 19-week CHOP protocol. *Vet Comp Oncol*.2020;18(3):342–352. doi:10.1111/vco.12553
- Hosoya K, Kisseberth WC, Lord LK, et al.Comparison of COAP and UW-19 protocols for dogs with multicentric lymphoma. *J Vet Intern Med*.2007;21(6):1355–1363. doi:10.1111/j.1939-1676.2007.tb01959.x
- MacDonald VS, Thamm DH, Kurzman ID, Turek MM, Vail DM.Does l-asparaginase influence efficacy or toxicity when added to a standard CHOP protocol for dogs with lymphoma? *J Vet Intern Med*.2005;19(5):732–736. doi:10.1111/j.1939-1676.2005.tb02753.x
- Bailey DB.Hematopoietic tumors.In:Ettinger SJ, Feldman EC, Cote E, eds.*Ettinger's Textbook of Veterinary Internal Medicine*.9th ed. Elsevier; 2024:2240–2254.
- Ponce F, Marchal T, Magnol JP, et al.A morphological study of 608 cases of canine malignant lymphoma in France with a focus on comparative similarities between canine and human lymphoma morphology. *Vet Pathol*.2010;47(3):414–433. doi:10.1177/0300985810363902
- Thalheim L, Williams LE, Borst LB, Fogle JE, Suter SE.Lymphoma immunophenotype of dogs determined by immunohistochemistry, flow cytometry, and polymerase chain reaction for antigen receptor rearrangements. *J Vet Intern Med*.2013;27(6):1509–1516. doi:10.1111/jvim.12185
- Riondato F, Comazzi S. Flow cytometry in the diagnosis of canine B-cell lymphoma. *Front Vet Sci*.2021;8:600986. doi:10.3389/fvets.2021.600986
- Martini V, Marano G, Aresu L, et al.Performance of lymph node cytopathology in diagnosis and characterization of lymphoma in dogs. *J Vet Intern Med*.2022;36(1):204–214. doi:10.1111/jvim.16326
- Avery A. Molecular diagnostics of hematologic malignancies. *Top Companion Anim Med*.2009;24(3):144–150. doi:10.1053/j.tcam.2009.03.005
- Amores-Fuster I, Cripps P, Graham P, Marrington AM, Blackwood L. The diagnostic utility of lymph node cytology samples in dogs and cats. *J Small Anim Pract*.2015;56(2):125–129. doi:10.1111/jsap.12303
- Fournier Q, Cazzini P, Bavyar S, Pecceu E, Bailber C, Elders R. Investigation of the utility of lymph node fine-needle aspiration cytology for the staging of malignant solid tumors in dogs. *Vet Clin Pathol*.2018;47(3):489–500. doi:10.1111/vcp.12636
- Nelson B, Faquin W. Retrieving new clues about a dog breed's "insane" cancer risk. *Cancer Cytopathol*.2024;132(9):541–542. doi:10.1002/cncy.22899
- Aupperle-Lellbach H, Grassinger JM, Floren A, et al.Tumour incidence in dogs in Germany: a retrospective analysis of 109,616 histopathological diagnoses (2014–2019). *J Comp Pathol*.2022;198:33–55. doi:10.1016/j.jcpa.2022.07.009
- Nunney L. The effect of body size and inbreeding on cancer mortality in breeds of the domestic dog: a test of the multi-stage model of carcinogenesis. *R Soc Open Sci*.2024;11(1):231356. doi:10.1098/rsos.231356
- Bennett PF, Taylor R, Williamson P. Demographic risk factors for lymphoma in Australian dogs:6201 cases. *J Vet Intern Med*.2018;32(6):2054–2060. doi:10.1111/jvim.15306
- Dobson JM.Breed-predispositions to cancer in pedigree dogs. *ISRN Vet Sci*.2013;2013:941275. doi:10.1155/2013/941275
- Comazzi S, Marelli S, Cozzi M, et al.Breed-associated risks for developing canine lymphoma differ among countries: an European canine lymphoma network study. *BMC Vet Res*.2018;14(1):232. doi:10.1186/s12917-018-1557-2
- Coughlin SS, Trock B, Criqui MH, Pickle LW, Browner D, Tefft MC.The logistic modeling of sensitivity, specificity, and predictive value of a diagnostic test. *J Clin Epidemiol*.1992;45(1):1–7. doi:10.1016/0895-4356(92)90180-u

謝辞

本研究では、Ethos Veterinary Health、MedVet、およびグエルフ大学オンタリオ獣医学部から貴重な検体をご提供をいただきました。本研究の成功に不可欠なご支援とご協力を賜り心より御礼申し上げます。