

TOPICS : 慢性腸症と消化管T細胞性リンパ腫

■ はじめに

動物病院の先生方は日々の診療で「下痢」や「嘔吐」などの消化器症状に出会うことが非常に多いかと思いますが、その際に有効な検査として内視鏡検査があります。開腹を行わずに消化管粘膜の精査ができることから侵襲性が低く、近年、多くの病院で普及している検査かと思えます。内視鏡検査は消化管異物の確認や除去に利用されるほか、内視鏡検査によって採取した消化管粘膜を病理検査を供することで炎症や腫瘍性疾患の有無を調べることができます。

内視鏡検査による組織生検が有効な消化器疾患として、慢性腸症（慢性腸炎）と消化管T細胞性リンパ腫が挙げられます。この二つの疾患は病理発生に密接な関係があると考えられており、臨床症状に加えて血液検査や画像検査の結果も類似しているため、正確な診断には内視鏡生検で採取した組織による形態評価が必須となります。しかし、実際には組織学的にも両者は類似した所見を示す場合も多く、病理医も鑑別に迷う場合が少なくありません。今回のセルコバニュースでは、犬における上記2つの疾患に注目して、現時点で考えられている病理発生について簡単にご紹介するとともに、実際にどのような組織所見に着目して診断を行っているかご説明します。また、病理診断医が日々の診断で苦心している点についてお伝えできればと思います。



高橋 圭
DVM, PhD, DJCVP

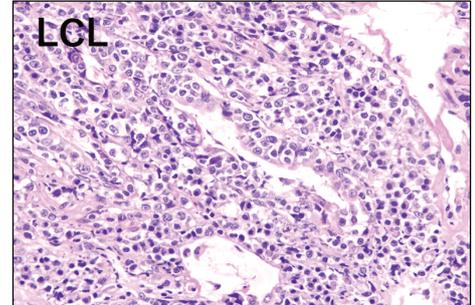
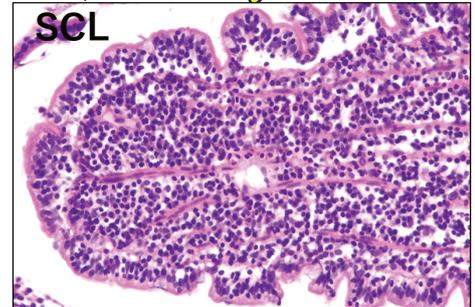
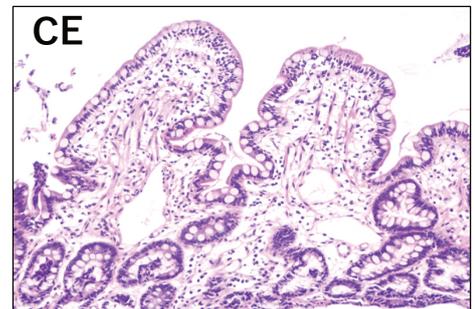
■ 犬の慢性腸症と消化管T細胞性リンパ腫の病理発生

慢性腸症（CE）は临床上は「下痢や嘔吐などの消化器症状が3週間以上継続している状態」として定義され、その中にはさまざまな疾患が含まれますが、いずれも組織学的にはリンパ球、形質細胞を主体とした炎症細胞の浸潤（＝慢性炎症）が特徴で、中心リンパ管の拡張や粘膜水腫なども伴います。また、粘膜上皮内へのリンパ球浸潤（上皮内リンパ球）をしばしば認めます。

犬の腸管T細胞性リンパ腫（ITCL）は、増殖するリンパ球の大きさから小細胞性リンパ腫（SCL）、大細胞性リンパ腫（LCL）に大別されます。SCLは比較的は緩徐な経過をとる一方で、LCLは貫壁性増殖に進行し、予後不良な場合が多いです。SCLでは粘膜固有層において小型の腫瘍性リンパ球がびまん性に増殖し、同リンパ球は上皮内への浸潤を認めます。LCLでは中型～大型の腫瘍性リンパ球の増殖を認め、絨毛の萎縮、びらんを伴います。ヒトのITCLは腸症関連T細胞性リンパ腫（EATL）と単形性上皮向性腸管T細胞性リンパ腫（MEITL）に分類されます。EATLはセリアック病という小麦のグルテンに対する免疫反応を起点とする腸疾患との関連が示されており、その病態は犬のITCLと非常に類似しています。そのため、犬はEATLのモデル動物としての可能性が注目されており、日本でも犬のCEとITCLに注目した研究が進められています。

近年の研究結果では、犬ではCEとITCLの病理発生に密接な関係があることが分かってきました（Kojima, et al., 2022）。現在有力とされる説では、上皮内リンパ球が抗原刺激による炎症反応により増加し、継続的な炎症によってこれらのリンパ球に遺伝子変異が生じることで腫瘍性リンパ球に変化し、小細胞性リンパ腫（SCL）が発生すると考えられています。SCLがさらに進行すると、さらなる遺伝子変異が発生し、大細胞性リンパ腫（LCL）に進行すると考えられています。

ITCLの原因ははっきりとはわかっていませんが、過去の研究では複数の犬種、特に柴犬でITCLの発症リスクが示唆されています（Matsumoto, et al., 2018）。また、柴犬はCEに関する研究でも他の犬種に比較して予後が悪いことが示されており（Ohmi, et al., 2011）、高いリスクを持つ犬種であることがわかります。筆者も内視鏡検査でSCLと診断した柴犬の症例が数ヶ月後に貫壁性のLCLに進行した事例を過去に何度か経験しているため、特に柴犬に関しては早期の検査実施が重要であり、診断後もその結果にとらわれずに慎重な対応が必要と考えられます。



■ 犬の慢性腸炎と小細胞性リンパ腫の鑑別

冒頭でも触れた通り、慢性腸症（CE）と消化管T細胞性リンパ腫の診断には内視鏡生検組織による病理検査が有効です。両者の鑑別についての論文も報告されており（Carrasco V, et al., 2014）、粘膜固有層における小型リンパ球（≒腫瘍性リンパ球）の数の増加や上皮内リンパ球に注目して観察しますが、**CEと小細胞性リンパ腫（SCL）とは前章で解説したように病理発生的に連続した病変であると考えられており、両者の詳細な鑑別に苦慮する場合も少なくありません。**以下でCEとSCL、そしてその中間の組織像をお示しします。

組織学的特徴

低倍率

高倍率

慢性腸炎

- ・リンパ球、形質細胞浸潤
- ・上皮内リンパ球は稀～散見
- ・水腫、リンパ管拡張を伴う

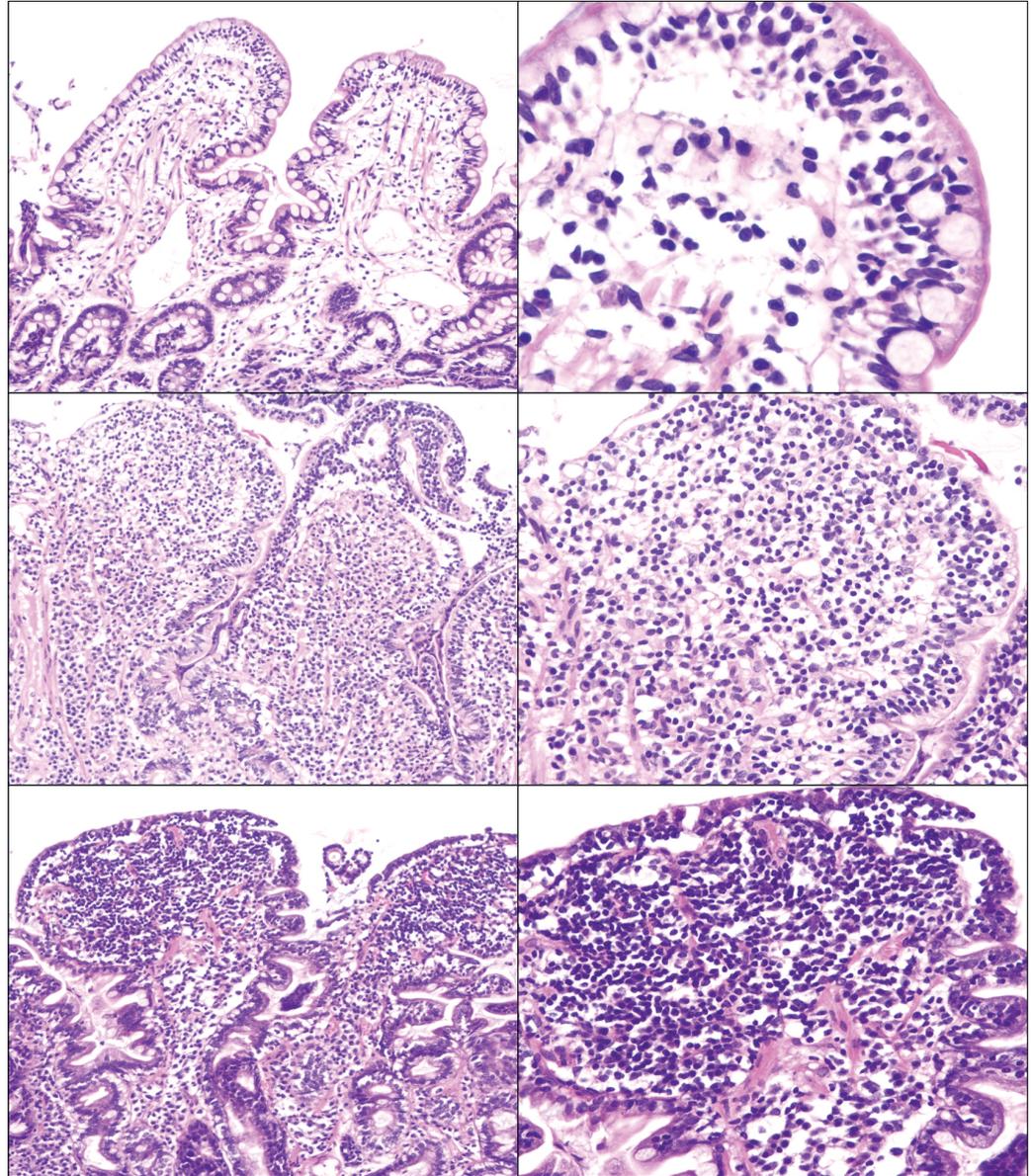
中間像

- ・粘膜固有層における小型リンパ球の増加（形質細胞も認める）
- ・上皮内リンパ球をやや多く認め、集簇巣もみられるが、粘膜上皮の一部、あるいは絨毛の一部に限局

⇒ **リンパ腫（SCL）を疑う**

リンパ腫（SCL）

- ・粘膜固有層における小型リンパ球の増殖（形質細胞より数が多い）
- ・リンパ球の粘膜上皮内へのびまん性浸潤
- ・絨毛萎縮、びらん等も認められる



上の図で示したように、**CEとSCL中間の組織像を示す際、その鑑別は困難**であり、その場合は確定診断を行わず、「リンパ腫（小細胞性）を疑う」などの表現にとどめる場合があります。組織学的な検索ではこれ以上の絞り込みが困難な場合は追加検査が必要な場合があります、その際有用なのがクローナリティ検査です。

クローナリティ検査はPCRによって特定の遺伝子領域を増幅することで行います。T細胞レセプター γ （TCR γ ）の増幅が見られた場合はT細胞の増殖（≒T細胞性リンパ腫）が示唆され、免疫グロブリン重鎖（IgH）や軽鎖（IgL）の増幅が見られた場合はB細胞の増殖（≒B細胞性リンパ腫）が疑われます。

また、消化管内視鏡検査におけるクローナリティ検査の陽性は**予後不良因子にもなりうる**ことが近年の研究で報告されています（Nakashima et al., 2023）。非常に有用な検査ですが、**本検査単体で確定診断を行うことはできないため、病理組織学的な所見と併せて総合的に判断することが重要です。**

未固定の生検組織で検査が可能ですので、**CEやSCLを疑って内視鏡検査を行う際はクローナリティ用の検体を同時に採取することもお検討ください。**組織検査をおこなった後のホルマリン固定組織からも一応の検査は可能ですが、固定によりDNAの質が低下し、感度が下がるのでご注意ください。



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。）