リンパ腫 Up to date〈低悪性度（高分化型）リンパ腫を知る〉
3. 低悪性度リンパ腫と IBD － 的確な鑑別診断と治療法の選択 －

亘　敏広

日本大学 生物資源科学部 獣医学科 獣医内科学研究室（〒252-0880 神奈川県藤沢市亀井野 1866）

Lymphoma : Up to Date <Understanding Low-Grade Lymphoma（Well Differentiated Lymphoma）>
3. Low-Grade Lymphoma and IBD - Accurate Differential Diagnosis and Selection of Treatment -

Toshihiro WATARI

Laboratory of Veterinary Internal Medicine, College of Bioresource Science, Nihon University, 1866 Kameino, Fujisawa-shi, Kanagawa 252-0880, Japan

（動物臨床医学 25(4)129-131, 2016）

は　じ　め　に

消化管型リンパ腫は臨床的にある程度の頻度で遭遇する疾患である。診断には臨床症状や各種検査所見でこれら疾患を疑い，内視鏡生検による組織学的検査ならびにクローナリティ検査で判断することとなる。しかし近年，典型的な大型のリンパ芽細胞の出現する未分化なリンパ腫の他に，成熟リンパ球の浸潤を特徴とする高分化型（低悪性度）リンパ腫の存在が知られるようになり，組織学的にも炎症性腸疾患（IBD）かリンパ腫かを判断することが難しくなっている。そこで今回，この高分化型リンパ腫と IBD をどのように鑑別するか，そしてどのような治療を選択するかということについて分担したのでその解説を行う。

慢性腸症（CE）および炎症性腸疾患（IBD）

慢性再発性の下痢がみられる場合の多くは炎症性腸疾患（IBD）と呼ばれる疾患による。これは小腸あるいは大腸の粘膜固有層に炎症細胞浸潤を特徴とする原因不明の慢性腸障害である。IBD は犬や猫の慢性嘔吐や下痢の最も一般的な原因と考えられている。このため我々が慢性嘔吐や下痢，体重減少などの消化器症状に遭遇した場合には常に考慮する必要がある。最近では慢性の消化器症状を示す疾患群をまとめて慢性腸症（CE）と呼称しその中で食事療法による反応性および抗生物質療法による反応性から，食事反応性腸症（FRE）と抗生物質反応性腸症（ABE）に分類し，これらに反応せずステロイドに反応するものをステロイド反応性腸症あるいは IBD と呼ぶというように考えられている。

IBD は臨床的，組織学的，免疫学的，病態生理学的および遺伝的な基準により確定診断される。臨床的な基準は胃，小腸あるいは結腸の原因不明の慢性炎症に関連した胃腸障害であると定義される。臨床的に IBD を疑う場合は以下の項目が認められる場合である。すなわち，1）3 週間を超えて持続する嘔吐，下痢をはじめとする胃腸症状がある。2）駆虫剤や抗生剤，粘膜保護剤等の対症療法では改善しない。3）他に胃・小腸・結腸の炎症の原因が確認できない。4）組織学的には炎症細胞の浸潤を特徴とする。等があげられる。組織学的には好中球，好酸球，リンパ球，形質細胞，などの炎症細胞の浸潤を特徴とし絨毛の萎縮，融合などの粘膜病変や病変部位の分布病変の解剖学的部位などから診断名がつけられるが組織学的評価は主観的であり同じスライドを複数の病理学者で判定を行うと各判定者により病変の判定が大きく異なったとする報告もある。

浸潤している細胞や部位によりリンパ球形質細胞性腸炎，リンパ球形質細胞性結腸炎，好酸球性胃腸炎，好酸球性結腸炎，組織球性潰瘍性結腸炎などに分類される。しかし組織像では食物アレルギーや小腸内細菌過剰増殖（SIBO）などと重複する所見が得られるため抗生剤の投与や除去食による反応などを見る必要がある。

大腸の IBD では大腸性の下痢を示すのが一般的である。すなわち，排便回数の増加，鮮血便や粘液便の排泄およびいわゆるしぶりなどである。大腸病変のみの場合は体重減少などはあまり認められないのが普通である。一方小腸の IBD では食欲不振や嘔吐，体重減少などが主な症状であり，消化管内での出血は黒色便（メレナ）の排泄という形で現れる。糞便検査では寄生虫卵や原虫などは検出できない。もしこれらが検出された場合はまず駆虫を試みるべきである。また小腸性の IBD の場合は消化吸収不良が起こるため，未消化便の排泄がみられる場合がある。これにより体重減少が起こることも多い。IBD の初期には制吐剤や止瀉薬などの対症療法で改善する場合がある。しかし休薬により再発を繰り返しその後反応が無くなりあるいは体重減少が進行するという症状で来院する場合が多い。

血液検査では CBC や血液化学検査には軽度の IBD では異常を示さない場合が多い。これが進行してくると CBC では軽度の貧血，白血球増加，好中球増加，好酸球増加，好酸球減少，リンパ球減少，単球増加などの所見のいくつかがみられることがある。また血液化学検査では特に小腸の IBD が重度になりリンパ管拡張症を伴うと低アルブミンや低コレステロール，リンパ球減少症などがよくみられる。しかし CBC や血液化学検査でこの数値がこうなれば IBD といった一貫した所見はない。

IBD の診断は上記臨床症状や血液検査所見から疑診し内視鏡検査や生検により炎症細胞の浸潤を確認した場合であり，なおかつ食事や寄生虫感染に対する除外診断を行ったものであるといえる。よく内視鏡で採取したサンプルに対して病理からリンパ球形質細胞性腸炎という診断名や慢性腸炎という診断名がついてくる。これらの多くは絨毛の固有層にリンパ球や形質細胞をはじめとした炎症細胞が浸潤していることを示しておりその浸潤の程度から組織学的な病名がつけられる。しかし IBD という病名の場合はこれら炎症細胞の浸潤があるかどうかが重要でありリンパ球形質細胞性腸炎だと IBD で慢性腸炎は IBD ではないといったようなことではない。

IBD の治療は食事療法と薬物療法の両面からなる。食事療法に関しては IBD の明確な免疫学的機序が明らかにされてはいないが，その仮説として正常な腸内細菌や食事抗原に対する免疫寛容が破綻したものということである。このため今まで食べたことがないような新奇蛋白質や抗原性が無くなるまで分解した加水分解蛋白などが提唱されている。食事療法の選択は多くは処方食に頼らざるを得ない。しかし，この食事がよいと思って選択したらかえって下痢がひどくなってしまうなどと言うことも良く経験することである。

軽度の IBD の場合には食事療法に良好に反応し改善するものもあるがそれのみでは不十分で薬物療法が必要となる場合も多い。IBD に使用する薬剤はグルココルチコイド，メトロニダゾールおよび抗生剤などがあげられる。グルココルチコイドとしては通常プレドニゾロンの抗炎症量（1-2 mg/kg, PO）を用いるが，反応が悪い場合にはこの倍量くらい投与する場合もある。プレドニゾロンは 8-12 週間ほどかけて漸減し，休薬とする。メトロニダゾールは軽度から中等度の IBD に用いられる。単独で効果を示す場合もあるが不十分な場合はグルココルチコイドと併用する。時に副作用として運動失調や眼振などの神経症状を示す場合があるがこの副作用は可逆的であるため通常は本薬剤の休薬のみで改善する。この他にもこれら薬剤だけではコントロールできないときにアザチオプリンやシクロスポリンなどの免疫抑制剤が用いられる場合がある。これら薬剤で難治性 IBD に有効であったとする報告もある。

低悪性度（高分化型）リンパ腫

一方，高分化型リンパ腫の臨床症状はどうであろうか？　臨床症状では IBD とリンパ腫を区別することは困難で慢性，再発性嘔吐および下痢を呈するという点では同様である。また高用量のステロイド療法などで部分的に改善することも少なくないため，生検で腸炎と言う結果が出た場合には，腸炎の治療を続け，臨床症状の改善がもうひとつということで再度の検査を行うことが多い。特に猫ではこの低悪性度リンパ腫の発生が多く，一度診断が付いてしまえばステロイド＋クロラムブシルの投与で全身状態の改善が期待できる上，リンパ腫でありながら長期生存が期待できるという点で臨床上重要となっている。

低悪性度リンパ腫に関しては猫の報告が非常に多く存在する。以前は猫でも IBD が多いとされてきた。しかしながら慢性消化器症状を示す猫で内視鏡検査を行うと，十二指腸粘膜の絨毛の短縮，腫大がみられるものが多く，これらでは小型成熟リンパ球の浸潤を主体とすることが多い。組織学的にはこれらは以前はリンパ球形質細胞性腸炎や重度の慢性腸炎とされていたと思われるが，近年では高分化型リンパ腫と診断されるものの割合が非常に多くなってきた。一方，重度の慢性腸炎という診断がつく症例は逆に少なくなっており，猫では犬のような重度の腸炎はそれほど多くはなく，リンパ球が大量に浸潤しているものでは高分化型リンパ腫なのではないかと思うようになっている。以前は猫の IBD はステロイド療法でも部分的な改善のみしかみられないか，あるいは臨床症状の改善はないものなどが多かった。しかし，高分化型リンパ腫と診断された場合にはステロイドおよびクロラムブシルの併用で文献的には生存日数の中央値が 600 日から 700 日を超

えるようなものまであり，従来の高悪性度のリンパ腫に比較して長期生存が期待できるようになった。このことは飼い主さんへのインフォームドコンセントでも低悪性度リンパ腫は腫瘍でも２年以上生存できる子が半数以上いますよということで化学療法を選択してもらう確率が増加することとなった。このため，リンパ腫と診断した場合はかえってよかったですねと伝えることができるようになっている。

一方，犬の高分化型リンパ腫はどうであろうか？これも猫同様，特に最近は犬でも診断されるようになってきた。しかし，猫のように良好な治療反応を示すとは限らないのが現状である。猫においては化学療法のプロトコールが確立されており，予算さへ許せばこの選択は可能となる。一方犬において低悪性度（高分化型リンパ腫）の存在すら議論の的となっており，リンパ腫なのか重度の腸炎であるのか意見が分かれている状態である。そのため，治療法は従来のリンパ腫の治療が主体となっている。また猫で使用するクロラムブシルを用いてもその反応は個体ごとに異なっているようである。

これら IBD かリンパ腫かの鑑別診断はいかに良好な生検組織標本を作成できるかにかかっている。もちろん，開腹下での消化管全層生検を行えば診断できる確率は向上すると思われる。しかし，全層生検することにより創面の修復に時間がかかり，生検でリンパ腫と判断できた際に抗がん剤療法をすぐに選択できないというジレンマに陥ることとなる。一方，内視鏡生検では診断が下った場合には速やかな化学療法のスタートを選択できるため，我々は内視鏡生検をほとんどの症例で選択している。その際，採材した粘膜の方向がわかるように濾紙に貼り付ける方法で固定し（濾紙固定法）全層生検と同様な粘膜下層から絨毛まで綺麗に切片ができるように固定している。このことにより絨毛の長さ，太さの評価が可能となり粘膜上皮内へのリンパ球の浸潤も十分評価できるようになる。以前から行われている生検材料をホルマリンの中へ浸漬する浮遊固定法では粘膜の方向性がランダムになってしまうので，絨毛の輪切りであったり斜めに切れてしまったりと病理医が判断するには不十分な標本になってしまうことがある。

高分化型リンパ腫の治療法に関しては，猫の消化管型高分化型リンパ腫ではクロラムブシルとプレドニゾロンの併用療法が一般的である。クロラムブシル 2 mg/head, EOD とプレドニゾロン 1–2 mg/kg/day くらいが基本の投与量である。どちらも経口投与なので自宅での管理が可能であり，定期的な血液検査をしながらモニターしている。CHOP ベースのプロトコールのような重篤な副作用はあまりみられない。一方，犬では先に述べたように消化管型高分化リンパ腫が存在するかどうかも議論の余地があり，そのように診断された場合であっても猫と同様なプロトコールで良好な結果が得られるわけではないように思える。今後，このようなものが重度の腸炎なのかリンパ腫なのかまだまだ議論はつきないものと思われる。

お わ り に

IBD と低悪性度（高分化型）リンパ腫の鑑別は非常に困難である。おそらく，以前は猫の高分化型リンパ腫を重度の IBD と診断していたに違いない。しかしそのような例ではステロイド療法の治療効果が限定的で不十分な例が多く存在していた。近年になり，高分化型リンパ腫と診断がつくようになり，適切な化学療法を選択できるようになってその予後は遥かに良いものになってきている。今後，犬においても同様な病態があってそれに対する適切な治療法が示される日が近い将来訪れることを期待したい。