

Results of histopathology, immunohistochemistry, and molecular clonality testing of small intestinal biopsy specimens from clinically healthy client-owned cats

健康猫の上部消化管の病理検査、
免疫染色、クローナリティ検査

Sina Marsilio¹ | Mark R. Ackermann^{2,1} | Jonathan A. Lidbury¹ |
Jan S. Suchodolski¹ | Jörg M. Steiner¹

Introduction

内視鏡生検による胃・十二指腸の病理組織学的検査、免疫染色、クローナリティ検査は猫の慢性腸症(CE)の診断、特に炎症性腸疾患(IBD)と小細胞性リンパ腫(SCL)の鑑別に頻繁に用いられる。WASAVAが示したこれら検査の正常所見は5 - 18ヶ月齢のSPF猫の所見を元に定められている。慢性腸症を発症する猫は大抵中高齢であり、WASAVAが示した正常所見をコントロールとして扱うことは不適切な可能性がある。本研究では中高齢の健康な猫の病理組織学的検査、免疫染色、クローナリティ検査を実施した。この研究結果は、高齢のCE猫に対するコントロールとして用いることができると我々は考えている。

Materials and Methods

- ・ Prospective study
- ・ 組み入れ基準：身体検査・臨床検査上健康で、直近6ヶ月に消化器症状と投薬歴のない3歳以上の猫。
- ・ 胃及び十二指腸の内視鏡生検を実施。
- ・ それぞれの検体に対して病理組織学的検査、免疫染色(CD3, CD79a, granzyme B)、クローナリティ検査(十二指腸のみ)を実施し、それらを統合し最終診断とした。形態変化の程度はWASAVA histopathologic scoring systemを使用し数値化した。
- ・ 全症例で、内視鏡検査後のフォローアップ(生存期間、臨床症状の有無等)を実施した。

Results

- ・ 20例の猫が本研究に組み入れられた。年齢の中央値は9.5歳であった
- ・ 胃の標本全例において、病理組織学検査でリンパ球・形質細胞性炎が認められた(n=18)。形態変化の程度はminimal : 4頭、minimal to mildが2頭、mildが5頭、mild to moderateが4頭、moderateが2頭であった。
- ・ 十二指腸の標本全例において、病理組織学検査でリンパ球・形質細胞性炎が認められた(n=20)。形態変化の程度はminimalが4頭、minimal to mildが2頭、mildが5頭、mild to moderateが4頭、moderateが2頭であった。
- ・ 十二指腸の標本2例は、粘膜固有層へのびまん性リンパ球浸潤・粘膜上皮へのリンパ球浸潤の両所見より病理組織学検査で小細胞性リンパ腫と診断された。
- ・ 小腸の標本12例においてクローナリティ検査にてモノクローナルな増殖が認められた。これらの症例は病理検査でリンパ腫と診断されなくても最終診断はリンパ腫とした(n=10)。
- ・ 病理検査、免疫染色、クローナリティ検査全てでリンパ腫の所見と合致した症例が2症例存在した。この2例は内視鏡検査後それぞれ295日、654日に消化器症状の悪化が原因で安楽死された。
- ・ 上記2例以外の症例は調査期間終了時に生存していた(median 709day range 219 - 869)。調査期間に消化器症状を呈した症例は1例のみであり、その症例も食事療法で完治した。

Discussion

- ・ 上部消化管は最大のリンパ器官である。高齢猫は慢性的に抗原刺激を受けており、消化管にある程度のリンパ球の浸潤と形態変化が生じていることが予想される。高齢猫においては本研究で示された軽度から中等度のリンパ球浸潤と形態変化を生じているのが正常と言えるのではないかと考えられる。
- ・ 本研究ではクローナリティ検査の結果よりSCLと診断された症例が多かった。これらの症例のうち、10症例は臨床症状を呈することなく長期間生存しており、SCLであったかどうかは懐疑的である。モノクローナルな増殖が生じた理由としてindrentリンパ腫が存在した可能性、良性クローン増殖が生じた可能性が挙げられる。
- ・ 近年、ヒトの研究で腸の炎症性病変のクローナリティ検査では、感度は高い(>90%)が特異度が低い(56%)ことが報告されている。従って、クローナリティ検査のみでIBDとSCLを鑑別すべきではない。本研究においても全例で炎症性病変が確認されたため、ヒト同様にクローナリティ検査が偽陽性となった可能性がある。

批評

本研究では診断におけるクローナリティ検査の正確性に疑問が持たれた。以前からクローナリティ検査の感度・特異度が低い可能性が示唆されている。但し、クローナリティ検査の有用性を支持する論文が複数存在することを考慮すると、本研究の結果のみでクローナリティ検査を否定するのは軽率であると考えられる。臨床医として、臨床症状や実施した複数の検査を組み合わせ、適切な診断を下すことが求められるのではないかと。

Supplementary Table 2. Histologic scores according to the diagnostic criteria by the World Small Animal Veterinary Association.

病理組織学検査	クロリーナリティ	Stomach										Duodenum										フォローアップ
		Morphological features			IEL	Inflammation			Gastric lymphoid follicular hyperplasia	Morphological features			IEL	Inflammation								
		Surface epithelium	Gastric pit epithelium	Mucosal fibrosis		LP lymphocytes and plasma cells	LP eosinophils	LP neutrophils		LP macrophages	Surface epithelium	Villus stunting		Crypt dilation/distortion/歪み	Lacteal dilation	Mucosal fibrosis	LP lymphocytes and plasma cells	LP eosinophils	LP neutrophils	LP macrophages		
1	○	0	0	1	0	2-3	0	0	0	0	0	0	0-1	0	0-1	0-1	1-2	0	0	0		
2	○	0	0	0	0	0-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0-1	0-1	0-1	0	0	0		
3	○	0	0	0-1	0	1	0	0	0	0	0	0	0-1	0	0	0-1	1	0	0	0		
4	○	0	0	0-1	0	0-1	0	0	0	1	0	0	0-1	0	0	0-1	2	0	0	0		
5	○	0	0	1-2	0	1	0	0	0	0	0	0	0-1	0	0-1	0-1	1	0	0	0		
6	○	0	0	0	0	0-1	0	0	0	0	0	0	0-1	0	0	0-1	1	0	0	0		
7	○	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0	0	0-1	0	0-1	1	1-2	0	0	0
8	○	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0	0	1	0-1	0	1	2	0	0	0
9	○	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0-1	0	0	0-1	1	0	0	0		
SCL	10	○	0	0	0	0-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	3	0	0	0	安楽死	
11	○	0	0	0-1	0	0-1	0	0	0	0	0	0	0-1	0	0-1	0-1	1	0	0	0		
12	○	0	0	0-1	0	1	0	0	0	0	0	0	0-1	0	0-1	0-1	1	0	0	0		
13	○	0	0	0-1	0	1	0	0	0	1	0	0	0-1	0	0	0-1	1	0	0	0		
14	○	0	0	0-1	0	0-1	0	0	0	0	0	0	1	0-1	0	0-1	1-2	0	0	0		
15	○	0	0	0-1	0	2	0	0	0	1	0	0	0	0	0-1	1	0	0	0	0		
16	○	0	0	0-1	0	0-1	0	0	0	0	0	0	0-1	0	0-1	0-1	1	0	0	0		
17	○	0	0	0	0	0-1	0	0	0	0	0	0	0-1	0	0	0-1	1	0	0	0		
18	○	0	0	0-1	0	1-2	0	0	0	1	0	0	0-1	0	0	0	1	0	0	0		
SCL	19	○	0	0	0-1	0	2	0	0	0	0	0	0-1	0-1	0	0	2-3	2	0	0	0	安楽死
20	○	0	0	0-1	0	1	0	0	0	0	0	0	0-1	0	0	0-1	1-2	0	0	0		
Med		0	0	0.5	0	1	0	0	0	0	0	0	0.5	0	0	0.5	1	0	0	0		
ian		0	0	0-1	0	0-3	0	0	0	0	0	0	0-1	0-1	0-1	0-3	0.5 -	0	0	0		
Rang		0	0	0-1	0	0-3	0	0	0	0	0	0	0-1	0-1	0-1	0-3	0.5 -	0	0	0		
e		0	0	0-1	0	0-3	0	0	0	0	0	0	0-1	0-1	0-1	0-3	0.5 -	0	0	0		
																	3					

Abbreviations: 0, absence of changes; 1, mild changes; 2 moderate changes; 3, severe changes; IEL, intraepithelial lymphocytes; LP, lamina propria; NA, not assessed.