

ヘリコバクター除菌療法後に寛解に至った 猫の胃小細胞型 B 細胞性リンパ腫の 1 例

辻 誠^{1)†} 上本康喜¹⁾ 河崎哲也¹⁾ 石塚泰雄¹⁾ 井澤武史²⁾

1) 大阪府 開業 (いしづか動物病院: 〒596-0046 岸和田市藤井町 1-12-13)

2) 大阪府立大学大学院生命環境科学研究科 (〒598-8531 泉佐野市りんくう往来北 1-58)

(2017 年 3 月 8 日受付・2017 年 5 月 19 日受理)

要 約

5 歳齢、避妊雌のアビシニアンが間欠的な嘔吐を示して来院した。上部消化管内視鏡検査を実施したところ、幽門洞に表面の滑沢な隆起病変が認められた。内視鏡生検を行い、リンパ球クローン性解析は陰性であったが、細胞診と病理組織検査の結果、胃のヘリコバクター感染と胃小細胞型 B 細胞性リンパ腫と診断された。抗がん剤は用いず、ヘリコバクター除菌療法によって 30 日間の治療を行った結果、症状は消失しリンパ腫は完全寛解に至った。1 年後の病理学的検査において、ヘリコバクターの軽度の持続感染がみられたものの、胃粘膜のリンパ腫の再発は認められなかった。——キーワード: 猫, 胃リンパ腫, ヘリコバクター除菌療法。

-----日獣会誌 70, 523~528 (2017)

Helicobacter 属の細菌 (以下ヘリコバクター) は 30 種以上が存在し、人においては小型のヘリコバクターである *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) の感染率が最も高く、日本人の約 35% が感染しているといわれている [1]。 *H. pylori* に感染すると、萎縮性胃炎を引き起こし、その一部は胃癌に進行する [2]。また近年、従来犬や猫での感染が知られている大型のヘリコバクター属菌である *Helicobacter heilmannii* (*H. heilmannii*) が人の胃に感染することが報告されており [3]、ズーノーシスとして注目され始めている。

人の胃 Mucosa associated lymphoid tissue (MALT) リンパ腫は、人の胃リンパ腫のおよそ 40% を占め、その大部分が *H. pylori* や *H. heilmannii* などのヘリコバクター感染に関連した [4, 5] 低悪性度のリンパ腫である。抗がん剤ではなく、抗菌剤を用いたヘリコバクター除菌療法 (以下、除菌療法) によって 70% 以上が寛解する非常に独特な挙動を示す腫瘍である [6]。

一方、猫に感染するヘリコバクターはこれまで *Helicobacter felis*, *H. heilmannii* 及び *H. pylori* などが報告されているが [7-9]、猫においてはヘリコバクターに感染しても胃炎などの疾病の発症は散発的で、こ

れまで重要視されてこなかった。しかし 2008 年に Bridgeford ら [10] は、消化器症状を示す猫の胃に存在するヘリコバクターは *H. heilmannii* が高い割合を占め、胃炎や胃リンパ腫の発生に関与している可能性を報告した。その中で人同様に除菌療法によって腫瘍の退縮が期待できるという仮説を示したが、現在のところ除菌療法の効果に関する報告はわれわれの知るかぎり見当たらない。そこで今回われわれは、除菌療法後に完全寛解に至った猫の胃小細胞型 B 細胞性リンパ腫の症例に遭遇したので、その概要を報告する。

症 例

症例は、アビシニアン、5 歳 6 カ月齢、避妊雌、室内・単頭飼育であった。元気で食欲はあるが、間欠的な嘔吐を示し、その頻度が増加したとの主訴で本院を受診した (第 1 病日)。体重 3.3kg、ボディコンディションスコア 3/5、体温 38.0℃、その他一般身体検査では異常は認められなかった。また、完全血球計算、血液化学検査でも異常は認められなかった。腹部 X 線検査では異常は認められなかったが、腹部超音波検査において胃粘膜の塊状陰影及び脾十二指腸リンパ節の 15mm 程度の腫

† 連絡責任者: 辻 誠 (いしづか動物病院)

〒596-0046 岸和田市藤井町 1-12-13

☎ 072-430-4666 FAX 072-430-5667

E-mail: makototsuji0530@gmail.com



図1 胃の超音波検査像
胃粘膜に塊状陰影が認められた(矢印)

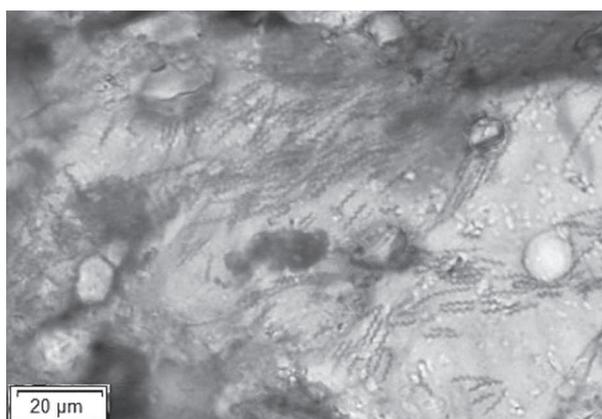


図3 胃粘膜の細胞診像
長さ10~20μmの大型でらせん状を呈するヘリコバクターの集塊が粘液内に多数観察された(Bar=20μm).

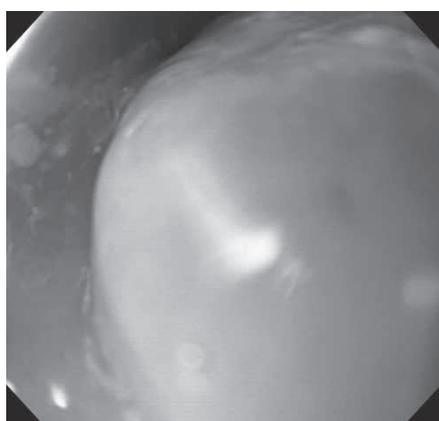


図2 胃の内視鏡検査像
幽門洞に表面が滑沢な隆起病変が認められた。また、その他の胃粘膜では明らかな異常は認められなかった。

大が認められた(図1)。そこで上部消化管内視鏡検査を実施したところ、幽門洞の胃粘膜に潰瘍を伴わない表面の滑沢な隆起病変が認められた(図2)。その病変に対して鉗子による生検を行い、ウレアーゼの検出、細胞診及び病理組織検査を実施した。ウレアーゼの検出は市販キット(ピロリテック[®], エーディア(株), 東京)を用いたところ、陽性を示した。細胞診では、形態的に小型でコマ状を呈する *H. pylori* とは異なり、長さが10~20μmの大型でらせん状を呈するヘリコバクターの菌体が粘液内に多数認められた(図3)。リンパ球は認められたものの、小型成熟リンパ球であり、また細胞数が少なく腫瘍かどうかの判断はできなかった。病理組織検査においては、ヘリコバクターの菌体は胃小窩の粘液内に認められ、小~中型の腫瘍性リンパ球が粘膜固有層の広範囲にわたり、重度に浸潤性に増殖していた。また腫瘍細胞の腺上皮内浸潤(lymphoepithelial lesion: LEL)が認められた。腫瘍細胞の核は類円形から不定形で大きさは赤血球の1~1.2倍程度、核異型は中等度で、核分

裂像が散見された。それらは結節性もしくはび漫性に増殖していた(図4)。また腫瘍細胞は免疫染色において抗CD20抗体(サーモフィッシューサイエンティフィック(株), 横浜)に陽性、抗CD3抗体(ダコジャパン(株), 東京)に陰性を示し、B細胞性であることが判明した(図5)。以上の結果から、胃のヘリコバクター感染及び胃小細胞型B細胞性リンパ腫と診断された。

なお、病理組織検査で用いたホルマリン固定パラフィン包埋組織を材料としてPCRによるリンパ球クローン性解析(株ケーナインラボ, 東京)を実施したが陰性であった。また、同じ材料でヘリコバクターの菌種同定を遺伝子解析により試みたが、DNA量が少なくヘリコバクター遺伝子は検出できなかった。

治療と経過及び再検査

アモキシシリン(Meiji Seika ファルマ(株), 東京)20mg/kg BID, メトロニダゾール(塩野義製薬(株), 大阪)15mg/kg BID及びファモチジン(杏林製薬(株), 東京)0.5mg/kg SIDの経口投与による除菌療法を30日間実施した。投与開始10日後には症状は改善し超音波画像上での胃粘膜の塊状陰影と膵十二指腸リンパ節の腫大も認められなくなり、リンパ腫は完全寛解となった。以後、良好に経過していたため、345病日に再度内視鏡検査を実施した。

内視鏡検査画像上、胃粘膜には病変は認められず幽門洞には腫瘍はみられなかった(図6)。再度、粘膜の生検を行い病理組織検査及び細胞診を実施した。病理組織検査では胃粘膜に異常は認められなかったが、胃小窩の一部に少数の前回と同様な形態を示すヘリコバクターの菌体が認められた(図7)。細胞診においても、ヘリコバクターの菌体が認められたため、細菌同定検査に供するために追加で粘膜を採取した。

内視鏡検査で採取した粘膜から市販キット(Pure-

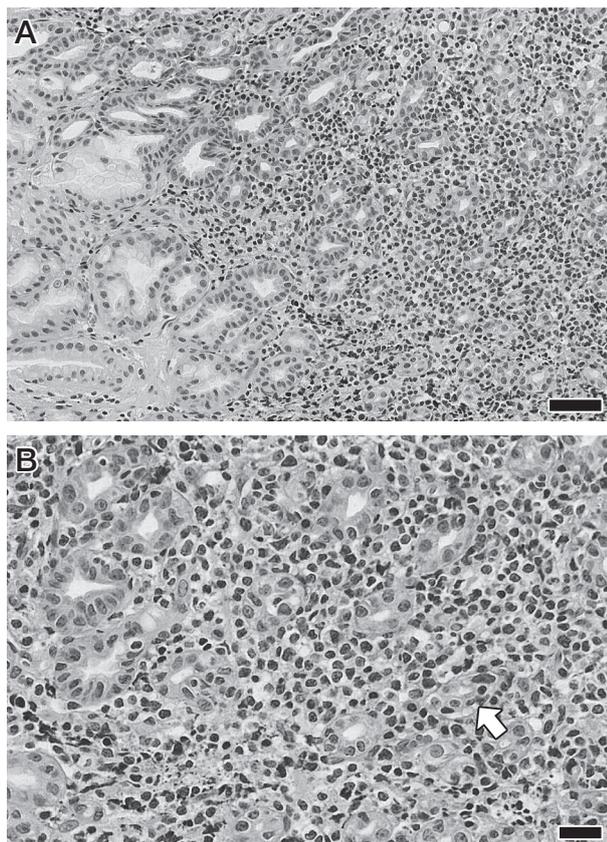


図4 胃幽門洞部粘膜の病理組織像 (HE 染色)
 A: 弱拡大. 腫瘍細胞が粘膜固有層の広範囲わたり、重度に浸潤性に増殖していた (Bar=50 μ m).
 B: 強拡大. 腫瘍細胞は、小型～中型の類円形から不規則な形態を示す核を持ち、核分裂像は少数認められた。また、腫瘍細胞の腺上皮内浸潤 (LEL) が散見された (矢印) (Bar=20 μ m).

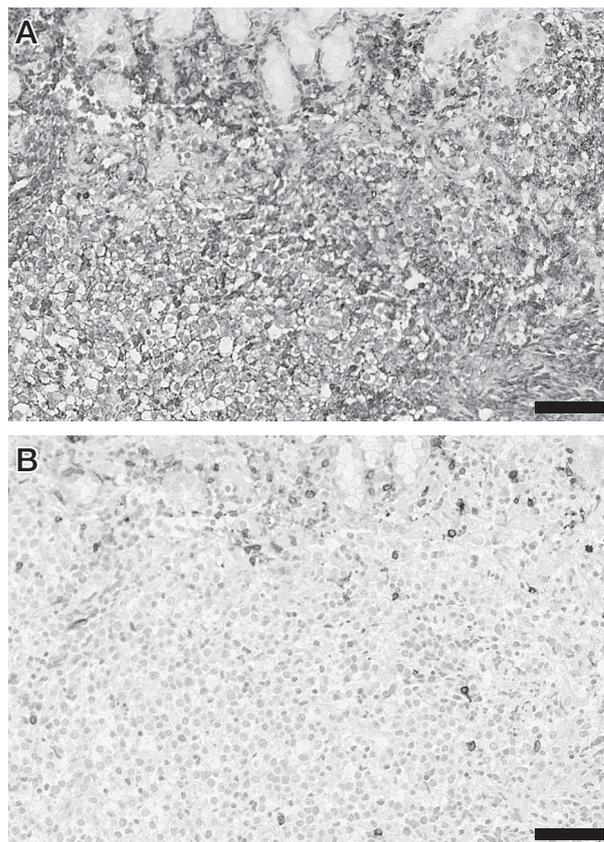


図5 胃幽門洞部粘膜の免疫染色像
 A: 粘膜固有層のリンパ球のほとんどが CD20 陽性であった (Bar=50 μ m)
 B: CD3 陽性リンパ球はわずかに散見されたのみであった (Bar=50 μ m)

Link® Genomic DNA Mini Kit, サーマフィッシャーサイエンティフィック(株, 横浜) を用いて DNA を抽出した。それを鋳型とし、DNA ポリメラーゼ (KOD FX Neo, 東洋紡(株, 大阪) を用いてヘリコバクターの 16S リボソーム RNA をターゲットとしたプライマーを用いて [11] PCR を行った。増幅された約 900bp の PCR 産物をアガロースゲルから切り出して精製後、検査会社 (ユーロフィンジェノミクス(株, 東京) に委託し配列解析を行い、662bp の配列を決定した。結果は過去に報告された *H. heilmannii* の塩基配列 [12] と 100% の同一性を示した。

H. heilmannii が持続感染していたことから、再度除菌療法を 30 日間実施した。現在 430 病日を経過し症状はまったくみられないが、今後も注意深く経過観察していく予定である。

考 察

人の胃 MALT リンパ腫の治療の第一選択は除菌療法であり、それによりリンパ腫の退縮が期待できるが、猫

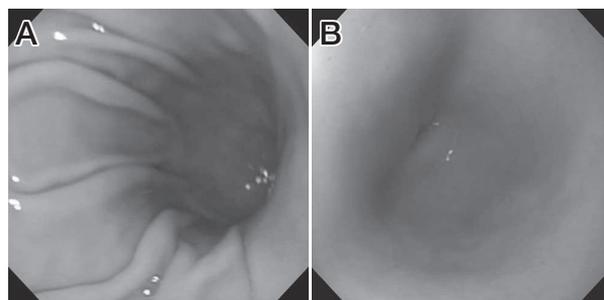


図6 除菌療法後の胃の内視鏡像
 胃体部 (A), 幽門洞 (B) ともに著変は認めなかった。

において同様の報告はこれまでなかった。今回われわれは、除菌療法後に完全寛解に至った猫の胃小細胞型 B 細胞性リンパ腫の存在を初めて報告する。

人の胃リンパ腫では、高悪性度のび慢性大細胞型 B 細胞性リンパ腫 (Diffuse large B-cell lymphoma: DLBCL) と低悪性度の胃 MALT リンパ腫の 2 つが大部分を占める [13]。胃 MALT リンパ腫では、高率に *H. pylori* の感染が検出され、*H. pylori* による慢性胃炎が発生要因と考えられる。組織学的にはリンパ濾胞を形成し、小～中型の腫瘍細胞が増殖し多彩な細胞構成を示

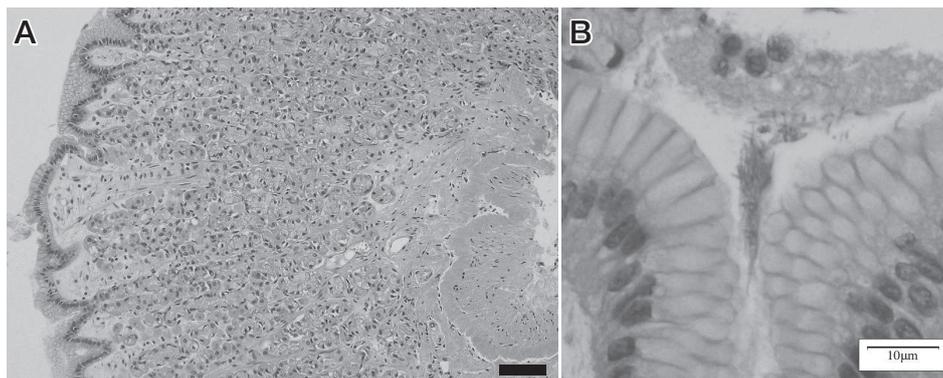


図7 除菌療法後の胃体部粘膜の病理組織像 (HE 染色)

A: 胃粘膜には著変を認めなかった (Bar=50µm)

B: 一部の胃小窩の粘液内にヘリコバクターの集簇が認められた (Bar=10µm)

す。また腫瘍細胞はしばしば上皮内に浸潤し、LELを形成する [13]。一部はDLBCLに悪性転換することもあり、その場合も除菌療法に反応する。一方、猫の胃に発生する悪性腫瘍はほとんどがリンパ腫であり、その大部分は大細胞型B細胞性で [14]、猫の胃MALTリンパ腫の報告は限られている [10]。本症例は、その腫瘍細胞の形態、細胞異型、組織での増殖性と浸潤性、腫瘍細胞のLELの形成及び免疫染色による結果から、胃小細胞型B細胞性リンパ腫と診断された。人胃MALTリンパ腫といくつかの共通点が存在しているため胃MALTリンパ腫の可能性は残されているが、生検材料が小さくリンパ濾胞形成の有無を確認できなかったことから、胃MALTリンパ腫との確定診断には至らなかった。またクローン性解析については陰性であったが、内因性コントロールは陽性であったため遺伝子の増幅には問題なかった。猫のリンパ腫においておよそ15%でクローン性増殖が検出できないことが知られており [15]、現在用いられているプライマーでは検出できない遺伝子再構成が起こっているためと考えられている。本症例は、それに当てはまる可能性がある。

ヘリコバクターの検出には、一般的に細胞診やウレアーゼの検出などを組み合わせて行われ、比較的容易に検出可能である。また本症例では2度目の遺伝子検査で、菌種は*H. heilmannii*と特定できた。症例の猫は室内単頭飼育であり、ほかに感染源と考えられるものが飼育環境中にはみられないため、*H. heilmannii*が治療開始前から存在していたものである可能性が高いと思われる。菌種同定は、現在のところ商業的に利用できる方法はなく、研究レベルでの遺伝子解析以外の方法はない。特に*H. heilmannii*は難培養性の細菌でモノクローナル抗体も存在しないため、人医療の分野においても簡便な診断法の確立が待たれている。疫学的な調査には菌種同定は必要となるので、菌種同定検査の普及も今後の課題となる。

今回、除菌療法には、猫において一般的に用いられる薬剤 [16] を使用し速やかに反応した。人の除菌療法の第1選択薬にはクラリスロマイシン、アモキシシリン及びランソプラゾールが用いられる。人の胃MALTリンパ腫の退縮には投薬後数月から1年と幅があるため [17]、本症例のように速やかな反応がなくても、投薬後一定期間の観察が猫においても必要であろう。猫における使用薬剤や薬用量及び投与期間は今後さらなる検討が必要である。除菌療法に用いられる薬剤はヘリコバクターの菌種による使い分けはなく、同様の薬剤が用いられる [16, 18]。また除菌療法による腫瘍の退縮メカニズムはいまだ不明であり、今後の研究が期待されている。

本症例では除菌療法の1年後に*H. heilmannii*が認められた。猫のヘリコバクター感染は、除菌療法により胃炎症状の改善が期待できる一方、一定期間経過後に大部分で再び感染が認められるという報告 [18] もあり、本症例においても根絶できず残った細菌が持続感染していたと思われる。再度除菌療法を実施したが、今後も症状の再発がないか注意深い経過観察が必要である。

本症例の経験から、猫の胃リンパ腫に遭遇した場合は、ヘリコバクター感染の有無を確認することが望ましいと思われる。ヘリコバクターが陽性で、組織学的にMALTリンパ腫と診断できた場合に、人同様に除菌療法を試みるかどうかは、さらに症例を集め検討していくべき課題である。

今後、本症例の追跡調査と多施設による大規模な症例の集積により、ヘリコバクター関連リンパ腫の発生率、組織学的特徴、それに関わるヘリコバクターの菌種及び治療の有効性など疫学的な情報を明らかにすることが望まれる。

ヘリコバクター遺伝子検査を実施していただいた藤田保健衛生大学医学部微生物学講座・塚本健太郎講師及び医療科学部臨床検査学科・塩竈和也助教に深謝する。

引用文献

- [1] Kamada T, Haruma K, Ito M, Inoue K, Manabe N, Matsumoto H, Kusunoki H, Hata J, Yoshihara M, Sumii K, Akiyama T, Tanaka S, Shiotani A, Graham DY : Time trends in *Helicobacter pylori* infection and atrophic gastritis over 40 years in Japan, *Helicobacter*, 20, 3, 192-198 (2015)
- [2] Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, Taniyama K, Sasaki N, Schlemper RJ : *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer, *N Engl J Med*, 13, 345, 784-789 (2001)
- [3] Van den Bulck K, Decostere A, Baele M, Driessen A, Debongnie JC, Burette A, Stolte M, Ducatelle R, Haesebrouck F : Identification of non-*Helicobacter pylori* spiral organisms in gastric samples from humans, dogs, and cats, *J Clin Microbiol*, 43, 2256-2260 (2005)
- [4] Wotherspoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falzon MR, Isaacson PG : *Helicobacter pylori*-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma, *Lancet*, 338, 1175-1176 (1991)
- [5] Morgner A, Lehn N, Andersen LP, Thiede C, Bennesen M, Trebesius K, Neubauer B, Neubauer A, Stolte M, Bayerdörffer E : *Helicobacter heilmannii*-associated primary gastric low-grade MALT lymphoma: complete remission after curing the infection, *Gastroenterology*, 118, 821-828 (2000)
- [6] Nakamura S, Sugiyama T, Matsumoto T, Iijima K, Ono S, Tajika M, Tari A, Kitadai Y, Matsumoto H, Nagaya T, Kamoshida T, Watanabe N, Chiba T, Origasa H, Asaka M : Long-term clinical outcome of gastric MALT lymphoma after eradication of *Helicobacter pylori*: a multicentre cohort follow-up study of 420 patients in Japan, *Gut*, 61, 507-513 (2012)
- [7] Jalava K, On SL, Vandamme PA, Happonen I, Sukura A, Hänninen ML : Isolation and identification of *Helicobacter* spp. from canine and feline gastric mucosa, *Appl Environ Microbiol*, 64, 3998-4006 (1998)
- [8] Neiger R, Dieterich C, Burnens A, Waldvogel A, Corthésy-Theulaz I, Halter F, Lauterburg B, Schmassmann A : Detection and prevalence of *Helicobacter* infection in pet cats, *J Clin Microbiol*, 36, 634-637 (1998)
- [9] Handt LK, Fox JG, Dewhirst FE, Fraser GJ, Paster BJ, Yan LL, Rozmiarek H, Rufo R, Stalis IH : *Helicobacter pylori* isolated from the domestic cat: public health implications, *Infect Immun*, 62, 2367-2374 (1994)
- [10] Bridgeford EC, Marini RP, Feng Y, Parry NM, Rickman B, Fox JG : Gastric *Helicobacter* species as a cause of feline gastric lymphoma: a viable hypothesis, *Vet Immunol Immunopathol*, 123, 106-113 (2008)
- [11] Trebesius K, Adler K, Vieth M, Stolte M, Haas R : Specific detection and prevalence of *Helicobacter heilmannii*-like organisms in the human gastric mucosa by fluorescent in situ hybridization and partial 16S ribosomal DNA sequencing, *J Clin Microbiol*, 39, 1510-1516 (2001)
- [12] O'Rourke JL, Solnick JV, Neilan BA, Seidel K, Hayter R, Hansen LM, Lee A : Description of 'Candidatus *Helicobacter heilmannii*' based on DNA sequence analysis of 16S rRNA and urease genes, *Int J Syst Evol Microbiol*, 54, 2203-2211 (2004)
- [13] Wotherspoon, Chot A, Gascoyne RD, Müller-Hermelink HK : Lymphoma of the stomach, *Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System*, WHO/IARC Classification of Tumours, 3rd, 2, 57-61, IARC Press, Lyon (2000)
- [14] Moore PF, Rodriguez-Bertos A, Kass PH : Feline gastrointestinal lymphoma: mucosal architecture, immunophenotype, and molecular clonality, *Vet Pathol*, 49, 658-668 (2012)
- [15] Mochizuki H, Nakamura K, Sato H, Goto-Koshino Y, Sato M, Takahashi M, Fujino Y, Ohno K, Uchida K, Nakayama H, Tsujimoto H : Multiplex PCR and Genescan analysis to detect immunoglobulin heavy chain gene rearrangement in feline B-cell neoplasms, *Vet Immunol Immunopathol*, 143, 38-45 (2011)
- [16] Stephen CB : ヘリコバクター感染症, *The 5-minute veterinary consult clinical companion: canine and feline infection diseases and parasitology* (日本語版), 長谷川篤彦監訳, 169-171, インターズー, 東京 (2007)
- [17] Fischbach W, Goebeler ME, Ruskone-Fourmestraux A, Wündisch T, Neubauer A, Raderer M, Savio A : Most patients with minimal histological residuals of gastric MALT lymphoma after successful eradication of *Helicobacter pylori* can be managed safely by a watch and wait strategy: experience from a large international series, *Gut*, 56, 1685-1687 (2007)
- [18] Robert CD : *Helicobacter* 関連胃炎, *Handbook of small animal gastroenterology* (日本語版), 廣瀬 昶監訳, 第2版, 162-164, インターズー, 東京 (2006)

A Case Report of Complete Remission in Feline Gastric Small B-cell
Lymphoma After *Helicobacter* Eradication Therapy

Makoto TSUJI^{1)†}, Koki UEMOTO¹⁾, Tetsuya KAWASAKI¹⁾,
Yasuo ISHIZUKA¹⁾ and Takeshi IZAWA²⁾

1) *Ishizuka Animal Hospital, 1-12-13 Fujiicho, Kishiwada, 596-0046, Japan*

2) *Graduate School of Life and Environmental Sciences, Osaka Prefecture University, 1-58
Rinku-orai Kita, Izumisano, 598-8531, Japan*

SUMMARY

A 5-year-old spayed female Abyssinian cat had intermittent vomiting. Using gastrointestinal endoscopy, a massive lesion was found in the gastric mucosa. A diagnosis of *Helicobacter* infection was made, and gastric small B-cell lymphoma was diagnosed using cytopathology and histopathology of endoscopic samples. However, the samples were negative for lymphoid clonality. The cat was treated with *Helicobacter* eradication therapy for 30 days without any anticancer drugs. As a result, the symptoms resolved, and the lymphoma achieved complete remission. The recurrence of lymphoma in the gastric mucosa was not observed after one year of therapy, although a mild *Helicobacter* infection persisted.

— Key words : cat, gastric lymphoma, *Helicobacter* eradication therapy.

† Correspondence to : Makoto TSUJI (*Ishizuka Animal Hospital*)

1-12-13 Fujiicho, Kishiwada, 596-0046, Japan

TEL 072-430-4666 FAX 072-430-5667 E-mail : makototsuji0530@gmail.com

J. Jpn. Vet. Med. Assoc., 70, 523 ~ 528 (2017)