

第 44 回日本小児感染症学会教育講演

組織球性壊死性リンパ節炎の病理と臨床
—病理学的観点から—

大 島 孝 一*

はじめに

1972 年菊池は、リンパ節の一部に細網細胞様大型細胞の密な増殖がみられ、核崩壊産物や赤血球や核崩壊産物を貪食した組織球を伴い、好中球、好酸球、形質細胞などの炎症細胞の浸潤を認めず、壊死傾向の乏しい病変を 28 例に見出すとともに、これら症例の予後を調べ、いずれも後遺症なく生存していることを確かめ、特異な組織像を呈するリンパ節炎として報告した¹⁾。これらの症例は、主に若い成人の頸部リンパ節を冒し、半数では発熱や腫大したリンパ節に疼痛を認めるとともに、白血球数は減少していた。同年、藤本らも、同様な症例を特異な融合性リンパ球崩壊壊死がみられ、肉芽形成をみないリンパ節病変として報告し、頸部の亜急性壊死性リンパ節炎という名称を提唱した。その後このような病変の存在が世界的に知られるようになり、東洋人に多くみられるが白人は比較的まれであり、黒人には極めてまれであることが明らかとなっている。そして、今日なお、組織学的に本疾患を悪性リンパ腫と誤診することがあるために特に注目されている。最近では Kikuchi's disease, Kikuchi-Fujimoto disease, histiocytic necrotizing lymphadenitis などの名称が多く使用されている。

I. 名称および同義語

Histiocytic necrotizing lymphadenitis, Kikuchi's

disease, Kikuchi-Fujimoto disease, subacute necrotizing lymphadenitis などが本症を示す名称として用いられている。

II. 臨床的事項

本症はわが国で特徴的にみられる疾患の一つで、感冒様の症状で始まり、38℃以上の発熱を伴うことが多く（約 40%）、解熱後、頸部リンパ節の腫大をみる。80%以上の症例は頸部リンパ節腫大で発症するが、約 5%は全身の表在リンパ節の腫大をみる。深部リンパ節の腫大をみることはほとんどない。また薬疹様の皮疹を約 20%の症例に認める。多くは 1, 2 カ月以内に治療と関係なく治癒するが、数カ月～数年後に再発をみる症例が約 5%みられる。

臨床像としては、好発年齢は 20～30 歳代の比較的若い年齢層で、女性が男性の約 2 倍を占める。血沈の亢進がみられたり、白血球減少 (4,000/ μ l 以下)、特に顆粒球の減少が目だっている。また血中に 1～2%の異型リンパ球の出現をみることがある。また LDH の上昇も比較的多くの症例でみられ、特に壊死病変が高度な症例に多い¹⁾。まれに汎血球減少とともに血球貪食症候群を示す。致死的な経過をみたとの報告は数例あるが、特に治療を施さなくても 2～3 カ月以内には治癒する。高熱がみられ、症状が重篤な際にはステロイドが有効である。再発を数%に認める。

* 久留米大学医学部病理
〔〒 830-0011 久留米市旭町 67〕

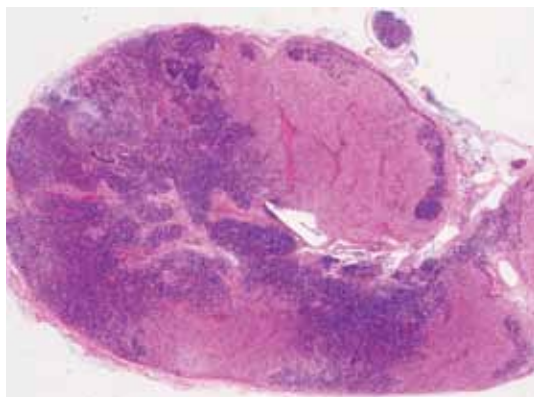


図 1

リンパ節において旁皮質，皮質に局在性巣状ないしいくつかの病巣が融合しやや広範に広がる病変がみられる。

III. 病理組織像

リンパ節は腫大しても径 2 cm 未満で，周囲との癒着はみられない．リンパ節の組織像は多様であるが，リンパ節においては一般的に旁皮質，ときには皮質に局在性巣状ないし，いくつかの病巣が融合しやや広範に広がる病変である．特に広範に広がる場合はリンパ濾胞を残し，リンパ節全体に病変が及ぶこともまれでない．病変部の主体は大型化ないし芽球化したリンパ球および組織球で，壊死に乏しい．大型リンパ球は細胞質がやや広く，核が少し偏在し，核には軽度のくびれがみられ，核網は繊細で小型の核小体を認める．この細胞は形質細胞様単球といわれる細胞で，免疫組織学にも組織球のマーカーが出現し一致する²⁾．症例の多くでは，病変の中央に壊死が目立ち，大型リンパ球や組織球に nuclear debris と呼ばれる核崩壊産物がみられる．また多くの核崩壊産物を貪食する組織球の出現することがあり，一部の組織球では赤血球貪食がみられることもある．また，濃縮変性した核とそれを取りまく好酸性の細胞質を認める，いわゆる apoptosis の像が目立つ．壊死が目立つ症例では，しばしば泡沫細胞や線維素沈着を認める．病変部には，好中球，好酸球はみられないが，ときに少数の形質細胞を認める（図 1，2）．病変部以外のリンパ節ではリンパ濾胞は

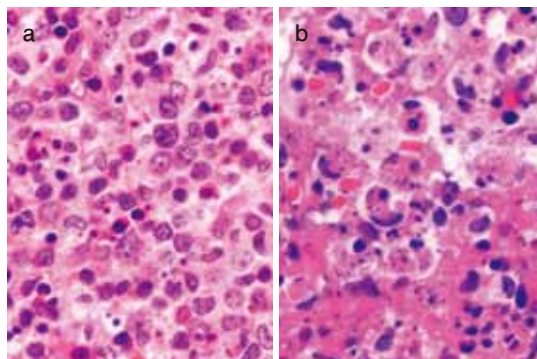


図 2

病変部の主体は大型化ないし芽球化したリンパ球および組織球で，大型リンパ球は細胞質がやや広く，核が少し偏在し，核には軽度のくびれがみられ，核網は繊細で小型の核小体を認める．この細胞は形質細胞様単球といわれる細胞で，免疫組織学にも組織球のマーカーが出現し一致する．Nuclear debris と呼ばれる核崩壊産物がみられ (a)，核崩壊産物を貪食する組織球の出現がある．また，濃縮変性した核とそれを取りまく好酸性の細胞質を認める，いわゆる apoptosis の像が目立つ (b)．

小さく，旁皮質が拡大し腫大した組織球や細網細胞を散見することが多い．壊死が目立つ症例ではリンパ濾胞が腫大し，胚中心を伴うこともあり，このような症例では高熱を伴いリンパ節に疼痛を認めることが多い．同様な形質細胞様単球，リンパ球，組織球を認める病変は皮膚や骨髄においても認められており，この疾患が単にリンパ節病変でなく，全身疾患であることが考えられている（図 3）．

IV. 免疫組織学的所見

病巣にはリゾチーム，CD68 陽性である組織球とともに，CD4 陽性細胞と CD8 陽性細胞が大型化細胞の大多数を占める．B 細胞および NK 細胞はほとんど認められない．大型の CD4 陽性細胞の一部は CD3 および CD45RO 陽性であるが，陰性のものが含まれており，これらの細胞は Ki-M1p 陽性を示すことより，いわゆる形質細胞様単球と考えられている．また，組織球とともに形質細胞様単球がみられ，この細胞はミエロペロキシダーゼ (MPO) 陽性で，CD123+CD45RO+CCR7- の M2 マクロファージが主体を占める³⁾（図 4）．

CD8 陽性細胞は CD3 陽性であり、細胞障害性マーカー TIA1 陽性であり、細胞障害性 T 細胞と考えられている。本病変での増殖細胞の主体は CD8 陽性細胞であり、また apoptosis に陥る主体の細胞も CD8 陽性である⁴⁾。また、これらの CD3 陽性細胞はカスパーゼ 3 陽性で、アポトーシスを起こしており、Ki67 陽性の増殖因子が陽性であることがわかっており、増殖しつつアポトーシスを同時に起こすことがわかっている⁵⁾(図 5)。

RNA アレイによる apoptosis 関連遺伝子、細胞増殖関連遺伝子の検討では、本疾患においては他の単純性リンパ節炎と明らかに異なった cluster を形成する。また caspase 19, apoptosis related cysteine protease, BCL-1-related protein A1 など多くの遺伝子の up-regulation と, myeloid cell leukemia sequence 1 (BCL-2-related), glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, cyclin-dependent kinase 5 などの明らかな down-regulation がみられることが明らかにされている⁶⁾。

V. 病因論

本症の原因は不明であるが、既知のウイルスやトキソプラズマに対しての血清抗体価は一般に低いが、まれにトキソプラズマに対し高いこともあ

る。臨床症状、ならびに apoptosis 過程やサイトカイン反応からウイルスが強く疑われて、Epstein-barr virus の関与、最近ではヒトヘルペスウイルス 6 型、8 型との関連も指摘されていたが、直接的な原因はまだ不明である^{7,8)}。

本症は、東洋人に多くみられるが、白人、黒人には極めてまれであることが明らかとなっている。HLA class II の検索では、DPA1*01 と DPB1*

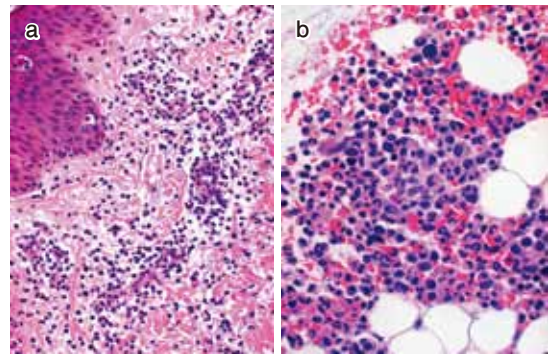


図 3

リンパ節と同様な形質細胞様単球、リンパ球、組織球を認め、nuclear debris と呼ばれる核崩壊産物を伴う病変は皮膚真皮上層、特に血管周囲 (a) や骨髄 (b) においても認められており、この疾患が単にリンパ節病変でなく、全身疾患であることが考えられている。

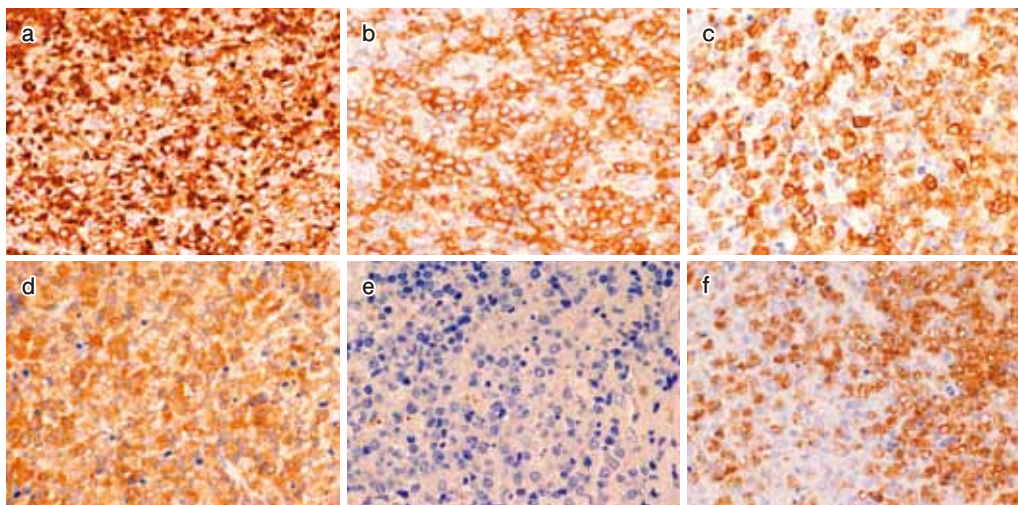


図 4

病変部の主体は大型化ないし芽球化したリンパ球および組織球で、組織球は、Kp1 (CD68) 陽性 (a)、CD123 陽性 (b)、CD163 陽性 (c)、CCL22 陽性 (d)、CCR7 陰性 (e)、MPO 陽性 (f) の M2 マクロファージが主体を占める。

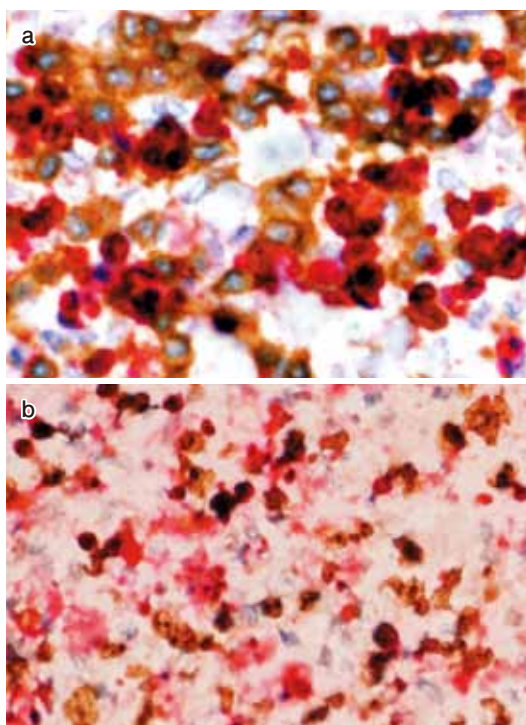


図 5

病変部のリンパ球は二重染色において、CD3 陽性細胞（茶色）は、一部カスパーゼ 3 陽性（赤色）でアポトーシスを起こしており（a）、また Ki67 の増殖因子が陽性（茶色）で、同時にカスパーゼ 3 陽性（赤色）であり（b）、増殖しつつアポトーシスを同時に起こすことがわかる。

0202 が正常日本人コントロールに比較して有意に高い、一般的には、DPB1*0202 は白人、黒人では低く、アジアで高いことが知られている⁹⁾。

VI. 鑑別診断

壊死巣を形成する点で、いくつかの疾患を鑑別する必要がある。ネコひっかき病（cat scratch disease）や野兎病とは病巣内における膿瘍形成の有無によって区別される。結核性リンパ節炎では、Langhans 巨細胞、ならびに類上皮細胞の存在とともに結核菌の存在が鑑別点となる。また、問題となるトキソプラズマ症の Piringer とは組織学的に類上皮細胞からなる小集簇巣の出現によって区別される。SLE ではときに壊死巣をとりまいて大型化リンパ球の集合をみることもあり、鑑別が困

難であるが、好中球やヘマトキシリン小体の存在ならびに血清学的な成績が鑑別点になる。また、壊死が少ない症例では、大型化リンパ球が目立つことより悪性リンパ腫との鑑別が重要となる。免疫染色で CD4、CD8 陽性リンパ球とともに CD68 陽性の組織球を認識することで、鑑別が容易になる。また臨床的に若年女性の頸部リンパ節腫大で、白血球減少、末梢血中に少数の異型リンパ球の出現があればさらに診断がつきやすい。

日本小児感染症学会の定める利益相反に関する開示はありません。

文 献

- 1) 菊池昌弘：特異な組織像を呈するリンパ節炎について。日血会誌 35：379-380, 1972
- 2) Kikuchi M, Takeshita M, Eimoto T, et al：Histiocytic necrotizing lymphadenitis：Clinicopathologic, immunologic and HLA typing study. Lymphoid Malignancy, Immunology and Cytogenetics (Hanaoka M, Kadin ME, Mikata A, et al eds). Field & Wood, NY, 1990, 251-257
- 3) Nomura Y, Takeuchi M, Yoshida S, et al：Phenotype for activated tissue macrophages in histiocytic necrotizing lymphadenitis. Pathol Int 59：631-635, 2009
- 4) Ohshima K, Kikuchi M, Sumiyoshi Y, et al：Proliferating cells in histiocytic necrotizing lymphadenitis. Virchows Archiv B 61：97-100, 1991
- 5) Nomura Y, Sugita Y, Yoshida S, et al：Estimation of apoptosis and cell proliferation in histiocytic necrotizing lymphadenitis using immunohistochemical double staining. Pathol Int 58：98-103, 2008
- 6) Ohshima K, Karube K, Hamasaki M, et al：Apoptosis- and cell cycle-associated gene expression profiling of histiocytic necrotizing lymphadenitis. Eur J Haematol 72：322-329, 2004
- 7) Hollingsworth HC, Peiper SC, Weiss LM, et al：An investigation of the viral pathogenesis of Kikuchi-Fujimoto's disease. Lack of evidence for Epstein-Barr virus or human herpes type 6 as the causative agent. Arch Pathol Lab Med 118：134-140, 1994
- 8) Eimoto T, Kikuchi M, Mitsui T：Histiocytic necro-

tizing lymphadenitis. An ultrastructural study in comparison with other types of lymphadenitis. Acta Pathol Jpn 33 : 863-879, 1983
9) Tanaka K, Ohshima K, Sasazuki J, et al : DNA typ-

ing of HLA class II genes (HLA-DR, -DQ and -DP) in Japanese patients with histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi's disease). Tissue Antigens 54 : 246-253, 1999

* * *

第 3 回小児呼吸器ウイルス感染症研究会会告

会期：2013 年 8 月 2 日（金）19～21 時

会場：品川プリンスホテル（東京都港区 TEL：03-3440-1111）

会長：堤 裕幸（札幌医科大学小児科教授）

目的：小児臨床診療の発展を図り、日常遭遇する呼吸器ウイルス感染による重症化を検討するとともに、啓発活動を行う。

会費：1,000 円

特別講演：「知っておきたい呼吸器ウイルスの知識」

講師：森島恒雄（岡山大学大学院小児医科学教授）

演題締切：2013 年 6 月 1 日（土）

応募方法：E-mail にて当番世話人宛（下記アドレス）に、演者、所属、主要なデータを織り込んだ 400 字以内の抄録を添えてお申し込みください。

事務局：〒446-8602 安城市安城町東広畔 28 安城更生病院小児科

当番世話人：加藤有一

TEL：0566-75-2111（代） FAX：0566-75-2418

E-mail：syusanki@kosei.anjo.aichi.jp
