

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
—臨床的観点から—

高 田 英 俊*

要旨 組織球性壊死性リンパ節炎 (histiocytic necrotizing lymphadenitis : HNL) は、持続する発熱と有痛性のリンパ節腫脹を主症状とする、原因不明の良性炎症性疾患である。臨床上悪性リンパ腫との鑑別が最も問題となり、この疾患に特異的な徴候がないため、確定診断にはリンパ節生検および病理学的評価が必要である。侵襲的なリンパ節生検をすることなく、HNL を診断する方法の開発が望まれるが、確立されたものはない。われわれは HNL の非侵襲的な診断法を確立するため、HNL 患者末梢血単核球で特異的に発現する遺伝子をマイクロアレイ法を用いて検索した。その結果、HNL 患者で高発現する 5 遺伝子 (*IFI44L*, *CXCL10*, *GBP1*, *EPST11*, *IFI27*) を同定した。これらの遺伝子の発現レベルを組合せて判別分析を行うことで、他疾患との判別が可能であった。

はじめに

組織球性壊死性リンパ節炎 (HNL) は菊池-藤本病とも呼ばれ、良性の self-limiting な原因不明の炎症性疾患であり、発熱、有痛性頸部リンパ節腫脹を主症状とする^{1,2)}。重症例では血球貪食症候群を合併することもあり、発熱が遷延するためステロイドや免疫抑制剤が使用されることもある。白血病やリンパ腫、伝染性単核症、化膿性/結核性リンパ節炎、川崎病、全身型若年性特発性関節炎、全身性エリテマトーデスなどの発熱性疾患との鑑別が重要である。HNL では特異的な徴候がないため、確定診断にはリンパ節生検が必要である。

HNL の病変リンパ節の病理像は傍皮質領域の凝固壊死像であり、核破砕物が豊富で、組織球、形質細胞様樹状細胞、リンパ球などが含まれるが、

好中球や形質細胞はほとんどみられない^{1,2)}。免疫染色では、perforin や FAS 経路に関連する分子が発現しており、アポトーシスやネクロトーシスがその病態に関連していると考えられる^{3,4)}。HNL の原因は不明であるが、一部の患者ではウイルス感染 (Epstein-Barr ウイルス, ヒトヘルペスウイルス 6 型, human T-lymphotropic virus), 全身性エリテマトーデスに関連して発症していることが報告されている^{1,5)}。

HNL の非侵襲的な診断方法を確立し、HNL の分子生物学的病態を解明するために、われわれは患者末梢血単核球 (PBNC) のマイクロアレイによる解析を行った。

I. 方 法

24 名の HNL 患者の末梢血を用いて解析を行っ

* 九州大学大学院医学研究院成長発達医学
〔〒 812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1〕

表 1 対象 HNL 患者

HNL 患者数	24
性別 (男:女)	11:13
発症年齢	11.7* (3.5~14.3)**
発熱	24
頸部リンパ節腫大	24
生検	8
再発	7
白血球数 (/ μ l)	2,840* (1,340~6,010)**
血小板数 ($\times 10^4$ / μ l)	15.8* (8.6~30.8)**
LDH (U/l)	625* (211~1,179)**
CRP (mg/dl)	0.7* (0~3.7)**
フェリチン (ng/ml)	262* (74~8,123)**

*平均値, **範囲

表 3 マイクロアレイによる遺伝子発現解析結果 (Top 10 genes)

遺伝子名	Fold differences between a healthy donor*		
	HNL	SoJIA	KD
<i>IFI44L</i>	13.0	3.3	0.4
<i>CXCL10</i>	12.0	2.2	0.6
<i>GBP1</i>	8.3	2.5	1.1
<i>EPSTI1</i>	7.1	3.0	1.1
<i>IFI27</i>	6.9	2.1	1.1
<i>TNFSF10</i>	6.4	2.8	1.9
<i>IGJ</i>	6.3	2.1	2.3
<i>IFI44</i>	5.6	2.0	1.0
<i>IFIT3</i>	5.3	2.3	0.4
<i>PSME2</i>	4.9	2.3	0.9

*健常者の遺伝子発現を 1 としたときの発現量

た. 患者の臨床像を表 1 に示す. また対照として, 93 名の疾患コントロール, 34 名の健常コントロールの末梢血を用いた (表 2).

マイクロアレイ解析は Amino Allyl MessageAmp aRNA Kit (Life Technologies 社) で RNA を増幅した後, AceGene Human Oligo Chip 30K (Hitachi Solutions) を用いて行い, FLA-8000 (Fujifilm) で Scan し, Array Vision Software (GE Healthcare) を用いて数値化した. マイクロアレイは 2 名の HNL 患者, 疾患コントロールとして 5 名の全身型若年性特発性関節炎患者, 3 名の川崎病患者, および 1 名の健常者で比較検討した.

表 2 対象患者

グループ	人
1. HNL 群	24
2. 健常コントロール (NC) 群	34
3. 疾患コントロール (DC) 群	96
川崎病 (KD)	14
全身型若年性特発性関節炎 (SoJIA)	14
全身性エリテマトーデス (SLE)	4
麻疹	18
風疹	5
伝染性単核症 (IM)	15
アデノウイルス感染症 (ADV)	5
インフルエンザ (FluA)	5
化膿性リンパ節炎	5
敗血症	7
悪性リンパ腫/急性リンパ芽球性白血病 (ML/ALL)	4

II. 結 果

PBMC を用いたマイクロアレイ解析を行ったところ, HNL 患者では, 疾患コントロール, 健常者と比較して 137 の遺伝子の発現が有意に上昇していた. その上位 10 遺伝子を表 3 に示す. *IGJ* 遺伝子以外の 9 遺伝子は I 型インターフェロンによって誘導される, いわゆる interferon-stimulated gene (ISG) であった. さらにこの上位 5 遺伝子 (*IFI44L*, *CXCL10*, *GBP1*, *EPSTI1*, *IFI27*) の発現量を定量的 PCR 法で定量したところ, 健常者と比較して HNL 患者末梢血で有意に発現が亢進していた (図 1). これらの遺伝子発現は, HNL 患者において, 細菌感染症や急性リンパ芽急性白血病/悪性リンパ腫患者より有意に高い結果が得られたが, SLE 患者やウイルス感染症患者などでは HNL 患者と同等, あるいはむしろ発現が低い傾向がみられ, 一つの遺伝子発現のみではこれらを判別することは困難であると考えられた (図 1).

そこで, これらの 5 遺伝子の発現量による判別分析を行った (図 2, 表 4). HNL 患者群, 疾患コントロール群, 健常者群の 3 群に分けて判別分析を行うと, 84.2%の精度で 3 群を分類することが可能であった. HNL 群の AUC (the area under the curve) は 0.975 であった. さらに, 上位 3 遺

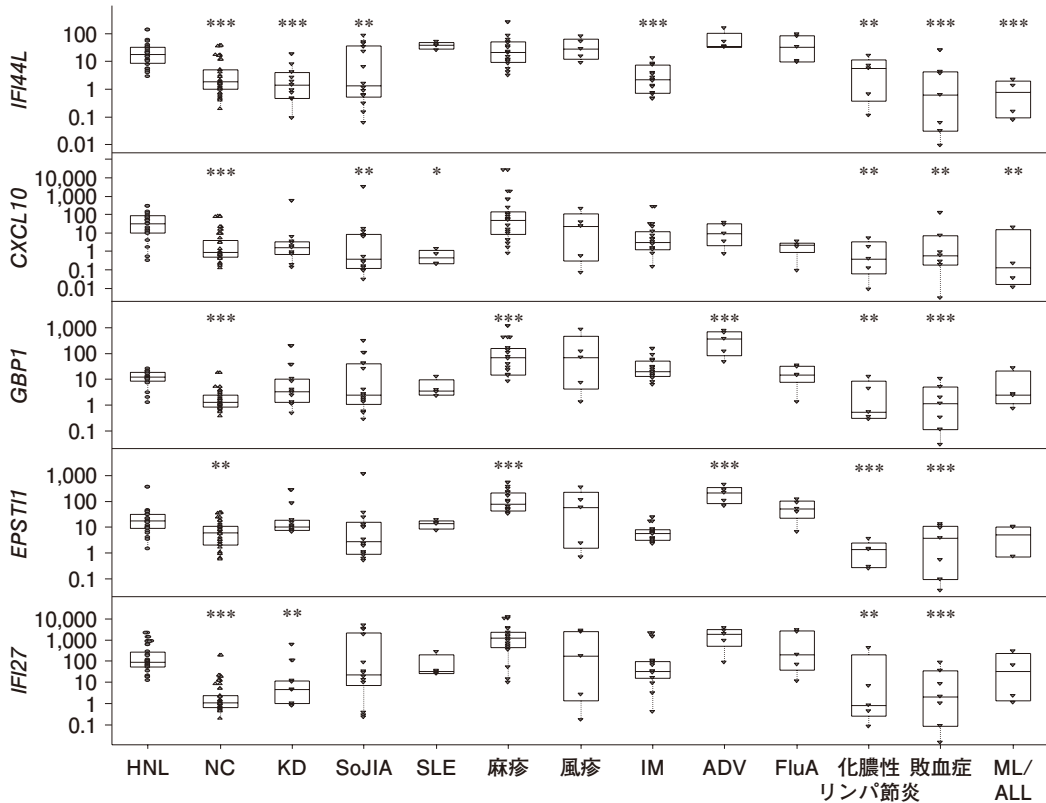


図 1 種々の疾患患者における 5 遺伝子の発現 (定量的 PCR 法)

HNL 患者, 健常者および各疾患コントロールにおける *IFI44L*, *CXCL10*, *GBP1*, *EPSTI1*, *IFI27* 遺伝子の発現レベルを定量的 PCR 法で測定した. 健常者の平均発現レベルを 1 とした.

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ (HNL との比較)

伝子 (*IFI44L*, *CXCL10*, *GBP1*) のみで, HNL と疾患コントロール群の 2 群で判別分析を行ったところ 82.2%の精度で, その際の AUC は 0.942 であり, 同等の結果が得られた (図 3, 表 4).

III. 考 察

I 型 IFN はウイルス感染防御に重要な役割を果たしている. HNL 患者末梢血における ISG の発現の亢進は, HNL がウイルス感染症と関連がある可能性を示唆している⁶⁾. 実際, HNL 患者の病変リンパ節では, 形質細胞様樹状細胞, 組織球, T 細胞が豊富に認められ, 特に形質細胞様樹状細胞は I 型 IFN の産生能が高いことが知られている. また, HNL 患者末梢血で *CXCL10* や, IFN- γ , IL-6 などのサイトカイン発現が高いと報告されていることは, HNL では全身性の炎症が誘導され

ていることを示唆している. 他方, 通常末梢血には形質細胞様樹状細胞が極めて少なく, このことが HNL 患者末梢血で I 型 IFN 関連遺伝子の発現が観察されなかった理由であると推測される.

末梢血の遺伝子発現量を基に, 簡易な方法で HNL かどうかに関する判断材料を提供することが可能であると考えられる. 確定的な検査とはいえないが, 実際の臨床の場では, このような情報は極めて貴重なものであると考えられる. 実際, 急性リンパ芽急性白血病やリンパ腫患者は, 明らかに HNL 患者とは 5 遺伝子の発現パターンが異なっていた. 逆に SLE は HNL との判別が困難であることも, 今回の研究で明らかになった. Szturza らは, 血清のサイトカインレベルは, HNL 患者と SLE 患者で極めて類似していると報告している. さらに多くの症例でデータを蓄積することで, 非

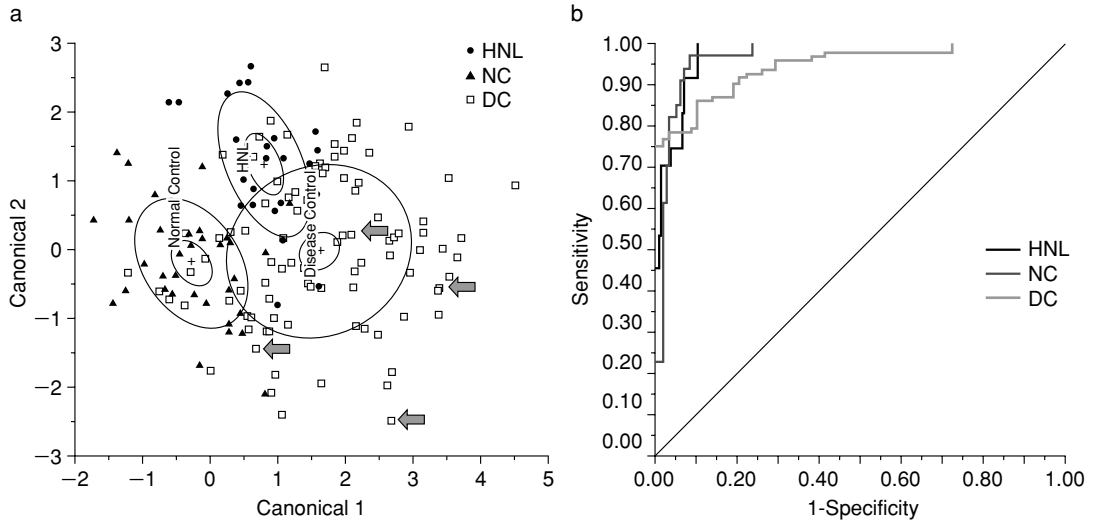


図 2 *IFI44L*, *CXCL10*, *GBP1*, *EPSTI1*, *IFI27* の 5 遺伝子発現レベルによる HNL 患者群 (HNL), 健常者群 (HC), 疾患コントロール群 (DC) の判別分析の結果

a : Canonical plot b : ROC curve

$$\text{Canonical 1} = -0.1947\text{IFI44L} - 0.2058\text{CXCL10} + 0.4870\text{GBP1} - 0.1620\text{EPSTI1} + 0.2197\text{IFI27}$$

$$\text{Canonical 2} = 0.2485\text{IFI44L} + 0.2488\text{CXCL10} - 0.2387\text{GBP1} - 0.2802\text{EPSTI1} + 0.1598\text{IFI27}$$

矢印は、悪性リンパ腫/急性リンパ芽球性白血病患者 (ML/ALL) を示す。

表 4 判別分析のまとめ

① 3 群間, 5 遺伝子の発現を用いた判別分析			
	HNL	疾患 コントロール	健常 コントロール
判別分析の予測	HNL	22	2
	疾患コントロール	11	74
	健常コントロール	1	1
			32
精度 : 84.2%			
② 2 群間, 3 遺伝子の発現を用いた判別分析			
	HNL	疾患 コントロール	
判別分析の予測	HNL	22	2
	疾患コントロール	1	1
精度 : 82.2%			

侵襲的な HNL の診断が可能になるものと期待される。

文 献

- 1) Bosch X, Guilbert A, Miquel R et al : Enigmatic Kikuchi-Fujimoto disease : a comprehensive review. *Am J Clin Pathol* 122 : 141-152, 2004
- 2) Hutchinson CB, Wang E : Kikuchi-Fujimoto disease. *Arch Pathol Lab Med* 134 : 289-293, 2010
- 3) Ohshima K, Shimazaki K, Kume T, et al : Perforin and Fas pathways of cytotoxic T-cells in histiocytic necrotizing lymphadenitis. *Histopathology* 33 : 471-478, 1998
- 4) Ohshima K, Shimazaki K, Suzumiya J, et al : Apop-

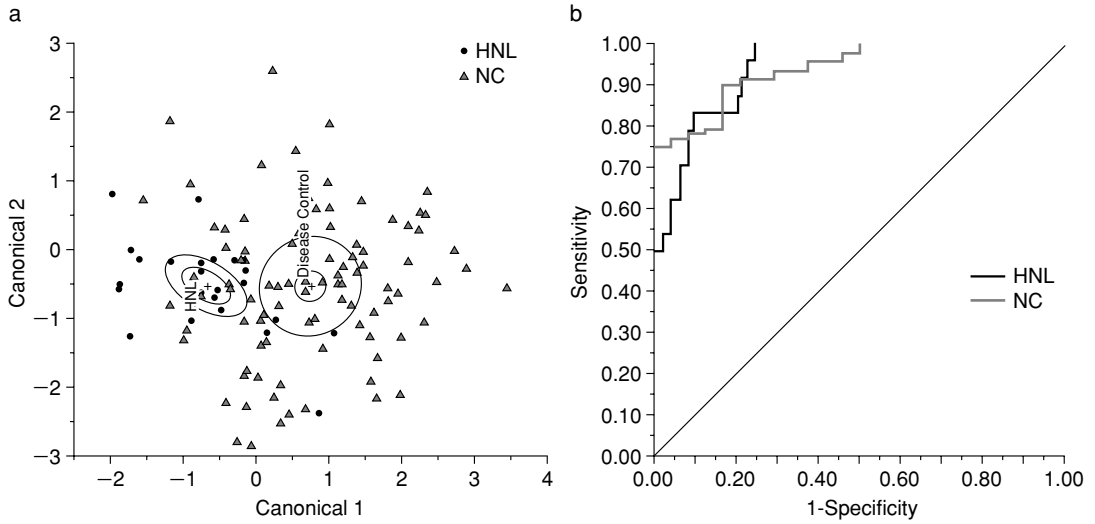


図 3 *IFI44L*, *CXCL10*, *GBP1* の 3 遺伝子発現レベルによる HNL 患者群 (HNL), 疾患コントロール群 (DC) の判別分析の結果

a : Canonical plot b : ROC curve

$$\text{Canonical 1} = -0.2632\text{IFI44L} - 0.3061\text{CXCL10} + 0.5101\text{GBP1}$$

tosis of cytotoxic T-cells in histiocytic necrotizing lymphadenitis. *Virchows Arch* 433 : 131-134, 1998

- 5) Hu S, Kuo TT, Hong HS : Lupus lymphadenitis simulating Kikuchi's lymphadenitis in patients with systemic lupus erythematosus : a clinicopathological analysis of six cases and review of the

literature. *Pathol Int* 53 : 221-226, 2003

- 6) Schoggins JW, Wilson SJ, Panis M, et al : A diverse range of gene products are effectors of the type I interferon antiviral response. *Nature* 472 : 481-485, 2011

* * *