

壊死性リンパ節炎に 血球貪食症候群を合併した高齢者の一例

村上 哲晋* 押領司健介 柏戸 佑介
鎌田 一億 水木 伸一 横田 英介

要 旨

組織球性壊死性リンパ節炎（菊池病）（histiocytic necrotizing lymphadenitis: HNL）は比較的若い女性に多く、前駆症状として扁桃腫大をとまなう上気道症状が発現し、主に側頸部の皮下リンパ節腫大と白血球減少を来す疾患である¹⁾。通常は1～2ヵ月で治癒する予後良好な病気と考えられているが、中には再発をくりかえすもの、二次感染を起こすもの、後に膠原病を併発するもの²⁾、血球貪食症候群を合併するもの³⁻⁵⁾が報告されている。今回我々は、高齢者において壊死性リンパ節炎を発症し、さらに血球貪食症候群を合併するという希少な症例を経験したためここに報告する。

症 例

患 者：71歳、女性

主 訴：意識障害、発熱

既往歴：2010年10月にレイノー症状、手指腫脹があり、抗RNP抗体陽性のため混合性結合組織病と診断されたが、症状が軽いため無治療で経過観察中であった。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：2012年5月10日より発熱・全身倦怠感・食思不振が生じ近医を受診。白血球数が2,000台/ μ Lと低下しており、抗生剤・ステロイド単回投与（PSL 60 mg）を施行されたが改善なく、意識障害が出現してきたため5月16日に近医に入院。全

身CT・腰椎穿刺・骨髄検査を施行されたが異常を認めず発熱が持続した。意識障害が増悪してきたため5月21日精査加療目的で当院に救急搬送となった。

身体所見：意識JCS 100、体温38.6℃、SpO₂ 93%（O₂ 1L nasal）、呼吸数24回/分、心拍100回/分・整、血圧121/83 mmHg、瞳孔は正円同大、甲状腺腫大なし、口腔内に異常なし、扁桃腺腫大なし、心音整、心雑音なし、呼吸音清、呼吸音なし、腹部平坦、腹部圧痛なし、腸蠕動音正常、四肢に浮腫なし、明らかな四肢麻痺なし。

検査所見：尿糖(±)、尿蛋白(3+)、尿潜血(2+)、尿白血球(-)。WBC 2,560/ μ l (Stab 7.0%, Seg 47.0%, Lymp 31.0%, Mono 8.0%, 異型リンパ球 7.0%), Hb 13.7 g/dl, Plt 4.8万, PT-INR 0.99, APTT 61.0 sec, Fib 255 mg/dl, FDP 9.3 μ g/ml, D-dimer 2.5 μ g/ml, TP 5.5 g/dl, Alb 2.7 g/dl, T-Bil 0.4 mg/dl, AST 275 U/L, ALT 100 U/L, LDH 1,963 U/L, ALP 201 U/L, γ GTP 37 U/L, フェリチン 19,583 ng/dl, BUN 17.3 mg/dl, Cr 0.73 mg/dl, Amy 288 U/L, CK 451 U/L, Na 138 mEq/l, K 3.9 mEq/l, Cl 98 mEq/l, ESR 5 mm/hr, CRP 1.18 mg/dl, RF(-), 抗核抗体 1,280倍(Speckled), 抗RNP抗体(+), 抗Sm抗体(-), 抗SS-A抗体(-), 抗SS-B抗体(-), 抗Jo-1抗体(-), 抗ds-DNA抗体 4.9, MPO-ANCA(-), PR3-ANCA(-), ループスアンチコアグラント(-), 抗カルジオピリン IgG抗体(-), 抗カルジオピリン β 2GP1抗体

*松山赤十字病院 リウマチ科

(-), C3 40.7 mg/dl, C4 29.2 mg/dl, CH50 38.5, IgG 1,481 mg/dl, IgA 220 mg/dl, IgM 57 mg/dl, プロカルシトニン 0.45, β -D グルカン < 3.06.

胸部 Xp: CTR 66.7%, 肺門部の軽度拡大あり, 肺野に腫瘤影や浸潤影なし.

心エコー: LVEF 70%, no asynergy, 心膜炎所見なし, diffuse LVH, 心嚢液前壁側 9 mm, 後壁側 7.6 mm, 心タンポナーゼ (-), 右室虚脱あり, swing heart なし.

腰椎穿刺: 異常所見なし, 脊髄液培養陰性, 脊髄液抗酸菌塗沫陰性.

骨髄穿刺: NCC 0.6 万/ μ l, Meg 0/ μ l, M/E 比 23.

骨髄生検: 正形成髄で 3 系統の造血あり. 血球貪食像を認めたが, 異型細胞の増生巣など悪性所見なし.

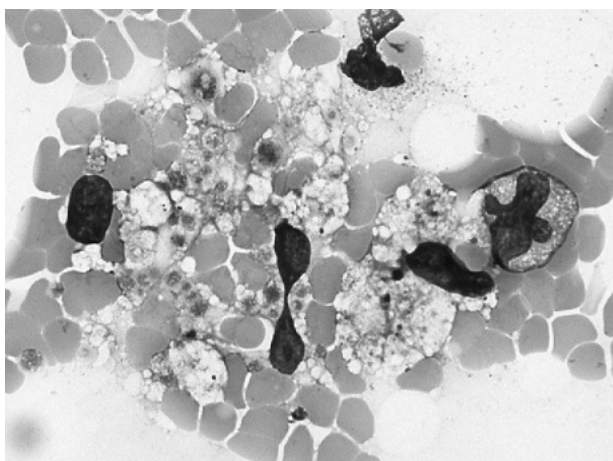


Fig. 1 骨髄の血球貪食像

全身造影 CT: 左鎖骨上窩・縦隔・右鼠径部に腫大リンパ節を認める.

脳血流シンチ: 血流低下部位なし.

頭部 MRI: 異常所見なし.

リンパ節生検: 軽度腫大したリンパ節は白色調で硬度を増していた. 組織学的に既存のリンパ節は不明瞭となっており, 核崩壊産物と壊死物を貪食した組織球が瀰漫性に多数分布し, その間に大型・小型のリンパ球や形質細胞様単球が瀰漫性に見られた. 皮質に沿って凝固壊死に陥った領域も見られた. 同時に行った免疫染色では, B 細胞・T 細胞の領域が

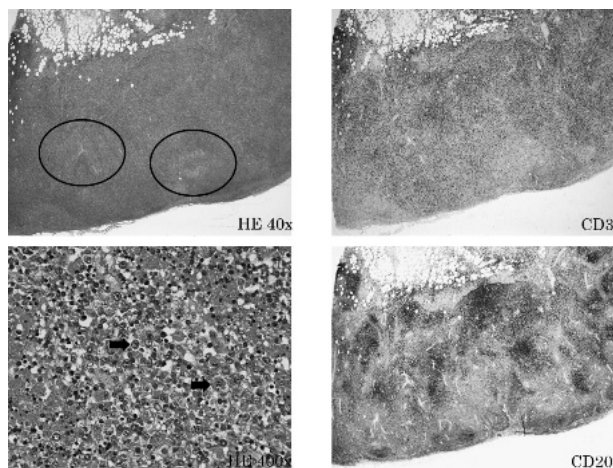


Fig. 2 リンパ節生検像. ○で囲まれた部分は壊死巣. 矢印は大型化したリンパ球・組織球.

見られ, 局所的に一時濾胞形成も見られた. 異型 B 細胞・T 細胞が増殖する像は指摘できず, リンパ腫を示唆する所見はなかった. 病変が高度で, びまん性壊死を来している点が典型的ではなかったが, 重篤な壊死性リンパ節炎と考えられた.

入院後経過: 搬送時意識障害がみられたが画像所見上異常なく, MCTD に伴う無菌性髄膜炎等を疑い髄液検査を施行したが明らかな異常は認めなかった. 血液検査で汎血球減少, LDH・フェリチンの上昇を認め血球貪食症候群を疑い骨髄穿刺・骨髄生検を施行したところ血球貪食像を認めた. また全身 CT では複数のリンパ節腫大を指摘され, 悪性リンパ腫などの鑑別のため右鼠頸部のリンパ節生検を施行. 組織学的に壊死性リンパ節炎と考えられ, 菊池病に血球貪食症候群を合併した病態と診断した. 5 月 22 日よりステロイドパルス療法を開始し, 25 日から PSL 1 mg/kg の投与を開始した. 治療開始後速やかに解熱し, フェリチンは低下, 血球減少も緩やかに改善した. 5 月 28 日頃より意識障害が改善し, 6 月 7 日より経口摂取を再開した. 順調に低下していたフェリチンが 6 月 8 日より再上昇に転じたため, 14 日より CyA 100 mg の併用を開始し, ステロイドを 50 mg へ減量した. その後は血液検査, 全身状態とも改善傾向にあり, ステロイドを漸減したが経過良好であった. 再検した CT でリンパ節の縮小が確認された. PSL 20 mg + CyA 100 mg で 7 月 14 日に退院となった. 外来では再燃なくステロ

イドの減量が行われている。

考 察

壊死性リンパ節炎(菊池病)は若年者に多い発熱・リンパ節腫張を生じる疾患である。臨床像としてはリンパ節腫張・発熱を中心とした多彩な症状を伴い、末梢血では白血球減少が2-3割⁶⁾、異型リンパ球出現が1/4⁷⁾にみられる。組織学的には腫大リンパ節の皮質から傍皮質にかけて壊死巣が存在し、そこに芽球化した大型のリンパ球と組織球が増殖しているが、好中球などの浸潤は見られないという特異な所見をとる。これらの増殖した細胞のあいだに変性崩壊したリンパ球の崩壊産物が介在し、一部は組織球によって貪食されている⁸⁾。本症例のリンパ節組織ではリンパ節の高度びまん性の壊死像は菊池病として典型的ではなかったが、重篤な病態であれば矛盾しないと考えられた。

病態としてはウイルスなど何らかの要因により主としてCD8陽性T細胞が芽球化し、CD4陽性T細胞などをアポトーシスさせこれを組織球が貪食すると考えられている。サイトカインとしてはIFN- γ ・IL-6が亢進しており、IFN- α ・TNF- α ・IL-2の関与は乏しいと考えられている⁹⁾。本症例ではMCTDが基礎疾患としてあり、感染など何らかのトリガーにより組織球・マクロファージが活性化し菊池病・血球貪食症候群を発症したものと考えられる。菊池病では発症後2-3%SLEに移行する例がみられ¹⁰⁾、本症例ではもともとMCTDを発症していたことからより注意深い観察を要すると考えられる。

結 語

壊死性リンパ節炎に血球貪食症候群を合併した高齢者の一例を経験した。

高齢発症の壊死性リンパ節炎は珍しく、また壊死性リンパ節炎に血球貪食症候群を合併することも稀であることから本症例は希少例と考えられる。

壊死性リンパ節炎の原因・予後は多様であるため、本症例では経過に留意する必要がある。

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。日内学誌 **35**：379-380, 1972.
- 2) Song JY *et al.*：Clinical outcome and predictive factors of recurrence among patients with Kikuchi's disease. *Int J Infect Dis.*, **13**：322, 2009.
- 3) Chen JS *et al.*：Childhood hemophagocytic syndrome associated with Kikuchi's disease. *Haematologica.*, **85**：998, 2000.
- 4) Kelly J *et al.*：A case of haemophagocytic syndrome and Kikuchi-Fujimoto disease occurring concurrently in a 17-year-old female.
- 5) Lim GY *et al.*：Hemophagocytic lymphohistiocytosis preceded by Kikuchi disease in children. *Pediatr Radiol.*, **38**：756, 2008.
- 6) Song JY *et al.*：Disease spectrum of cervical lymphadenitis: analysis based on ultrasound-guided core-needle gun biopsy. *J Infect.*, **55**：310, 2007.
- 7) Kuo TT *et al.*：Kikuchi's disease (histiocytic necrotizing lymphadenitis). A clinicopathologic study of 79 cases with an analysis of histologic subtypes, immunohistology, and DNA ploidy. *Am J Surg Pathol.*, **19**：798, 1995.
- 8) Tsang WY *et al.*：Kikuchi's lymphadenitis. A morphologic analysis of 75 cases with special reference to unusual features. *Am J Surg Pathol.*, **18**：219, 1994.
- 9) Kubota M *et al.*：Elevated serum interferon gamma and interleukin-6 in patients with necrotizing lymphadenitis (Kikuchi's disease). *Br J Haematol.*, **95**：613, 1996.
- 10) Song JY *et al.*：Clinical outcome and predictive factors of recurrence among patients with Kikuchi's disease. *Int J Infect Dis.*, **13**：322, 2009.

Hemophagocytic syndrome associated with Kikuchi's lymphadenitis in an elderly patient

Tesshin MURAKAMI*, Kensuke ORYOJI, Yusuke KASHIWADO, Kazuo KAMATA,
Shin-ichi MIZUKI and Eisuke YOKOTA

*Division of Rheumatology, Matsuyama Red Cross Hospital

A 71 yearold female was admitted to our hospital suffering from high fever and consciousness disorder on May 21st, 2012. She was diagnosed with hemophagocytic syndrome (HPS), pancytopenia, high ferritin, high LDH level and hemophagocytosis in the bone marrow. Contrast enhanced CT revealed multiple enlarged lymph nodes. Tissue obtained from lymph node biopsy was compatible with Kikuchi's lymphadenitis, and it of containing contained paracortical foci with massive necrosis and histiocytic cellular infiltrate. She was treated effectively with Prednisolone (1 mg/kg) plus cyclosporin. This case was considered rare in terms of the elderly development of Kikuchi's lymphadenitis and the complication of hemophagocytic syndrome.