組織球性壊死性リンパ節炎の病態を示した SLE 例

小泉 敏三・家根 旦有・福田多介彦・細井 裕司

Cervical Lymphadenopathy Showing Pathological Findings of Histiocytic Necrotizing Lymphadenitis (HNL) in a Patient with Systemic Lupus Erythematosus (SLE)

Toshizo Koizumi, Katsunari Yane, Takehiko Fukuda and Hiroshi Hosoi

(Nara Medical University)

We report 26-year-old female whose cervical lymph node became swollen, accompanied by aggravation of systemic lupus erythematosus (SLE) symptoms. Histologically, the lymph node showed necrosis with a geographic pattern, and increments in the macrophages and histiocytes preying upon the apoptotic lymphocytes. The clinical and pathological findings were consistent with histiocytic necrotizing lymphadenitis (HNL). Recently, however, it has been considered that histological finding of HNL in an SLE patient indicates that the lymphadenitis is related to SLE (lupus lymphadenitis). Thus, the present case was diagnosed as lupus lymphadenitis. Steroid administration to improve the SLE symptoms was also effective for lymphadenitis. The present case indicates that cervical lymphadenitis associated with an autoimmune disease, such as SLE, is occasionally difficult to differentiate from HNL, and suggests that treatment of the primary disease is important to improve disease-associated lymphadenitis.

Key words : histiocytic necrotizing lymphadenitis, SLE, lupus lymphadenitis, steroid

はじめに

全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus : SLE) はさまざまな症状を呈する全身性の疾患であるが、まれに頸部リンパ節腫大 (ループスリンパ節炎) をきたす。その SLE の一症状として併発するループスリンパ節炎のなかには、典型的な組織像を示さず他の疾患と鑑別を要するリンパ節腫大もある。

今回われわれは、SLE に頸部リンパ節腫大を併発し、リンパ節組織像が組織球性壊死性リンパ節炎の所見を示した症例を経験したので報告する。

症 例

患者 : 26 歳, 女性。

主訴 : 有痛性の右頸部リンパ節腫大。

既往歴 : 23 歳, 急性心内膜炎。

家族歴 : 特記事項なし。

現病歴 : 2001 年 8 月頃から血液検査で抗核抗体や抗二本鎖 DNA 抗体 (抗 dsDNA 抗体) が上昇し、SLE の疑い症例として近医内科で経過観察を行っていた。2004 年 8 月頃より両手・両膝関節痛、および右頸部のリンパ節腫大を自覚し、37°C 台の発熱が持続した。同年 11 月上旬から両膝関節痛と右頸部のリンパ節が増大し、圧痛が著明となった。12 月 9 日から咽頭痛、39°C 台の発熱が持続し、精査の結果 SLE と確定診断された。12 月 16 日に加療のため当院内科に転院し、翌日、頸部リンパ節生検を目的に当科受診した。

入院時現症 : 右中頸部に 1 ヲ所 (径 20 mm)、右鎖骨上部に癒合傾向のある 2 ヲ所 (径 15, 14 mm) のリンパ節腫大がみられ、いずれも弾性硬で、自発痛、圧痛を伴った。頸部皮下組織の浮腫や紅斑はなかった。左頸部はリ

リンパ節を触知せず, また腋窩および鼠径リンパ節も触知しなかった。咽喉頭には軽度の発赤を認めるが, ワルダイエル咽頭輪の腫大はなかった。その他, 耳, 鼻に異常はなかった。体温は最高 39.5°C の弛張熱を示した。

血液, 生化学的諸検査では, リンパ球優位の白血球減少, CRP と血沈値の上昇, 蛋白分画における γ グロブリン値の高値を認めた。抗核抗体, 抗 dsDNA 抗体, 抗 SS-A 抗体, 抗 SS-B 抗体は陽性であり, RF も陽性であった。肝機能 (GOT, GPT, LDH) は上昇し, 尿検査では蛋白尿がみられた (表 1)。

本症例は, SLE の診断基準 (アメリカ・リウマチ学会, 1997 年一部改訂)¹⁾ では, 心内膜炎の既往, 多関節炎, 腎生検でループス腎炎 (WHO II), 白血球減少, 抗 dsDNA 抗体, 抗核抗体の 6 項目が陽性であることから, SLE と診断された。

頸部リンパ節の病理組織所見: リンパ節の皮質から傍皮質にかけて地図状に広がる壊死像がみられ, 病変部と正常リンパ組織との境界は比較的明瞭であった (図 1A)。壊死部周囲の活動性炎症部位には, リンパ組織よりも明るい胞体をもつ組織球が介在した (図 1B)。活動病変部

位では, アポトーシスによって崩壊したリンパ球の核 (核塵: apoptotic bodies) が散在し (図 1C), apoptotic bodies を貪食する明るい胞体のマクロファージ (apoptotic cells) や他の組織球の増大がみられた (図 1D)。これらの組織球に異型や悪性所見はなかった。活動病変部位には好中球浸潤はなく, フィブリノイド壊死を伴う血管炎やヘマトキシリン体もなかった。壊死部周囲に散見する組織球の一部は, 免疫染色で MPO(+), CD68(+), CD4(+), CD43(+), CD20(-), CD45RA(+) を示し, 形質細胞類似の構造を有するため, plasmacytoid monocyte と判定した (図 2)。

以上の結果より, 病理所見では組織球性壊死性リンパ節炎の組織像を呈するが, SLE の診断に従いループスリンパ節炎と診断された。

臨床経過 (図 3): 入院 3 日目から SLE の治療のためステロイド剤 (プレドニン® 40 mg/日) の内服を開始した。内服開始直後から解熱がみられ, 1 ~ 2 日遅れて腫大した頸部リンパ節も縮小した。しかし, 1 月 4 日 (入院 20 日目) の時点で血液検査では白血球値や肝機能の異常が持続するため, ステロイド剤のパルス療法 (ソル・

表 1 入院時の検査所見

〈一般血液検査〉			〈血液生化学検査〉			〈血清免疫学的検査〉		
白血球数	2,500/mm ³	↓	T.P.	8.5 g/dl		抗核抗体		
好中球	82.3%		Alb.	3.6 g/dl		Homogenous	1280 倍	↑
単球	6%		A/G 比	0.8		抗 dsDNA 抗体	323 IU/l	↑
リンパ球	13.3%	↓	蛋白分画			RF	12 IU/ml	↑
その他	4.4%		Alb.	48.1%	↓	抗 SS-A 抗体	(+)	
赤血球数	436 × 10 ⁴ /mm ³		α_1 -gl.	3.5%	↑	抗 SS-B 抗体	(+)	
ヘモグロビン	12.7 g/dl		α_2 -gl.	9.0%		抗 SM 抗体	(-)	
ヘマトクリット	36.6%		β -gl.	7.3%		抗 Scl-70 抗体	(-)	
血小板数	18.6 × 10 ⁴ /mm ³		γ -gl.	32.1%	↑	TPHA	(-)	
血沈 1 時間値	88 mm	↑	GOT	67 IU/l	↑	トキソプラズマ抗体	(-)	
2 時間値	177 mm	↑	GPT	76 IU/l	↑	EBV-VCA IgM	10 未満	
			LDH	407 IU/l	↑	IgG	160 倍	↑
			BUN	10 mg/dl		IgG	2473 mg/dl	↑
			Cre	0.6 mg/dl		IgM	172 mg/dl	↑
			Na	136 mEq/l		IgA	457 mg/dl	↑
			K	3.8 mEq/l		IgE	2015 IU/ml	↑
			Cl	104 mEq/l		C ₃	74.1 mg/dl	↓
			CPK	46 IU/l		C ₄	4.5 mg/dl	↓
			Glu.	87 mg/dl		補体	12 mg/dl	↓
			CRP	2.0 mg/dl	↑	sIL-2R	989 U/ml	↑
						フェリチン	265 mg/ml	↑
〈尿検査〉								
糖	(-)							
蛋白	0.2 ~ 0.3 g/dl							
ケトン	(-)							
潜血	(±)

図1 リンパ節組織像 (HE 染色)

A (×1) : リンパ節の皮質～傍皮質部に地図状壊死像を認める。

B (×10) : リンパ節壊死部の周囲に組織球が浸潤し、その周囲に正常リンパ組織像を認める。

C (×100) : 組織球浸潤部に、崩壊したリンパ球の核塵 (apoptotic body) を認める (矢印)。

D (×100) : apoptotic body を貪食する泡沫状胞体のマクロファージと (矢印), 形質細胞類の組織球を認める (矢頭)。

メドロール[®] 1g/日) を3日間行った。その後は白血球減少や肝機能障害が改善したが、抗核抗体値や補体価の改善はみられなかった。全身状態が改善したので、1月17日(入院33日目)に退院した。その後はステロイド剤(プレドニン[®])の内服を8週間継続した。退院後3ヵ月経過した現在は、SLE症状の再燃や頸部リンパ節腫大の再発は認めていない。

考 察

本症例は全身性エリテマトーデス(SLE)の多彩な症状と同時に頸部リンパ節の腫大も併発した症例である。SLEは慢性に経過する代表的な自己免疫疾患で、経過中

に炎症症状が緩解と再燃を繰り返す。日本におけるSLE患者は、ほとんどが女性で20～30歳代に好発し、不明熱、全身倦怠感、体重減少などの全身症状や、紅斑、関節痛、レイノー現象などの局所症状を示す。厚生省研究班の1185例の報告によると、頸部リンパ節腫大は約21.5%にみられる²⁾。そのリンパ節腫大の典型的な組織像は、リンパ濾胞の増生、凝固壊死、ヘマトキシリン体の出現、血管壁へのDNA沈着などであり、これらの所見があると、SLEに関連するループスリンパ節炎と診断される³⁾⁴⁾。このなかでも、ヘマトキシリン体の出現を伴う壊死病変は、ループスリンパ節炎に特徴的な所見とされている。

図 2 ミエロペルオキシダーゼ (MPO) による免疫染色 (×50): 形質細胞類似の構造をもつ MPO 陽性の plasmacytoid monocyte を認める (矢印)。

しかし、本症例のリンパ節にはヘマトキシリン体が観察できず、皮質から傍皮質にかけて地図状に広がる壊死像があり、核崩壊したリンパ球を貪食する組織球の増生、壊死部の周囲には集団形成した plasmacytoid monocyte がみられた。つまり、典型的な組織球性壊死性リンパ節炎 (histiocytic necrotizing lymphadenitis : HNL) の像を示した。

HNL は若い女性に多くみられ、上気道症状に前後して痛みを伴う頸部リンパ節の腫大をきたす疾患である。HNL は病理学的特徴に基づく診断名であり、ほかに“亜急性壊死性リンパ節炎”や、報告者に由来して“菊池-藤本病”とも呼称されている^{5)~7)}。血液検査では白血球減少、赤沈亢進、血清 CRP 値が上昇し、肝機能 (GOT, GPT, LDH) も上昇する。HNL の組織学的特徴は、リンパ節に地図状壊死がみられ、その壊死部では核崩壊したリンパ細胞 (apoptotic body)、それを貪食するマクロファージ (apoptotic cell)、壊死部周囲に集団形成する plasmacytoid monocyte などがみられる⁸⁾⁹⁾。本症例で観察された組織球は、免疫染色などから plasmacytoid monocyte と判定したが、これは組織球前駆体であり、形態的に形質細胞と類似するが、核クロマチンの凝集パターンが車軸状を示さない点や免疫染色等で鑑別される¹⁰⁾。Plasmacytoid monocyte は、非特異的な反応性リンパ節腫大でみられ、特に HNL で多く出現すると報告されている⁸⁾⁹⁾。

SLE は全身症状や検査値の診断基準で診断されるが¹⁾、HNL は病理組織像のみによって診断され、両疾患の診断方法は異なる。そこで近年は、SLE 患者のリンパ節に HNL の病態を有する場合はリンパ節腫張を SLE の一症状と考え、ループスリンパ節炎と診断するべきと考えられ

図 3 入院中の臨床経過

ている^{11)~13)}。したがって、本症例は当初臨床経過および病理所見から HNL と診断されたが、最終的にはループスリンパ節炎と診断された。

HNL の病態は SLE 以外の自己免疫疾患にも併発することがある^{14)~16)}。したがって、リンパ節組織像で HNL 様の病態を検出した場合、背景に SLE などの自己免疫疾患の存在を検索する必要がある。また、自己免疫疾患に伴う HNL は、原疾患の発症から数年後に併発する場合もあり¹³⁾、長期的な経過観察が必要である。

本症例は、SLE 症状の治療のためにステロイド剤の経口投与が行われ、解熱後しばらくしてリンパ節腫大も軽減した。一般に、HNL は無治療による経過観察が主であり、リンパ節腫大が寛解しない症例にステロイド剤や非ステロイド系解熱鎮痛剤 (NSAID) の投与も考慮する。HNL にステロイドや NSAID を投与した場合には、約 1~2 ヶ月で寛解すると報告されている¹⁷⁾。本症例では、SLE の治療目的のためにステロイド剤の投与を行ったが、SLE の症状改善とともにリンパ節腫大も速やかに縮小した。自己免疫疾患を伴うリンパ節腫大に対しては、まず原疾患の病状を考慮して治療を行うことが重要と思われた。

ま と め

頸部リンパ節腫大を併発した 26 歳女性の SLE 症例を経験した。病理所見では組織球性壊死性リンパ節炎と診断されたが、SLE に合併するためループスリンパ節炎と診断された。SLE の治療目的でステロイドの投与を行った結果、SLE の寛解とともに頸部リンパ節腫大も縮小した。自己免疫疾患に伴うリンパ節腫大の治療は、原疾患である自己免疫疾患を考慮して治療を行うことが重要と思われた。

稿を終えるにあたり、第 6 回奈良県悪性リンパ腫談話会 (平成 17 年 2 月、奈良) の場で多くの有用な意見をいただきました福岡大学菊池昌弘副学長、ならびに奈良県立医科大学病理診断学野々村昭孝教授、中峯寛和助教授に感謝いたします。

本報告の要旨は日本耳鼻咽喉科学会大阪地方連合会、第 292 回例会 (平成 17 年 3 月、大阪) で発表した。

参考文献

- 1) Hochberg MC : Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus

- erythematosus. *Arthritis Rheum* 40 : 1725, 1997.
- 2) 大藤 真, 宮脇昌一, 大平昌彦, 他 : 全身性エリテマトーデス全国実態第 2 次調査報告. 厚生省特定疾患全身性エリテマトーデス調査研究班 研究業績. 53 ~ 120, 1974.
- 3) Fox RA and Rosahn PD : The lymph nodes in disseminated lupus erythematosus. *Am J Pathol* 19 : 73 ~ 100, 1943.
- 4) Henry K : Connective tissue disorder/autoimmune disease. *Systemic Pathology*, 3rd edition. vol 7—Thymus, Lymph Node, Spleen and Lymphatics—(ed by Henry K and Symmers WstC). pp 255 ~ 263. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1992.
- 5) 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.
- 6) 藤本吉秀, 小島 靖, 山口和克 : 頸部の亜急性壊死性リンパ節炎—新しい病態の提唱—. *内科* 30 : 920 ~ 927, 1972.
- 7) Dorfman RF and Berry GJ : Kikuchi's histiocytic necrotizing lymphadenitis: an analysis of 108 cases with emphasis on differential diagnosis. *Semin Diagn Pathol* 5 : 329 ~ 345, 1988.
- 8) Facchetti F, de Wolf-Peeters C, van den Oord JJ, et al. : Plasmacytoid monocytes (so-called plasmacytoid T-cells) in Kikuchi's lymphadenitis: an immunohistologic study. *Am J Clin Pathol* 92 : 42 ~ 50, 1989.
- 9) Tsang WY, Chan JK and Ng CS : Kikuchi's lymphadenitis: a morphologic analysis of 75 cases with special reference to unusual features. *Am J Surg Pathol* 18 : 219 ~ 231, 1994.
- 10) Facchetti F, de Wolf-Peeters C, van den Oord JJ, et al. : Plasmacytoid T cells: a cell population normally present in the reactive lymph node. An immunohistochemical and electron-microscopic study. *Hum Pathol* 19 : 1085 ~ 1092, 1988.
- 11) el-Ramahi KM, Karrar A and Ali MA : Kikuchi disease and its association with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 3 : 409 ~ 411, 1994.
- 12) Eisner MD, Amory J, Mullaney B, et al. : Necrotizing lymphadenitis associated with systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 26 : 477 ~ 482, 1996.
- 13) Hu S, Kuo TT and 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.
- 14) Ohta A, Matsumoto Y, Ohta T, et al. : Still's disease associated with necrotizing lymphadenitis (Kikuchi's disease): report of 3 cases. *J Rheumatol* 15 : 981 ~ 983, 1988.
- 15) 石田也寸志, 井上哲志, 横田桂子, 他 : 壊死性リンパ節炎と血球貪食症候群を合併した成人 Still 病の 1 例. *日小血会誌* 7 : 167 ~ 171, 1993.
- 16) 戸井洋一郎, 野原 望, 立花英夫 : 成人スチル病との鑑別が問題になった組織球性壊死性リンパ節炎の 1 例. *皮膚臨床* 36 : 131 ~ 135, 1994.
- 17) Kuo TT : 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 ~ 809, 1995.

原稿受付 : 平成 17 年 5 月 2 日

原稿採扱 : 平成 17 年 5 月 25 日

別刷請求先 : 小泉敏三

〒634-8522 奈良県橿原市四条町 840

奈良県立医科大学耳鼻咽喉科学教室