発熱と頸部腫脹を主訴とした菊池病例

山本 佳史・北原 紘*・久保 武*

A Case of Kikuchi's Disease with Cervical Lymph Node Swelling and High Fever

Yoshifumi Yamamoto

(Toyonaka Municipal Hospital)

Tadashi Kitahara and Takeshi Kubo

(Osaka University)

Cervical lymph node swelling and high fever are common in patients presenting to the Department of Otolaryngology. Kikuchi's disease is an idiopathic necrotizing histiocyte lymphadenitis with the main clinical feature being adenopathy, generally in a cervical location. The disease is relatively rare and often misdiagnosed as lymphoma or lupus and inappropriately treated, potentially causing numerous medical consultations without relief of symptoms. The case described is that of a 28-year-old female with persistent cervical lymphadenitis and fever who presented to our department without an appropriate diagnosis at previous hospitals. All symptoms were quite resistant to antibiotics or NSAIDs. Laboratory results showed WBC decrease and AST/ALT increase, although common viral infectious diseases were denied. Finally, left cervical lymph node biopsy was performed under local anesthesia and the patient was diagnosed as having histiocytic necrotizing lymphadenitis or Kikuchi's disease. Since Kikuchi's disease is sometimes recurrent and coupled with collagen disease, long-term follow-up should be required.

Key words : cervical lymph node swelling, fever, histiocytic necrotizing lymphadenitis, malignant lymphoma, collagen disease

はじめに

頸部腫瘍は耳鼻咽喉科日常診療において頻繁に経験する所見であり、原因がさまざまであるため適切に鑑別する必要がある。非リンパ節疾患としては細菌性の蜂窩織炎、ガス壊疽、細菌性・ウィルス性の耳下腺炎あるいは側頸嚢胞などがあり、炎症性・反応性リンパ節炎としては細菌性・ウィルス性のリンパ節炎、結核性リンパ節炎の他、猫ひっかき病、川崎病、トキソプラズマ症がある。一方、腫瘍性リンパ節炎としては悪性腫瘍のリンパ節転移、悪性リンパ腫がある。組織球性壊死性リンパ節炎（菊

池病）は1972年に菊池により提唱された疾患概念で、比較的まれな疾患ではあるが原因不明の頸部リンパ節腫脹をきたすため悪性リンパ腫との鑑別に苦勞することが多い¹⁾²⁾。今回われわれは抗菌薬に抵抗する発熱と頸部リンパ節腫脹を主訴として来院した菊池病例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：28歳，女性。

主訴：発熱，左頸部腫脹。

現病歴:平成 17 年 5 月末より微熱および左頸部腫脹が認められた。市販の非ステロイド系抗炎症剤 (NSAIDs) を服用するも症状の改善は認められなかった。6 月 4 日頸部腫脹はさらに増悪し, 自発痛, 圧痛を伴うようになった。発熱は 40 度に達し全身倦怠感が強くなったため, 近医を受診し塩酸セフェピム (CFPM), クラリスロマイシン (CAM), ロキソプロフェンナトリウムを処方された。6 月 7 日症状の改善認められず, 精査加療目的にて当科紹介入院となった。

既往歴: 20 歳頃に喘息。

家族歴: 特記事項なし。

入院時現症: 身長 156.7 cm, 体重 63.0 kg, 血圧 108/72 mmHg, 脈拍 104/分整, 体温 39.2 度, 意識清明。

眼瞼結膜: 貧血なし, 眼球結膜: 黄疸なし。

鼻腔: 異常所見認めず, 咽喉頭: 両側口蓋扁桃軽度腫脹あり, その他異常所見認めず。

頸部: 左頸部 6×4 cm の有痛性腫瘤あり, 表面整, 弾性硬, 可動性やや不良。甲状腺触知せず。

胸部: 心音整, 呼吸音清。

腹部: 平坦軟, 肝脾触知せず, グル音正常。

その他: 腋窩リンパ節, 鼠径リンパ節触知せず。

入院時検査成績: WBC: 3050/mm³ ↓ (Neu: ↓, Mo: ↑), RBC: 467×10⁴/mm³, Hb: 13.6 g/dl, Ht: 38.5%, Plt: 16.2×10⁴/mm³ ↓, Na: 138 mEq/l, K: 4.0 mEq/l, Cl:

101 mEq/l, UN: 6 mg/dl, Cr: 0.6 mg/dl, AST: 27 IU/l, ALT: 26 IU/l, γ-GTP: 73 U/l, LDH: 223 U/l, ChoE: 4209 U/l, CRP: 2.7 mg/dl ↑, Amy: 23 U/l, TP: 7.0 g/dl, Alb: 4.0 g/dl, TPHA: (−), RPR: (−), HBsAg: (−), HCV-Ab: (−), 抗核抗体: 160 倍 ↑, 抗 DNA 抗体: 4.45 IU/ml, sIL-2R: 1133 U/ml ↑, フェリチン: 322 ng/ml ↑。

入院時画像検査: 胸部単純 X 線写真: 特記事項なし。

入院後経過: 6 月 7 日クリンダマイシン 0.6 g (CLDM) と硫酸セフピロム 1 g (CPR) を投与するも発熱, 全身状態の改善は認められなかった。6 月 9 日頸部 MRI 検査を施行したところ, 左上～中内深頸領域にかけて直径 2.8 cm までの T1 強調画像で等信号, T2 強調画像で高信号を呈する腫瘤影が多数集簇し, 頭尾側方向に並んで認められ, 炎症性リンパ節炎が疑われた (図 1)。6 月 10 日抗菌薬をクリンダマイシン 0.6 g (CLDM) とイミペネム・シラスタチンナトリウム 0.5 g (IPM/CS) に変更した。各種感染症検査では, 単純ヘルペス, 带状疱疹ヘルペス, 麻疹, 風疹, ムンプス, EB ウィルス罹患の既往を示す以外, 特記すべき所見は認められなかった。6 月 14 日肝逸脱酵素の上昇 (AST: 70 IU/l, ALT: 52 IU/l) が認められ抗菌薬の投与を停止した。6 月 17 日全身性に播種性紅斑丘疹型皮疹が認められ d-マレイン酸クロルフェニラミン 5 mg の投与を開始した。2 回にわたる頸部浅

T1 強調画像

T2 強調画像

図 1 頸部 MRI 検査所見

左上～中内深頸領域にかけて, T1 強調画像で等信号, T2 強調画像で高信号を呈する腫瘤影が多数集簇し (矢印), 頭尾側方向に並んで認められ, 炎症性リンパ節炎が疑われた。

図2 病理組織検査所見 (HE 染色: ×400)

大型のリンパ球と組織球が密に増殖し細胞間に核崩壊産物が散見され、組織球性壊死性リンパ節炎（菊池病）と確定診断された。好中球などの浸潤は認められなかった。

頸・深頸リンパ節刺穿吸引細胞診および上咽頭生検によっても有意な所見が得られず、6月24日局所麻酔下に頸部リンパ節生検を施行した。病理組織検査にて腫大した副皮質に核片を貪食するマクロファージが集簇する像を認め、組織球性壊死性リンパ節炎（菊池病）と確定診断された（図2）。入院中の主要な検査データの推移を図3にまとめた。

退院後経過：6月30日退院となり外来にて無投薬で経

過観察を行ったところ、7月26日微熱は持続するも頸部腫脹は明らかに改善傾向を示した（図4）。現在までのところ、再発や合併症の出現は認められていない。

考 察

頸部にはさまざまな組織があり、頸部腫脹を認めた場合はその鑑別診断に苦慮することがある。側頸部の腫脹を認めた場合、非リンパ節疾患としては細菌性の蜂窩織炎、ガス壊疽、細菌性・ウイルス性の耳下腺炎あるいは側頸嚢胞などがあり、頸部MRIと血中アミラーゼ値で診断がつくことが多い。一方、リンパ節疾患の場合はその原疾患を含め、さまざまな検査を経て確定診断にいたる。今回の自験例は、抗菌薬に抵抗する発熱と頸部腫脹が持続し、白血球、血小板の低下傾向が認められ、最終的には頸部リンパ節生検により組織球性壊死性リンパ節炎と確定診断がついた症例である。

組織球性壊死性リンパ節炎は菊池病とも呼ばれ、若年女性に多いといわれている¹⁾²⁾。一側性又は両側性の頸部リンパ節腫脹を特徴とし、発熱、上気道炎を主訴とする原因不明の疾患である。EBV、HHV-6、HHV-8などによるウイルス感染が指摘され^{3)~5)}、その感染を契機とした高免疫反応によるT細胞系の異常だと示唆する報告⁶⁾もあるが、いまだ決定的な証明にはいたっていない。検査

図3 入院中の主要な検査データの推移

入院時より白血球 (WBC) および血小板 (PLT) の減少傾向が認められ、WBC は一時 2000/mm³ まで低下し、PLT も 15 万/mm³ を割り込んだ。C 反応性タンパク (CRP) も中等度の上昇を示し、抗菌薬投与が著効することもなく不安定に推移した。

CLDM：克林ダマイシン，CPR：セフピロム，IPM/CS：イミペネム，FNA：刺穿吸引細胞診，open biopsy：組織生検

図4 初診時および退院後1ヵ月の頸部写真

頸部腫脹は初診時 (A) には著明であったが退院後1ヵ月 (B) には改善傾向を示した。

所見としては WBC の低下 (好中球の低下) を認め、ときに異型リンパ球が出現することもある。また単球が増多していることもある。確定診断にはリンパ節生検が必要となる。特徴的な病理像としては腫大した副皮質 (T 細胞領域) に核片 (アポトーシス小体) を貪食するマクロファージが集簇する。大型の T 細胞リンパ球を認めることがあるが、好中球は認められない。悪性リンパ腫との鑑別診断が最も重要となるが、この2疾患は類似する点が多くしばしば誤診されることがある。一方、悪性リンパ腫罹患者後に菊池病が続発した症例も報告されており注意を要する⁷⁾。

治療は対症療法が中心となり、頸部腫脹は通常1~2ヵ月かけて緩やかに改善することが多い。WBC 低下に伴う二次感染予防には抗菌薬投与が行われ、EBV などのウイルス性疾患の合併が疑われるときはアシクロビルなどの抗ウイルス剤またはγグロブリン製剤の投与が行われる。さらに治癒が遷延化する際にはステロイド剤を使用することもあるが、結核を悪化させたり悪性リンパ腫をマスクする可能性があるため、それらの疾患を確実に除外してから使用すべきであろう。予後は一般に良好であるが、頸部腫脹は数ヵ月、長くて半年から1年近く持続することがある。ただし症状が重篤な場合、経過中に突然死した例や⁸⁾、劇症肝炎になった例も報告されている⁹⁾。再発はおよそ3~10%程度に認められる¹⁰⁾¹¹⁾。合併症としては全身性エリテマトーデス (SLE)、混合性結合組織病 (MCTD) などの自己免疫疾患、膠原病が多く^{12)~15)}、ま

た血球貪食症候群 (HPS) の報告もある¹⁶⁾¹⁷⁾。

本症例は左頸部リンパ節生検によって確定診断がついたが、確定診断にいたるまでの検査にて抗核抗体の高値、薬剤性肝障害と考えられる肝機能異常、さらに抗菌薬投与によると考えられる播種性紅斑丘疹型皮疹が認められた。先述したごとく、本疾患は自己免疫疾患合併をはじめ^{12)~15)}、肝障害⁹⁾、皮膚発疹をきたすことが報告されており¹⁸⁾、外来にて経過観察する際には再発の有無も含めて長期的にフォローしていく必要があると考えられた。

まとめ

1) 抗菌薬に抵抗する発熱および左頸部腫脹を主訴として来院した若年女性例に対して、局所麻酔下に頸部リンパ節生検を施行し、組織性壊死性リンパ節炎 (菊池病) と確定診断した。

2) 組織球性壊死性リンパ節炎 (菊池病) は予後良好の疾患ではあるが、再発することも多く自己免疫性疾患などの合併症も報告されており、長期的な経過観察が必要であると考えられた。

参考文献

- 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) 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.

- 3) 平井 栄, 田中一巨, 蓮池孝夫, 他 : PCR 解析によって末梢血単核球に Epstein-Barr virus genome が検出された亜急性壊死性リンパ節炎の 1 例. 臨床病理 43 : 181 ~ 186, 1995.
- 4) Horwitz CA and Beneke J : Human Herpes virus-6 revisited. Am J Clin Pathol 99 : 533 ~ 535, 1993.
- 5) Huh J, Kang GH, Gong G, et al. : Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus in Kikuchi's disease. Hum Pathol 29 : 1091 ~ 1096, 1998.
- 6) 若狭治毅, 赤池 康, 浅野重之 : 壊死性リンパ節炎. 日本臨床 47 : 610 ~ 615, 1989.
- 7) Yoshino T, Mannami T, Ichimura K, et al. : Two cases of histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi-Fujimoto's disease) following diffuse large B-cell lymphoma. Hum Pathol 31 : 1328 ~ 1331, 2000.
- 8) Chan JK, Wong KC and Ng CS : A fatal case of multicentric Kikuchi's histiocytic necrotizing lymphadenitis. Cancer 63 : 1856 ~ 1862, 1989.
- 9) 吉原幸治郎, 小田康友, 崔 承彦, 他 : 亜急性壊死性リンパ節炎 24 例の臨床的検討. 総合診療研誌 1 : 19 ~ 23, 1996.
- 10) Asano S, Akaike Y, Muramatsu T, et al. : Necrotizing lymphadenitis: a clinicopathological and immunohistochemical study of four familial cases and five recurrent cases. Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol 418 : 215 ~ 223, 1991.
- 11) 中村和洋, 但馬 剛, 雀部 誠, 他 : 亜急性壊死性リンパ節炎症例の臨床的検討. 小児科臨床 50 : 2083 ~ 2089, 1997.
- 12) 道堯浩二郎, 満永幹雄, 小野哲也, 他 : 抗核抗体および RNP 抗体が陽性であった亜急性壊死性リンパ節炎の 1 例. リンパ学 6 : 183 ~ 186, 1983.
- 13) 那須 繁, 酒井好古, 有吉 孝, 他 : 各種自己抗体が一過性に出現した組織球性壊死性リンパ節炎の 1 症. 内科 52 : 368 ~ 371, 1983.
- 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) 小泉敏三, 家根旦有, 福田多介彦, 他 : 組織球性壊死性リンパ節炎の病態を呈した SLE 例. 耳鼻臨床 98 : 741 ~ 745, 2005.
- 16) 飯島 純, 杉田完爾, 小鹿 学, 他 : 2 度目の再発時に血球貪食症候群を合併した亜急性壊死性リンパ節炎の女兒例. 日小血液会誌 10 : 122 ~ 125, 1996.
- 17) 松澤幸恵, 山田謙一, 松井俊晴, 他 : VAHS 類似の臨床所見を呈した再発性の亜急性壊死性リンパ節炎の 1 例. 小児科 38 : 487 ~ 491, 1997.
- 18) Sumiyoshi Y, Kikuchi M, Takeshita M, et al. : Immunohistological study of skin involvement in Kikuchi's disease. Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol 62 : 263 ~ 269, 1992.

原稿受付 : 平成17年 9 月 7 日

原稿採択 : 平成17年11月 2 日

別刷請求先 : 北原 紘

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-2

大阪大学大学院耳鼻咽喉科