□ 症 例 報 告

リンパ節生検にて診断を確定した壊死性リンパ節炎を伴う 全身性エリテマトーデスの1例

黒澤 一代・福井 光文*・相沢 信
柏崎 禎夫**・外山 圭助

Jpn. J. Clin. Immun., 16 (1) : 69~74, 1993.

A case of systemic lupus erythematosus with necrotizing lymphadenitis diagnosed by lymphnode biopsy

Kazuyo Kurosawa, Fukui Terufumi*, Shin Aizawa,
Sadao Kashiwazaki** and Keisuke Toyama

The First Department of Internal Medicine, Tokyo Medical College

**Department of Internal Medicine, Ida Kawasaki Metropolitan Hospital (Fukui Clinic)*

***Institute of Rheumatology, Tokyo Women's Medical College*

【Summary】

A 43-year-old female was first diagnosed as having rheumatoid arthritis (RA) because of polyarthritis. She was treated with non-steroid anti-inflammatory drugs, Salazosulphapyridin and Thiopronin. Subsequently lymphnode swelling and muscular weakness in the neck appeared, accompanied by high fever. On admission to Ida Kawasaki Metropolitan Hospital, the most likely diagnosis was thought to be polymyositis or MCTD, because of the muscular weakness, elevation of myogenetic enzyme and positive anti-n-RNP antibody. Later, a diagnosis of systemic lupus erythematosus (SLE) was strongly suspected because of positive antinuclear antibodies, positive LE cell phenomenon and high level of anti-DNA antibody. Finally, the diagnosis of SLE was confirmed by cervical lymphnode biopsy showing necrotizing lymphadenitis with a hematoxylin bodies. This case suggested that lymphnode biopsy may be a useful tool to diagnose SLE in such patients with lymphadenopathy.

Key words : systemic lupus erythematosus,
necrotizing lymphadenitis,
hematoxylin body,
lymphnode biopsy

【概 要】

当初、慢性関節リウマチ (RA) と診断され、リンパ節生検所見から全身性エリテマトーデス (SLE) と診断し得た1例を経験したので報告する。症例は43歳女性。多関節痛にて発症し近医にてRAと診断され、非ステロイド系抗炎症剤、サラゾスルファピリジン、チオプロニンを順次投与されたが軽快しなかった。発熱、頸部リンパ節腫脹、頸部筋力低下が出現し、当院入院した。筋力低下、筋原性酵素の上昇、抗n-RNP抗体陽性より、混合性結合組織病 (MCTD) あるいはSLEと多発性筋炎の重複症候群の可能性も考えられたが、抗核抗体陽性、抗DNA抗体高値、LE細胞現象陽性に加え、リンパ節生検にて壊死性リンパ節炎様所見およびヘマトキシリン体が証明されSLEと診断した。本症例のようにRAあるいはMCTDなどとの鑑別診断の困難な例に対しては、リンパ節生検は診断上有用な手段と考えられた。

I. はじめに

近年の診断技術の向上により、膠原病もその診断に苦慮することが少なくなってきた。全身性エリテマトーデス (以下SLE) の確定診断も1960年代までは病理所見に頼ることが多かったが、最近では免疫学的検査により診断を確定することが可能となってきた。

今回、われわれは慢性関節リウマチ (以下RA) 様症状にて発症し、経過中混合性結合組織病 (以下MCTD) も疑われたが、リンパ節生検で壊死性リンパ節炎とヘマトキシリン体の存在が証明され、SLEと診断し得た症例を経験した。壊死性リンパ節炎とSLEとの鑑別も含め文献的考察を加えて報告する。

II. 症 例

症 例 : 43歳、女性。

主 訴 : 多関節痛、頸部リンパ節腫脹。

既往歴 : 特記すべきことなし。

家族歴 : 特記すべきことなし。

現病歴 : 1990年2月中旬より両手関節痛、ついで膝関節痛出現、近医にてRAと診断され、非ステロイド系抗炎症剤を投与されたが、軽快せず某大学病院受診した。多関節炎、RA test 陽性、赤沈促進などより再度RAと診断され、サラゾスルファピリジンの投与を受けていたが反応なく、ついでチオプロニンが投与された。同年4年下旬より頸部リンパ節腫脹出現、5月2日よりプレドニソロン (以下PSL) を1日5mg開始した。5月10日より発熱、ついで頸部筋力

低下も出現したため、チオプロニン中止したが症状の軽快がなく5月18日当院紹介入院した。

入院時現症 : 身長156cm、体重42kg、体温36.9°C、血圧100/74mmHg、脈拍92/分、整。眼瞼結膜に貧血を認めるも黄疸は認めない。両側頸部に母指頭大から米粒大までの有痛性かつ軟性、可動性のリンパ節を触知した。皮疹および皮膚硬化は認めなかった。両肩関節、右肘関節に圧痛、腫脹を認めたが、皮下結節は認められなかった。胸部に異常はなく、肝脾腫も触知されなかった。神経学的所見では、頸部で3/5、軀幹近位筋で4/5の筋力低下を認めたが、知覚、運動障害はなかった。

入院時検査成績 (表1) : 尿蛋白および糖は陰性、沈渣にも異常を認めなかった。便潜血陰性。末梢血では、白血球数は $5,200/\text{mm}^3$ と正常であったが、リンパ球数は3%と減少していた。赤血球数は $330 \times 10^4/\text{mm}^3$ 、Hb 8.6g/dlと貧血を認めた。血小板数は $47 \times 10^4/\text{mm}^3$ と上昇しており、赤沈は147mm/hと促進していた。生化学検査では高 γ グロブリン血症、GOT、LDH、アルドラーゼの上昇を認めたが、CPKは正常であった。免疫学的検査では、CRP 12.1mg/dlと上昇、抗核抗体価 (homogeneous) は1,280倍陽性、抗DNA抗体価は100IU/ml以上と高値を示しLE細胞現象も陽性であった。抗n-RNP抗体は4倍陽性であったが、抗Sm抗体は陰性であった。血清補体価はわずかに減少していた。

入院後経過 (図1) : 入院後ただちにリンパ節生検を施行した。髄索から皮質に及ぶ、一部凝固壊死に至

表 1 入院時検査所見

Urinalysis : WNL		Serum Chemistry		Serological study	
Stool : occult blood (—)		T.P.	7.9 g/dl	CRP	12.1 mg/dl
CBC : WBC	5,200 /mm ³	Alb.	33.4 %	RA test	(±)
Neut.	91 %	α_1 -gl.	5.3 %	RAHA	80 ×
Eo.	0 %	α_2	11.7 %	FANA	1,280 ×ho.
Ba.	0 %	β	12.4 %	Anti-DNA ab.	100 <IU/ml
Lymph.	3 %	γ	36.9 %	LE cells	(+)
Mo.	2 %	T.Bil	0.3 mg/dl	Anti-ENA ab.	
RBC	330 × 10 ⁴ /mm ³	GOT	49 IU/l	Anti-nRNP ab.	4 ×
Hb.	8.6 g/dl	GPT	22 IU/l	Anti-Sm ab.	(—)
Pl.	47 × 10 ⁴ /mm ³	ALP	165 IU/l	Anti-SSA ab.	-(—)
ESR	147 mm/h	LDH	747 IU/l	Anti-SSB ab.	(—)
PT	11.4 sec	γ -GTP	31 IU/l	C 3	43 mg/dl
APTT	68.0 sec	CPK	13 IU/l	C 4	20 mg/dl
Fibrinogen	322.1 mg/dl	Aldorase	8.2 IU/l	CH 50	29.7 U/ml
		BUN	17.2 mg/dl	Immune complex (C 3 d)	17.2 μ g/ml
		Creatinine	0.5 mg/dl	Coombs test direct	(+)
				Coombs test indirect	(—)

図 1 臨床経過

る広範な壊死巣を認め、核破壊物とそれを貪食する大型細胞、免疫芽球の浸潤を伴っており、いわゆる壊死性リンパ節炎の像を呈していた。また、細動脈レベルでの壊死性血管炎およびヘマトキシリンに好染するヘマトキシリン体(図2)も認めた。同時に施行した左

大腿外側広筋の筋生検(図3)では、一部の筋間に軽度の炎症性細胞浸潤を認めた。

以上より軽度の筋炎と壊死性リンパ節炎を合併したSLEと診断し、PSL 1日50mgより開始した。リンパ節腫脹、筋力低下は軽快したが、PSL投与2週後

図 2 頸部リンパ節生検像
壊死性血管炎とヘマトキシリン体を認める (HE 染色 173×)

図 3 左大腿外側広筋の筋生検像
筋間に軽度の炎症性細胞浸潤を認める (HE 染色 150×)

再び発熱とともに痙攣、意識障害が出現、SLE による中枢神経障害と診断、PSL 1 日 100 mg に増量し軽快した。以後 PSL は漸減し、現在までのところ SLE の再燃は認めていない。

III. 考 察

私共は本例を頸部リンパ節腫脹と多関節炎が前景に表出した SLE と診断した。本例では、初診時、関節炎、抗 DNA 抗体陽性、抗核抗体陽性であったが、すでにステロイド投与中であり、リンパ球減少は認められたものの次回よりの検査にては正常に復帰しており、SLE の診断基準を満足するものではなかった。

さらに頸部筋力低下、アルドラーゼの上昇、筋生検で軽度ではあるが炎症性細胞浸潤を認め筋炎の合併が疑われ、血清学的には抗 n-RNP 抗体も証明され、MCTD との異同が問題であった。しかし、本例では MCTD で最も高頻度に出現するレイノー現象は発症 9 ヶ月後に出現を認めたが、手指硬化症、swollen hand、肺線維症などの全身性進行性硬化症 (PSS) に合致する症状はみられなかったため、初診時より本症例の診断は困難であり、リンパ節生検を施行した。

Sharp ら^{1,2)}は、MCTD の特徴の 1 つとして抗 n-RNP 抗体価が高いことをあげている。また、福井ら³⁾は抗 n-RNP 抗体陽性症例では、その抗体価が高

い群ほどレイノー現象、皮膚硬化、筋力低下、白血球減少などが高率で、かつ重複症例も多いこと、反対に抗体価が低いほど蝶形紅斑、低補体血症といった SLE 固有の症状が高率に出現すると報告している。したがって、本例の抗 n-RNP 抗体価は低く、また免疫学的検査にて LE 細胞、抗 DNA 抗体陽性、低補体血症が認められ、リンパ節生検にてヘマトキシリン体を認めたことより、軽度の筋症状を合併した抗 n-RNP 抗体陽性の SLE とするのが最も妥当と考えられた。

SLE ではその約 60% にリンパ節腫脹を認めるが、本例でのリンパ節腫脹は有痛性でかつ急激に発症した。そのリンパ節生検では散在する核破砕物と免疫芽球の浸潤を伴う壊死性リンパ節炎（以下 NL）の像を認めた。

NL は、1972 年菊池⁹⁾、藤本⁹⁾が報告して以来わが国でも注目されるようになってきた。本症は頸部リンパ節腫脹と発熱を主徴とし、発症は春から夏にかけて多く、20~30 歳代の女性に好発する。その成因は明らかではないが、抗核抗体、抗 DNA 抗体、免疫複合体などが一過性に陽性であった例も報告されており^{6,13~15)}、ウイルス感染を含む種々の要因により惹起された一過性の免疫応答の異常によるものと考えられている。

さらに、NL の血液学的検査所見は GOT、GPT、LDH の上昇を認め、また白血球は正常もしくは減少する^{5,6,16)}。LDH の上昇は病初期に著明であるのに対し、GOT、GPT はリンパ節腫大が軽快に向かい、解熱した頃に上昇する⁷⁾。本症の検査所見でもこのような動きを認めている。しかし、NL では低補体血症は認めないとされており⁸⁾、この点でも本症は異なる所見を呈している。

NL の病理学的特徴は、好中球浸潤を欠く壊死巣と細胞間に散在する核破砕物および大型のリンパ球、組織球の密な増殖に要約される。また電顕的には、SLE の腎糸球体でみられる tubuloreticular structure を高率に認める^{9,10)} ことである。

一方、SLE に伴うリンパ節炎の病理組織像は、壊死性病変を伴った場合には、その組織像は NL に酷似しており両者の鑑別は非常に困難とされている。しかし、SLE では小動脈に血管炎がみられる点や、ヘマトキシリン体の出現をみる点、好中球反応をみる点などで組織像を異にする^{11,12)}。

本症例はその臨床像、発症の時期、検査所見など NL を強く疑わせるものがあり、SLE をはじめとする膠原病に NL が合併したものなのか、あるいは SLE の一部分症状なのかは迷うところである。しかし、低補体血症を認めた点、病理組織に血管炎とヘマトキシリン体を認めた点で、本症のリンパ節炎は SLE の一部分症状と診断した。

なお、本症例はサラゾスルファピリジン、チオプロニンの投与 1 週間後より発熱、頸部リンパ節腫脹、頸部筋力低下を認めているので、これらの薬剤が SLE の増悪化因子の 1 つであった可能性は否定できないであろう。

近年、診断技術の向上により、膠原病も診断に苦慮することは少なくなったが、本例のように診断に迷う症例もまれにある。このような場合、リンパ節生検は比較的安全で手軽にできる有用な検査であり、積極的に試みられるべき検査であると思われた。

以上、多発関節炎で発症し、MCTD も疑われたが、リンパ節生検により SLE と確定診断し得た興味ある 1 例を報告した。

文 献

- 1) Sharp, G.C., Irvin, W.S., LaRoque, R.L. et al.: Association of autoantibodies to different nuclear antigens with clinical patterns of rheumatic disease and responsiveness to therapy. *J. Clin. Invest.*, 50: 350~359, 1971.
- 2) Sharp, G.C., Irvin, W.S., Tan, E.M. et al.: Mixed connective tissue disease: an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA). *Am. J. Med.*, 52: 148~159, 1972.
- 3) 福井光文・近藤啓文・柏崎禎夫: 抗 n-RNP 抗体陽性患者の臨床免疫学的研究. *北里医学*, 18: 331~341, 1988.
- 4) 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.
- 5) 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, 新しい病体の提唱. *内科*,

- 30: 920~927, 1972.
- 6) 那須 繁・酒井好古・有吉 孝・他 3 名: 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一例. 内科, 52: 368~371, 1983.
 - 7) 藤野由美・徳弘英生: 亜急性壊死性リンパ節炎の病態に関する研究. 北里医学, 17: 56~68, 1987.
 - 8) Carbone, A., Manconi, R., Volpe, R. et al.: Enzyme and immunohistochemical study of a case of histiocytic necrotizing lymphadenitis. Virchows Arch. [A], 408: 637~647, 1986.
 - 9) 今村正克・上野洋男・松浦晃洋・他 2 名: 北海道における亜急性壊死性リンパ節炎, 208 例の検索と電顕的観察. 日網会誌, 20(補冊): 23~30, 1981.
 - 10) Kamei, T., Ishihara, T., Yamashita, Y. et al.: Ultrastructural study of necrotizing lymphadenitis: tubuloreticular structure and its significance. 日本臨床電子顕微鏡学会誌, 16: 45~54, 1983.
 - 11) 菊池昌弘: 組織球性壊死性リンパ節炎壊死性リンパ節炎. リンパ節の病理, 小島 瑞編集, 文光堂, 1985, pp. 38~40.
 - 12) 菊池昌弘・竹下盛重・岡村秀樹・他 2 名: 組織球性壊死性リンパ節炎 (亜急性壊死性リンパ節炎). 病理と臨床, 1: 1631~1638, 1983.
 - 13) 岡 敏明・印 史衛・佐久間進・他 6 名: 小児の亜急性壊死性リンパ節炎の臨床, 自験例 8 例と本邦症例のまとめ. 小児科臨床, 36: 441~447, 1983.
 - 14) 道堯浩二郎・満永幹雄・小野哲也・他 3 名: 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.
 - 15) 村上宜男・安本 均・加納 正・他 1 名: 壊死性リンパ節炎, その他多彩な症状を呈した獲得型 IgA 単独欠損症の 1 例. 日内会誌, 73: 533~537, 1984.
 - 16) 若狹治毅・浅野重之・阿部正文: 壊死性リンパ節炎. 内科 Mook, 17, 悪性リンパ腫: 225~234, 1982.
-