Natural Killer Activity が低値を示した 壊死性リンパ節炎の 3 症例

川 内 喜代隆・佐 川 敦 子・白 鳥 洋 子
鈴 木 可 子・渡 辺 晴 雄・杉 山 始*

Three cases of necrotizing lymphadenitis with depressed natural killer activity

Kiyotaka Kawauchi, Atuko Sagawa, Yoko Shiratori, Yoriko Suzuki,
Haruo Watanabe and Hajime Sugiyama*

Department of Internal Medicine, Tokyo Women's Medical College Daini Hospital

** Division of Radiation Health, National Institute of Radiological Sciences*

【Summary】

Three cases of necrotizing lymphadenitis with depressed natural killer activity were reported. Necrotizing lymphadenitis, which is a benign disorder, has some characteristic manifestations such as occurrence in young people, leukopenia, elevation of serum LDH level, and so on. All of our cases presented these characteristic features. Although the etiology of necrotizing lymphadenitis is not yet known, participation of immunological mechanisms has recently been found to contribute partly to the induction of this disease. On immunological examination, depressed natural killer activity and the dissociation of natural killer activity from antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity were observed in all our cases. In analyzing the depressed natural killer activity, plasma and serum inhibitors of the activity were not detected, and it was shown that the patient's natural killer cells had responded to interferon. Natural killer cells are important effector cells in cellular immunity and are cytotoxic to some tumor cells and virus-infected cells without antibody. The depressed natural killer activity in our cases could suggest that the disturbance of cellular immunity may have an important role on the etiology of necrotizing lymphadenitis.

Key words : Necrotizing lymphadenitis,
Natural killer activity,
Interferon

【要 旨】

今回著者らは, natural killer (NK) 活性低値を示した壊死性リンパ節炎の3例を経験した。壊死性リンパ節炎は若年女性に好発する良性のリンパ節炎でありその成因は不明とされている。症例はすべて30歳以下の若年者で, LDHの上昇や白血球数の減少が認められ, リンパ節は病理学的に典型的な壊死性リンパ節炎の像を呈していた。微生物学的検査ではすべての症例にEB virus 抗体価の上昇と parainfluenza virus 3 抗体価の上昇が認められた。免疫学的にはすべての症例でNK活性は著明に低下しており, ADCC活性との解離が認められた。NK活性低下の解析を試みたところ, 液性阻害因子は証明されず, 患者NK細胞はinterferonに対する反応性を保持していることが示された。本例のNK活性の低下は, 壊死性リンパ節炎の成因に細胞性免疫の低下が重要な因子となっている可能性を示唆するものである。

I. はじめに

壊死性リンパ節炎は若年女性に好発し白血球数の減少やLDHの上昇をきたす良性のリンパ節炎である。最近その成因に免疫現象の関与が注目されており, 今回著者らはnatural killer activity (以下NK活性と略す) 低値を示した壊死性リンパ節炎を経験したので若干の考察を加えて報告する。

II. 症 例

患者1: O.M. 17歳, 男性, 高校生。

主 訴: 発熱, 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: 昭和58年4月より39°Cの発熱が出現し, 某院にて頸部リンパ節腫脹を指摘され非ステロイド系消炎剤の投与を受ける。症状は一時軽快していたが, 6月になり再び同様の症状が出現したため当科受診し入院となる。

入院時現症: 体温 37.3°C。咽頭は中等度に発赤していた。リンパ節は頸部に直径4cm大のものを触知した。腹部には肝臓を正中にて4横指触知した。神経学的に異常は認められなかった。

入院時検査所見: 血液学的検査では, 白血球数は1,700/mm³と低値を示した。血液生化学検査では, LDH 1,290 I.U/Lと高値を示した。微生物学的検査では, EB-VCA-IgG 160倍, EBNA 20倍とやや高値を示した。toxoplasma 抗体価は, 間接ラテックス凝集反応で64倍と上昇していたが, 蛍光抗体法ではIgM抗体価は低値を示した。免疫学的検査では, IgG, IgAの上昇を認めたが自己抗体やcirculating immune complex (以下CICと略す) は検出されなかった。末梢リンパ球亜分画では, OKT 4/OKT 8比の低下が認められた。細胞性免疫能はCandida, DNCB皮内反応の低下を認めた。antibody de-

pendent cell-mediated cytotoxicity (以下ADCC活性と略す) は, effector/target比 (以下E/Tと略す) が10/1で51%と正常であったが, NK活性は, E/Tが40/1で5.2%と低下していた (表1)。病理学的検査では, リンパ節には核片を食食した組織球と大型リンパ球の浸潤が皮質から傍皮質にかけて巣状に認められた。

入院後経過: 入院後は抗生物質を投与したがそれとは無関係に解熱し, リンパ節も自然に縮小した。ADCC活性の変動はなかったが, NK活性は経過とともに上昇した (表2)。

患者2: M.K. 19歳, 女性, 看護婦。

主 訴: 発熱, 頸部リンパ節腫脹。

既往歴: 17歳のときにASO高値を指摘される。

家族歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 昭和58年11月中旬より, 左頸部の腫脹に気付くも放置する。12月になり, 39°Cの発熱が出現したため当科受診し入院となる。

入院時現症: 体温 37.8°C 眼瞼結膜貧血あり。左頸部に直径1cm大の圧痛を伴わないリンパ節を触知した。腹部には肝臓を右季肋部に2横指触知した。神経学的には異常は認められなかった。

入院時検査所見: 血液学的検査では, 白血球数は2,800/mm³と低値を示した。血液生化学的検査では, LDH 832 I.U/Lと高値を示した。微生物学的検査では, EB-VCA-IgG 640倍, EBNA 160倍と高値を示した。toxoplasma 抗体価は, 間接ラテックス凝集反応で256倍と高値を示したが, 蛍光抗体法ではIgM抗体価は低値を示した。髄液検査で, 細胞数が362/3と上昇していたが細菌は検出されずウイルス抗体価の上昇も認められなかった。免疫学的検査では, IgG, IgA, IgMの高値を認め, microsome testは200倍と陽性を示した。CICは検出されなかった。末梢血中Leu 7陽性細胞は8.9%とやや低値を示した。ツベルクリン反応は陰性であった。ADCC活性は, E/Tが10/1で61%と正常であった。

表 1 入院時検査所見

		症例 1	症例 2	症例 3			症例 1	症例 2	症例 3	
血液生化学検査	T.P(g/dℓ)	6.8	7.3	6.9	髄液検査	Pressure(mmH.o)	90/70	170/120		
	γ-gl.(g/dℓ)	1.6	1.7	1.1		Cell count(/3)	13	362		
	BUN(mg/dℓ)	12.4	9.6	10.1		T.P (mg/dℓ)	44	49		
	S-Creatinine(mg/dℓ)	0.85	0.84	0.70		Glucose(mg/dℓ)	41	75		
	GOT(K.U)	23	27	23		Peripheral blood				
	GPT(K.U)	13	11	15	免疫学的検査	E-rosettes (%)	92	76	85	
	Alp(K.A.U)	6.8	7.2	5.1		SIg (%)	1	14	2	
	Prostaglandin E (pg/ml)			598		OKT 3 (%)	71.2			
	IAP (μg/ml)			720		OKT 4 (%)	27.0	39.5	47.2	
	Ferritin(ng/ml)	330		110		OKT 8 (%)	37.9	23.5	36.1	
	LDH (I.U/L)	1290	832	753		OKIa-1 (%)	9.2		3.1	
	LDH-1 (%)	14	13	15		OKM-1 (%)		23.0	28.6	
	2 (%)	29	30	32		Leu 7 (%)		8.9	9.4	
	3 (%)	27	31	31		ASO (Todd)	60	320	240	
	4 (%)	17	18	16		ANA	10×	10×	<10×	
	5 (%)	13	8	6		CIC (μg/ml)	<1.5	<1.5		
血清検査	CRP	4+	2+	—		Microsome test	<20×	200×	12800×	
	ESR (mm/h)	47	29	14		Thyroid test	<20×	<100×	6400×	
	Paul-Bunnell	—	—	224×		IgG (mg/dℓ)	1582.9	1483.9	1059.2	
血液学的検査	Peripheral blood						IgA (mg/dℓ)	354.8	461.5	220.5
	Hb (g/dℓ)	11.7	9.2	12.3			IgM (mg/dℓ)	132.6	306.9	160.6
	Platelet(X10 ³ /mm ³)	15.1	25.0	16.0	S-Interferon-α (I.U.L)			<6		
	WBC (/mm ³)	1700	2800	2000	S-Interferon-β (I.U.L)			<6		
	myelocyte(%)	4	0	1	S-Interferon-γ (I.U.L)			<6		
	metamyelocyte(%)	0	0	1	ADCC activity (E:T=10:1) (%)		51	61	54	
	stab. (%)	32	19	15	NK activity (%)					
	seg. (%)	23	48	37	E/T=40/1		5.2	18.5	9.6	
	lymph. (%)	38	26	37	E/T=20/1		4.2	12.1	7.3	
	mono. (%)	2	7	7	PHA-blastogenesis (SI)		275.2	136.0	101.4	
	atyp. (%)	0	0	1	(Normal control)		(48.0)	~	403.3)	
	EB-VCA-IgG	160×	640×	640×	ConA-blastogenesis (SI)		233.0	122.2	107.4	
	EB-VCA-IgM	<10×	<10×	<10×	(Normal control)		(52.0)	~	260.6)	
	EBNA	20×	160×	10×	Skin reaction					
	Herpes simplex	16×	<4×	<4×			Tuberculin (mm)	7×9	2×2	10×12
	Parainfluenza 3	128×	128×	128×			Candida	—		
Rubella	<8×	128×	<8×	DNCB		—				
Toxoplasma (Latex agglutination)	160×	320×	<16×							
Toxoplasma-IgM	<10×	<10×	<10×							

が、NK 活性は、E/T が 40/1 で 18.5% と低下していた(表 1)。病理学的検査では、リンパ節は皮質から傍皮質にかけて核片を貪食した組織球と大型リンパ球の増生が認められ、その間に cell debris も多く典型的な壊死性リンパ節炎の像を呈していた。

入院後経過：入院後、症状は軽快増悪を繰り返し、その間に頭痛と髄液細胞数の増多を認めたが、これらは経過とともに消退した。ADCC 活性は、61% と正常であっ

たが、9 週間後には 22% と低下を示した。

NK 活性は、経過による変動は認められなかった。

患者 3：M.T. 26 歳、女性、教師。

主 訴：発熱、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：昭和 59 年 5 月より 38°C の発熱が出現し、近医にて白血球数が 1,900/mm³ と低下していることを指

表 2 症例 1 の臨床経過

図 1 症例 3 の頸部リンパ節生検組織像 (H-E 染色, $\times 330$)

摘された。症状が軽快しないため、当科受診し頸部リンパ節腫脹を指摘され精査入院となる。

入院時現症：体温 37.2°C ，咽頭は軽度発赤していた。リンパ節は頸部に直径 1 cm 大のものを両側性に数個ずつ触知した。腹部には肝臓は触知されなかった。神経学的には異常は認められなかった。

入院時検査所見：血液学的検査では、白血球数は $2,000/\text{mm}^3$ と低値を示した。血液生化学的検査では、LDH 743 I.U./L と高値を示し、prostaglandin E 値は

598 pg/ml と正常であった。血清検査では、Paul-Bunnell 反応が 224 倍と高値を示した。微生物学的検査では、EB-VCA-IgG 640 倍、EBNA 10 倍で、EB-VCA-IgG は 5 週後には 80 倍と低下していた。toxoplasma 抗体価は、間接ラテックス凝集反応および、蛍光抗体法では陰性であった。免疫学的検査では、microsome test 12,800 倍、thyroid test 6,400 倍と陽性であった。末梢血中 Leu 7 陽性細胞は 9.4% とやや低値を示した。ADCC 活性は、E/T が 10/1 で 54% と正常であったが、NK 活性は、E/T

が40/1で9.6%と低下していた(表1)。病理学的検査では、組織球と大型リンパ球の浸潤が巣状に認められ、典型的な壊死性リンパ節炎の像を呈していた(図1)。

また、病巣には、Leu 2a や OKM 1 陽性の細胞が多数認められリンパ節全体の Leu 7 陽性細胞は減少していた。

入院後経過：入院後、数日で解熱が認められ同時にリンパ節も縮小した。入院中、肝酵素の一過性の上昇を認めた。ADCC 活性と NK 活性の経過による変動は認められなかった。

III. 患者 NK 活性低下の解析

1. NK 活性の測定

ヘパリン加末梢血を Ficoll-Conray 比重遠沈法により単核細胞を得た後 RPMI 1640, 20% FCS にて調整し effector cells とした。K-562 細胞を ^{51}Cr でラベル後 RPMI 1640 にて洗浄し target cells とした。E/T を 40/1, 20/1 に調整し 37°C, 5 時間培養後、培養上清中の ^{51}Cr 活性を測定し次式にて NK 活性を算定した。

$$\text{NK 活性} = \frac{\text{Experiment release (cpm)} - \text{Spontaneous release (cpm)}}{\text{Maximum release (cpm)} - \text{Spontaneous release (cpm)}} \times 100(\%)$$

2. NK 活性液性阻害因子の検討

健康人の effector cells を患者の血漿と血清にて処理することにより、健康人 NK 活性の抑制の有無を検討した。effector cells を Ficoll-Conray 法により末梢血より得た後、20% FCS の代わりに 20% 患者血漿または 100% 患者血清を添加して NK 活性を測定し同様の濃度の健康人血漿または健康人血清を添加して測定した NK 活性と比較した。E/T はいずれも 40/1, 20/1 に調整した。

3. 健康人と患者の NK 活性に及ぼす interferon (以下 IFN と略す) の影響

健康人および患者末梢血より Ficoll-Conray 法により effector cells を得た後に、 α -IFN および β -IFN をおのおの 5,000 I.U 添加し 6 時間培養後 target cells とともにさらに 5 時間培養し、E/T が 40/1, 20/1, 10/1 にて NK 活性を測定した。

4. 結 果

図2に示すように患者 NK 活性は、E/T が 40/1 で平均 $11.1 \pm 6.8\%$ 、E/T が 20/1 で平均 $7.9 \pm 6.6\%$ と control に比較していずれも著明低値を示していた。液性阻害因子の検討では表3に示すように、健康人リンパ球に

図2 正常人(Control)と患者(Patient)のNK 活性

患者1の血漿と健康人血漿を加えたときの NK 活性は E/T が 40/1 のときに健康人1がおのおの 62.6%, 59.5%で健康人2がおのおの 52.5%, 45.3%といずれも有意の抑制効果は認められなかった。患者2の血清を添加した場合にも同様の結果が得られた。NK 活性に及ぼす IFN の影響についての検討では図3に示すように、患者2の NK 活性が E/T が 40/1 で 18.5% のときに α -IFN および β -IFN 処理を施すことによりおのおの 53.6%, 55.6%と上昇が認められた。他の E/T でも同様の結果が得られた。

IV. 考 案

壊死性リンパ節炎は本邦の研究者により注目され始めた疾患である¹⁾。成因については EB virus 説²⁾, toxoplasma 説³⁾, 自己免疫説⁴⁾などが考えられているが決定的なものは見いだされていない。本例ではいずれも EB

表 3 患者血漿 (症例 1) の健康人および自己 NK 活性に及ぼす影響

Lymphocyte (Effector cells) Plasma or Serum	Normal Lymphocyte-1	Normal Lymphocyte-2	Patient Lymphocyte
Foetal Calf Serum	37.7	34.5	18.9
Normal Plasma-1	59.5	34.6	44.4
Normal Plasma-2	68.7	45.3	40.0
Patient Plasma	62.6	52.5	46.2

※添加した Plasma 及び Serum の濃度はいずれも 20%。

※表中の数字は Effector/Target ratio = 40/1 にて測定した NK 活性 (%) を示す

図 3 NK 活性に及ぼす Interferon の影響

virus 関連抗体価の上昇が認められたが、うち 2 例は抗体価の変動はなく既感染と考えられた。症例 3 のみ EB-VCA-IgG の経時的変化が認められ、この症例に関しては EB virus の関与も否定できない。すべての症例で parainfluenza virus 3 抗体価の上昇が認められたが経過による変動は認められなかった。toxoplasma 抗体価は、いずれも IgM 抗体価の上昇はなく既感染または未感染と考えられた。最近、本症に免疫学的機序の関与が注目されているが^{5,6)}、詳細な検討を加えた報告は少ない。本

例では、症例 2 および症例 3 で microsome test の陽性所見が認められ、症例 1 では OKT 4/OKT 8 比の低下が認められた。本症に皮内反応の低下することが報告されており⁷⁾、本例でも症例 1 に同様の所見が認められた。須甲はアレルギー状態における皮内反応低下にマクロファージの分泌する抑制因子が関与することを指摘しており⁸⁾、本症のリンパ節病巣部に多数のマクロファージが出現することから何らかの関連が推定される。さて、NK 細胞は、腫瘍監視機構だけでなくウイルス感染防御

の重要な effector cell になっており、本例での NK 活性低下は、本症とウイルスとの関係²⁾を知る上で興味ある所見と思われる。一般的にウイルス感染症のときには NK 活性は上昇することが知られており⁹⁾、NK 活性が低下する場合には重篤なウイルス感染症や持続ウイルス感染を呈することが示されている。本例での NK 活性低下が病因の1つなのか、病態の結果であるのか不明であるが、本症の病因と考えられるものに heterogeneity がみられることより前者の可能性が推測される。NK 活性低下の機序として本例では主に、①液性阻害因子の存在、②NK 細胞の機能異常を中心に検討を加えた。最近、lipomodulin を始め多数の NK 活性阻害因子が報告されており¹⁰⁾本例では、症例1と症例2について検討を行ったが、いずれも阻害因子は証明されなかった。また、症例3で血中 prostaglandin E を測定したが正常であった。次に NK 細胞の重要な活性化因子である interferon (IFN) に対する本例 NK 活性への影響を検討したところ、NK 活性はすべての E/T で上昇し IFN に対する反応性が保たれていることが示された。NK 活性の欠損する Chediak-Higashi 症候群では、IFN に対する NK 細胞の反応性は保たれていることより、NK 活性欠損の原因として活性型 NK 細胞の減少が推定されており¹¹⁾本例でも同様に活性型 NK 細胞の減少している可能性が考えられる。最近、NK 細胞に対する単クローン抗体 HNK-1 を用いてリンパ節内の NK 細胞の分布を調べると、胚中

心に局在することが知られるようになり¹²⁾、本症ではリンパ節胚中心を見ることがきわめてまれである点¹³⁾から末梢血中 NK 細胞が減少している可能性も考えられる。本例では、症例2と症例3の末梢血 Leu 7 陽性細胞はやや低値を示し、症例3でリンパ節の Leu 7 陽性細胞が減少しているのは、このことを示唆するかもしれない。NK 活性と並んで重要な細胞障害活性に ADCC 活性があり、両者はほぼ同一集団の effector cell により営まれると考えられている¹⁴⁾。本例では、NK 活性と ADCC 活性の解離が認められ ADCC 活性測定時に単球除去操作 (Silica 使用) を加えていることを考えると、両活性の解離は両者の細胞障害過程の相違によることが考えられる。

V. ま と め

NK 活性低値を伴った壊死性リンパ節炎の3症例を経験し、本症の成因に細胞性免疫能の異常が関与することが推定された。

稿を終るにあたり、御指導と御助言を贈りました国立がんセンター病理部、渡辺昌博士、本学第1内科、押味和夫博士、本学第2病院外科研究室の諸先生方に深謝致します。

本論文の一部は、第12回日本臨床免疫学会総会において発表した。

文 献

- 1) 藤本吉秀・他2名：頸部の亜急性壊死性リンパ節炎—新しい病態の提唱。内科，30：920，1972。
- 2) 高田賢蔵・他6名：亜急性壊死性リンパ節炎における EB ウイルス抗体価の高値。医学のあゆみ，112：194，1980。
- 3) Kikuchi, M. et al. : Necrotizing lymphadenitis; Possible acute toxoplasmic infection. Virchows Arch. A. pathol. Anat. and Histol., 376 : 247, 1977.
- 4) Imamura, M. et al. : An ultrastructural study of subacute necrotizing lymphadenitis. Am. J. Pathol., 58 : 235, 1982.
- 5) Roderick, R., Turner, M.D. et al. : Necrotizing lymphadenitis—A study of 30 cases—Am. J. Surg. Pathol., 7 : 115, 1983.
- 6) 菊池昌弘・他2名：組織球性壊死性リンパ節炎（いわゆる壊死性リンパ節炎）の臨床病理学的検討。日綱会誌，20：11，1980。
- 7) 春山春枝・他7名：Necrotizing lymphadenitis の4症例—主として臨床面からの検討—。最新医学，34：868，1979。
- 8) 須甲松伸：遅延型アレルギーのマクロファージによる抑制。医学のあゆみ，126：366，1983。
- 9) 垣生園子：NK 細胞の抗ウイルス作用。医学のあゆみ，126：409，1983。
- 10) Hattori, T. et al. : Inhibition of human natural killer (NK) activity and antibody dependent cellular cytotoxicity (ADCC) by lipomodulin, A phospholipase inhibitory protein. J. Immunol., 131 : 662, 1983.
- 11) Katz, P. et al. : Deficiency of active natural killer cells in the Chediak-Higashi syndrome. J. Clin. Invest., 69 : 1231, 1982.
- 12) 森 茂郎：ヒト NK 細胞の細胞形質と病理—とくに HNK-1 陽性細胞について—。臨床免疫，16：363，1984。

- 13) 菊池昌弘・他4名：組織球形壊死性リンパ節炎 (亜急性壊死性リンパ節炎). 病理と臨床, 1: 1631, 1983.
- 14) 小出幸夫・他1名：NK細胞とK細胞の異同をめぐって. 臨床免疫, 13: 163, 1981.

硫酸アミカシン「萬有」の投与法に

点滴静注が加われました

アミノ配糖体抗生物質製剤

硫酸アミカシン「萬有」

(指)(要指)

- 効能・効果：ゲンタマイシン耐性の緑膿菌、変形菌、セラチア、大腸菌、クレブシエラ、エンテロバクター、シトロバクターのうちアミカシン感性菌による右記感染症——敗血症、気管支拡張症の感染時、肺炎、肺化膿症、腹膜炎、腎盂腎炎、膀胱炎、尿道炎、創傷・熱傷及び術後の二次感染
- 包装：注射用：1瓶中100mg(力価)、200mg(力価)
注射液：1アンプル中100mg(力価)/mℓ、
200mg(力価)/2mℓ
- 用法・用量、使用上の注意等は、現品添付の説明書をご覧ください。

萬有製薬株式会社

東京都中央区日本橋本町2-7-8 ☎03(270)7551