

症例

骨髄で血球貪食像が認められた 組織球性壊死性リンパ節炎の乳児例

橋本朋幸¹⁾、大沼良一¹⁾、櫻田潤子²⁾、吉田茂彦³⁾、渡邊庸平¹⁾、森川みき⁴⁾、久間木悟¹⁾

1) 国立病院機構仙台医療センター 小児科

2) 国立病院機構仙台医療センター 病理診断科

3) 国立病院機構仙台医療センター 小児外科

4) 森川小児科アレルギー科クリニック

抄録

組織球性壊死性リンパ節炎は主に頸部リンパ節に特異な壊死性病変をきたす原因不明の疾患である。発症年齢のピークは11～15歳にあり、乳児に発症したという報告はまれである。今回我々は9か月男児例を経験したので報告する。症例は3日間続く38℃台の発熱とBCG接種部位の発赤、炎症反応の上昇があり川崎病を疑われ当科紹介となった。入院時、発熱以外の症状はなく各種培養やウイルス検査はすべて陰性で、心臓超音波検査でも冠動脈拡張や心内膜疣贅は認められなかった。抗生剤投与にて経過を見ていたが解熱せず、造影CT検査で頸部～腋窩にリンパ節腫脹が認められた。第15病日に骨髄穿刺を施行したところ血球貪食像が確認された。第19病日に施行した頸部リンパ節摘出生検では壊死組織が中心で辺縁に組織球を認め、組織球性壊死性リンパ節炎と診断した。第21病日に自然解熱し、以降3年以上再発なく経過している。

不明熱の患者を診療する際には乳児でも組織球性壊死性リンパ節炎を鑑別疾患の一つとして念頭において診療にあたる必要があると思われた。

キーワード：組織球性壊死性リンパ節炎、血球貪食症候群、自己免疫性疾患

(2021年1月8日受稿、2021年2月12日受理、連絡先：橋本朋幸・仙台医療センター 小児科)

1. はじめに

組織球性壊死性リンパ節炎は局所のリンパ節腫脹と発熱で特徴づけられる疾患で自然寛解することが知られている。この疾患は1972年に福岡大学病理学教室の菊池昌弘教授によって発見されたことから菊池病とも呼ばれ、1-2ヶ月の経過を辿ることもあるため亜急性リンパ節炎とも呼ばれている。組織学的には広汎なリンパ節の壊死を特徴とするが、原因については未だ不明である^{1) 2)}。発症年齢は11～15歳にピークがあり、乳児期発症はまれである³⁻⁵⁾。今回我々は発熱が持続し骨髄で血球貪食像

を認めた組織球性壊死性リンパ節炎の9か月男児例を経験し、免疫学的解析を行ったので報告する。

2. 症例

症 例：9か月 男児

主 訴：発熱

既往歴：先天性嚢胞性腺腫様奇形術後

現病歴：3日間続く38℃台の発熱、BCG接種部位の発赤、炎症反応高値あり川崎病を疑われ当科紹介となった。

入院時現症：体重 8kg、体温 38.3℃、血圧 93/48

mmHg、心拍数 157 bpm。BCG 接種部位を含め発赤や発疹は認められなかった。頸部リンパ節の明らかな腫大なし。咽頭発赤や胸部ラ音はなく、心音は整。腹部は平坦、軟で肝・脾を触知しなかった。

入院時検査成績：白血球 15,000/ μ L（好中球 43.5%、リンパ球 47.0%）、CRP 2.8 mg/dL と炎症反応の上昇がみられた。凝固異常や肝障害は認められなかったが、LDH 324 IU/L と軽度上昇を認めた。T 細胞はリンパ球の 54.2%、B 細胞は 28.3% で、CD4/CD8 は 3.35 と高値であった。また、抗核抗体は陰性であった（表 1）。溶連菌、インフルエンザ、アデノウイルス迅速検査はいずれも陰性で、EB ウィルス、サイトメガロウイルス、ヒトパルボウイルス B19 は未感染であった。さらに血液を含む各種細菌培養や抗体検査、血清、鼻腔ぬぐい液、便および尿のヘルペス属ウイルス PCR、腫瘍マーカーはすべて陰性であった（表 2）。心臓超音波検査を施行したが、冠動脈病変は認めず、心内膜の疣贅も認めなかった。

WBC	15000/ μ L	AST	32 IU/L
Neut	43.5%	ALT	13 IU/L
Lymph	47.0 %	LDH	324 IU/L
RBC	421 $\times 10^4$ / μ L	IgG	368 mg/dL
Hb	8.2 g/dL	IgA	30 mg/dL
Plt	53.5 $\times 10^4$ / μ L	IgM	87 mg/dL
		CH50	56.0 U/mL
PT-INR	1.12	Ferritin	16.8 ng/mL
APTT	36.8 秒	CRP	2.8 mg/dL
Fibrinogen	425 mg/dL	sIL-2R	1368.9 U/mL
FDP	4 μ g/mL	抗核抗体 (FA法)	<40倍
CD3	54.2%	(第12病日)	
CD19	28.3%	IL-6	11 pg/mL
CD4/CD8	3.35	IL-18	934 pg/mL

表 1. 主な検査所見

ウイルス抗体検査		細菌抗体検査	
サイトメガロウイルスIgM	(-)	トキソプラズマ IgM	(-)
サイトメガロウイルスIgG	(-)	トキソプラズマ IgG	(-)
ヒトパルボウイルスB19 IgM	(-)	バルトネラ IgG	(-)
EBウイルス VCA-IgM	(-)	結核菌特異的IFN-g	(-)
EBウイルス VCA-IgG	(-)	腫瘍マーカー	
multiplex PCR		VMA	13.2 mg/mgCre
単純ヘルペスウイルス	(-)	HVA	17.3 mg/mgCre
サイトメガロウイルス	(-)	NSE	18.4 ng/mL
水痘帯状疱疹ウイルス	(-)	AFP	22.7 ng/mL
EBV	(-)		
HHV-6	(-)		
HHV-7	(-)		

表 2. ウィルス、細菌および腫瘍学的検査所見

入院後の経過：熱源不明の発熱としてセフォタキシム 100mg/kg/ 日の静注による治療を開始した。白血球数、CRP は低下傾向を示したが、発熱が持続していたため無効であると判断し第 6 病日で中止した（図 1）。両側頸部リンパ節の腫脹が徐々に明らかとなってきたため第 12 病日に造影 CT 検査を行ったところ両側頸部～腋窩に腫大したリンパ節を

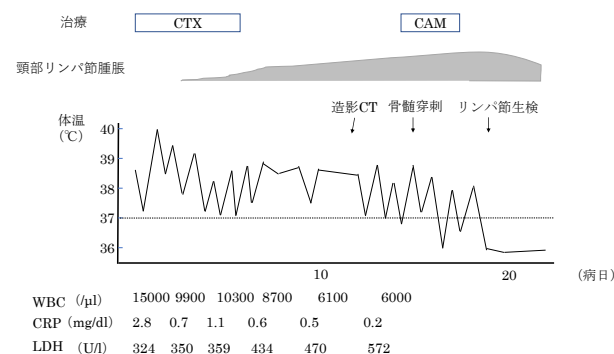


図 1. 臨床経過



図 2. 造影 CT (第 12 病日)
左鎖骨上窩にリンパ節腫大を認める（矢印）。

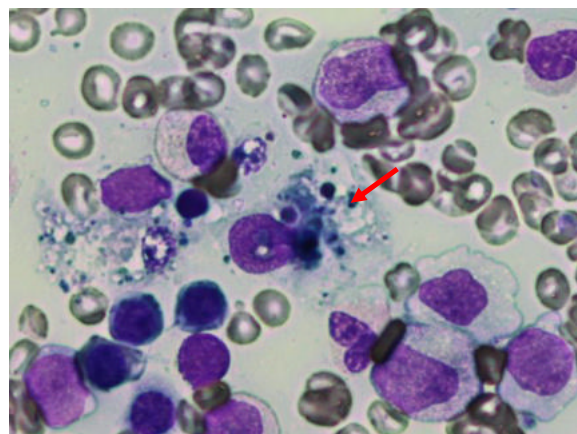


図 3. 骨髓像（第 15 病日）
活性化したマクロファージと血球貪食像が認められる。

認めた (図 2)。同日施行した血液検査では IL-6 の上昇はみられなかったものの IL-18 は高値であった (表 1)。自宅でネコを飼っていたことから抗バルトネラ抗体およびトキソプラズマ抗体を提出し、第 12 病日からクラリスロマイシンを開始したが解熱せず、第 17 病日に中止した。尚、抗バルトネラ抗体およびトキソプラズマ抗体はいずれも陰性であった (表 2)。経過中、好中球減少 ($1200/\mu\text{L}$) および LDH の上昇 (572 IU/L) がみられた (図 1)。このため第 15 病日に骨髓穿刺を施行したところ芽球や異型細胞は認めなかったが、単球・マクロファージ系の細胞の活性化と血球貪食像が認められた (図 3)。第 19 病日に頸部リンパ節摘出生検を行ったところ、組織学的に広範な壊死と CD68 陽性を示す組織球の浸潤が見られた (図 4) が、真菌や抗酸菌は同定されなかった。また、生検リンパ節組織を用いた T 細胞受容体遺伝子解析では V β 2 に再構成を認めた (図 5)。リンパ節摘出生検翌日から解熱し、第 23 病日に退院となった。

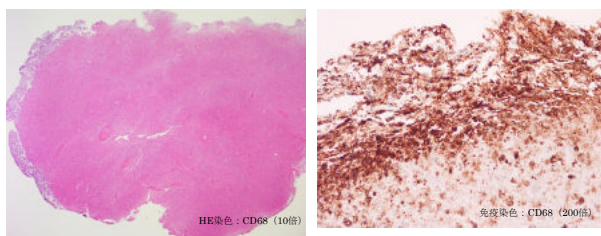


図 4. 頸部リンパ節組織像

(A) リンパ節全体に広範な壊死を認めた。
(B) 辺縁に CD68 で染色される組織マクロファージが多数認められた。

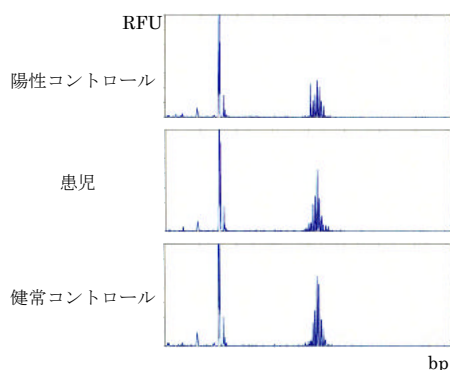


図 5. T 細胞受容体 Vb2 遺伝子再構成

T 細胞 β 受容体遺伝子再構成 PCR では患児で明らかな一峰性のピークが認められた (検査は LSI メディエンスに依頼した)。bp: base pair, RFU: relative fluorescence units

3. 考察

組織球性壊死性リンパ節炎は原因不明の広汎なリンパ節の壊死を特徴とする疾患で、発熱、圧痛を伴うリンパ節腫脹、白血球減少を主症状とする^{1) 2)}。小児では頸部リンパ節腫脹が 99%、発熱が 76%、白血球減少が 74%に認められた⁴⁾。また、LDH の上昇が 91%に認められ、さらに血球貪食症候群などの免疫異常を伴った症例が 15%あった⁵⁾。無治療で自然軽快するとされており、発熱や疼痛に対する対症療法のみを行うことが多い。炎症が長引けば副腎皮質ステロイド薬を使用することもある。

本症例は来院時に発熱以外の症状はなく、感染症や原発性免疫不全症、自己免疫疾患、悪性腫瘍を鑑別にあげ精査を行ったが原因を特定できなかった。発熱が遷延するにつれて頸部のリンパ節腫脹が明らかとなり、好中球減少や LDH の上昇がみられた。このため骨髓検査を行った。骨髓では単球・マクロファージ系細胞の活性化と血球貪食像を認めたが、芽球は認められず白血病は否定的であった。この時点で組織球性壊死性リンパ節炎を疑い、確定診断のため全身麻酔下で頸部リンパ節摘出生検を施行した。生検組織には広範な壊死や CD68 陽性細胞が多数認められたことから組織球性壊死性リンパ節炎と診断した。生検翌々日には解熱したため治療は行わず経過を見たが、その後 3 年以上再発を認めていない。以前の報告でもリンパ節摘出生検を実施した 8 例中 7 例が摘出生検直後に解熱したという報告があり興味深い⁵⁾。また本症例では、来院時白血球増多を認めており、その後、好中球減少を認めたが、何らかの感染を契機に組織球性壊死性リンパ節炎を発症したためこのような経過になったと考えた。

組織球性壊死性リンパ節炎は従来 20 ~ 30 歳代の女性に多いとされてきたが、本邦 137 例の症例の解析で 11 ~ 15 歳にピークがあり、5 歳以下は全体の 1.5% とまれであることが示された⁶⁾。また、海外からの報告でも 5 歳以下の症例はまれで、組織学的に組織球性壊死性リンパ節炎と診断された小児 86 例の解析では 5 歳未満の症例は含まれておらず、発症の年齢中央値は 13.2 歳であった³⁾。また、別の報告では小児 33 例の発症年齢は 9 か月 ~ 19 歳で年齢中央値が 12 歳であるとされている⁴⁾。そ

の中で9か月の時に組織球性壊死性リンパ節炎を発症した症例は周産期にサイトメガロウイルス感染症に罹患した既往があり、2歳の時に組織球性壊死性リンパ節炎を再発している。このように乳児期に組織球性壊死性リンパ節炎を発症することは非常にまれではあるが、再発を繰り返す症例もあり、注意深い経過観察が必要である。

組織球性壊死性リンパ節炎の原因は不明であるが、細菌やウイルス感染が引き金となって発症すると考えられている³⁻⁵⁾。リンパ節生検組織を用いた研究でIL-18が組織球、特に血球貪食をしている組織球に発現していることが示されている⁷⁾。本症例も血清IL-18が高値であった。IL-18は様々な生物学的活性を有し、自然免疫系の異常で発症する自己炎症性疾患などで上昇していることが知られている。自然免疫系の過剰反応で発症すると考えられているStill病と組織球性壊死性リンパ節炎を合併した症例が3例報告され、病態が類似していることが指摘された⁸⁻¹⁰⁾。また、組織球性壊死性リンパ節炎は東洋人に多く白人や黒人に少ないことから発症に遺伝的背景が関与すると推測されている⁵⁾。以上のことより組織球性壊死性リンパ節炎は遺伝的素因をもった個体が感染を契機として自然免疫の過剰反応が起こり発症すると推測された。その他に本症例では頸部リンパ節生検組織でT細胞受容体Vβ2再構成を認めた。このことは特定のT細胞受容体Vβ2を持ったT細胞がクローン性に増殖したことを意味している。その後3年以上経過しているが患児は組織球性壊死性リンパ節炎を再発することなく経過しており、クローン性に増殖したT細胞は反応性で一過性のものであったと考えられた。

4. 結語

骨髓に血球貪食像を認めた組織球性壊死性リンパ節炎の9か月男児例を報告した。不明熱の患者を診療する際には乳児でも組織球性壊死性リンパ節炎を鑑別疾患の一つとして念頭において診療にあたる必要があると思われた。

本論文の発表に関して開示すべきCOIはありません。

文献

- 1) 菊地昌弘：特異な組織像を呈するリンパ節炎について．日血会誌 1972;35:379-380
- 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．内科 1972;30:920-927
- 3) Kang HM, Kim JY, Choi EH, et al.: Clinical characteristics of severe histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi-Fujimoto disease) in children. *J Pediatr* 2016;171:208-212
- 4) Yoo IH, Na Hyunju, Bae EY, et al.: Recurrent lymphadenopathy in children with Kikuchi-Fujimoto disease. *Eur J Pediatr* 2014;173:1193-1199
- 5) Lee KY, Yeon YH, Lee BC.: Kikuchi-Fujimoto disease with prolonged fever in children. *Pediatrics* 2004;114:e752-756
- 6) 安井康順、井上一男、古里幹彦、他：小児の亜急性壊死性リンパ節炎の1例ならびにその文献的考察．日口科誌 1990;36:119-124
- 7) Ohshima K, et al.: Interferon- γ , interleukin-18, monokine induced by interferon- γ and interferon- γ -inducible protein-10 in histiocytic necrotizing lymphadenitis. *Leuk Lymphoma* 2002;43:1115-1120
- 8) Ohta A, Haraoka S, Takahata Y, et al.: Still's disease associated with necrotizing lymphadenitis (Kikuchi's disease) : report of 3 cases. *J Rheumatol* 15:981-983
- 9) Kim HA, Kim YH, Jeon YK, et al.: Histopathology and expression of the chemokines CXCL10, CXCL13, and CXCR3 and the endogenous TLR-4 ligand S100A8/A9 in lymph nodes of patients with adult-onset Still's disease. *Sci Rep* 2019;9:7517
- 10) Jung JY, Suh CH, Kim HA, et al.: The role of damage-associated molecular pattern for pathogenesis and biomarkers in adult-onset Still's disease. *Expert Rev Mol Diagn* 2019;19:459-468