



亜急性壊死性リンパ節炎

草 刈 章* 初鹿野 浩** 石田 治雄***

(要)

亜急性壊死性リンパ節炎について、自験例4例を紹介しながら、簡単に概説した。

本症の好発年齢、性差、臨床症状や検査所見について解説するとともに、当院の過去10年間の頸部リンパ節生検の症例について検討し、本症が小児においても決してまれではないことを強調した。

さらに、壊死病変を欠く本症の症例が存在する可能性を指摘した。最近の電顕による観察で、増殖している単核球は免疫芽球であること、この細胞や組織球、血管内皮細胞の細胞質内に小管状細網構造体が認められたと報告されているが、自験例でも確認されたことを述べた。

(旨)

緒 言

亜急性壊死性リンパ節炎 (subacute necrotizing lymphadenitis) は、10年前にはじめて藤本ら¹⁾により、予後良好なリンパ節の新しい一独立疾患あるいは症候群として報告されたものである。ほぼ同じ時期に若狭ら²⁾あるいは菊地ら³⁾によっても同一の内容をもつ疾患の報告がなされた。それ以来、多くの症例報告が相いついでなされ、本症の理解が深まりつつある。しかし、病因についてはまだ不明であり、小児における発生頻度、臨床像などについてもよく知られていない。

われわれは当院における過去10年間の頸部リンパ節生検をした48例について診療録および組

織標本を再検討した結果、本症が4例あったこと、これらの症例はほぼ共通した臨床所見を示したことなどが判明した。さらに、本症とよく一致する臨床所見をもち、病理所見も壊死を欠く以外ほとんど同じ特徴を示す一群の症例があることに気付いた。ここに自験例を紹介するとともに、これらの臨床像や病理所見について考察を加えながら本症について簡単に概説してみたいと思う。

I. 症 例

〔症例1〕 7歳6カ月、男児

主 訴：発熱および右頸部リンパ節腫脹

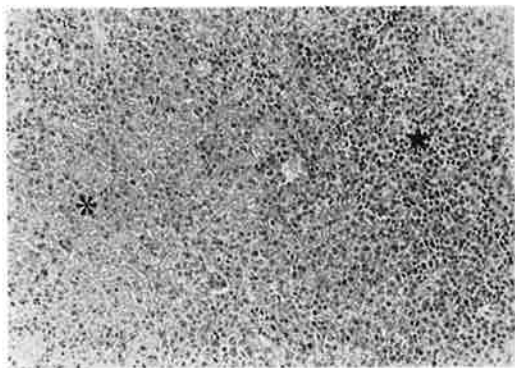
既往歴・家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：患児は1974年9月5日より上記主訴のために近医で抗生剤の投与を受けたが、症状の軽減を得られないため、9月30日当院の外科へ紹介され第1回目の頸部リンパ節生検を受けた。リンパ節は単核球の著しい増殖性病巣の形成と、軽度の形質細胞とリンパ球の浸潤像を示した。組織球は旺盛に核片を貪食してお

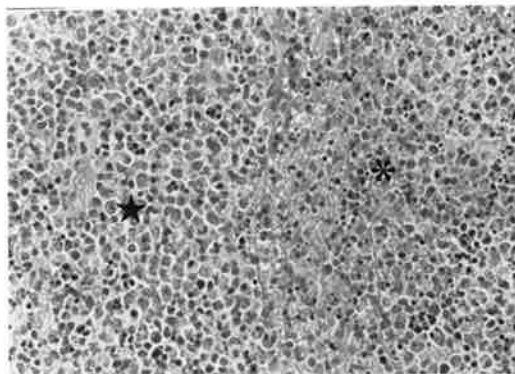
* Akira KUSAKARI 東京都立清瀬小児病院小児科
(院長：熊谷通夫博士)

** 同 病理 *** 同 外科

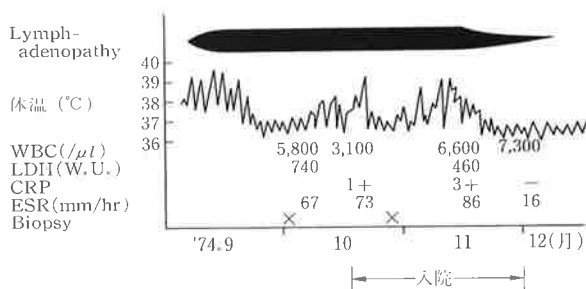
〔連絡先〕 〒204 清瀬市梅園 1-3-1
東京都立清瀬小児病院小児科



第1図 症例1のリンパ節病変の組織像
軽度のリンパ球，形質細胞の浸潤を伴う単核球の増殖病巣(★印)と壊死病変(※印)。



第2図 症例1のリンパ節組織の強拡大像
単核球の増殖(★印)とそこに介在する組織球の核片貪食像。※印の部分は類壊死に陥っている。多形核白血球の関与は認められない。



第3図 症例1の臨床経過図

り、その病巣の一部は壊死に陥っていた(第1,2図)。これらの病変はウイルス感染による反応性的ものと考え、外来で経過観察を続けたが上記症状が持続するため、10月17日精査のため当院内科に入院した。

入院時現症: 体温 36.5°C, 脈 108/分。右頸部に最大 3×3 cm 大のリンパ節を3個、左にはそれより小さいものを2個触知したが、腋窩、鼠蹊部には触知しなかった。肝脾腫はなく、他の身体所見の異常も認められなかった。

入院時検査成績: 赤沈値の亢進(73 mm/時)、CRPの陽性(1+)、白血球減少(3,100/mm³)、血清 LDHの上昇(740 Wróblewski 単位)、免疫グロブリンの軽度増加(IgG 1,900 mg/dl, IgA 310 mg/dl, IgM 135 mg/dl)などの異常所見が認められた。ツベルクリン反応は19×19の陽性を示した。

入院後の経過(第3図): 入院後 37°C 台の不定型の発熱が続き、頸部リンパ節はさらに増大し、肝の軽度の腫大も認められるようになった。10月28日、2回目のリンパ節生検を施行したが、組織所見は1回目と同

じものであった。11月8日より13日まで39°Cの弛張熱が発現したが、自然に解熱し、リンパ節腫脹も退縮し、11月30日退院した。その後、再発はおきていない。

〔症例2〕 7歳8カ月、男児

主訴: 発熱および頸部リンパ節腫脹

既往歴・家族歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 1975年4月2日より右頸部に拇指頭大の疼痛性リンパ節腫大を認めるようになった。近医にて抗生剤の投与を受けていたが、4月29日より突然39°Cの弛張熱が発現、5月6日に某病院に入院した。患児は ampicillin, cloxacillin を投与されたが、5月13日麻疹様発疹が生じ、薬疹と診断されて抗生剤の投与を中止され prednisolone 30 mg/日の投与を開始された。投与後2日目に発熱は治まり、発疹も消失し、リンパ節も退縮しはじめた。5月22日より prednisolone を漸減してきたところ、6月8日に再び発熱、頸部リンパ節腫脹が発現したため、6月12日に当院に紹介され入院となった。

入院時現症: 体温 39.6°C, 脈 120/分。左側頸部に最大 1.5×1.5 cm の大きさのリンパ節を数個触知した。肝脾腫は認められなかった。

入院時検査成績: 赤沈値の亢進(38 mm/時)、CRP陽性(2+)、軽度の貧血(Hb 11.1 g/dl)、白血球減少(3,700/mm³)、血清 LDHの軽度上昇(514 Wróblewski 単位)などの所見が認められた。ツベルクリン反応は7×8の偽陽性を示した。

入院後の経過(第4図): 入院後 prednisolone の

投与を打ち切ったが、翌日より発熱は治まる傾向を示した。6月24日に左頸部リンパ節の生検を施行した。組織標本では明るい胞体をもつ単核細胞が巣状に増殖し、その一部が壊死に陥っている所見が認められた。また、組織球に食食されている多数の核片も認められた(第5,6図)。これらの病巣は多形核白血球の関与をほとんど伴わず、多核巨細胞を含むことなく、好酸菌染色も陰性であった。本症例も何らかのウイルス感染症と考えられたが、確定診断は保留された。患児はその後発熱もなくなり、リンパ節の退縮を得て7月13日に退院した。その後の再発はない。

症例1,2は後の症例3,4の経験に基づいた後日の検討により亜急性壊死性リンパ節炎と診断したものである。

〔症例3〕 15歳11カ月、女子

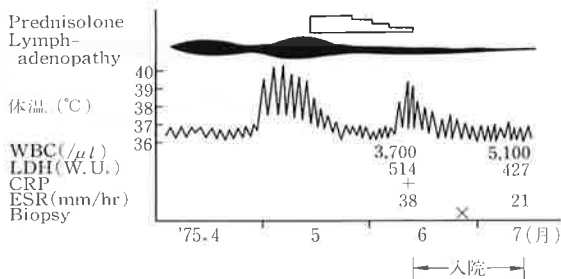
主 訴: 発熱および頸部リンパ節腫脹

既往歴: 1977年8月4日より上記主訴のために某病院に入院した。白血球減少(2,300/ μ l)を指摘されたが診断は確定されなかった。症状の軽減が得られたため、8月25日に退院した。その後近医で経過観察を受けていたが、10月17日より再び上記症状が増悪したため、10月20日に当院を受診、11月6日に精査のため入院となった。

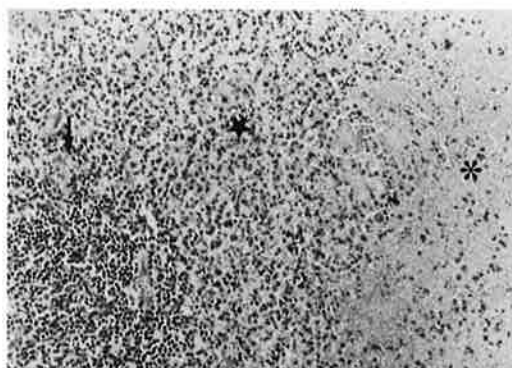
入院時現症: 体温 39.6°C, 脈 108/分。両側頸部に数個ずつのリンパ節を触知し、最大のものは2×2cmの大きさであった。圧痛を伴うが発赤はなく、また皮膚、リンパ節相互の癒着は認められなかった。肝脾腫はなく、他の身体所見の異常も認められなかった。

入院時検査成績: 赤沈値の亢進(35 mm/時), CRPの陽性(1+), 軽度の貧血(Hb 11.1 g/dl), 白血球減少(1,400/ μ l), 血清トランスアミナーゼの軽度上昇(GOT 70 Karmen 単位, GPT 44 Karmen 単位), LDHの上昇(1,000 Wróblewski 単位)などの異常所見が認められた。ツベルクリン反応は5×3の偽陽性を示した。

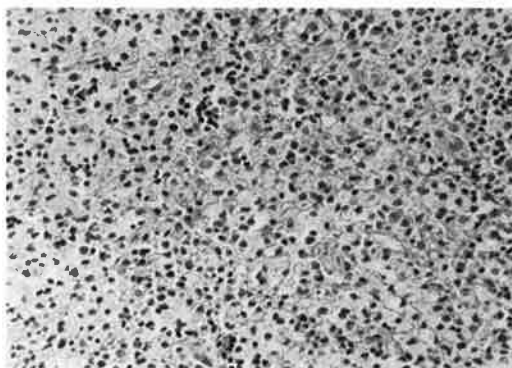
入院後の経過(第7図): 入院後40°Cの弛張熱が持続したが、繰り返しおこなった細菌学的検査は全て陰性であった。11月7日に1回目の左鎖骨上窩リンパ節生検を施行した。迅速標本で悪性細網症を示唆する所見が得られたため、11月11日よりprednisolone 2 mg/kg/日の投与を開始した。翌日より急激に弛張熱は治まり、リンパ節も縮小しはじめた。11月17日に2回目



第4図 症例2の臨床経過図

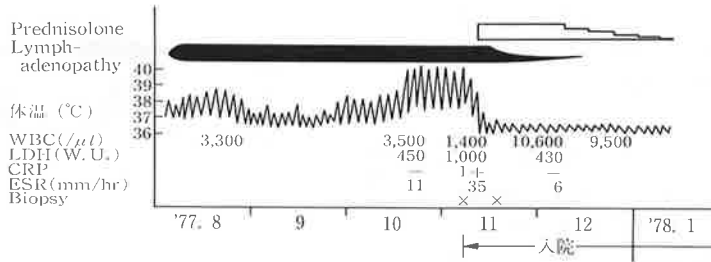


第5図 症例2のリンパ節病変の組織像
傍皮質領域における単核球の巣状増殖(★印)と壊死病変(※印)。矢印の下方には一次リンパ小節が認められる。

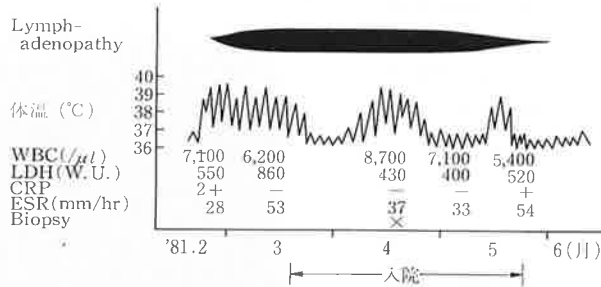


第6図 症例2の強拡大による組織像
増殖している細胞は明るい胞体をもつ単核球である。多形核白血球の関与は認められない。

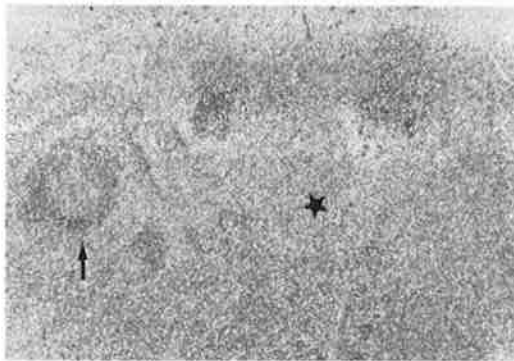
のリンパ節生検を施行した。リンパ節の大部分は壊死組織に置換されており、その周辺部には単核球の増殖、核片を食食している組織球、リンパ球の浸潤が認められた。増殖している単核球は悪性像を示さず、これらの臨床所見・病理所見により、本症例を亜急性壊死性リンパ節炎と診断した。prednisoloneは上記量で



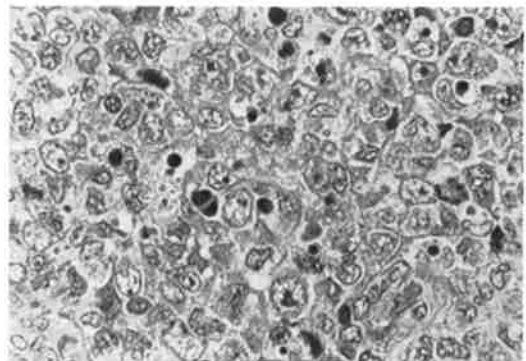
第7図 症例3の臨床経過図



第8図 症例4の臨床経過図



第9図 症例4のリンパ節病変の組織像
傍皮質領域の単核球の巣状増殖(★印)が認められる。
矢印はリンパ細胞。



第10図 症例4の単核球増殖病巣の強拡大像
核片を貪食した組織球が介在していること、単核球に
軽度の核異形があることを示している。

4週間投与した後、徐々に漸減し、1978年1月17日に中止した。その後の再発はおきていない。

〔症例4〕 7歳9か月、男児

主 訴：発熱

既往歴：1980年夏および冬にそれぞれ1週間にわたる発熱を発現した。

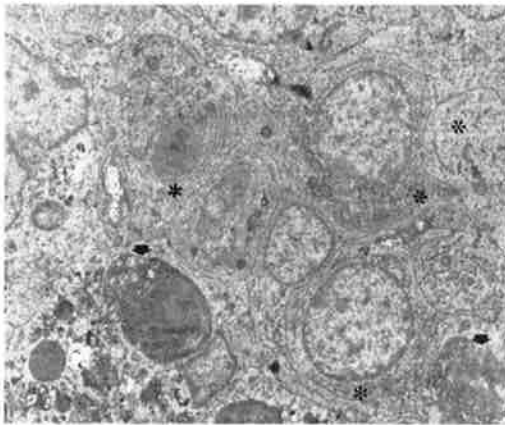
家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：1981年2月23日より39°Cの弛張熱が発現した。近医で抗生剤を投与されたが、解熱しないため3

月12日に某病院に入院した。しかし、症状の改善が得られないため、3月13日精査の目的で当院に紹介され入院となった。

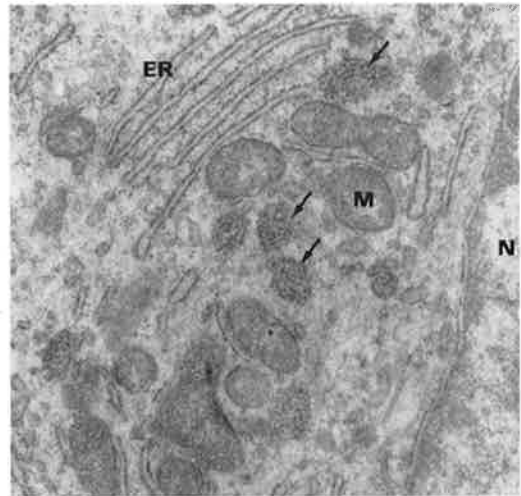
入院時現症：体温 38°C、脈 120/分。リンパ節は両側頸部にそれぞれ数個ずつ触知した。最大のものは0.3×0.5 cm で圧痛を伴っていた。肝脾腫はなく、他の異常な身体所見も認められなかった。

入院時検査成績：赤沈値の亢進(53 mm/時)は認められたが CRP は陰性であった。白血球の減少はなく(6,200/μl)、LDH の上昇(860 Wróblewski 単位)



第11図 症例4の単核球増殖病巣の電顕像
(直接倍率 2,500×)

病変の主役を演じている細胞は、粗面小胞体の発達したリンパ芽球(免疫芽球)(※印の細胞)である。両側下隅には壊死に陥った細胞が認められる(矢印)。



第12図 症例4の電顕像(直接倍率 12,000×)
免疫芽球細胞の原形質内にみられる小管状細網構造体(矢印)。(N:核, M:ミトコンドリア, ER:粗面小胞体)

が認められた。トキンプラズマ抗体価は128倍以下の陰性、2回おこなったEBウイルス、VCA IgGは320倍、IgMは10倍以下であった。

入院後の経過(第8図):入院後、自然に解熱し、赤沈値も改善の傾向を示したが、4月7日より再び39°Cの弛張熱が発現、リンパ節に疼痛を訴えるようになった。4月19日、頸部リンパ節生検を施行した。組織標本では、傍皮質領域に単核球の結節状の増殖巣が認められた。この結節状病巣には多形核白血球の関与はほとんど認められず、単核球の壊死化傾向と組織球に貪食されている核片が認められた。病巣が互いに癒合して大きな壊死巣を形成している部分も認められた(第9, 10図)。電顕による観察では、増殖している単核球は、免疫芽球様のリンパ系細胞であること(第11図)、リンパ芽球、組織球、内皮細胞に小管状細網構造体が認められることなどが判明した(第12図)。これらの所見より、本症例を亜急性壊死性リンパ節炎と診断した。発熱は4月25日に治まったが、再び5月13日から20日まで生じた。しかし、その後は発熱もなく、リンパ節腫大も退縮し、5月22日退院した。退院後、外来で経過観察を続けていたが、1982年1月に赤沈値の亢進、白血球減少、LDHの上昇を伴う不明熱が発現した。頸部リンパ節の腫大は認められなかったが、本症の再発の可能性が考えられた。

第1表に4症例のおもな臨床検査所見を示す。

II. 考 按

1. 年齢, 性, 頻度

現在までの報告例^{1)4)6)~17)}を総括してみると、本症の患者の大部分は10歳代から40歳代の年齢に属し、10歳以下、50歳以上の症例は非常に少ない。自験例の7歳代の3例は最も若年の患者であり、本症が10歳以下の小児にも発症し得ることを示すものである。

性差は、およそ1:3の比で女性に多い。

発症頻度については、藤本ら¹⁾は頸部リンパ節生検例226例中12例(約5%)、岡本ら⁴⁾は表在リンパ節生検150例中11例(7.3%)、今村ら⁵⁾は生検リンパ節組織668件中71件(10.6%)と報告している。われわれの過去10年間の頸部リンパ節生検症例48例の病理診断名とその例数を第2表に示したが、本症は4例で約8.3%になり、非特異的増殖性リンパ節炎13例、単純性リンパ節炎11例、非ホジキン型リンパ腫の5例に次いで第4位の頻度を占めている。特定のリンパ節疾患としては第2位の頻度となり、本症は小児におけるリンパ節腫脹をきたす疾患の中で比較的頻度の高いものであるといえる。

第1表 4症例のおもな臨床検査所見

	症例 1	症例 2	症例 3	症例 4
ESR (mm/h)	73	38	35	53
CBC				
Hb (g/dl)	11.9	11.1	11.1	12.1
Ht (%)	32.0	35.0	34.5	35.5
RBC ($\times 10^4/\mu l$)	430	384	375	474
Reticulo. (%)	5	2	16	4
Platelet ($\times 10^4/\mu l$)	28.3	20.7	24.0	40.0
WBC ($/\mu l$)	3,100	3,200	1,400	5,500
Baso. (%)		1		
Eo. (%)		3		
Neutro. (%)	44	38	75	44
Mono. (%)	4	6	1	3
Lympho. (%)	49	52	22	53
Atypical Ly. (%)	2		2	
肝機能				
GOT K.U.	22.5	13	70	33
GPT K.U.	8.0	9	44	15
LDH W.U.	740	514	1,000	860
血清検査				
CRP	(3+)	(1+)	(1+)	(2+)
Anti-DNA			80 \times *	1.0 u/ml**
ANF	(-)	(-)	(-)	(-)
RA test	(-)	(-)	(-)	(-)
Paul-Bunnell	<14 \times	<14 \times	<14 \times	(-)
ASLO	625	500	833	
Toxoplasma				<128 \times
EB virus				
IgG VCA				320 \times
IgM VCA				<10 \times
Mycoplasma				10 \times
IgG (mg/dl)	1,900	900	1,090	870
IgA (mg/dl)	310	370	122	133
IgM (mg/dl)	135	140	249	204

* 受け身血球凝集反応 (PHA)

** RIA K.U.: Karmen 単位 W.U.: Wróblewski 単位

2. 臨床症状

頸部リンパ節腫脹は本症の最も主要な症状であるが、症例4にみられたように、最大のものでも0.5 \times 0.3 cm にしかすぎず、それほど目立たないこともあり得る。一般には一側ないし両側に小豆大から拇指頭大の大きさのリンパ節が数個から10個ほど認められ、圧痛を伴い、一部癒合して触知することもあるが、皮膚との癒着を伴うことはない。リンパ節腫脹はほとんどの症例で頸部に限局するが、少数例では腋窩、鼠蹊部に及ぶことがある。

発熱は微熱から高い弛張熱まで含めて本症の約3分の2にみられる。自験例の4例は共通して39 $^{\circ}$ C以上の弛張熱を伴った。有熱日数は延べにして1例が20日以上、他の3例が45~50日と長く、2峰ないし3峰型の熱型を示した。このような熱型は、本症との異同が問題になった症例(後述)を除けば、リンパ節生検を受けた他の疾患にみられることはほとんどなく、本症に特徴的なものであった。

他の症状としては、発熱に伴う全身倦怠、食欲不振、関節痛などがあるが、いずれも重篤な

第2表 頸部リンパ節生検, 48例の結果

(都立清瀬小児病院, 1972~1981年)

診 断	合 計	年 齢 分 布 (歳)						
		0~2	2~4	4~6	6~8	8~10	10~12	12~15
炎症性疾患								
単純性リンパ節炎	11	2	4	2	1	2		
濾胞性あるいは細網性増殖性リンパ節炎	13	2	3	2	3	1	1	1
化膿性リンパ節炎	2		1		1			
肉芽腫性リンパ節炎								
非特異的	2	2						
特異的, 結核	2			1	1			
亜急性壊死性リンパ節炎	4				3			1
腫瘍あるいは腫瘍類似疾患								
悪性リンパ腫								
ホジキン病	1		1					
非ホジキン型リンパ腫	5		1	1		1	1	1
急性リンパ性白血病	2				1	1		
転移性腫瘍								
神経芽細胞腫	2	1	1					
横紋筋肉腫	1	1						
Histiocytosis X	2	2						
組織球性髄索細網症	1						1	

程度にはならない。

抗生剤による薬疹が4例中3例にみられたとの報告¹⁵⁾があるが、われわれも2例にこれを認めた。

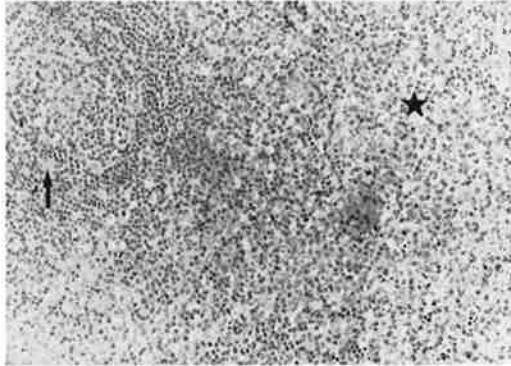
3. 臨床検査所見

本症に特異的な検査所見はまだ知られていない。白血球数については、手もとの文献^{1)4)6)9)~12)14)~17)}の56例についてみると、約60%が5,000/ μ l以下の減少を示し、残りはほぼ正常範囲にあり、10,000/ μ l以上の増加を示したのは2例にすぎない。自験例では4例中3例が4,000/ μ l以下の白血球減少を示した。赤沈値は、発熱を伴う症例ではほとんど亢進を示しているが、症例3では一時期、40°Cの弛張熱があるにもかかわらず亢進していなかった。CRPは多くの例で陽性を示している。LDHについては、検査を受けた多くの症例で高値が得られている。自験例も全例が軽度から中等度の亢進を示した。EBウイルスの各種抗原¹⁸⁾、およびトキソプラズマ¹⁹⁾に対する抗体価の上昇が認められ、病因との関連でこれらに言及している論文もあるが、大多数の症例で確認されておらず、今後の

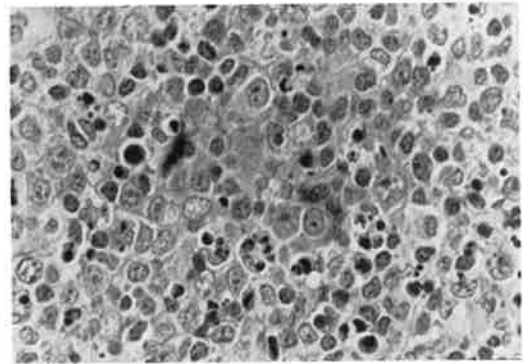
検討を必要としている。ツ反の陰性化、PHAに対するリンパ球の幼若化率の低下などの細胞性免疫能の不全を示唆する所見が認められたとの報告⁸⁾¹²⁾¹⁵⁾があり、本症の pathogenesis を考察するうえで興味ある問題である。

4. 病理所見

本症の生検リンパ節組織所見の特徴は、傍皮質領域を主座とした単核球の巣状、あるいは結節状増殖とその壊死化である。この病巣には組織球が介在し、核片を貪食しているのがみられる。また形質細胞、小リンパ球の関与も認められるが、多形核白血球はほとんど含まれていない。壊死の性状は凝固型に近いもので、膿瘍化することはない。電顕で観察するとさらに興味ある所見が認められる。すなわち、増殖している単核球は免疫芽球様のリンパ球系細胞であること、この芽球、組織球、および血管内皮細胞の細胞質内に小管細網状構造をもつ小体が存在することなどである。これらの事実は最近になって報告⁵⁾²⁰⁾されてきたものであり、われわれは症例4で確認し得た。この構造体はSLEの糸球体内皮細胞に認められるものと構造が類似



第13図 壊死病変を欠く亜急性壊死性リンパ節炎と思われる症例のリンパ節組織像
傍皮質領域に単核球の巣状増殖があり、核片が散在する(★印)。矢印はリンパ濾胞を示す。



第14図 同症例の強拡大像
傍皮質領域に免疫芽球様単核球の巣状増殖があり、核片貪食細胞が介在する。

し、その意義について興味をそそられる。今村ら²⁰⁾は、電顕で検索した本症の15症例中14症例に本構造物を認めており、何らかのウイルス感染に伴う一種の自己免疫機転によって生じた細胞内小器管由来の産物であろうと推測している。この問題は、今後の本症についての重要な研究課題の一つといえる。

頸部リンパ節生検症例の再検討を進める過程で、われわれは本症と病理および臨床的によく類似する一群の症例があることに気付いた。これらは持続・反復する発熱、白血球減少、LDH値の上昇などほぼ共通する臨床所見をもち、リンパ節生検の組織所見でも壊死以外はほとんど同じ特徴を示している。このような症例は第2表の非特異的増殖性リンパ節炎に2例含まれており、さらに最近になって2例を経験している。第13,14図はそれらの1例のリンパ節組織像を示したものである。われわれは、このような症例は本質的に亜急性壊死性リンパ節炎と同一のものであり、壊死の有無は単に病気の進展度の違いを意味するものと考えている。最近、subacute necrotizing lymphadenitis without necrosisのような症例も存在すると報告²¹⁾されており、われわれの考え方もこれにならうものである。今後、このような症例の検討も含めて本症の解明に取り組む必要があると考えられる。

5. 鑑別診断

本症に特異的な臨床あるいは検査所見はなく、確定診断にはリンパ節生検が必須である。しかし、比較的長い期間持続・反復する発熱、白血球減少、LDH値の上昇などの所見は、本症の可能性を強く示唆するものといえる。組織の病理診断では、リンパ節に壊死病変を生じ得る他の疾患との鑑別が重要となる。このようなものとしては、結核、トキソプラズマ症、伝染性単球症、cat scratch disease、野兔病、薬剤性リンパ節炎などがあげられるが、いずれも病歴、臨床症状、検査所見、病理組織所見を精細に検討すれば鑑別は困難ではない。

6. 治療・予後

自験例の4例を含めて、多くの症例が抗生剤を投与されているが、薬疹を生じた¹⁵⁾という以外、病気の経過に影響を与えていない。副腎皮質ホルモン剤の使用についてはいくつかの報告⁶⁾⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾¹⁴⁾¹⁷⁾があり、自験例の2例も投与を受けているが、これらも含めて多くの症例で急速な症状の軽快、検査所見の改善が得られている。病的に本症の診断が確定し、症状が長期間持続する場合には、本剤の使用を試みてもよいと考えられる。

予後は必ずといっていいほど良好で、大多数の症例は1~3カ月の経過で自然に軽快・治癒している。再発はみられないとの報告が多い

