

原 著

Histiocytic necrotizing lymphadenitis の臨床病理学的検討

白 日 高 歩

福岡大学医学部外科学第2

栄 本 忠 昭

同病理学

受付 昭和61年7月24日

HISTIOCYTIC NECROTIZING LYMPHADENITIS—CLINICOPATHOLOGICAL STUDY

Takayuki SHIRAKUSA* and Tadaaki EIMOTO

(Received for publication July 24, 1986)

Clinicopathological study of 11 cases of histiocytic necrotizing lymphadenitis was performed. Most of the lymphadenopathies were found in young females, and they usually developed in bilateral cervical areas. Moderate fever with local tenderness was noticed in all cases. The anti-tuberculous drugs had been administered in three cases and antibiotics in 5 cases, but no effect was shown. The characteristic feature on microscopic findings was the focal necrosis without the infiltration of granulocytes. Ultrastructurally the tubulo-reticular structures were found occasionally in the cytoplasm of histiocytes. However, the aetiology of this disease is still unclear, some investigators emphasised in the past reports that the influence of EB virus infection might be considered.

Key words : Histiocytic necrotizing lymphadenitis, EB virus infection, Paul-Bunnell reaction, Tubulo-reticular structure, Intracytoplasmic rodlet, Cervical tuberculous lymphadenitis

キーワード : 組織球性壊死性リンパ節炎 (亜急性壊死性リンパ節炎) EB ウイルス感染, ポールバンネル反応, ツプロレチキュラーラストラクチャー, 細胞内封入体, 頸部結核性リンパ節炎

はじめに

頸部リンパ節腫脹を来たす疾患は多種多彩であり、日常診療でも遭遇する機会が多いためである。特にサルコイドーシス、肺結核、肺癌等の胸部疾患と頸部リンパ節病変との関連は¹⁾²⁾深く、自験230例余の大半は胸部疾患との因果関係が認められたものであった。

これらのリンパ節病変中、最近特に注目されるものとして histiocytic necrotizing lymphadenitis (組織球性壊死性リンパ節炎)があるが、この疾患は1970年代前半より注目されるようになり、我が国では菊池、藤本、

若狭らによって詳しい病理所見が報告されてきた。臨床でも経験する機会が多くなったが、その臨床像、病態に関して一般臨床医に十分認識されていない面がある。

今回、生検対象とした232例についてリンパ節病変の解析を行い、特に上記壊死性リンパ節炎の臨床像、組織像の特徴をまとめてみた。また他疾患殊に結核性リンパ節炎との鑑別について検討を加えた。

対象及び結果

昭和60年末迄の頸部リンパ節生検232例の疾患分類を表1に示した。生検例中最も頻度の多い疾患は癌のリン

* From the School of Medicine, Fukuoka University, Nanakuma, Jonanku, Fukuoka 814-01 Japan.

リンパ節転移(28%)で、その大半は肺癌、特に腺癌に由来するものであった。結核性リンパ節炎は若年女性に偏って発生しており、肺内の結核病変を合併した症例は40%強であった(表2)。

表1 頸部リンパ節生検の内訳

Metastatic carcinoma	65
Malig. lymphoma	18
Sarcoidosis	33
Lymphadenitis colli tbc	22
Necrotizing lymphadenitis	12(5)*
Infectious mononucleosis	2
Toxoplasmosis	1
Abscess-forming lymphadenitis	2
Dermatophitic lymphadenitis	2
Non-specific lymphadenitis	56
Others	18
Total	232

*初期に結核性炎の診断、あるいは治療を受けていたもの。

表2 生検によって結核性リンパ節炎と診断された例

性別	男: 6 女: 16 (計22)
年齢別	20歳代: 10, 30歳代: 6, 40歳代: 2 50歳代: 2, 60歳代: 1, 70歳代: 1
肺内病変を有するもの	9/22
透析患者	2/22

ら表7迄にまとめてみた。壊死性リンパ節炎患者の大半が若年(10~30歳代)女性であり(図1)、リンパ節腫脹については孤立性のは少なく、多くの症例で両側頸部に多発性の腫脹が見られた(表3)。壊死性リンパ節炎では初期に発熱がみられることが多いが、38℃台以上の発熱が11例中6例に認められた。また、発熱が数週間持続し不明熱の診断で検討対象となった症例が2例存在した。疼痛はリンパ節腫脹の初期に腫脹部に一致して全例に認められた(表4)。白血球数は壊死性リンパ節炎の初期に低下する例がしばしばみられるが、今回の検討では2,000ないし3,000台のものが多く、炎症の消滅に応じて正常値に復していった。白血球分類では顆粒球の低下は著明なものではなかった(表5)。生検迄に経過した日数は6週間以内が大部分だが、3~4カ月間腫脹が持続した後、ようやく生検診断に回された症例があった(表6)。

壊死性リンパ節炎11例中9例は生検迄に何らかの治療が実施されており(表7)、それらのうち3例は抗結核剤投与、5例は一般抗生物質の投与、1例はステロイドの投与がなされていた。抗結核剤及び一般抗生物質の投与例では効果のみられたものは存在しなかった。ステロイド投与例では投与時発熱、痛みといった自覚症の改善がみられているが、ステロイドを中止するとそれらの症状は再燃している。

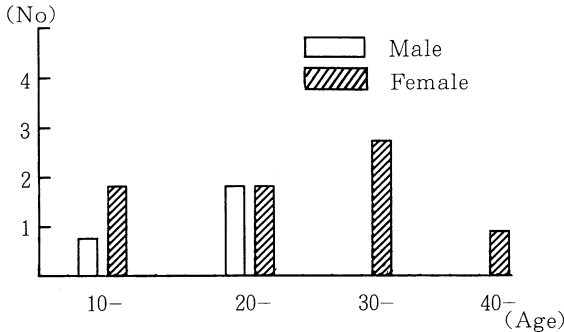


図1 Histiocytic necrotizing lymphadenitisの年齢別にみた男女症例数

良性疾患ではサルコイドーシス、結核性リンパ節炎が各々14%, 9.5%に認められた。特殊なリンパ節炎としては壊死性リンパ節炎、トキソプラズマ症、伝染性単核症等が存在するが、中でも壊死性リンパ節炎が最も多く、経年的にその発生頻度が増していた。

壊死性リンパ節炎11例についてその臨床所見を表3か

表3 壊死性リンパ節炎の腫脹

頸部	両側	4/11(多発性)
	1側のみ	6/11(多発性)
腋窩	両側	0/11
	1側のみ	1/11(多発性)

表4 壊死性リンパ節炎の自覚症

有痛性	+	10/11
	±	1/11

表5 壊死性リンパ節炎の末梢白血球数

白血球数	白血球分画の割合	顆粒球	リンパ球
1,000台	1/11	20~30%	3/11
2,000台	2/11	30~40%	2/11
3,000台	3/11	40~50%	2/11
4,000台	1/11	50~60%	2/11
5,000台以上	2/11	60%~	2/11

表6 壊死性リンパ節炎の生検迄の日数

≤1週	2例	4<~≤6週	3例
1<~≤2週	2例	6<~≤8週	1例
2<~≤4週	1例	8<~≤12週	2例

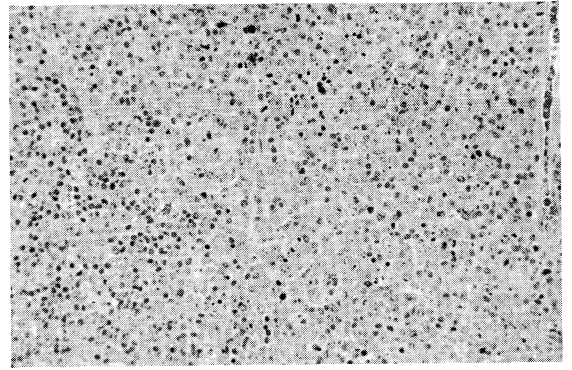
表7 壊死性リンパ節炎の生検前治療の内訳, 効果

抗結核剤 (KM, RFP, INH)	3/11 (効果-)
一般抗生物質	5/11 (効果-)
ステロイド	1/11 (中止後再燃)

検査所見(表8)ではToxoplasmaの抗体価が11例中9例に検討され, 全例正常範囲内であった。Paul-Bunnell反応は生検後に高値を呈したものが1例みられた。EBウイルスの抗体価については3例のみ検討されており, うち2例のIgGが320倍, 1,280倍と陽性値を呈した。寒冷凝集反応は4例に実施されいずれも正常であった。生検前にツベルクリン反応を実施した症例は5例あり, 強陽性2例, 陽性1例, 陰性2例で, 結核性リンパ節炎との鑑別に有用な結果とは言えなかった。

生検後の予後は全例良好で, 生検後数週以内にリンパ節腫脹の消退が観察された。

病理学的検討では生検リンパ節全例に皮質下領域にfocalあるいは散在性の壊死部が認められた(図2)。壊死部に一致して比較的大型の単核細胞の増殖があり, また核崩壊産物を貪食した組織球が随所に観察された。好中球, 好酸球は殆ど認められなかった。電顕的にこれらの病巣を検索すると, リンパ球をはじめとする既存の組織構築細胞の崩壊が強く, 崩壊産物を貪食した組織球の出現が著明であった。これら貪食細胞あるいは幼若リンパ球の胞体内には特徴的な tubulo-reticular structure 及び intracytoplasmic rodlets が散在性に観察された(図3, 4)。



細胞の壊死物と組織球浸潤が強い。

図2 Histiocytic necrotizing lymphadenitis の組織像(中央部)

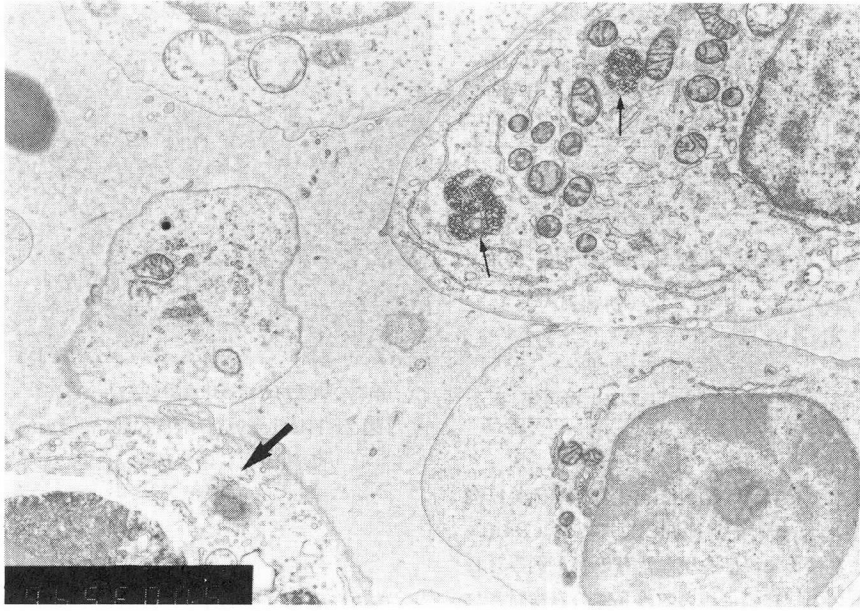
考 察

臨床で接する頸部リンパ節腫脹の基礎疾患は多彩であり, その診断に困難を覚えることが多い。頸部に発生する結核性リンパ節炎も最近経験する機会は少なくなったが, 決して稀とは言えず(表2), しばしば他疾患と混同されて治療を受けていることがある。逆に結核性リンパ節炎の初期のものとの鑑別が必要な疾患として今回取りあげた壊死性リンパ節炎が存在する¹⁾²⁾。壊死性リンパ節炎について最初に報告した藤本ら³⁾の論文においては, 12例中7例が頸腺結核としての初診時診断を受けていた。

Histiocytic necrotizing lymphadenitis は1972年菊池⁴⁾により lymphadenitis showing focal reticulum cell hyperplasia with nuclear debris and phagocytosis として記載された特殊なリンパ節炎であり, 同年藤本ら³⁾によっても subacute necrotizing lymphadenitis として報告された。以後 necrotizing histiocytic lymphadenitis (島峰⁵⁾), necrotizing lymphadenitis (若狭⁶⁾) あるいは phagocytic necrotizing lymphadenitis (菊池⁷⁾) 等種々の名称のもとに臨床病理像が報告されてきた。我が国では高頻度に認

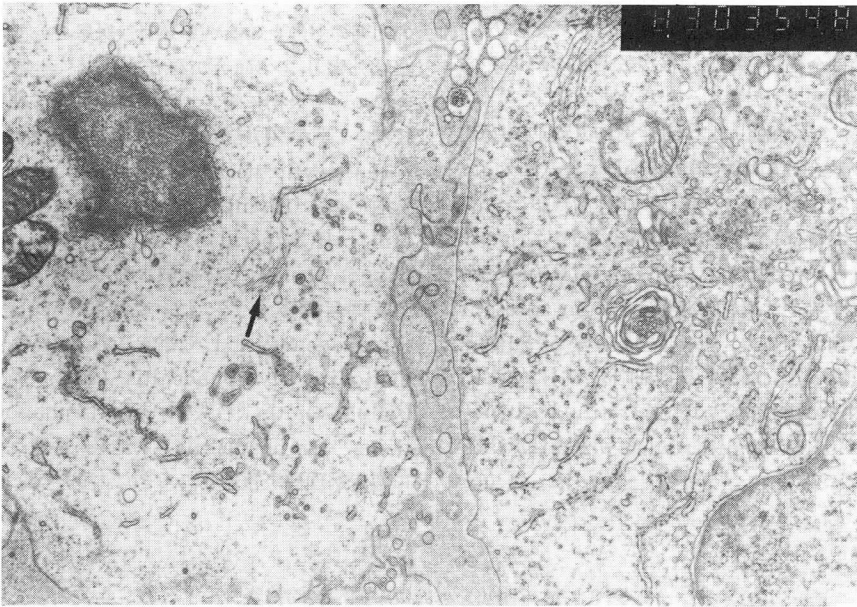
表8 壊死性リンパ節炎の血清学的検査

	正 常	異 常
Toxo 抗体価	9/11	
Paul-Bunnell Test	8/11	1/11 (生検日 128倍) 1カ月後 256倍)
EB virus 抗体価 IgG		3/11 (40倍, 320倍 1,280倍)
IgA, IgM	3/11	
寒冷凝集反応	4/11	
ツ反応	(-) : 2/11	(+) : 2/11 (±) : 1/11



壊死細胞（太矢印）及び tubulo-reticular structure（矢印）を示す。

図3 Histiocytic necrotizing lymphadenitis の電顕像



Immunoblast 内の封入体 “intracytoplasmic rodlets” (fibril の集積) を示す (矢印)。

図4 Histiocytic necrotizing lymphadenitis の電顕像

められようになったが、欧米での発生率は低いとされている⁵⁾。

その病因は今日なお不明な所が多く、当初伝染性単核症の一亜型あるいはトキソプラズマ症と原因を同じくするもの⁸⁾との疑いをもたれたが、現在ではEB virus

感染の関与が大きいと考えられている⁹⁾。高田ら⁹⁾は壊死性リンパ節炎の6例を対象にVCA IgM抗体価を測定し、そのすべてにVCA IgM抗体が高率に出現したことを報告している。我々の自験11例についても伝染性単核症あるいはトキソプラズマ症との因果関係検討を目

的として、Paul-Bunnell 反応及びトキソ抗体価の測定を行ったが大部分正常範囲内であった。EB virus 抗体価の検討は3例にしか実施しておらず、EB 感染に特異的な IgM・VCA の変化は見られなかったが、2例で IgG 値が320倍、1,280倍と高値であった。間接的ではあるがEB 感染の影響も考慮された。

Histiocytic necrotizing lymphadenitis の発症年代は圧倒的に若年女性に偏っており、高齢者では稀なようである。この点先に述べた結核性リンパ節炎に類似していると言える。主症状としては初期の発熱、疼痛が特徴的であり、感冒を契機として発症することが多い⁶⁾。今回の呈示症例中の1例も感冒罹患後にリンパ節腫脹を来し、感冒症状の消長に伴って腫脹の軽減、増大がみられたものであった。リンパ節腫脹は主に側頸部を中心とし、大部分多発性でしかも結核性リンパ節炎のように集塊 (Paketbildung) を形成することはない。稀に腋窩部が冒されることがあるが、全身のリンパ節が罹患されることは極めて少ない。Pileri ら¹⁰⁾ はドイツ人を対象とした調査で27例中6例に全身リンパ節が冒されたとの報告を出しており、人種的な差異が関与するものとして興味深い。

末梢血の白血球数は初期に低下するのが特徴的であり、この際軽度であるが顆粒球の減少が生ずるとされている⁶⁾。今回の自験例では全例に一過性の白血球減少が見られたが、顆粒球数の低下は著明なものではなかった。生検前の治療内容として抗結核剤、一般抗生剤が多用されることが多いが効果は見られていない。

病理学的に本疾患は細網肉腫、ホジキン病といった悪性リンパ腫と誤認される可能性があり^{5) 11) 12)} 注意を要する。本症に特徴とされる小壊死巣の形成は他ウイルス性リンパ節炎、即ち herpes zoster, 麻疹, 伝染性単核症等にも認められるとのことだが、これら他リンパ節炎の壊死巣には好酸球, 質細胞などの炎症細胞浸潤が認められ、それらが通常認められない壊死性リンパ節炎とは異なっている。病巣に浸潤した組織球は phagocytosis に富んでおり¹⁰⁾, また壊死部にはしばしば fibrin thrombi あるいは foamy cell の集積を認めることがある¹⁰⁾。電顕的に観察してゆくと、リンパ球の崩壊産物を貪食する像の顕著な組織球のみられる例では, tubuloreticular structure あるいは intracytoplasmic rodlets が胞体内にしばしば観察されている¹²⁾。これらの inclusion body は形態的類似疾患である necrotizing lymphadenitis with follicular hyperplasia においても同じように高頻度に観察されるようである¹²⁾。Eimoto ら¹²⁾ はその他にも結核性リンパ節炎, Abscess-forming lymphadenitis 等にも同様の構造がみられたことを述べており, 壊死性リンパ節炎のみに見られる形態像とは言えないようである。

以上述べてきた壊死性リンパ節炎の臨床像及び病理像の特徴を表9,10に記した。また本症ならびに類似疾患である cat scratch disease, トキソプラズマ症, 伝染性単核症等と先に述べた結核性リンパ節炎の鑑別に際し注意すべき点を若狭ら⁶⁾ の文献を引用し表11にまとめた。結核性リンパ節炎とウイルス性のリンパ節炎を病理学的に区別することは容易であるが、臨床ではしばしば混同されやすい^{2) 3)}。具体的な鑑別のポイントを表12に示したが、特に乾酪壊死化を来す以前の結核性リンパ節炎との鑑別には、やはり生検法に頼らざるを得ぬのが現状である。対象患者が若年女性であり体表露出部に癩痕を残す生検手術は嫌忌されやすい。他疾患との鑑別のためできる限り早期に非侵襲的な診断方法の確立が望まれるところである。

ま と め

Histiocytic necrotizing lymphadenitis について最近迄に経験した11例の臨床病理像をまとめてみた。臨

表9 壊死性リンパ節炎の臨床病理像(1)

性	圧倒的に女性優位
年 齡	若年者
発 生 部 位	大部分が頸部(時に両側性)
リンパ節腫脹	孤在性が多い
発 熱	初期に出現
痛 み	初期に出現
胸 部 X 線	正常

表10 壊死性リンパ節炎の臨床病理像(2)

末梢血白血球	初期に低下(3,000以下)
抗 生 物 質	無効
EB ウイルス抗体価	上昇する例あり
トキソプラズマ抗体価	上昇する例あり
病 理 像 (光 顕)	Paracortical zone の壊死性変化
電 顕 像	Tubuloreticular structure の出現
治 療	放 置
予 後	良 好

表11 頸部結核性リンパ節炎と壊死性リンパ節炎との鑑別

- 1) 肺内病変の有無
- 2) ツベルクリン反応
- 3) 血液像, 血清像
- 4) 触診上, 病変部が集塊となってくるか, 否か
- 5) 最終的には生検が必要となる

表12 壊死性リンパ節炎と結核性リンパ節炎の類似及び鑑別点

	壊死性リンパ節炎	結核性リンパ節炎
好発年齢	若年女子	若年女子
発生部位	両側頸部	一側または両側頸部
リンパ節腫脹	散在, 多発性	集塊形成
胸部写真	本疾患による病変なし	1/2 ~ 1/3 に結核性病変
ツ反応	特徴なし	陽性
血清反応	EB抗体価上昇	カオリン反応陽性
治療	無治療	抗結核剤

床的には末梢白血球数の一時的低下, EBウイルス抗体価の増加等の特徴とし, 光顕像では顆粒球の関与しない壊死病変が特徴的に見られる。結核性リンパ節炎と誤診されやすく, また組織学的に悪性リンパ腫と混同されやすいとされている。電顕的には tubulo-reticular structure が浸潤組織球内に高頻度に観察された。他疾患との鑑別のためには最終的に生検が必要とされるが, 若年女性に多発しやすいことから, 生検は敬遠される傾向が強く非侵襲的な診断方法の確立が望まれる。治療は自覚症状のないものでは無治療, 経過観察を, また有症状のものでは対象療法を原則とすべきであろう。

(本論文要旨は第61回日本結核病学会総会に於て報告された。御指導頂いた福岡大学病理学教室菊池昌弘教授及び栄本忠昭助教授に深謝します。)

文 献

- 1) 白日高歩: 頸部リンパ節生検の臨床, 日本医事新報, No.2975, 21, 1981.
- 2) 白日高歩: 頸部リンパ節腫脹の臨床病理学的検討, 結核性リンパ節炎鑑別を中心に, 結核, 37: 471, 1982.
- 3) 藤本吉秀他: 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.
- 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, 1972.

- 5) 島峰徹郎他: リンパ節腫瘍生検診断の問題点, 日本臨床, 32: 89, 1974.
- 6) 若狭治毅他: 小壊死巣を伴う特異なリンパ節炎 (Necrotizing lymphadenitis), 日本臨床, 33: 172, 1975.
- 7) 菊池昌弘他: Phagocytic necrotizing lymphadenitis, 福大医紀, 3: 321, 1976.
- 8) 菊池昌弘他: 亜急性壊死性リンパ節炎は急性トキソプラズマ性リンパ節炎か? 医学のあゆみ, 102: 527, 1977.
- 9) 高田賢蔵他: 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.
- 10) Pileri, S., Kikuchi, M. et al.: Histiocytic necrotizing lymphadenitis without granulocytic infiltration, Virchows Arch (Pathol. Anat.), 395: 257, 1982.
- 11) Fujimoto, T., Shioda, K. et al.: Subacute necrotizing lymphadenitis. A Clinico-pathologic study, Acta pathol Jpn, 31: 791, 1981.
- 12) Eimoto, T., Kikuchi, M. et al.: Histiocytic necrotizing lymphadenitis. An ultrastructural study in comparison with other types of lymphadenitis, Acta Pathol Jpn, 33: 863, 1983.