

Case 38 – 2013

A 30-Year-Old Man with Fever and Lymphadenopathy

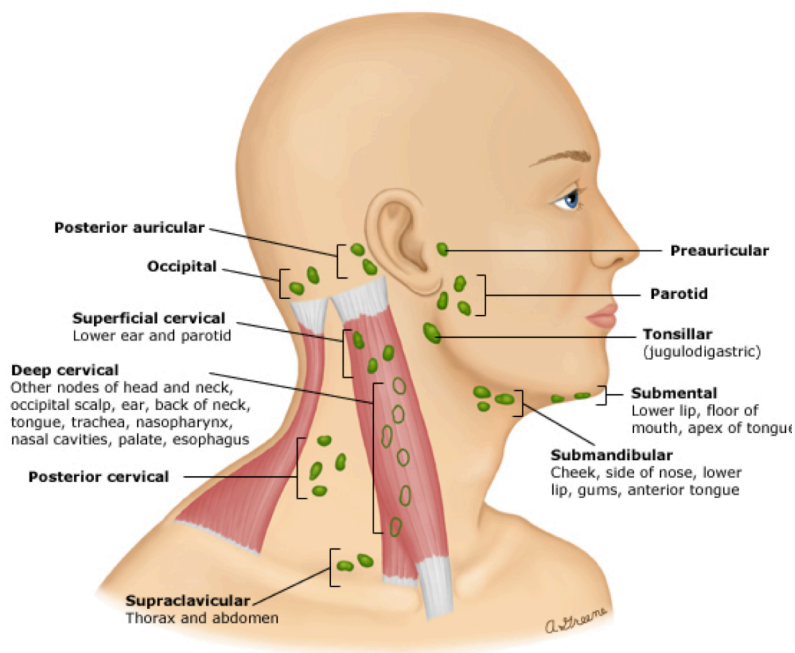
(N Engl J Med 2013;369:2333-43.)

【鑑別診断】

1. リンパ節腫脹のDDxと頭頸部リンパ節

Table 2 に代表的なリンパ節腫脹を来す疾患を列举した。参考までに頭頸部の代表的なリンパ節位置を以下に示す。

Table 2. Common Causes of Lymphadenopathy.*
Infections
Dental abscess
Otitis media
Otitis externa
Pharyngitis
Scalp infection
Toxoplasmosis
Epstein-Barr virus
Cytomegalovirus
Adenovirus
Hepatitis
Rubella
Nodal tuberculosis
Bartonella
Cancer
Non-Hodgkin's lymphoma
Hodgkin's disease
Head and neck cancer
Unicentric Castleman's disease
Autoimmune disease
Systemic lupus erythematosus
Other
Kikuchi-Fujimoto disease
Kimura's disease
Sarcoidosis



※前頸部リンパ節は胸鎖乳突筋の表面および深部のリンパ節を指し、後頸部リンパ節は胸鎖乳突筋の後ろ、僧帽筋の前のものを指す。前頸部リンパ節腫脹は多くが頭頸部の感染や全身の感染症（EBV, CMV, toxoplasmosis）によって起こる。後頸部リンパ節腫脹は EBV, TB 感染やリンパ腫、頭頸部腫瘍によって起こる^[1]。

2. リンパ節腫脹に対するアプローチ

- 一般的にリンパ節腫脹は一部に限局してみられることが多い。リンパ節は全身に 600 ほど存在するが、リンパ節腫脹のうち 55%が頭頸部、5%が腋窩、14%が鼠径部に、そして 1%が鎖骨上窩に見られる。なお鎖骨上窩のリンパ節の腫大が見られた場合は悪性腫瘍であるリスクが非常に高い。
- リンパ節腫脹において重要なのは、大きさ・成長スピード・圧痛の有無・性質（固いか、癒合傾向にあるか等）である。本患者では圧痛の存在と、急速な成長スピードが非悪性所見を示唆するため、ひとまず安心できる（悪性腫瘍でも中心性の壊死により出血が起こった場合は、腫大した圧痛を伴うリンパ節を呈することがある）。
- 直径が 1cm を超えると病原性を伴ったリンパ節腫脹と見なすことが多い。悪性腫瘍の場合、リンパ節が小さい状態で発見されることは稀である。本症例においてはその点からも悪性腫瘍は考えにくい。

- リンパ節腫脹を伴った患者が 40 歳以上であると悪性腫瘍である可能性が 4%ほどであるのに対し、40 歳未満では 0.4%と可能性は低く、本症例において 30 歳という年齢は、悪性腫瘍である可能性を低くする。
- インド出身かつ、6 ヶ月前のインド渡航歴を有することで、結核を含めた感染症を考える必要が出てくる。結核によるリンパ節腫脹は（粟粒結核を除き）、一般に限局性であることが多い^[1]。
- 薬剤性について、フェニトイン等でリンパ節腫脹が見られることがあるが、本症例においては否定的。

3. 具体的な DDx の絞り込み

前述の表に掲載されている代表的な DDx を中心に、更なる DDx の絞り込みを行う。

➤ Infection

◇ Toxoplasmosis

免疫機能が保たれている患者においては通常症状は見られない上、頸部リンパ節には両側性に圧痛がなく、白血球減少よりもリンパ球増加を伴うことが多い。リンパ節の生検結果も合致しない。

◇ EBV

異好性抗体陰性は、EBV 感染である可能性を大幅に下げる。異好性抗体は「EBV 感染者の血清中に多量に見られるヒツジの RBC を凝集させる抗体」を指し、この抗体を検出する試験を、発見者の名前を取って Paul-Bunnell 反応^[2]と呼ぶ。EBV 感染症に対して陽性率が低いことから、日本では Paul-Bunnell 反応は保険適応外となっており、EBNAIgG 抗体, VCA-IgG 抗体, VCA-IgM 抗体を提出するのが通例^[3]。

◇ CMV

免疫機能が保たれている患者には稀。重症 CMV 感染症では目の症状や消化器症状、神経症状を併発する。

◇ Adenovirus

本患者のように重症化することは考えにくい。咽頭結膜熱においては頸部リンパ節腫脹を来す可能性があるが、本患者には目の症状と咽頭症状が無い。

➤ Cancer

リンパ節穿刺生検結果において多形の細胞が見られたことや、30 歳という若い年齢、比較的小さいリンパ節、急速な病状の進行、その他の症状の存在（軽度の咳嗽、発熱、口唇潰瘍）*を考慮するとリンパ腫や転移性悪性腫瘍は否定的である。[*筆者（大沢）注 患者の症状の全てを、悪性腫瘍では一元的に説明できないということか]

限局性 Castleman 病では末梢リンパ節腫脹は稀で、80%の患者において胸部（肺や縦隔）リンパ節腫脹を来す。

➤ Autoimmune disease

◇ SLE

SLE は多くの症状や徴候を示しうる疾患であるが、抗核抗体が陰性で、補体値が正常値であることから、本症例のような劇症経過を示すことは考えにくい。

➤ Other

◇ Sarcoidosis

Sarcoidosis はしばしば肺門リンパ節腫脹所見を通じて発見されることがある。今回は造影 CT にて胸腔内に腫大リンパ節は見られなかった。呼吸器症状が多く見られることが多いが、本患者においては最初の来院から 2 日間にかけて軽度の咳嗽が増悪しただけであった。

4. 最終的な DDx の絞りこみ

以前に述べた全ての病気は可能性が低いということで、現在残っている DDx は、①リンパ節性結核 ②木村病 ③菊池病（組織球性壊死性リンパ節炎）である。全て稀な病気であるが、適切な疫学を考慮することで診断に迫り着きやすくなる。北米やヨーロッパにおいては、悪性腫瘍や良性腫瘍が最も多く考えられ、感染症が次に続くが、アジアにおいては非特異的なリンパ節炎や結核、悪性腫瘍が最も多く考えられ、稀な病である木村病や菊池病も DDx として想起しなければならない。本患者はインド出身、6ヶ月前にインドへ渡航をしていることを考慮すると、結核や木村病、菊池病は十分に考えうる疾患である。

➤ 結核

インドにおいては世界中の 20% の結核感染が起こっており、国民のうち 40% が結核の活動感染状態か既感染状態であると見積もられている。あるインドの病院においては頸部リンパ節腫脹を持つ患者のうち 64% が結核によるものであるとも報告されている。

肺外結核は通常は HIV に関連したものとされている。今回の患者に HIV 感染があるかどうかは不明であるが、一般的な HIV 感染者は長い経過の発熱、夜間盗汗、体重減少といった症状を来すことを考えると、今回のような突然発症の症状は結核によるものとは一致しない。ツベルクリン検査も陰性であった。

➤ 木村病

好酸球性血管リンパ球増殖症（ALHE）としばしば混同されるが、木村病は良性で緩徐進行の炎症性疾患であり、原因は不明である。若年のアジア人に多く見られる。頭頸部のリンパ節腫脹に圧痛は存在せず、リンパ節生検の結果、好酸球の浸潤が見られることが特徴である。本症例のような急性経過は木村病と合わない。

➤ 菊池・藤本病（組織球性壊死性リンパ節炎）

一般的な臨床経過は本患者と一致し、2~4 週間の経過で発熱、（主に頸部の）リンパ節腫脹、白血球減少、呼吸器症状、関節痛や筋肉痛、皮膚症状（潰瘍、紅斑、丘疹）を来す疾患である。リンパ節の穿刺吸引生検では十分な菊池病のための診断ができないが、穿刺吸引生検では、半月状の組織球、核の崩壊、顆粒の破片、形質細胞様の単球が見られることが多い。菊池病は治療をせずとも半年以内に治癒する病であるが、グルココルチコイドや抗菌薬としてシプロフロキサシンなどを投与して治癒を早める場合もある。治療に関わらず再発は稀であり、死に至る場合も 2% と少ない。診断のゴールドスタンダードは切除生検である。

※ 今回の貧血の所見や溶血所見は菊池病にて説明ができないが、ホモ接合による HbD 病の存在によって、慢性小球性貧血と軽度の溶血、脾腫、target cell や spherocytes, anisocytosis を説明することができる。急性発症の症状は、継続的な RBC の生産能の増加が背景にあったことで上手く代償されたのではないかとも考えられる。この仮説は reticulocyte が高値でないことによって裏付けられる。

【臨床診断】 菊池・藤本病（組織球性壊死性リンパ節炎）および ホモ接合体の HbD 病

【病理診断】（画像は元ケースを参照下さい）

➤ リンパ節切除生検の結果

◇ HE 染色では、まばらな好酸性部位が傍皮質領域と入れ替わる形で存在していた。高倍率では好酸性部位において壊死やアポトーシスを起こした細胞破片と、小さいリンパ球、免疫芽球、三日月型の組織球を認める。また傍皮質領域においては幾つかの免疫芽球を含み、半月状の核や淡いクロマチンを持った、中程度の大きさの細胞集団を認めた。これらは形質細胞様の樹状細胞と形状が一致している。

- ◇ 免疫組織学的染色が施行された。CD123 染色では形質細胞様の樹状細胞の凝集が認められた。T 細胞検出のための CD3 染色においては芽球を含むリンパ球の集団を見た。これらの構成はリンパ節内の壊死領域および傍皮質領域において T 細胞優位であった。B 細胞検出のための CD20 染色においては、壊死領域で B 細胞の欠損が認められ、ごく少数の B 細胞芽球が傍皮質領域にて認められた。
- フローサイトメトリーにて多種類の表現型の軽鎖が見られたことと、上記の病理所見からも B 細胞性リンパ腫は否定的である。
 - 大きい T 細胞の拡大した集団の存在は、末梢性 T 細胞性リンパ腫を示唆するが、T 細胞性リンパ腫は通常、異形 T 細胞によるリンパ節構築の消退を伴う。また今回の症例の場合リンパ節構築は比較的保たれており、壊死の程度も T 細胞の増殖レベルに対して不釣り合いである。末梢性 T 細胞性リンパ腫の場合 CD4+T 細胞の関与が多いが、今回の芽球は CD4+T 細胞系と CD8+T 細胞系共に存在しており、これらの混合所見はリンパ腫よりも、菊池病やその他の反応性経過に典型的である。また末梢性 T 細胞性リンパ腫はほとんどが 50 歳以上で発症する。
 - 真菌やマイコバクテリウムに対する染色は陰性であった。EBV の RNA に対する FISH は一部陽性となったが、リンパ節内の EBV 感染は限局しており、今回の壊死性リンパ節炎を来たすほどではないと考えられる。血清検査にて EBV は既感染パターンを取っていることと併せ、EBV 感染が主な原因ではないと結論づけられる。
 - 病理組織学上、SLE 関連リンパ節炎と菊池病は類似しており区別は困難である。SLE の臨床経過が、より緩徐であることや血清検査で SLE が否定的であったことから、菊池病と診断することが妥当であるが、菊池病と診断された後に実は SLE の初期段階であったと判明する場合は 2~3 例報告されている。
 - 上記に反するが、SLE に対する血清検査は SLE に特異的な症状（皮膚症状など）を呈した時点で行われるべきであり、SLE の初期に対しても予防法が存在することもないため、偽陽性が存在を考えると、菊池病に対してルーチンとして血清検査を行うことは薦められない。あくまで通常の SLE 診断方法に則って検査を行うべきである^[4]。

【病理診断】

組織球性壊死性リンパ節炎（菊池・藤本病）と特徴が一致した壊死性リンパ節炎、散在した EBV 陽性細胞

【入院後経過】 支持療法にて治療を行った。アセトアミノフェン、イブプロフェンやメペリジンが発熱、悪寒に対して処方され、1.5 週間の入院を経て、最終的に発熱はおさまった。退院 3 週間後のフォローアップ時までには、好中球数は正常に戻り、リンパ節腫脹もほぼ無くなり、患者は仕事にも復帰した。しかし右腕を外転させる際の可動域の減少が生じており、リンパ節切除生検の際の合併症ではないかと心配され、整形外科クリニックに評価を求めた。神経伝達検査が施行され、脊髄副神経の損傷との診断を得たため、右脊髄副神経の修復術を受けた後、患者の右腕の動きは回復した。

【参考文献】

[1] Robert L Ferrer. Evaluation of peripheral lymphadenopathy in adults. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on May 16, 2017.)

[2] Paul J.R., Bunnell W.W.: Presence of heterophilic antibodies in infectious mononucleosis. Am J. Med. Sci. 183: 90-104,1932.

[3] 西垂水 和隆. 伝染性単核球症. 岩田健太郎編集, 診断のゲシュタルトとデギュスタシオン 2. 金芳堂, 2014, 188-9

[4] Tokuda Y. Letter to the Editor:

<<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc1400186?af=R&rss=currentIssue#t=article>> (Accessed on May 16, 2017.)