

# 主論文

## Kikuchi-Fujimoto disease: evaluation of prognostic factors and analysis of pathologic findings (菊池病(組織球性壊死性リンパ節炎)の病理学的な予後予測因子についての検討)

### 【緒言】

1972年に菊池昌弘により報告され、組織球性壊死性リンパ節炎として知られる菊池病(Kikuchi-Fujimoto disease)は、頸部リンパ節腫脹・発熱・倦怠感などを症状に、比較的アジア人女性に多くみられる原因不明の病気である。耳鼻科日常診療で比較的良好に遭遇する疾患であり、通常予後は良いが、数ヶ月長引く症例や時に1年以上長引く症例も経験する。

組織学的には、傍皮質領域に豊富な karyorrhectic debris と凝固壊死、その領域および周辺に組織球、免疫芽細胞、および小～大型リンパ球などの病理学的特徴を認める。

菊池病の予後を予測できる因子を見つけ出せれば患者さんに安心を与えることや、副作用を伴う可能性のあるステロイド投与をするかの決定に役立つ可能性がある。今回我々は、臨床的特徴、血液検査結果、および病理学的所見で予後に関与する因子の解析を行った。

### 【材料と方法】

#### 対象症例

岡山大学病院および岡山医療センターで 2001 年 1 月～2013 年 12 月に open biopsy もしくは cutting needle biopsy にて菊池病と診断された 43 例を対象とした。

#### 臨床検討項目

臨床項目は「熱発の有無」・「疼痛の有無」・「倦怠感」・「発症時期」・「白血球数」・「異型リンパ球の有無」・「LDH 値」・「sIL-2R」・「CRP」・「喫煙歴」・「飲酒歴」・「NSAIDs・抗生剤・ステロイドの使用の有無」を検討した。

#### 病理学検討

リンパ節は緩衝ホルマリン中で固定後、パラフィン包埋し、HE 染色をおこなった。各検体中の芽細胞 (blastic cell) の増殖および凝固壊死 (coagulative necrosis) の占拠に焦点を当て検討した。他にベンタナ® (ベンタナ・メディカル) またはボンドマックス® (ライカバイオシステムズ) にて免疫染色を行った。

免疫染色の条件は以下の通り: CD3 (LN10, 1:200; Novocastra 社)、CD4 (1F6, 1:40; ニチレイ)、CD8 (C8/144B, 1:100; ニチレイ)、CD20 (L26, 1:200; Dako 社)、CD68 (KP1, 1:200; Dako 社)、Ki67 (MIB-1, 1:2500; Novocastra 社)、リゾチーム (LZM) (ポリクローナル, 1:1000; ダコ)、ミエロペルオキシダーゼ (MPO) (ポリクローナル, 1:1500; ダコ)。

43 例中 42 例が頸部リンパ節領域限局した腫脹であり、残り一例は全身のリンパ節腫脹 (のちに SLE と診断) された症例であった。すべての症例で病理組織の再評価を行い、菊池病の診断で間違えないことを病理医とともに確認した。

### 【結果】

検討した 43 例は、平均年齢 29 歳 (11 歳～59 歳) で男:女比は 14:29 であった。発症から治癒までの期間は 1-37 ヶ月 (平均 6 ヶ月; 中央値 9.4 ヶ月) であった。

単変量解析の各項目は、年齢 (30 歳未満と 30 歳以上) ( $p=0.42$ )、男女 ( $p=0.58$ )、発熱の有無 ( $p=0.080$ )、疼痛の有無 ( $p=0.48$ )、倦怠感の有無 ( $p=0.10$ )、発症時期 (春夏、秋冬) ( $p=0.046$ )、WBC 高値 ( $4000/\mu\text{L}$  未満・以上) ( $p=0.49$ )、異型リンパ球の出現の有無 ( $p=0.043$ )、LDH 高値 ( $230\text{IU/L}$  未満・以上) ( $p=0.95$ )、sIL-2r 高値 ( $1000\text{U/ml}$  未満以上) ( $p=0.0050$ ※)、CRP 高値 ( $1\text{mg/dl}$  未満・以上) ( $p=0.85$ )、喫煙の有無 ( $p=0.58$ ※)、飲酒の有無 ( $p=0.090$ )、NSAIDs 使用の有無 ( $p=0.15$ ※)、抗生剤使用の有無 ( $p=0.86$ )、ステロイド使用の有無 ( $p=0.087$ )、芽球化したリンパ球 (blastic cell) の増殖範囲 (70% 未満・以上) ( $p=0.040$ )、凝固壊死 (coagulative necrosis) の占拠範囲 (50% 未満・以上) ( $p=0.31$ ) であった。(※は未検査の症例があり全対象症例のデータがそろわず)

長引く臨床経過と関連があった( $p < 0.05$ )のは「春・夏の暖かい季節の発症」、「末梢血中の非定型リンパ球」、および「病理組織で芽球化したリンパ球による占有率 70%」( $p < 0.05$ )、全症例のデータがあったわけではないが「sIL-2R が 1000 U/ ml 以上」( $p = 0.0050$ )であった。傾向を認めたものとして「発熱」、「全身倦怠感」、および「ステロイドの使用」( $p < 0.1$ )であった。

データが不完全だった飲酒・喫煙・sIL-2R・NSAID の 4 項目は、単変量解析で有意差が認められた場合であっても、多変量解析から除外して検討した。その結果、多変量解析では「病理所見で芽球細胞占有率 70%以下」、「末梢血中の非定型リンパ球を認めないこと」は予後不良因子であった

再発についても解析したが特に有意な因子はなかった。

## **【考察】**

### 治癒までの期間

通常、菊池病は発症から治癒までの期間は 1-4 ヶ月と言われているが、今回 1-37 ヶ月(平均 6 ヶ月; 中央値 9.4 ヶ月)であった。他の報告より治癒期間が長いのは、大学病院と独立行政法人 国立病院機構 岡山医療センターでは、重症例や長引く症例が生検の対象になり早期に改善した症例や軽症は生検されることがない事や、他の研究では完全なリンパ節も腫張消失よりも先に経過観察が中断している可能性が考えられた。

### 発症時期について

菊池病の治癒期間と(発熱や倦怠感などの)臨床症状は有意な因果関係がなかったが、暖かい時期(春から夏)の発症は治癒期間が延長していた。菊池病はなんらかの感染が原因と考えられているが、夏場に流行るコクサッキーやエンテロ、ヘルパンギーナ、麻疹・風疹などの関与も疑ったが本研究では検討していない。また日本ではこの時期に新学期が始まることなどからストレスなどの因子の関与も疑った。

### 末梢血異型リンパ球の出現・sIL-2r 高値・芽球化したリンパ球占拠率の因果関係について

「末梢血異型リンパ球が出現すること」および「リンパ節検体中芽球化したリンパ球占拠率(70%)以上」「sIL-2r の著明な上昇」は有意にこの疾患の治癒期間の改善に関連していた。

免疫染色よりリンパ節検体中の芽球化したリンパ球は、ごく少数の CD20 陽性 B 細胞と、大多数の CD3 陽性かつ CD8 陽性 T 細胞で構成されており、高い Ki67 index を示した。これらの活性化された CD8 陽性細胞は細胞傷害性 T 細胞であり、その働きとしては異物などの除去・ウイルスなどに感染した細胞のアポトーシスへ誘導に関与することが知られており、原因物質を根絶するために何らかの有益な働きをしている可能性が示唆される。

またこれらの活性化された CD8 陽性 T 細胞は、末梢血に浸出することができ、異型リンパ球として認識されている可能性がある。sIL-2R の血清レベルの上昇も sIL-2r が T 細胞の活性化の消長を示す指標であることから、活性化された CD8 陽性 T 細胞の活動を反映している可能性が考えられた。

それらの観点から末梢血中異型リンパ球、リンパ節における芽球化したリンパ球の高占拠、sIL-2r は連動しており、CD8陽性細胞(細胞傷害性 T 細胞)の活性化した患者ほど、治癒機転が強く働き、早く回復する可能性があるかと推測した。

### その他の検討項目について

ステロイドの投与は、菊池病の治癒期間が長引くことと関連している傾向があるが、ステロイドは重篤な状態の患者に使われる傾向があり、選択バイアスの影響を受けている可能性がある。

菊池病と SLE のリンパ節病理所見は酷似しており、本検討でも 1 例の SLE を同時に罹患している症例があり、過去の症例数の多い検討でも 1-22% SLE が混合していたとの報告がある。菊池病も SLE に発達していかないか嚴重に経過観察する必要がある。

## **【結論】**

菊池病では、発症時期が暖かい時期である症例は予後が悪く、「末梢血中の非定型リンパ球の出現」、「生検したリンパ節内に芽球化したリンパ球が大部分を占める」、「sIL-2rが異常高値である」患者は早く回復する可能性がある。

その中で末梢血中の非定型リンパ球の検出は、採血のみで評価でき、菊池病の治癒までの期間を予測する容易で低侵襲な方法であると考えた。