

主 論 文

Characteristic Distribution Pattern of CD30-positive Cytotoxic T Cells Aids Diagnosis of Kikuchi-Fujimoto Disease

(CD30 陽性細胞傷害性 T 細胞の特徴的な分布は菊池・藤本病の診断の補助となる)

【緒言】

組織球性壊死性リンパ節炎（菊池・藤本病）は若年成人女性の頸部リンパ節に好発する疾患である。全世界でみられるが、特に日本人を含むアジア人に多く、ときに重症例もあり、臨床的には腫瘍との鑑別が問題となることがある。病因として様々なものが指摘されてきたが、未だ不明である。組織学的には、リンパ節に地図状の壊死巣がみられ、核崩壊産物を貪食するマクロファージを認める。また、しばしば大型の芽球化したリンパ球の浸潤もみられる。大型芽球がシート状に出現する場合には、Hodgkin リンパ腫や未分化大細胞型リンパ腫等のリンパ腫との鑑別のため CD30 の免疫染色を用いる場合がある。CD30 は tumor necrosis factor receptor (TNFR) super family に属する膜タンパクであり、芽球化し活性化した T 細胞、B 細胞に発現することが知られている。しかし、菊池・藤本病における CD30 陽性細胞の分布や発現する細胞についての詳細な検索はなされていない。我々は、少数の菊池・藤本病症例について CD30 を染色したところ、壊死巣周囲で多くみられるという特徴的な分布を示すことがわかり、今回これらについてさらに検討し、臨床病理学的解析を加えた。またこれらについて組織学的に類似した像をとることもある全身性エリテマトーデス (SLE) や対照としての反応性リンパ過形成 (RLH) 症例とも比較検討した。

【材料と方法】

患者と材料

2003 年 10 月から 2015 年 9 月の間に自施設で診断した菊池・藤本病のリンパ節 30 例について検討を行った。また、SLE 6 例、RLH 10 例のリンパ節病変を対照とした。

免疫染色化学

組織は 10%ホルマリン固定、パラフィン包埋後、免疫組織学的解析を行った。染色には、自動染色装置 (Roche Diagnostics Medical System, Tucson, AZ) 及び BOND-max 自動染色装置 (Leica Biosystems, Melbourne, Vic., Australia) を用いた。蛍光二重染色は、二次抗体として Alexa flour 555 (mouse, 1:400), Alexa flour 488 (rabbit, 1:400) を用い、CD30、CD3 について検討した。

CD30 及び CD123 染色を行い、400 倍の高倍率視野 (HPF) 3 視野について、陽性細胞数を計測し、平均値を求めた。菊池・藤本病症例では、壊死巣周囲と非壊死巣で CD30 陽性細胞数を計測し、壊死巣内部で CD123 陽性細胞数を計測した。SLE、RLH 症例では陽性細胞が特に多く分布する部分について計測した。

統計処理

統計処理は χ^2 検定、t 検定、Mann-Whitney U 検定を用いた。P 値が 0.05 未満のものを有意と判定した。

【結果】

臨床所見

菊池・藤本病 30 症例は、男性 11 例、女性 19 例で、年齢は 12 歳から 40 歳であった。リンパ節腫大は頸部リンパ節 (28/30 例) が最も多く、疼痛 (18/30 例)、発熱 (15/30 例) もみられた。血液検査所見では、白血球減少 (12/30 例)、貧血 (5/30 例)、血小板減少 (3/30 例) を認め、14 例に乳酸脱水素酵素 (LDH) の軽度上昇 (249-494 IU/L) がみられた。また、22 例中 12 例に可溶性 IL-2 受容体 (sIL-2R) の軽度上昇 (664-1290 U/mL) を認めた。

組織像

対象とした菊池・藤本病症例はいずれも典型的な像を示しており、リンパ節内に地図状の壊死巣がみられた。壊死巣内にはアポトーシスの像がみられ、濃縮変性した核と、核崩壊産物を貪食するマクロファージを多数認めた。また、壊死巣周囲には大型の芽球化したリンパ球を多く認め、大型で核溝を有する形質細胞様単球も混在していた。免疫染色では、壊死巣周囲では CD3 陽性細胞が CD20 陽性細胞に比して多くみられた。

CD30 陽性細胞の分布、表現型

壊死巣周囲には CD30 陽性大型細胞が多くみられ、壊死巣周囲では 10-138.3 cells/HPF、非壊死巣では 2.7-21.3 cells/HPF だった。壊死巣周囲では非壊死巣と比較して有意に CD30 陽性細胞が多くみられた ($P<0.001$)。一方、SLE 症例では CD30 陽性細胞数は 0.3-12.7 cells/HPF、RLH 症例では 0.3-7.3 cells/HPF であり、いずれも菊池・藤本病の壊死巣周囲と比較し有意に少なかった ($P<0.05$)。また、菊池・藤本病の壊死巣周囲にみられる CD30 陽性細胞の性質を二重染色、蛍光二重染色を用いて検索したところ、CD3 陽性細胞傷害性 T 細胞であった。CD30 陽性細胞は CD123 陰性であったが、CD123 陽性細胞は菊池・藤本病の壊死巣に多くみられ、SLE 及び RLH と比較し有意に多かった ($P<0.05$)。

臨床病理学的特徴

菊池・藤本病症例のうち、壊死巣周囲に CD30 陽性細胞が多い症例 (≥ 22 cells/HPF) と少ない症例 (< 22 cells/HPF) を比較すると、前者では女性が多く、発熱や貧血はみられにくく、CRP 値も正常範囲内の症例が多かった ($P<0.05$)。

[考察]

今回、我々の検討では、菊池・藤本病のリンパ節で CD30 を染色すると、大型細胞に陽性となり、壊死巣周囲で非壊死巣と比較し有意に CD30 陽性細胞数が多く分布することが明らかとなった。また、SLE 及び RLH と比較すると、菊池・藤本病の壊死巣周囲で CD30 陽性細胞が多く、壊死巣では CD123 陽性細胞が多くみられた。SLE については病変が多彩で菊池・藤本病と同様の像を呈することがあり、鑑別に苦慮する場合もあるが、CD30 陽性細胞の分布を見ることで診断の補助となる可能性が示唆された。臨床病理学的検討では、CD30 陽性細胞数が多い症例で、症状が軽く、血液データに異常がみられにくい傾向があった。発症から生検までの期間と陽性細胞数に相関はみられず、CD30 陽性細胞が何らかの役割を果たしている可能性が考えられた。また、過去の報告では菊池・藤本病の壊死巣では CD8 陽性細胞が多く、CD4 陽性細胞はごく少数であるとされており、今回 CD30 陽性細胞が CD8 陽性細胞傷害性 T 細胞であったことから、これらの細胞の働きにより CD4 陽性 T 細胞がアポトーシスに陥った可能性が考えられた。CD30 は腫瘍では主に Hodgkin リンパ腫等で発現がみられ、CD30 を介して NF- κ B が活性化し、増殖能を獲得することが指摘されている。菊池・藤本病症例において NF- κ B の構成分子である p65 と CD30 との二重染色を行うと、CD30 陽性細胞の核に p65 が発現しており、CD30 陽性細胞がアポトーシスを回避し、増殖能を有する細胞であることが明らかとなった。菊池・藤本病ではアポトーシスが病変部の変化として指摘されているが、壊死巣周囲の CD30 陽性細胞傷害性 T 細胞が周囲の細胞のアポトーシスを引き起こし、菊池・藤本病に特徴的な地図状の壊死巣を形成すると考えられた。菊池・藤本病の病因については未だ不明であり、特徴的な壊死巣を形成するこれらの細胞についてはさらなる検索が必要であると考えられた。

[結論]

菊池・藤本病のリンパ節では、壊死巣周囲に CD30 陽性大型細胞が多数みられ、それらは細胞傷害性 T 細胞だった。また、菊池・藤本病では CD30 陽性細胞が SLE や RLH と比較して有意に多くみられ、診断の補助となる可能性が示唆された。