

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

皮膚科の臨床 (2005.06) 47巻6号:865～868.

伝染性軟属腫ウイルス感染後に生じた亜急性壊死性リンパ節炎の1例

堀仁子, 菅野恭子, 橋本喜夫, 飯塚一

症
例伝染性軟属腫ウイルス感染後に生じた
亜急性壊死性リンパ節炎の 1 例

堀 仁子* 菅野 恭子* 橋本 喜夫* 飯塚 一*

要 約

35 歳, 男性。右後頸部の伝染性軟属腫およびその二次感染を主訴に当科を初診。軟属腫摘出, 抗生剤の内服外用, NSAID の内服を処方した。1 週間後, 39°C までの発熱と両側頸部リンパ節腫脹が出現し, 塩酸ミノサイクリン点滴開始 8 日目にほぼ全身に中毒疹が出現, 肝機能障害も認めた。リンパ節生検で亜急性壊死性リンパ節炎と診断した。ステロイド内服によりリンパ節腫脹, 皮疹, 肝機能いずれも軽快したが退院直前, 突然の心停止により死亡した。亜急性壊死性リンパ節炎の皮疹に関し, ウイルス感染および薬剤の影響について考察を加えた。

キーワード: 亜急性壊死性リンパ節炎, ウイルス感染症と薬疹, 伝染性軟属腫ウイルス

I. はじめに

亜急性壊死性リンパ節炎 (subacute necrotizing lymphadenitis, 以下 SNL) は, 1972 年菊池¹⁾, 藤本ら²⁾により報告された疾患概念で, 若年成人のリンパ節腫脹, 発熱を主症状とし, リンパ節の病理組織像により確定診断がなされる通常予後良好な疾患である。今回われわれは, 頸部伝染性軟属腫罹患後に発症し, 抗生剤使用中に中毒疹が出現した SNL の 1 例を経験した。SNL の約 20~30% に皮疹が生じることが知られているが³⁾, 皮疹の出現にウイルスおよび薬剤が関与している可能性も考えられ^{4)~6)}, 若干の文献的考察を加えて報告する。

II. 症 例

患 者 35 歳, 男性

初 診 2001 年 5 月 15 日

家族歴 長女が同時期に伝染性軟属腫に罹患

既往歴 特記すべきことなし。

現病歴 2001 年 3 月頃から右後頸部に伝染性軟属腫が出現した。一部疼痛を伴ってきたため当科を初診した。初診時, 右後頸部に正常皮膚色から淡紅色の半球状に隆起した表面光沢を伴う丘疹が数個散在していた。そのうちの 1 つは暗赤色で疼痛を伴い右後頸部のリンパ節腫脹もみられた。伝染性軟属腫およびその二次感染と考え, 軟属腫を摘出し, 抗生剤 (cefdinir) の内服, 外用 (bacitracin), NSAID (loxoprofen sodium) の内服を処方し, 1 週間後リンパ節腫脹は残存するものの皮疹の改善を確認した。その後, 5 月 22 日から 39°C 台までの発熱および両頸部リンパ節腫脹が出現したため, 当院内科を受診した。肝機能の悪化

* Masako MINAMI-HORI, Kyoko KANNO, Yoshio HASHIMOTO & Hajime IIZUKA, 旭川医科大学, 皮膚科学教室 (主任: 飯塚 一教授)

別刷請求先 堀 仁子: 旭川医科大学皮膚科 (〒078-8750 旭川市緑ヶ丘東 2 条 1-1-1)

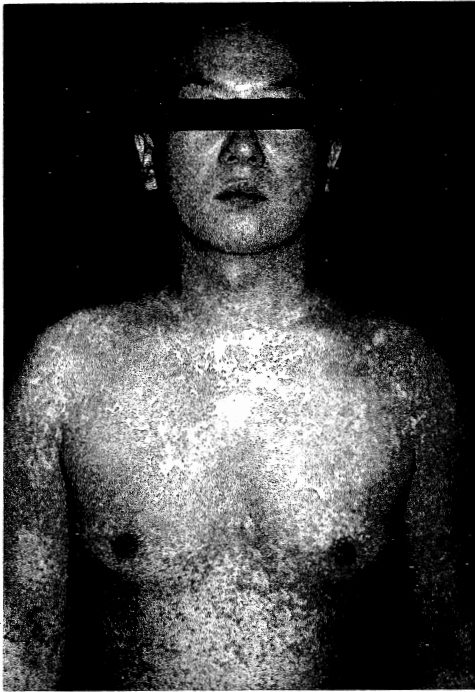


図1 臨床像：顔面，体幹，四肢の粟粒大の丘疹を伴う淡紅色紅斑

も認め、ウイルス，細菌感染症が疑われた。セフェム系抗生剤に反応なくその後も発熱，頸部リンパ節腫脹が続くため5月24日内科に入院した。入院後塩酸ミノサイクリン点滴開始8日目の6月2日には顔面から上肢，体幹下肢へと拡がる軽度掻痒を伴う皮疹が出現したため，翌日当科を紹介された。

現症 顔面，体幹，四肢に粟粒大の丘疹を伴う淡紅色紅斑を認める。皮疹は一部癒合しており，いわゆる中毒疹の臨床像を呈していた（図1）。両側頸部に2 cm 大までのリンパ節腫脹を多数触知した。口腔内，眼病変はない。

内科入院時臨床検査所見 WBC 3500/ μ l (neutro 62.2%, eosino 4.8%, lym 24.4%, aty-lym 0%), RBC $465 \times 10^4/\mu$ l, Plt $18.4 \times 10^4/\mu$ l, T-Bil 0.2 mg/dl, TP 6.7 g/dl, GOT 224 IU/l, GPT 366 IU/dl, LDH 607 IU/l, γ -GTP 298 IU/l, ALP 340 IU/l, CK 49 IU/l, BUN 7.5 mg/dl, Cre 0.77 mg/dl, Na 141 mEq/l, K 4.3 mEq/l, Cl 104 mEq/l, Ca 4.3 mEq/l, CRP 5.44 mg/dl, IgG 1116 mg/dl, IgA 194 mg/dl, IgM 86 mg/dl, ANA 陰性, 可溶性 IL-2R



図2 頸部 CT 像：内部に壊死性変化を伴うリンパ節腫大

961 U/ml。血液，喀痰，尿，便，咽頭培養すべて陰性。EBV VCA-IgM 10 倍未満，VCA-IgG 40 倍，EBNA-IgG 10 倍，EA-DR IgG 10 倍未満，CMV IgM(-)，CMV IgG(+)，Mumps IgM(-)，Mumps IgG (+)，HHV-6 抗体検査は未施行。

画像所見 頸部 CT で内部に壊死性変化を伴う 2 cm 大までのリンパ節腫大あり（図2）。頸部 US でも両側耳下部，顎下部のリンパ節の腫脹が多数あった。肺，腹部 CT，Ga シンチは異常なかった。

病理組織学的所見

1) リンパ節：軽度のリンパ節腫大を認めるが，壊死像はわずかである。リンパ球の核の破碎した細胞が多数みられ，これらを貪食する組織球を多数みる。異型細胞はない（図3-a, b）。

2) 右上腕：表皮には著変なし。真皮上層の血管周囲にリンパ球様の細胞の浸潤あり（図3-c）。

治療および経過 臨床症状およびリンパ節の病理組織学的所見から SNL と診断し，PSL 30 mg/day から開始した。ステロイド内服開始後，発熱，頸部リンパ節腫脹，肝機能異常および皮疹は速やかに改善し，PSL を漸減した。また，皮疹に対しては掻痒が強かったため，抗アレルギー剤，抗ヒ

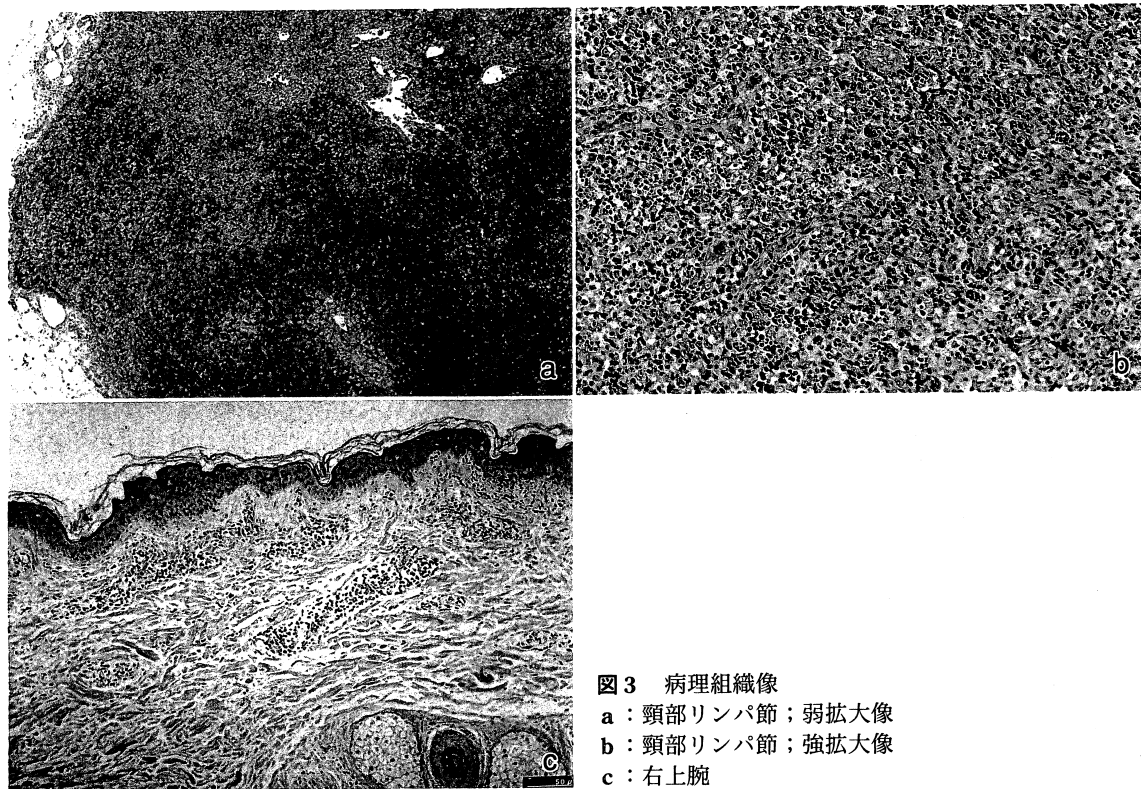


図3 病理組織像
 a : 頸部リンパ節；弱拡大像
 b : 頸部リンパ節；強拡大像
 c : 右上腕

スタミン剤の内服およびステロイドの外用を併用し、皮疹は出現から約1週間で色素沈着を残して消退した。しかし退院予定日直前の6月21日、突然心肺停止となり蘇生するも救命しえず永眠された。病理解剖は家族の同意が得られず施行できなかったため、死因および原疾患との関連については不明である。また、塩酸ミノサイクリンの薬剤テストは施行していない。

Ⅲ. 考 案

SNLは、最初の報告者の名を冠して Kikuchi's disease, あるいは特徴的な病理組織像から組織球性壊死性リンパ節炎 (histiocytic necrotizing lymphadenitis) ともよばれている。本症は若年成人に好発し、主に頸部のリンパ節腫脹、抗生剤不応性の発熱を生じるが、数カ月で自然治癒し一般的には予後良好な疾患と考えられている。血液検査では白血球減少、LDH、CRPの上昇、赤沈の亢進を認め、リンパ節の病理組織像は、リンパ節内に巣状の壊死病変があり、大型リンパ球、組織球、リン

パ球崩壊像がみられる。結核性リンパ節炎と異なり壊死巣周囲に肉芽腫の形成を認めず、また通常の壊死とは異なり、好中球の浸潤を伴わないことが特徴である。SNLはこのようにリンパ節の特徴的な病理組織像が確定診断の根拠となっている。

一方、従来からSNLの20~30%に皮疹を生じるとされ³⁾、中毒疹、滲出性紅斑、浸潤性紅斑、蝶形紅斑様皮疹、多形紅斑様皮疹など種々の報告がある。頸部リンパ節腫脹や発熱が初発症状であることが多いためか、主として耳鼻科、小児科、内科領域から報告され、皮膚科からの報告は比較的少ない。

SNLの病因は感染症説、アレルギー説、自己免疫説などが挙げられているが、未だ不明といわざるをえない。しかし、最近ではEB virus⁷⁾、HHV-6⁸⁾、サイトメガロウイルス感染後⁹⁾に発症した報告があり、ウイルス感染を契機として生じるTリンパ球の増殖と、それに引き続いて起こるT細胞のアポトーシスが基本病態であると推測されている。

宮国らは1981~1990年までの10年間に診断したSNL 32例を集計し、その22%に薬剤アレルギーを認めている¹⁰⁾。興味深いことに、リンパ節腫脹の出現前に抗生物質を投与されたものではなく、いずれも初診時のリンパ節圧痛と発熱のため抗生物質が投与されたものである。SNLがウイルス感染症によって惹起された場合、ウイルス特異的免疫反応が起こり始めた時期に薬剤が投与されると、皮疹(薬疹)が誘発される可能性が塩原により指摘されている^{4)~6)}。

また、近年 human parvovirus B19 感染においてSLEやRAなどの自己免疫疾患様症状が引き起こされたとする報告が散見されるが^{11)~13)}、SNLにおいてもSLE⁸⁾¹⁴⁾や皮膚筋炎⁹⁾を合併した例、またSLE様の臨床像を呈し、腫脹したリンパ節の病理組織像からSNLと診断された例¹⁵⁾などの報告がある。これらをウイルス感染との関連で考察すると、ウイルス抗原に対して産生された抗体が自己抗原と反応し自己免疫疾患が発症した可能性も考えられる。これにはウイルス抗原と自己抗原との分子相同性(molecular mimicry)に基づく場合や、ウイルス感染B細胞がポリクローナルに活性化することにより自己抗体産生に結びつく場合もある⁶⁾。また、戸井らは成人Still病の診断予備基準を満たした症例において、腫脹したリンパ節の病理組織像はSNLであったと述べている¹⁶⁾。成人Still病の病因にウイルス感染の関与や、また感染症に基づく個体側の過敏反応が考えられていることは、SNLとの共通点が多く興味深い。Ohtaらも、Still病とSNLが共通の病因を持つ可能性を述べている¹⁷⁾。

伝染性軟属腫ウイルスは日常診療中よく診る疾患であるが、SNLが生じた例は今まで報告はない。自験例では、伝染性軟属腫感染がSNL発症に関与した証拠はなく、偶発の可能性も高いが、成人に発症した軟属腫であることから、もとより免疫低下状態にあった個体にウイルス感染が起こり、薬剤投与後に本症が発症した可能性が推測される。これは最近議論になっているdrug induced hypersensitivity syndrome (DIHS)の病態との関連が多く、非常に興味深い。その上で今回HHV-6

を含めたウイルス抗体価の推移を追わなかったことを深く反省している。また何らかの免疫低下状態を思わせた自験例に内科の指示であったとはいえ、薬剤誘発性LEの原因薬にもなる塩酸ミノサイクリンを使用していたことは、SLEとも関連のある病態の本症においては好ましくなかったのではないかと考えている。

また、自験例では予後良好と考えられているSNLで、退院直前に突然死するという不幸な転機をとった。過去にもSNLの経過中死亡した佐藤¹⁴⁾、Chanら¹⁸⁾の報告例がある。今回剖検は施行できなかったため死因に関して言及することはできないが、筆者は最近DIHSの合併症としても注目されている心筋炎による不整脈の可能性も考えている。Chanら¹⁸⁾も同様の症例に対し、組織球から産生される多量のサイトカインや、ストレス反応により生じる内因性カテコラミンが心筋に影響を与えた可能性を示唆している。SNLは皮膚科領域からの報告は比較的少ないが、ウイルス感染症と薬疹を含めた発疹症との関連性が論じられている現在、示唆に富む症例と考え報告した。

本症例につき貴重なコメントをいただいた杏林大学塩原哲夫教授に深謝いたします。

(2004年12月20日現在)

文 献

- 1) 菊池昌弘：日血会誌，35：379-380，1972
- 2) 藤本吉秀ほか：内科，30：920-927，1972
- 3) 菊池昌弘ほか：臨床と病理，12(臨増)：375-378，1994
- 4) 塩原哲夫：日皮会誌，110：129-134，2000
- 5) 塩原哲夫：皮膚臨床，41(特39)：965-974，1999
- 6) 塩原哲夫：皮膚病診療，19：13-19，1997
- 7) 平井 学ら：臨床病理，43：181-186，1995
- 8) Hoffmann A et al：in vivo，5：265-270，1991
- 9) 佐藤昌史ほか：姫路赤十字病院誌，17：8-16，1993
- 10) 宮国 毅ほか：沖縄県医師会報，8：9-17，1993
- 11) 近澤真紀ほか：西日皮膚，63：534-538，2001
- 12) 湊原一哉ほか：臨皮，50：37-39，1996
- 13) 石井恵子ほか：臨と微生物，27：419-425，2000
- 14) 中村和洋ほか：小児科臨床，50：2083-2089，1997
- 15) 小金平容子ほか：皮膚臨床，42：247-250，2000
- 16) 戸井洋一郎ほか：皮膚臨床，36：131-135，1994
- 17) Ohta A et al：J Rheumatol，15：981-983，1988
- 18) Chan JKC et al：Cancer，63：1856-1862，1989