原　著

菊池病69例の臨床的検討

都立駒込病院感染症科
中村　造　今村　顕史　柳澤　如樹
菅沼　明彦　味澤　篤

（平成20年9月11日受付）
（平成21年4月13日受理）

Key words: kikuchi's disease, histiocytic necrotizing lymphadenitis, subacute necrotizing lymphadenitis, steroid, reccurence

要　旨

都立駒込病院で1998年から2007年までの10年間にリンパ節の病理組織から菊池病と診断された69例（日本人67例，韓国人2例）について臨床的検討を行った．男性34例，女性35例であり男女比はほぼ1：1であった．発熱は71%に認め，38度以上の発熱は49%に認めた．リンパ節腫脹は頸部のみが90%，全身性は3%であった．4,000/μL以下の白血球減少は50%に認めた．LDH，CRPの上昇がみられる症例もあった．フェリチン値は最高で2,580ng/mL，IL2レセプター値は4,000U/mLとなり高値を示す症例も散見された．フェリチン，IL2レセプター値は特異度の低い検査であるが，これらが高値となる症例ではStill病や悪性リンパ腫との鑑別に注意が必要であると考えられた．3割の症例で自然軽快したが，4割で非ステロイド系解熱鎮痛剤が使用され，3割でステロイド治療が行われた．ステロイドはプレドニン換算0.5～1.0mg/kgで治療し以後漸減されたが，投与量，投与期間，適応については今後も検討が必要であると思われた．75%が3カ月以内に軽快したが，6%は6カ月以上の経過となった．全例で軽快したものの，8%に再発を認めた．再発した6例の検討では1回目の有病期間から再発のしやすさや再発までの期間は予測が難しいと考えられた．また無菌性髄膜炎の合併が2例，SLEの合併が2例に見られた．SLEを合併した2例のうち，1例はSLEが先行し，もう1例は本リンパ節炎の改善後にSLEを発症した．今回の検討から本疾患は幅広い臨床的特徴が見られることが判明した．症例によっては臨床症状，検査値から悪性リンパ腫などとの鑑別が困難であるため，リンパ節生検による確定診断が重要である．現時点では再発例を予測することは困難であると考えられ，このことを念頭に入れた診療が重要である．

〔感染症誌　83：363～368，2009〕

菊池病は1972年に菊池[1]，藤本[2]らにより報告された原因不明の良性なリンパ節炎である．若年の女性に好発すると言われ，症状は頸部リンパ節腫脹，発熱，皮疹，体重減少などがみられ，多彩な臨床症状や経過をとる．悪性リンパ腫や結核性リンパ節炎などとの鑑別が臨床上度々問題となるため重要な疾患と考えられる．今回我々は菊池病の臨床的な特徴を中心に検討を行ったので報告する．

対象と方法

対象は東京都立駒込病院で1998年1月1日から2007年12月31日までの10年間にリンパ節の病理組織から菊池病と確定診断された69例である．診療録を用いてretrospectiveに症状・身体所見（発熱，リンパ節腫脹の部位，体重減少，寝汗），血液検査所見（白血球数，ヘモグロビン値，血小板数，LDH,CRP，フェリチン，可溶性IL-2レセプター値），治療，有病期間，再発，合併疾患について検討した．

成　績

69例中，男性が34例，女性が35例であり，男女比はほぼ1:1であった．国籍は日本人67例，韓国人2例であった．当院初診時の年齢は中央値28歳（12～58歳）であった．当院の初診科をTable 1に示す．当院はがん・感染症の専門病院であり，診療科に化学療法科と血液内科があるが，化学療法科では主に悪性リンパ腫を，血液内科では主に白血病を担当している．37例が入院治療を行い，その後外来治療へと移行した．32

別刷請求先：（〒160-0023）東京都新宿区西新宿6―7―1
東京医科大学病院　中村　造

Table 1　Initial consultation

Department	Cases
Infectious disease	23
Chemotherapy	22
Comprehensive medical care	8
Otolaryngology	7
Hematology	4
Pediatrics	2
Surgery	2
Collagen disease	1

Table 2　Initial signs and symptoms

		Cases	%
fever	≧ 38℃	34	49
	37 ～ 38℃	15	22
	afebrile	20	29
lymphadenopathy	cervical	64	93
	cervical + axilla	3	4
	systemic	2	3
night sweats		3	4
weight loss		2	3

Table 3　Initial laboratory findings

	median	range	
WBC	3,800	1,700 ～ 9,300	/μL
Hb	13.6	9.9 ～ 16.6	g/dL
Plt	19×10^4	$9.6 \sim 33\times10^4$	/μL
LDH	245	129 ～ 923	U/L
CRP	1.0	0 ～ 9.9	mg/dL
Ferritin ①	796	4.5 ～ 2,580	ng/mL
sIL-2 receptor ②	639	0.5 ～ 4,000	U/mL

① N = 26
② N = 27

例は外来のみで治療した．

初診時の症状を Table 2に示す．37 度以上の発熱は 49 例（71%）に見られ，38 度以上の発熱がみられた症例は 34 例（49%）であった．本検討の対象はリンパ節生検により確定診断された症例であり，全例にリンパ節腫脹を認めたが，腫脹部位は頸部リンパ節腫脹のみが 64 例（93%）であった．また全身のリンパ節腫脹が 2 例（3%）にみられた．その他，寝汗が 3 例，体重減少が 2 例にみられた．

初診時の血液検査結果を Table 3に示す．白血球数は中央値 3,800/μl（1,700～9,300/μl）で約半数が Leukocytopenia（4,000/μl 以下）を示した．血小板値は中央値 19.0×104/μL（9.6～33.0×104/μL）であった．LDH は中央値 245U/L（129～923U/L）で，CRP は中央値 1.0mg/dL（0～9.9mg/dL）であった．

不明熱の重要な鑑別診断となる成人 Stills 病の検査として重要なフェリチン値は 26 例で測定され，中央値は 796ng/mL（4.5～2,580ng/mL）であった．悪性リンパ腫の診断の際に参考となる可溶性 IL-2 レセプターは 27 例で測定され，中央値は 639U/mL（0.5～4,000U/mL）であった．

Table 4　Treatment

	Cases	%
No medication	21	30
NSAIDs	26	38
Steroids	5	7
NSAIDs + Steroids	15	22
Miscellaneous	2	3

NSAIDs : non steroidal anti-inflammatory drugs
Miscellaneous : acetaminophen

Table 5　Duration

Duration (months)	Cases	Steroid-treated case (%)
≦ 1	18	4（ 23.5）
1-3	35	6（ 20）
3-6	12	6（ 50）
≧ 6	4	4（100）

治療の内訳を Table 4に示す．薬剤投与は行わず経過観察し軽快した症例は 21 例（30%）であった．非ステロイド系解熱鎮痛薬（NSAIDs）単独で治療された症例は 26 例（37.7%）であった．非ステロイド系解熱鎮痛薬の使用に加えてステロイドの投与が併用された症例は 15 例（22%）であった．またステロイド単独で治療された症例は 5 例（7%）であった．ステロイドと NSAIDs を併用した症例とステロイド単独症例を合わせると，治療にステロイドが使用された症例は 20 例（29%）であった．

有病期間の分布を Table 5に示す．有病期間は症状出現から症状が消失するまでの期間で，薬剤投与が行われた症例では薬剤投与終了までの期間とした．薬剤投与が行われた症例については，薬剤投与終了後 2～3 週間程度したのち症状の悪化がないことを確認し治癒したと判断した．有病期間が 3 カ月以内の症例が 52 例（75%）であった．一方で有病期間が 6 カ月以上に及ぶ症例が 4 例（5.8%）に見られた．

ステロイド使用例について注目すると，有病期間が 1 カ月未満の群ではステロイド使用例の割合は 18 例中 4 例（23.5%）であり，1 カ月以上 3 カ月未満の群では 35 例中 6 例（20%），3 カ月以上 6 カ月未満の群では 12 例中 6 例（50%），6 カ月以上で 4 例全例（100%）であった．経過が長期に及ぶにつれて，ステロイドを使用する症例が増加した．またステロイドと NSAIDs が併用された 15 例は，全ての症例で NSAIDs 使用後，症状の改善が乏しくステロイドを使用してい

Table 6　Reccurence cases

	Age/gender	Initial duration (weeks)	Initial treatment	Duration between initial and second episodes (years)
①	22/f	16	Steroid	4
②	23/f	3	NSAIDs	5
③	23/m	3	Acetaminophen	4.5
④	30/m	2	No medication	1
⑤	33/f	uk	Steroid	10
⑥	24/f	8	Steroid	1/12

m : male　f : female　uk : unknown

た．ステロイドは主にプレドニゾロンが使用され，15 mg～100mg/日で開始され１カ月程度で症状に応じて漸減された．

無菌性髄膜炎の合併が２例にみられ，菊池病と同時期に発症していた．また全身性エリテマトーデス（SLE）の合併が２例にみられたが，このうち１例で SLE が先行し，もう１例は菊池病が先行した．予後は 69 例全例で軽快したが，そのうち６例（8.7%）は一旦軽快し治癒したと判断されたが，その後，再発が見られた．なお再発例は全例で生検を行い診断した．また，これらの再発例は 2008 年８月現在再発を認めていない．我々が経験した再発例の検討を Table 6に示す．再発例の初回の有病期間は２週間～４カ月である．④の症例では初回の有病期間が２週間であったため，薬剤投与は行わず経過観察で症状が軽快している．その他の症例で，経過が長期に及ぶ場合にはステロイドが使用されている．初回のエピソードから再発までの期間は１カ月～10 年であった．

考　察

菊池病 Kikuchi's disease は，Histiocytic necrotizing lymphadenitis，Kikuchi-Fujimoto disease，Subacute necrtizing lymphadenitis とも呼ばれる良性のリンパ節炎である．悪性リンパ腫や結核性リンパ節炎との鑑別が重要となるが，症例によっては臨床的な特徴や経過からこれらの疾患と鑑別するのは困難である．これまで本リンパ節炎に関するまとまった報告は世界的に見ても少なく，特に日本人を対象としたものは菊池らの報告[1]のみであった．

原因は未だ不明であるが，なんらかの感染が契機となり発症すると推測されている．Epstein Barr virus, human herpes virus 6，human herpes virus 8，human immunodeficiency virus（HIV），parvovirus B 19，Yersinia enterocolitica,toxoplasma などが関連するとする報告[3)~7)]がみられるが，菊池病の全症例でこれらの病原体が検出されるわけではなく，原因となりうる微生物は多岐に及ぶと考えられる．本疾患とこれらの病原体が関連しているとする報告はリンパ節組織から直接微生物の分離を行っているが，我々の検討では病理検体からの微生物学的検討は行っていない．一部の症例で Epstein　Barr ウイルスやサイトメガロウイルス，トキソプラズマの抗体検査を施行しているがどれも既感染を示す結果であった．今回われわれが検討した菊池病が何らかの感染症を契機に発症したかは不明である．

菊池病の病理組織所見の特徴は，病変部が一般に傍皮質部にみられ，病変部は大型化・芽球化したリンパ球ならびに組織球で占められ，壊死に乏しい．リンパ球や組織球に混在して核崩壊産物がみられることが多く，一部は組織球に貪食されている．また組織球の一部にはまた赤血球貪食もみられる，とされている[8]．

これまでの報告では女性に多くみられると指摘されている[9]が，本検討では男女比はほぼ１：１であった．最近では男女比はほぼ１：１であるとする報告[10]もみられており，我々の検討は後者の報告を支持する結果となった．女性例ではリンパ節生検後の美容的な問題からリンパ節生検を行わず治療され，軽快している症例が存在すると予想される．本検討はリンパ節組織より確定診断された症例を対象としており，女性例が実際の数より少なくなっている可能性がある．このため，男性例は女性例と同等かまたはやや少ないと予測されるが，男性例も数多く見られると考えられ，リンパ節炎を来たした男性例においも菊池病を鑑別にいれることが重要であると言える．

初診時の年齢の中央値は 28 歳であり若年に多く認める疾患であるが，最高で 58 歳の症例も存在し，幅広い年齢相で発症しうるため悪性疾患との鑑別が重要である．本検討では主なリンパ節腫脹部位は９割以上が頸部であったが，数例で全身性のリンパ節腫脹も見られた．本疾患では頸部に限局したリンパ節腫脹を認めることが特徴的と考えられるが，これまでに腸間膜リンパ節の腫脹を来した報告[11]も見られ，全身性のリンパ節腫脹も出現しうる疾患であると言える．

血液検査では，白血球が減少する傾向がみられるが，LDH や CRP は軽度の上昇にとどまった．他の疾患でも同様の傾向がみられることもあり特異性は低いが，診断の際にはこれらの検査値も参考になると考えられる．

これまで菊池病におけるフェリチン値，可溶性 IL2 レセプター値に関する検討を行った報告はみられない．フェリチン値，可溶性 IL2 レセプター値は共に疾患特異性は低い検査値であるが，本検討ではそれぞれ高値を示す症例が散見されている．最高値としてはフェリチン値が 2580ng/ml，可溶性 IL2 レセプターが 4,000U/mL と高い値をしめしており，成人 Still 病や悪性リンパ腫との鑑別には注意が必要であると考えられた．

また画像所見のみから悪性リンパ腫や結核性リンパ節炎を鑑別することは困難であると考えられ，リンパ節の針生検では悪性リンパ腫の確実な否定は困難である．

以上をふまえると，血液検査所見や画像所見のみで悪性リンパ腫や結核性リンパ節炎との鑑別することは困難であり，臨床経過からこれらの疾患が否定できない症例ではリンパ節生検による病理組織診断が必要であると考えられる．

今回の検討では約3割の症例で自然軽快がみられたが，一方で6割の症例に非ステロイド系解熱鎮痛薬投与が行われた．また，約3割の症例でステロイドが使用されている．一般的に本疾患に対して薬剤投与を行う場合には，発熱やリンパ節痛などを軽減するために非ステロイド系解熱鎮痛薬の投与が行われる．本検討でも多くの症例で非ステロイド系解熱鎮痛薬が投与されたが，非ステロイド系解熱鎮痛薬の投与により有病期間が短縮するか，再発を予防できるかは不明である．また，非ステロイド系解熱鎮痛薬の使用にもかかわらず治療抵抗性である症例においては，経験的にステロイドの投与が行われている．しかしこれまでステロイドの投与量・期間について検討された基準は無いのが現状である．我々の検討ではステロイドの投与量はプレドニゾロンで0.5～1.0mg/kg程度の投与量で開始され，症状に合わせ数カ月の期間で漸減され治療終了している．我々の検討は比較検討したものではなく，この投与量と投与期間が妥当であるかは不明であり，ステロイドの投与量，投与期間については今後の更なる検討が必要である．また今回の検討では自然軽快した症例と同程度の割合でステロイド使用例が存在し，予想以上にステロイド投与例が多いことは同一疾患であるにも関わらず，臨床経過に多様性があることを示しており注目すべきであろう．

またステロイド投与例とステロイド非投与例の有病期間を比較すると，既に経過が長期となっている症例や治療に難渋する例でステロイドが使用されており，ステロイド投与例で経過が長期になる傾向が見られた．しかし，ステロイド投与により臨床経過が短縮できるかは不明である．またステロイドの適応についても明確な基準がないのが現状であり，今後の検討が必要である．

合併疾患としては，これまで無菌性髄膜炎[12]やSLE[13)～15)]の合併が多く指摘されているが，その他，Still病，混合性結合性組織病，シェーグレン症候群，血球貪食症候群などと菊池病が合併すると報告[16)～18)]されている．我々の検討でも2例のSLEを経験しており，SLEが菊池病に先行，又は後発することを念頭に置いた診療が重要であると言える．

これまでの報告では再発例の頻度は3～4%である[9)10)19)]とされているが，今回の検討では再発例が6例（8.3%）みられ，これまでの報告に比較し高い傾向となった．我々の経験した6例の検討では再発例の初回の有病期間は2週間から4カ月と幅広く，初回の有病期間が短期であり自然軽快した症例でも再発が見られた．また，初回の有病期間の長さと再発までの期間も症例によって多様であった．つまりこの6例からは再発する症例を予測することは困難であった．このことから，菊池病と診断された患者への説明の際には，3～8%に再発の可能性があり，また再発する症例のリスクが現時点では不明であることを説明する必要があると考えられた．

菊池病は若年に発症することが多いリンパ節炎であるが，症例によってはステロイドの投与を行う可能性がある．そのためにも悪性リンパ腫や結核性リンパ節炎の否定が重要であると考えられ，リンパ節生検による病理組織学的診断が重要となる．自然軽快する症例から，ステロイドの使用が必要となる症例まで存在すること，また，ある一定の割合で再発例が存在することは注目すべきことである．

我々の検討から菊池病の症例は，臨床症状，臨床経過，治療反応性などにおいて，幅広い特徴を認める疾患であることが明らかとなった．しかし，本疾患は多診療科を受診する傾向があり，加えて，実際は確定診断されることなく自然軽快または対症療法のみで軽快している症例が多く存在することが予想される．本疾患の臨床像を明らかにするために，今後，軽症例を含めた多診療科にまたがる検討を行う必要があると考えられた．

文　献

1) 菊池昌弘：特異な組織像を呈するリンパ節炎について．日内学誌　1972；35：379―80.
2) 藤本吉秀，小島　靖，山口和克：頸部の亜急性壊死性リンパ節炎―新しい病態の提唱．内科 1972；30：920―7.
3) Yen A, Fearneyhough P, Raimer SS, Hudnall SD：EBV-associated Kikuchi's histiocytic necrotizing lymphadenitis with cutaneous manifestations. J Am Acad Dermatol 1997；36：342―6.
4) Dominguez DC, Torres ML, Antony S：Is human herpesvirus 6 linked to kikuchi-fujimoto disease? The importance of consistent molecular and serologic analysis. South Med J 2003；96：226―33.
5) Huh J, Kang GH, Gong G, Kim SS, Ro JY, Kim CW：Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus in Kikuchi's disease. Hum Pathol 1998；29：1091―6.
6) Vassallo J, Coelho Filho JC, Amaral VG：Histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi lym-

phadenitis) in an HIV-positive patient. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 2002；44：265—8.
7) Yufu Y, Matsumoto M, Miyamura T, Nishimura J, Nawata H, Ohshima K：Parvovirus B19-associated haemophagocytic syndrome with lymphadenopathy resembling histiocytic necrotizing lymphadenitis(Kikuchi's disease). Br J Haematol 1997；96（4）：868—71.
8) 菊池昌弘：菊池病．日内学誌 2002；91：2057—8.
9) Tsang WYW, Chan JKC, Ng CS：Kikuchi's lymphadenitis. A morphologic analysis of 75 cases with special reference to unusual features. Am J Surg Pathol 1994；18：219—31.
10) Bosch X, Guilabert A, Miquel R, Campo E：Enigmatic Kikuchi-Fujimoto disease：a comprehensive review. Am J Clin Pathol 2004；122：141—52.
11) 黒住 献，割田真理子，齋藤竜大，小倉秀充，佐川俊彦，伊藤秀明：持続する発熱，腹痛，下痢で発症した腸間膜領域の壊死性リンパ節炎の1例．日本内科学会関東地方会550回 p.34（2007.12）.
12) Sato Y, Kuno H, Oizumi K：Histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi's disease) with aseptic meningitis. J Neurol Sci 1999；163：187—91.
13) Martinez-Vazquez C, Hughes G, Bordon J, Alonso-Alonso J, Anibarro-Garcia A, Redondo-Martinez E, *et al.*：Histiocytic necrotizing lymphadenitis, Kikuchi-Fujimoto's disease, associated with systemic lupus erythemotosus. QJM 1997；90：531—3.
14) Murali MR, Mackool BT, Muse VV, Zembowicz A, Ferry JA：A 60-Year-Old Man with Fever, Odynophagia, Weight Loss, and Rash. N Engl J Med 2007；357：692—701.
15) Chen HC, Lai JH, Huang GS, Gao HW, Chen CH, Kuo SY, *et al.*：Systemic lupus erythematosus with simultaneous onset of Kikuchi-Fujimoto's disease complicated with antiphospholipid antibody syndrome：a case report and review of the literature. Rheumatol Int 2005；25：303—6.
16) Wedderburn L：Systemic juvenile idiopathic arthritis,Kikuchi's disease and heamophagocytic lymphohistiocytosis. Is there a link? Case report and literature review. Rheumatology 2003；42：596—8.
17) Pallet N, Aaron L, Larousserie F, Therby A, Dupont B, Viard JP：Kikuchi-Fujimoto disease associated with mixed connective tissue disease. Scand J Rheumatol 2004；33：434—6.
18) Lin YW, Horiuchi H, Ueda I, Nambu M：Recurrent hemophagocytic lymphohistiocytosis accompanied by Kikuchi's disease. Leuk Lymphoma 2007；48：2447—51.
19) Kuo T：Kikuchi's disease (histiocytic necrotizing lymphadentis)：a clinicopathologic study of 79 cases with an analysis of histiologic subtypes, immunohistology, and DNA ploidy. Am J Surg Pathol 1995；19：798—809.

平成21年7月20日

Medical Study of 69 Cases Diagnosed as Kikuchi's Disease

Itaru NAKAMURA, Akifumi IMAMURA, Naoki YANAGISAWA, Akihiko SUGANUMA
& Atsushi AJISAWA
Department of Infectious Diseases, Tokyo Metropolitan General Hospital Komagome

We studied clinical manifestations, laboratory results, treatment, recurrence, and complications in 69 patients diagnosed with Kikuchi's disease by lymph node pathology from January 1, 1998, to December 31, 2007. Subjects were 34 men and 35 women (median age: 28 years, range: 12 to 58 years). Of the 69, 67 were Japanese and 2 were Korean. Major clinical symptoms and signs were fever>37 degrees (71%) and lymphadenopathy (100%). Lymphadenopathy was cervical in 93% and systemic in 3%. Some experienced night sweats and weight loss. The median white blood cell count was 3800μL (1,700-9,300μl), and 50.7% of subjects had leukocytopenia (<4,000μL). The median serum LDH concentration was 245U/L (129-923U/L). The median ferritin concentration, measured in 26 cases, was 769ng/mL (4.5-2,580ng/mL). The median concentration of soluble IL-2 receptor, measured in 27 cases, was 639U/mL (0.5-4,000U/ml). Having observed several cases with abnormally high ferritin and soluble IL2 receptor, we note the importance of carefully considering differential diagnosis from Still's disease and malignant lymphoma. Treatment included no medication in 30% of subjects, nonsteroidal anti-inflammatory drugs alone in 37.7%, steroids alone in 7%, and combined nonsteroidal anti-inflammatory drugs and steroids in 22%. Of the 29% administered steroids, we mostly used prednisolone (0.5-1.0mg/kg), tapering the dose as clinical features improved. Two developed aseptic meningitis and 2 systemic lupus erythematosus. In total, 75% improved in less than 3 months, whereas 6% showed improvement only after at least 6 months of continued treatment. All were cured, but the condition recurred in 8%. Recurrence was not associated initial the disease duration. Recurrence cannot be predicted but can occur. In some cases, we could not distinguish lymphadenitis from malignant lymphoma or tuberculous lymphadenitis based on clinical features or laboratory data. Diagnosis must thus be based on lymph node pathology. We also must consider the possibility of recurrence or attacks of systemic lupus erythematosus.