

抗核抗体高値が持続し短期間に無菌性髄膜炎を反復した 亜急性壊死性リンパ節炎の1例

山下 泰治¹⁾ 柴田 憲一¹⁾ 長野 祐久¹⁾ 相島 慎一²⁾ 由村 健夫^{1)*}

要旨：症例は35歳女性である。母に関節リウマチ、妹にシェーグレン症候群がある。1年半の間にリンパ節腫張にひき続く無菌性髄膜炎を3回くりかえした。3回目で頸部リンパ節生検をおこない亜急性壊死性リンパ節炎の所見をえた。非ステロイド系消炎鎮痛薬に対する反応は不良であったが、ステロイド投与後に発熱、頭痛、リンパ節腫張はすみやかに改善した。初回入院時から抗核抗体、抗SS-A抗体陽性は持続しており、とくに抗核抗体は再発の度に抗体価が上昇した。亜急性壊死性リンパ節炎は一般的に数カ月以内に自然治癒する予後良好な疾患で、自己抗体の出現も一過性が多い。本例のように無菌性髄膜炎をくりかえすばあいには、自己免疫異常の持続が一因と考えられる。

(臨床神経 2010;50:728-731)

Key words：再発性無菌性髄膜炎、亜急性壊死性リンパ節炎、抗核抗体、SLE

緒 言

亜急性壊死性リンパ節炎 (subacute necrotizing lymphadenitis : SNL) は、1972年に菊池¹⁾、藤本ら²⁾によって報告された炎症性疾患で、若年女性に発熱と圧痛をともなう頸部リンパ節腫張を主症状とするが、自然寛解し再発も少ない。病因は不明だが、ウイルス感染などを契機とした過剰な免疫応答が考えられている。また、無菌性髄膜炎の合併³⁾や、診断後に全身性エリトマトーデス (以下 SLE) と診断される例⁴⁾が報告されている。SNLに合併する無菌性髄膜炎は単発で自然寛解が多いとされている³⁾。今回われわれは抗核抗体高値が持続し短期間に無菌性髄膜炎を3回くりかえしたSNLの症例を経験したので報告する。

症 例

症例：35歳、女性

主訴：頭痛、発熱

既往歴、生活歴：特記事項なし。

家族歴：母が関節リウマチ、妹がシェーグレン症候群。

現病歴：2008年8月某日より高熱と頭痛のため当院へ救急搬送された。頸部リンパ節腫張と髄膜刺激症候があり、脳脊髄液検査では細胞数49 (単核球41)/ μ l、蛋白154mg/dl、糖62mg/dlと単核球優位の細胞増多と蛋白上昇をみとめ無菌性

髄膜炎と診断した。アシクロビルとステロイドで発熱、頭痛、リンパ節腫張も改善した。抗核抗体160倍、抗SS-A抗体陽性があったが、精査はおこなわなかった。

2009年1月某日発熱と頭痛のため近医に入院した。無菌性髄膜炎と診断されたが後遺症なく7日後に退院した。

2009年12月某日より全身倦怠感、頸部リンパ節腫張が出現し、5日後より39度を超える発熱と激しい頭痛が出現したため、当院に入院となった。

入院時所見：血圧116/71mmHg、脈拍116/min、体温39.2 $^{\circ}$ C。両側頸部に自発痛をともなう1cm程のリンパ節を数個触知。顔面紅斑なし、光線過敏症、口腔内潰瘍なし。意識清明で脳神経系は正常、軽度の項部硬直あり。Kernig徴候はみとめなかった。運動系、感覚系、自律神経系は正常であった。

検査所見：血液検査では、白血球3,200/ μ lと白血球数の減少と異型リンパ球を少数みとめ、赤沈11mm (1時間)、CRP 3.10mg/dlと炎症反応をみとめた。EBV、VZV、CMVなどの抗体価は既感染パターンで、HSV、HIV、トキソプラズマの抗体は陰性であった。免疫系では抗核抗体640倍 (speckled type)と前回入院時より上昇しており、抗SS-A抗体が135 indexと陽性であった。抗SS-B抗体、LEテスト、抗ds-DNA抗体、抗RNP抗体、抗Sm抗体、抗マイクロゾーム抗体、抗リン脂質抗体は陰性であった。T細胞サブセットはCD4 47.4%、CD8 24.5%であった。尿検査は尿蛋白陰性で円柱なし。脳脊髄液検査では、外観は無色透明、初圧16cmH₂O、細胞数59 (単核52、多形核7)/ μ l、蛋白148mg/dl、糖80mg/dl

*Corresponding author: 福岡市民病院神経内科 [〒812-0046 福岡市博多区吉塚本町13番1号]

¹⁾福岡市民病院神経内科

²⁾九州大学大学院医学研究院形態機能病理学

(受付日：2010年5月8日)

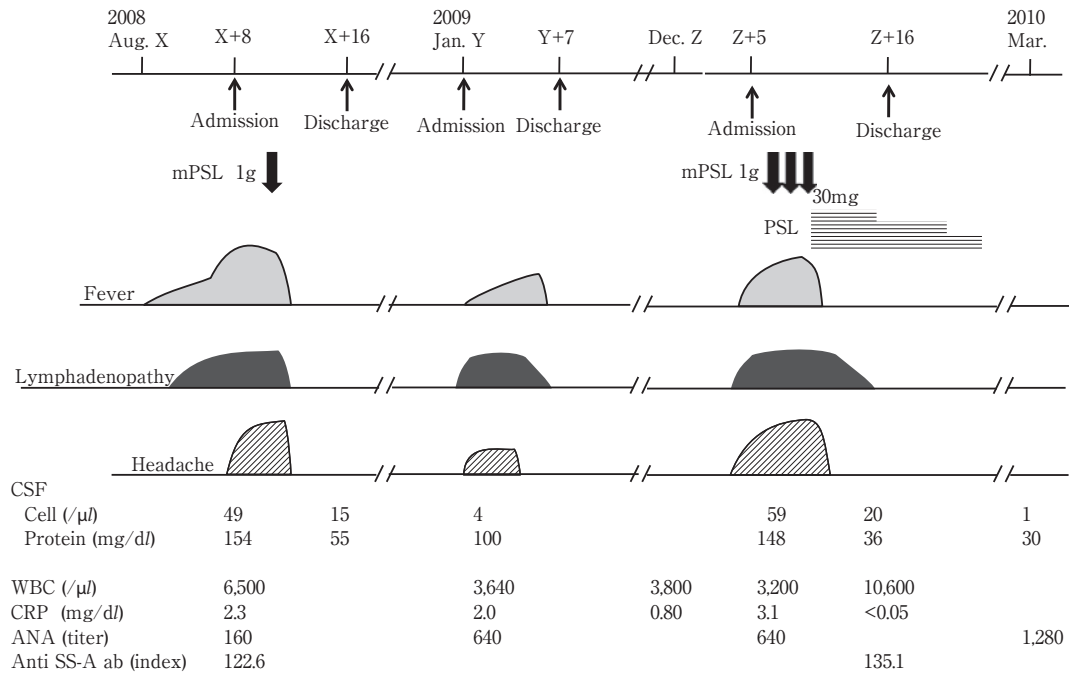


Fig. 1 Clinical course and laboratory findings.

Aseptic meningitis complicated with necrotizing lymphadenitis recurred three times during 16 months. Note that the antinuclear antibody (ANA) titer increases with each episode.

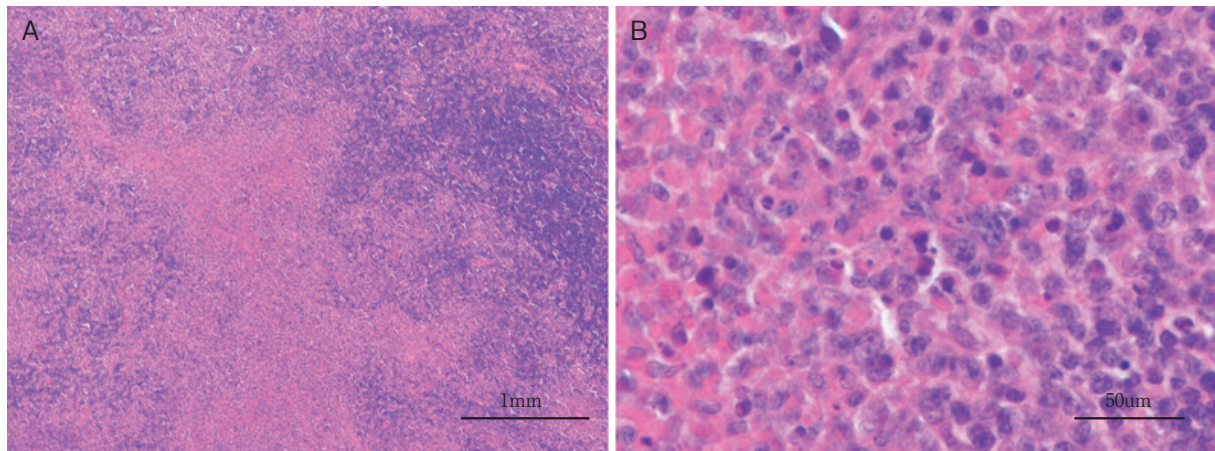


Fig. 2 Left cervical lymph node specimens.

A) Microscopic view demonstrates area of confluent necrosis and prominent infiltration of histiocytic cells in the paracortical regions (hematoxylin and eosin, staining $\times 40$). B) Higher magnification view shows that histiocytic cells contain irregular nuclear debris. Neutrophils are rarely observed. (hematoxylin and eosin, staining $\times 400$).

(血糖 89mg/dl), IgG index は正常であった. 細菌, 真菌, 抗酸菌培養は陰性で, 脳脊髄液中 HSV-1 および 2, HHV-6 の PCR も陰性, 細胞診は Class 1 であった. 頭部 MRI では異常所見をみとめなかった.

経過 (Fig. 1): 髄膜炎刺激症状と脳脊髄液中で糖の低下をとともなわない単核球優位の細胞増多をみとめたことから無菌性髄膜炎と診断した. 頸部リンパ節生検で傍皮質に組織球の浸潤

と核破砕物をふくむ壊死巣をみとめたことから, SNL と診断した (Fig. 2). 非ステロイド系消炎鎮痛薬を投与したが改善がないため, 入院 4 日目よりメチルプレドニゾロン 1,000mg/日の静注を開始した. 翌日より解熱し, 頭痛も軽快した. その後経口プレドニゾロンに切りかえたが, リンパ節も触知できなくなり入院 14 日後に退院した. 退院後 3 カ月の時点では脳脊髄液検査は正常化していたが, 抗 SS-A 抗体は陽性が持続し,

抗核抗体は1,260倍と入院時より上昇していた。

考 察

SNLは若年女性に頸部リンパ節腫脹、発熱を主症状として発症するが自然治癒が多く、再発は3~7%と比較的少ない⁵⁾¹⁰⁾。診断においてリンパ節の特徴的な病理像を証明することが必須である。本例は典型的な病理像を呈し、SNLの診断には問題ないものと思われたが、短期間に無菌性髄膜炎をともなう再発をくりかえし、かつ抗核抗体の抗体価が再発の度に上昇した点が特徴的であった。

Satoら³⁾は、SNL 41例のうち4例に無菌性髄膜炎の合併があったが、再発例はなかったことを報告している。無菌性髄膜炎を反復したSNLの報告は、われわれが渉猟しえたかぎり、原ら⁶⁾、保前ら⁷⁾、馬場ら⁸⁾、糸川ら⁹⁾の4例のみであった。保前らの例は自己抗体の記載はなく、馬場らおよび糸川らの例は自己抗体が陰性であった。馬場らおよび糸川らの例は寛解期間が10年以上と長く、本例のごとく短期間の再発例とは背景がことなるものと考えられる。原らが報告した例では、11カ月と比較的短期間に無菌性髄膜炎を再発し抗RNP抗体と、本例と同様に抗核抗体が陽性であった。抗核抗体陽性例ではSNL自体の再発率が有意に高いとする報告¹⁰⁾もあり、抗核抗体がSNLの病態を修飾している可能性がある。

SNLの好発年齢や臨床症状がSLEと共通点が多いこと、SNL診断の前後にSLEと診断される例があること⁴⁾⁵⁾から、SLEに近い病態または共通の病因の存在が推測されている。本例は現在のところ白血球減少、抗核抗体陽性の2項目以外にSLEの診断基準を満たす臨床症候や検査所見はみとめていないが、SLEの合併には今後も注意を要する。SNLにおいて抗核抗体が出現する機序として、リンパ節のアポトーシスに陥ったリンパ球の核が抗原となり、抗核抗体を産生する自己免疫性T細胞やB細胞を誘導することが推測されている⁴⁾⁵⁾。本例では寛解中も抗核抗体高値が持続しかつ再発の度に抗体価が上昇しており、SNL再発によって自己抗体の産生が刺激され、その免疫異常がまたSNLと無菌性髄膜炎の再発

を誘導している可能性が考えられた。

本論文の要旨は、第189回日本神経学会九州地方会(2010年3月27日、福岡)にて発表した。

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. 日血会誌 1972;35:119-120.
- 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;30:920-927.
- 3) Sato Y, Kuno H, Oizumi K. Histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi's disease) with aseptic meningitis. J Neurol Sci 1999;163:187-191.
- 4) Santana A, Lessa B, Galrao L, et al. Kikuchi-Fujimoto's disease associated with systemic lupus erythematosus: case report and review of the literature. Clin Rheumatol 2005;24:60-63.
- 5) Kucukardali Y, Solmazgul E, Kunter E, et al. Kikuchi's histiocytic necrotizing lymphadenitis: Kikuchi-Fujimoto Disease: analysis of 244 cases. Clin Rheumatol 2007;26:50-54.
- 6) 原 健二, 姉川 孝, 沢田光孝ら. 再発性髄膜炎を伴った亜急性壊死性リンパ節炎の1例. 第49回日本神経学会近畿地方会(会). 臨床神経 1989;29:810.
- 7) 保前英希, 野越慎司, 清野康生ら. 無菌性髄膜炎を反復した亜急性壊死性リンパ節炎の1例. 第68回日本神経学会北海道地方会(会). 臨床神経 2001;41:224.
- 8) 馬場慎司, 水島和幸, 針谷康夫. 無菌性髄膜炎とともに壊死性リンパ節炎の再発を繰り返した33歳男性例. 第180回日本神経学会関東地方会(会). 臨床神経 2007;47:532.
- 9) 糸川かおり, 福井海樹, 中里良彦ら. 11年の経過を経て再発した無菌性髄膜炎をともなう亜急性壊死性リンパ節炎の1例. 臨床神経 2008;48:275-277.
- 10) Song JY, Lee J, Park DW, et al. Clinical outcome and predictive factors of recurrence among patients with Kikuchi's disease. Int J Infect Dis 2009;13:322-326.

Abstract

A case of subacute necrotizing lymphadenitis with recurrent aseptic meningitis associated with persistent high titer of anti-nuclear antibody occurring over a short period of time

Taiji Yamashita, M.D.¹⁾, Kenichi Shibata, M.D.¹⁾, Sukehisa Nagano, M.D.¹⁾,
Shinichi Aishima, M.D.²⁾ and Takeo Yoshimura, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Fukuoka City Hospital

²⁾Department of Anatomic Pathology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

A 35-year-old woman developed recurrent aseptic meningitis three times over a period of 16 months. Each episode followed swelling of her cervical lymph nodes. During the third episode, microscopic findings of biopsied specimens from a cervical lymph node indicated subacute necrotizing lymphadenitis (SNL). While she responded poorly to NSAIDs, steroids rapidly improved her fever, headache and swollen lymph nodes. Since the first episode, anti-nuclear antibody (ANA) and anti-SS-A antibody was positive and the titer of ANA increased with each episode. SNL is a benign and self-limited disease, and the appearance of autoantibodies is usually transient. It is possible that a persistent immune abnormality is related to recurrences of aseptic meningitis with SNL.

(Clin Neurol 2010;50:728-731)

Key words: subacute necrotizing lymphadenitis, recurrent aseptic meningitis, anti-nucleotide antibody, systemic lupus erythematosus
