

組織球性壊死性リンパ節炎 菊池病

この病気は1972年に福岡大学・病理学教室の菊池昌弘教授によって発見され、また同じ年に独立に藤本吉秀氏らによって報告されたもので、病気の単位として確立してからまだ30年に充たない病気である[1, 2]。

ここ福岡市と周辺地域の医療機関では毎年何例かの患者が訪れる。筆者もこの半年で2例診る機会があった。おそらく他の地域でも同様であろう。

以前この病気は亜急性壊死性リンパ節炎 subacute necrotizing lymphadenitis と呼ばれていたが、近ごろでは組織球性壊死性リンパ節炎 菊池病 histiocytic necrotizing lymphadenitis Kikuchi's disease と呼ばれることが多く、国際的にもこの病名が定着しつつある[6, 7, 9, 10, 12-24]。したがって、以下、このプリントでは英語の病名の三つの頭文字をとって、この病気をHNLの略名で通すことにする。

どのような病気か

はじめにこの病気のプロフィールを簡明に要約しておく、次のとおりである。

組織球性壊死性リンパ節炎(HNL)は比較的若い女性に多く、初め前駆症状として扁桃腫大をともなう上気道症状が発現し、それとあい前後して主に側頸部の皮下リンパ節腫大と白血球減少をきたし、腫大リンパ節に壊死巣が存在し、組織球と大型のリンパ球が増殖しているが、好中球などの浸潤は見られないという特異な組織学的所見が見られる全身性の病気である。ふつう1~2ヵ月で治癒する予後良好な病気である。

以上、はじめに簡明にまとめてみたが、以下、読み進めるにしたがって、HNLはそう簡単な病気でないことが分かるであろう。

臨床像

臨床像の説明に入る前に、HNLについて現在までに明らかにされている統計的なデータを示しておく(表 1)。

統計資料 主に内科と小児科から1例または2例以上の症例の報告がある。耳鼻科、皮膚科、外科などからの報告も少なくない[4-14, 17, 22-55]。最近、小児科からの報告が急速に増えつつあるような印象を受ける。

表 1に示すように、女性は男性の1.6倍とやや女性に多い。4歳から53歳までの幅

広い年齢層にわたって見られるが、20歳代にピークがあり、30歳までに発病した患者が全体の約85%をしめている。このことから、HNLは比較的若い女性に多いとみなしてよいであろう。

中村ら(1997)が経験した6例は全例、夏から秋にかけて発病している[53]。何か意味があるかもしれないが、結論を出すにはもう少しの統計資料が必要である。

表 1. わが国におけるHNL 276例についての統計的なデータ

男女比	1:1.6
発病年齢	
幅	4～53歳
平均	26.9歳
発熱	30%
リンパ節腫大	
頸部	96%
全身	11%
再発の頻度	4%
末梢血液の所見	
白血球減少	58%
白血球増多	2%
異型リンパ球出現	31%

Kikuchi (1990), Kuo (1995).

症 状 上に述べたように、初め前駆症状として扁桃腫大をともなう上気道症状が発現し、それとあい前後して頸部を主に皮下リンパ節が腫大し、白血球が減少する。

上気道症状発現の前後から38 台の不規則な発熱をみることがあり、これが約 1 週間続く。1ヵ月近く下熱しない例もある。

多くは片側の側頸部の皮下リンパ節が小指頭大に腫大し、その大半に自発痛と触痛がある。少数の症例に顎下部、腋窩部、そけい部のリンパ節が腫大する。ふつう腫大したリンパ節は一つ一つ分離できて可動性であるが、炎症が顕著な場合には、互いに癒着していることがある。

まれに一過性に風疹様または薬疹様の皮膚発疹、肝・脾腫が見られ、多関節痛を訴えた例も報告されている[41, 56]。

末梢血液像 大多数の例で末梢血液の白血球数が4000/mm³以下に減少する。この

状態が数日から数十日にわたって続き、症状が回復するにしたがって正常域の数に近づく[27, 34, 35, 37, 45, 47]。ときとして白血球減少に血小板も減少し(二系血球減少 bicytopenia)、汎血球減少をきたす例もある。汎血球減少をきたした例では発病早期からCFU-C由来のコロニーが減少しており、これはサイトカインによって骨髓における造血が抑制されたためではないかと推測されている[31]。また血球貪食症候群 hemophagocytic syndrome (HPS) への移行または合併を考慮しておかねばならない (後述)。

症例の約30%に単球が増多し、異型リンパ球が認められる[52]。

リンパ球のサブ・ポピュレーション 発病後3~6週目ごろまでは末梢血液中でCD8陽性細胞はCD4陽性細胞より優位に立ち、CD4⁺/CD8⁺の比は低下する。しかし7~9週目ごろから回復期に入ると、この比は正常に近づく (後述)。

骨髓像 前に述べたように、HNLが全身性の病気であるという見方に立つと、骨髓穿刺か骨髓生検は是非施行すべきである。これは他の病気との鑑別、あるいはHNLから血球貪食症候群への移行を知るうえにも不可欠な検査である。

HNLの骨髓では組織球が増加しているが、異型の細胞が見出されることは先ずない[30]。血球を貪食した細胞が2%以上見出された場合には、リンパ腫関連血球貪食症候群などの悪性腫瘍との鑑別診断を進めねばならない。

一般臨床検査 HNLでは一般の炎症性疾患と同様に赤沈が亢進し、血清のCRP値が上昇する。また肝機能を反映するGOT、GPT、LDHの値が上昇し、これらのなかでとくにLDHのレベルはHNLの重症度 (発熱、白血球減少、赤沈亢進、CRPの上昇、肝障害の程度) およびリンパ節の壊死の程度とよく相関する[21, 22]。

HNLでは血清フェリチン値が上昇することが多い。一般に血清フェリチンのレベルは全身にわたる組織球増殖の程度を反映するから、HNLをふくむ組織球増殖性疾患(表 3)では必ず検査しなければならない。

HNLでは抗DNA、抗RNP、抗Sm抗体などの自己抗体が一過性に証明されることがある[26, 27]。また、後で述べるように、微生物感染を示唆する抗体が有意に上昇することがある[7, 51, 59, 60]。これらの検査も必ず実施すべきである。

経過と予後

HNLの経過中に突然死や劇症肝炎で死亡した例があるが[6, 52]、一般にHNLは発病後1~2ヵ月で治癒し、予後良好な病気とみなされている。4%の割合で再発がみられる (表 1)。

しかし、筆者の見解では、HNLの経過と予後については 発病年齢、 再発、
二次感染をふくむ合併症、 膠原病・自己免疫性疾患の併発、 血球貪食症候

群の合併、同一家族内における2人以上のHNLの発生など六つの要因について追跡調査の結果判断されないと、まだ確かなことは分からないと思う。

これらの要因分析の結果はHNL患者ならびにその家族を同一の医師(団)が診るか、べつべつの医師(団)が診るかによってずいぶんと違ってくるのではないか。

数多くの報告のなかで、この点で確かな手応えを感じるのは Asano *et al* (1991) と中村ら (1997) の報告である[37, 53]。表 2の6人の患者は同じ主治医によって長期にわたり観察されたと推測されるが、うち3例は再発、1例は後にSLEを併発、2例は同じ家族内に2人HNLに罹患している。わずか6例であるが、HNLの再発、膠原病・自己免疫性疾患の併発、家族性発現が意外に多いことを示唆する報告である。Asano *et al* も再発5例、家族性発現4例について臨床病理学と免疫組織学の視点から綿密な検討を加えている。

筆者の希望では、少なくとも150例のHNLについて上述の6項目を少なくとも3年にわたって追跡調査して欲しいと願っている。この調査は、どのような点に注意すれば再発や家族内発生を防げるかといった点などに役立つであろう。臨床家の組織的な協力が必要である。

これらの要因については、「病因論」の項で再び触れる。

表 2. 中村ら (1997) が観察した6人のHNL患者ならびに家族の状況

男性 (13歳)	膠原病・自己免疫性疾患の併発 HNLを発病後、2年目にSLEを併発.
女性 (18歳)	家族性発現 姉がHNLに罹患.
男性 (15歳)	再発 8年前にHNLに罹患.
男性 (11歳)	再発 HNLに罹患して、2年後に再発.
男性 (10歳)	家族性発現 父がHNLに罹患.
男性 (11歳)	再発 2年前にHNLに罹患.

診 断

アメリカの組織球学会 (Histiocytic Society) の第9回学術集会 (1993年) では HNLはクラス の「抗原処理細胞の非腫瘍性増殖」のなかに分類されている (表 3)。このクラス にふくまれる三つの疾病単位のうち、とくに感染にともなう血球貪食症候群 infection-associated hemophagocytic syndrome (IAHSまたはVAHS) HNLとの鑑別の対象になろう。ただし、この病気は、後で述べるように、HNLと同じスペクトラムに属する病気ではないかとみなす研究者があり、この病気がHNLの延長線にあるか、そうでないかという点ではまだ完全な結論が出ていない。

表3. 組織球増殖性疾患

クラス (抗原提示細胞の非腫瘍性増殖)
ランゲルハンス細胞組織球増多症 Langerhans cell histiocytosis (LCH)
クラス (抗原処理細胞の非腫瘍性増殖)
家族性血球貪食リンパ組織球増多症 familial erythrophagocytic lymphohistiocytosis (FEL)
感染にともなう血球貪食症候群 infection-associated hemophagocytic syndrome (IAHS, VAHS)
壊死性リンパ節炎 necrotizing lymphadenitis (NL)
巨大リンパ節腫大をともなう洞組織球増多症 sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy
クラス (抗原提示細胞の腫瘍性増殖)
急性単球性白血病 (AMoL, FAB分類M5)
悪性組織球増多症 malignant histiocytosis (MH)
真の組織球性リンパ腫

今宿 (1991)に準ずる.

次に、表 4に示すような非腫瘍性・炎症性のリンパ節症が鑑別の対象になろう。このなかで最も問題になるのは、いうまでもなく伝染性単核球症である。

さらに、HNLが一疾病単位として確立する1972年以前では、HNL症例の約1/3は悪性リンパ腫またはその関連疾患と誤られていたそうであるから[1]、当然、ホジキンまたは非ホジキン・リンパ腫もまた鑑別の対象になる。

結局、実地診療の場では鑑別診断の主な対象は伝染性単核球症、血球貪食症候群 (HPS、IAHS、VAHSをふくむ)、および悪性リンパ腫の三つになろうか。

表 4. 炎症性または非腫瘍性のリンパ節症

結核性リンパ節炎
伝染性単核球症
ネコひっかき病
野兔病
そけいリンパ肉芽腫症 (壊死性肉芽腫性リンパ節炎)
膠原病・自己免疫性疾患 (SLE, RA など) にともなうリンパ節炎
トキソプラズマ症
組織球性壊死性リンパ節炎

鑑別診断には発熱の状況 (無熱か、弛張熱か、不定熱か)、系統的なリンパ節腫大の状況、肝・脾腫の有無、末梢血液像 (貧血の有無、白血球の増多または減少、単球またはリンパ球の増多、異型リンパ球の出現、腫瘍細胞の出現など)、他の臨床検査データ (赤沈の亢進、血清CRP値の上昇、肝機能に関連する検査データ、寒冷凝集反応、Paul-Bunnell 抗体価、疑われる感染微生物に対する抗体価) などによっておよその見当がつくが、最終的には腫大リンパ節の生検にまたねばならない。

表 5. HNLの診断に最低限必要な検査項目

末梢血液像
リンパ球のサブ・ポピュレーション
骨髓像 (骨髓穿刺、骨髓生検)
リンパ節生検
血液の生化学的検査 CRP, GOT, GPT, LDH, -GTP, ALP, CPK, Hp, フェリチン, など.
自己抗体 抗DNA, 抗RNP, 抗Sm抗体など.
抗ウイルス抗体 ヘルペス・ウイルス科を中心に ウイルス抗体を調べる.

HNLの診断に必要な検査項目 渡辺 (1996) は、HNLの診断に必要な臨床検査を22項目あげているが、そのなかにはウイルス・ゲノムの検出などの項目がふくまれていて、そのすべてがどの診療機関でも可能というわけにはいかない。筆者は、最低限必要な検査項目として表 5に示すものを奨める。

腫大リンパ節の生検 とくに若い女性では、美容上、傷が人眼につきやすい頸部リンパ節の生検は躊躇しがちである[40, 46]。このような場合、中本ら (1993) は細針生検 fine needle biopsy を奨めている。

リンパ節生検の組織像については、後に「病因論」の項でまとめて述べる。

治 療

原則としてHNLには特異的な治療法はなく、対症療法が中心になる。

EBVなどのウイルスの感染が疑われる場合に、アシクロビルなどの抗ウイルス剤が使われることがあるが、効果は期待できない。しかしHNLの基礎に免疫不全状態が潜在すると推定されるから、免疫不全宿主に準じて病原微生物の二次感染に対する予防と治療は常に心がけておかねばならない [51]。

ステロイド治療 ステロイド剤または非ステロイド性抗炎症剤は一定の効果を与える[25, 41, 55]。なかにはステロイド剤は治療診断的な役割を果たすという人さえいる[55]。治癒が遷延する例には試みる価値はあろう。一般にプレドニゾン換算量15~30 mg/dayから始め、5日ごとに漸減していく方法がとられている。

免疫グロブリン製剤が卓効を奏した例が報告されている[48]。これも治癒が遷延する例に考慮する価値があろう。

再発その他の現象への警戒と監視 前に述べたように、再発、膠原病・自己免疫性疾患の併発、血球貪食症候群への移行または併発、家族性発現には絶えず気を配っておかねばならない。

病 因 論

HNLは、従来、局所のリンパ節の病変だけが強調される傾向にあったが、特異的な病変が皮膚や骨髄にも認められることが分かってきた[18]。改めて多臓器にわたる全身性の疾患として認識しなければならない。

発病の引き金 発病の引き金となる要因として従来から感染、なかでもトキソプラズマ、エルシニア (*Yersinia enterocolitica*)、ウイルス (EBV、CMV、HIV) などが問題になっていたが、最近ではHHV-6またはHHV-8 (ヒト・ヘルペスウイルス・6型または8型) が有力視されている[7, 51, 59, 60, 71]。しかし疑われた感染微生物のゲノム分析でも病原体が同定できなかった場合があるから、まだ決定的な

証明がなされたわけではない。一方、化粧品に対するアレルギーが発病の引き金になったことを示唆する報告がある[36]。

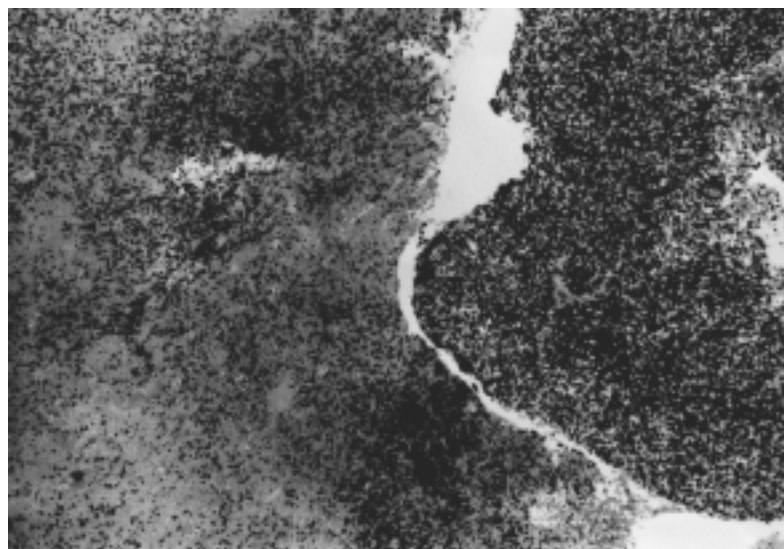


図 1. 組織球性壊死性リンパ節炎の腫大リンパ節の組織像 (HE染色、×100)
広い範囲にわたって壊死巣が認められる (早良病院・高木宏治博士原図)。

腫大リンパ節の所見 一般に隣接する複数の皮下リンパ節は癒着せず、膿瘍なども見出されない。腫大したリンパ節の表面は平滑で、灰白色を呈し、ときとして出血が認められることがある。

光学顕微鏡、電子顕微鏡、走査電子顕微鏡、位相差顕微鏡、原位雑種形成法 (*in situ hybridization*) などの観察法によって得られた所見は次のとおりである。

リンパ節の皮質から傍皮質にかけて境界が比較的明瞭な壊死巣が存在し、そこに芽球化した大型のリンパ球と組織球が増殖している。これらの増殖した細胞のあいだに変性崩壊したリンパ球の崩壊産物が介在し、一部は組織球によって貪食されている (図 1および2)。大型のリンパ球は何らかの要因によってリンパ球の一部が芽球化したもので、その多くはCD8陽性である。次いで小型のCD4陽性の細胞が標的になってアポトーシスに陥り、崩壊したリンパ球は scavenger (掃除屋) としての役割をはたす組織球やその他のマクロファージによって貪食、除去される[45]。前に述べたように、CD4⁺/CD8⁺の比が一時低下するのは、このためであろう。

若狭ら (1989) は、HNLのリンパ節内では一時的に免疫不全の状態が生じていると推定している。

注目されるのは、病巣内に好中球、好酸球、肥胖細胞、形質細胞などが認められないことである。これがHNLの罹患リンパ節の特徴である。

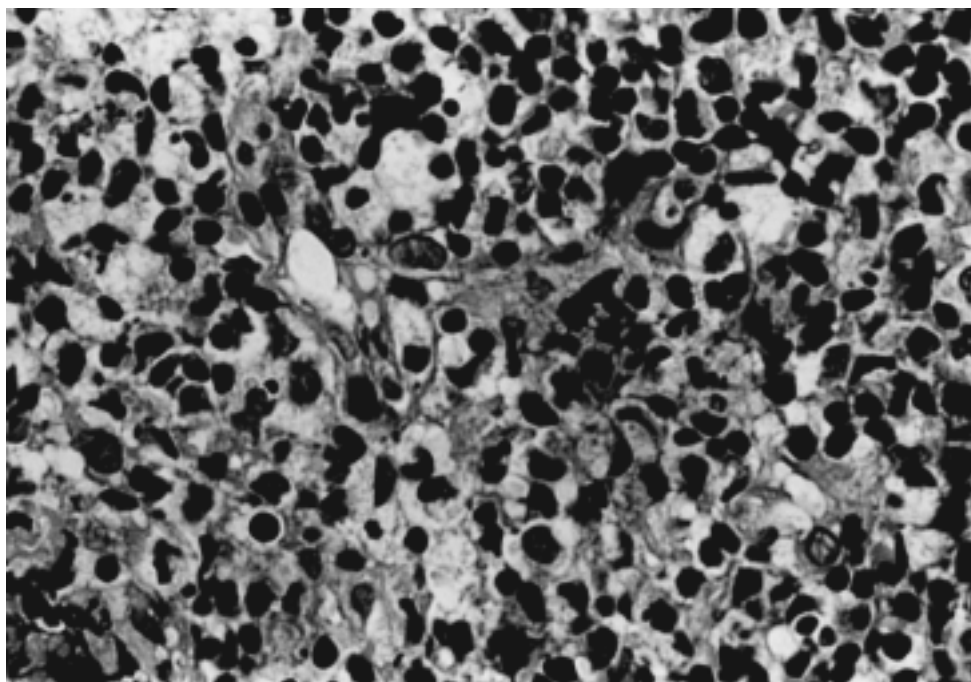


図 2. 組織球性壊死性リンパ節炎の罹患リンパ節の組織像 (HE染色、×400)
大型のリンパ球と組織球が密に増殖し、細胞間に核崩壊産物が散見される。
好中球などの浸潤は見られない (早良病院・高木宏治博士原図)。

ここで、近ごろHNLの病因論の一つの焦点になっているアポトーシスについてごくあらまし説明しておく。

アポトーシス (細胞自滅) 従来、細胞死 cell death とは壊死 necrosis を意味していた。その典型が火傷によって一群の細胞が死滅する場合である。ところが、1972年に Kerr らの病理学者は壊死とは病理組織学的に異なる細胞死があることに気づき、これをアポトーシス (apoptosis) と名づけた [65]。optosis はギリシャ語で、apo は「離れる」、ptosis は「落ちる」ことを意味する [61]。ギリシャ語の綴りどおりに読むと「アポプトーシス」になるが、4番目のpは無声音で、5番目のtにアクセントがあるらしい。学術用語集での邦訳は「細胞自滅」になっているが、適切な邦訳であるかどうか若干疑問があり、片仮名のアポトーシスを用いたほうがよさそうである。

アポトーシスは形態学的に細胞膜と核の構造の変化をともなう細胞全体の急速な縮小によって特徴づけられる (図 3)。

まず核のクロマチン(染色質)が正常な網状の構造を失いつつ核膜の近くで凝縮し、核と細胞質の容積が縮小する。同時に細胞の表面に多数の突起が生じ、これらが千切れて断片となり、粒子状のアポトーシス小体になる。

正常な細胞ではその表面に微少な皺壁や絨毛が存在するが、アポトーシスが起ると、これらが消失して表面は平滑になり、細胞は球状になる。アポトーシス小体は近くのマクロファージに貪食されて、除去される。

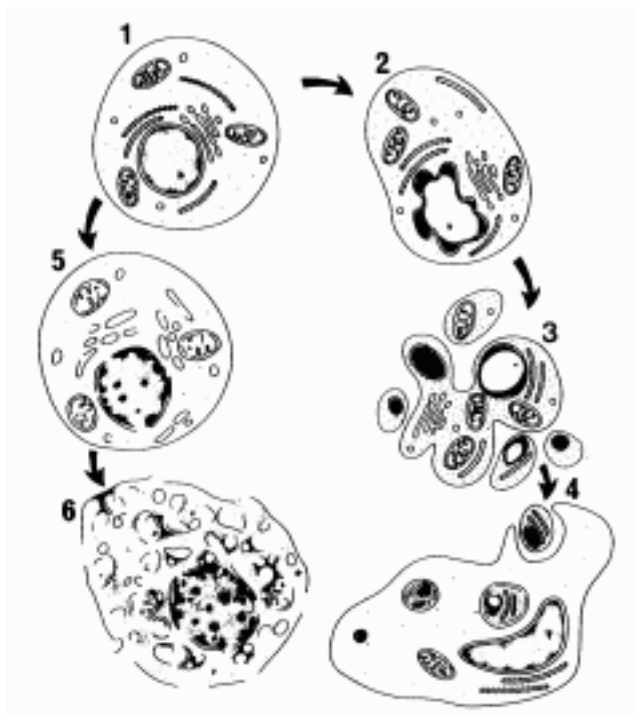


図 3. アポトーシスと壊死の形態学

1：正常な細胞。

2-4：アポトーシスの形態学的変化

2：細胞は縮小し、核のクロマチンは核膜の周辺に凝縮する。3：アポトーシス小体が形成される。4：近くの細胞によって貪食される。

5-6：壊死の形態学的変化

5：細胞全体と細胞小器官（ミトコンドリアなど）が膨化する。6：細胞は融解し始める。

山田、大山（1996）による。

以上の所見はアポトーシスの過程の平均的な様相で、細胞によって様相に違いがあり、そのほかに核だけが断片化するもの、核と細胞質が縮小するだけのものなどがある。

再び壊死とアポトーシスとの違いについて述べると、壊死ではまず細胞小器官(ミトコンドリア、ゴルジ体など)が膨化し、次いで細胞全体が膨化、融解して炎症をともなう。これに対してアポトーシスは核の変化が顕著で、細胞小器官の変化は少

なく、炎症をともなわない。いったんアポトーシスが始めると、その過程は急速に進行し、死んだ細胞はマクロファージなどによって貪食、除去される。

以上述べたような過程はHNLのリンパ節でも観察されている[10, 21, 34, 45, 47, 56, 58, 69, 72]。筆者はアポトーシスのもう一つの指標である分子レベルにおけるDNAの断片化 fragmentation により興味を持っているが、これはまだHNLでははっきりと証明されていないらしい[45]。

免疫不全の状態 HNLの発病前か発病後に免疫不全の状態が潜在すると推定される事実をあげると、次のとおりである。

自己抗体が一過性に出現する[26, 27]。

HNLの発病後にSLE、成人スチル病、シェーグレン症候群、混合結合織病などの膠原病・自己免疫性疾患を併発した例が少なからず報告されている。多関節痛を訴えた例もある[17, 39, 43, 44, 53]。

HNLの発病後3～6週目ごろまでは末梢血液のCD4⁺/CD8⁺の比が低下する(前述)。

HNLのリンパ節と骨髄でマクロファージが増殖している。

血球貪食症候群との関連 HNLの病因論で最も頭を悩ますのは血球貪食症候群 hemophagocytic syndrome (HPS) またはウイルス関連血球貪食症候群 virus-associated hemophagocytic syndrome (VAHS) との関連である。病因論のなかで最もはっきりしない部分で、結局、推論に終始するほかはない。

前に述べたように、HNLとVAHSとは同じ組織球増殖疾患のクラスに分類されており、また次に述べる事実から、HNLとVAHSとは同じスペクトラムに属する病気ではないかと推測する研究者がいる[22, 30, 31, 42, 43, 50, 51]。

HNLの骨髄に血球貪食像を認めた報告が少なくなく、HNLで血清のLDHが2000 U/以上、フェリチンが10000 ng/Mℓ以上に上昇する場合には、HPSの合併を考えねばならない[30, 51]。

VAHSに酷似の臨床像を呈するHNLが数例報告されている[31, 42, 43]。

HNLを再発した例にHPSを合併した例が報告されており[48]、またHNLが再発を繰り返すにしたがって次第にHPSに移行していくのではないという意見がある[50]。

他方、菊池教授の私信(1998年10月11日)によれば、HNLにHPSが出現することはごくまれで、約400例についての経験では定型的なHPSの例は見られず、1例だけ骨髄に貪食組織球が出現した例があったという。

以上の点はなお今後の研究にまたねばならない。

家族性発現 Asano et al(1991) や中村ら (1997) の報告から推察されるように、

HNLの家族性発現はまれな現象ではなさそうである (表 2)。これが家族内感染によるのか、あるいは同じ家族にHNLに罹りやすい宿主要因 host factor が存在するのか、まだはっきりしたことは分からない。HNLの患者についてHLAクラス 遺伝子 (HLA-DR、DQ、およびDP)のDNA解析がなされている(田中, 菊池 1997, 私信)。前に述べたように、HNLの再発や合併症と併せて、今後最も待望される重要な研究課題であろう。

謝 辞 福岡大学第一病理学教室の菊池昌弘教授ならびに大島孝一助教授の御指導に深謝する。また資料の収集と執筆にあたり御協力いただいた九大第一内科関連病院の高木宏治博士ならびに樋口雅則博士に深謝する。

柳瀬 敏幸 (1998. 12. 21.)

参考文献

- [1] 菊池昌弘 (1972) 特異な組織像を呈するリンパ節炎について. 日血会誌. 35: 379
- [2] 藤本吉秀ら (1972) 頸部の亜急性壊死性リンパ節炎 新しい病態の提唱 内科. 30: 920
- [3] 若狭治毅, 木村伯子 (1973) 小壊死巣を伴う特異なリンパ節炎 new disease entity. 日病会誌. 62: 138
- [4] Turner RR *et al* (1983) Necrotizing lymphadenitis: a study of 30 cases. Am J Surg Pathol. 7: 115
- [5] Dorfman RF (1987) Histiocytic necrotizing lymphadenitis of Kikuchi and Fujimoto. Arch Pathol Lab Med. 111: 1026
- [6] Chan JK *et al* (1989) A fatal case of multicentric Kikuchi's histiocytic necrotizing lymphadenitis. Cancer. 63: 1856
- [7] Pileri S *et al* (1989) Kikuchi's lymphadenitis in HIV infection; a case report. In: International conference on AIDS: 264, Montreal Quebec, Canada
- [8] Chamulak GA *et al* (1990) Kikuchi-Fujimoto disease mimicking malignant lymphoma. Am J Surg Pathol. 14: 514
- [9] Tsang WYW *et al* (1994) Kikuchi's lymphadenitis: A morphologic analysis of 75 cases with special reference to unusual features. Am J Surg Pathol. 18: 219
- [10] Kuo T-t (1995) Kikuchi's disease (histiocytic necrotizing lymphadenitis). A clinicopathologic study of 79 cases with an analysis of histologic subtypes, immunohistology, and DNA ploidy. Am J Surg Pathol. 19: 798
- [11] Norris AH *et al* (1996) Kikuchi-Fujimoto disease: A benign cause of fever and lymphadenopathy. Excerpta Medica: 401
- [12] Bataille V *et al* (1997) Kikuchi disease (histiocytic necrotizing lymphadenitis) in association with HTLV1. Brit J Dermatol. 136: 610
- [13] Kumar BN *et al* (1997) Histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi's disease) of the cervical lymphnodes. ORL. 59: 176
- [14] Yufu Y *et al* (1997) Barrovirus B19-associated haemophagocytic syndrome with lymphadenopathy resembling histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi's disease). Brit J Haematol. 96: 868
- [15] 菊池昌弘ら (1980) 組織球性壊死性リンパ節炎 (いわゆる壊死性リンパ節炎)の臨床病理学的研究. 日網会誌. 20 (補冊) :11
- [16] 菊池昌弘ら (1983) 組織球性壊死性リンパ節炎 (亜急性壊死性リンパ節炎). 病理と臨床. 1:

- [17] Ohta A *et al* (1990) Still's disease associated with necrotizing lymphadenitis (Kikuchi's disease): Report of 3 cases. *J. Rheumatol.* 17: 1058
- [18] Sumiyoshi Y *et al* (1992) Immunohistological study of skin involvement in Kikuchi's disease. *Virchows Arch B.* 62: 263
- [19] Sumiyoshi Y *et al* (1993) Human herpesvirus-6 genomes in histiocytic necrotizing lymphadenitis and other forms of lymphadenitis. *Am J Clin Pathol.* 99: 609
- [20] Sumiyoshi Y *et al* (1993) Immunohistological study of histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi's disease). *Hum Pathol.* 24: 676
- [21] 菊池昌弘、住吉慶明 (1994) 組織球性壊死性リンパ節炎 (菊池・藤本病) 病理と臨床. 12: 375
- [22] 滝本泰生ら (1995) 組織球性壊死性リンパ節炎の16例. *広島医学.* 48: 472
- [23] Kubota M *et al* (1996) Elevated serum interferon and interleukin-6 in patients with necrotizing lymphadenitis (Kikuchi's disease). *Brit J Haematol.* 95: 613
- [24] Soda G *et al* (1996) Histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi's disease). *Pathologica.* 88: 192
- [25] 石塚洋一ら (1982) 興味ある経過を示した壊死性リンパ節炎の1例. *耳鼻臨床.* 75: 2187
- [26] 道堯浩二郎ら (1983) 抗核抗体およびRNP抗体が陽性であった亜急性壊死性リンパ節炎の1例. *リンパ学.* 6: 183
- [27] 那須繁ら (1983) 各種自己抗体が一過性に出現した組織球性壊死性リンパ節炎の1例. *内科.* 52: 368
- [28] 岩下清ら (1985) Necrotizing Lymphadenitisについての検討. *医学のあゆみ.* 114: 103
- [29] 平山幹生ら (1988) 血清gamma-interferonの高値を認めた亜急性壊死性リンパ節炎の1例. *日内会誌.* 77: 1736
- [30] 稲葉俊哉ら (1988) 骨髄にhistiocyteの増殖を認め、汎血球減少を伴った亜急性壊死性リンパ節炎の1例. *臨床血液.* 29: 1120
- [31] 磯山恵一ら (1988) 小児壊死性リンパ節炎. *日小児血液会誌.* 2: 418
- [32] 宮城慎平ら (1988) 亜急性壊死性リンパ節炎の7例の臨床的観察. *小児科診療.* 51: 474
- [33] 古阪徹ら (1989) 壊死性リンパ節炎. *耳鼻臨床. 補* 95:90
- [34] Asano S *et al* (1990) Necrotizing lymphadenitis: A review of clinicopathological, immunohistochemical and ultrastructural studies. *Hematol Oncol.* 8: 251
- [35] 浅野重之ら (1990) 壊死性リンパ節炎 Necrotizing lymphadenitis. *日本臨牀.* 48 (増刊号) : 1176
- [36] 古川仍ら (1990) サイトメガロウイルスと壊死性リンパ節炎. *耳鼻臨床.* 83: 87
- [37] Asano S *et al* (1991) Necrotizing lymphadenitis: a clinicopathological and immunohistochemical study of four familial cases and five recurrent cases. *Virchow Archiv. A. Pathol Ant.* 418: 215
- [38] 横田雅子ら (1991) 頸部亜急性壊死性リンパ節炎の2例. *耳鼻臨床.* 84: 1295
- [39] 石田也寸志 (1993) 壊死性リンパ節炎と血球貪食症候群を合併した成人スチル病の1例. *日小児血液会誌.* 7: 167
- [40] 中本周ら (1993) 壊死性リンパ節炎の組織像の検討. *日臨細胞会誌.* 32: 750
- [41] 山田美奈ら (1993) 亜急性壊死性リンパ節炎. *皮膚科臨床.* 15: 783
- [42] 岩本裕之、宮崎正章 (1994) Virus associated hemophagocytic syndrome との鑑別を必要とした亜急性壊死性リンパ節炎の1例. *小児科.* 35: 97
- [43] 奥田哲也、湯本義一 (1994) Virus-associated hemophagocytic syndrome 様の臨床経過をとった亜急性壊死性リンパ節炎の1例. *臨床血液.* 35: 689
- [44] 戸井洋一郎ら (1994) 成人スチル病との鑑別が問題になった組織球性壊死性リンパ節炎の1例. *皮膚臨床.* 36: 131

- [45] 浅野重之ら (1995) 壊死性リンパ節炎の病態と病因. *Visual Review*. 25-4: 245
- [46] 足立誠司ら (1996) 亜急性壊死性リンパ節炎の2例. *鳥取医誌*. 24: 225
- [47] 浅野重之ら (1996) 壊死性リンパ節炎 (necrotizing lymphadenitis) を中心に. *化学療法の領域*. 12: 412
- [48] 飯島純ら (1996) 2度目の再発時に血球貪食症候群を合併した亜急性壊死性リンパ節炎の女児例. *日小血液会誌*. 10: 122
- [49] 今宿晋作 (1996) 血球貪食症候群と高サイトカイン血症. *Molecul Med*. 33: 1072
- [50] 松澤幸恵ら (1997) VAHS類似の臨床所見を呈した再発性の亜急性壊死性リンパ節炎の1例. *小児科*. 38: 487
- [51] 渡辺新 (1996) 亜急性壊死性リンパ節炎. *小児内科*. 28 (増刊号): 1115
- [52] 吉原幸治郎ら (1996) 亜急性壊死性リンパ節炎24例の臨床的検討. *総合診療研誌*. 1: 19
- [53] 中村和洋ら (1997) 亜急性壊死性リンパ節炎症例の臨床的検討. *小児科臨床*. 50: 2083
- [54] 安見和彦, 田丸淳一 (1997) 亜急性壊死性リンパ節炎. *リウマチ科*. 17: 191
- [55] 楯谷一郎ら (1998) 頸部亜急性壊死性リンパ節炎の4例. *耳鼻臨床*. 9: 515
- [56] 若狭治毅ら (1989) 壊死性リンパ節炎. *日本臨牀*. 47: 610
- [57] 中鉢明彦, 三浦亮 (1994) 成人リンパ腫関連血球貪食症候群 Lymphoma-associated hemophagocytic syndrome. *臨床血液*. 35: 837
- [58] Lin Q *et al* (1995) Apoptosis in histiocytic necrotizing lymphadenitis. *Pathol Internat*. 45: 729
- [59] Horwitz CA & Beneke J (1993) Human herpesvirus-6 revisited. *Am J Clin Pathol*. 99: 533
- [60] 平井栄ら (1995) PCR解析によって末梢血単核球に Epstein-Barr virus genome が検出された亜急性壊死性リンパ節炎の1例. *臨床病理*. 43: 181
- [61] 山田武, 大山ハルミ (1996) アポトーシスの概念, 研究史と臨床的重要性. *日本臨牀*. 54: 1731
- [62] 今宿晋作 (1994) 組織球増殖症 histiocytosis (LCH, HPS) の臨床. *日本医事新報*. 3650: 27
- [63] 今宿晋作 (1991) Langerhans cell histiocytosis および類縁疾患. *小児科診療*. 54: 2567
- [64] Ishii E *et al* (1991) Prognosis of children with virus-associated hemophagocytic syndrome and malignant histiocytosis: Correlation with levels of serum interleukin-1 and tumor necrosis factor. *Acta Haematol*. 85: 93
- [65] Kerr JFR *et al* (1972) Apoptosis: A basic biological phenomenon with wide-ranging implication in tissue kinetics. *Brit J Cancer*. 26: 239
- [66] 菊池昌弘 (1987) リンパ節炎ならびに組織の反応性病変. *現代病理学大系* (飯島宗一ら編) 18B: 29, 中山書店, 東京
- [67] Kikuchi M *et al* (1990) Lymphoid malignancy, immunology and cytogenesis. In: *Lymphoid Malignancy, Immunology and Cytogenesis* (Eds: Hanaoka M *et al*), Field & Wood, NY: 251
- [68] 大西芳秋, 木崎治俊 (1995) アポトーシスとは. *臨床医*. 21, 2076
- [69] Takakuwa T *et al* (1996) Involvement of cell-mediated killing in apoptosis in histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi-Fujimoto disease). *Histopathology*. 28: 41
- [70] 渡辺昌 (1985) 各領域における悪性リンパ腫と鑑別を要する疾患. *リンパ節生検 リンパ系腫瘍へのアプローチ*: 4, 文光堂, 東京
- [71] Huh J *et al* (1998) HHV 8 DNA sequences in Kikuchi's disease. *Modern Pathology*. 11: 131A
- [72] Ohshima K *et al* (1998) Apoptosis of cytotoxic T-cells in histiocytic necrotizing lymphadenitis. *Virchows Arch*. 433: 131