

特集 蕁麻疹と蕁麻疹に似た疾患 —病型鑑別からはじめよう

case 23 Part4. 蕁麻疹の類症

J Visual Dermatol 20: 619-621, 2021

Schnitzler 症候群および
クリオピリン関連周期熱症候群

金澤 伸雄

Key words Schnitzler 症候群, クリオピリン関連周期熱症候群, 蕁麻疹

症 例

40歳代, 女性. 主訴は全身の紅斑と不明熱. 親族に同症はない. 食物アレルギーはないが, 中学生のときに点滴(詳細不明)にて舌がしびれたことがある.

約1年前より, 全身の発熱とともに蕁麻疹様皮疹が出発するようになった. 近医皮膚科で原因不明とされ, 総合病院膠原病内科で精査を行うも診断に至らず, 成人スチル病としてプレドニゾロン 10 mg の内服を開始したが明らかな効果はなかった. コルヒチンを追加するも無効で, 精査にて判明したB型肝炎の治療の傍ら, プレドニゾロン 5 mg の内服を継続していた. 大学病院膠原病内科紹介となり, 入院中に皮膚生検目的で皮膚科紹介受診となった. 初診時, 四肢・軀幹に一部融合性に散在する, 蕁麻疹様だが痒みのない淡い大小の紅斑を認めた(図1). ほぼ毎日, 38℃までの発熱を伴って出現し, 個疹は数時間で色素沈着を残さず消褪する. 寒冷刺激で悪化し, 皮膚描記症も陽性. 関節や骨症状はない.

検査と確定診断

皮疹は肉眼的に蕁麻疹様で, 数時間で色素沈着を残さず消えることから蕁麻疹様血管炎や膠原病の皮疹は否定的であった. 病理像(図2)でも明らかな液状変性や血管炎は認めなかった. 皮疹が非露出部優位に出現し, 血液検査で強い炎症所見と左方移動を伴う白血球増多を認め, 寒冷蕁麻疹も否定的であった.

WBC 14,910/ μ L (\uparrow) (Band 8.1%, Seg 89.9%, Lym 2%), RBC 407 \times 10⁴/ μ L, Hb 8.7 g/dL (\downarrow), Ht 28.5% (\downarrow), PLT 57.3 \times 10⁴/ μ L (\uparrow), AST 13 IU/L, ALT 10 IU/L, LDH 165 IU/L, γ -GTP 17 IU/L, AMY 79 IU/L, CK 34 IU/L (\downarrow), Cre 0.78 mg/dL, BUN 8 mg/dL, UA 5.1 mg/dL, HbA1c 6.0%, Na 142 mEq/L, K 3.6 mEq/L, Cl 104 mEq/L, Ca 9 mg/dL, Fe 8 μ g/dL(\downarrow),



図1 Schnitzler 症候群の臨床像
四肢(a, b)・軀幹(c)に, 一部融合する大小の蕁麻疹様皮疹を認める. 色素沈着を伴わない.

フェリチン 22 ng/mL, PCT 0.14 ng/mL (\uparrow), ESR 80 mm/h (\uparrow), CRP 4.93 mg/dL (\uparrow), SAA 191 μ g/mL, IgG 1,272 mg/dL, IgA 108 mg/dL, IgM 732 mg/dL (\uparrow), IgE 51 IU/mL, CH50 42 U/mL, C3 113 mg/dL, C4 34 mg/dL (\uparrow), フィブリノーゲン 623 mg/dL (\uparrow), D-D ダイマー 0.39 μ g/mL, ANA 80倍(Speckled) (\uparrow), RF 20.1 IU/mL (\uparrow), 各種自己抗体陰性, クリオグロブリン(-), HBs-Ag 6,644.299

case 23 Schnitzler 症候群およびクリオピリン関連周期熱症候群

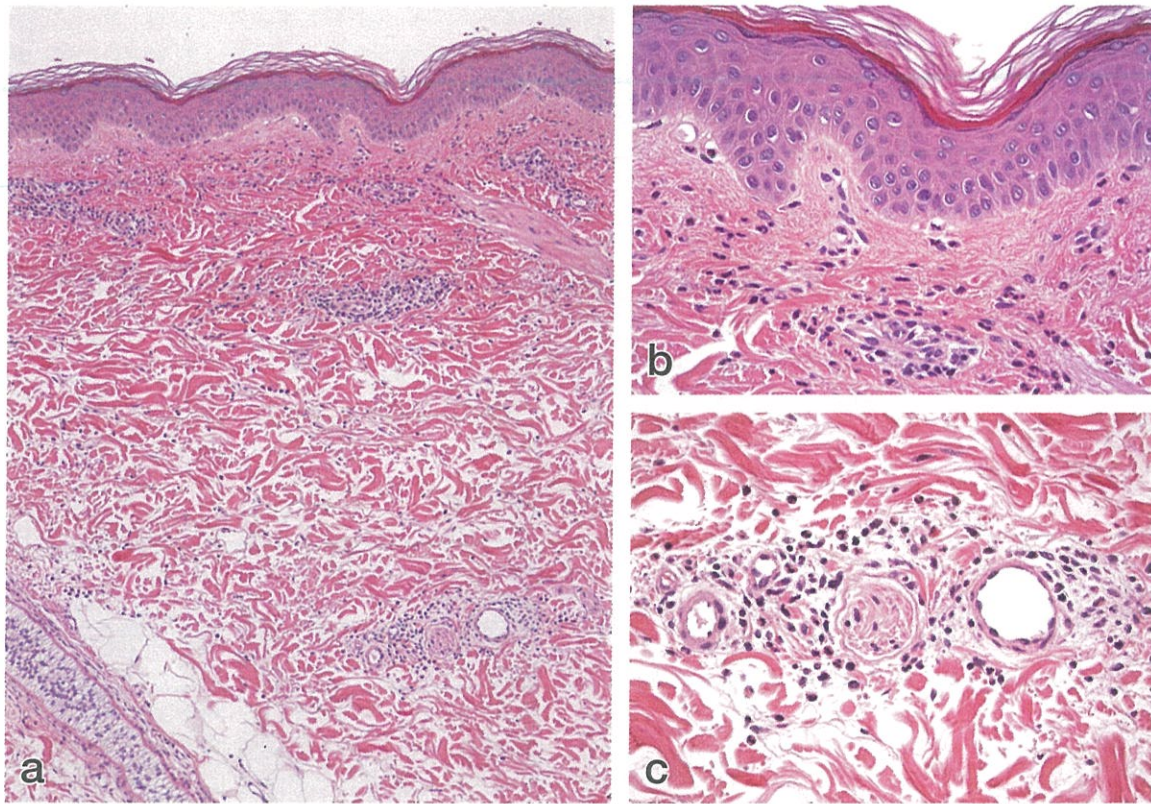


図2 Schnitzler 症候群の皮膚病理組織学的所見

表皮には変化なく、真皮の主に血管周囲に、好中球と少数の好酸球、リンパ球の浸潤を認める。内皮細胞の軽度腫大はあるものの赤血球の血管外漏出やフィブリン析出はみられない。

IU/mL (↑), EBV-VCA IgM < 10 倍, EBV-VCA IgG 160 倍 (↑).

微熱ながら弛張熱のパターンだが、関節痛やフェリチン高値を認めず、成人 Still 病も否定的であった。IgM が高値であったことから免疫固定電気泳動を行ったところ、単クローン性 IgM, κ 鎖を認め、Schnitzler 症候群と診断した。

クリオピリン関連周期熱症候群 (cryopyrin-associated periodic syndrome: CAPS) の軽症型である家族性寒冷自己炎症性症候群 (familial cold autoinflammatory syndrome: FCAS) も疑われたが、中年発症であり、*NLRP3* 遺伝子に変異は認めなかった。ただ、体細胞モザイク変異の可能性までは十分に検討できていない。

血液内科にて骨髄穿刺を行った結果、IgM 型 MGUS (monoclonal gammopathy of undetermined significance, 意義不明の単クローン性ガンマグロブリン血症) との診断であった。

治療と経過

発熱と皮疹に対し、プレドニゾロン増量のほか、ジアフェニルスルホン、シクロスポリン、抗 IgE 抗体などを追加したが、明らかな改善はみられなかった。コルヒチン 1.5 mg をきちんと内服したところ症状はほぼ消失したが、減量すると再燃するため、1 mg をベースに悪化時に 1.5 mg を内服することでコントロールしている。病状の評価には、蕁麻疹で用いる UCT (urticaria control test) が有用であった。ただ、炎症が消褪しても IgM 高値は持続しており、血液内科での定期的なフォローが必要である。

本症例のポイント

シュニッツラー
Schnitzler 症候群は、1972 年にフランスの皮膚科医 Liliane Schnitzler によって最初に報告され、これまでに世界で 300 例ほどの報告がある¹⁾。皮疹は、臨床的にも病理組織学的にも、慢性蕁麻疹と同様か蕁麻疹様血管

表 慢性特発性蕁麻疹, 成人 Still 病, Schnitzler 症候群, クリオピリン関連周期熱症候群の比較

疾患	慢性特発性蕁麻疹	成人 Still 病	Schnitzler 症候群	クリオピリン関連周期熱症候群 (CAPS)		
				家族性寒冷自己炎症性症候群 (FCAS)	Muckle-Wells 症候群	CINCA 症候群
皮膚症状	蕁麻疹	サーモンピンク疹	蕁麻疹様紅斑	蕁麻疹様紅斑		
遺伝形式	—	—	なし (稀にモザイク)	優性 (稀にモザイク)		
責任遺伝子	—	—	—	NLRP3		
発症年齢	さまざま	成人	成人	乳児から 10 歳くらいまで		新生児から乳児
発熱	—	+	+	+		
皮膚外症状	—	咽頭痛, リンパ節腫大, 関節痛, 肝脾腫	骨リモデリング異常, 単クローン性 γ グロブリン血症	関節痛, 筋肉痛	感音性難聴	無菌性髄膜炎, 成長軟骨異常増殖
アミロイドーシス	—	—	+	+	++	+
治療	抗ヒスタミン薬, オマリズマブ	ステロイド, トシリズマブ	ステロイド, コルヒチン, カナキマブ	カナキマブ		
指定難病	—	54	—	106		

炎の像を呈し, 痒みを伴う場合と伴わない場合がある。寒冷で悪化する間欠熱を伴う蕁麻疹様皮疹と異常な骨リモデリングを呈する点で *NLRP3* 変異による CAPS と似るが, CAPS と異なり中年以降に発症する。後天性自己炎症性疾患とされ, 生殖細胞系列でなく体細胞に遺伝子変異をモザイクで認める症例も報告されている²⁾。CAPS と同様に抗 IL-1 療法が有用であり, インフラマソーム活性化による IL-1 β 産生が病態形成に重要と考えられるが, 単クローン性 IgM (稀に IgG) 増加との関連は不明である³⁾。アミロイドーシスのリスクもあるが, 通常の MGUS と同様, 15~20% にリンパ形質細胞性リンパ腫, ワルデンストロムマクログロブリン血症, あるいは IgM 骨髄腫が発症したと報告されており, より慎重なフォローが必要である⁴⁾。

本症例では診断までに時間を要したが, 本疾患を知っていれば診断は難しくない (各疾患の特徴を表にまとめた)。むしろ, 治療に難渋する症例が少ないことから, 難病指定や抗 IL-1 療法の適応による現状の改善が望まれる。

文献

- 1) Gusdorf L, Lipsker D: *Curr Rheumatol Rep* 19: 46, 2017
- 2) Loock J et al: *J Allergy Clin Immunol* 125: 500, 2010
- 3) Pathak S et al: *Arthritis Rheumatol* 71: 2121, 2019
- 4) 金澤伸雄: *日臨皮会誌* 35: 848, 2018

金澤 伸雄 Kanazawa, Nobuo

兵庫医科大学皮膚科
〒663-8501 西宮市武庫川町 1-1
FAX: 0798-45-6651