

## IX リンパ系の腫瘍

組織球性疾患 リビドーシス

## Weber-Christian 症候群

Weber-Christian syndrome

Key words: 再発性熱性結節性非化膿性脂肪織炎, 小葉性脂肪織炎, 全身性自己炎症性疾患, Weber-Christian 症候群, Weber-Christian 病

金澤 伸雄

## 1. 概念・定義

Weber-Christian 症候群 (Weber-Christian syndrome: WCS) は, 再発性熱性結節性非化膿性脂肪織炎 (relapsing febrile nodular non-suppurative panniculitis) と呼ばれるように, 全身の発熱を伴って非化膿性脂肪織炎による有痛性皮下結節の出没を繰り返す原因不明の疾患と定義される。特に, 急性期皮疹の病理検査にて, 脂肪織に小葉優位の好中球を中心とした炎症細胞浸潤と脂肪変性を認めることを特徴とする。1892年に初めて記載され<sup>1)</sup>, 1925年のWeber<sup>2)</sup>, 1928年のChristianの報告<sup>3)</sup>によって確立した歴史ある疾患であるが, 1998年にWhiteらにより, そのほとんどが異なる疾患であったと報告されて以降<sup>4)</sup>, 疾患の独立性に疑問がもたれ, 安易にこの病名を使用すべきでないといわれている。

一方, 近年また本疾患名の報告が増えてきており, 全身性自己炎症性疾患としての側面からも興味ももたれている。1937年に命名されて以来, Weber-Christian 病 (Weber-Christian disease: WCD) との疾患名が広く用いられ, さらに基礎疾患や病因の明らかになった脂肪織炎を除いた原因不明のものが狭義のWCDとされているが, 独立疾患としての存在を否定的に捉える意見もある<sup>5)</sup>。実際, 筆者が分担研究で参加している厚生労働科学研究にて, 2014~2015年に行われた全国調査で過去5年間に本疾患と診断された症例が20例近くあったにもかかわらず,

調査で用いられた診断基準案では日本皮膚科学会にて疾患単位として認められなかった<sup>6)</sup>。

これを受け, 厚生労働科学研究では, 本疾患をサルコイドーシスなどと同様, 特徴的な臨床・病理組織像と原因不明であることで診断されるヘテロな症候群として改めて定義し, 従来のWCDからさらに鑑別診断を徹底しても残る症候群としてWCSと呼ぶことが提唱されており, 本稿もそれに倣った。

## 2. 疫 学

1986~2000年における本邦報告104例を集計した高橋・小野田の報告によると, 0~80代まで各年齢層の男女にわたり発症し, 小児期や30代では女性, 40~50代では男性が多い傾向にあり, 全体での男女比は1:1.3と女性に多かった<sup>7)</sup>。筆者が厚生労働科学研究にて2014~2015年に全国の大学と大病院の皮膚科と免疫・膠原病内科を合わせて1,000施設を対象に行った全国調査では, 回答のあった302施設のうち29施設に, 過去5年間に本疾患と診断された(疑いを含む)症例が34あり, 二次調査で回答が得られた症例から最終的に悪性リンパ腫と診断された2例を除いた19例の内訳は, 8~80歳の男性3人と女性16人であった<sup>6)</sup>。症例が少なく, 症例報告, 全国調査共にバイアスが大きいと考えられる。

表1 Weber-Christian 症候群の診断基準案

以下の必須3項目を全て満たす症例について、他疾患を十分に除外した上で Weber-Christian 症候群と診断する。  
必須項目

- ①反復性の発熱
- ②反復性に圧痛・熱感を伴う皮下硬結および紅斑  
(時に潰瘍化ないし皮下組織の萎縮をみる)
- ③病理学的に脂肪小葉内に種々の炎症細胞浸潤と脂肪細胞の変性、時に線維化を認めるが、血管の障害は軽度である。

鑑別すべき疾患

- ✓ 結節性紅斑
- ✓ 硬結性紅斑
- ✓ 皮下型 Sweet 病
- ✓  $\alpha 1$ -アンチトリプシン欠損症
- ✓ 膵炎・膵癌に伴う脂肪織炎
- ✓ 外傷性脂肪織炎
- ✓ ステロイド後脂肪織炎
- ✓ 組織球貪食性脂肪織炎
- ✓ 皮下脂肪織炎様 T 細胞リンパ腫などの悪性リンパ腫
- ✓ 深在性エリテマトーデスなどの膠原病
- ✓ 結節性多発動脈炎などの血管炎症候群
- ✓ サルコイドーシス
- ✓ TNF 受容体関連周期性症候群、中條・西村症候群などの遺伝性自己炎症性疾患
- ✓ その他、薬物反応などに伴い生じた二次性脂肪織炎など

## IX

リンパ系の腫瘍

## 3. 病因と病態

病因は不明であるが、副腎皮質ステロイドやシクロスポリンなどの免疫抑制薬が有効であることから、T 細胞や IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF $\alpha$  などの炎症サイトカインの関与が想定されている。特に組織球性貪食性脂肪織炎 (cytotoxic panniculitis) への進展に際し、脂肪細胞の異常活性化とサイトカイン過剰産生が想定されている<sup>8)</sup>。近年、脂肪織炎における I 型 IFN の関与が示されており<sup>9)</sup>、新たな治療ターゲットとして注目されている。

## 4. 診断と鑑別診断

疾患の定義に鑑み、反復性の全身性発熱、反復性の圧痛・熱感・発赤を伴う皮下硬結という臨床所見と、脂肪小葉内に種々の炎症細胞浸潤と脂肪細胞の融解・変性を認める病理組織所見 (小葉性脂肪織炎) の 3 項目を必須とする診断基準 (表 1) が提唱されている<sup>6, 10)</sup>。

発熱は 38.5°C 以上になり、さまざまな熱型を示す。皮下硬結は四肢、特に下肢に多く、まず単発し、その後多発・融合して拡大し、治癒後

に陥凹を残す (図 1)。発熱以外の全身症状は必須ではないが、全身倦怠感、頭痛、関節痛、筋肉痛などを伴うことが多く、内臓の脂肪織炎を来すと腹痛や胸痛を伴い、肝臓や肺、心臓などの臓器障害の他、播種性血管内凝固、脳出血やマクロファージ活性化症候群、敗血症などの重症合併症を伴い予後不良となることもある。

CRP や赤沈などの炎症マーカーの上昇を認めるほかに、特異的な血液検査所見はない。白血球数は増多も減少もある。臓器障害に応じて各種逸脱酵素が上昇する。他疾患の多くは病理組織所見にて鑑別可能であるが、血中アミラーゼやリパーゼなどの膵酵素、 $\alpha 1$ -アンチトリプシン活性、抗核抗体や抗 dsDNA 抗体・抗好中球細胞質抗体 (ANCA) などの特異抗体の測定、病理検体の免疫組織学的検討や T 細胞受容体遺伝子再構成の検討、末梢血での *TNFRSF1* や *PSMB8* 遺伝子などの変異解析、エコーや CT、MRI による画像検索が必要になる場合もある。

病理組織所見は、脂肪細胞間への好中球優位の炎症細胞浸潤と脂肪組織の変性を認める早期 (stage 1)、組織球主体の細胞浸潤と変性した脂肪を貪食した組織球である泡沫細胞を認める中

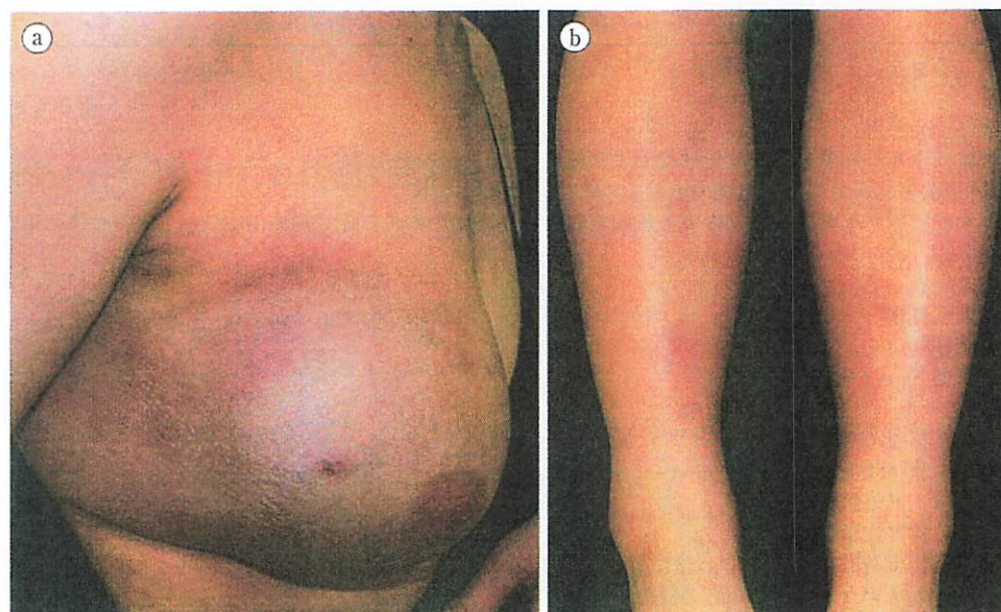


図1 Weber-Christian 病の臨床所見(文献12より引用)  
右乳房から腋窩にかけて(a)と両下腿(b)に軽度の圧痛を伴う大小の皮下硬結を認める。

期(stage 2), 形質細胞を混じた線維芽細胞の浸潤が主体となる後期(stage 3)の所見をさまざまな程度に混じる(図2)。

除外診断としての疾患の性格上, 以下のような鑑別すべき疾患について可能な限り除外する必要がある。結節性紅斑, 硬結性紅斑, 皮下型 Sweet 病,  $\alpha 1$ -アンチトリプシン欠損症, 瘰癧・瘰癧に伴う脂肪織炎, 外傷性脂肪織炎, ステロイド後脂肪織炎, 組織球貪食性脂肪織炎, 皮下脂肪織炎様 T 細胞リンパ腫などの悪性リンパ腫, 深在性エリテマトーデスなどの膠原病, 結節性多発動脈炎などの血管炎症候群, サルコイドーシス, さらに TNF 受容体関連周期性症候群 (TNF receptor-associated periodic syndrome: TRAPS) や中條・西村症候群などの遺伝性自己炎症性疾患<sup>11)</sup>, その他薬物反応などに伴い生じた二次性脂肪織炎などが鑑別すべき疾患として挙げられており(表1), 経過を追って慎重に除外した上でなければ確定診断とは言えない。

## 5. 治療と予後

エビデンスのある治療法はない。対症的には, 安静指示と非ステロイド系抗炎症薬の内服

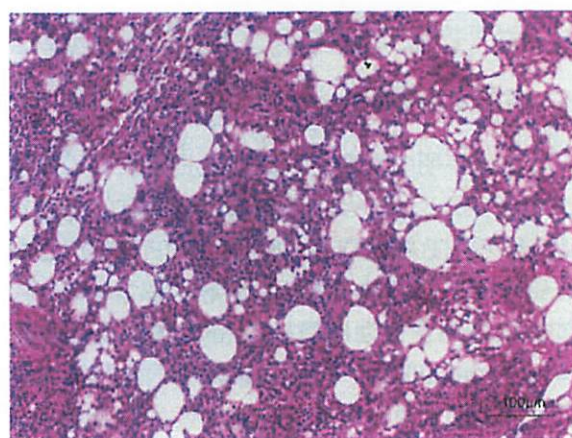


図2 Weber-Christian 病の病理組織所見(文献12より引用)

脂肪織小葉にリンパ球を主体とした高度の炎症細胞浸潤と脂肪細胞の変性を認める。リンパ球に明らかな異型はみられない。

を行うが, 通常, 中等量(プレドニゾロン 20~30 mg/日)から高用量(プレドニゾロン 40~60 mg/日)のステロイドの内服が必要であり, 重症例ではステロイドパルス療法が行われる。効果判定を行いつつステロイドを漸減し, 通常プレドニゾロン 10~15 mg/日で維持する。ステロイド抵抗例に対してシクロスポリン, シクロホスファミド, メトトレキサート,