発熱，発疹，四肢の疼痛を呈した Schnitzler症候群の1例

竹内 洋平
南木 伸基

溝口 仁志
岡内 泰弘

尾原 明子
中尾 克之

中原 麻衣
井上 利彦

大倉 亮一
徳田 道昭

要 旨

43歳，女性の不明熱患者。持続する発熱に加え，慢性蕁麻疹と無菌性・非腫瘍性の多発する骨髓炎を認めた。さらにIgM-κ型のM蛋白が検出され，自己炎症症候群であるSchnitzler症候群と診断した。トシリズマブによる治療にて上記の症状は消失し，以後，寛解を維持している。しかし，長期的にはリンパ増殖性疾患を発症することがあるため，注意深い観察が必要である。

〔日内会誌 107：88～94，2018〕

ポイント

- ・ Schnitzler症候群は，成人で発症する自己炎症症候群である。
- ・ Schnitzler症候群は，慢性蕁麻疹とM蛋白血症を必発とする。
- ・ Schnitzler症候群では，その多くに発熱や骨痛の症状を伴う。

Key words Schnitzler症候群，自己炎症症候群，不明熱

はじめに

Schnitzler症候群は，1974年にSchnitzlerらにより提唱された疾患で，慢性蕁麻疹と主にIgM-κ型のM蛋白血症を呈する稀な疾患で，その多くの症例で発熱や骨髓炎等の症候を伴う¹⁾。また，長期的には，一部の患者でマクログロブリン血症等のリンパ増殖性疾患を合併し，予後に影響する。病因は未だ不明であるが，IL (interleukin)-1阻害薬が著効することから自己炎症症候群の1つと考えられている。今回，我々は不明熱で紹介となったSchnitzler症候群の1例を経験したので報告する。

症例

患者：43歳，女性。主訴：発熱，四肢の疼痛，皮疹。現病歴：入院8カ月前に発熱と右大腿部痛が出現したが，1カ月で自然に消失した。2カ月前に発熱と両上腕部，右大腿部に疼痛があり近医を受診し，感冒と診断され総合感冒薬を処方されたが改善しなかった。その1カ月後より38℃を超える発熱を繰り返し，夜間には四肢の疼痛が増悪し，同時に全身に皮疹が出現した。200X年4月末に近医より不明熱にて当院に紹介となった。既往歴：特記すべき事項なし。家族歴：特記すべき事項なし。喫煙歴：なし。内服薬：なし。

〔第115回四国地方会（2016/11/27）推薦〕〔受稿2017/05/24，採用2017/10/3〕

さぬき市民病院内科

Case Report：A case of Schnitzler's syndrome with fever, rash and extremity pain.

Yohei Takeuchi, Hitoshi Mizoguchi, Akiko Ohara, Mai Nakahara, Ryoichi Okura, Nobuki Nanki, Yasuhiro Okauchi, Katsuyuki Nakao, Toshihiko Inoue and Michiaki Tokuda：Department of Internal Medicine, Sanuki Municipal Hospital, Japan.

一コマメモ Schnitzler症候群は、成人発症で家族歴は認めない。

身体所見：意識清明。身長161 cm, 体重53 kg (体重減少なし)。体温38.3℃。脈拍96/分, 整。血圧99/57 mmHg。呼吸数15/分。SpO₂ (room air) 98%。眼瞼結膜：貧血なし。眼球結膜：充血あり。口腔・咽頭：異常なし。表在リンパ節：触知せず。心音：整, 心雑音なし。呼吸音：清, ラ音聴取せず。腹部：平坦, 軟, 圧痛なし, 肝脾腫なし。皮膚：四肢体幹に有熱期に掻痒感乏しい膨疹や紅斑あり。骨・関節：右大腿骨骨幹部, 右膝関節に自発痛, 圧痛あり。筋肉：筋痛, 筋力低下なし。神経：異常なし。検査所見：赤血球390万/μl, Hb 11.2 g/dl, 白血球11,300/μl (幼若血球なし), 血小板35.2万/μl, Dダイマー0.75 μg/ml, TP 7.5 g/dl, Alb 3.6 g/dl, フェリチン245 ng/ml, BUN 6.7 mg/dl, Cr 0.46 mg/dl, 総ビリルビン0.7 mg/dl, AST 19 IU/l, ALT 18 IU/l, LD 128 IU/l, ALP 418 IU/l, γ-GTP 63 IU/l, CK 29 IU/l, Na 139 mEq/l, K 4.3 mEq/l, Cl 100 mEq/l, Ca 9.6 mg/dl, P 3.2 mg/dl, プロカルシトニン0.04 ng/ml, CEA 0.4 ng/ml, CA19-9 4.5 U/ml, CRP 14.8 mg/dl, sIL-2R 459 U/ml, IL-6 54.0 pg/ml, リウマトイド因子定量259 IU/ml, 抗CCP抗体0.6 U/ml, MMP-3 24.2 ng/ml, 抗核抗体40倍未満, MPO-ANCA 3.0未満, PR3-ANCA 3.5未満, IgG 1,727 mg/dl, IgA 241 mg/dl, IgM 342 mg/dl, 免疫電気泳動法 M蛋白なし, 尿中Bence Jones蛋白陰性, CH₅₀ 51.2 U/ml, C3 168 mg/dl, C4 46 mg/dl, クリオグロブリン陰性, TSH 1.69 μIU/ml, ACTH 15.2 pg/ml, FT₄ 1.55 ng/dl, コルチゾール14.6 μg/dl, HIV抗体陰性, HBs抗原陰性, HCV抗体陰性, T-SPOT陰性。培養検査：血液培養陰性, 喀痰培養陰性, 尿培養陰性, 骨髓培養陰性。骨髓穿刺：悪性細胞なし, 形質細胞の増多なし。心臓超音波検査：左心機能は良好, 疣贅なし。X線 (大腿)：骨に明らかな異常なし。胸腹部造影CT (computed

tomography)：リンパ節腫脹なし, 肝脾腫なし, 膿瘍や腫瘍なし, 胸腹水なし。上部・下部消化管内視鏡検査：明らかな異常なし。

臨床経過

不明熱にて感染症や悪性腫瘍のスクリーニングのため培養検査, 骨髓穿刺, 心臓超音波検査, 胸腹部造影CT, 消化管内視鏡検査等を実施したが, 原因となるような所見は認めなかった。また, 発熱や皮疹から全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus : SLE) や成人Still病等の自己免疫疾患の可能性も疑われたが, 自己抗体は全て陰性で, 診断基準も満たさず否定的であった。

一コマメモ 感染症や悪性腫瘍や自己免疫疾患のスクリーニングを実施したが, どれも否定的であった。

発熱と皮疹に加えて右大腿部の疼痛があり, MRI (magnetic resonance imaging) を施行したところ, 両側大腿骨骨幹部部にT1強調像で低信号, T2強調像で高信号を呈し, ガドリニウムで造影される多発性骨髄炎がみられ (図1A), さらにFDG-PET (fluorodeoxyglucose positron emission tomography)/CTでは, 両側の上腕骨及び大腿骨の骨幹部に多発する異常集積が認められたため (図1B), 右大腿骨に対して骨生検を施行した。病理像は, 骨髓内に好中球が散見されるものの, 菌塊や膿瘍の形成は認めなかった (図2A, B)。また, 腫瘍細胞やフローサイトメトリ検査での異常も認めなかった。さらに, 培養検査においても細菌や抗酸菌の検出はなかった。皮膚生検では, 真皮内の軽度浮腫と血管周囲性の好中球浸潤がみられ, 蕁麻疹として矛盾しない像であった。また, 皮膚血管炎は認めなかった。

図1 大腿部 MRI (A) 及び FDG-PET/CT (B)
A: 大腿部 MRI (造影 T1 強調像), B: FDG-PET/CT

図2 大腿骨生検所見 (HE 染色)
A: 弱拡大, B: 強拡大

一口メモ 骨病理では、無菌性・非腫瘍性の非特異的な骨髓炎であった。皮疹は、蕁麻疹の病理像であり、血管炎やフィブリノイド壊死は認めなかった。

そして、発熱に加え、非特異的骨髓炎と慢性蕁麻疹を認めたため、クリオピン関連周期熱症候群 (cryopyrin-associated periodic syndrome: CAPS) をはじめとした自己炎症症候群の可能性を考えた。成人発症であり、また、家族歴を認めないことから、同じ自己炎症症候群の1つである Schnitzler 症候群について検討した。免疫電気泳動法や尿中 Bence Jones 蛋白では M 蛋白は確認されなかったものの、血清 IgM が軽度高値

であり、微量な M 蛋白の存在を確認すべく、免疫固定法を実施したところ、IgM- κ 型の M 蛋白が検出された (図3)。以上のことから、Lipsker らが提唱した診断基準に完全に合致したため (表), Schnitzler 症候群と確定診断した²⁾。

診断後、NSAIDs (non-steroidal anti-inflammatory drugs)、ビスフォスフォネート、コルヒチンによる治療を開始したところ、発熱や骨痛の症状は軽快したため退院となった。3カ月後の大腿部 MRI では、両大腿骨骨幹部の骨髓炎所見は著明な改善を示した。しかし、7カ月後に右大腿部の骨痛が再度出現し、MRI においても骨髓炎再燃の所見を認めたため、治療抵抗性と判

図3 免疫固定法
抗IgMと抗κに反応する異常バンドが認められ、IgM-κ型M蛋白と判定。

表 Schnitzler 症候群の診断基準

必須項目
慢性蕁麻疹
モノクローナル IgM/IgG 血症
補助項目
間歇的発熱
骨髄炎、骨異常
真皮内好中球浸潤（皮膚生検）
白血球やCRPの上昇
確定診断
If IgM, 必須項目 2 つと補助項目 2 つ.
If IgG, 必須項目 2 つと補助項目 3 つ.

図4 治療経過

断した。そして、患者・家族に十分なインフォームド・コンセントを行い、また、院内の倫理委員会の承認を得た後、抗IL-6レセプター抗体であるトシリズマブ（tocilizumab；TCZ）8 mg/kgの投与を行ったところ、3週目には右大腿部の骨痛は消失した。加えて、蕁麻疹についても消退傾向を示した。現在、TCZの継続投与により臨床的な寛解を維持できている（図4）。

一考メモ 免疫電気泳動法や尿中Bence Jones蛋白が陰性の場合は、感度の高い免疫固定法を行い、M蛋白の存在を確認する。

考察

自己炎症症候群は、1999年にKastnerらにより提唱された疾患概念で、獲得免疫が主役とな

る自己免疫疾患と異なり、自己反応性T細胞や自己抗体が関与せず、自然免疫の異常によりインフラマソーム活性化とIL-1 β の過剰産生が生じることで炎症反応が惹起され、周期性発熱に加え、関節炎や骨髄炎、皮疹、消化器症状等を呈する遺伝性疾患群である³⁾。

Schnitzler症候群は、1974年にフランス人皮膚科医であるSchnitzlerが世界で初めて提唱した疾患で、世界的に見てもこれまで300例程度の報告しかなく、稀な病気である。希少な疾患が故に認知度が低く、発症から診断までに5年以上を要することが多い。やや男性に多い傾向にあり、平均発症年齢は50歳前後と他の自己炎症症候群に比べて成人での発症がほとんどを占め、また、家族歴や遺伝子異常は通常認めないことから、後天性の自己炎症症候群（広義）と位置付けられている。症状は、全例に慢性蕁麻疹を認め、掻痒感は伴わないことが多い。加えて、高率に発熱や骨髄炎、関節炎を合併し、また、少数ながらリンパ節腫脹や肝脾腫も伴うことがある。さらに、本疾患の特徴はIgM- κ 型を主体するM蛋白血症を伴うことであり、Lipskerらの診断基準においてもM蛋白血症の存在は慢性蕁麻疹と同じく必須項目である⁴⁾。

鑑別疾患は非常に多岐にわたり困難を極めるが、CAPSや成人Still病、SLE、蕁麻疹様血管炎等自己免疫疾患や、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、POEMS症候群（P：polyneuropathy/多発神経炎、O：organomegaly/臓器腫大、E：endocrinopathy/内分泌障害、M：M-protein/M蛋白、S：skin changes/皮膚症状）等血液悪性腫瘍が挙げられ、これらの疾患について、例えばCAPSであれば、通常は乳幼児期に発症し、家族歴があり、NLRP3（NLR family pyrin domain-containing 3）遺伝子に変異を認めることに加えて、M蛋白は検出されないこと等、相違点を列挙し一つひとつ除外していくことが必要である⁴⁾。我々は、無菌性・非腫瘍性の骨髄炎が四肢の長管骨骨幹部に多発していたため、同じ自己炎症症候群の1つであ

る慢性再発性多発性骨髄炎を当初は考えていたが、後の検討にてIgM- κ 型のM蛋白の存在が明らかになったことが決め手となり、Schnitzler症候群と診断し直した。

病因について、Schnitzler症候群が自己炎症症候群と言われる理由は、症状がCAPSと類似しており、一部の患者の骨髄球系細胞においてNLRP3遺伝子体細胞モザイクが認められ、これら患者単球におけるIL-1 β やIL-6の産生能が極めて高いことに加え、本疾患にIL-1阻害薬の投与が著効することにある⁵⁾。本疾患とM蛋白の関係については未だわかっていないところが多いが、Schnitzler症候群の臨床症状から数年後にM蛋白が出現してくるケースがあること、IL-6がBリンパ球の増生や骨髄腫細胞の生存に関わりリンパ増殖性疾患の進展に関係することから、M蛋白出現はSchnitzler症候群の全身炎症に続発した現象と考えられている^{6,7)}。Koningは、M蛋白がCAPSには出現せずにSchnitzler症候群でみられる理由の1つに、本疾患が比較的高齢で発症するため炎症が持続すると悪性転化しやすい状況にあるのではないかと推測している⁴⁾。

治療については、NSAIDs、コルヒチン、抗ヒスタミン薬等の薬剤が使用されることがあるが、多くの症例で効果は部分的である。骨痛に対してビスフォスフォネートが使用されることがある。ステロイドについては高用量であれば有効であるが、感染症を中心とした多彩な副作用の懸念がある。最も効果が期待できる薬剤は、アナキンラやカナキヌマブ等IL-1の働きを阻害する生物学的製剤で、投与24時間以内にその効果が認められ、最終的には寛解に至る。Krauseらは、20名のSchnitzler症候群の患者を対象にRandomized, double-blind, placebo-controlled studyを世界で初めて実施し、蕁麻疹、発熱、骨痛等の改善度がプラセボと比較してカナキヌマブ群で有意に大きかったと報告している⁸⁾。また、Schnitzler症候群の多くの患者で血清IL-6が高値であることから⁹⁾、TCZの投与も有

用との報告がある¹⁰⁾。本症例においても、血清IL-6が高値であったことよりTCZの効果が期待された。TCZは関節リウマチの治療薬として広く使用され、その安全性プロファイルは確認されている。このようなことから、院内の倫理委員会の承認を得た後にTCZの投与を行った。その結果、速やかな骨痛と蕁麻疹の改善を認めた。しかし、Schnitzler症候群に対するTCZの投与は保険外診療にあたるため、使用にあたっては今後も慎重な検討が必要と考えられる。

予後は、概ね良好で、生存率は健常人と比較して変わらないとされているが、一方で、長期的に観察すると、発症10年で15%、15年で約20%の患者がマクログロブリン血症やリンパ形質細胞性リンパ腫等のリンパ増殖性疾患を発症するため、注意深いフォローアップが必要である¹¹⁾。また、治療が不十分であるとアミロイドシスを引き起こし、心臓、腎臓、消化管等に臓器合併症を引き起こす。現在のところ、IL-1阻害薬等の生物学的製剤がリンパ増殖性疾患の発症を防止するかについては定かでなく、今

後、長期に亘る観察が必要である。

最終診断

→ Schnitzler症候群

おわりに

Schnitzler症候群の1例を経験した。稀な疾患であるため認知度が低く、診断に至るまでに時間を要する嫌いがある。発熱に加え、慢性蕁麻疹、骨痛を呈する患者を診た場合は、本疾患を不明熱の鑑別疾患の1つとして挙げる必要がある。

謝辞 香川大学医学部附属病院膠原病・リウマチ内科の泉川美晴先生、土橋浩章先生にはPET/CT検査に関してご協力いただきました。この場を借りて深謝申し上げます。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文献

- 1) Schnitzler L, et al : Urticaire chronique, lesions osseuses, macroglobulinemie IgM : maladie de Waldenstrom? Bull Soc Fr Dermatol Syphil 81 : 363, 1974.
- 2) Simon A, et al : Schnitzler's syndrome : diagnosis, treatment, and follow-up. Allergy 68 : 562-568, 2013.
- 3) McDermott MF, et al : Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. Cell 97 : 133-144, 1999.
- 4) de Koning HD : Schnitzler's syndrome : lessons from 281 cases. Clin Transl Allergy 4 : 41, 2014.
- 5) de Koning HD, et al : Myeloid lineage-restricted somatic mosaicism of NLRP3 mutations in patients with variant Schnitzler syndrome. J Allergy Clin Immunol 135 : 561-564, 2015.
- 6) Varella TC, et al : Schnitzler's syndrome without monoclonal gammopathy. Acta Derm Venereol 85 : 272-273, 2005.
- 7) Rosean TR, et al : Preclinical validation of interleukin 6 as a therapeutic target in multiple myeloma. Immunol Res 59 : 188-202, 2014.
- 8) Krause K, et al : Efficacy and safety of canakinumab in Schnitzler syndrome : A multicenter randomized placebo-controlled study. J Allergy Clin Immunol 139 : 1311-1320, 2017.
- 9) de Koning HD, et al : The role of interleukin-1 beta in the pathophysiology of Schnitzler's syndrome. Arthritis Res Ther 17 : 187, 2015.
- 10) Krause K, et al : Complete remission in 3 of 3 anti-IL-6-treated patients with Schnitzler syndrome. J Allergy Clin Immunol 129 : 848-850, 2012.
- 11) de Koning HD, et al : Schnitzler Syndrome : Beyond the Case Reports : Review and Follow-Up of 94 Patients with an Emphasis on Prognosis and Treatment. Semin Arthritis Rheum 37 : 137-148, 2007.

症例掲載施設紹介

さぬき市民病院 内科

【当院の概要】

当院は香川県東部のさぬき市にある二次機能病院です。1950年に大川病院として設立され、1983年の大川総合病院への改称を経て、2002年4月市町村合併によりさぬき市民病院となりました。2011年12月には新病院（一般病床175床、感染病床4床の合計179床）が竣工し、地域二次医療拠点病院として香川県東部地域における中核病院の役割を担っています。

【当科スタッフ】

消化器内科2名、循環器内科1名、呼吸器内科1名、糖尿病・代謝内科1名、リウマチ・膠原病内科2名、血液内科1名、総合診療内科1名。

【診療内容】

当院の周辺地域は高齢化率が高く、さまざまな疾患を合併した方や、老々介護や独居等社会的な問題を抱えた方が多く見受けられます。そのため、専門医としての診療だけでなく、総合内科医としての診療も求められ、さらに地域包括につながるマネジメントも必要とされます。

緊急な処置を要する急性期疾患から、common diseaseまで幅広く多彩な疾患を診療すると共に、回復期医療を提供しつつ、訪問診療等地域に根差した診療も行っています。また、香川大学医学部附属病院の協力型病院として年間数名の初期研修医を受け入れており、アットホームな雰囲気の中での研修を行いながら、学会発表も積極的に行っています（四国地方会初期臨床研修医奨励賞2回受賞）。

【施設認定】

日本内科学会教育関連病院、日本消化器病学会認定施設、日本糖尿病学会認定教育施設、日本循環器学会教育関連施設、日本リウマチ学会教育施設、日本プライマリ・ケア連合学会研修施設 など。

ホームページ

<http://www.city.sanuki.kagawa.jp/hospital/>

文責：中尾 克之