

告示番号 シュニツツラー症候群

○ 概要

1. 概要

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た疾患で、間欠熱、関節痛(関節炎)、骨痛などを伴う慢性尋麻疹様皮疹と、血清中単クローニ性 IgM あるいは稀に IgG の出現を特徴とする。診断には国際的にはストラスブルール診断基準が用いられ、疾患概念は確立している。成人発症の自己炎症性疾患と考えられ、尋麻疹診療ガイドラインでは、クリオピリン関連周期熱症候群とともに、尋麻疹関連疾患の一つとされている。これまでに世界で 300 例、本邦で 30 例ほどの報告があるにすぎない。

2. 原因

原因遺伝子は同定されておらず、非遺伝性と考えられている。抗 IL-1 療法の有効性などから発作時のインフラマソーム活性化の関与が示唆されているが、単クローニ性 IgM あるいは IgG 産生との関連は不明である。ミエロイド系細胞特異的に *NLRP3* 遺伝子の体細胞モザイクが見出されたとの報告があるが、*NLRP3* 遺伝子の体細胞モザイクによる遅発性クリオピリン関連周期熱症候群とは区別される。ワルデンシュトレームマクログロブリン血症(Waldenström's macroglobulinemia: WM)の原因として知られる *MYD88* 遺伝子の L265P 変異の体細胞モザイクを認めたとされる症例の報告もあるが、その意義は不明である。

3. 症状

慢性尋麻疹様皮疹、間欠熱、関節痛(関節炎)、骨痛などを生じる。皮疹は通常の慢性尋麻疹と同様か尋麻疹様血管炎の像を呈し、かゆみを伴う場合と伴わない場合がある。皮疹部の生検にて真皮の血管や付属器周囲に好中球浸潤を認めるが、真皮の著明な浮腫や血管のフィブリノイド 壊死は認めない。血清の免疫電気泳動にて単クローニ性 IgM(稀に IgG)を伴うことを特徴とする。そのほか、発作時に血液検査にて末梢血白血球数増加や CRP 高値を認める。骨アルカリホスファターゼの上昇のほか、骨シンチグラフィーや MRI にて骨リモデリング異常を認める。

4. 治療法

慢性尋麻疹様皮疹に対して抗ヒスタミン薬は無効である。発熱や関節痛、骨痛に対しては NSAID が用いられる。ステロイドで症状が緩和された例が多く報告されているが、副作用の懸念から長期間の高用量(5 mg/日以上)での継続は推奨されない。海外では、炎症が軽度(CRP 3 mg/dL 以下)で QOL の障害が軽度の症例ではコルヒチンが推奨され、炎症が高度(CRP 3 mg/dL 以上)で QOL の障害が高度の症例ではアナキンラ(IL-1 受容体拮抗蛋白、国内未承認薬)が推奨されている。その他にカナキヌマブおよびトリズマブの有効性が報告されている。なお、意義不明の単クローニ性免疫グロブリン血症(MGUS)は基本的には経過観察のみでよく、治療の対象とはならない。

5. 予後

予後は不明だが、治療に難渋する例も少なくない。炎症の遷延によるアミロイドーシスのリスクに加え、15-20%にリンパ形質細胞性リンパ腫、WM、あるいは IgM 骨髄腫が発症したと報告されているが、その割合は通常の MGUS と同様である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
50名程度
2. 発病の機構
不明
3. 効果的な治療方法
未確立(根本的治療法なし)
4. 長期の療養
必要(再燃と寛解を繰り返し、慢性の経過となる。)
5. 診断基準
あり(国際的に認められた診断基準を研究班が日本語訳した診断基準)
6. 重症度分類
国際的に認められた診基準を基に研究班作成のものを用い、重症例を対象とする

○ 情報提供元

「皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究班」

研究代表者 大阪公立大学大学院医学研究科 皮膚病態学 教授 橋本隆

研究分担者 兵庫医科大学 皮膚科学 教授 金澤伸雄

「自己炎症性疾患とその類縁疾患における、移行期医療を含めた診療体制整備、患者登録推進、全国疫学調査に基づく診療ガイドライン構築に関する研究」班

研究代表者 久留米大学医学部小児科 教授 西小森隆太

研究分担者 京都大学大学院医学研究科皮膚科学 准教授 神戸直智

<シュニツツラー症候群 診断基準>

Definite と Probable を対象とする。

A. 必須項目

1. 慢性蕁麻疹様皮疹
2. 単クローニ性 IgM あるいは IgG

B. 追加項目

1. 反復性発熱^a
2. 骨リモデリング異常の客観的所見(骨痛の有無は問わない)^b
3. 皮膚生検での真皮内好中球浸潤^c。
4. 白血球增多あるいは CRP 高値^d(両方あっても 1 項目)

<注>

^a 客観的に測定されたものに限る。38°C以上で他に原因がないもの。通常は皮疹と一緒にみられるが、皮疹との共存は必須ではない。

^b 骨シンチグラフィー、MRI、または骨アルカリホスファターゼの上昇により評価される。

^c 「好中球性蕁麻疹様皮膚症」(Medicine 2009;88:23–31)として記載される疾患に合致する:
フィブリノイド壊死や著明な真皮の浮腫は認めない。

^d 好中球 >10,000/μL あるいは CRP > 3 mg/dL

C. 鑑別診断

皮膚病変あるいは炎症に対して

- 成人スチル病
- クリオピリン関連周期熱症候群(特にマックル・ウェルズ症候群)
- 他の単一遺伝子疾患である自己炎症症候群
- 蕁麻疹様血管炎
- クリオグロブリン血症性血管炎
- 全身性エリテマトーデス
- 慢性特発性蕁麻疹^e

単クローニ性免疫グロブリンに対して

- 意義不明の単クローニ性免疫グロブリン血症(MGUS)^e

<注>

^e これらの症状はいずれも高齢者に比較的多く見られるものであり、その併発は例外的なものではないことを考慮することが重要である。

<診断のカテゴリー>

上記の鑑別診断を参考に他疾患を十分に除外した上で、

- 必須項目の 2 項目 + 追加項目の 2 項目(IgM の場合)あるいは 3 項目(IgG の場合)以上で Definite
- 必須項目の 2 項目 + 追加項目の 1 項目(IgM の場合)あるいは 2 項目(IgG の場合)以上で Probable と診断する。

●重症度分類

下記のいずれかを満たすものを対象とする。

1. 38度以上の反復性発熱を認める。
2. 骨シンチグラフィー、MRI での骨リモデリング異常の客観的所見、または骨アルカリホスファターゼの上昇を認める。
3. 白血球增多(好中球 >10,000/ μ L)あるいはCRP高値(CRP > 3 mg/dL)を認める。
4. 本疾患を原因としてアミロイドーシスを合併した症例

<対象となる者の割合>

上記<重症度分類>を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合(%)は90%である。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であって、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要なものについては、医療費助成の対象とする。