

造血器悪性腫瘍に合併したSweet症候群

臨床研修部	藤原 悠紀
血液・腫瘍内科	平松 靖史、長谷川詠子、多田 寛
内科	上坂 好一
皮膚科	山田 琢
病理診断科	内野かおり、和仁 洋治

Key words : Sweet症候群、蜂窩織炎、急性白血病

緒言

Sweet症候群は1964年Sweetにより提唱され¹⁾、顔面・額部・四肢に好発する有痛性隆起性紅斑などの皮膚症状と発熱を主徴とし、末梢血の好中球増多、病理組織学的に真皮に強い好中球浸潤を認める疾患である。Sweet症候群は悪性腫瘍、特に造血器悪性腫瘍を合併することも知られている²⁾。診断を確定するためには生検が必要であるが、造血器悪性腫瘍の化学療法後には血球減少が高度になることもあることから、診断を確定するための皮膚生検が困難な場合がある。今回われわれは臨床上造血器悪性腫瘍を合併したSweet症候群と考えられた3例を経験したので報告する。

症例 1

18歳、男性

主訴：発熱、皮疹

現病歴：2013年8月より倦怠感、発熱を認め近医受診、汎血球減少を指摘されたため当院内科を紹介受診した。血液像にて芽球様細胞を29%認め、急性白血病と診断され当科入院した。

既往歴：特記事項なし

手術歴：特記事項なし

アレルギー：特記事項なし

入院時理学的所見：

身長 168cm 体重74kg BMI 25.7

BP 114/72mmHg HR 88bpm SpO₂ 98% (room air) BT 37.2℃

眼瞼結膜貧血あり、頸部リンパ節腫脹なし、咽頭 発赤・白苔あり。

心音 整、心雑音聴取せず。呼吸音 清、ラ音聴取せず。

腹部 平坦、軟 腸蠕動音減弱 肝脾腫なし。

四肢浮腫なし。2 か月前から四肢に紫斑あり。

関節痛なし。

入院時血液検査

WBC 4500/ μ l (Neutro 24.0% Ly 13.5% Ba 0% Eo 0.0% Mo 27.5% 芽球様細胞 29.0%)

RBC 262 $\times 10^4$ / μ l, Hb 8.9g/dl, Ht 26.9%, MCV 102.8fl, MCHC 33.1g/dl, PLT 5.0 $\times 10^4$ / μ l, PT 16.4sec, PT-INR 1.41, APTT 31.0sec, FDP 13 μ g/ml, Fib 868mg/dl,

TP 7.2g/dl, Alb 4.1g/dl, AST 40U/l, ALT 37U/l, LDH 408U/l, γ -GTP 125U/l,

BUN 9.4mg/dl, Cr 0.79mg/dl, Na 139mEq/l, Cl 102mEq/l, K 4.0mEq/l, Ca 9.2mg/dl,

CRP 19.2mg/dl, IgG 1148mg/dl, IgA 99mg/dl, IgM 173mg/dl

骨髓検査：

NCC 71.9 $\times 10^4$ / μ l, M:E 0.8:1, Blast 0.0%, Pro 0.0%, My 7.3%, Meta 3.7%, Stab 0.6%, Seg 2.1%, Ly 5.5%, A-Ly 0.1%, Plasma 0.1%, MgK

0.0%, Histo 0.1%, 芽球様細胞 46.6%,

ProMo 9.6%

細胞表面形質（フローサイトメトリー法）:

CD7⁻ CD13⁺ CD33⁺ HLA⁻DR⁺

G-Banding : 47XY[20]

診断 : Acute myelomonocytic leukemia

病理組織学的所見 :

真皮血管周囲に好中球浸潤、その他リンパ球、組織球を認めた。核破砕物、apoptosisを示す細胞を認めた。明らかな血管炎の所見はなかった(図1)。急性骨髄性白血病に関連したSweet症候群と診断した。

治療と経過 (図2) :

急性骨髄単球性白血病と診断し、入院2日目より寛解導入療法(イダルビシン (IDA) 12mg/m² x 3日間+シタラビン (Ara-C) 1.5g/m² x 7日間)を開始した。入院6日目より38℃台の発熱が出現、抗生剤を開始した。入院

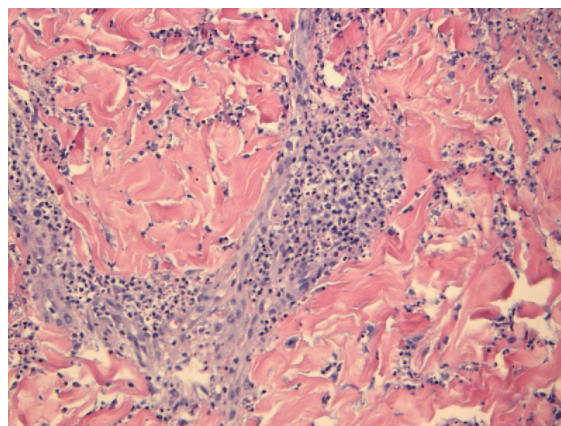


図1 皮膚生検病理組織 (H-E染色, x 200)
真皮内に好中球主体の炎症細胞浸潤を認める

18日目より、左腋窩、右鎖骨下、左側胸部、左腹部に軽度の掻痒感を伴う大小不同の出血斑と膨隆疹を数個認めた。薬剤アレルギーを疑いヒドロコルチゾン静注を行ったが改善は見られなかった。皮疹は右大腿部後面にも出現(図3)、数日ではほぼ全体に広がった。入院20日目に皮膚科を紹介受診し、蜂窩織炎の疑いにて抗生剤投与を行ったが解熱はみられず、皮疹は増悪し疼

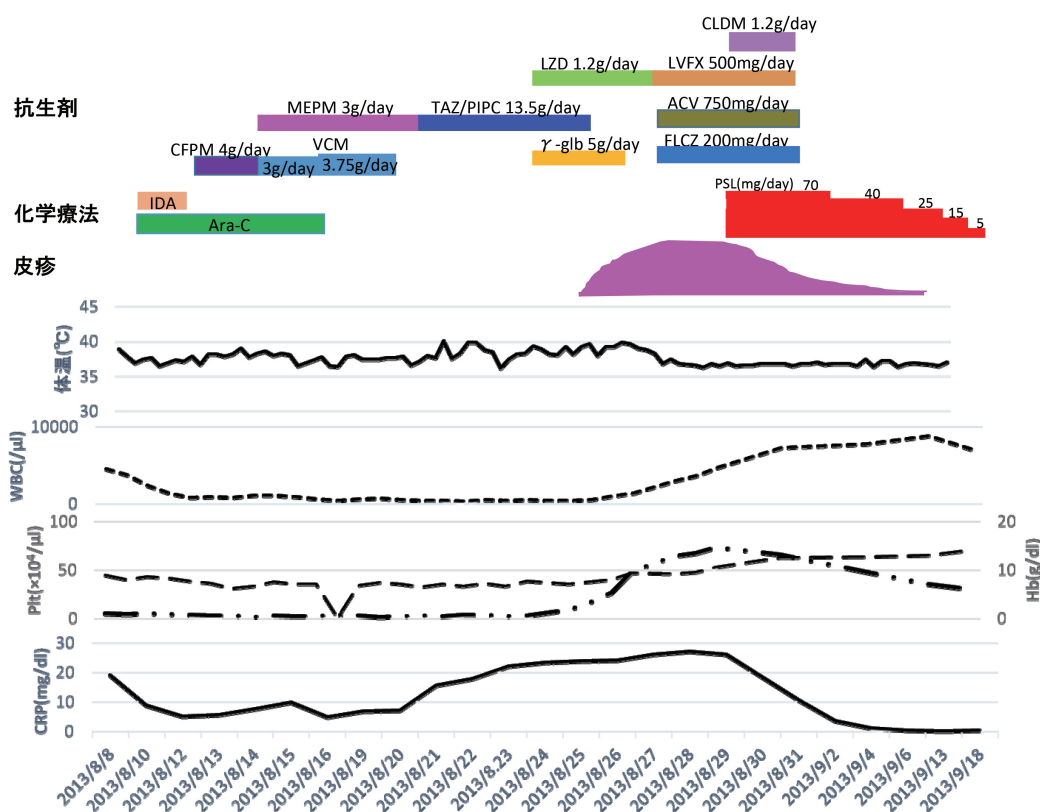


図2 症例1の治療および経過



図3 A：下腿後面広範囲に暗赤色、辺縁隆起性、浮腫性に腫脹した有痛性紅斑を認める。
B：左前腕にも同様の腫脹した有痛性紅斑を認める。

痛のため歩行が困難となった。高熱が遷延し全身倦怠感も増悪した。入院21日目、左上腕に軽度の疼痛を伴う、硬結ある丘疹の集簇からなる皮疹が出現し、血液検査ではWBC500/ μ l、Plt 2.5×10^4 / μ l、CRP 27.8mg/dlと炎症反応は著明に上昇した。皮膚生検を行った後、発熱と皮疹の肉眼的形態から臨床上Sweet症候群と診断し、入院22日目よりプレドニゾロン（PSL）1 mg/kg/day内服を開始した。蜂窩織炎様の病理組織学的所見もSweet症候群の診断を支持するものであった。PSL内服を継続したところ解熱が得られ、全身状態も速やかに改善、炎症反応の低下も認めた。皮疹も消退傾向が得られ、PSLを漸減。PSL内服開始後20日目でPSLを中止したが皮疹の再発は見られなかった。

症例 2

69歳女性。びまん性大細胞型B細胞リンパ腫寛解後に二次性骨髓異形成症候群を発症した。2013年11月中旬よりアザシチジン（AZA）を投与した。同月下旬より38℃を超える発熱、右上腕の発赤、腫脹、硬結が出現。翌日当科外来を受診し、蜂窩織炎疑いにて同日当科入院

となった。入院2日目には、発熱の継続、左下腿後面に8 mm大の発赤、硬結を認め、血液検査ではWBC 600/ μ l、CRP 10.0mg/dlであった。発熱性好中球減少症に対しG-CSF、抗生剤TAZ/PIPC投与を開始した。入院3日目右上腕の発赤が120×120mmに広がり、疼痛スケールNRS 7/10であった。ステロイド軟膏塗布とクリーニングで対応したが、熱型を含め改善傾向は見られなかった。入院5日目 WBC 600/ μ l、Plt 1.3×10^4 / μ l、CRP 18.3mg/dlと炎症反応増多、皮膚症状も増悪傾向であり皮膚科受診。高度の血球減少があり皮膚生検は施行困難であったが臨床所見からSweet症候群と診断し、同日よりPSL30mg/day内服投与を開始した。入院6日目には解熱が得られ、上腕の腫脹は軽減した。症状改善傾向にあったため、入院10日目にPSL 20mg/dayに減量した。血液検査でCRP 2.9mg/dlに改善がみられ、入院15日目PSL10mg/dayに減量した。全身状態の改善が得られ、入院19日目にPSL 5 mg/dayに減量し、皮疹は消失、その後再燃は見られていない。

症例 3

49歳男性。急性単球性白血病にて2013年12月下旬より初回寛解導入療法（IDA+Ara-C）を開始した。化学療法開始時より39℃台の発熱を認め抗生剤CFPM 4 g/dayを開始した。入院当日の血液検査でWBC 11200/ μ l（blast 59%）、CRP 1.84mg/dlであった。その後も39-40℃台のspike feverが持続、入院3日目よりデキサメタゾン3.3mg/dayを開始し、抗生剤をDRPMに変更した。入院8日目よりMCFG、VCMの併用を開始したが解熱は見られず、入院12日目より右肩甲骨下に発赤を認め、ヒドロコルチゾンを投与したが改善は見られなかった。さらに、入院13日目には両下肢に蜂窩織炎様の疼痛を伴う結節性紅斑を認め、入院14日目に両下肢、右肘にそれぞれ約2 cmの紅斑が出現した。WBC400/ μ l、Plt 1.5×10^4 / μ l、CRP 32.7mg/dlと炎症反応増多、臨床所見よりSweet症候群と

表1 3症例の比較

	年齢	性別	原疾患	発熱	病変部	治療期間 (PSL内服期間)
症例1	18	男性	AML	あり	両腋窩 左上腕 右大腿部	70mg 5 days 40mg 5 days 25mg 4 days 15mg 3 days 5 mg 2 days
症例2	49	男性	AML	あり	両下肢 右上肢	30mg 8 days 20mg 4 days 10mg 5 days
症例3	69	女性	二次性MDS ↓ AML	あり	右上肢 左下肢	30mg 5 days 20mg 5 days 10mg 4 days 5 mg 7 days

MDS : myelodysplastic syndrome AML : acute myeloid leukemia

診断し同日よりPSL 30mg/day投与を開始した。入院15日目には解熱が見られ、下肢の紅斑の縮小を認めた。経過良好なため入院22日目よりPSL 20mg/dayに減量した。その後も皮疹の縮小傾向が続き、入院24日目には皮疹が消失した。その後PSLを漸減・中止しているが、現時点で皮疹の再燃は見られていない。

考察：

Sweet症候群は悪性疾患に合併することが多いが、その他自己免疫疾患、炎症性疾患、薬剤、妊娠など様々な疾患と関連がある³⁾。約10%の症例では、造血器系悪性腫瘍（特に急性白血病）の合併を伴うと報告されている²⁾。薬剤起因性の場合には顆粒球コロニー刺激因子（granulocyte colony-stimulating factor; G-CSF）や全トランス型レチノイン酸（all-trans retinoic acid; ATRA）、カルバマゼピンなどが原因となりうる⁴⁾。特にG-CSFは造血器悪性腫瘍の化学療法後の血球減少期に投与する機会が多いため注意が必要である。

G-CSFは骨髄での顆粒球の分化、末梢血での成熟を促進し、血中と組織内での顆粒球の活動性を上昇させる働きを持つサイトカインである。したがって、G-CSFを投与することにより更に多くの顆粒球が末梢血中に動員され、好中球皮膚症が発症しやすくなる可能性がある。G-CSFを再投与しても皮疹は必ずしも再発しない場合も経験されることからSweet症候群は

G-CSFのアレルギー反応ではないと考えられる⁴⁾。Uharaら⁵⁾は急性骨髄性白血病の化学療法後に生じたSweet症候群でG-CSFを投与していないのにもかかわらず発症時のG-CSFが高値であると報告している。外因性、内因性G-CSFがSweet症候群の誘因に関与していることが示唆され骨髄異形成症候群や急性骨髄性白血病の増悪期や化学療法後の早期、血球減少期からの回復期には時に注意が必要と考えられる。

また、骨髄異形成症候群の病的クローン細胞は、自己免疫疾患に関わるT細胞の増殖・活性化の誘因となることが示唆されている。骨髄異形成症候群の治療に用いられるAZA投与中にSweet症候群を発症した症例が報告されており、AZAの免疫調整作用がSweet症候群の原因の一つとして考えられる。

Sweet症候群の診断基準には好中球を主体とする末梢白血球数の増多があるが、造血器悪性腫瘍の場合は疾患そのもので白血球数が減少している症例や、化学療法後の骨髄抑制を来している症例もあり、特発性のSweet症候群とは異なり白血球数は参考にならないことが多い。このため臨床的には難治性の有痛性隆起性紅斑と持続する発熱からSweet症候群を疑うこととなる。典型的なSweet症候群でみられる紅斑の性状は顔面、項頸部、前腕、手背に好発し、直径10-25mm程度の境界明瞭な有痛性の暗紅色浮腫性紅斑であり、表面は粗大な顆粒状の外観を呈し、周囲に小水疱や膿疱を認め、まれに潰瘍

を形成することもある⁶⁾。一方、造血器悪性腫瘍に伴う紅斑の性状は広範囲にわたりやすく下肢にまで及び、水疱性、易出血性となり、時には壊疽性膿皮症に似た外観を呈すると報告されている⁷⁾。

造血器悪性腫瘍治療中に有痛性結節性紅斑を生じると蜂窩織炎と Sweet 症候群とで診断に苦慮する場合がある。自験例 3 例のうち 1 例は皮膚生検で Sweet 症候群と確定診断できたが、残りの 2 例は臨床所見のみで Sweet 症候群と診断している。症例 1 においては皮疹のサイズが典型的な Sweet 症候群と比較して広範囲だったため蜂窩織炎を疑い、抗生剤による治療を開始したが皮疹の改善は得られなかった。Andre MS ら⁷⁾ は新たな Sweet 症候群の亜型として巨大蜂窩織炎型 Sweet 症候群の存在を報告している。その報告の中では 3 症例の報告があり、長径最大 100cm の皮疹が見られたが 3 症例ともに BMI 35 を超える肥満症の患者でありそのことが皮疹の増大に寄与したと考えられるとしている。症例 1 の患者は BMI 25 であり重度の肥満は認めず、皮疹の長径が約 50cm であり報告と比較してサイズが小さかった。診断のためには生検が必須であるが、造血器疾患を有する患者では血球減少のため生検不可能なことがある。蜂窩織炎と鑑別が困難な症例であれば、非対称に複数個所に分布する進行性多発性有痛性紅斑では Sweet 症候群を強く疑う。また、皮疹の範囲が広がれば炎症反応の数値が著増する場合がある。このような症例であれば、Sweet 症候群を疑いステロイド治療を開始するべきと考える。自験例では蜂窩織炎を疑い抗生剤を投与したが効果は見られなかった。このため、生検は不可能であったが臨床上 Sweet 症候群を強く疑いステロイド治療を開始したところ発熱、皮疹の著明な改善を認めた。

このように、たとえ蜂窩織炎を疑わせるような感染の存在を否定することが出来なくても、抗生剤の反応性が不良で皮疹の増悪を認めた場合には蜂窩織炎型 Sweet 症候群の存在を念頭に

置き治療を開始することが必要である。

結語

造血器悪性腫瘍に合併した Sweet 症候群を経験した。化学療法中の患者で抗生剤不応性の遷延する発熱と蜂窩織炎様の有痛性紅斑を認めた場合は、皮膚生検が診断の確定のために必要である。しかし生検が困難で臨床上進行性であれば Sweet 症候群を疑い早急なステロイドの全身投与が必要である。

文献

- 1) Sweet RD: An acute febrile neutrophilic dermatosis. Br J Dermatol 76 : 349-356, 1964
- 2) 長谷川雄一ほか：血液学的所見と無関係に Sweet 症候群が出没した骨髄異形成症候群. 臨床血液 30 : 863-867, 1989
- 3) Thomas B et al : Sweet's syndrome with hematologic disorders: a review and reappraisal. Int J Dermatol 47 : 775-782, 2008
- 4) 神田奈緒子：Sweet 病の診方. 医学のあゆみ 243 : 631-633, 2012.
- 5) Uhara H et al : Neutrophilic dermatosis with acute myeloid leukemia associated with an increase of serum colony-stimulating factor. J Am Acad Dermatol 59 (2 Suppl 1):S10-12, 2008
- 6) 清水 宏：新しい皮膚科学, 中山書店, 東京, 2005
- 7) Andre MS et al : Giant Cellulitis-like Sweet Syndrome, a New Variant of Neutrophilic Dermatitis. JAMA Dermatol 149 : 79-83, 2013