

## トリソミー8を伴う骨髄異形成症候群にベーチェット病様症状を随伴した1例

宮内 俊成<sup>1)</sup>, 守内 玲寧<sup>1)</sup>, 濱出 洋平<sup>1)</sup>, 片岡 浩<sup>2)</sup>, 近藤 真<sup>2)</sup>,  
山本 聡<sup>3)</sup>, 向井 正也<sup>2, 3)</sup>, 清水 聡子<sup>1)</sup>

### 要 旨

81歳男性。初診の約7ヶ月前より発熱と疼痛を伴う皮疹が出没するようになった。近医皮膚科にてSweet症候群と診断され、ヨウ化カリウム内服を開始したところ一旦症状は軽快したが、初診の6日前より再燃し、当科に紹介された。初診時腹部と右大腿外側に圧痛を伴う紅斑があり、39℃台の発熱を伴っていた。皮疹は病理組織学的に真皮全層性のリンパ球・好中球浸潤と脂肪隔壁を中心とした脂肪織炎の像を呈していた。採血で軽度の貧血が見られたため、背景に血液疾患がある可能性も考えて骨髄検査を施行したところ塗抹標本で異形成は指摘できなかったもののGバンド法とFISH法によりトリソミー8の染色体異常が見つかった。この結果から、トリソミー8を伴う骨髄異形成症候群と診断し、それに続発するベーチェット病様症状として発熱や結節性紅斑が生じていると考えられた。コルヒチン内服を開始したところ発熱と皮疹は軽快した。

トリソミー8を伴う骨髄異形成症候群に発熱、口腔内・陰部アフタ性潰瘍、結節性紅斑、消化管潰瘍などベーチェット病で特徴的とされる症状を併発した報告はこれまでに50例近く報告されている。その症状の程度は多彩であり、自験例のように皮疹と発熱のみを主訴に受診してきた場合、最初から同疾患を疑うことは非常に難しい。他症状に関する問診や血球減少等の検査異常などを手がかりに他科とも連携しつつ診断に迫ることが重要である。

キーワード：骨髄異形成症候群 (Myelodysplastic syndrome; MDS)、ベーチェット病様症状、結節性紅斑

### はじめに

骨髄異形成症候群 (Myelodysplastic syndrome; MDS) は難治性の血球減少を呈する骨髄不全症候群の一つであり、血球形態の異常、無効造血、急性白血病への移行などを特徴とする疾患である。MDSの約50-60%で染色体異常を有するとされ、トリソミー8は代表的な染色体異常である。近年トリソミー8を伴うMDSにおいて

発熱、アフタ性潰瘍、結節性紅斑、消化管潰瘍などベーチェット病で見られる症状を併発しうることが多数報告されている<sup>1, 2)</sup>。

今回我々は約半年に渡って高熱と疼痛を伴う紅斑の症状を繰り返し、最終的にトリソミー8を伴うMDSに生じたベーチェット病様症状と診断した症例を経験したため、若干の文献的考察を加えて報告する。

1) 市立札幌病院 皮膚科  
2) 同 リウマチ免疫内科  
3) 同 血液内科

## 症 例

患者：81歳、男性。

既往歴：特記事項なし。

主訴：圧痛を伴う腹部・右大腿の皮疹。

現病歴：

初診の7ヶ月前に手指と両母趾に圧痛を伴う紅斑が出現し、近医で蜂窩織炎として加療され、皮疹は一旦軽快した。その後初診の6か月前に他部位に同様の皮疹が出現し、発熱と炎症反応上昇も見られたため、再度抗生剤投与による加療が行われた。しかし効果に乏しく、近医皮膚科で皮膚生検を施行したところ好中球性皮膚症のひとつであるSweet症候群を疑う所見が得られ、その後はヨウ化カリウム内服による加療が行われた。内服治療により一時期症状は落ち着いていたが初診の6日前に39℃台の発熱と腹部・右大腿に皮疹が再燃したため、当科を紹介受診した。なお経過中に時々口内炎も自覚していた。

現症：発熱39.0℃。腹部中央やや右側に径10cm程度、境界不明瞭で圧痛を伴う浸潤性淡紅色局面があり（図1 a）、径7 cm大の同様の皮疹が右大腿外側にも認められた（図1 b）。また背部中央には毛嚢炎様皮疹を数カ所認めた（図1 c）。

臨床検査所見：

血液検査所見：WBC  $9.0 \times 10^3 / \mu\text{l}$  (Neut 71%, Lym 17%, Mye 5.0%), Hb 9.7 g/dl (MCV 98.3), Plt  $195 \times 10^3 / \mu\text{l}$ , AST 22 U/l, ALT 20 U/l, ALP 323 U/l, LDH 262 U/l, BUN 23 mg/dl, Cre 1.16 mg/dl, Na 141mEq/l, K 4.5 mEq/l, Cl 109 mEq/l, CRP 18.2 mg/dl, IgG 919 mg/dl, IgA 421 mg/dl, IgM 64 mg/dl, sIL-2 レセプター 422 U/ml

病理組織学的所見：表皮に液状変性を認め、真皮から皮下脂肪組織にかけて好中球やリンパ球から成る炎症性細胞浸潤を認めた。皮下脂肪組織の炎症細胞浸潤は脂肪隔壁が主体（septal panniculitis）で、脂肪隔壁の線維化も見られた。明らかな血管炎像はなかった（図1 d、e）。

骨髄所見：骨髄塗末標本で明らかな形態異常は認めなかったが、染色体検査ではGバンド法で20細胞中19細胞（図2）に、また、FISH法で100細胞中55細胞にトリソミー8（47, XY, +8）を確認した。

上下部消化管内視鏡：明らかな潰瘍病変を認めなかった。

診断：

トリソミー8を伴う骨髄異形成症候群に生じたベーチェット病様症状

臨床経過：

内科にてコルヒチン1.5mg/日の内服を開始したところ発熱、皮疹等の症状はいずれも軽快した。現在コルヒチン内服を開始して5カ月が経過するが、発熱が時折見られるものの皮疹の再燃はなく経過している。

## 考 察

自験例では繰り返す高熱と、発熱に随伴する疼痛を伴う紅斑が主訴であり、皮疹の病理組織学的所見からは結節性紅斑やSweet症候群のような好中球性皮膚症を考えたが、皮疹の分布や数がいずれの疾患にも非典型的であり診断に難渋した。

通常結節性紅斑は下腿伸側を中心に左右対称、比較的境界明瞭な浸潤を触れる紅斑が多発し、圧痛を伴う。60–70%の症例で何らかの背景疾患があり、一般的に感染症、薬剤、サルコイドーシス、炎症性腸疾患、悪性腫瘍、そしてベーチェット病が挙げられる<sup>3, 4)</sup>。悪性腫瘍としては血液系疾患の頻度が高いが、Hodgkin病や白血病が多く、MDSの報告はごく少数に限られ、頻度は非常に低いとされている<sup>5)</sup>。しかし近年トリソミー8を伴うMDSにおいては発熱や結節性紅斑を生じることがあり、その他にも口腔内・陰部アフタ性潰瘍、消化管潰瘍などベーチェット病に特徴的な症状を生じ得るとされ、トリソミー8が発症に大きく影響を与えていることが示唆されている<sup>1, 2)</sup>。

MDSでは約50–60%で染色体異常が見られるが、中でもトリソミー8、モノソミー7、5番染色体欠失は最も頻度の高い染色体異常である<sup>6, 7)</sup>。MDSの診断・リスク分類・治療選択において染色体異常の有無は非常に重要であり<sup>6)</sup>、自験例でも骨髄所見にて明らかな異型性は指摘できなかったが、MDSに特徴的なトリソミー8を認めたことで分類不能型骨髄異形成症候群（MDS-unclassified；MDS-U）と診断し得た。8番染色体上にある遺伝子にはIL-7、RANTES、c-mycなどがあり、これらの遺伝子産物は細胞の増殖、



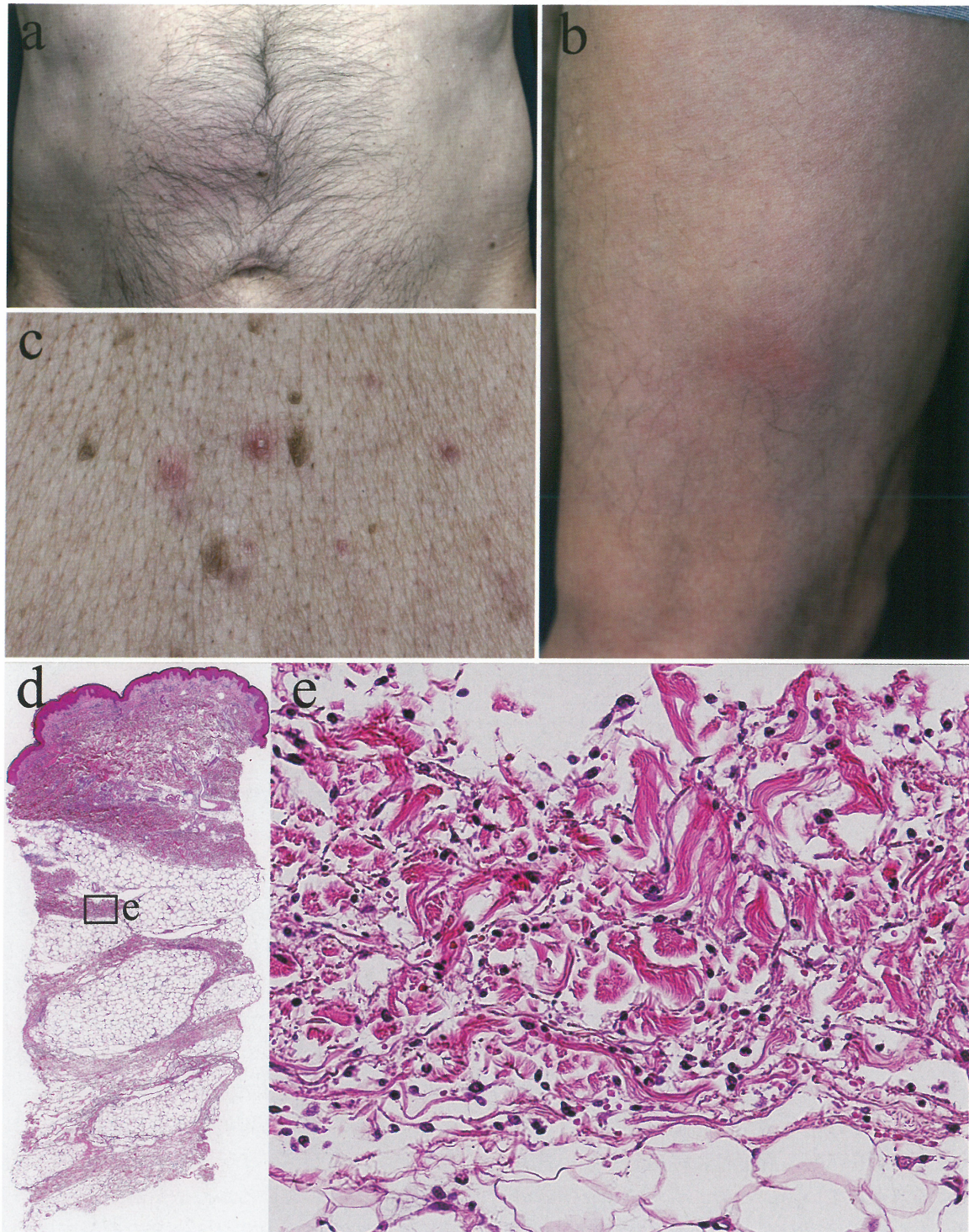


図1. 臨床・病理組織学的所見

- a. 腹部中央やや右側の径約10cm、境界不明瞭で圧痛を伴う浸潤性淡紅色局面。  
b. 右大腿外側の径7cm大の紅色局面。  
c. 背部の毛嚢炎様皮疹。  
d, e. 表皮に液状変性を認め、真皮から皮下脂肪層にかけて好中球やリンパ球から成る炎症性細胞浸潤を認めた。脂肪隔壁主体の炎症細胞浸潤 (septal panniculitis) があり、脂肪隔壁の線維化も見られた。ヘマトキシリン・エオジン染色 (a; 全体像、b; 強拡大)





図2. 染色体検査  
Gバンド法で20細胞中19細胞にトリソミー8 (47, XY, +8) を確認した。

分化やアポトーシスの誘導、炎症のコントロールにおいて重要な機能を持つことが知られている<sup>8)</sup>。Sloandら<sup>9)</sup>やYoussefら<sup>10)</sup>はトリソミー8を持つMDS患者のCD34細胞ではc-mycやCD1の発現が上昇しており、それに伴い増加したsurvivinにより抗アポトーシス効果を示す傾向があることを報告している。すなわち異常な造血幹細胞が抗アポトーシス効果を示し、腫瘍性に増殖しやすい性質を有するとされている。一方、ベーチェット病の病因も未だ解明はされていないが、従来遺伝的素因 (HLA-B51との強い相関) の他、免疫学的側面の関与も指摘されている。Hirohataら<sup>11)</sup>はT細胞の抗原刺激に対する過敏性を背景としてTh1優位のTリンパ球活性化が生じ、そこからIFN- $\gamma$ やTNF- $\alpha$ などの炎症性サイトカインが過剰に産生されることで好中球活性が上昇し、ベーチェット病発症につながる可能性を報告している。近年で

はShimizuら<sup>12)</sup>によりTh17由来のIL-12ファミリーサイトカインの関与も示唆されている。またKawakamiら<sup>13)</sup>は、一般的に単球やマクロファージ、内皮細胞で産生される造血性成長因子として知られるG-CSFがベーチェット病における好中球の抗アポトーシスに大きく関与しており、発症に強く影響している可能性が高いと推測している。トリソミー8がベーチェット病様症状の出現にどのように関与しているかは依然解明されていないが、上述のようにトリソミー8の影響で異常な骨髓造血幹細胞が腫瘍性に増え、好中球活性上昇作用の強いTリンパ球や単球に分化することで好中球関連疾患であるベーチェット病様の症状を来すと考えると大きな矛盾は無いようにも思われ、非常に興味深いところである。

Koguchiら<sup>2)</sup>は過去に報告されている類似症例31例の臨床症状を検討している。最も頻度の高い



症状は再発性アフタ性潰瘍（口腔内：87%、陰部：74%）であり、次に消化管潰瘍（71%）、皮膚症状（55%）、高熱（55%）と続く。結節性紅斑は全体の35%（皮膚症状の中の約65%）で見られ、その他に毛嚢炎様皮疹などを伴うこともある。一般的にベーチェット病で高頻度に認められる眼症状はMDSに伴うベーチェット病様症状としては頻度が低く、10%程度の症例に限られる。過去には皮疹と発熱のみという症例も報告されているが、その頻度は非常に低く、上述の通り、他に少なくとも口腔内アフタを伴っていることが多いようである。自験例では原因不明の高熱を繰り返しており、同時に結節性紅斑様の皮疹も認めているが、皮疹の数が少なく、病理組織学的にも脂肪織炎の所見が弱かったことから診断には非常に難渋していた。しかし、口腔内アフタも繰り返しているというエピソードを聴取できたことからベーチェット病様症状の可能性を疑い得た。

ベーチェット病様症状に対する治療としては、ステロイドやコルヒチン内服の報告が多いが、依然確立されたものはない。その他にサラゾスルファピリジン、シクロスポリン、アザチオプリン、インフリキシマブなどを用いた報告もある<sup>1)</sup>。自験例ではMDSが積極的治療の対象にならなかったため、ベーチェット病様症状に対する治療が中心となり、まずはコルヒチン内服（1.5mg/日）にて加療を開始し、ある程度の効果が確認された。

近年トリソミー8を伴うMDSでベーチェット病様症状を生じた症例報告が増えてきているが、その症状の程度は多彩であり、自験例のように皮疹と発熱のみを主訴に受診してきた場合、最初から同疾患を疑うことは非常に難しい。口腔内アフタを繰り返していないかどうか等の問診や血球減少等の採血異常などを手がかりに他科とも連携しつつ診断に迫る必要がある。まずはこのような疾患があることを十分に認識し、正確に診断することで症例を蓄積し、今後の発症機序等の解明につながることを期待される。

#### 参考文献

- 1) Fujimura T, Yukawa N, Nakashima R, et al: Periodic fever and erythema nodosum associated with MDS with trisomy 8: report of two cases and review of the literature. *Mod Rheumatol* 2010; 20: 413-419.
- 2) Koguchi-Yoshioka H, Inokuma D, Kanda M, et al: Behçet's disease-like symptoms associated with myelodysplastic syndrome with trisomy 8: a case report and review of the literature. *Acta Derm Venereol* 2014; 94: 355-356.
- 3) Cribier B, Caille A, Heid E, et al: Erythema nodosum and associated diseases. A study of 129 cases. *Int J Dermatol* 1998; 37: 667-672.
- 4) García-Porrúa C, González-Gay MA, Vázquez-Caruncho M, et al: Erythema nodosum: etiologic and predictive factors in a defined population. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 584-592.
- 5) Choi JH, Ahn MJ, Park YW, et al: A case of erythema nodosum and serositis associated with myelodysplastic syndrome. *Korean J Intern Med* 2005; 20: 177-179.
- 6) Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al: WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissue. Fourth Edition, IARC Press, Lyon, 2008: 88-93.
- 7) Fenaux P: Chromosome and molecular abnormalities in myelodysplastic syndromes. *Int J Hematol* 2001; 73: 429-437.
- 8) 鏑田利恵子, 鈴木文仁, 杉原毅彦, 他: 腸管 Behçet's 病に仙腸関節炎および第8トリソミーを伴う骨髓異形成症候群 (RAEB-t) を合併した一剖検例. *日本臨床免疫学会会誌* 2005; 28: 48-55.
- 9) Sloand EM, Pfannes L, Chen G, et al: CD34 cells from patients with trisomy 8 myelodysplastic syndrome (MDS) express early apoptotic markers but avoid programmed cell death by up-regulation of antiapoptotic proteins. *Blood* 2007; 109: 2399-2405.
- 10) Youssef SR, Ismail MM, Abd Al Wahed E, et al: Growth advantage of CD34+ cells in trisomy 8 high-risk myelodysplastic

syndrome despite enhanced apoptotic signals. *East Mediterr Health J* 2012; 18: 1065-1071.

- 11) Hirohata S, Kikuchi H: Behçet's disease. *Arthritis Res Ther* 2003; 5: 139-146.
- 12) Shimizu J, Kaneko F, Suzuki N: Skewed Helper T-Cell Responses to IL-12 Family Cytokines Produced by Antigen-Presenting Cells and the Genetic Background in

Behçet's Disease. *Genet Res Int* 2013; 2013: 363-859.

- 13) Kawakami T, Ohashi S, Kawa Y, et al. Elevated serum granulocyte colony-stimulating factor levels in patients with active phase of sweet syndrome and patients with active behcet disease: implication in neutrophil apoptosis dysfunction. *Arch Dermatol* 2004; 140: 570-574.



## A case of Behçet's disease-like symptoms associated with myelodysplastic syndrome with trisomy 8

Toshinari Miyauchi<sup>1)</sup>, Reine Moriuchi<sup>1)</sup>, Yohei Hamade<sup>1)</sup>, Hiroshi Kataoka<sup>2)</sup>,  
Makoto Kondo<sup>2)</sup>, Satoshi Yamamoto<sup>3)</sup>, Masaya Mukai<sup>2, 3)</sup>, Satoko Shimizu<sup>1)</sup>

1) *Department of Dermatology, Sapporo City General Hospital*

2) *Department of Rheumatology & Clinical Immunology, Sapporo City General Hospital*

3) *Department of Hematology, Sapporo City General Hospital*

### Summary

An 81-year-old man was referred to our hospital because of recurrent high fever and painful eruptions. He was previously diagnosed with Sweet's syndrome, and oral potassium iodide resulted in partial improvement of his symptoms. At his initial visit, physical examination revealed high fever, and painful erythematous plaques on the abdomen and the right thigh. Pathology of his erythema showed lymphocytic and neutrophilic infiltration in the dermis and septa of the subcutaneous fat layer. As he had mild anemia, we considered the possibility of a hematological disorder and performed bone marrow examination. Although bone marrow cells were not morphologically disordered, chromosomal analysis of bone marrow cells revealed trisomy 8 (47, XY, +8). Based on these findings, we made a diagnosis of myelodysplastic syndrome with trisomy 8 presenting Behçet's disease-like symptoms. The patient was treated with oral colchicine, which resolved the symptoms.

Approximately 50 cases of myelodysplastic syndrome with trisomy 8 have been reported which also show characteristic symptoms of Behçet's disease, such as high fever, oral and genital aphthae, erythema nodosum and intestinal ulceration. Physicians are encouraged to suspect underlying hematological malignancies when they see symptoms that suggest Behçet's disease.

Keywords : Myelodysplastic syndrome (MDS), Behçet's disease (BD), erythema nodosum