

成人Still病の一例

病歴要約番号 0000022797-000

領域 膠原病及び類縁疾患

患者の施設名 ○△■病院

患者ID 8901234567

受持時患者年齢 38歳

性別 女性

受持期間 自 2015/12/01

受持期間 至 2016/01/16

入院日 2015/11/07

退院日 2016/01/16

転 帰：

 治癒 軽快 不変 転科：手術あり 転科：手術なし 転科：手術あり（外科紹介症例） 死亡：剖検あり 死亡：剖検なし 死亡：剖検あり（剖検症例）

フォローアップ： ■外来で

 他医へ依頼 転院**確定診断名**

#1(主病名) 成人Still病（以下、AOSD）

#2(副病名1) 血球貪食症候群（以下、HPS）疑い

#3(副病名2)

#4(その他の副病名)

**【主訴】** 発熱**【既往歴】** 蕁麻疹：原因不明**【社会生活歴】** 喫煙：Ex smoker， alcohol：摂取せず， Allergy：食物，薬物明らかなものはなし。**【家族歴】** 特記事項なし**【病歴】** 2015/10/25に39℃の発熱，関節痛のため，近医を受診，インフルエンザ陰性であった。風邪薬を処方された。10/26に再度受診，再度インフルエンザを再検したが陰性。フロモックスを処方された。発熱はよくなり，10/30当院救急外来受診。採血上WBC，CRPの上昇を認めため，胸腹部CTを施行したが明らかな感染を特定できず，ジェニナックを処方され帰宅。しかしその後も発熱が遷延するため他医を受診。不明熱精査目的に当院当科紹介受診。抗菌薬への反応性に乏しい経過であり，採血上フェリチンが上昇しており，AOSDが考えられ11/7入院となる。**【主な入院時現症】** BT 38.8℃：HR 95 bpm. 意識：清明。頭頸部：眼球黄染なし，眼瞼貧血はなし，リンパ節触知せず。Chest：no rale，no murmur。腹部：平坦，軟，圧痛なし。関節：手，足に疼痛あり。指：ok。四肢：体幹に紅斑。**【主要な検査所見】** ・肝障害（AST 73 IU/L，ALT 56 IU/L，LDH 450 IU/L） ・腎機能障害なし ・高フェリチン血症（11,659 ng/mL） ・CRP上昇（15.8 mg/dL），WBC 9700/ $\mu$ L。**【プロブレムリスト】**

#1. AOSD #2. HPS疑い

**【入院後経過と考察】** #1. 入院後，AOSDやHPSを疑い，精査開始。明らかな熱源が認められず，悪性腫瘍もなく，抗菌薬反応もないことを確認した上でステロイドを導入。（経過中にマルクを施行したところ血球の貪食像を認めたが，採血上は血球の減少を認めず。反映はしていないだけで高サイトカイン血症によるものと判断）11/10からプレドニゾロン 40 mgでの加療を開始したが，経過中に発熱を認め，ステロイド不足も疑われたため11/16からプレドニゾロン 60 mgに増

量し分割投与。60 mgまで増量したが、CRPは高く、カンファレンスで相談した結果、シクロスポリンを導入することとなる。11/21からシクロスポリン 100 mg/dayでの加療を開始したが、血中濃度の上昇が思わしくなかったため、シクロスポリン 150 mg/dayに増量。血中濃度を確認しつつ調整をしたところ発熱、炎症反応の改善を認めたため、徐々にプレドニゾロンを減量。その後もプレドニゾロンを減量していき、プレドニゾロン 35 mgとシクロスポリン 150 mgで退院となった。

#2. 血球の貪食像を認めた。病態としては高サイトカイン血症によるものが疑われた。FDPの上昇、フィブリノーゲンの低下も認められ、DICの合併も疑われ、原疾患のAOSDの加療としてのステロイドの導入を急ぐことで対応とした。

**【退院時処方】** プレドニゾロン35 mg 2× (25-10-0) , シクロスポリン150 mg 2×朝夕食後, エルデカルシトール0.75 μg 1×朝。

**【総合考察】** 成人Still病は、若年性特発性関節炎の全身型（Still病）と同様の病像が成人に発症したものである。1971年、Bywatersにより一つの疾患単位として初めて記載された。高熱、多関節痛および皮疹が特徴的で、その他、肝障害やリンパ節腫脹などの臓器病変を伴う原因不明の全身炎症疾患である。重症となるとHPSを合併することがある。発症は20～40歳代の比較的若年成人に多い。これまでのところ明確な証拠や特定できる病原体は明らかにされていない。免疫学的機序が関与していると考えられているが、現在のところ、関連した自己抗体や自己反応性リンパ球は同定されていない。リウマトイド因子や抗核抗体は陰性である。本疾患の病態形成に重要な役割を演じているのは、炎症性サイトカインであると考えられている。従来から報告のある血清中のインターフェロン-γ、インターロイキン-6、TNF-α、マクロファージコロニー刺激因子、IL-8等の増加に加え、最近では特にIL-18は産生の著名な亢進が注目されている。IL-18は活性化マクロファージによって産生され、他の炎症サイトカインを誘導することからAOSDの病態形成に最も中心的な役割をなすサイトカインであると考えられている。また、本疾患の血清中に著増するフェリチンの産生細胞もマクロファージや組織球である。これらのことから、本疾患の特徴的な症状や病態形成に主役を演ずるのは活性化マクロファージ、およびそれにより産生されるサイトカインであると考えられる。治療としては軽症例ではNSAIDsのみで軽快することもあるが、通常ステロイド投与が必要となることが多く、ステロイドの減量が困難な場合、ステロイド抵抗性の場合には免疫抑制剤が考慮される。本症例にはシクロスポリンを使った。妊娠希望であったが、シクロスポリン導入の際には妊娠が困難となる旨（奇形児の発生リスク上昇）を説明し、泣く泣くではあるが同意を得られた。

専攻医 所属施設名：○△■病院

専攻医： 内科 太郎

担当指導医： 日内 花子

成人Still病の一例

病歴要約番号 0000022798-000

領域 膠原病及び類縁疾患

患者の施設名 ○△■病院

患者ID	8901234567	受持時患者年齢	38歳	性別	女性
受持期間 自	2015/12/01	受持期間 至	2016/01/16		
入院日	2015/11/07	退院日	2016/01/16		
転 帰：	<input type="checkbox"/> 治癒	<input checked="" type="checkbox"/> 軽快	<input type="checkbox"/> 不変		
	<input type="checkbox"/> 転科：手術あり	<input type="checkbox"/> 転科：手術なし	<input type="checkbox"/> 転科：手術あり（外科紹介症例）		
	<input type="checkbox"/> 死亡：剖検あり	<input type="checkbox"/> 死亡：剖検なし	<input type="checkbox"/> 死亡：剖検あり（剖検症例）		
フォローアップ：	<input checked="" type="checkbox"/> 外来で	<input type="checkbox"/> 他医へ依頼	<input type="checkbox"/> 転院		

**確定診断名**

- #1(主病名) 成人Still病  
 #2(副病名1) 血球貪食症候群  
 #3(副病名2)  
 #4(その他の副病名)

**【主訴】** 発熱**【既往歴】****【社会生活歴】** 喫煙：10本/日×16年（20歳～36歳），飲酒：摂取しない。**【家族歴】**

**【病歴】** 2015年10月25日に39℃台の発熱，全身の関節痛のため近医を受診した。インフルエンザ検査を受けたが陰性であった。風邪薬（詳細不明）を処方されたが，発熱は軽快しなかった。10月26日に再び近医を受診した。再度インフルエンザ検査を受けたが陰性であった。セフカペンピボキシル塩酸塩を処方された。その後も発熱が続いたため，10月30日に当院救急外来を受診した。血液検査にて感染症が疑われ胸・腹部CT検査を受けた。感染症と診断されなかったが，メシル酸ガレノキサシン水溶物を処方され，経過をみるようにと説明された。しかし発熱は持続した。他医に当院当科への受診を勧められ，11月7日当院当科へ入院となった。

**【主な入院時現症】** 身長 160 cm，体重 50 kg。体温 38.8℃。脈拍 95/分，整。血圧 134/82 mmHg。頭頸部：リンパ節腫脹を認める。胸部：聴診上，肺野ではラ音を聴取せず，心音に異常はない。腹部：平坦，軟で，肝・脾は触知しない。四肢：右手関節，両膝関節，両足関節に圧痛と腫脹を認める。皮膚：四肢，体幹に広がる癒合性のある紅斑を認める。神経学所見：異常はない。

**【主要な検査所見】** 尿所見：タンパク（-），潜血（-）。血液所見：赤血球 472万/ $\mu$ L，Hb 13.0 g/dL，Ht 37.5%，白血球 9,700/ $\mu$ L（NE 91.7%，LY 5.4%，MONO 2.4%，EOS 0.5%），血小板 8.9万/ $\mu$ L，PT 82%，APTT 33秒，血漿フィブリノゲン 456 mg/dL，血清FDP 15  $\mu$ g/mL。血液生化学所見：TP 6.8 g/dL，Alb 3.2 g/dL，フェリチン 11,659 ng/mL，AST 73 IU/L，ALT 56 IU/L，LD 450 IU/L，BUN 18 mg/dL，Cr 0.68 mg/dL。免疫血清学所見：CRP 15.8 mg/dL，リウマトイド因子陰性，MPO-ANCA < 1.0 E・U，PR3-ANCA < 1.0 E・U，抗核抗体陰性。骨髓病理：マクロファージの増生，血球貪食像を認める。胸部X線写真：肺野に異常影はない。心拡大はない。肋骨横隔膜角は鋭。心電図：異常所見はない。胸・腹部CT：腋窩，縦隔，肺内リンパ節の腫大を認める。肝・脾腫を認める。

---

## 【プロブレムリスト】

#1. 成人Still病 #2. 血球貪食症候群

---

**【入院後経過と考察】** #1. 山口の分類基準のうち、大項目3つ（発熱、関節痛、定型的な皮疹）、小項目2つ（肝機能障害、リウマトイド因子陰性と抗核抗体陰性）と5項目を満たした。フェリチンも11,659 ng/mLと著増していた。白血球増加は認めなかったが、血球貪食症候群の影響で、みかけ上、正常値になっていると判断した。除外項目の①感染症、②悪性腫瘍、③膠原病に関しては、①画像検査において細菌感染を疑わせる所見は得られず、血液培養も陰性、抗菌薬も無効であったことから細菌感染は否定的であった。真菌感染に関しては画像所見の異常は認められず、 $\beta$ -D-グルカンも陰性であることから否定的であった。ウイルス感染に関しては、血球貪食症候群を伴っていることからウイルス関連血球貪食症候群も鑑別に挙げ、各種ウイルス抗体価を検討したが、いずれも陰性あるいは既感染パターンであった。②悪性腫瘍は、CTで腫瘍を疑う所見は認めなかった。上部・下部消化管内視鏡においても異常所見はなかった。③膠原病は、血管炎とSLEを中心に鑑別をした。血管炎に関しては、ANCAが陰性で、血管炎を疑わせる臓器病変も認めないことからANCA関連血管炎は否定的であった。大動脈炎を疑わせるような画像所見の異常も認めなかった。SLEは抗核抗体陰性であり、分類基準も満たさなかった。以上より成人Still病と診断した。#2. 自己免疫関連血球貪食症候群の診断基準である熊倉の診断基準において、血球減少（血小板 8.9万/ $\mu$ L、白血球は入院後9,700/ $\mu$ Lから3,700/ $\mu$ Lへ低下）、骨髓検査にて血球貪食像を認め、成人Still病は活動期であり、基本項目を満たした。11月10日よりプレドニゾロン〈PSL〉40 mg/dayを開始したが、CRP 11.0 mg/dLと高値が続いたため、11月16日よりPSL 60 mg/dayに増量した。しかし、CRPの高値は続き、11月21日の検査においてフェリチンの増加（33,696 ng/mL）も続いた。また、フィブリノゲンの低下（150 mg/dL）、FDPの増加（30  $\mu$ g/mL）も認め、DIC傾向と判断をした。成人Still病のコントロール不良を考え、同日シクロスポリン〈CyA〉100 mg/dayを開始した。その後、150 mg/dayまで増量し、血中濃度を120～140 ng/mLで維持した。これにより炎症反応、DIC傾向は改善した。PSL 35 mgまで減量し、再燃がないことを確認し退院となった。

**【退院時処方】** プレドニゾロン 35 mg 2×（25-10-0）、シクロスポリン 150 mg 2×朝夕食後、エルデカルシトール0.75  $\mu$ g 1×朝

**【総合考察】** 成人Still病は重症化し、血球貪食症候群やDICを合併することがある。ステロイド大量療法に抵抗する場合、CyA療法（Mitamura M. Mod Rheumatol 2009;19:57）やシクロホスファミド療法を実施する。本症例はCyA療法が奏効した。本症例は妊娠希望であったがCyA療法を行った。CyAは添付文書では妊娠時禁忌となっている。今回の病態を改善できる薬で、妊娠時にも安全に使える他の薬は無いことを説明し、同意を得られた。ただCyAは妊娠中でも使用継続が不可欠である臓器移植後の患者での妊娠・出産の報告は多く、比較的安全であるという意見もある（Bar Oz B. Transplantation 2001;71:1051）。日本産科婦人科学会の診療ガイドラインにおいても、CyAは特定の状況下では妊娠中であっても投与が必須かもしくは推奨されるとされている。今後CyAを中止できるかは現時点では不明であるが、しばらく治療をしてみて、妊娠を望むなら、その時点でもう一度主治医と相談するようにと説明をした。

専攻医 所属施設名：○△■病院

---

専攻医： 内科 太郎

担当指導医： 日内 花子

---