

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

旭川厚生病院医誌 (2007.06) 17巻1号:17～22.

成人Still病の1例
—当院皮膚科の他の5症例を含めて—

橋本喜夫, 井川哲子, 坂井博之

成人Still病の1例 —当院皮膚科の他の5症例を含めて—

橋本喜夫¹⁾ 井川哲子¹⁾ 坂井博之²⁾

要 旨

28歳、女性。初診の3週間前から体幹、四肢に痒みのある紅斑と、発熱が出現。その後、関節痛、咽頭痛、軽度筋肉痛も出現した。白血球増多、血沈亢進、フェリチン上昇を認め、リウマチ因子陰性、ANA320倍陽性以外は膠原病特異抗体は陰性。皮疹と経過、全身症状、検査所見から成人Still病と診断した。プレドニゾン40mg/日投与開始後、皮疹および全身症状は消失し、検査所見も改善した。その後、外来でPSL13mg/日に減量した時点で、発熱、皮疹が再燃。再度入院し、PSL20mg/日に増量し、メソトレキサート併用で軽快し、現在外来で治療継続中である。当院皮膚科で過去に経験した成人Still病5例も合わせて臨床的に検討した。

緒 言

成人Still病は原因不明の発熱、それに伴う定型的皮疹と関節炎、肝脾腫、咽頭痛、リンパ節腫脹などを主症状とする疾患である。治療の主体はプレドニゾン(PSL)20~40mg/日程度の内服が主体であるが、病態に応じてパルス療法、免疫抑制剤が併用されることがある。今回、われわれはステロイド減量に際して症状が再燃し、メソトレキサート(リウマトレックス)併用を必要とした成人Still病の1例を経験したので、当院皮膚科で1999年から2006年の8年間に経験した5例も合わせて臨床的に考察した。

症 例 報 告

患者：28歳、女性。

初診：2006年9月1日。

主訴：発熱を伴った全身の皮疹。

家族歴：特記すべきことはない。

既往歴：2005年11月に発熱を伴った皮疹で当科に入院。安静のみで軽快。サワシリンによる薬疹と診断される。

現病歴：2006年8月下旬から38~39度台の発熱と同時に、体幹、四肢に軽度痒みのある紅斑が出現した。皮疹は主に発熱とともに増強し、解熱時はおさまっている。同時に筋肉痛、咽頭痛と、関節痛(おもに上肢)が強まり、9月4日当科に入院した。

現症(今回入院時)：顔面、体幹、四肢に1cm大までの淡紅色の紅斑が散在し、その他発熱時に紅斑の増強と、掻破に一致したscratch dermatitis様紅斑も混在した(図1、図2)。眼球結膜、口腔粘膜は特に異常

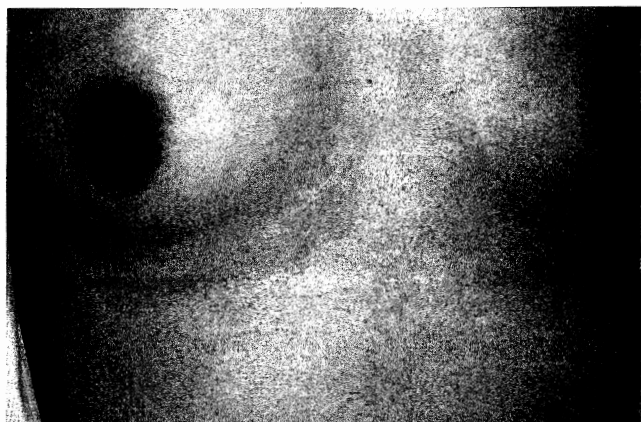


図1：体幹とくに下着に擦れる部位に一致して、線状の淡紅色~紅色の紅斑と、その周囲に1cm以下の定型的紅斑が散在して見られる。

1) 旭川厚生病院 皮膚科 〒078-8211 旭川市1条通24丁目

2) 市立旭川病院 皮膚科

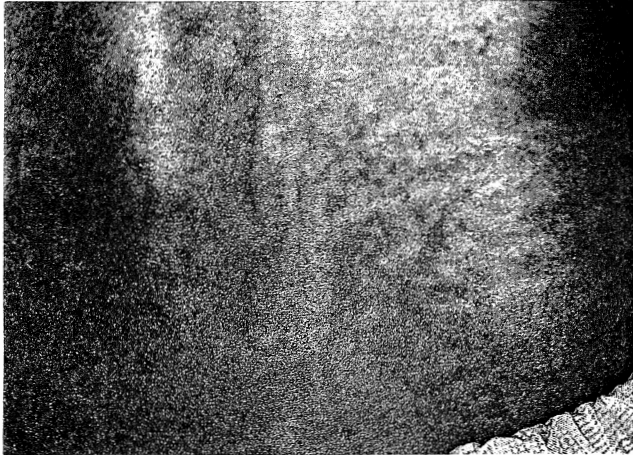


図2：背部では掻破に一致して，scratch dermatitis様の線状，淡紅色の紅斑が認められる。

所見がない。咽頭粘膜には発赤がみられた。関節の変形はないが，両手関節の痛みがあった。触診上，表在リンパ節の腫脹，肝脾腫もない。

臨床検査所見（一回目入院時）WBC8,700（neutro

91.0%）と好中球が増加し，CRP15.49mg/dl（0～0.5），赤沈105mm/hおよび135mm／2hと高度の炎症反応を有する。肝機能は正常で，フェリチン813.8ng/ml（10～200）と高フェリチン血症を呈した。抗核抗体X320であるが，SLEの特異抗体はすべて陰性。リウマチ因子も陰性で，わずかに抗ssA抗体のみ陽性であった。しかし，乾燥症状その他，シェーグレン症候群の臨床症状は示さない。また各種ウイルス抗体価（麻疹，水痘，ヘルペス，EBVなど）も陰性であった。また可溶性IL-2レセプター1054U/ml（220～530）と上昇し，血中IL-614.6（pg/ml）（<4）も上昇を認めた。入院時の血中TNF-αは5以下（pg/ml）（<5）で正常であった。

経過：臨床経過は図3に示す。画像診断を含めて全身精査で軽度の脾腫を認めた以外は異常なく，血液検査上，特異的な膠原病を示唆する所見もない。感染症を否定するため連日IPM（チエナム）の点滴をしてもス

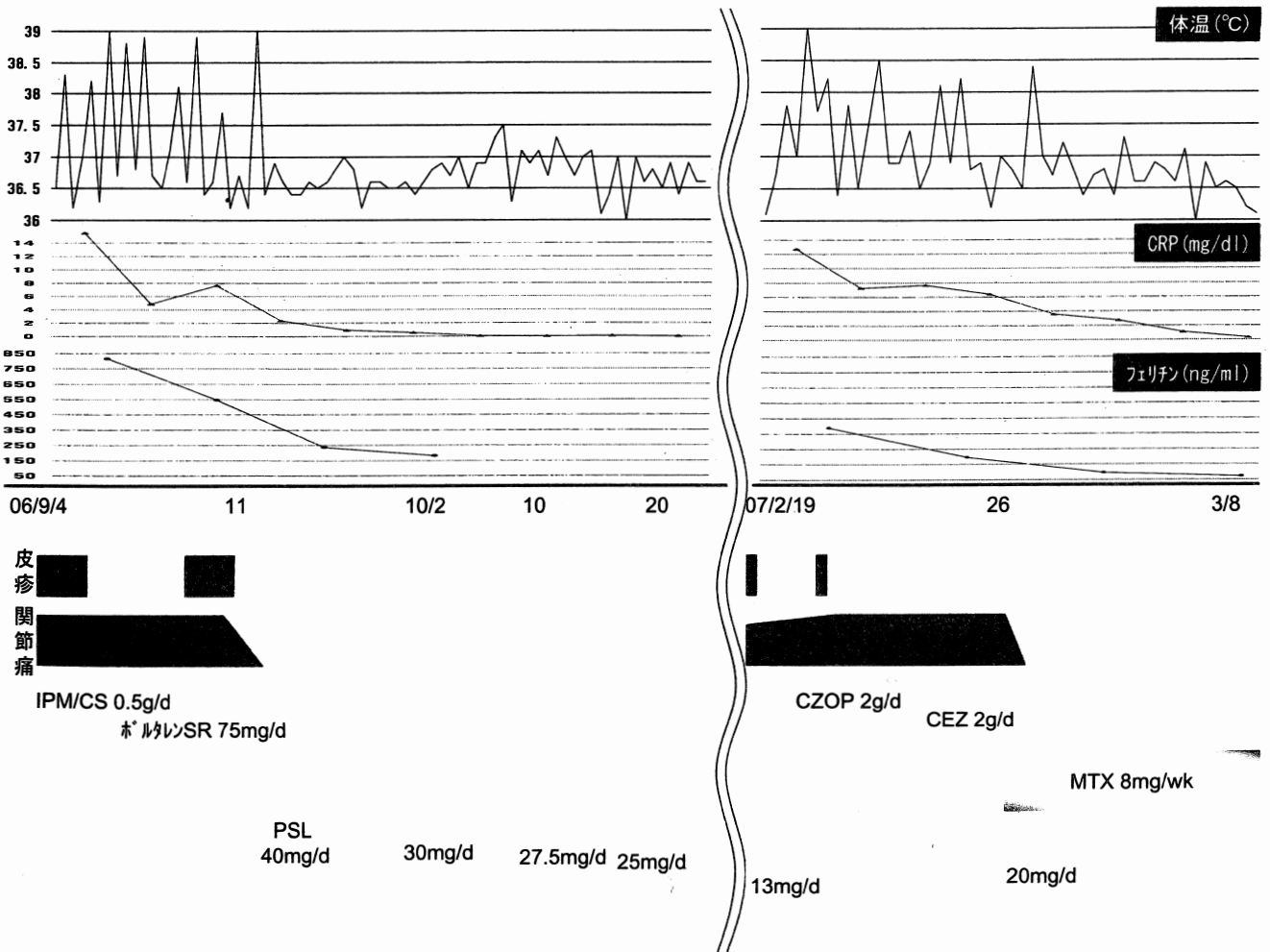


図3：自験例の経過図（表1の症例6）

表1 当院皮膚科における成人Still病のまとめ

症例番号	年齢, 性	皮疹の特徴	合併症	血清フェリチン上昇	抗核抗体	入院時白血球数	治療内容	経過
1	51, F	蕁麻疹様紅斑	肝機能障害	+	陰性	15,100	PSL20mg/日～ パルス療法+	再燃なし
2	18, F	蕁麻疹様紅斑	特になし	+	陰性	11,200	PSL50mg/日+ MTX	再燃2回
3	51, F	蜂窩織炎様	DIC併発	未施行	陰性	7,100	パルス療法+ PSL50mg/日	再燃なし
4	33, F	定型的紅斑+ 蕁麻疹様紅斑	特になし	+	陰性	10,400	PSL40mg/日～	再燃なし
5	30, F	定型的紅斑+ scratch dermatitis様	肝機能障害	+	陰性	6,400	PSL50mg/日～	再燃なし
6	28, F	定型的紅斑+ scratch dermatitis様	薬疹	+	陽性	8,700	PSL40mg/日～+ MTX	再燃1回

パイク状の発熱に変化なく、総合的に成人Still病と診断した。はじめに非ステロイド消炎剤（ロルカム）内服したが、効果なく、9月13日からPSL40mg/日で内服開始した。発熱、皮疹は翌日から消退し、その後PSL30mg/日に減量し、微熱がみられたが、補中益気湯の併用で軽快した。その後、PSLを2.5mg/週の割合で減量し、22.5mg/日で退院した。退院時の血中IL-6は正常値であった。その後、順調に漸減し、PSL13mg/日に減量して2週間後に、発熱、皮疹、関節痛が再燃して、2007年2月19日当科へ再入院した。再入院時、フェリチン上昇（388.9ng/ml）、CRP上昇（12.71mg/dl）、WBC13100（neutro96%）で、前回の入院時と同様にCZOP（ファーストシン）点滴で発熱の推移を観察したが、効果なく、2月22日からPSL20mg/日に増量し、2月27日からMTX（リウマトレックス）8mg/週を併用した。なお再入院時のIL-6は54.8pg/ml（<4）と前回入院時より上昇し、TNF-αも12pg/ml（<5）と上昇がみられた。PSLの増量とMTXの併用で、臨床的に発熱、関節痛、皮疹はみられなくなり、前記のIL-6、TNF-αも正常値に戻り、2007年4月現在、外来で経過観察中である。

当院皮膚科の成人Still病6例のまとめ

表1に6例の臨床像をまとめた。平均年齢は35.0歳で、全例女性にみられた。皮疹の特徴は自験例を含めて定型疹を認めたのが3例（50%）、非定型疹のみ認めたものが3例（50%）であった。注目すべきなのが、自験例を含めてサーモンピンクの定型的皮疹がみられた症例でも詳細に観察すると、どこかに非定型疹

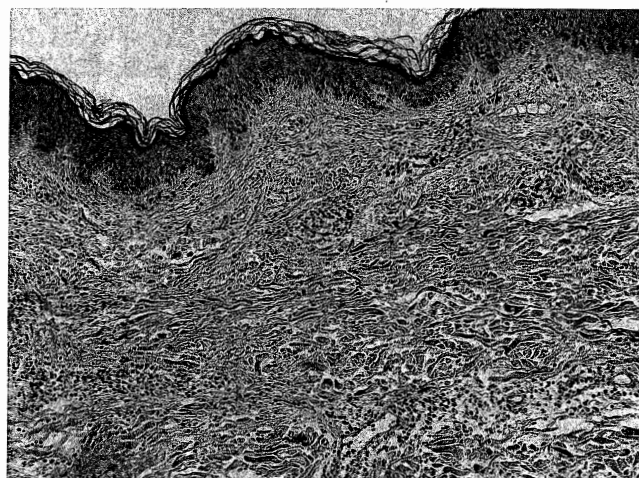


図4：症例5の皮疹の病理組織像

表皮に著変なく、真皮上層から中層に浮腫、毛細血管拡張を認め、血管周囲にリンパ球および好中球の浸潤がみられる。

が混在することである。当院の症例でもscratch dermatitis様皮疹や、蕁麻疹様紅斑といった非定型疹が3例（50%）に混在した。また症例4では蜂窩織炎様皮疹というまれな非定型疹も認められた。定型的皮疹を示さず非定型疹のみ認めたものは重篤な合併症が多いという報告¹⁾もあり、当院の結果でも症例2では再燃が2度みられて、ステロイドパルスを要した。また症例4ではDICを併発したりしている。高フェリチン血症は検査を行った症例では全例認められており、検査所見としては重要である。最近、本症の病態には高サイトカイン血症が重要視されており、特にIL-6、IL-18は病勢と相関すると言われている。自験例（症例6）でも、IL-6、TNF-αが病勢と相関することが確認された。皮疹の病理組織検査は症例1、2、5で施

行したが、いずれも特異的な所見はなく、真皮上層の浮腫、血管周囲性のリンパ球、好中球の浸潤をみる。図4に症例5の皮疹の病理組織像を示す。

考 案

成人Still病は、小児の原因不明の慢性関節炎である若年性関節リウマチの全身発症型であるStill病が成人に発症したものと定義されている²⁾。39℃台の弛張熱とともに出現し、解熱とともに消退する紅色から紅桃色のリウマトイド疹、多関節痛を主症状とする。検査所見では1)好中球増多を伴う白血球増多、2)赤沈亢進、血清CRP上昇などの急性炎症反応、3)高フェリチン血症、4)肝機能異常、5)抗核抗体、リウマトイド因子は陰性、の5項目を示す。自験例では診断基準(表2)の大項目のうちの発熱、関節痛、定型的皮疹の3項目、小項目のうちの咽頭痛、脾腫、リウマトイド因子陰性の3項目を満たし、感染症、悪性リンパ腫、膠原病が除外され、本症と診断した。自験例の診断の問題点は抗核抗体が陽性であり、抗ssA抗体が陽性であることである。過去にも抗核抗体陽性の本症が報告³⁾されているが、自験例では今後、特異的な膠原病への移行も留意しなければならない。さて定型的皮疹と非定型的皮疹の区別であるが、実は意外に難しい。定型的皮疹は1992年の厚生省研究班によると、散在する隆起のない、あるいはわずかに隆起した径数mmの紅色～赤桃色の紅斑で、発熱時に出現し、解熱

時に消退するもので、痒みは一般になく、ケブネル現象陽性であるとされる。これに対していままで報告⁵⁾のある非定型疹を表3に示すが、掻破性湿疹様(scratch dermatitis)などはケブネル現象によるものと考えられ、これだけでも定型疹と非定型疹の区別は困難である。従って本症の診断には定型疹に加えて多彩な皮膚症状を呈することを十分に念頭に置くことが重要である。

本症に特徴的な検査所見として血清フェリチンの著増があり、正常上限の5～10倍に達することがある。非特異的な炎症所見であるが、成人Still病以外でフェリチンが2000ng/ml以上になることはまれである⁶⁾。近年、本症で増加しているフェリチンは質的に異なっており、糖鎖フェリチンの割合が通常より低下していることが報告⁷⁾された。今後、より特異的なフェリチン所見として重要な可能性があり、これを含めた診断基準も提唱されているが、まだ検討を要するという意見もある。

また本症患者には高サイトカイン血症を示す例がしばしばあり、血清中のIFN- γ 、IL-6、IL-18、TNF- α の上昇が報告⁸⁾されている。自験例(症例6)でもIL-6、TNF- α の増加が確認された。血清フェリチンの著増とこれらサイトカイン上昇を考え合わせると、本症ではマクロファージの活性化がその病態に重要な役割を果たしていると推定される。当科で経験した症例では重篤な合併症としてDIC(症例3)が認められたが、最近本症の他の重篤な合併症として急性呼吸促進症候群、胸膜炎などを含む肺病変、漿膜炎、心外膜炎などの心病変、無菌性髄膜炎などの神経病変などがある。DICや著明な肝障害、フェリチン異常高値、汎

表2 成人Still病の診断基準

大項目
1. 発熱(39℃以上、1週間以上持続)
2. 関節症状(2週間以上持続)
3. 定型的皮疹
4. 白血球増加(10000/ μ 以上、好中球80%以上)
小項目
1. 咽頭痛
2. リンパ節腫脹または脾腫
3. 肝機能異常
4. リウマトイド因子陰性および抗核抗体陰性
診断:大項目2項目以上を含み、合計5項目以上で成人Still病と判断する。
参考項目:血清フェリチン著増(正常上限の5倍以上)は診断の参考所見とする。
除外項目
I. 感染症
II. 悪性腫瘍(とくに悪性リンパ腫)
III. 膠原病(とくに結節性多発動脈炎、悪性関節リウマチ)

自験例(症例6)で認められたものは下線で示す。

表3 成人Still病の非定型疹の報告例

持続性の丘疹、紅斑
色素沈着を残す紅斑
線状、帯状の紅斑
持続性のほぼ全身におよぶ紅斑
慢性遊走性紅斑
掻破性湿疹様(scratch dermatitis)様
色素性湿疹様
湿疹様
蕁麻疹
血管浮腫
手足の小水疱、膿疱
びまん性皮膚ムチン沈着症
アミロイド苔癬様丘疹
上眼瞼の浮腫(ヘリオトロープ様)
ゴットロン様皮疹

血球減少，血球貪食などの多彩な症状を呈する重症例に対し，マクロファージ活性化症候群という概念が提唱されている⁹⁾。

本症は一過性の経過で終わることもあるが，約半数で再燃をみるとされる。われわれの6例でも2例に再燃をみている。Pouchot⁹⁾は本症の経過を1回のみで症状が治まり再燃をみないタイプ，再燃を繰り返すが，1年以内に治まるタイプ，1年以上にわたって再燃を繰り返すタイプに分類した。われわれの症例2と6は再燃を繰り返すタイプであると考えている。

近年，成人Still病では血球貪食症候群（HPS）を合併する症例報告¹⁰⁾が散見される。HPSは1979年にRis-dall¹¹⁾により提唱された疾患で，持続する高熱，汎血球減少，肝脾腫，高フェリチン血症，DICなどを呈し，骨髄での血球貪食像を伴う成熟組織球の増加を特徴とする。自己免疫関連のHPSとしては報告が多いのはSLEと成人Still病である。この発症機序としてはSLEでは血球に対する自己抗体や免疫複合体を介するものであり，成人Still病ではサイトカインを介するといわれる。自験例（症例6）では可溶性IL-2レセプターの高値，IL-6，TNF- α の高値を示しており，さらに抗核抗体陽性例であることを考慮すると，今後は膠原病の併発，DICやHPSの合併に留意した慎重な経過観察が必要と考えている。

文 献

- 1) Suzuki K, Aoki M, Takezaki S, et al : Persistent plaques and linear pigmentation in Adult-onset Still's disease. *Dermatology* 202 : 333-335, 2001.
- 2) Bywaters EGL : Still's disease in the adult. *Ann Rheum Dis* 30 : 121-133, 1971.
- 3) Ohta A, Yamaguchi M, Tsunematsu T et al : Adult Still's disease : a multicenter survey of Japanese patients. *J Rheumatol* 17 : 1058-1063, 1990.
- 4) Awad J, Farah R, Horn I : Adult Still's disease despite the presence of positive antinuclear antibodies. *Eur J Intern Med* 18 : 155-157, 2007.
- 5) 永井弥生 : 成人Still病を見逃さない，98-99, WHAT'S NEW in 皮膚科学（宮地良樹編），メジカルビュー社，東京，2006.
- 6) 吉田正 : 病態解明の進歩7，成人発症Still病，*日内会誌* 88 : 1929-1936, 1999.
- 7) Fautrel B, Zing E, Golmard JL et al : Proposal for a new set of classification criteria for adult-onset Still disease. *Medicine* 81 : 194-200, 2002.
- 8) Hoshino T, Ohta A, Yang D et al : Elevated serum IL-6, IFN- γ and TNF- α levels in patients with adult Still's disease. *J Rheumatol* 25 : 396-398, 1998.
- 9) Pouchot JP, Sampalis JS, Beudet F et al : Adult Still's disease : Manifestations, disease course, and outcome in 62 patients. *Medicine* 70 : 118-136, 1991.
- 10) 神田憲子，石黒直子，マロトマリアイタニ，ほか : 血球貪食症候群を併発した成人Still病の1例，*臨床皮膚* 60 : 36-39, 2006.
- 11) Risdall RJ, Mckenna RW, Nesbit ME et al : Virus-associated hemophagocytic syndrome : a benign histiocytic proliferation distinct from malignant histiocytosis. *Cancer* 44 : 993-1002, 1979.

A case of adult Still's disease
—A review of 6 cases with adult Still's disease
in Asahikawa Kosei Hospital during the past 8 years.—

Yoshio HASHIMOTO¹⁾, Satomi IGAWA¹⁾, Hiroyuki SAKAI²⁾

1) Dept. of Dermatology, Asahikawa Kosei Hospital, 1-24, Asahikawa, 078-8211, Japan

2) Dept. of Dermatology, Asahikawa Municipal Hospital

A case of adult Still's disease is reported. A 28-year-old Japanese woman complaining of recurrent arthralgia and erythema along with high fever was admitted to our hospital.

The main laboratory findings included leukocytosis, elevated serum ferritin, and negative rheumatoid factor. The

serum interleukin (IL) 6 level and TNF- α level were significantly elevated. After treatment with prednisolone, her symptoms dramatically improved. We also performed a review of 6 cases with adult Still's disease in Asahikawa Kosei Hospital during 1999-2006.