Antistreptolysin O (ASO) および
antistreptokinase (ASK) 高値を呈した
成人発症 Still 病の 1 例

長 岡 章 平・千 場 純

Jpn. J. Clin. Immun., 13 (2) : 170~175, 1990.

**A case report of adult onset Still's disease with elevated
antistreptolysin O (ASO) and antistreptokinase (ASK) titers**

Shohei Nagaoka and Jun Chiba

*Department of Internal Medicine,
Yokosuka National Hospital*

【Summary】

A case of adult onset Still's disease (AOSD) with the elevation of antistreptolysin O (ASO) and antistreptokinase (ASK) titers is presented.

A 38-year-old female admitted to the Yokosuka National Hospital because of high grade fever (39.6°C), skin eruption, myalgia and arthralgia in November, 1988.

On physical examination, body temperature was 38.4°C. Bilateral knee joints were slightly swollen but not deformed. Cervical lymphadenopathy and salmon-pink coloured rash were seen. Laboratory data showed leukocytosis (14,300/mm³), anemia, thrombocytosis, elevated erythrocyte sedimentation rate (135mm/h.), positive C-reactive protein (10.3mg/dl) and mild liver function abnormalities. Serological test for rheumatoid factor and antinuclear antibody were not demonstrated. However, highly elevated ASO and ASK titers were noted. Multiple blood, urine, and oropharyngeal cultures were negative.

AOSD was diagnosed by these clinical and laboratory findings.

Low dose methylprednisolone was effective for her clinical signs and laboratory features. ASO and ASK titers were gradually decreased.

It was suggested that systemic response for streptococcal infection might be likely to be implicated in the pathogenesis of this case.

Key words : adult onset Still's disease,
antistreptokinase,
antistreptolysin O,
streptococcal infection

【概 要】

AOSDの病因は、現在のところ不明である。今回、AOSDの経過中に、ASOおよびASKの高値を認め、AOSDの病態との関連性が臨床的に示唆されたので報告する。症例は38歳、女性。弛張熱、関節炎、筋肉痛、赤桃色の紅斑、白血球増多、血沈亢進、CRP強陽性、高ガンマグロブリン血症、正球性正色素性貧血、肝機能障害、抗核抗体陰性、リウマチ因子陰性などよりAOSDと診断した。入院時、ASO 1,280 Todd unit、ASK 20,480倍であった。上記AOSDの諸症状はステロイド治療により、すみやかに改善した。ASOおよびASK値は、これより遅れて8ヵ月経過して正常に復した。溶連菌感染の直接的証明は得られなかったが、AOSDの経過中に、ASOおよびASK値の上昇を認めた症例はまれであると考え報告した。

I. はじめに

成人発症 Still 病 (adult onset Still's disease, 以下 AOSD) の病因は現在のところ不明のままである。

今回われわれは、AOSD の 38 歳、女性の症例において、その臨床経過中に antistreptolysin O (以下 ASO) および antistreptokinase (以下 ASK) 値の著明な上昇を認めたので若干の考察を加え報告する。

II. 症 例

患 者：38 歳、女性、主婦。

主 訴：多関節痛、筋肉痛、皮疹および発熱。

家族歴および既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：昭和 63 年 9 月中旬より両側大腿部に淡い

ピンク色の皮疹が出現。10 月 13 日より両側肩、肘関節痛とともに上腕、前腕の筋肉痛も出現。10 月 15 日より両膝、足関節痛出現し、39.8℃の発熱とともに皮疹も体幹部に出現したため某総合病院整形外科受診。消炎鎮痛剤 (ibuprofen, indomethacin) と抗生物質 (ampicillin・cloxacillin, ceftiofur pivoxil) の投与を受けるも軽快せず、11 月 21 日他院を紹介される。同院にて 40.5℃の発熱、白血球増多 (21,600/mm³)、CRP 6+、RA テスト陰性、両膝関節腫脹を認め、11 月 30 日当院内科紹介され、12 月 5 日入院となった。

入院時現症：身長 153 cm、体重 46.5 kg、意識清明、体温 38.4℃、血圧 96/50 mmHg、脈拍 90/分、整、結膜に黄疸、貧血なし。両側頸部に最大 8 mm 径

図 1 前胸部の赤桃色の紅斑

表 1 入院時検査成績

末梢血液		BUN	10.1 mg/dl
RBC	$355 \times 10^4 / \text{mm}^2$	Cr	0.8 mg/dl
Hb	9.4 g/dl	UA	3.5 mg/dl
Ht	31.2 %	Na	135 mEq/l
WBC	$14,300 / \text{mm}^3$	K	4.5 mEq/l
stab	3 %	Cl	102 mEq/l
seg	67 %	血清免疫	
eosino	2 %	CRP	10.3 mg/dl
mono	6 %	ASO	1,280 Todd unit
lymph	22 %	ASK	20,480 倍
Plate	$60.2 \times 10^4 / \text{mm}^3$	寒冷凝集	8 倍
血沈	135 mm/h	IgG	2,690 mg/dl
血液生化学	IgA	238	mg/dl
TP	7.5 g/dl	IgM	178 mg/dl
alb	45.7 %	IgE	330 IU/ml
α_1	5.4 %	C ₃	96 mg/dl
α_2	12.9 %	C ₄	30 mg/dl
β	8.1 %	抗核抗体	(-)
γ	27.9 %	抗 DNA 抗体	4.0 U/ml
GOT	29 IU/l	抗 Sm 抗体	(-)
GPT	61 IU/l	抗 RNP 抗体	(-)
LDH	298 IU/l	RA テスト	(-)
Alp	354 IU/l	RAHA	(-)
γ -GTP	162 IU/l	LE テスト	(-)
LAP	99 IU/l	抗 SS-A 抗体	(-)
AMY	93 IU/l	抗 SS-B 抗体	(-)
T-BiL	0.49 mg/dl	直接 Coombs テスト	(-)
D-Bil	0.15 mg/l	間接 Coombs テスト	(-)
T-ChO	130 mg/l	CD 3	66.2 %
TG	60 mg/l	CD 4	42.7 %
		CD 8	26.8 %
		HLA-DR	6.4 %
		血中免疫複合体	(-)
		尿検査	
		異常なし	

のリンパ節数個触知。扁桃腫大はないが、咽頭の軽度発赤あり。頸部、前胸部、腹部、上腕、大腿に図 1 に示すごとく淡いピンク色の掻痒感を伴わない皮疹あり。心拡大なく呼吸音正常肺泡音。両肩、肘関節は疼痛にて運動制限あり。両膝関節は軽度腫脹し圧痛あり。発赤はなし。腹部は平坦、軟、肝脾腫なし。神経学的に異常所見を認めず。

入院時検査成績 (表 1) : 末梢血では白血球数の増加、正球性正色素性貧血、血小板数の増加、赤沈値高度亢進を認め、生化学では α_2 および γ グロブリン分画の上昇、軽度肝機能障害、血清では CRP および IgG の高値を認めた。RA テストなどの自己抗体検査

は陰性であったが、ASO および ASK 値の上昇を認めた。胸部レントゲン検査、心電図、心音図および心エコー図では異常を認めなかった。胸骨骨髓穿刺にて有核細胞数は $422,000 / \text{mm}^3$ であり、正常骨髓像であった。咽頭、尿、血液培養はいずれも陰性であり、コクサッキー、ムンプス、EB などのウイルス抗体価の有意の上昇も認めなかった。また両手、膝、肘関節 X 線像も異常はなく、さらに上下部消化管造影、腹部エコーおよびガリウムシンチスキャンにても異常所見はなかった。

入院後経過 (図 2) : 6 週間以上続く evening spiking fever、関節炎、赤桃色の紅斑、筋肉痛などの臨

図2 臨床経過

床症状に加え、白血球増多、血沈亢進、CRP強陽性、高ガンマグロブリン血症、貧血、肝機能異常、抗核抗体陰性、リウマチ因子陰性などの検査成績よりAOSDと診断した。

しかしながらASOおよびASK値が高値であることから、溶連菌感染症、リウマチ熱が鑑別すべき疾患であるが、頻回の各種細菌培養陰性であり、心電図、心音図および心エコー図より心炎の存在はなく、さらにpiperacillinあるいはimipenem/cilastatinの抗生物質の投与も無効であったことより、両疾患を積極的に支持する根拠は少ないと考えられた。

入院第10病日よりaspirin 2g/日の投与を開始したところ、38°Cを超える熱の出現はなく、膝関節の腫脹の消失と諸関節痛の軽度改善が認められた。第13病日にaspirinを3g/日に増量するも、胃痛出現したため2g/日のまま13日間投与したが、臨床症状および検査成績の改善が得られず、第23病日よりmethylprednisolone 16mg/日の投与を開始した。翌日より36°C台に下熱し、第25病日には皮疹および関節痛も消失した。正月外泊時に37.6°Cの発熱と膝関節痛を一過性に認めたが、検査成績も改善し、1月28日退院した。外来においても経過良好であり、5月18日にステロイド剤の投与を中止し、現在まで経過良好である。

ASOおよびASK値の変動をみると、入院中の有熱時ASO 2,560倍、ASK 40,960倍と最高値を認め、以後値は減少し、1989年8月にはASO 240倍、ASK 1,280倍となった。

III. 考 察

不明熱の原因疾患には、感染症、悪性腫瘍、膠原病などが含まれる。AOSDは1971年Bywaters¹⁾によって初めて報告された疾患概念であり、Bujakら²⁾によれば、不明熱症例の5%を占めるともいわれている。本邦におけるAOSDの報告例も急増しているにもかかわらず、現在のところ同疾患の特異的検査所見はなく、その診断は除外診断によるところが多い。

感染症については、頻回の咽頭、尿、血液培養陰性、ウイルス抗体価の有意の上昇はなく、諸種抗生物質無効などより否定した。悪性腫瘍については、上下部消化管検査、腹部エコー所見、ガリウムシンチ所見、骨髄像、血液腫瘍マーカー陰性より否定的と考えられた。膠原病に関しても、各種自己抗体が陰性であり、おのおのの診断基準を満足せず、考え難く思われた。

本症例は、厚生省AOSDの診断予備基準³⁾の大症状3項目、小症状9項目を満足し、さらにMedsger-Christyの診断基準⁴⁾の4項目を満足しており、

AOSD と診断した。

本症例において注目すべき点は、臨床経過中、ASO および ASK 値が高値であった点である。当院受診以前の ASO および ASK 値は不明であるが、入院当初をピークとし、臨床症状あるいは他の検査成績の改善より約 8 ヶ月遅れて正常値に復した。

ASO あるいは ASK が高値を示す疾患には、リウマチ熱、急性糸球体腎炎、滲出性咽喉炎、猩紅熱、アナフィラクトイド紫斑病、ウイルス性肝炎、ネフローゼ症候群、結核性胸膜炎、高コレステロール血症、骨髄腫などがある⁵⁾が、いずれの疾患も否定的であった。本症例では皮疹の出現以前に感冒様症状はなく、入院中溶連菌感染の直接的証明はできなかったが、ASO あるいは ASK の高値は溶連菌感染の間接的証明でもあり、同感染と AOSD との何らかの関連性は否定できない。

通常、AOSD では ASO、ASK の上昇はないものと考えられている^{6,7)}。しかしながら小泉ら⁸⁾、進藤ら⁹⁾の報告例では両値の上昇が観察されている。また、Howanietz ら¹⁰⁾は ASO 値が 1,200 U/ml 以上の高値を示したスティル病の 2 例を報告しており、ASO 値は病勢を評価する有用な検査法である、と結

論している。本症例では、ASO 値は病勢よりかなり遅れて改善していることより、必ずしも病勢を反映しているとは考えられなかった。

AOSD の病因については、Rubella¹¹⁾、Yersinia¹²⁾ などとの関連を示唆する感染説と自己免疫説などが想定されているが、いまだに明らかではない。近年、Southwood ら¹³⁾は Coxsackie B4 ウイルス感染と AOSD との関連性について報告している。このように、AOSD は何らかの感染による全身の過剰な反応であるという説もあり、本症例においても、間接的ではあるが、溶連菌感染が AOSD の発症にかかわっている可能性は否定できないものと思われる。

一方、末梢血リンパ球サブセットの異常¹⁴⁾、血中免疫複合体の証明¹⁵⁾などの免疫学的異常を示唆する報告も散見されるが、本症例ではリンパ球サブセットの異常などは認められなかった。

IV. おわりに

典型的 AOSD の症例において、その臨床経過において、ASO、ASK 高値を認め、AOSD の病態との関連性が示唆されたので報告した。

文 献

- 1) Bywaters, E.G.L. : Still disease in the adult. *Ann. Rheum. Dis.*, 30 : 121~133, 1971.
- 2) Bujak, J.S., Aptekar, R.G., Decker, J.L. et al. : Juvenile rheumatoid arthritis presenting in the adult as fever of unknown origin. *Medicine*, 52 : 431~444, 1973.
- 3) 山口雅也・兼岡 透・大田英明・他 : 成人スティル病の診断予備基準について。厚生省特定疾患自己免疫疾患調査研究班 (班長 恒松徳五郎)・昭和 59 年度研究報告書, 1985, pp. 318~323.
- 4) Medsger, T.A., Christy, W.C. : Carpal arthritis with ankylosis in late onset still's disease. *Arthritis, Rheum.*, 19 : 232~242, 1976.
- 5) 安部 達 : ASO 値・ASK 値・抗マイコプラズマ抗体・抗 EB ウイルス抗体・臨床検査 MOOK 20. 恒松徳五郎編, 金原出版株式会社, 東京, 1985, pp. 117~122.
- 6) Elkon, K.B., Hughes, G.R.V., Bywaters, E.G. L. et al. : Adult-onset Still's disease. Twenty-year follow up and further studies of patients with active disease. *Arthritis, Rheum.*, 25 : 647~654, 1982.
- 7) 松本美富士 : 成人 Still 病。リウマチ, 26 : 51~59, 1986.
- 8) 小泉久仁弥・佐藤由紀夫・迎 慎二・他 : 妊娠時に発生した成人 Still 病の 1 例。臨床免疫, 19 : 605~610, 1987.
- 9) 進藤太一郎・竹田雅司・留奥 誠・他 : 不明熱を主訴とした成人 Still 病の 1 例。三重医学, 31 : 803~809, 1988.
- 10) Howanietz, H., Graninger, W. : Usefulness of antistreptolysin titre determination in Still's syndrome. *Wiener, Klinische, Wochenschrift.*, 100 : 774, 1988.
- 11) Hung, S.H.K., Decoteau, W.E. : Adult-onset Still's disease. : an unusual presentation of rubella infection. *Can. Med. Assoc. J.*, 122 :

- 1275~1276, 1980.
- 12) Colebunders, R., Stevens, W.J., Vanagt, E. et al. : Adult Still's disease caused by yersinia enterocolitica infection. Arch. Intern. Med., 144 : 1880~1882, 1984.
- 13) Southwood, T.R., Roberts-Thomson, P.J. : Adult onset Still's disease or coxsackie polyarthritis?. Aust. N. Z. J. Med., 17 : 259, 1987.
- 14) Oen, K., Wilkins, J.A., Krzekotowska, D. : OKT 4 : OKT 8 ratios of circulating T cells and *in vitro* suppressor cell function of patients with juvenile rheumatoid arthritis (JRA). J. Rheumatol., 12 : 321~327, 1985.
- 15) Goldman, J.A., Beard, M.R., Casey, H.L. : Acute febrile juvenile rheumatoid arthritis in adults : cause of polyarthritis and fever. South. Med. J., 73 : 555~563, 1980.
-