<症例報告>

急性肝不全をきたした成人型 Still 病の 1 剖検例

木村 輝昭*** 山崎 隆弘*** 奥田 道有***
水町 宗治* 安永 満** 沖田 極**

要 旨：成人型 Still 病の経過中、急性肝不全をきたし、死亡した 1 剖検例を経験したので報告する。症例は 30 歳、女性。昭和 63 年 12 月より手関節痛、高熱が出現したため、当院を受診した。精査により成人型 Still 病と診断され、プレドニゾロン 15mg で外来で経過観察されていた。平成 3 年 7 月 10 日より全身倦怠感、黄疸が出現、7 月 17 日に当科受診し、急性肝不全と診断された。受診直後より、血漿交換等の治療を行うも、入院 5 日後、肝不全で死亡した。剖検所見では肝萎縮は認めなかったが、肝組織像では、広範肝細胞壊死と門脈域への形質細胞を含む炎症細胞浸潤を認めた。

成人型 Still 病は、若年性関節リウマチの一亜型である Still 病の成人発症型で、原因不明の疾患である。本症に重篤な肝機能障害を合併する報告例は少ない。しかし、中には本症例のように重篤な肝不全をきたす場合もあり、貴重な症例と考えられたので報告した。

索引用語： 成人型 Still 病 急性肝不全 肝組織像 剖検例

はじめに

成人型 Still 病は、若年性関節リウマチの一亜型である Still 病の成人発症型で、1971 年に Bywaters¹⁾ によりはじめて報告された間歇性の高熱、関節痛、定型的皮疹を主訴とする原因不明の疾患である。厚生省の成人型 Still 病研究班の統計²⁾によれば、本症に合併する肝機能異常は 83% と高率であるが、急性肝不全を合併したという報告は少ない³⁻⁷⁾。

今回、我々は、成人型 Still 病の治療中に急性肝不全をきたし死亡した剖検例を経験したので、若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

症例：30 歳、女性、主婦。

主訴：全身倦怠感、黄疸。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：特記すべきことなし。輸血歴(－)、海外渡航歴(－)、飲酒歴(－)。アレルギー歴(－)。

現病歴：昭和 63 年 12 月下旬より、39 度以上の発熱、多関節痛、および背部と鼠径部に皮疹が出現し当科を受診し、山口らの診断基準²⁾により成人型 Still 病と診

断した(Table 1a)。プレドニゾロン 40mg より投与開始したところ症状軽快し、血液検査上も、肝機能を含め特記すべき所見を認めなくなった。その後、プレドニゾロンを漸減し、維持量 15mg で外来で通院治療を

Table 1a Laboratory data on first admission.

T. Bil	0.2 mg/dl	AMA	(－)
AST	15 IU/l	RF	1.96 U/ml
ALT	16 IU/l	RAHA	<40
LDH	1,171 IU/l	CRP	27.8 mg/dl (+6)
ALP	232 IU/ml	RBC	3.95 × 10 ⁶ /mm ³
LAP	51 IU/l	Hb	9.3 g/dl
γ-GTP	9 IU/l	WBC	12,010 /mm ³
Chol	212 mg/dl		(Neutro 82%)
T.P	7.5 g/dl	Plt	426 × 10 ³ /mm ³
Alb	2.8 g/dl	IgG	2,352 mg/dl
Ch-E	0.64 ΔPH	IgA	496 mg/dl
γ-glob	24.0 %	IgM	178 mg/dl
LE test	(－)	C3	136 mg/dl
LE cell	(－)	C4	40 mg/dl
ANA	× 160	CH50	77.9 CH50/ml
ASMA	× 80	ferritin	2,962 ng/ml

Teruaki KIMURA***, Takahiro YAMASAKI***, Michiari OKUDA***, Shyuji MIZUMACHI**, Mitsuru YASUNAGA**, Kiwamu OKITA**.

*下関市立中央病院内科, **山口大学医学部第 1 内科

<受付日 1995 年 6 月 14 日>

Table 1b Laboratory data on admission.

T. Bil	13.8 mg/dl	RBC	$4.87 \times 10^6 / \text{mm}^3$
AST	1,375 IU/l	Hb	13.4 g/dl
ALT	1,391 IU/l	WBC	$13,850 / \text{mm}^3$
LDH	1,230 IU/l	Plt	$261 \times 10^3 / \text{mm}^3$
ALP	342 IU/ml	PT	35.2 %
LAP	132 IU/l	APTT	(31.4) 43.9 sec
γ -GTP	40 IU/l	HPT	18 %
Chol	170 mg/dl	Ig-M HA Ab	(-)
T.P	6.7 g/dl	HBs Ag	(-)
Alb	3.2 g/dl	HBs Ab	(-)
Ch-E	0.9 Δ PH	HBe Ab	(-)
γ -glob	19.9 %	Ig-M HBc Ab	(-)
LE test	(-)	HCV Ab	(-)
LE cell	(-)	HCV RNA	(-)
ANA	> 40	CMV (CF)	$\times 32$
ASMA	(-)	EB. VCA IgM (FA)	$< \times 10$
AMA	(-)	EB. VCA IgA (FA)	$< \times 10$
RF	0.01 U/ml	EB. EA-DR IgG (FA)	$< \times 10$
RAHA	< 40	EB. EA-DR IgA (FA)	$< \times 10$
CRP	1.33 mg/dl (+6)	EB. EBNA (FA)	$\times 10$
ferritin	278.08 ng/ml	IgG	1,980 mg/dl
		IgA	226 mg/dl
		IgM	208 mg/dl
		C3	67 mg/dl
		C4	46 mg/dl
		CH50	38.1 CH50/ml

行っていたところ、平成 3 年 7 月 10 日より、突然、尿の濃染および眼球結膜の黄染、全身倦怠感を認めるようになり、7 月 17 日に当科を受診し、急性肝不全の診断のもと入院となった。

入院時現症：身長 160cm、体重 73kg、血圧 140/92 mmHg、脈拍 76/min 整、体温 36.7°C。意識清明。眼球結膜および皮膚に黄染を認めたが、くも状血管腫、手掌紅斑、手指振戦は認めなかった。心肺に特記すべき所見なく、腹部では、肝脾は触知せず、腹水も認めなかったが、両下肢に浮腫を認めた。

入院時検査所見 (Table 1b)：末梢血では、白血球数 13,850 (好中球 64%，リンパ球 15%，単球 10%，好酸球 0%，異型リンパ球 0%) と増加を認めたが、貧血、血小板減少等は認めなかった。赤沈は、3mm/1 時間と亢進を認めなかったが、CRP は、1.33mg/dl と軽度上昇していた。血液生化学検査では、T. Bil 13.8mg/dl、D. Bil 8.7mg/dl、ALP 342IU/ml、 γ -GTP 40IU/l、AST 1,375IU/l、ALT 1,391IU/l、LDH 1,230IU/l、HPT 18%、PT 35.2%、NH₃ 76 μ g/dl と高度肝機能障害を認めたが、A 型、B 型、C 型肝炎ウイルスマーカーはすべて陰性であり、サイトメガロウイルス、EB ウイルスの抗体価測定でも有意な抗体価上昇は認めなかった。抗核抗体については低力価陽性 ($\times 40$) であっ

たが、その他の自己抗体の上昇は認めなかった。また、その他、特記すべき所見としては、成人型 Still 病の activity と相関していると言われているフェリチンの上昇⁹⁾が認められた (Fig. 1)。画像所見上では、腹部エコー、腹部 CT (Fig. 2) で、軽度脾腫を認めたが、明らかな慢性肝障害を示す所見は認められず、肝萎縮も認められなかった。

臨床経過 (Fig. 3)：入院後、急性肝不全の診断で、GI 療法、新鮮凍結血漿、特殊アミノ酸製剤の投与を開始した。しかし、症状および検査所見の改善なく、入院 4 日目より、肝性昏睡 IV 度となり、血漿交換を開始

Fig. 1 Changes of serum ferritin during clinical course

Fig. 2 Abdominal CT scan.: Mild splenomegaly is pointed. However, abnormal finding is not revealed in the liver.

Clinical course

Fig. 3 Clinical course of liver failure.

したが、T. Bil 18.6mg/dl, AST 1,264IU/l, ALT 1,151IU/l, HPT 8%と症状改善を認めず、入院5日目に肝不全で死亡した。

剖検所見 (Table 2): 肝臓は、重量1,320g, 表面平滑, 赤色調で、萎縮はなく、剖面では肝全体にびまん性に出血を認めた (Fig. 4)。また、その他の剖検所見としては、小腸、回盲部に出血は認めたものの、その

Table 2 Findings of the autopsy.

main diagnosis

1. massive necrosis of the liver (: 1,320g)

sub diagnosis

1. bleeding of the digestive tract (small intestine, ileocecum)
2. atrophic adrenal gland
3. congestive lung
4. splenomegaly (weight: 250g)
5. gastric ulcer (pylorus)
6. cloudy swelling of the kidney (weight: bilateral 180g)
7. caliceal mucosal bleeding
8. ascitis (slightly)
9. jaundice
10. moon face

Fig. 4 Cross-section of the liver.: Liver atrophy is not observed.

Fig. 5 Histology of the liver.: Massive hepatic necrosis is revealed. Infiltration of lymphocytes and plasma cells are dominant particularly in the portal areas.

Table 3 Case reports of acute liver failure associated with adult-onset Still's disease.

Reference	age	sex	GOT GPT	TB	histological findings
Moriwaki, et al ³⁾	21	♀	701, 1855 (151, 130)	5.2	Acidophilic body (slightly), Focal neutrophilic infiltration, Hepatocellular swelling
Sakata, et al ⁴⁾	25	♀	1946, 2460 (normal levels)	6.0	Expansion of the portal zone(-), Mild portal inflammation, Mild piecemeal necrosis
Hoshiko, et al ⁵⁾	19	♀	771, 549 (normal levels)	2.1	Focal necrosis(-), Mild portal inflammation
Matsuba, et al ⁶⁾	19	♀	583, 1,054 (normal levels)	6.0	Expansion of the portal zone, Mild portal inflammation, Piecemeal necrosis(-), Regenerating hepatocyte(-), Fatty change(-), Ductular proliferation(-), Cholestasis(-), Fibrosis(-)
Tesser, et al ⁷⁾	23	♀	4,592	15.5	Hepatocellular swelling, Chronic portal inflammation, Focal necrosis, Regenerative changes, Mild cholestasis
This case	30	♀	1,454, 1,426	16.5	Massive necrosis, Portal inflammation Fibrosis

( ) ; serum level of transaminases at the time of the biopsy

他、特記すべき所見は認めなかった。

肝組織像 (Fig. 5) : 広範な肝細胞壊死を認めたが、肝再生像は認められなかった。門脈域には炎症細胞浸潤が認められ、形質細胞も比較的多く認められた。

考 察

成人型 Still 病は、原因不明の疾患であり、最近本邦でも成人型 Still 病研究班により診断基準²⁾が呈示されたが、その診断には様々な除外診断が必要である。本症例においては 39°C 以上の間歇性の高熱、四肢および背部の皮疹、四肢の関節痛等の症状、および検査における脾腫、肝機能異常、赤沈亢進 ($\geq 40\text{mm/hr}$)、白血球増多 ($\geq 10,000/\text{mm}^3$)、リウマトイド因子陰性、腎病変の欠如、フェリチンの異常高値を認め、さらに、敗血症、伝染性単核球症、結節性多発性動脈炎、悪性関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、悪性リンパ腫の除外診断が行えたことで、診断基準の大項目 3 項目、小項目 2 項目を満たし、成人型 Still 病と確定診断した。これまでの報告²⁾によれば成人型 Still 病において軽度の肝機能障害はよく合併するが、本症例のように、高度の肝機能障害をきたすことはまれで、しかも本邦ではその肝組織像を提示した報告例³⁻⁷⁾は少ない。その上、それらの組織像は治療後に肝機能が正常化してから得られたもので、好中球やリンパ球の局所浸潤などの非特異的肝炎といった組織像 (Table 3) を呈しており、本症例のように高度の肝機能障害をきたした時期の組織像を得られた報告はなかった。本症例は、肉眼的に肝萎縮は認めなかったが、その肝組織像では、肝細胞の広範壊死と門脈域への形質細胞を含む炎症細胞浸潤を呈しており、他の報告例とは異なっていた。

成人型 Still 病は、原因不明の疾患であるが、今回の肝組織像において、形質細胞浸潤を認めたことは何らかの免疫学的関与の可能性を示唆するものとして、興味深い。しかし、一般に、そのような肝細胞の広範壊死をきたす原因としては、成人型 Still 病による肝障害の他に、何らかのウイルス、もしくは薬剤の関与等様々あり、その肝組織像が、本当に成人型 Still 病のものであるとは鑑別できない。そこで血液検査等をふまえ原因について考察を加えてみた。

まず、ウイルス肝炎、自己免疫性肝炎について検討した。血液検査では、Table 1b のように、A 型、B 型、C 型肝炎ウイルス、EB ウイルス、サイトメガロウイルスのウイルス抗体価において、積極的にその感染を示唆する所見はなく、また、自己免疫性の急性肝不全を除外することは非常にむずかしいが、ANA 抗体価も低く、免疫グロブリンも上昇していないことから積極的に疑えなかった。

次に、薬剤性肝障害について検討した。Baker らは成人型 Still 病において、NSAIDs 大量投与後に肝不全を発症した例を報告しており^{9,10)}、本症例においても、確かに肝障害発症時にプレドニゾロン、シメチジン、スクラルファート、アセメタシンを投与していたため、薬剤性肝障害の可能性も否定できなかった。しかし、末梢血では好酸球の増加もなく、IgE は 220 U/ml と上昇も認めず、薬剤中止後も症状の改善がないことから、積極的に薬剤が原因であるとは考えにくかった。

一方、成人型 Still 病の activity の上昇による肝障害出現については、最近、成人型 Still 病の活動期におい

て、血清フェリチンの異常高値が注目されており⁹⁾、本症例においても肝障害発症前、血清フェリチンが、18.59ng/mlであったものが、278.08ng/mlと上昇(Fig. 1)を認め、また、症状的にも、再び関節痛を時折認めるようになっており、成人型 Still 病の急性増悪との関連性が推測された。

治療については、特に成人型 Still 病の肝障害ではステロイドの大量投与が行われ、症状の改善が得られている³⁻⁷⁾。しかし、本症例では、発症から死亡までの期間が短かったため、未知のウイルスによる劇症肝炎と成人型 Still 病による急性肝不全との鑑別は不可能であり、ステロイド増量には踏み切れなかった。

成人型 Still 病による急性肝不全は我々の検索した中では、内外合わせても8例³⁻¹²⁾であり、きわめてまれである。しかも、早期診断、治療に苦慮するものであり、貴重な症例と考えられたので報告した。

結 語

今回、我々は、成人型 Still 病に合併した急性肝不全の貴重な1剖検例を経験した。成人型 Still 病において、肝機能障害は散見されるが、高度肝機能障害をきたす例は少ない。しかし、本症例の様に急性肝不全をきたす可能性を念頭におきながら日常から肝機能についても十分経過観察する必要があると考えられた。

成人型 Still 病は、なお原因不明の疾患であり、その診断および、治療、また、肝機能障害との関係は明確には確立されておらず、今後の症例の蓄積に期待したい。

謝辞：本稿の作成にあたり、下関市立中央病院内科、川野博章先生並びに同院病理、谷村 晃先生に御指導いただき感謝いたします。

文 献

- 1) Bywaters EGL: Still' disease in adult. Ann Rheum Dis 30: 121, 1971
- 2) 山口雅也, 兼岡秀俊, 大田明英, 他: 成人スチル病

の診断基準について。厚生省特定疾患自己免疫疾患調査研究班, 昭和59年度研究報告書, p318-323, 1985

- 3) 森脇龍太郎, 畔上信久, 間下信昭, 他: 劇症肝炎を合併した成人発症 Still 病の1例. 内科 68: 775-778, 1991
- 4) 坂田達朗, 法宗亜紀子, 久山直子, 他: 黄疸を伴う高度の肝機能障害を合併した成人型スチル病の1例. Medical Postgraduates 28: 353-360, 1990
- 5) 星子龍英, 池田聡司, 田代雅子, 他: 高度肝障害をきたした成人発症 Still 病の1例. 長崎医学会誌 66: 50-54, 1991
- 6) 松葉 剛, 三田村忠行, 伊藤泰昭, 他: 薬剤性肝障害と慢性肝炎に対して肝生検を行った成人発症スチル病の1例. 関東リウマチ 21: 86-93, 1989
- 7) Tesser JRP, Pisko EJ, Hartz JW, et al: Chronic liver disease and Still's disease. Arth Rheum 25: 579, 1982
- 8) 山下正仁, 井上美穂, 村頭 智, 他: 血清フェリチンの異常高値を示した成人発症 Still 病の1例. 最新医学 45: 1635-1638, 1990
- 9) Reginato AJ, Schumacher HR, Baker DG, et al: Adult onset Still's disease: Experience in 23 patients and literature review with emphasis on organ failure. Semin Arthritis Rheum 17: 39-57, 1987
- 10) Baker DG, Schumacher HR, Reginato AJ, et al: Fifteen patient with adult onset Still's disease: Life-threatening liver failure in two (abstract). Arthritis Rheum 22: 590, 1979
- 11) Jacques P, John SS, et al: Adult Still's disease: Manifestations, disease course, and outcome in 62 patients. Medicine 70: 118-136, 1991
- 12) 厚川和裕, 塚田信廣, 北村祐子, 他: 重症肝障害・播種性血管内血液凝固(DIC)を合併した成人発症 Still 病の1症例. 日内会誌 83: 117-119, 1995

An autopsy of a case of acute liver failure associated with adult-onset Still's disease

Teruaki KIMURA^{***}, Takahiro YAMASAKI^{***}, Michiari OKUDA^{***}
Shyuji MIZUMACHI^{**}, Mitsuru YASUNAGA^{**} and Kiwamu OKITA^{**}

A 30-year-old woman who had been treated with prednisolone for 5 years in diagnosis of adult-onset Still's disease was admitted to our hospital because of jaundice. On admission, transaminases level were found to be very high. GI therapy and plasma exchange were applied, however, she died of liver failure 5 days after admission. Autopsy revealed massive hepatic necrosis. There are few reports concerning liver failure complicated to adult-onset Still's disease. Therefore, we discussed etiology of liver failure in this specific pathological condition.

Acute liver failure associated with adult-onset Still's very rare. Since some cases may become worse, it may be necessary to carefully watch this condition.

---

* Department of Internal Medicine, Shimonoseki City Central Hospital (Yamaguchi)

** First Department of Internal Medicine, Yamaguchi University School of Medicine (Yamaguchi)