成人Still病

加 要

成人Still病 (adult Still's disease : ASD, またはadult-onset Still's disease : AOSD) は高熱 (弛張熱), 関節症状, 皮疹を主徴とした炎症性疾患であり40代を中心とした成人に好発する。自己抗体は通常陰性であり, 血清フェリチンの上昇が特徴的である。診断は山口らの分類基準を用いて行い, 重症度分類で中等症以上が指定難病の対象となる。合併症として血球貪食症候群が重要である。治療では副腎皮質ステロイドを使用し, 難治例では免疫抑制薬を併用する。近年は生物学的製剤の有効性が報告されている。

〔日内会誌 104：2143～2148, 2015〕

Key words adult Still's disease, diagnosis, ferritin, corticosteroids

多田 芳史

はじめに

成人Still病 (adult Still's disease : ASD, または adult-onset Still's disease : AOSD) は39℃以上の発熱, 関節炎, 淡いピンク色の皮疹の3症状を主徴とする比較的稀な疾患である. 原因は不明で膠原病の類縁疾患に位置づけられているが, 通常自己抗体は陰性である. 若年性特発性関節炎の全身型 (systemic juvenile idiopathic arthritis : SJIA) はStill病と呼ばれていたが, 成人に発症する同型の疾患との意味で成人Still病との概念が提唱された.

本邦における患者数は約4,800人と推定されている¹⁾。本症は昨年のいわゆる難病法の改正に伴い、新たに医療費助成の対象疾病（指定難病）となった。本稿では成人Still病の診断と治療の要点、難病認定、病態などについて概説する。

1. 疫学

発症年齢については、以前は20～40歳に好発するとされていたが、本邦における最近の調査では平均年齢が46歳¹⁾、39歳²⁾などと報告され、以前より高齢化していると考えられる。女性に好発し、約70%を占める^{1, 2)}。発症に遺伝的要因の関与は小さく、同胞内の発症は極めて稀である。本症は臨床経過から全身症状を主体とする型と慢性の関節炎を主体とする型に分ける考え方が示され^{3, 4)}、本邦では後者は10～20%程度と報告されている^{2, 4)}。

2. 症状，身体所見

最近発表された厚生労働省の研究班による多施設共同研究¹⁾より、成人Still病の主な臨床所見

佐賀大学膠原病・リウマチ内科

Diagnostic (Classification) Criteria and Treatment Guidelines of Collagen-vascular Diseases : How to Use and Cautions on Applying Them for General Physicians. Topics : VI. Adult Still's disease/Adult-onset Still's disease.

Yoshifumi Tada : Department of Rheumatology, Faculty of Medicine, Saga University, Japan.

表2 本邦における成人Still病の検査所見¹⁾

	陽性頻度	%
白血球増多（白血球数 $\geq 10,000$ /mm ³ ）	131/165	79.4%
好中球増多（好中球数 $\geq 80\%$ ）	118/165	71.5%
貧血（ヘモグロビン ≤ 10 g/dl）	68/169	40.2%
血小板減少（血小板数 $< 15 \times 10^4$ /mm ³ ）	23/169	13.6%
赤沈亢進（ ≥ 40 mm/時）	113/164	68.9%
低蛋白血症（施設基準値以下）	32/169	18.9%
低アルブミン血症（施設基準値以下）	107/139	77.0%
CRP陽性	151/165	91.5%
高フェリチン血症（施設基準値以上）	146/165	88.5%
血清フェリチン値 $> 3,000$ ng/ml	99/165	60.0%
リウマトイド因子陽性	33/164	20.1%
抗核抗体陽性	42/163	25.8%

(文献1より引用)

他の疾患でこれほどの上昇を来たことは稀であり、フェリチン値の著明な上昇は本症を示唆する有力な所見である。

画像検査については特に診断に有力なものはないが、PET-CTではリンパ節、骨髄、脾臓への集積が認められると報告されており、また、ガリウムシンチでも骨髄への集積を認めることが多い。

4. 合併症

成人Still病の合併症として重要なものは、マクロファージ活性化症候群（macrophage activation syndrome：MAS）/血球貪食症候群、および播種性血管内凝固（disseminated intravascular coagulation：DIC）である。MASはマクロファージやT細胞の活性化とサイトカインの過剰な産生により血球貪食を来たす病態であり、本症の10～15%に合併する^{1,2)}。ウイルスなどの感染症を契機として発症することもあるが、特に誘因なく活動期に生じることが多い。診断は2系統以上の血球減少、フェリチン上昇、骨髄生検での血球貪食像などで行う。一般的な診断基準としてはHLH-2004クライテリアが用いられる

が、診断項目のうち発熱、フェリチン上昇などは活動期には通常認めるので、結局、骨髄所見が診断の決め手となる。本症の活動期には高度の炎症を反映して白血球や血小板は増加するが、成人Still病として矛盾しないのに血球が上昇していない例や、増加していた血球が減少に転じたときにはMASの合併を疑う必要がある。一方、DICは約6%に合併し、しばしばMASと同時に出現する。

5. 診断

成人Still病の診断には山口らの分類基準が用いられる（表3）。大項目2つ以上を含む5項目以上で成人Still病と診断するが、除外診断が重要であり、中でも感染症、悪性腫瘍、膠原病は主要な鑑別疾患である。感染症では敗血症のほか、ウイルスやリケッチアなどによる感染にも注意を要する。近年、高齢発症の成人Still病が増えており、悪性腫瘍の鑑別は非常に重要になっている。中でも悪性リンパ腫はMASや高フェリチン血症も出現するなど類似点が多く、また、稀ではあるが、リンパ節腫脹を伴わない血管内リンパ腫もあり、特に慎重な検討が必要

である。膠原病では血管炎、特に自己抗体が陰性の結節性多発動脈炎や、関節リウマチおよび悪性関節リウマチに注意を要する。また本分類基準では血清フェリチン値は参考所見として扱われ、正常上限の5倍以上を診断の参考とするとされている。本基準の再検討において血清フェリチン値を診断項目に含めても診断の感度、特異度が上昇しなかったため、この位置づけとなっている。

表3 成人Still病の分類基準
(Yamaguchiらの分類基準)

大項目
1) 39℃≥の発熱, 1週間以上持続
2) 関節症状, 2週間以上持続
3) 定型的な皮膚発疹
4) 80%以上の好中球増加を伴う白血球増多 (10,000/mm ³ 以上)
小項目
1) 咽頭痛
2) リンパ節腫脹あるいは脾腫
3) 肝機能障害
4) リウマトイド因子陰性および抗核抗体陰性
除外項目
I. 感染症
II. 悪性腫瘍
III. 膠原病
2項目以上の大項目を含む総項目数5項目以上で成人Still病と診断する。
ただし、除外項目は除く。

6. 重症度の評価

本症は昨年より医療費助成の対象疾病（指定難病）となったが、対象となるのは重症度分類において中等症以上のみである。分類に用いる重症度スコアを表4に示す。DICと血球貪食症候群はスコアが2点、漿膜炎、フェリチン高値などは1点として計算し、合計2点以上が対象となる。

7. 病態

成人Still病の病態の中心はマクロファージやT細胞の活性化とそれに伴うサイトカインの過剰産生であり、この状態を高サイトカイン血症、あるいはサイトカINSTORMなどと呼ぶ。

本邦における遺伝的要因の解析ではHLAやIL-18の遺伝子多型との相関が報告されている。家族性地中海熱の原因遺伝子であるMEFVについても変異を認めたとの報告はあるが、特に強い浸透はない。自己抗体が出現しないことや発熱などの症状から本症を自己炎症症候群ととらえる考えもあるが、家族内発症がないことや若年～中年成人に好発することなどは異なっている。

血中で上昇が認められるサイトカインとして

表4 成人Still病の重症度分類

成人 Still 病重症度スコア		
漿膜炎	無 0	有 1
DIC	無 0	有 2
血球貪食症候群	無 0	有 2
好中球比率増加 (85%以上)	無 0	有 1
フェリチン高値 (3,000 ng/ml以上)	無 0	有 1
著明なリンパ節腫脹	無 0	有 1
ステロイド治療抵抗性 (プレドニゾロン換算で0.4 mg/kg以上で治療抵抗性の場合)	無 0	有 1
スコア合計点	0～9 点	
	成人Still病重症度基準 重症：3点以上 中等症：2点以上 軽症：1点以下	

はIL-1, IL-6, IL-18, TNF α , インターフェロン(IFN)- γ などがあり, 他に可溶性TNFレセプターなどの上昇も認められる. この中でも特に本症に特徴的なのはIL-18である. IL-18はT細胞やNK細胞からのIFN- γ 産生やマクロファージからのTNF α 産生を誘導する. 本症においては著しい上昇を示し, その値は血清フェリチン値と極めて強い相関を示す. IL-1, IL-6, TNF α は治療のターゲットとしても重要であるが, その役割や重要性についてはいまだ不明な点も多い⁵⁾. IFN γ は特に血球貪食症候群において中心的な役割を果たすと考えられている⁵⁾. これらサイトカイン産生を引き起こす原因についてはいまだ明らかではないが, 病原微生物の構成成分を認識するToll様受容体やインフラマゾーム形成に重要なNLRP3 (Nod-like receptor 3) などの関与が報告されている³⁾.

8. 治療

1) 基本的治療

成人Still病の治療はまずステロイド薬であり, 通常プレドニゾンで ~ 0.5 mg/kg/日を2 $\sim$ 3分割で投与する. 炎症所見や症状の強い例, 合併症を有する例では ~ 1.0 mg/kg/日を投与する. さらにMASやDICなどの重症の合併症がある場合や, 経口ステロイドに対する反応が不良な例にはメチルプレドニゾンパルス療法(1 g/body div, 3日間)を行う. 我々が行った多施設共同研究(100例)では初回治療におけるステロイド開始量は 44 ± 14 mg/日であり, パルス療法は49%に行われていた(未発表). 初期投与量を3 $\sim$ 4週継続し, 十分なコントロールが得られてからゆっくり減量を行っていく.

2) 免疫抑制薬

ステロイド薬のみで効果が不十分な場合の併用療法については定まったものはない. また,

これ以降の治療はいずれも保険適応外になるので, 十分な説明と同意を得ることが必要である. 本邦で多く用いられる免疫抑制薬としてメトトレキサート(methotrexate: MTX)とシクロスポリン(cyclosporin: CyA)がある. 我々の共同研究では前者が34%, 後者が30%で, 全国調査ではそれぞれ41%と27%で投与されていた¹⁾. MTXはステロイドの減量が困難なときや関節炎が持続する例に多く用いられ, 特に海外の報告では有用性が高い⁶⁾. 関節リウマチと同様に8 $\sim$ 16 mg/週を投与する. 一方, CyAは持続する発熱や合併するMAS, DICなど, 高活動期における寛解導入および重症合併症に対する治療として有効である⁷⁾. CyAは血球貪食症候群/MASの治療薬として多く用いられるが, 成人Still病自体がMASの前状態ともいふべき病態であり, 同様に奏功するのではないかと考えられる. 当科の共同研究における奏成功率(主治医判断)は, 全身症状に対してはCyA 52%, MTX 26%, 関節症状に対してはCyA 7%, MTX 50%であり, それぞれの有効性を示す病態が異なっている可能性が示唆された(未発表). また, 最近タクロリムスの有用性も報告され⁸⁾, CyAと同様に本症に対する有効な薬剤である可能性が示唆される.

3) 生物学的製剤

近年, 成人Still病に対する生物学的製剤の有効性が数多く報告されている. 海外では抗IL-1製剤(アナキンラ)の高い有効性が示され, 第一選択薬となっている. 本邦では同剤は未発売であり, 抗IL-6レセプター抗体トシリズマブ(tocilizumab: TCZ)が最も多く使われている^{1, 9)}. TCZは小児のSJIAに対しては適応があり, 8 mg/kgを2週間隔で投与するが, 成人Still病に対しては通常関節リウマチと同様に8 mg/kgの4週間隔で投与されることが多い. 本邦における報告では関節症状および全身症状に対して高い有効性が得られている⁹⁾. 一方, 抗TNF製剤は

TCZに比べて奏効率は低く、関節症状に対しては有効性が認められるが、全身症状には効果が乏しい⁹⁾。海外の報告でも部分寛解は得られるが、完全寛解は少なく、また中止に至る例が多いと報告されている。

生物学的製剤治療で注意すべき点として、時に投与開始後にMAS/血球貪食症候群を発症する例が報告されている。これは抗TNF製剤、TCZ、アナキンラともに認められており、高サイトカイン血症の状態から単一のサイトカインを抑制することで生じる可能性が示唆される。本邦におけるSJIAに対するTCZ治療の集計では7.2%でMASの合併が認められたと報告されているが、これは過去の報告と比べて特に高いとはいえない。しかし、MASの合併を避けるため、ステロイドなどで十分に治療を行ってからTCZ

を投与することが望ましいとの考え方も示されている。

おわりに

成人Still病は決め手となる所見や検査が乏しく、鑑別診断を慎重に行う必要がある。治療についてはまだ確立されたものはないが、近いうちにガイドラインが策定される予定である。本症は予後良好な疾患と考えられてきたが、患者の高齢化と強力な免疫抑制療法の導入による感染症の危険性が問題となってきたおり、今後も知見の蓄積による治療の改善が必要である。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文献

- 1) Asanuma YF, et al : Nationwide epidemiological survey of 169 patients with adult Still's disease in Japan. *Mod Rheumatol* 25 : 393-400, 2015.
- 2) 末松梨絵：成人Still病. *リウマチ科* 45 : 480-485, 2011.
- 3) Jamilloux Y, et al : Pathogenesis of adult-onset Still's disease : new insights from the juvenile counterpart. *Immunol Res* 61 : 53-62, 2015.
- 4) Ichida H, et al : Clinical manifestations of Adult-Onset Still's disease presenting with erosive arthritis : Association with low levels of ferritin and interleukin-18. *Arthritis Care Res* 66 : 642-646, 2014.
- 5) 多田芳史：マクロファージ活性化症候群. *リウマチ科* 54 : 238-242, 2015.
- 6) Fautrel B, et al : Corticosteroid sparing effect of low dose methotrexate treatment in adult Still's disease. *J Rheumatol* 26 : 373-378, 1999.
- 7) Mitamura M, et al : Cyclosporin A treatment for Japanese patients with severe adult-onset Still's disease. *Mod Rheumatol* 19 : 57-63, 2009.
- 8) Nakamura H, et al : Usefulness of tacrolimus for refractory adult-onset Still's disease : Report of six cases. *Mod Rheumatol* (Epub ahead of print). 2014.
- 9) Suematsu R, et al : Therapeutic response of patients with adult Still's disease to biologic agents : multicenter results in Japan. *Mod Rheumatol* 22 : 712-719, 2012.