成人Still病の診断と治療

三村 俊英

Key words 成人Still病, 若年性特発性関節炎, 自己炎症疾患, 診療ガイドライン

はじめに

英国医師George Frederic Still (1868～1941) は、1897年、多発関節腫脹や慢性関節炎、リンパ節腫脹、脾腫、発熱（3日間の発熱期とその後の平熱、発熱attackもあり）を特徴とする小児22症例を報告した。それらの症例においては、6歳以下が多く、女兒の数が男児の2倍であることも示された。この小児の慢性関節疾患は、英国等ではStill病 (Still's disease, 現在; 全身型若年性特発性関節炎 (systemic juvenile idiopathic arthritis : sJIA)) と呼ばれていた。その後、同じく英国の医師Eric George Lathorne Bywaters (1910～2003) は、成人期に発症するにもかかわらず、小児慢性炎症性疾患のStill病に臨床所見が類似する疾患が存在することを、成人期発症のStill病 (Still's disease in the adult) という名称とともに1971年に報告した¹⁾。彼はこの論文において、小児期に認められる慢性関節炎について、英国で生まれたStill

病の概念と米国等で用いられていた若年発症関節リウマチ（成人の関節リウマチと同じ疾患が小児に発症したもの）という概念は異なることを、成人期発症のStill病が存在し、それは成人期発症の関節リウマチとは異なることを示すことで、間接的に証明してみせた。実際、その4年後には論文のタイトルに成人発症Still病 (adult-onset Still's disease : AOSD) という疾患名が現れることになる。その後、小児に対するStill病という名称は事実sJIAに取って代わられたが、AOSDという名称のみが国際的にも残っている。AOSDは膠原病類縁疾患に分類されているが、自己反応性T細胞や自己抗体の存在は明らかではなく、病態は単球・マクロファージの活性化と炎症性サイトカイン（インターロイキン (interleukin : IL)-1, IL-2, IL-6, IL-18, 腫瘍壊死因子 (tumor necrosis factor : TNF)- α , インターフェロン- γ 等)の著明な産生亢進による。これらのことから、当該疾患は獲得免疫系の異常による自己免疫疾患ではなく、自然免疫系の

埼玉医科大学リウマチ膠原病科

115th Scientific Meeting of the Japanese Society of Internal Medicine : Educational Lecture : 11. Diagnosis and treatment of adult Still's disease.

Toshihide Mimura : Department of Rheumatology and Applied Immunology, Saitama Medical University, Japan.

本講演は、平成30年4月14日（土）京都市・京都市勤業館（みやこめっせ）/ロームシアター京都にて行われた。

異常による広義の自己炎症疾患に属すると考えられている。我が国では、このAOSDと小児期に発症したStill病 (sJIA) の成人移行患者とをあわせて、成人Still病と総称している。2017年に「成人スチル病診療ガイドライン2017年版」(厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業 自己免疫疾患に関する調査研究班(研究代表者:住田孝之))が作成・出版された。本稿においては、特定難病に指定されている成人Still病のなかでも内科疾患であるAOSDに焦点を当て、診療ガイドラインの内容も含め、教育的な見地から、診断及び治療を中心に述べる。なお、Still病という病名は、我が国では「スチル病」、「スティル病」等、表記・記載方法に統一性がみられず、指定難病としては「成人スチル病」とされているが、本稿では、原語に忠実に「Still病」を記載することをご了承ください。

1. 疫学

2011年に行われた「自己免疫疾患に関する調査研究」班による全国疫学調査では、我が国の推定罹患患者総数は4,760人、推定頻度は39/100万人であった²⁾。海外での報告でも、推定頻度は1～34/100万人程度である。ほとんどの報告と同様、今回の疫学調査においても、男女差については、やや女性に多い傾向があった。同一疾患の家族内発症はなかったが、家族歴に関節リウマチを有する症例が3%程度みられた。

2. 原因

原因は不明であるが、以下に述べるように、病態として血清IL-1、IL-6、IL-18等の増加が明らかで、マクロファージや好中球の異常活性化が存在すると考えられることから、何らかの炎症反応制御機構の障害を背景として、ウイルス感染や細菌感染が契機になると想像される。実際に、HLA (human leukocyte antigen; 報告は

多いが、報告者によって多彩) やその他の遺伝子異常 (IL-18, macrophage migration inhibitory factor (MIF), 家族性地中海熱原因遺伝子 (familial Mediterranean fever gene: MEFV) 等の遺伝子多型) の報告がある。さらに、それ以外の原因 (インフラマソーム異常, エピゲノム異常等) も推定されている。

報告されている免疫学的異常としては、炎症性サイトカイン (IL-1 β , IL-6, TNF- α , IL-18, IFN(interferon)- γ) 上昇, 末梢血Th17増加 (1.10% inactive untreated AOSD vs. 0.12% in normal healthy volunteers, $p<0.001$), NKT (natural killer T) 細胞, NK細胞機能障害, 血清フェリチンやHeme oxygenase-1 上昇, グリコシル化フェリチンの相対的低下 (<20%) 等がある。

3. 診断

AOSDは不明熱の代表的疾患であり、血清学的マーカーが明らかではないため、診断には苦慮する場合も少なくない。診断基準はYamaguchiらによるものとFautrelらによるものが知られているが、我が国では国際的にも頻用されているYamaguchiらの分類基準を用いて診断する。この基準は、4つの大項目 (39℃以上の発熱が1週間以上持続, 関節痛が2週間以上持続, 定型的皮疹, 80%以上の好中球増加を伴う10,000/ml以上の白血球増加) 及び4つの小項目 (咽頭痛, リンパ節腫脹または脾腫, 肝機能異常, リウマトイド因子陰性及び抗核抗体陰性) のうち、大項目2つ以上を含む5項目に該当する場合、成人発症Still病と診断する。ただし、感染症, 悪性腫瘍, 他の膠原病を除外する必要がある³⁾(表1)。鑑別すべき疾患としては、感染症では全身性ウイルス感染, 心内膜炎, 敗血症, 悪性疾患では悪性リンパ腫, 白血病, その他の固形癌, 自己免疫/自己炎症疾患では全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus: SLE), 関節リウマチ, 全身性血管炎, 地中海

表 1 AOSD の分類 (診断) 基準 (M. Yamaguchi, et al. J. Rheumatol.19 (3) : 424-30, 1992)

大項目 2 つを含み合計 5 項目以上を認める場合に分類する。(ただし除外項目を認めない場合)	
大項目	
1. 39℃以上の発熱が 1 週間以上持続	
2. 関節痛が 2 週間以上持続	
3. 定型的皮疹	
4. 80% 以上の好中球増加を伴う白血球増加 (10000/ml 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	
除外項目	
I. 感染 (特に敗血症, 伝染性単核球症)	
II. 悪性腫瘍 (特に悪性リンパ腫)	
III. 膠原病 (特に結節性多発動脈炎, 悪性関節リウマチ)	
参考項目	
血清フェリチン著増 (正常上限の 5 倍以上)	

感度；96.2%
特異度；92.1%

表 2 AOSD 診断時に必要な鑑別診断・除外診断 (M Govoni, et al. Autoimmunity Reviews 16 (2017) 1016-1023 より変更)

感染症	悪性疾患	自己免疫/自己炎症疾患	その他
全身性ウイルス感染症	悪性リンパ腫	SLE	薬剤反応/DRESS
HIV, Parvovirus B19, ヘルペスウイルス	Angioimmunoblastic T-cell lymphoma	関節リウマチ	反応性関節炎
ウイルス肝炎, 麻疹, 風疹	Multicentric Castleman's disease	特発性炎症性筋炎	Schnitzler's syndrome
感染性心内膜炎/敗血症	骨髄増殖性疾患	全身性血管炎	Kikuchi-Fujimoto disease
マイコプラズマ肺炎	白血病	家族性地中海熱	サルコイドーシス
エルシニア, ブルセラ, ボレリア感染症	固形癌 (乳房, 肺, 腎臓, 大腸, メラノーマ)	高 IgD 症候群	Sweet 病
梅毒		メバロン酸キナーゼ欠損症	Whipple 病
トキソプラズマ感染		TNF 受容体関連周期性症候群	

熱, 高IgD症候群, その他, サルコイドーシス等が挙げられる (表2)。

4. 臨床症状

1) 自覚症状

3主徴としては, 発熱 (94%にみられる。典型的な発熱では, 午前中は平熱で, 夕方から夜にかけて上昇し, 39℃以上まで達する弛張熱),

関節痛 (80%以上の頻度で, 主に手指, 手, 膝関節の多発関節炎で骨びらんや骨性強直を認める場合もある), 皮疹 (60%以上に典型的皮疹 (サーモンピンク疹; 四肢や体幹の淡いピンク色の平坦な皮疹で, 掻痒感はほとんどなく, 平熱時には消褪する (図1))) があり, その他に咽頭痛 (60%程度) 等がある²⁾。

2) 他覚症状

リンパ節腫脹, 肝脾腫等が認められる。20%

図1 AOSDの定型的皮疹（サーモンピンク疹）

- ・有熱時に見られる
- ・前腕の小紅斑
- ・融合傾向が強い
- ・サーモンピンク色

程度に薬剤アレルギーがある。

5. 検査所見

血液検査では、80%以上の好中球増多を伴う白血球増多、貧血（慢性炎症に伴う）、血小板増多、CRP上昇、血沈亢進を認める。さらに、リウマトイド因子等の自己抗体は陰性で、血清フェリチン著明高値を特徴とする。「自己免疫疾患に関する調査研究」によって行われた最近の全国調査では、診断時に正常上限の5倍を超える血清フェリチン値を示す症例は80%であった²⁾。

6. 病型

AOSDは、臨床経過から、1) 単周期性全身型（30～40%）、2) 多周期性全身型（30～40%）、3) 慢性関節型（20～30%）の3つの病型に分類される。全身型は、高熱等の全身症状が強いのが特徴であり、そのうち、単周期型は自然軽快する場合もある。多周期型では寛解と再燃を繰り返すが、発症時にはこれらを分類すること

は不可能な場合がほとんどである。副腎皮質ステロイドに対する反応性は良好である。一方、慢性関節型は末梢関節炎が持続し、関節リウマチのように関節破壊（主に骨性強直）を来す場合がある。副腎皮質ステロイドに対する反応性は必ずしも良好ではなく、関節所見が持続することが多く、抗リウマチ薬の併用が必要である場合が多い。AOSD患者血清のIL-6とIL-18を測定したところ、IL-18/IL-6>5,000の患者群（IL-18優位群）には関節炎を有する患者は1人もいなかったが、IL-18/IL-6<5,000の患者群（IL-6優位群）には7/16の関節炎合併患者が認められたという興味深い報告もある。Yamaguchiらの分類基準によって診断されたAOSDには、異なる病態が混在している可能性も考えられる。

7. 重症度・疾患活動性

AOSDは指定難病であり、指定難病の申請が承認されるためには、Yamaguchiらの診断基準を満たすことに加え、重症度が表3の重症度分類において中等症以上（2点以上）を満たしていることが必要である。この重症度分類も「自己免疫疾患に関する調査研究」班において策定された。一方、疾患活動性については、Pouchotらのsystemic scoreを用いることがあり、以下の12項目を全て1点とし、そのときに存在する項目の合計点で評価する。項目は、発熱、典型的皮疹、胸膜炎、肺炎、心膜炎、肝腫大/肝機能異常、脾腫、リンパ節腫大、白血球増多(>15,000/mm³)、咽頭痛、筋痛、腹痛であり、初診時のsystemic scoreが7点を超える場合には、AOSD関連死を予測するとの報告もある。

8. 治療

診断確定までには非ステロイド性抗炎症薬（non-steroidal anti-inflammatory drugs）

表3 AOSDの重症度分類

厚生労働省自己免疫疾患に関する調査研究班（住田）

成人スチル病重症度スコア	
漿膜炎	無 0 ☐ 有 1 ☐
リンパ節腫脹	無 0 ☐ 有 1 ☐
播種性血管内凝固（DIC）	無 0 ☐ 有 2 ☐
血球貪食症候群	無 0 ☐ 有 2 ☐
ステロイド治療抵抗性（プレドニン換算で 0.4 mg/kg 以上のステロイドに治療抵抗性の場合）	無 0 ☐ 有 1 ☐
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 ☐

スコア合計点：0～9 点； 重症：3 点以上
中等症：2 点
軽症：1 点以下

NSAIDs）を用いるのが一般的である。診断後には、単球・マクロファージの活性化を抑制するために、初期寛解導入療法の第一選択薬として、副腎皮質ステロイドを用いる。全身状態（高熱で弛張熱の持続、CRP及びフェリチンの著増）、臓器障害（漿膜炎、心筋炎、間質性肺炎等）の有無、その他合併症（マクロファージ活性化症候群/反応性血球貪食症候群、播種性血管内凝固（disseminated intravascular coagulation：DIC）等）の有無によって用量は異なる。臓器障害を有する場合や全身状態不良等では、副腎皮質ステロイドは大量（プレドニン換算で 1 mg/kg）を用い、さらに重篤な臓器障害ではステロイドパルス療法を併用する⁴⁾。CRPやフェリチンの正常化がみられない場合には減量せずに、保険適用外であることを理解したうえで、十分な説明と同意のもと、免疫抑制薬の併用または生物学的抗リウマチ薬の使用を考慮する。後述する「成人スチル病診療ガイドライン2017」では、エビデンスレベルの高さから、免疫抑制薬としては、副腎皮質ステロイド抵抗性の難治性AOSDに対してメトトレキサート（methotrexate：MTX）の使用が強く推奨されている。生物学的抗リウマチ薬では、我が国にお

いては、AOSDに類似する病態と推定されるsJIAに対し、保険適用のある抗IL-6受容体抗体（トシリズマブ）の有効性が期待されているが、十分な質の高いエビデンスが認められないことから、診療ガイドライン上では、TNF阻害薬とともに、AOSDに対する治療薬としての推奨度は弱いと記載された。AOSDでは、薬剤アレルギーが高頻度（20%程度）にみられることから、新しく薬剤を使用する場合にはアレルギーの有無に注意する。

なお、専門医へのコンサルトまたは専門施設への転院を検討するケースとしては、以下の2点を考慮すべきである。中途半端な治療によって炎症状態を長引かせることは、患者にとって不利であるため、早急な判断及び行動が要求される。

1) 中等量副腎皮質ステロイド（プレドニン換算 0.5 mg/kg）以上の内服で1～2週間経過しても解熱しない及びCRP陰性にならない場合には、さらに強力な治療が必要か、感染症や以下の合併症の可能性も考えられるため、専門医にコンサルトする。

2) マクロファージ活性化症候群（macrophage activation syndrome：MAS）や反応性血球貪食症候群（reactive hemophagocytic syndrome：RHS）またはDIC等の合併を強く疑う場合及び全身状態不良時には専門医にコンサルトし、全身状態管理可能な病棟または専門施設に移送する。

9. 診療ガイドライン

これまで世界的にも作成されたことのなかったAOSD診療ガイドラインが、「自己免疫疾患に関する調査研究」の一環として、筑波大学 住田教授と著者を責任者とし、sJIAも含めた「成人スチル病診療ガイドライン2017年版」として作成された。また、2017年11月、診断と治療社から書籍版として出版された。作成は、エビデンスに基づいた診療ガイドラインが世界的な

表4 成人スチル病診療ガイドラインクリニカルクエッション

ASD CQ 番号	作成した CQ
1	ASD に特徴的な熱型はあるか
2	ASD に特徴的な皮膚所見はあるか
3	ASD の関節症状の臨床的特徴はあるか
4	小児期発症例（全身型若年性特発性関節炎）における臨床的特徴はあるか
5	ASD の診断、鑑別に有用な血液検査所見はあるか
6	ASD の活動性評価に有用な血液検査所見はあるか
7	ASD で認められるリンパ節腫脹に対するリンパ節生検は有用か
8	小児期発症例（全身型若年性特発性関節炎）において特徴的な血液検査所見はあるか
9	ASD に合併する臓器障害にはどのようなものがあるか
10	ASD に合併するマクロファージ活性化症候群の臨床的特徴はなにか
11	ASD に合併する薬剤アレルギーの臨床的特徴はなにか
12	小児期発症例（全身型若年性特発性関節炎）に合併する臓器障害・病態にはどのようなものがあるか
13	小児期発症例（全身型若年性特発性関節炎）のマクロファージ活性化症候群において早期診断に有用な所見はあるか
14	非ステロイド性抗炎症薬は ASD に対して有用か
15	副腎皮質ステロイド全身投与は ASD に対して有用か
16	ステロイドパルス療法は ASD に対して有用か
17	メトトレキサートは ASD に対して有用か
18	シクロスポリンは ASD に対して有用か
19	疾患修飾性抗リウマチ薬（disease modifying anti-rheumatic drugs）は、ASD の関節炎に対して有用か
20	TNF 阻害薬は ASD に対して有用か
21	IL-6 阻害薬は ASD に対して有用か
22	IL-1 阻害薬は ASD に対して有用か
23	TNF 阻害薬、IL-6 阻害薬、IL-1 阻害薬以外に ASD に対して有用な生物学的製剤は存在するか
24	ステロイドパルス療法は全身型若年性特発性関節炎に対して有用か
25	全身型若年性特発性関節炎において有用な免疫抑制剤はあるか
26	全身型若年性特発性関節炎において有用な生物学的製剤はあるか

主流であることから、Minds（Medical Information Network Distribution Service）のマニュアルに準拠して行われた。AOSDとsJIA及びその成人移行例の診療に関わる全ての医療従事者（かかりつけ医、一般内科医、膠原病内科医、小児科医、メディカルスタッフ等）及び患者及び患者家族を含む一般人に対し、ASD及びsJIAの臨床症状及び治療法に関する理解を助け、医療行為の決定を支援することを大きな目標とした。具体的には、26のclinical questions（CQ）を選定し（表4）、文献の検索とsystematic review（SR）

を行った。CQ1～4はAOSDの臨床所見、CQ5～8はAOSDの検査所見、CQ9～13はAOSDの合併症、CQ14～19はAOSDの経口薬治療、CQ20～23はAOSDの生物学的製剤治療、CQ24～26はsJIAの治療に対応している。本来、AOSDは稀少疾患であり、エビデンスレベルの高い論文は非常に少ないため、推奨文及びその推奨レベルの決定は決して楽ではなかったが、ガイドライン作成グループによる投票により70%の同意をもって推奨文及び推奨レベルを決定するという過程（デルファイ変法）を経て、2017年1月初

図2 診療ガイドライン 2017 を基にした AOSD 治療アルゴリズム (私案)

旬に作成グループ内で全てのCQに対する推奨に関して最終合意を得た。その後、関連学会として、日本リウマチ学会及び日本小児リウマチ学会に意見を聞き、それらをパブリックコメントとしてガイドラインに反映させ、最終的に上記2学会にて承認を得た。現在、書籍化され、店頭で販売されている。診療の一助になれば幸いである。また、本診療ガイドラインの英語版は、第115回日本内科学会講演会初日にModern Rheumatology誌にアクセプトされた⁵⁾。

おわりに

AOSDの診療ガイドラインに加え、最新のエビ

デンスをもとにAOSD治療アルゴリズム (図2) を作成した。診療ガイドラインに従い、副腎皮質ステロイド治療抵抗性の場合には、推奨度の強いMTXをCyA (cyclosporine A) よりも先に記載した。生物学的製剤との使用順位に関しては、今後の検討課題と考える。

以上、成人Still病、特にAOSDの診断及び治療について述べた。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：三村俊英；研究費・助成金 (アステラス製薬, 中外製薬), 寄附金 (アステラス製薬, エーザイ, 武田薬品工業, 田辺三菱製薬, 中外製薬, ファイザー, ユーシービー・ジャパン)

文献

- 1) Bywaters EG : Still's disease in the adult. Ann rheum Dis 30 : 121-133, 1971.
- 2) Asanuma YF, et al : Nationwide epidemiological survey of 169 patients with adult Still's disease in Japan. Mod Rheumatol 25 : 393-400, 2015.
- 3) Yamaguchi M, et al : Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. J Rheumatol 19 : 424-430, 1992.
- 4) 三村俊英：成人Still病，内科学．第11版，朝倉書店，2017，1244-1245.
- 5) Mimura T, et al : Evidence-based clinical practice guideline for adult Still's disease. Mod Rheumatol 9 : 1-22, 2018.