トピックス

II. 診断と治療の実際

8. 成人Still病

大田 明英

要 旨

成人Still病は原因不明の全身性炎症性疾患であり、発熱、関節症状、皮疹、炎症所見、高フェリチン血症等を特徴とする。山口らの分類基準が診断に有用であるが、確定診断には他の熱性疾患を十分に除外する。基本的治療薬はステロイドであり、治療抵抗例にはメトトレキサートやシクロスポリン等の免疫抑制薬が、また近年は生物学的製剤が有効とされる。一般に予後は良好であるが、マクロファージ活性化症候群の合併は重症化しやすい。

〔日内会誌 96：2206～2213, 2007〕

Key words：不明熱、高サイトカイン血症、フェリチン、生物学的製剤

1. 疾患の概念と病態

1) 概念

1897年、英国のStillは発熱、リンパ節腫脹、肝脾腫などの全身症状を伴う慢性関節炎の12例を詳細に検討し、成人にみられる関節リウマチ(rheumatoid arthritis：RA)とは異なる病型として報告した。この病型は別名Still病とも呼ばれ、その後長い間小児に特有なものとして認識されていた。1971年、英国のBywatersはStillが記載した臨床像によく似た病像を持つ成人の14例を報告し、成人Still病の概念を提唱した。関節症状に加えて、発熱、皮疹、リンパ節腫脹その他の全身症状を示すことで特徴づけられる全身性炎症性疾患であり、RAとはその病態や臨床像、経過に異なる点も多い^{1,2)}。現在でも不明熱の原因疾患の5～10%を占めるとされ、成人における

不明熱の鑑別の際には重要な疾患である。

これまで種々の名前で呼ばれることがあったが、現在では成人Still(日本語表記ではスチルあるいはスティル)病(adult Still's disease)あるいは成人発症Still病(adult-onset Still's disease)の名が一般的である。小児の原発性慢性関節炎である若年性特発性関節炎(juvenile idiopathic arthritis：JIA)の全身型に相当し(最近の小児科領域ではStill病の名はあまり使われない)、両者は発症年齢を異にするだけの同一疾患と考えられているが、小児と成人例の間で臨床像に若干の違いはある²⁾。

好発年齢は16～30歳代の若年成人である¹⁾が、近年は高齢発症の報告も増えている。10年前の本邦の調査では、男の有病率は10万人あたり0.73、女は1.47と推測された(男女比は約1：2)。

2) 病因と病態

病因(遺伝要因+環境要因)は不明である。遺伝要因に関しては、これまでに多発家系や双生児発症の報告はなく、HLAとの関連について

おおた あきひで：佐賀大学看護学科成人・老年看護学講座

図 1. 成人 Still 病の基本的病態

も一致した見解は得られていない²⁾。本邦患者ではDRB1*1501 やDRB1*1201, DQB1*0602 が多くみられるとの報告がある。

近年、病態に関与する種々のサイトカインや免疫関連分子の発現調節に関係する変異遺伝子が本疾患や全身型JIAにおいて報告されている²⁾。成人Still病での報告はまだ少ないが、Sugiuraらはinterleukin (IL)-18のpromotor領域における多型のハプロタイプ組合せS01/S01が患者で有意に多くみられると報告している。彼らの報告では、このハプロタイプの組合せと血清IL-18レベルとの関連は見出せていないが、最近同じ報告者よりJIAでもS01/S01の組合せが有意に多くみられ、とくに全身型JIAではこのハプロタイプを持つ患者は血清IL-18レベルも高値であったと報告されており、このハプロタイプがIL-18産生亢進に関連している可能性が示唆された。成人Still病では、この他monocyte chemoattractant protein (MCP)-1のpromotor領域の1塩基多型(single nucleotide polymorphism : SNP)との関連が報告されているが、この多型は血清MCP-1レベルとの関連性はなく、その意義は不明である。一方、全身型JIAでは、IL-6, tumor necrosis factor (TNF)-α, macrophage migration inhibitory factor遺伝子のpromotorないし上流域におけるSNPと発症との有意な関連性が報告されて

いるが、これらの変異が成人Still病や全身型JIAの発症に関与する遺伝要因であるのかはまだ不明である。

環境要因としては、ウイルスを主とする種々の感染性因子が発症の引き金になるとの報告がこれまで多数あるが、特定の病原体の関与は否定的である²⁾。おそらく、何らかの遺伝的素因を持つ者に感染がトリガーとなり、免疫が異常に活性化されて後述の高サイトカイン血症を引き起こし発症に至ると考えられる。さらに、神経心理学的要因として、発症直前の身体的あるいは精神的ストレスが発症の誘因となる可能性も指摘されている。

本疾患の病態の中心にはマクロファージとTリンパ球の異常な活性化があり、それに伴った高サイトカイン血症が主要な病像を形成すると考えられる(図1)²⁾。実際、活動期患者血清中にはIL-6, IL-18, IL-8, TNF-α, interferon (IFN)-γなどが高値となり、とくにIL-6, IL-18レベルは発熱、関節症状、フェリチン蛋白産生や急性期炎症蛋白生成亢進に密接に関連して疾患活動性と相関する。血清のみでなく、末梢血リンパ球や皮疹、関節滑膜でもこれらの主にTh1タイプのサイトカインが発現されており、本疾患はTh1優位の疾患と考えられている。しかし一方、活動期患者血清中ではIL-18とともにIL-4やIL-13

図2. 成人 Still 病の診断へのアプローチ

が高値を示し、Th2 優位になっているとの報告もある。実際、全身型JIAの活動期患者の末梢単核球において特異的に発現される遺伝子を網羅的にみた最近の研究では、IL-6 とIL-10 の発現亢進が報告されている。これらの相反する報告は本疾患の多様性を反映しているのかもしれないし、また、単純にTh1/Th2 バランスで病態を論ずることは難しいのかもしれない。

本疾患の病態においてキー・サイトカインとなるIL-18やIL-6は主にマクロファージ(組織球・単球)に由来すると思われるが、その主な活動の場所是不明であった。著者らは、本疾患患者のガリウム・シンチグラフィにおいて骨髄集積がとくに重症例に顕著であることを報告し、これは骨髄中でのマクロファージ活性化の反映であろうと推測した。その後、同様な報告が相次ぎ、さらにマクロファージ活性化症候群(macrophage activation syndrome: MAS)を合併して死亡した全身型JIA患者の臓器を免疫組織学的に検討した結果、IL-18産生細胞は骨髄に多くみられ、肝、脾、リンパ節を含む他の臓器には認められなかったとの報告から、成人Still病や全身型JIAの病態においてマクロファージの活性化・増殖の場は主に骨髄であると推測される。

2. 診断へのアプローチと診断基準

1) 診断へのアプローチ (図2)

本疾患には非特異的な臨床像が多く、診断の第1歩は、図2に示す臨床項目が複数みられた場合にまず本疾患を疑うことである。さらに、診断確定のためには他の疾患(とくに不明熱の鑑別上重要な疾患群)を十分に除外することが大切である。後述の分類基準も個々の診断に有用であるが、その場合にも十分に除外診断を行わなければならない。

主要な臨床像を表1に示す。このうち、発熱、関節症状、皮疹は頻度も高く3主徴としても大切である¹⁾。

発熱は必発であり、毎日夕方～夜にピーク(39℃以上)を持つ弛張熱を呈することが多い。関節症状もほぼ必発であるが、発熱より遅れて出現することがある。膝関節、手関節、足関節、手指小関節などの多関節炎として現れることが多い。定型的皮疹はリウマトイド疹とも呼ばれ、径数mm～の掻痒感のない赤桃色の紅斑で発熱に伴って一過性にみられることが多い。その他、咽頭痛、リンパ節腫脹、肝脾腫も活動期にみら

表 1. 成人 Still 病の臨床像¹⁾

臨床症状	頻度 (%)	検査所見	頻度 (%)
発熱 ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)	100	赤沈亢進 ($\geq 40 \text{ mm/時}$)	96
関節症状	100	リウマトイド因子陰性	94
関節炎	72	抗核抗体陰性	93
定型的皮疹	87	白血球増加 ($\geq 10,000/\text{mm}^3$)	89
咽頭痛	70	好中球増加 ($\geq 80\%$)	83
リンパ節腫脹	69	肝機能異常	85
脾腫	65	血清フェリチン増加	82
体重減少	56	フェリチン著増 (正常上限の 4 倍以上)	67
筋肉痛	56	免疫グロブリン増加	76
薬剤アレルギー	54	血清補体価増加	67
肝腫大	48	ツベルクリン反応陰性	64
腎症	16	貧血 ($\text{Hb} < 10\text{g/dl}$)	59
胸膜炎	12	低アルブミン血症 ($< 3\text{g/dl}$)	44
心膜炎	10	免疫複合体陽性	20

れやすい。本邦では心肺系病変（漿膜炎や間質性肺炎）は比較的少ない。

検査所見としては、白血球（とくに好中球）増加と炎症所見の頻度が高い。肝機能障害としては、AST、ALT、LDHなどの経度上昇（正常上限の 2～3 倍程度）をみることが多い。

血清フェリチン値は多くの症例で増加し（約半数は正常上限の 10 倍以上と著明に増加）、診断上重要な所見である³⁾。しかし、本疾患患者の 10～20% は血清フェリチン値正常であり、また高フェリチン血症自体は種々の肝疾患や悪性腫瘍、感染症等でみられ得る非特異的な所見であることから、その診断上の意義には限界がある。あくまでも高フェリチン血症は他の臨床像と組合せた場合に診断上大きな意義を持つと考えられる。ただし、血清フェリチン値が正常上限の 10 倍以上を示す場合には本疾患の可能性がかなり高く、さらに 10,000ng/ml 以上の著明高値を示す場合には血球貪食症候群や本疾患以外には考えにくい。本疾患で増加するフェリチンは質的にも異なっているとされ、糖鎖がついたフェリチンの割合（健常人では 50～80%）が本疾患患者では 20% 以下に減少し、しかもこの割合は治療によりフェリチン値が正常化しても変わらない

いという。すなわち、糖鎖フェリチンの割合は疾患活動性に左右されず、本疾患や血球貪食症候群の診断に有用であるとされる（後述）。

2) 診断基準の使い方

我が国で提唱された Yamaguchi らの分類基準⁴⁾が世界中でもっともよく使われている（表 2）。これは感度（96.2%）、特異度（92.1%）ともに高く、個々の診断の際にも有用である。しかし、特異度は 100% ではなく、また本疾患が比較的まれであることから、偽陽性例を排除するためには除外診断を十分に行うことが必要である。その後、旧厚生省研究班による再検討が行われたが、その際にもこの基準は感度（98.4%）、特異度（96.4%）ともに非常に高く、高フェリチン血症の項目を加えても診断精度はほとんど変わらなかったため、フェリチンの項目は参考項目として加えられるにとどまった。

近年、フランスの Fautrel らが提唱した分類基準⁵⁾（表 2）は、フェリチンの項目を加え、除外項目を除き、白血球増加と好中球増加を分け、皮疹も 2 項目に分けるなどの点がユニークである。この基準は感度 80.6%、特異度 98.5% でとくに特異度が高くなっているが、糖鎖フェリチンの測定が一般的でない点が問題であり、手軽には

表 2. 成人 Still 病分類基準

	Yamaguchi らの基準 (1992) ⁴⁾	Fautrel らの基準 (2002) ⁵⁾
大項目	1. 発熱 ($\geq 39^{\circ}\text{C}$, ≥ 1 週間) 2. 関節痛 (≥ 2 週間) 3. 定型的皮疹 4. 白血球増加 ($\geq 10,000/\text{mm}^3$) および好中球増加 ($\geq 80\%$)	1. スパイク状の発熱 ($\geq 39^{\circ}\text{C}$) 2. 関節痛 3. 一過性紅斑 4. 咽頭炎 5. 好中球増加 ($\geq 80\%$) 6. 糖鎖フェリチン低下 ($\leq 20\%$)
小項目	1. 咽頭痛 2. リンパ節腫脹あるいは脾腫 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	1. 斑状丘疹状皮疹 2. 白血球増加 ($\geq 10,000/\text{mm}^3$)
判定	合計 5 項目以上 (大項目 2 項目以上を含む) ただし, 除外項目は除く	大項目 4 項目以上, あるいは 大項目 3 項目 + 小項目 2 項目
除外項目	I 感染症 II 悪性腫瘍 III 膠原病	なし

使えない。

3. 合併症と経過・予後

本疾患の合併症としては, 続発性アミロイドーシスや播種性血管内凝固 (disseminated intravascular coagulation : DIC) がまれにみられるが, もっとも注意すべきは前述の MAS という重症難治性の病態の合併である。本疾患の 12% に MAS が起こるとの報告もあり, それほどまれな合併症ではない。これは, マクロファージの活性化や高サイトカイン血症がさらに進行し, cytokine storm と呼ばれる制御不能のサイトカインレベルに至ったもので, 発熱, 汎血球減少 (骨髓抑制), DIC, 血球貪食像, フェリチンの著明高値, 重篤な肝障害, 中性脂肪高値などの臨床像を呈する。本疾患の経過中に何ら誘因なく起こる場合と, 経過中に非ステロイド抗炎症薬 (nonsteroidal anti-inflammatory drug : NSAID), 金剤, メトトレキサート (methotrexate : MTX), granulocyte macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) 製剤, etanercept などの薬剤やウイルス感染が引き金になって起こる場合がある。

本疾患の経過は多様であるが, 大きく分ける と単周期型 (monocyclicあるいはself-limited pattern), 多周期全身型 (polycyclic systemicあるいはintermittent pattern), 慢性関節炎型 (chronic articular pattern) に分かれる¹⁾ (表 3)。約 1/4 の患者は単周期型で, この場合 1 回のエピソードのみで再発せず, 予後も良い。もっとも多い多周期全身型では, 全身症状の再発と寛解を繰り返し, ステロイドもなかなか中止できないが, 多くの場合再発時のステロイド必要量は次第に少なくて済むようになり, 重篤な合併症を起こさないかぎりこの型の予後も一般に良好である。約 1/3 の患者では, 全身症状の有無にかかわらず関節炎が持続する慢性関節炎型を示し, この場合数年の経過のうちに手関節や股関節に強直性変化を来しやすい。しかし, この場合でも class III/IV の機能障害に至る患者は少なく, RA と比べるとその機能予後は良好であるとされる。

4. 治療法の実際

本疾患が比較的まれであり, またその経過も多様であることから, これまでに前向き対照試

表 3. 成人 Still 病の経過と転帰

	本邦 (74 例) ¹⁾		フランス (52 例)	
	例数	%	例数	%
臨床経過パターン				
単周期型 (self-limited)	18	24	12	33
多周期全身型 (intermittent)	30	41	20	39
慢性関節炎型	26	35	20	39
再発	41	55	30	58
死亡	4	5	1	2

両報告とも 1 年以上の観察例をまとめたもの。

図 3. 成人 Still 病の基本的な治療方針

軽症例：発熱と関節症状のみで臓器病変をほとんど伴わない場合

重症例：重篤な臓器病変(本文参照)を伴う、あるいは血清フェリチンの著明な高値を示す場合

DMARDs: disease modifying antirheumatic drugs MTX: methotrexate

CyA: cyclosporin A Tac: tacrolimus

験で効果を証明し得た治療法はまだない。以下に示す治療方針(図3)は経験に基づくものであるが、多くは後ろ向きに集められた多施設調査においても有効性がある程度認められているものである。

1) 基本的治療

本疾患の基本的治療薬はステロイドである。単周期型の経過をとる患者の中にはNSAIDのみで緩解する軽症例もあるが、ごくわずかであり(数%)、ほとんどの症例はステロイドが必要である。ステロイドの初期投与量は通常 20～40 mg/日程度であるが、重篤な臓器病変(活動性間質性肺炎、高度の漿膜炎、心筋炎、中枢神経症状など)を伴う場合にはステロイド大量投与ないしパルス療法を行う。

臨床症状と検査所見(主にCRP、フェリチン値)の改善がみられればステロイドは徐々に減量する。単周期型では比較的早くステロイドを中止できる。多周期全身型では5～10mg/日の維持量をしばらく続けて様子を見る。再発を繰り返すことは多いが、その場合でも活動性は次第に低下し、数年の経過のうちにステロイドを中止できることが多い。多関節炎が持続する慢性関節炎型では、関節破壊を起こしやすいと言われる、早くからMTX等の抗リウマチ薬を投与した方が良いとされる。

2) 難治例に対する治療

ステロイド減量中に頻回の再発を起こすような治療抵抗例に対しては、免疫抑制薬を併用するとステロイドの減量がスムーズに行くことが

表 4. 成人 Still 病難治例における生物学的製剤投与の報告

報告者	n	改善		投与開始後 観察期間	転帰	副作用
		全身症状	関節症状			
1) Infliximab (chimeric anti TNF- α monoclonal antibody)						
Cavagna, 2001	3	3/3	3/3	～12月	1例18週で再発 (22週で皮疹のため中止)	1例皮疹
Kraetsch, 2001	6	6/6	6/6	5～28月	すべて良好	1例皮膚反応
Huffstutter, 2002	2	2/2	2/2	9～10月	すべて良好	なし
Kokkinos, 2004	4	4/4	4/4	5～18月	すべて良好	なし
Fautrel, 2005	20 *	Infliximab : 完全寛解 4/15, 部分寛解 9/15 Etanercept : 完全寛解 1/10, 部分寛解 7/10		1～44月 1～43月	10/15で中止 (6例は無効のため) 7/10で中止 (5例は無効のため)	2例皮疹, 1例皮下膿瘍 3例皮疹, 1例気管支炎
2) Etanercept (p75 TNF receptor antagonist)						
Tamesis, 2000	5	5/5	5/5	1～12月	1例6週で突然死 (原因不明)	1例蜂窩織炎
Husni, 2002	12	1/3	4/10 (ACR50%)	6月	2例再発で中止 (7週, 13週)	重篤なものなし
3) Adalimumab (humanized anti TNF- α monoclonal antibody)						
Benucci, 2005	1	1/1	1/1	14月	再発なく, 他のすべての 薬剤を中止できた	なし
4) Anakinra (IL-1 receptor antagonist)						
Fitzgerald, 2005	4	2/2	4/4	6～14月	良好で, 全例投与継続中	なし
5) Tocilizumab (humanized anti IL-6 receptor monoclonal antibody)						
Iwamoto, 2002	1	1/1	1/1	17月	良好	重篤なものなし

主に複数例を対象にした報告のみ。 * 20例中, 5例はInfliximab, Etanercept間で切り替え投与を行った。

多い。とくにMTXの有用性はほぼ確立されており(改善率は約65～90%),ステロイド減量効果も高いとされる。シクロフォスファミドはステロイド減量効果は高いものの副作用発現率も高く,投与継続率は低い。近年,難治例に対するシクロスポリン(cyclosporine A: CyA)の有効例が多く報告されており,我々も多剤抵抗例にCyA 100～200mg/日を使用して十分な改善をみた数例を経験している。同様の免疫抑制作用を持つタクロリムスが著効した多剤抵抗例も経験しており,ステロイド+MTXで改善しないような難治例に対しては,CyAやタクロリムス投与に切り替えてみると良い。その他, γ グロブリン大量投与が有効であったとする報告も比較的多くみられ,また少数例ながらレフルノミド,ア

ザチオブリン,血漿交換,白血球除去(吸着)療法などの有用性も報告されている。

近年,RAに対して高い有効性を示すとされる生物学的製剤は,本疾患においても高サイトカイン血症の是正を介して十分な有効性を示すと考えられ,とくにステロイドやMTXに抵抗性の難治例に対して投与されている。表4は,難治例に対して投与された主要な報告をまとめたものである。Infliximabとetanerceptに関してはすでに多くの報告例があり,少数例の報告では全身症状,関節症状ともに改善率はおおむね高い。しかし,FautrelやHusniらによる比較的多くの症例を集めた報告では,その改善率は必ずしも高いものではなく,高価な薬でもあることから投与の適応については今後のさらなる検討が必要

である。本疾患に対するadalimumab(本邦未発売)とtocilizumabの投与報告例は限られているが、とくに抗IL-6作用を持つtocilizumabは難治性の全身型JIAに対して非常に高い有効性が報告されている(全身症状改善およびACR 50%改善率は投与1カ月後で90%以上)。また、IL-1 receptor antagonistであるanakinra(本邦未発売)もまだ報告例数は少ないがその有効性はかなり高いようである。

MASは本疾患に合併する重症難治性の病態であり、この場合はできるだけ早くステロイドパルス療法とCyAの併用、さらに血漿交換を組み合わせた積極的な治療を行った方がよい。前述の抗TNF生物学的製剤もMASに対して有効であると思われるが、逆に全身型JIA患者でetanerceptがMASを誘導した可能性も報告されており、MASに対する生物学的製剤の適応については今後のデータ蓄積が必要である。

上述の免疫抑制薬の多くや生物学的製剤は我が国ではRAに対して保険適応があるが、厳密には本疾患に対して適応がない。このような適応外の薬剤を使用する時には、その効果と副作用、費用面での問題点などを熟慮した上で、投与の必要性を患者に十分説明し、同意を得る必要がある。

5. 専門施設へ送るタイミングと生活指導

全身症状が著明な時、とくに初回の際には鑑別診断を十分に行わなければならないこともあ

り、原則として入院が必要である。本疾患の存在は一般内科医の間でもかなり浸透しているので、典型例では実地医家のもとで診断し治療することは十分可能である。問題となるのは、非典型例で診断に苦慮する場合、重篤な臓器病変を伴っている場合、さらに何度も再発を起こすような難治例であり、これらについては、その時点で専門施設に紹介した方がよい。

生活指導としては、全身症状が著明な時には安静を保つよう指導するが、治療により症状が改善すればとくに活動を制限する必要はなく、退院後早期からの社会復帰も可能である旨説明する。ただし、再発が比較的多く、寛解期においても服薬遵守(とくにステロイド)や定期的な通院フォローは必要である。また、薬物アレルギーが比較的多くみられるので薬や健康食品等による副作用の出現、さらに本疾患の増悪因子の可能性があるストレス、妊娠、感染などにも注意して生活するように指導する。

文 献

- 1) Ohta A, et al: Adult Still's disease: a multicenter survey of Japanese patients. *J Rheumatol* 17: 1058-1063, 1990.
- 2) 大田明英: 全身型JRAと成人Still病は同一疾患か. *リウマチ科* 29: 277-286, 2003.
- 3) 大田明英: 血清フェリチン. *日内会誌* 92: 1977-1984, 2003.
- 4) Yamaguchi M, et al: Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol* 19: 424-430, 1992.
- 5) Fautrel B, et al: Proposal for a new set of classification criteria for adult-onset Still disease. *Medicine* 81: 194-200, 2002.