10年間持続した活動性がtocilizumab治療で寛解した 成人発症Still病の1例

高橋 裕子 越智久さこ 柳井 敦
山下 裕之 伊藤 健司 三森 明夫

要旨 症例は60歳, 男性. 成人Still病診断から10年間, ステロイド薬と各種免疫抑制薬併用で熱性病態が抑制できず, 9年目に無菌性髄膜炎を併発した. 大量ステロイド治療で髄液所見が正常化したため, Still病に起因したと考えられたが, 炎症反応は鎮静せず副作用として胃潰瘍穿孔も生じた. tocilizumab治療開始後に, 初めて長期寛解が得られた. 難治性Still病の治療経過として報告する.

〔日内会誌 99: 130~132, 2010〕

Key words : 成人発症Still病, tocilizumab, 無菌性髄膜炎

症 例

症例 : 60歳, 男性. **主訴** : 発熱・全身倦怠感.
既往歴 : 2001年, 両眼白内障手術. 2002年, 胃潰瘍. **家族歴** : 父 大腸癌. **生活歴** : タバコ15~20本/日, 40年間. **現病歴** (図) : 1998年(50歳)秋より39℃台の弛張熱が出発し, 翌年9月前医受診時に頸部リンパ節腫脹を認めた. リンパ節生検, 培養・画像検査で感染および悪性所見なく, 山口らの基準¹⁾, 大項目4つ(1週間以上続く39℃以上の熱・2週間以上続く関節炎・定型的皮疹・白血球増加), 小項目2つ(リンパ節腫脹・リウマトイド因子/抗核抗体陰性)を満たし, 成人発症Still病と診断された. 1999年より, prednisolone (PSL) 最高70 mg/日にmethotrexate 7.5 mg/週, cyclosporine 100~250 mg/日, cyclophosphamide 1,200 mg/月間歇静注(IVCY), 大量ガンマグロブリン静注(IVIG)が併用されたが, CRP 4~7 mg/dlが持続した. 2002

年, 抗IL-6受容体抗体400 mg(6 mg/Kg)点滴, 2週毎投与が試みられたが, CRPは0.8~9.0 mg/dlを上下し, 全身倦怠感不変のため18回で断念された. 2003年, 当科に紹介受診後, IVIG, 白血球除去カラム(LCAP), 二重膜濾過血漿浄化, infliximab 200 mg, etanercept 25 mg週2回をこの順にステロイド治療に併用したが, CRP 2~8 mg/dlで推移し, 脊椎圧迫骨折が多発した. 2006年rituximab 500 mg投与後, 四肢躯幹に皮疹多発, 生検診断は膿胞性乾癬, 副作用と考え中止した. 2007年5月, 発熱39度以上, 中等度の頭痛, 軽度の項部硬直, 髄液細胞数200/μl(好中球優位)を認め再入院した. 解熱鎮痛薬使用なし, 細菌・結核培養, 塗沫染色, 真菌抗原, ヘルペスウイルスPCRは全て陰性, 抗生物質, Acyclovir, 抗真菌薬に反応せず, 髄液所見と頭痛は不変のまま意識清明, 以上からStill病に起因する無菌性髄膜炎と判断した. PSL 120 mg/日に増量の後, 頭

〔第560回関東地方会(2009/02/07)推薦〕〔受稿2009/09/09, 採用2009/10/26〕

国立国際医療センター膠原病科

Successful tocilizumab therapy for adult onset Still's disease with intractable conditions over ten years.

Yuko Takahashi, Hisako Ochi, Atsushi Yanai, Hiroyuki Yamashita, Kenji Itoh and Akio Mimori : Division of Rheumatic Diseases, International Medical Center of Japan, Tokyo.

図．今回の治療までの全経過

痛は消失し、漸減過程で2カ月後に髄液所見が正常化した。この間、内視鏡定期検査で既存の胃潰瘍に空腸との漏孔形成を認めたが、保存的治療可能であった。抗体検査にて*H. Pylori*感染は認められなかった。退院後に発熱再燃しPSL再増量50 mg/日に反応しないため、2008年6月、抗IL-6受容体抗体tocilizumab投与目的で入院とした。入院時身体所見：身長167 cm、体重67.5 kg、体温37.5°C、脈拍101/分・整、血圧155/91 mmHg、リンパ節触知せず、皮疹なし、聴診上異常は認めなかった。両側の手・膝・足関節に疼痛あり、腫脹はなかった。尿所見異常なし、血算WBC 12,070/ μ l、Hb 11.4 g/dl、PLT 37.4×10^4 / μ l、ESR-1h 60 mm、生化学：CRP 8.6 mg/dl、フェリチン 113 ng/ml、血清検査：IgG 508 mg/dl、IgA 115 mg/dl、IgM 9 mg/dl、抗核抗体・リウマトイド因子陰性、尿培養・血液培養2セット陰性。tocilizumab治療の経過：540 mg隔週投与を開始した。CRPは17日後2.1 mg/dlに低下し、平熱と

なった。5回目投与後、PSLは10年来の最低量10 mg/日にまで減量してCRPは陰性化した。現在まで15カ月間、発熱なく外来通院している。

考 察

成人Still病は、Bywatersの初報告²⁾以来、内科領域でよく知られ、一般にステロイド治療に反応する良性疾病である。発症1年以後の再燃例は36%との集計がある³⁾。一部の症例には原病に起因する血球貪食症候群、播種性血管内凝固症候群、アミロイドーシス、稀に髄膜炎または髄膜脳炎などの重大な合併症がみられる⁴⁾。熱性病態がステロイド抵抗性のときは免疫抑制剤・生物製剤も併用される⁵⁾。最近tocilizumab(抗IL-6受容体抗体)が小児Still病の標準治療薬となり、20歳台の成人例に使用した文献報告もみられる⁶⁻⁹⁾。本例はこれら文献例に比べ高年齢発症かつ、より広範囲な既存治療薬が無効であった。Still病性髄膜炎が大量経口ステロイドに反応したが、原病の炎症は抑制できず、胃潰瘍穿孔・

圧迫骨折多発も招いた。最終的に抗IL-6 受容体抗体治療により長期寛解が達成されたが、6 年前は同薬の効果が不十分であった。用量を 400 mg (6 mg/Kg) から 540 mg (8 mg/Kg) に増量したこと、髄膜炎の抑制のためにPSLを 120 mg/日にまで増量したことが、治療効果を得た原因と考えられるが、時間とともに病勢が低下した可能性もある。異例な難治病態の治療経験として呈示する意義があると思われた。

文 献

- 1) Yamaguchi M, et al: Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol* 19: 424-430, 1992.
- 2) Bywaters EG: Still's disease in the adult. *Ann Rheum Dis* 30: 121-133, 1971.
- 3) Pouchot J, et al: Adult Still's disease: manifestations, disease course, and outcome in 62 patients. *Medicine (Baltimore)* 70: 118-136, 1991.
- 4) Nishida T, et al: Hemophagocytic syndrome and adult Still's disease associated with meningoencephalitis and unconsciousness. *Intern Med* 40: 1037-1040, 2001.
- 5) Efthimiou P, Georgy S: Pathogenesis and management of adult-onset Still's disease. *Semin Arthritis Rheum* 36: 144-152, 2006.
- 6) Iwamoto M, et al: Humanized monoclonal anti-interleukin-6 receptor antibody for treatment of intractable adult-onset Still's disease. *Arthritis Rheum* 46: 3388-3389, 2002.
- 7) Nakahara H, et al: A case report of a patient with refractory adult-onset Still's disease who was successfully treated with tocilizumab over 6 years. *Mod Rheumatol* 19: 69-72, 2009.
- 8) DeBandt M, Saint-Marcoux B: Tocilizumab for multirefractory adult-onset Still's disease. *Ann Rheum Dis* 68: 153-154, 2009.
- 9) Matsumoto K, et al: Glucocorticoid and cyclosporine refractory adult onset Still's disease successfully treated with tocilizumab. *Clin Rheumatol* 28: 485-487, 2009.