聖路加国際病院内科 松原光伸◇ 大生定義 西崎 統

概要 今回、我々は、発熱を主訴として入院し、細菌学検査、血清学検査、画像検査に加え、試験開腹手術を行なったが診断できず、成人Still病を考えステロイド薬にて治療し奏効した17才女性の症例を経験した。また、当院において、CTスキャンなどの新しい画像検査が導入された過去約8年間に、20例の不明熱患者を認めたが、その中にもう1例成人Still病と思われる26才男性の症例を認めた。成人Still病は発熱を主症状として発症し特徴的所見に欠け、他の疾患が除外された後に診断されることが多い。そこで、我々は、この成人Still病と思われる症例を呈示し、不明熱とともに検討し、不明熱における成人Still病の診断について考察した。

〔日内会誌 75:62~68, 1986〕

結 言

成人Still病は、発熱・関節痛・発疹を主症状とし、臨床検査上強い慢性炎症を示すが特徴的所見に乏しく、不明熱の鑑別診断として臨床経過より診断されることが多い。本症は膠原病の一型とされていることが多く、ステロイド薬または、アスピリンなどの抗炎症薬により改善をみる。

我々は、最近発熱を主訴とし診断に苦労した成人Still病と思われる症例を経験し、さらに、当院において過去8年間に認められた不明熱20例を検討したところ、もう1例成人Still病と思われる症例を認めた。

そこで、その2例の成人Still病と思われる症例を呈示し、不明熱における成人Still病の診断について考察を加え報告する。

症 例 (1)

患者： 17才、女性、理容師見習。

主訴： 発熱。

既往歴： 特記すべきことなし。

家族歴： 結核症（父親）。

現病歴： 昭和58年9月ごろより左股関節痛出現。10月下旬より微熱と咽頭痛が加わり近医を受診し、投薬をうけたが改善しなかつた。12月上旬

より、39℃に達する弛張熱となり再び近医にて抗生物質の投与を受けたが、全く軽快せず、12月下旬当科受診、不明熱の精査目的で同年12月27日入院した。

入院時現症： 身長158.0cm、体重36.5kg、体温38.2℃、意識清明、脈86/分・整、呼吸17/分・整、血圧120/70mmHg、貧血・黄疸なし、体表リンパ節触知せず、心、肺正常、肝・脾触知せず、顔面、手背、両足前面に粟粒大の発疹多数、四肢の関節の腫脹・発赤なし。

図1. 腹部CT像。肝、脾腫を認める。

〔昭和60年2月22日受稿〕

本文の要旨は第342回日本内科学会関東地方会（昭和59年11月10日）にて発表した。

Adult Still's disease: Two case reports and its diagnosis in Fever of Unknown Origin

Mitsunobu MATSUBARA, Sadayoshi OHBU and Osamu NISHIZAKI

Department of Internal Medicine, St. Luke's International Hospital, Tokyo

入院時検査成績(表1): 白血球増加を伴った炎症所見, 軽度肝障害を認めたが, 細菌学検査・血清学検査ともに有意の所見を認めなかつた。画像検査では, CTスキャンにて肝・脾腫(図1)のみを認めた。上・下部消化管検査は陰性, 骨髓検査でも血液疾患を認めず, 婦人科・耳鼻科・皮膚

科を受診したが特記すべき事はなかつた。

入院後の経過(図2): 入院前抗生物質の投与を受けており, 臨床経過とあわせ結核症を疑い, 3日間各種培養検査を繰り返した後, 抗結核薬にて治療を開始した。その後検査を進めたが発熱の原因はわからず, 抗結核薬にも反応しないため,

表1. 症例1の検査成績

末梢血液検査		TTT	8.5 U	尿検査	
RBC	431 万	ZTT	7.6 U	蛋白 (-) 糖 (-)	
Hb	10.4 g/dl	GOT	37 KU	円柱 (-)	
Ht	33 %	GPT	32 KU	赤血球	0-1/H. P.F.
WBC	10700	Al-P	70.5 KAU	白血球	5-6/H. P.F.
St	3 %	γ -GTP	243 KU	ツ反応	陰性
Sg	67 %	LDH	221 U	培養検査	
Lym	23 %	Fe	16 ug/dl	静脈血 5 回	陰性
Mon	7 %	TIBC	179 ug/dl	(結核菌を含む)	
Plate	38 万	血清学検査		尿・痰・便	陰性
ESR	115 mm/h	CRP	6+	X線検査	
血液化学検査		ASLO	160 T.U.	胸・腹部X線	
TP	8.7 g/dl	RAtest	(-)	Gaシンチグラフィ	
alb	38.1 %	LEcell	(-)	肝・胆道エコー	
α_1	7.9 %	ANA	(-)	上部消化管内視鏡	
α_2	18.8 %	ワ反応	(-)	大腸鏡	
β	12.9 %	CH ₅₀	71 U/ml	骨盤CTスキャン	
γ	22.3 %	β 1c	194 mg/dl	以上, 異常なし。	
BUN	7.8 mg/dl	β 1e	79 mg/dl	骨髓検査	血液疾患なし。
Cr	0.7 mg/dl	IgG	2000 mg/dl	腹部CTスキャン	
UA	4.3 mg/dl	IgA	780 mg/dl	肝脾腫(図1)	
T-bil	1.5 mg/dl	IgM	240 mg/dl	他科受診	
D 1.1 I 0.4		抗DNA抗体	(-)	婦人科・耳鼻科・皮膚科	
				特に異常なし

図2. 症例1の入院経過

図3 A. 肝組織像。グリソン鞘を中心に軽度の炎症細胞の浸潤を認めるが限界板や肝細胞索の乱れはない (HE, 100×)。

図3 B. 脾組織像。全体に血流を増しており、Sinusは少数の好酸球を含む炎症細胞浸潤があり、リンパ濾胞はよく発達している。Splenitisの所見 (HE, 100×)。

図3 C. 腹腔内リンパ節。リンパ節の構造はよく保たれており、SinusのHistiocytosisがみられ、そのための腫脹を認める他著変なく、Reactive lymphadenopathyの診断 (HE, 100×)。

種々の抗生物質に替えて治療したが全く改善しなかった。

入院第6週、肝臓の多発性膿瘍を疑い試験開腹手術を行なったが、肝、脾、腹腔内リンパ節に非特異的炎症(図3)を認めるのみで、組織・胆汁培養も陰性であり確定診断には至らなかった。

この時点で臨床経過を再検討し、身体所見、肝・脾腫、非特異的慢性炎症より成人Still病を最も疑い、プレドニゾン20mgを抗生物質と併用して投与したところ著効し、臨床症状も消失して退院となった。現在も通院にて少量のステロイド服用を続け、社会復帰している。

症 例 (2)

患者： 26才、男性、機械製造業。

主訴： 発熱。

既往歴： 特になし。

家族歴： 食道癌(父親)。

現病歴： 15才より発熱を繰り返していたが原因がわからなかった。昭和53年5月下旬より再び発熱、左足関節痛、咽頭痛が出現し他院にて抗生物質の投与を受けたが軽快せず、プレドニゾンの治療を始めた状態で当院紹介となり、同年6月16日当院に入院した。

入院時現症： 身長166.9cm、体重57.2kg、体温38.5℃、意識清明、脈120・整、呼吸30・整、血圧134/78、貧血なく、体表リンパ節触知せず、浮腫なし。咽頭軽度発赤し、前胸部粟粒大の発疹あり、左下肺野にて、湿性ラ音聴取、心音・整、肝・脾触知せず、関節の腫脹・変形なし。

検査成績(表2)： 白血球増加、強い炎症所見、軽度肝障害、両側胸水を認めた。しかし、胸水を含め、各種培養検査、細胞診検査を行なったが、すべて陰性、血清学的にも特徴的所見を認めなかった。

入院経過(図4)： 入院後、プレドニゾロンを中止したところ、発熱、炎症所見が増悪し、胸水も増加した。種々の検査にもかかわらず、診断が確定しなかった。そこで、臨床経過より、分類不能な膠原病による血管炎を考え、再び、6-メチルプレドニゾロンに変えてステロイド療法を行なつ

表 2. 症例 2 の検査成績

末梢血液検査		γ	23.5 %	糖 (-)	円柱 (-)
RBC	437 万	BUN	20.0 mg/dl	赤血球	1-2/1H.P.F.
Hb	12.9 g/dl	Cr	0.8 mg/dl	白血球	2-3/1H.P.F.
Ht	38 %	UA	3.7 mg/dl	ツ反応	陰性
WBC	20300	T-bil	1.0 mg/dl	培養検査	
St	13.0 %	TTT	0.9 U	静脈血 8 回	陰性
Sg	82.0 %	ZTT	2.8 U	左右胸水 2 回	陰性
Lym	4.5 %	GOT	39 KU	(結核菌を含む)	
Mon	0.5 %	GPT	100 KU	尿・痰	陰性
Plate	71 万	Al-P	15.8 KAU	左胸水検査 (左右差特になし)	
ESR	71 mm/h	LDH	372 U	蛋白 4.0g/dl	糖 65mg/dl
Fbg	577 mg/dl	血清学検査		LDH 1005U	
FDP	10 μ g/ml以下	CRP	6 +	細胞診	陰性
LEcell	(-)	ASLO	50 T.U	骨髓検査	異常なし
血液化学検査		RA test	(-)	画像検査	
TP	6.0 g/dl	ANA	(-)	胸部 X 線	両側胸水
alb	37.1 %	ワ反応	(-)	上部消化管内視鏡	異常なし
α_1	9.6 %	抗DNA抗体	(-)	腹部CTスキャン	異常なし
α_2	17.1 %	尿検査			
β	12.6 %	蛋白	少量

図 4. 症例 2 の入院経過

たところ、下熱傾向が出現し、胸水は消失した。さらに、アスピリン (ASA) を加えて、寛解し退院した。

考 案

当院において、CTスキャン、ガリウムシンチグラフィなどの新しい画像検査が導入された1976年から1984年までの過去8年間に、不明熱を20例経験している。表3では、その集計を1981年に吉良ら⁹⁾が発表した不明熱22例と比較検討した。不明熱の定義は、吉良らに準じ、1) 診断確定まで少

表 3. 不明熱の診断の内訳(九大第二内科吉良ら、不明熱22例との比較)

		九大第二内科	当院
感染症	尿路感染症	0	1
	胆道感染症	3	2
	腸チフス	1	0
	骨髓炎	1	0
	結核症	1	4
	ウイルス感染症	1	3
	計	7	10
腫瘍	悪性リンパ腫	2	1
	悪性細網腫	1	1
	ホジキン病	1	0
	後腹膜腔横紋筋肉腫	1	0
	肝臓癌	0	1
	計	5	3
膠原病	SLE	3	0
	大動脈炎症候群	2	0
	RA	0	1
	成人Still病	2	2
	分類不能	1	1
	計	8	4
その他	潰瘍性大腸炎	0	1
	ヒステリー	0	1
	診断不能	2	1
	計	2	3

なくとも2週間発熱を認め、2) 38.1℃以上発熱を少なくとも3日認め、3) 入院1週間を経てルーチン検査および一部特殊検査によつても診断困難であること、とした。

両者の症例をみても、感染症、悪性腫瘍・膠原病が不明熱の90%を占め、諸家の報告と一致している。我々も吉良ら同様、不明熱の原因のなかに成人Still病を2例認めている。

当院で認められた2例の成人Still病と、1984年Larson²⁾が報告した成人Still病59例^{7)~14)}の集計と

表4. 1971年より英文にて発表された8論文の集計と当院の2症例との比較

成人Still病	(*59例)	当院症例1	当院症例2
性 男:女	2:3	男	女
年令 18~35才	86%	26	17
発熱(39℃以上)	94%	+	+
発疹	94%	+	+
関節炎(関節痛)	88%	+	+
咽頭痛	49%	+	+
脾腫	51%	-	+
反応性リンパ節炎	37%	-	+
肝障害	33%	+	+
胸膜炎/心膜炎	32%	+	-
血沈亢進	100%	71mm 1時間値	115mm 1時間値
白血球数1万以上	97%	20300	10700
抗核抗体	4%	-	-
RA test	2%	-	-

(*LARSON.E.B. Medicine 1984)

比較したものが表4である。この2症例とも発熱・関節痛・発疹があり、細菌学検査、血清学検査、画像検査で確診できず、ステロイド薬にて症状が改善したことより成人Still病と診断した。

成人Still病は1895年Bannatyne³⁾らにより若年性関節リウマチ(Still病)に先立つて報告されたが、1971年Bywater⁷⁾らが成人に発病したStill病として発表して以来注目されるようになり、近年報告が散見されるようになってきた。

成人Still病とは米国の概念であり、ヨーロッパではSubsepsis allergica⁴⁾の疾患概念がこれと合致する。臨床的には表4の如く、発熱・関節痛(炎)・発疹を主症状とし、検査上特徴的所見に欠ける非特異的慢性炎症を示し、時に胸膜炎、心筋・心膜炎、肝・脾腫・肝障害を合併するが、除外診断として治療を含めた臨床経過より診断されている。現在膠原病の一型として扱われているが、除外診断であるため単一の疾患として扱えるものかどうか、今後に問題を残している。

図5では、1961年にPetersdorf⁵⁾らが報告した不明熱100例、同施設にて1982年にLarson⁶⁾らが報告した不明熱105例を吉良らや我々の不明熱と比較し、不明熱の年次推移を調べた。便宜上、吉良らと我々の症例はパーセントに変えて比較した。

CTスキャン、シンチグラム、超音波検査など新しい画像検査が普及した後にまとめられた吉良ら

図5. 不明熱疾患の年次比較

表 5. 自験20例の不明熱患者の最終診断根拠

	症例数	生検	開腹手術	培養	X線	臨床経過	解剖	血清学検査
感染症	10							
尿路感染症						1		
胆道感染症	2		1	1				
結核症	4			1		3		
ウィルス感染症	3					3		
腫瘍	3							
悪性リンパ腫	1	1						
悪性細網腫	1						1	
肝癌	1				1			
膠原病	4							
RA	1					1		
成人Still病	2					2		
分類不能	1					1		
その他	3							
潰瘍性大腸炎	1				1			
ヒステリー	1					1		
不 明	1							
計	20	1	1	2	2	12	1	0

図 6. 発熱の診断手順

や我々の集計では、不明熱の原因として腹腔内膿瘍と固形癌が占める割合が著減している。画像検査のみならず、細菌学的検査、血清学的検査の技術も進歩したため不明熱の原因として細菌性心内膜炎はほとんどみられなくなり、分類可能な膠原病も減少している。一方、培養検体が採取困難な深部臓器の結核症と肝、胆道系感染症や、体表に現われず、骨髄検査、画像検査でも捉えられないリンパ系悪性腫瘍は現在でも診断困難な疾患であ

る。これらの疾患は、特徴的所見を有さない成人Still病とともに不明熱の鑑別診断上重要となつてきていることがわかる。

表 5 は、我々の不明熱20例の診断根拠を示したものである。12例が治療の診断を含めた臨床経過より診断され、3例が生検・開腹手術・病理解剖により組織学的に診断された。現在では細菌学検査・血清学検査・画像検査の著しい進歩により、比較的早期にこれらの検査が施行できるため、不

明熱はこれら一連の検査でも診断不可能であり、組織学的診断や臨床経過により診断しなければならない発熱疾患が大部分を占めてきている。

図6では、本症例の診断過程を省み、さらに不明熱の検討を加え、発熱に対する診断手順の試案を示した。本症のように臨床経過より成人Still病が疑われる症例では、試験開腹手術や腹腔鏡などの組織学的診断を行なう前に、アスピリンなどの抗炎症剤を大量に投与するか、抗生物質を併用してステロイド薬で治療することにより診断可能であり、不必要な開腹手術などを避けることが出来ると思われる。今回呈示した症例(1)では、臨床経過より成人Still病が疑われたが、すでに経過が長く心身ともに消耗していたため、迅速な効果を期待し、最初からステロイド療法を行なった。一方、症例(2)では、まだ成人Still病の疾患概念はなく、臨床経過より分類不能な膠原病を考え、ステロイド療法にて治療した。

結 語

以上、成人Still病と診断した2症例を呈示し、さらに不明熱について臨床的検討を加えた。

今後、不明熱に遭遇した場合、成人Still病の存在を念頭に置き、臨床成人Still病が考えられる時は合理的な診断手順に従って鑑別診断を進め、不必要な開腹手術を行なうことなく診断することが大切である。

謝辞 御協力をいただいた聖路加国際病院病理 斉木茂樹先生に深謝いたします。

文 献

- 1) 吉良潤一, 他: Subsepsis allergica Wisslerの2例; 成人の不明熱におけるその意義. 内科 48: 1039, 1981.
- 2) Larson EB: Adult still's disease. Medicine 63: 82, 1984.
- 3) Bannatyne GA, et al: Rheumatoid arthritis. Lancet 1: 1120, 1895.
- 4) Wissler H: Subsepsis allergica. Ergebnlnn Med Kinderheik 23: 202, 1965.
- 5) Petersdorf RG, et al: Fever of unexplained origin. Medicine 40: 1, 1961.
- 6) Larson EB, et al: Fever of unexplained origin. Medicine 61: 269, 1982.
- 7) Bywaters EGL: Still's disease in the adult. Ann Rheum Dis 30: 121, 1971.
- 8) Aptekar RG, et al: Adult onset juvenile rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 16: 715, 1973.
- 9) Bujak JS, et al: Juvenile rheumatoid arthritis in the adult presenting as fever of unknown origin. Medicine 52: 431, 1973.
- 10) Esdaile JM, et al: Adult still's disease. Amer J Med 68: 825, 1980.
- 11) Fabricant MS, et al: Still's disease in adults. JAMA 225: 273, 1973.
- 12) Harth M, et al: Adult-onset still's disease. Can Med Assoc J 120: 1507, 1979.
- 13) Kaplinsky N, et al: An adult form of juvenile rheumatoid arthritis. Arch Intern Med 140: 1073, 1980.
- 14) Medsger TA, et al: Carpal arthritis with ankylosis in late-onset still's disease. Arthritis Rheum 19: 232, 1976.