および本邦例と外国例との比較

佐賀医科大学内科

大田明英◇ 兼岡秀俊 永吉敏郎 緋田めぐみ 佐野雅之 吉原正博
 本村光明 大森啓造 松崎美和子 松井征男 山口雅也

概要 成人発症Still病と診断された9例について報告した。診断上重視された臨床項目としては、弛張熱、皮疹、関節痛、白血球増加、血沈亢進、抗核抗体陰性、リウマトイド因子陰性であり、発熱をきたす他疾患を除外できることであった。それらをすべて満足する典型例は9例中4例であり、残り5例は、他の膠原病との鑑別や、壊死性リンパ節炎との関係が問題となった。自験9例を含む本邦34例と外国194例を比較すると、本邦例では肝脾腫およびCH50増加を示す例が多く、関節変形や胸膜炎、心外膜炎をきたす例は少ない傾向が認められた。その他の臨床項目の頻度はほぼ同じであった。〔日内会誌 76:1825~1830, 1987〕

緒 言

Still病は小児に発症する全身型の関節リウマチの別名であるが、1971年Bywaters¹⁾によって成人例の報告がなされて以来、国内外で多くの成人発症Still病の報告がみられるようになった。しかし、なお本疾患の早期診断は困難な場合が多く、その理由としては、疾患特異的な臨床症状や検査所見に乏しいこと、あるいは特異的な組織所見がないことが第一にあげられるが、まだ臨床医のあいだで本疾患への関心が一般に低いことも大きな要因と思われる。筆者らは、最近4年間に成人発症Still病の9例を経験したので報告し、その診断上の問題点について述べる。加えて、自験例を含む本邦34例^{2)~16)}と外国での報告194例¹⁷⁾とを比較し、本邦発症例の特徴についての考察を行なう。

自験9例の診断

症例1~4の4例は、すべて発熱、皮疹、関節痛、白血球増加、血沈亢進を示し、自己抗体は陰性であり、さらに他の熱性疾患を除外できたこと

より本疾患と診断された典型例である。症例5~9の5例は、上記所見のいくつかを欠くか、あるいは他疾患との鑑別が問題になった非典型例である。

症例5は、41才の男性で、39℃以上の弛張熱、多関節痛、咽頭痛、リンパ節腫脹、肝脾腫、間質性肺炎、血沈亢進、肝機能異常、血中免疫複合体陽性、自己抗体陰性などの症状、所見を示した。また、30才と40才の時に同様のエピソードをくり返していたこと、感染症、悪性腫瘍、他の膠原病がほぼ否定されたことより、成人発症Still病が強く疑われたが、発熱時に著明となった皮疹は蕁麻疹様で本疾患の典型的皮疹ではなかったし、白血球増加を示さず、頸部リンパ節生検では壊死性リンパ節炎の像が認められた。しかし、壊死性リンパ節炎のみで上述の多彩な病像をすべて説明するのはむずかしく、本症例は壊死性リンパ節炎の像を伴った成人発症Still病と診断された。

症例6は、56才、女性で、弛張熱、多関節痛、

〔昭和62年1月9日受稿〕本報告中、症例1は第184回、症例2は第187回日本内科学会九州地方会（昭和59年11月18日）にて発表した。

Nine cases of adult-onset Still's disease: Diagnostic problem and comparison of clinical features between Japanese and foreign cases.

Akihide OHTA, Hidetoshi KANEOKA, Toshiro NAGAYOSHI, Megumi HIIDA, Masayuki SANO, Masahiro YOSHIHARA, Mitsuaki MOTOMURA, Keizo OHMORI, Miwako MATSUZAKI, Yukio MATSUI and Masaya YAMAGUCHI,
 The Department of Internal Medicine, Saga Medical School, Saga

軽度の掻痒感を伴う発熱時の皮疹および間質性肺炎を示したが、白血球数は正常であり、さらに抗核抗体は20倍と偽陽性、抗DNA抗体(Farr法、正常10U/ml以下)は33.3U/mlと軽度陽性を示した。この場合、全身性エリテマトーデス(SLE)との鑑別が問題となるが、皮疹の性状は本疾患によくみられる淡紅色米粒大の紅斑で、SLEの紅斑とは明らかに異なっており、また関節症状、自己抗体陽性以外にはSLEの診断基準(1982年、アメリカリウマチ協会)に合う項目はなく、成人発症Still病と診断した。

症例7は、弛張熱、多関節痛、リンパ節腫脹を示し、自己抗体は陰性であったが、皮疹および白血球増加を示さず、発症年令が比較的高令で、初発症状も頸部および肩甲部のこわばりと痛みであり、リウマチ性多発筋痛症(PMR)との鑑別が問題となった。しかし、既存のPMRの診断基準を満足せず、その後の経過で筋症状よりも関節症状がはるかに優位であったため、結局、本疾患と診断した。

症例8は、弛張熱、発熱時の典型的皮疹、関節痛、咽頭痛、脾腫、肝障害、血沈亢進などの本疾患によくみられる特徴をそなえているが、抗核抗体10倍(疑陽性)、抗DNA抗体48.0U/ml、RAテスト(1+)であり、また白血球数は正常で、単球10%と軽度増加しており、伝染性単核症などのウイルス感染およびSLEやリウマチ様関節炎(RA)との鑑別が問題となった。しかし、有意のウイルス抗体価の上昇はなく、SLEやRAの診断基準(アメリカリウマチ協会)も満足せず、本疾患と診断した。なお、この患者は、その後非ステロイド系抗炎症薬の使用のみで症状、検査所見ともに改善し、ついには投薬中止とすることができて、現在軽度の関節痛を時々訴える以外は経過良好である。

症例9は、RAテスト(3+)、RAHA 640倍とリウマトイド因子が高値を示したこと以外は本疾患の主要な徴候をほとんどそなえていた。この場合、RAや悪性関節リウマチ(MRA)との鑑別が問題となるが、RAやMRAとするには関節症状が

表1. 成人発症Still病9例の主要臨床症状

症 例	1	2	3	4	5	6	7	8	9
性	女	女	女	女	男	女	女	女	男
発症年令	30	28	40	32	41	56	55	49	45
関節痛	+	+	+	+	+	+	+	+	+
皮 疹	+	+	+	+	+	+	-	+	+
発熱(39℃≤)	+	+	+	+	+	+	+	+	+
咽頭痛	+	-	-	+	+	-	-	+	+
リンパ節腫脹	+	+	-	+	+	-	-	+	+
脾 腫	+	+	+	+	+	+	+	+	+
肝腫大	+	+	+	+	+	+	-	-	+
胸膜炎	-	-	-	-	-	-	-	-	-
肺炎	-	-	-	-	+	+	-	-	-
心外膜炎	+	-	+	-	-	+	-	-	-
腹 痛	+	-	-	-	-	-	-	-	-
腎 症	-	+	+	-	-	-	-	-	-
中枢神経症状	-	+	-	-	-	-	-	-	-

軽微で、RAの診断基準でも2項目しか満たさず、その後の治療で関節症状はすみやかに消失した。熱型や皮疹が本疾患に特徴的なものであり、結局、成人発症Still病と診断した。

自験9例の臨床像および経過

臨床症状(表1): 性別では9例中7例が女性であった。発症年令は28~56才で、とくに40才以上の発症が6例あり、以前の報告例と比べてやや高令発症が多かった。小児期に同様なエピソードをもった患者はいなかった。初発症状は、発熱と咽頭痛がもっとも多く5例に認められ、発熱と関節痛が1例、発熱のみが1例、また関節痛のみの初発症状も2例に認められた。

発熱は全例が39℃以上のspiking feverを示した。罹患関節は手関節と膝関節がもっとも多く、次いで肘関節、足関節の順で、手足の小関節に異常を認めることは少なかった。また、関節の破壊、変形をきたした症例はなかった。皮疹は8例に認められ、デルモグラフィーは2例(症例1, 5)に陽性であった。

咽頭痛は、とくに病初期に認められる場合が多かった。咽頭痛を訴えた症例では、咽頭粘膜の発赤は著明であったが、咽頭粘液の細菌培養検査では全例で異常なく、また血清ASO値の上昇も認められなかった。リンパ節腫脹は7例に認められ、そのうち生検を行なった症例4ではreactive

表 2. 成人発症Still病 9 例の主要検査所見

症 例	1	2	3	4	5	6	7	8	9
血沈 (mm/1h)	105	89	136	87	61	60	130	97	120
白血球数 ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	13.6	11.7	10.2	21.8	6.6	6.6	6.9	6.1	18.1
顆粒球 (%)	93	90	81	92	74	79	73	61	82
ヘモグロビン (g/dl)	7.6	5.9	8.9	9.5	9.9	9.9	8.4	10.4	9.8
血清アルブミン (g/dl)	2.7	1.7	2.9	3.1	3.7	3.0	2.7	1.1	2.9
IgG (mg/dl, 正常800~2000)	1442	2419	1581	1414	1660	1910	NT	1202	2900
IgA (mg/dl, 正常80~350)	237	573	254	312	321	382	NT	520	551
IgM (mg/dl, 正常50~230)	693	70	170	139	40	148	NT	1044	195
抗核抗体	—	—	—	—	—	±	—	±	—
リウマトイド因子	—	—	—	—	—	—	—	+	+
肝機能異常	+	+	—	+	+	+	+	+	+
γ -グロブリン増加	+	+	+	+	—	+	+	+	+
α_2 -グロブリン増加	+	—	+	+	+	+	+	+	+
CH50 (/ml, 正常30~40)	49.6	34.9	52.1	47.1	49.1	49.5	57.7	37.7	44.2

NT: not tested

hyperplasiaの像のみがみられたが、症例5では壊死性リンパ節炎の像が認められた。肝脾腫の頻度は高いが、とくに脾腫については打診やエコー像上で発見される場合が多く、触診で確認されたものは3例のみであった。

間質性肺炎は2例に認められたが、いずれも軽微で一過性であった。症例1に認められた腹痛は、一過性で軽度のものであった。腎症は2例に認められ、そのうち症例3は、軽度の蛋白尿と顕微鏡的血尿を示しただけであり、腎生検でも異常を認めなかったが、症例2は腎機能障害が進行し、腎生検でアミロイド腎と診断された。中枢神経系では、症例2に原因不明のmeningoencephalopathyをきたしたが、数週間うちに自然緩解した。

検査所見(表2): 血沈は全例で亢進しており、白血球数は5例が $10000/\text{mm}^3$ 以上の増加を示し、そのほとんどは顆粒球増加によるものであった。血小板増加は症例1, 2, 5, 7の4例に、また好酸球増加は症例1と症例6に認められた。骨髓検査は症例1, 2, 5の3例で施行され、正常所見を呈した症例5以外は、いずれも顆粒球系の増加を主とするhypercellular bone marrowの所見であった。貧血も高頻度にみられ、そのほとんどが症状の改善とともに正常化しており、炎症性の貧血と考えられる。低アルブミン血症も慢性消耗性疾患の反映と思われ、8例で低下がみられた。 α_2 -

グロブリン増加は活動性の高い時期には高頻度に認められ、 γ -グロブリンも8例で増加がみられた。肝機能異常は8例に認めたが、すべて、GOT, GPT, LDH, ALPの軽度の上昇にとどまる例であった。また、症例9では血清プロスタグランディン E_1 が高値を示し、症状改善とともに正常化する傾向を認めた。血清フェリチンは測定された2例(症例1, 2)でともに著明な高値を示した。

免疫グロブリン値では、IgG増加を2例、IgA増加を4例、IgM増加を2例に認めた。抗核抗体は10~20倍と疑陽性を示した例が2例、またリウマトイド因子も2例が陽性を示した。血清補体価の検索では7例が高値を示し、2例が正常範囲内であった。ツベルクリン反応は5例で施行され、4例が陰性、1例が疑陽性を示した。Tリンパ球表面マーカーの検索では、症例1でOKT₄⁺ 32.5%, OKT₈⁺ 52.6%であり、OKT4/OKT8比が逆転していた。

各種細菌培養検査では全例に異常を認めなかった。血清ウイルス抗体価の検索は3例においてなされ、いずれも調べられた麻疹、風疹、コクサッキー、サイトメガロ、単純ヘルペス、EBウイルスなどの抗体価の有意の上昇は認められなかった。

治療および経過: 非ステロイド系抗炎症薬のみで症状をある程度コントロールできたのは、症例4と症例8の2例のみで、そのうち症例4は、

いったん解熱後も散発的に発熱をくり返したが、症例8とともに現在は無治療で経過良好である。他の7例ではすべて非ステロイド系抗炎症薬のみでは活動性をおさえきれず、プレドニゾロン(PSL)30~60mg/日が使われた。そのうち死亡した1例を除く6例中、ステロイドを中止でき、その後再発をみていないのは症例9のみである。症例1はPSL 1mg/日まで減量したところ、上気道感染後に再発し、30mg/日に増量し症状は軽快した。現在、PSL 5mg/日に減量し、経過は良好である。症例3は、現在PSL 7.5mg/日まで減量し、時々軽度の関節痛を訴えるのみで経過は比較的良好(CRP 3~5mg/dl)であり、症例5は、現在PSL 5mg/日投与中で、微熱や咽頭痛を時々訴えるのみで、リンパ節腫脹もほぼ改善した。症例6は、PSL 5mg/日に減量したところ関節痛が強くなり、7.5mg/日の維持量で現在経過は良好である。また、症例7は現在PSL 7.5mg隔日投与で経過良好(CRP陰性)であり、近いうちに中止の予定である。

症例2は死亡例であり、剖検の結果、全身性アミロイドーシスの所見が認められた。

本邦例と外国例との比較

世界的にみると、Bywatersの報告¹⁾以来、1985年末までの15年間に国内外で約300例の成人発症Still病の報告がある。この数字は、現在では同一疾患と考えられているSubsepsis allergicaあるいはWissler-Fanconi症候群として報告されたものは除いた数字である。そのうち個々の詳細な臨床データの記載があるのは228例(要約のみの報告は除く)で、うちわけは、自験例を含む本邦34例^{2)~16)}、外国194例¹⁷⁾である。

本邦例と外国例における臨床症状と検査所見の比較を表3と表4にそれぞれ示す。それによると、本邦例では肝脾腫を示す頻度が有意に高く、関節変形や胸膜炎、心外膜炎などの心肺症状をきたす例は有意に少ない。また有意ではないが、わが国では女性例が比較的多い傾向が認められる。検査所見については、CH50増加が外国例に比較して高頻度にみられた。その他のほとんどの症状、所見に関しては、その頻度は本邦例と外国例でほぼ

表3. 成人発症Still病の本邦例と外国例における臨床症状の比較

	本邦34例(%)	外国194例(%)	χ^2 -test
女性	22/34(65)	96/194(49)	NS
小児期(15才以下)の同様なエピソード	3/30(10)	31/150(21)	NS
若年発症(16-35才)	19/32(59)	115/146(79)	NS
関節痛	34/34(100)	193/194(99)	NS
皮疹	28/34(82)	172/192(90)	NS
発熱(39℃ $\leq$)	32/34(94)	170/177(96)	NS
体重減少(10% $\leq$)	5/12(42)	48/129(37)	NS
咽頭痛	13/28(46)	101/169(60)	NS
リンパ節腫脹	22/34(65)	104/175(59)	NS
脾腫	26/34(76)	82/175(47)	p<0.01
肝腫大	22/34(65)	60/168(36)	p<0.01
胸膜炎	3/34(9)	46/169(27)	p<0.05
肺炎	3/34(9)	20/145(14)	NS
心外膜炎	4/34(12)	50/164(30)	p<0.05
腹痛	2/28(7)	21/154(14)	NS
関節変形	3/30(10)	41/112(37)	p<0.01
腎症	2/30(7)	9/73(12)	NS
中枢神経症状	1/34(3)	4/194(2)	NS

NS: not significant, p>0.05

表4. 成人発症Still病の本邦例と外国例における検査所見の比較

	本邦34例(%)	外国194例(%)	χ^2 -test
血沈亢進(40mm/1h $\leq$)	31/34(91)	173/177(98)	NS
白血球増加(10,000/mm ³ $\leq$)	29/34(85)	147/159(92)	NS
顆粒球増加(90% $\leq$)	6/25(24)	28/75(37)	NS
貧血(ヘモグロビン10g/dl $\leq$)	19/30(63)	102/148(69)	NS
低アルブミン血症(3.5g/dl $\leq$)	17/26(65)	73/87(84)	NS
IgG増加	12/24(50)	36/54(67)	NS
IgA増加	11/24(46)	14/53(26)	NS
IgM増加	6/24(25)	11/53(21)	NS
抗核抗体陰性	30/33(91)	177/189(94)	NS
リウマトイド因子陰性	28/34(82)	179/190(94)	NS
肝機能異常	24/30(80)	102/146(70)	NS
γ -グロブリン増加	19/29(66)	26/58(45)	NS
α_2 -グロブリン増加	23/26(88)	19/26(73)	NS
CH50増加	15/24(63)	5/25(20)	p<0.01

NS: not significant, p>0.05

同じであった。

考 察

近年、本邦でも成人発症Still病の報告数が増すにつれて、臨床医の間でその概念が普及しつつあり、とくに典型例では、以前ほどは診断にまでるケースは少なくなったと考えられる。すなわち、

発熱、皮疹、関節痛、白血球増加、血沈亢進、自己抗体陰性などの本症に高頻度にみられるmajorな所見が認められる場合、本症を強く念頭において除外診断を行えば、比較的スムーズに確定診断に至ることができる。しかし、発症時にこれらがすべてそろっていない場合も多く、その後の経過における他の症状発現に十分注意する必要がある。自験例でも、関節症状の発現が発熱より遅れて出現した例が6例あり、その期間は数日ないし2カ月であった。逆に関節痛で始まり、発熱などの他の症状発現が遅れた場合が2例あり、その期間は1年および5年であった。また、本症に比較的に特徴的で、とくに診断に有用とされる皮疹は、発熱時のみに出現することが多く、かつ掻痒感などの自覚症状に乏しいため見のがされやすいことも診断を困難にする一因であり、発熱時の注意深い観察が必要であろう。結局、自験9例中、典型的な4例では、上記のmajorな症状、所見のすべてが出そろい、他の疾患を除外できた時に成人発症Still病と診断できたが、それでも他院でのフォローの期間も含めると、発症時より診断に至るまでの期間は数週間～8年（平均2.3年）であった。

成人発症Still病の診断が、ほとんど非特異的な症状、所見の組み合わせでしか診断できない現時点では、診断上問題となるのは、上述したmajorな臨床項目のすべてが、ある程度の観察期間においてもそろわなかった症例である。このうち、発熱と関節痛は、Bywaters¹⁾が提唱した疾患概念および過去の報告例からみて本疾患に必須であると思われる。過去の報告例で39℃以上の発熱を示していない少数例でも、全例に何らかの発熱をみており、大部分は38℃以上の発熱を示している。関節症状は、Bywaters¹⁾が最初に発表した14例のうちの1例に記載がないのみで、あとの報告例では全例陽性である（表3参照）。

残りのmajorな項目のうち、皮疹と白血球増加は陽性率がやや落ちる。注意深い観察にもかかわらず経過中に皮疹がみられない症例は10%以上認められ、典型的な皮疹の存在は診断には非常に有用であるが、診断に必須ではないと思われる。白

血球増加も診断の大きなポイントにはなるが、活動期でも正常白血球数を示したり、逆に白血球減少を報告した例¹⁷⁾¹⁸⁾もあって、これを示さないことは診断を否定する材料にはならない。血沈亢進も高度の炎症所見の反映でほぼ全例に認められるが、種々の要因の影響を受けやすく、診断上それほど大きな意味はもたないと考えられる。

自己抗体は一般に本疾患では陰性とされているが、過去の報告例をまとめてみると、抗核抗体、リウマトイド因子ともに正常集団での陽性率より若干高い程度の陽性率を示した（表4参照）。もちろん、自己抗体陽性の症例は他の膠原病との鑑別を十分行なう必要はあるが、自己抗体陰性という所見はやはり診断に必須ではないと思われる。

自験例のうち症例5～9の5例は、以上述べたような非典型的な所見を示したが、成人発症Still病に合う徴候を他に十分そなえており、さらに他疾患をほぼ除外できたことより本疾患と診断できると考える。

症例5は、壊死性リンパ節炎のリンパ節組織像を伴った成人発症Still病と診断されたが、同様の症例は過去に1例の報告¹⁰⁾があり、また私信にて別の1例の存在も確認している。成人発症Still病は症候学的な診断名であり、壊死性リンパ節炎は主に病理学的診断であって、両者とも病因は不明であり、疾患エンティティーとしても不明瞭なところが多い。壊死性リンパ節炎の報告例のなかには、本疾患に類似した全身症状を有する症例¹⁹⁾も含まれており、病因にウイルス感染の関与も示唆されていることから、その病態と本疾患のそれとが深くかかわっている可能性がある。

外国例との比較で、その頻度において有意差を示したいいくつかの臨床項目に関しては、それらが人種差、地域差に基づく本邦例の本質的な特徴を表わすものか、あるいは単に本邦例の絶対数が少ないことによるものかは明らかでない。ただ、脾腫は触診で認められる例は少なく、腹部超音波で明らかにされる場合が多いので、これが本邦例に多いのは、本邦での腹部エコーの頻用と関係があるのかもしれない。また、CH50増加については、

外国での報告数が少ないため、これも絶対的な差とはいいいにくい。

結 語

以上、報告したような非典型例ないしは鑑別診断上迷った症例を経験したことは、本疾患の一疾患単位としての枠付けにまだ不明瞭な部分があることを認識させた。現時点では、その診断は症候学的域を出ず、さらに除外診断を重視するというのが本疾患診断上の原則である。しかし、疾患概念の発表以来15年以上経過して、新しい知見も集積されつつあり、将来、病因も含めて本疾患の病像がさらに明確にとらえるようになれば、その診断も除外診断の枠を出たより積極的な診断に変わることが期待される。

文 献

- 1) Bywaters EGL: Still's disease in the adult. *Ann Rheum Dis* 30: 121, 1971.
- 2) 浜田重博, 他: 成人発症の若年性関節リウマチ2例, その成人関節リウマチとの異同について. *温研紀要* 27: 199, 1975.
- 3) 古明地智: 成人JRAとRA. *リウマチ* 17: 248, 1977.
- 4) 遠藤安行, 他: 不明熱を主訴とした成人発症Still病の1例. *最新医学* 36: 2487, 1981.
- 5) 斉藤 齊, 他: Adult Still's disease (成人スチル病) の1例. *日臨免会誌* 5: 76, 1982.
- 6) 那須 繁, 他: 不明熱として経験された成人発症のStill病の1例. *最新医学* 37: 978, 1982.
- 7) 塩沢俊一, 他: 不明熱を主訴とし成人になって診断の確定した Juvenile Rheumatoid Arthritis の1例. *リウマチ* 23: 147, 1983.
- 8) 寺島弘史, 他: 成人Still病の2症例. *免疫と疾患* 5: 127, 1983.
- 9) 尾前照雄, 佐藤 薫: 発熱, 咽頭痛, 多発関節痛, 皮疹—成人スチル病—不明熱の鑑別診断. *臨床と研究* 60: 182, 1983.
- 10) 松本美富士, 野田明孝: 経過中Sjögren症候群を合併した成人Still病の1例. *内科* 52: 363, 1983.
- 11) 伊藤裕昭, 他: 血清フェリチンおよびIgEの著増した成人発症Still病の1例. *厚生年金病院年報* 10: 437, 1983.
- 12) 児島一人, 他: 寒冷凝集素高値を示した成人型Still病の1例. *九州リウマチ* 3: 117, 1984.
- 13) 猪狩 雪, 他: 成人発症若年性関節リウマチと考えられた1例. *リウマチ* 24: 375, 1984.
- 14) 荒木淑郎, 他: 高熱を主訴とした若年性関節リウマチ全身型(Still病)の成人例. *臨床と研究* 61: 3893, 1984.
- 15) 滝下佳寛, 他: 成人発症Still病の1例. *内科* 53: 554, 1984.
- 16) 三田村忠行: 症例からみた診断と治療の要点. *成人スチル病 Med Practice* 2: 1049, 1985.
- 17) Ohta A, et al: Adult Still's disease: Review of 228 cases from the literature. *J Rheumatol* 14: 1987 (in Press).
- 18) Scopelitis E, et al: Leucopenia in Still's disease. *JAMA* 252: 2450, 1984.
- 19) 大津直之, 神代正道: いわゆる壊死性リンパ節炎について—特に高度の全身症状を伴った症例を中心に—. *日本臨床* 39: 3336, 1981.