

〈Morning Case Conference 2017年 ベストプレゼンター賞〉

高フェリチン血症を契機に成人 Still 病と診断した不明熱症例

古川 芽衣¹⁾, 赤木 貴彦²⁾, 藤田 俊一²⁾, 守田 吉孝²⁾1) 川崎医科大学附属病院臨床教育研修センター,
2) 川崎医科大学リウマチ・膠原病学

抄録 成人 Still 病は弛張熱, 関節炎, 発熱時に増強する発疹 (サーモンピンク疹) を 3 徴とする疾患で, 白血球増加, 血清 CRP やフェリチン値の上昇などの強い炎症所見を認め, しばしば不明熱の原因となる. 高フェリチン血症を契機に成人 Still 病と診断した症例を経験したので報告する. 患者は 57 歳女性, 入院 3 週間前から発熱とともに咽頭痛, 関節痛が出現し, 近医にて抗菌薬治療が行われた. 抗菌薬不応の発熱で当院を紹介受診し, 不明熱精査目的に入院した. 入院時より前胸部や背部に淡い紅斑が出現し, 採血で, 白血球増加 (11,480/ μ L), CRP 高値 (12.98 mg/dL), フェリチン著明高値 (5,511 ng/mL) を認めた. 胸腹部 CT 検査では腋窩・鼠径リンパ節の腫脹と脾腫大を認めた. 血液培養検査は陰性で, 骨髄生検や皮膚生検にて造血器腫瘍を示唆する所見を認めなかった. 感染症や悪性腫瘍を除外し, Yamaguchi らの分類基準を満たし, 成人 Still 病と診断した. プレドニゾロンとメトトレキサートの併用療法を開始したところ, 速やかに全身状態は改善した. 不明熱の原因検索を行う際に, フェリチン値の測定は有用であると考えられる.

doi:10.11482/KMJ-J44(2)151 (平成30年9月29日受理)

キーワード: 高フェリチン血症, 成人 Still 病, 不明熱

緒言

成人 Still 病は 38°C 以上の発熱 (弛張熱), 関節炎, 発熱時に増強する発疹 (サーモンピンク疹) を 3 徴とする疾患である. 自己抗体は陰性のことが多く, 白血球増加や血清 CRP の上昇などの炎症所見に加えてフェリチン値の上昇が特徴であり, 不明熱の原因となることがある. 原因は不明であるが, 自然免疫系の異常活性化が関連する広義の自己炎症症候群の 1 つとされ, 高サイトカイン血症が病態に寄与していると考えられている¹⁾. 成人 Still 病の診断には Yamaguchi らの分類が使用されているが, 偽陽性例を排除するために除外診断として感染症・悪性腫瘍・自己免疫疾患の除外を十分に行う必

要がある²⁾. 咽頭痛と関節痛を伴い, 3 週間持続する不明熱症例で, 高フェリチン血症により成人 Still 病と診断した症例を経験したので報告する. あわせて, 不明熱を呈する症例への診断アプローチについても, まとめてみたい.

症例

57 歳女性. 入院 3 週間前に 39°C の発熱, 咽頭痛, 関節痛が出現したため近医を受診し, 抗菌薬などで対応されていた. 発熱が持続するため, 不明熱精査目的に当院を紹介受診し, 入院した. 既往歴, アレルギー, 嗜好歴に特記事項はなく, 家族歴にリウマチ・膠原病疾患は認めなかった. 入院時のバイタルサインは脈拍 115 回 / 分, 血

別刷請求先

藤田 俊一

〒701-0192 倉敷市松島577

川崎医科大学リウマチ・膠原病学

電話: 086 (462) 1111

ファックス: 086 (462) 1199

Eメール: shunichi@med.kawasaki-m.ac.jp



図1 初診時の皮疹
前胸部・後頸部から背部に淡い紅斑あり（左図）．同様の皮疹を腰部にも認めた（右図）．

表1 入院時血液・尿検査所見

血算		生化学		免疫	
WBC	11,480 / μ L	Glu	104 mg/dL	IgG	1,299 mg/dL
Neut	95 %	TP	6.5 g/dL	IgA	125 mg/dL
Lymph	2 %	Alb	2.5 g/dL	IgM	44 mg/dL
Mono	3 %	T-Bil	0.2 mg/dL	C3	162 mg/dL
Eosino	0 %	AST	49 U/L	C4	42 mg/dL
Baso	0 %	ALT	29 U/L	RF	<15 IU/mL
RBC	376万 / μ L	LDH	552 U/L	抗 CCP 抗体	<0.5 U/ml
Hb	10.4 g/dL	γ -GTP	43 U/L	抗核抗体	<40 倍
Ht	32.6 %	ALP	302 U/L	抗 SS-A 抗体	<1.0 U/ml
Plt	54.6万 / μ L	Cre	0.5 mg/dL	MPO-ANCA	<1.0 U/ml
		BUN	6 mg/dL	PR3-ANCA	<1.0 U/ml
		CRP	12.98 mg/dL		
		フェリチン	5,511 ng/mL		
尿検査		電解質			
蛋白	1+	Na	132 mEq/L		
潜血	-	K	4.8 mEq/L		
顆粒円柱	8 /WF	Cl	97 mEq/L		

圧135/70 mmHg, 体温40.8℃, 呼吸数16回/分, SpO₂ 98% (室内気)であった。身体所見では, 側頭部に圧痛はなく, 頭頸部や胸腹部には異常は認めず, 関節の腫脹や圧痛はなく, 四肢の運動・感覚障害を認めなかった。入院日当日より出現した淡い紅斑を胸部, 腰部, 後頸部に認めた(図1)。脱毛, 日光過敏, ドライマウス・アイ, レイノー現象などその他の膠原病を疑う所見は認めなかった。入院時の血液検査所見(表1)では好中球優位の白血球上昇とLDHの上昇がみられ, CRP 12.98 mg/dL, フェリチン 5,511

ng/mLと高値であった。免疫系では, C3, C4は炎症反応を反映し高値を示し, 自己抗体検査として行ったリウマトイド因子, 抗CCP抗体, 抗核抗体, ANCAは全て陰性であった。胸部レントゲン写真ではCTR 44.4%, 肺野に異常陰影は認めなかった。心電図は心拍122回/分, 正常洞調律と頰脈を認めたが, 高熱と脱水によるものと考えられた。皮疹を伴う40℃の弛張熱, 好中球優位の白血球上昇, 高フェリチン血症を認め, 成人Still病を念頭に鑑別を進めた。感染症の検索として, EBウイルスやサイトメガ

表2 成人 Still 病の分類基準

大項目 (2項目以上満たすことが必要)
1) 39℃以上の発熱、1週間以上持続
2) 関節症状、2週間以上持続
3) 定型的な皮膚発疹
4) 80%以上の好中球増加を伴う白血球増加 (10,000/mm ³ 以上)
小項目 (3項目以上満たすことが必要)
1) 咽頭痛
2) リンパ節腫脹あるいは脾腫
3) 肝機能障害
4) リウマトイド因子陰性および抗核抗体陰性
除外項目
1) 感染症
2) 悪性腫瘍
3) 膠原病

(文献²⁾より引用)

ロウウイルス, 単純ヘルペスウイルス, 結核感染を除外し, 血液培養検査や胸腹部造影CT検査, 経胸壁心臓超音波検査では感染症を疑う所見を認めなかった. 悪性腫瘍の検索として, CT検査で腋窩と鼠経部にリンパ節腫脹がみられたが, 体表超音波では悪性を示唆する所見は認めなかった. 骨髓生検でも悪性所見や血球貪食像は認めず, 皮膚生検でも同様に悪性所見は認めなかった. 症例は Yamaguchi らの分類基準 (表2)²⁾において, 大項目2つ, 小項目4つを満たしており, 感染症, 悪性腫瘍, その他の膠原病を除外し, 成人 Still 病と診断した. 治療はステロイドパルス療法 (メチルプレドニゾン 1,000 mg, 点滴静注) 施行後, プレドニゾン 50 mg (1 mg/kg) で後療法を開始し, メトトレキサートを併用した. 治療開始後, 速やかに解熱, 皮疹は消退し, 炎症反応やフェリチン値も改善した.

考 察

不明熱とは1) 38.3℃以上の発熱が3週間以上持続, 2) 3日間の入院精査あるいは3回の外来診療で原因不明のものと定義されている³⁾. 本症例では, 40℃前後の発熱が3週間続き, 近医での精査で原因は不明であったため不明熱と診断した. 日本における不明熱患者121人の原因をまとめた報告では, 自己免疫性疾患が30%と最も多く, 次いで感染症が23%, 悪性腫瘍10%となっている⁴⁾. 自己免疫性疾患では

リウマチ性多発筋痛症や成人 Still 病, 小血管炎が多く, 感染症では感染性心内膜炎や結核感染症, 悪性腫瘍では, 悪性リンパ腫や腎癌の頻度が多いと報告されている. その他に薬剤や深部静脈血栓症が原因になることが報告されており, 23%が原因不明であったことにも留意する必要がある.

不明熱患者の診療の流れとして1) 詳細な問診, 2) 詳細な診察, 3) 血液検査・尿検査, 4) 画像生理検査, 5) 必要であれば組織検査 (生検) を行う. 1) については, 若年者と高齢者では不明熱の原疾患が異なることを理解し, 経過や既往歴, 薬剤投与履歴などの把握を行う. 2) については, 全身の診察が必要なことは言うまでもないことであるが, 特に見逃されやすい部位として, 四肢の皮膚や関節, 筋力低下や異常感覚, 感覚鈍磨などの末梢神経障害の診察が重要である. 3) については, スクリーニングとして, フェリチン値の上昇や補体の低下は診断の手がかりとなるため, 必ず測定すべきである. 4) については深部膿瘍や大血管炎などの検索に造影CT検査や障害臓器を対象とした超音波検査などが有用である. また, 必要であれば病変と考えられる部位の組織検査 (生検) を行うことが重要である. 本症例については, 不明熱診療の流れに沿って検索を行ったところ, 著明な高フェリチン血症を認めた. 高フェリチン血症を呈する疾患を鑑別し⁵⁾, 感染症や悪性腫瘍, その他の膠原病, 血球貪食症候群は認めなかつ

たことから Yamaguchi らの分類(表2)²⁾に従って、成人 Still 病と診断した。

成人 Still 病は発熱、関節症状、皮疹を3主徴とする疾患で、有病率は10万人当たり、3.9人と言われている¹⁾。初発症状は咽頭痛が多いとされており、特異的ではないが発熱とともに増悪する淡い紅斑(サーモンピンク疹)が出現する。その他に関節炎やリンパ節腫脹を認める。原因は不明だが、感染などを引き金にマクロファージやTリンパ球などが活性化し、高サイトカイン血症が病態に深く関与していることが明らかとなっている¹⁾。また、マクロファージの活性化が進展することで、DICや血球貪食症候群を合併することがある。成人 Still 病は不明熱の鑑別に重要な疾患であるが、ウイルス感染や一部の細菌感染症、また悪性リンパ腫を代表とする造血器腫瘍においても同様の経過を示す場合があり、注意が必要である。治療はプレドニゾロンやメトトレキサートなどの免疫抑制薬の併用を行う。症状の改善に伴い、白血球や炎症反応は低下し、フェリチン値の低下も認める。近年、Interleukin-6(以下IL-6)にターゲットを絞った抗ヒトIL-6受容体モノクローナル抗体製剤であるトシリズマブの有効性も報告されている⁶⁾。

本症例を通して不明熱の原因疾患や患者の診

療の流れ、診断に至るまでのプロセスを経験した。丁寧な診療をすることと、発熱患者に対して、フェリチンを測定することで診断につながることを認識することができた。

引用文献

- 1) 多田芳史: 成人 Still 病. 日本内科学会雑誌104: 2143-2148, 2015
- 2) Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, *et al.*: Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol* 19: 424-430, 1992.
- 3) Durack DT, Street AC: Fever of unknown origin--reexamined and redefined. *Curr Clin Top Infect Dis* 11: 35-51, 1991.
- 4) Naito T, Mizooka M, Mitsumoto F, *et al.*: Diagnostic workup for fever of unknown origin: a multicenter collaborative retrospective study. *BMJ Open* 2013; 3: e003971. doi: 10.1136/bmjopen-2013-003971.
- 5) Moore C Jr, Ormseth M, Fuchs H: Causes and significance of markedly elevated serum ferritin levels in an academic medical center. *J Clin Rheumatol* 19: 324-328, 2013.
- 6) Watanabe E, Sugawara H, Yamashita T, Ishii A, Oda A, Terai C: Successful Tocilizumab Therapy for Macrophage Activation Syndrome Associated with Adult-Onset Still's Disease: A Case-Based Review. *Case Rep Med (Epub 2016. 9. 5)* 2016; 2016: 5656320. doi: 10.1155/2016/5656320.

〈Morning Case Conference Best Presenter Award 2018〉

Adult-onset Still's disease as the cause of fever of unknown origin with hyperferritinemia

Mei FURUKAWA¹⁾, Takahiko AKAGI²⁾, Shunichi FUJITA²⁾, Yoshitaka MORITA²⁾

1) Department of Medical Education and Training, Kawasaki Medical School Hospital,

2) Department of Rheumatology, Kawasaki Medical School

ABSTRACT Adult-onset Still's disease (AOSD) is a systemic inflammatory disorder which is responsible for a significant proportion of cases of fever of unknown origin. This disease is characterized by high spiking fevers, musculoskeletal disorders and salmon-colored rash. Here we report the case of a 57-year-old woman with fever of unknown origin who was diagnosed with AOSD. Hyperferritinemia contributed to her diagnosis. The patient was referred to our clinic with persistent spike fevers and arthralgia for 3 weeks despite antibiotic treatment. The patient also had a sore throat, and developed a skin rash on her trunk upon admission. Laboratory data indicated leukocytosis (11,480 / μ L), elevated levels of CRP (12.98 mg/dL), and hyperferritinemia (5,511 ng/mL). To exclude infections and malignant diseases, systemic computed tomography scans and biopsy from bone marrow and skin were performed. From these examinations, and based on the criteria set by Yamaguchi *et al.*, the patient was given a diagnosis of AOSD. She was started on prednisone and methotrexate, and these treatments were effective. Serum ferritin levels should be checked for the evaluation of fever of unknown origin.

(Accepted on September 29, 2018)

Key words : adult-onset Still's disease, fever of unknown origin, hyperferritinemia

Corresponding author

Shunich. Fujita

Department of Rheumatology, Kawasaki Medical School, 577 Matsushima, Kurashiki, 701-0192, Japan

Phone : 81 86 462 1111

Fax : 81 86 462 1199

E-mail : shunichi@med.kawasaki-m.ac.jp

