Japanese Society for Apheresis

日本アフェレシス学会雑誌 32(2)：138-140，2013

アフェレシスと希少疾患

成人Still病，非定型的皮疹を認め，免疫抑制剤と血漿交換によって軽快した1例

長谷部 育恵[*1,*2]・阿部 理一郎[*3]

[*1]札幌皮膚科クリニック，[*2]札幌鉄道病院（現JR札幌病院），[*3]北海道大学大学院医学研究科皮膚科

1. はじめに

成人Still病は，発熱・関節症状・定型的皮疹（リウマトイド疹）を3主徴とする多臓器障害性の熱性疾患である．定型的皮疹は瘙痒感を伴わない紅色～赤桃色（サーモンピンク）の紅斑が発熱時期に一致して出没を繰り返す．これまで成人Still病は一般に生命予後良好であるといわれてきたが，DIC，重症肝障害，アミロイドーシス，血球貪食症候群などの重症な病態の合併例も報告されている．また，皮膚科領域では，前述の定型疹とは性状の異なる，非定型的皮疹を認める成人Still病の報告が増加している．櫻井ら[1]は成人Still病の57%で非定型的皮疹がみられ，従来考えられていたよりも多いと報告している．また，非定型的皮疹を呈する症例は呈さない症例よりも肝障害など重篤な合併症を伴う率が高いとの報告[2,3]もあり，注意を要する．本稿では，成人Still病の主な治療と，非定型的皮疹を呈し，重篤な経過をたどり血漿交換を行った症例を紹介する．尚，本症例は文献に既報告[4,5]である．

2. 病因

成人Still病の病因は不明である．ウイルス抗原を含む様々な感染がトリガーになっているとも考えられているが，確実なものはない．自己抗体は検出されないが，ステロイド治療が奏功することが多い炎症性疾患であり，自己炎症性疾患の病像と共通点が多い．血清中にインターフェロンγ（IFN-γ），インターロイキン6（IL-6），IL-18，腫瘍壊死因子（TNFα）等のサイトカインが高濃度に存在し，これに関連したTリンパ球とマクロファージの活性化が本疾患の病態形成にかかわっていると考えられている[6]．

3. 診断

1992年に提唱されたYamaguchiらの成人Still病診断基準[7]では，大項目として，本症の3主徴と白血球増多，小項目として咽頭痛，リンパ節腫脹または脾腫，肝機能異常，リウマトイド因子陰性および抗核抗体陰性を挙げ，大項目2つ以上を含み，合計5項目以上で本症と診断する．血清フェリチン値の著増は診断の参考項目とされている．除外診断が重要で，他のリウマチ性疾患や感染，悪性腫瘍がないことを確認する．

4. 成人Still病の皮疹

定型的皮疹は，瘙痒がなく，ほとんど浸潤を触れない径数mm大の紅斑で，紅色から赤桃色を呈することから，サーモンピンク疹と表現される．体幹および四肢に散在し，爪などによる掻破で皮疹が誘発されるケブネル現象を認める．また発熱時に出現し，解熱すると消退するのが特徴である．しかし，皮疹は定型的とは限らず，瘙痒や色素沈着が強い例や，持続性の紅斑を呈する例[8]，皮膚筋炎に類似した浮腫性紅斑を呈する例[9]，網目状に融合して色素沈着の強い色素性痒疹様皮疹を呈する例[9,10]の報告もある．

5. 治療

本症の基本的治療薬剤はステロイドと非ステロイド系消炎鎮痛剤（NSAIDs）である．発熱と関節症状が主体で臓器病変を伴わないような軽症例ではNSAIDsの定期的投与のみで寛解に至る場合がある．しかしほとんどの症例ではステロイド投与が必要である[11]．一般にプレドニゾロン20～40 mg/日の中等量が使用されるが重篤な臓器障害を伴う例では最初からステロイドパルス療法を行う．ステロイド抵抗例に対してはメトトレキサート[12]やシクロスポリン[8]，血漿交換[2,13]の有効性が指摘されている．また近年抗TNF-α製剤[14]や抗IL-6製剤[10,15,16]の有効例も報告されている．本疾患の活動期患者血清中にIL-6，IL-18，TNF-α，IFN-γ等のサイトカインが高濃度に存在しこれに関連したTリンパ球とマクロファージの活性化が本疾患の病態の中心をなすと考えられており[6]病態に即した治療法として有望視されている．

NII-Electronic Library Service

Japanese Society for Apheresis

6. 症　　例

患者：22歳，女性.

初診：2005年6月下旬.

主訴：ほぼ全身の瘙痒のある持続性紅斑.

家族歴：祖母に関節リウマチ，母に重症筋無力症.

既往歴：特記なし.

現病歴：2005年6月中旬から39℃台の発熱と同時に肩，肘に瘙痒を伴う皮疹が出現し全身に拡大した．6月下旬から咽頭痛，関節痛も伴うようになり，2日後札幌鉄道病院皮膚科を紹介受診した.

現症：体幹，四肢に瘙痒を伴う紅斑を認める．皮疹は発熱に関係なく持続性であり，色素沈着を伴っている.

検査所見：WBC 15,290/μl（Neut 90%, Mono 4.0%, Lymph 3.5%），RBC 398×10^4/μl，Hb 11.5 g/dl，Plt 24.0×10^4/μl，TP 6.5 g/dl，AST 99 IU/L，ALT 53 IU/L，ALP 329 IU/L，LDH 1,698 IU/L，γGTP 61 IU/L，BUN 7.0 mg/dl，Cre 0.59 mg/dl，CRP 14.0 mg/dl，フェリチン 6,704.6 ng/ml（正常 10～210），リウマトイド因子（－），抗核抗体（－），抗SS-A抗体（－），抗DNA抗体（－），MPO-ANCA（－），麻疹IgM（－），風疹IgM（－），CMV IgM（－），尿一般検査，胸部X線，ECG検査はいずれも異常無し．咽頭培養：常在菌のみ，動脈血培養：陰性．胸腹部CT，骨髄穿刺：脾腫を認めたが悪性腫瘍，血液疾患を示唆する所見は認めなかった.

臨床診断：皮疹に関しては定型的皮疹とは判断出来なかったが，その他の臨床経過，検査結果から，成人Still病と診断した.

病理組織学的所見：軽度の表皮肥厚，真皮の浮腫，真皮浅層の血管周囲性のリンパ球浸潤を認め，非特異的な炎症所見であった.

治療及び経過：Very strongクラスのステロイド薬外用，NSAID頓用にて皮疹は色素沈着を残して治癒したが，発熱と関節痛は軽快しなかったため，同院内科に転科した．初診から5日後，プレドニゾロン（プレドニン®，PSL）30 mg/日の投与を開始した．発熱が軽快しなかったため，コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム（ソル・メドロール®，mPSL）1 g/日によるパルス療法を施行するも軽快しなかった．治療継続目的に某病院内科に転院し，7月中旬にはプレドニゾロン50 mgからデキサメサゾン（デカドロン®，DEX）5 mgに変更，その1週間後からシクロスポリン（ネオーラル®，CyA）150 mgを併用したが改善無く，シクロスポリンを中止してプレドニゾロン60 mg，メトトレキサート（MTX）6 mg/週を開始，さらに8月中旬とその2週間後に，インフリキシマブ（抗TNFαモノクローナル抗体，レミケード®）200 mgを投与した．皮疹は消退，肝機能も正常化，フェリチンも低下した．しかし，9月初旬リステリア髄膜炎を発症し，致死的であったため，メトトレキサート，レミケードを中止せざるを得なかった．そのため感染症に対して比較的副作用の少ないと考えられる二重濾過血漿交換療法（double filtration plasmapheresis, DFPP）を，9月下旬から7回施行したところ，全身状態が改善しデキサメサゾンを減量可能となり退院した.

7. 結　　び

血漿交換療法は皮膚科領域においては，自己免疫性水疱症である尋常性天疱瘡，水疱性類天疱瘡，落葉状天疱瘡，後天性表皮水疱症，及び重症薬疹である中毒性皮膚壊死症に施行されるようになっている．内服ステロイドや免疫抑制剤に抵抗性である症例や，その減量が難しい症例，自己抗体が大量に認められる症例が主な適応となり，有効例の報告も多い.

成人Still病は皮疹含め，症状に多様性があり，治療の選択が重要である．血漿交換療法は本疾患でみられる高サイトカイン血症を改善する可能性がある．主な炎症性サイトカインは通常のDFPPでは除去できない分子量であるが（IFN-γ：50 kD，TNF-α：51 kD，IL-1β：17 kD，IL-6：19～26 kD），M-CSF（70～90 kD）などは除去できると考えられる[17]．実際DFPPにより改善したvirus-associated hemophagocytic syndrome（VAHS）患者において，血清TNF-αやIL-1βは変化がみられなかったのに対し，血清M-CSFは有意に減少したことが報告されている[18]．成人Still病におけるDFPPの有効性もM-CSF除去によりもたらされる可能性があるが，不明な点が多い．今後も血漿交換療法は本症の治療の選択枝として考えられ，更なる症例の蓄積が待たれる.

著者の利益相反（conflict of interest：COI）開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし.

文　　献

1）櫻井愛香，田中純江，佐藤良博，他：非定型疹を呈した成人Still病の5例．皮膚臨床 2012；**54**：587-90

NII-Electronic Library Service

Japanese Society for Apheresis

2) 工藤澄子，樋口道生，滝内石夫：劇症肝炎を併発した成人 Still 病．西日皮膚 1994；**56**：224-8
3) Suzuki K, Kimura Y, Aoki M, et al：Persistent plaques and linear pigmentation in adult-onset Still's disease. Dermatology 2001；**202**：333-5
4) 根本育恵，川嶋利瑞，巌文哉，他：免疫抑制剤と血漿交換によって軽快した成人 Still 病の 1 例．臨皮 2006；**60**：1215-8
5) 山本元久，高橋裕樹，宮本千絵，他：インフリキシマブ投与中にリステリア髄膜脳炎を発症した成人スチル病の 1 例．日臨免疫会誌 2006；**29**：160-8
6) Hoshino T, Ohta A, Yang D, et al：Elevated serum interleukin 6, interferon-gamma, and tumor necrosis factor-alpha levels in patients with adult Still's disease. J Rheumatol 1998；**25**：396-8
7) Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, et al：Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. J Rheumatol 1992；**19**：424-30
8) 吉田憲司，小田俊輔，高田裕子，他：好酸球浸潤を伴う持続性紅斑，丘疹を呈した成人 Still 病の 1 例．臨皮 2012；**66**：605-9
9) 濱田利久，井形華絵，岩月啓氏：皮膚筋炎や色素性痒疹に類似する成人 Still 病の非定型疹について．臨皮 2010；**64**：24-9
10) 木下裕美，玉田康彦，渡辺大輔，他：成人 Still 病の経過中に色素性痒疹様皮疹を呈した 1 例．皮膚臨床 2011；**53**：1753-7
11) 大田明英：成人 Still 病．日内会誌 2007；**96**：2206-13
12) 村野啓明，増澤真実子，古谷野妙子，松井良樹：メトトレキサートが奏功した成人発症 Still 病．臨皮 2003；**57**：57-60
13) 戸谷義幸，高木信嘉，平和伸仁，他：二重濾過血漿交換療法が著効した成人発症 Still 病の 3 例．日内会誌 1993；**82**：1713-4
14) Cavagna L, Caporali R, Epis O, et al：Infliximab in the treatment of adult Still's disease refractory to conventional therapy. Clin Exp Rheumatol 2001；**19**：329-32
15) 高橋裕子，越智久さこ，柳井　敦，他：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．日内会誌 2010；**99**：130-2
16) 田中純江，中村かおり，寺木祐一，他：IL-6 受容体阻害薬（トシリズマブ）が奏功した成人 Still 病の 1 例．皮膚臨床 2010；**52**：1247-50
17) Kato T, Kobayashi T, Nishino H, Hidaka Y：Double-filtration plasmapheresis for resolution of corticosteroid resistant adult onset Still's disease. Clin Rheumatol 2006；**25**：579-82
18) Kodama K, Kuno H, Koide M, Matsuo T：Virus-associated haemophagocytic syndrome responsive to steroid pulse therapy and double filtration plasmapheresis. Clin Lab Haem 2000；**22**：179-81

NII-Electronic Library Service