

## Case22-2015 A 20-Year-Old-Man with Sore Throat, Fever, Myalgias, and a Pericardial Effusion

患者は生来健康でしたが、入院の5週前に咽頭痛、熱感、不調と全身筋肉痛が生じました。症状発症2日目に近医を受診し連鎖球菌性の咽頭炎と診断され7日間の経口ペニシリンを処方されました。

3日後、患者は倦怠感と筋肉痛の増悪を認め、救急病院を受診しました。咽頭痛と発熱は改善しておりA群溶連菌に対する迅速抗原検査は陰性で帰宅となりました。

15日後、依然持続する筋肉痛、体調不良を訴え患者は再度救急病院を受診しました。その時点で5日前からの咽頭痛と発熱も訴えました。咽頭ぬぐい液の培養ではA群連鎖球菌がpositive、血液培養ではnegativeでした。経口のレボフロキサシンを処方され患者は帰宅しました。

その4日後、息切れと左の胸部痛が出現、最初の近位を受診しました。左胸部痛はVASで6、深呼吸により増悪し、左肩、背部へと放散痛を認めました。咽頭痛は改善していましたが発熱と筋肉痛、体調不良は持続していました。WBCは23800/mm<sup>2</sup>、CRPは29.5、赤沈は96mm/h、そして血培が提出されました。

その次の日、患者は家の近くの病院に入院となりました。体温は39.4°Cで頻脈が見られました。インフルエンザウイルス、respiratory syncytial virusは陰性でした。頸部CT、頸咽頭エコーでも異常所見を認めませんでした。経口のアジスロマイシン、静注のバンコマイシン、セフトリアキソン、ヒドロモルホン塩酸塩が開始されました。

患者の痛みはいくぶんよくなりましたが熱と息切れは持続しました。

入院3日目の胸のCTでは、正常な肺門で縦隔腺症、小さな相互的な胸水、双頭蓋底無気肺は見られましたが急性肺塞栓症の所見はありませんでした。ヒト免疫不全ウイルスに対する検査は陰性でした。EBウイルスの過去の感染症を示す抗体は陰性でした。

次の4日目、5日目に腹痛が出現しましたが、入院5日目の腹部と骨盤のCTでは腹部または骨盤に異常はみられませんでした。中程度の相互的な胸水、従属する双基底不透明部とわずかな心嚢貯留液は下部の胸部の撮影された部分で見られました。

その翌日得られた経胸心エコーでは心嚢液貯留が見られましたが、疣贅はなくEFは65%と保たれていました。ツ反は陰転化していました。インドメタシン、コルヒチンが経口で開始されました。

肩と肘関節の腫脹、肩の凝り、顔と首と腕にかすかな紅斑性発疹が生じました。

熱(38.9°Cと39.4°Cの間の温度で)と筋肉痛は持続し呼吸困難は次第に増加しました。

静脈内補液と補足的な酸素(2L/分、経鼻)の管理は、開始されました。

アンチストレプトリジンOは、1ミリリットルにつき289IU(基準値、<530)でした。

入院11日目に行われた経胸腔的心エコーでは、三尖弁流入量の呼吸性変動と多量の前房心嚢貯留液と中等度の後房心嚢貯留液を認めました。患者は、この病院の心臓集中治療室へ転棟となりました。

## Case22-2015 A 20-Year-Old-Man with Sore Throat, Fever, Myalgias, and a Pericardial Effusion

患者は生来健康でしたが、入院の5週前に咽頭痛、熱感、不調と全身筋肉痛が生じました。症状発症2日目に近医を受診し連鎖球菌性の咽頭炎と診断され7日間の経口ペニシリンを処方されました。

3日後、患者は倦怠感と筋肉痛の増悪を認め、救急病院を受診しました。咽頭痛と発熱は改善しておりA群溶連菌に対する迅速抗原検査は陰性で帰宅となりました。

15日後、依然持続する筋肉痛、体調不良を訴え患者は再度救急病院を受診しました。その時点で5日前からの咽頭痛と発熱も訴えました。咽頭ぬぐい液の培養ではA群連鎖球菌がpositive、血液培養ではnegativeでした。経口のレボフロキサシンを処方され患者は帰宅しました。

その4日後、息切れと左の胸部痛が出現、最初の近位を受診しました。左胸部痛はVASで6、深呼吸により増悪し、左肩、背部へと放散痛を認めました。咽頭痛は改善していましたが発熱と筋肉痛、体調不良は持続していました。WBCは23800/mm<sup>2</sup>、CRPは29.5、赤沈は96mm/h、そして血培が提出されました。

その次の日、患者は家の近くの病院に入院となりました。体温は39.4°Cで頻脈が見られました。インフルエンザウイルス、respiratory syncytial virusは陰性でした。頸部CT、頸咽頭エコーでも異常所見を認めませんでした。経口のアジスロマイシン、静注のバンコマイシン、セフトリアキソン、ヒドロモルホン塩酸塩が開始されました。

患者の痛みはいくぶんよくなりましたが熱と息切れは持続しました。

入院3日目の胸のCTでは、正常な肺門で縦隔腺症、小さな相互的な胸水、双頭蓋底無気肺は見られましたが急性肺塞栓症の所見はありませんでした。ヒト免疫不全ウイルスに対する検査は陰性でした。EBウイルスの過去の感染症を示す抗体は陰性でした。

次の4日目、5日目に腹痛が出現しましたが、入院5日目の腹部と骨盤のCTでは腹部または骨盤に異常はみられませんでした。中程度の相互的な胸水、従属する双基底不透明部とわずかな心嚢貯留液は下部の胸部の撮影された部分で見られました。

その翌日得られた経胸心エコーでは心嚢液貯留が見られましたが、疣贅はなくEFは65%と保たれていました。ツ反は陰転化していました。インドメタシン、コルヒチンが経口で開始されました。

肩と肘関節の腫脹、肩の凝り、顔と首と腕にかすかな紅斑性発疹が生じました。

熱(38.9°Cと39.4°Cの間の温度で)と筋肉痛は持続し呼吸困難は次第に増加しました。

静脈内補液と補足的な酸素(2L/分、経鼻)の管理は、開始されました。

アンチストレプトリジンOは、1ミリリットルにつき289IU(基準値、<530)でした。

入院11日目に行われた経胸腔的心エコーでは、三尖弁流入量の呼吸性変動と多量の前方形心嚢貯留液と中等度の後方形心嚢貯留液を認めました。患者は、この病院の心臓集中治療室へ転棟となりました。

この病院への入院時、患者は左胸部痛、左肩部痛、呼吸困難、全身筋肉痛、食欲不振を訴えました。

彼の両親も、彼が過去2日の間睡眠の間、ぐいと動いている運動をしたと言いました。患者は大学生で、ルームメイトと一緒に暮らしました。彼は性的にアクティブで、一貫してコンドームを使用していました。動物への曝露はなく、過去4年間にニューイングランド外への旅行歴はありませんでした。喫煙歴はありませんでしたが、マリファナを月に2回吸っており、アルコールは週に5杯または6杯のビールを飲む程度でした。既知のアレルギーはなく、彼の兄弟は細菌性心内膜炎由来の僧帽弁輪の膿瘍によって困難になった静脈注射薬使用により、最近32才で亡くなりました。

彼は顔色が悪く、疲労感が強い状態でした。2L/分の酸素投与下で体温は37.7°C、脈毎分102拍子、血圧162/83mm Hg、呼吸回数は30回/分で酸素飽和94%でした。

奇脈は14mmHgで心音は減弱しており頸静脈圧は19cmH<sub>2</sub>O以上、そして、クスマウルサイン（吸気時の頸静脈の膨張）が見られました。

両側の肺底部で声音振盪は減弱し、ユーアートのサイン（気管支呼吸音が、左の肩甲骨の高さで減弱すること）が見られました。

下腿には圧痕性の浮腫がみられ、肩と肘の周囲に浸出液を伴わない腫脹を認めました。

かすかな紅斑が、前腕と右の肘前窩にありました。（1時間後には消失）

残りの検査は異常ありませんでした。

腎機能テストの結果は異常ありませんでした。（マグネシウム、リン、ブドウ糖、グロブリン、アラニン・アミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、総ビリルビン、直接のビリルビン、アミラーゼ、リパーゼ）

他の検査結果は表Table1に示します。尿検査の結果も正常でした。

血液培養、胸部X線、心電図と心エコーが施行されました。

ジョナサン A. Scheske 博士：

前後の胸部X線写真正面像では、心陰影は拡大しており、water bottle sign（正面の胸X線撮影の丸くて拡大した心臓シルエットが時代遅れの水筒の様に見える）が見られました。

これは心嚢液貯留を示唆します。

特異性心房・心室の拡大を示す徴候はありませんでしたが、心拡大でも対称的な心陰影拡大は見られません。

肺脈管構造の拡大と不明瞭な脈管模様は間質性肺炎の所見と一致していました。

両下肺野でCPangleは鈍で透過性は低下していました。これらの所見は肋膜由来の浸出液とそれに伴う無気肺を示唆します。

デイビッド M. Dudzinski 博士：

入院時得られた心電図は、HR87 の洞調律で、PR 部分の低下が aVR で見られ、かすかな PR 部分の落ち込みが I、II 誘導で見られました。

J 点 (QRS 群の終わりと ST 部分の始まりの間の交差点) のミリメートル未満の上昇が胸壁外側の誘導で、わずかな陰性 T 波が前胸壁部分の誘導で見られました。虚血性 ST 部分の変化、PR 部分伸長、ST 部分の凹型上昇、QRS の低下は見られませんでした。QRS 電圧にわずかな呼吸性変動が見られました。これらは数週前に生じた stage3 の冠動脈疾患に矛盾しないものでした。

経胸腔的心エコーでは量心室機能、各房室のサイズは正常で三尖弁閉鎖不全の所見は見られるものの他の弁に異常は見られませんでした。心嚢液貯留は見られ拡張期では右房背側で 3.6cm、左室側壁外側で 2.5cm、前側で 2.0cm でした。フィブリン血栓が心内膜に付着していました。

下大静脈は直径 2.3cm、呼吸性変動は消失しており、僧帽弁流出速度、三尖弁流出速度は呼吸で大幅に増加しました。右房にて逆流、心室にて間欠的な拡張期逆流が見られました。これらの調査結果は、血行力学的にかなりの心嚢貯留液と一致しています。

## 鑑別診断

ダニエル P. ハント：

この病院への入院のおよそ 5 週前にこの健康な青年には咽頭炎を連想させた徴候がありました。胸の痛み、呼吸困難、熱、関節痛と筋肉痛が生ずるまで、彼の徴候は比較的の特異性でやや鋭いまま持続的でした。心膜炎の典型的治療の管理(広域スペクトル抗生物質、インドメタシンとコルヒチンを含む)にも関わらず 病気の進行は早く、そして、診断はつきにくいままでした。

## Pericardial disease

この患者のプレゼンテーションの中で、心膜所見に関する経過が最も致命的で、徴候、サインと調査結果の我々のリストの最上位でなければなりません。

この患者の臨床経過では、咽頭炎がまず最初に生じたおよそ 3.5 週後に始まりました。

進行性の心膜疾患も生じたことは、明らかです；

患者がこの病院に転送されて、入院の際に何度も行われた心エコーでは、中等度の心嚢貯留液は明白でした。

心エコーでの右心房逆流、下大静脈の呼吸性変動の消失、心臓内流速における著明な呼吸性変化と呼吸困難、頻呼吸との存在は、心タンポナーデの所見を示します。

私は、クスマウル徴候の存在を心配します。

クスマウル徴候がタンポナーデ患者に起こらない点が、収縮性心膜炎に特有のことを、多くの教科書は示します。

この患者の心嚢貯留液がタンポナーデと心内膜炎による拘束をひきおこしたかどうかはわかりません。

心膜炎の合併症の管理のための現在のアルゴリズムに基づいて、この場合心嚢穿刺を正当化する十分な臨床的所見と心エコー所見がありました。そして患者がこの病院に入院した時点では、心嚢穿刺が最優先事項であったと私は思います。

しかし、私は、今後の心嚢液分析が診断につながるとは思っていません。

心膜炎を伴う病気のリストは、広範囲で、各々の疾患に対して検査を行う前に、患者の徴候、サインから疾患を絞り込まなければなりません。

この患者の病気の説明を以下に集約することは有用かもしれません：

漿膜炎、多関節痛、熱、著しい白血球増加症と高い炎症反応によって特徴づけられる亜急性性であるが、加速度的な病気の前に健康な青年

## Infection

鑑別疾患としていくつかの感染症が挙げられた。5週間という長期にわたる患者の状態や好中球優位の白血球上昇などからはウイルス感染は否定的であった。広域抗菌薬投与にも関わらず病態が進行していったことなどから細菌感染も否定的とした。当初は心膜炎などを心配していたが、患者の状態からはあったとしても亜急性のものであろうと考えた。

## Rheumatic Disease

この患者はリウマチであろうか。所見からは典型的なリウマチ関節炎ではなく、リウマチ因子も陰性であった。また、漿膜炎もあったがその他に SLE を示唆するような所見はなく、抗核抗体は陰性であった。血管炎の所見もなかった。腫瘍も考慮されたがリンパ腫を疑うようなリンパ節腫脹はなく、血液検査所見からは骨髄増殖性疾患を疑う所見はなく、臨床的にも放射線学的にも固形腫瘍を疑う所見はなかった。リウマチ熱は咽頭炎、咽頭検査で A 群溶連菌が陽性であること、睡眠時の痙攣様運動などから考慮された。しかし、心エコー検査では病変は心膜に限局しておりリウマチ性心疾患はなかった。

## Adult onset Still Disease

この症例における見落とししている手がかりは何であろうか。1時間後に患者に現れた皮疹について説明してみよう。(幸運なことに医師が写真を撮っていた。Figure. 1)。このような束の間の皮疹は診断と関連していた。難しい症例にあたったとき、仮設を確かなものにするために私はインターネットで検索をする。今回は次の用語を使った；短時間の皮疹、関節炎、高 ferritin 血症、白血球上昇、心膜炎。最初、10件の hit があり、成人 Still 病が最も考えられるとでた。この診断は今回のこの若い男性に当てはまるであろうか。

成人 Still 病は 4 つの大きな症状がある。スパイク熱、短時間のサーモンピンク疹、関節炎、そして好中球優位の白血球上昇が 1 万以上である。これらは今回の症例にあてはまっている。加えて、多くの患者が咽頭痛とリンパ節腫脹、貧血、肝酵素の異常上昇があり、1/4 に心膜炎や漿膜炎が見られる。そしてほとんどの患者でフェリチンが上昇する。この患者は診断基準にあてはまっている。

成人 Still 病は心タンポナーデを引き起こすのか。心膜液貯留は Still 病の 4%に見られる胸水は 18%に見られる。成人 Still 病と心タンポナーデの関係を示唆する症例報告は多数ある。ある症例では成人 Still 病の患者と収縮性心膜炎との関係を示すものもあった。

私は、今回の患者は成人 Still 病であるとした。この診断は痙攣様運動以外のすべての主な症状を説明できた。この運動はおそらくは疾患により助長されたミオクロニー運動と思われる。私は心膜ドレナージを施行する必要があると考えた。

## Clinical diagnosis

Dr.Eric S.Rosenberg(Pathology):Dr.Arvikar,この患者を診察したときの臨床所見はどうでしたか。また、どのようにして診断にたどり着きましたか。

Dr.Sheila L.Arvikar: 私たちが患者に会ったとき、もっとも可能性のある診断は急性リウマチ熱で、高容量アスピリンとペニシリンGによる治療が始められた。発疹の集簇、発熱、関節炎、漿膜炎、咽頭炎（成人発症 still 病の特徴だが他のリウマチ性疾患の患者ではめったに現れない症状）を考慮すると、私たちが考えていたのは、成人発症 still 病であった。全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、強皮症のような他のリウマチ性疾患は、自己抗体を欠いていたことにより除外された。クレアチンキナーゼ値が正常であったことから、炎症性筋疾患を除外した。その患者の再発の既往のない急な症状は遺伝性周期性発熱症候群と矛盾するものであった。

成人発症 still 病に特徴的な臨床検査はなく、それゆえ病気の診断は臨床所見の寄せ集めによってなされる。成人発症 still 病は除外診断であるので、しばしば診断が遅れがちになる。典型的な所見は CRP、フェリチンの上昇、赤沈の亢進、肝機能異常、好中球増多を伴う白血球増多がある。血球減少はマクロファージ活性化症候群の懸念を引き起こす。糖鎖フェリチンの割合の低下が成人 Still 病の特徴であるが、これは幅広く有効であるわけではない。成人発症 still 病に関連した発疹はサーモンピンク、斑丘疹、非搔痒であり、それは発熱と共に現れ、一般的に体幹、腕、足にみられる。しかし、持続的な不定型な発疹もおこる。成人 still 病に関連した関節痛や関節炎は通常、大関節（膝、手首、肘、足首、肩など）を含んでいる。この患者は筋肉痛と関節痛があったが、関節炎ははっきりとは存在しなかった。このケースでは使用されなかったが、筋骨格エコーが滑膜炎の発見のために使われることもある。成人 still 病の患者の滑液または胸膜心膜液は無菌で、炎症性浸出液である。付け加えて言うと、皮膚生検、リンパ節生検の検体には特別な組織学的所見はない。

成人発症 still 病と急性リウマチ熱は臨床症状がオーバーラップしているので、その違いは臨床的な課題である。成人発症 still 病の患者は急性リウマチ熱の患者に比べて最高体温が高く、体温の著しい変動がある。山口の基準が成人発症 still 病の診断に最も有効であり、Jones 基準がリウマチ熱の診断に有効である。

(Table3) この患者は山口基準のうち少なくとも 7 項目が当てはまったが、minor Jones 基準は 3 項目のみ当てはまり、その全ては山口基準とオーバーラ

アップしていた。しかし、山口基準は感染がない場合にのみ有効であると考えられている。患者の症状と臨床検査データ異常は抗生剤治療に関わらず時間が経つにつれて悪くなっていくので、私たちはこの患者は感染を伴っていたとは考えにくかった。咽頭培養での A 群  $\beta$  溶連菌陽性が保菌状態を反映していた。急性リウマチ熱の高感度なマーカーである抗デオキシリボヌクレアーゼ B (抗 DNaseB) と抗ストレプトリジン O 抗体は陰性であった。さらにいうと、心筋炎または弁膜炎を伴わない心膜炎の存在は急性リウマチ熱の患者としては非典型的であった。

従ってこのケースの私たちの最終診断は成人発症 still 病であった。成人発症 still 病は 2 つの臨床的表現型がある。Systemic form(高熱、発疹など全身症状が特徴的)と chronic form(変形させてしまう関節炎が特徴的)の 2 つである。この患者は systemic form で予後がよく一相性症状であった。

成人発症 still 病は全身型若年性特発性関節炎と同じ spectrum であるが、これらの関連は完全にはよく分かっていない。2 つとも炎症によるもので、IL-1 が最も有力な mediator である。IL-1 活性をブロックする生物学的製剤が成人発症 still 病の有効な治療である。しかし、成人発症 still 病の治療法の evidence は少しの研究と症例に基づいている。軽症については糖質コルチコイドや非ステロイド性抗炎症薬は効果的かもしれない。中等症については chronic form には糖質コルチコイドがメトトレキサートと併用され、systemic form には生理活性物質と併用される。重症については evidence は限定されている。この患者は重篤な心タンポナーデを合併していたので、私たちは高容量の糖質コルチコイドと IL-1 レセプターアンタゴニスト (IL-1ra) の治療を推奨した。

## Clinical and final diagnosis

成人発症 still 病

## Follow-up

Dr.Rosenberg:Dr.Tseng、私たちにこの患者に何が起こったか話してもらえますか。

Dr.Tseng:患者が初めて CICU にきたとき、血行動態的に重大な心嚢液貯留を認め、心嚢液ドレーンを留置した。患者は最初の数日間高容量のアスピリンとペニシリンによるリウマチ熱の治療がなされていたが、状態は改善しなかった。



抗ストレプトリジン O 抗体と抗デオキシリボヌクレアーゼ B (抗 DNaseB) は陰性で、血液培養、心嚢液培養は陰性であり、成人発症 still 病が私たちの最も疑わしい診断となり、高容量糖質コルチコイドによる治療が始められた。症状は急速に改善し、発熱、胸痛、肩痛が改善した。患者は廊下を歩き始め、元気になった。IL-1 レセプターアンタゴニスト (IL-1ra) による治療が退院前に始まった。

患者は現在めっきりよくなった。大学に戻り、複数の授業を受け、バスケットボールをしている。時折胸膜性の胸痛を認めることがあるが、生活を制限するほどのものではない。現在リウマチクリニックを定期受診しており、糖質コルチコイドをテーパリングしていき、IL-1 レセプターアンタゴニスト (IL-1ra) の注射を受けている。

**Dr.Farrin A.Manian(Medicine):** 心嚢液の分析からは何が分かりましたか。

**Dr.Tseng:** 心嚢液のグラム染色では少量の好中球がみられるが、培養では無菌であり、そのことが抗菌薬治療を中止し糖質コルチコイドによる治療を始めることを判断する材料となる。

## 考察 成人 Still 病の生物学的製剤療法：臨床症状とサイトカイン

成人 Still 病は消耗性のスパイク状発熱、一過性の皮疹、関節症状を伴うまれな疾患である。予後は経過や特徴的な症状があるかによりかなり異なる、良性または限局性の症状から慢性破壊性多関節炎や生命を脅かす様な内臓合併症、反応性血球貪食症候群などもある。成人 Still 病は自己免疫疾患か自己炎症疾患か議論されるところである。マクロファージの主な役割である Th1 系のサイトカインストームは成人 Still 病の根底にあり、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 などを治療不応性の患者における治療のターゲットにできるという利点もある。しかし、予測因子の決定や治療ガイドラインの作成はまだ難しい。ここに治療不応性の成人 Still 病の 8 症例に対するレビューがある。我々は臨床症状の根底には異なるサイトカインパターンがあるのではと仮定し、成人 Still 病をその症状から大きく 2 つに分けた。一つは“全身性成人 Still 病”である。IL-18、IL-1 $\beta$ 、IL-6 などが関与する非常に強い炎症のあるもの、そして生命を脅かす合併症（多臓器合併症や反応性血球貪食症候群など）を引き起こすリスクがあるもので、IL-1 $\beta$ 、IL-6 のアンタゴニストに選択的に反応するだろう。もう一方は“リウマチ性成人 Still 病”であり、特に IL-18、IFN- $\gamma$  などが惹起する関節症状が強く関節破壊のリスクがあるものを指す。これらは TNF- $\alpha$  阻害剤に選択的に反応するだろう。

