

## 症 例

## BAL・TBLBで肺病変を確認しえた成人発症 Still 病の1例

陶山 時彦 横山 喜恵

**要旨:** BAL および TBLB で肺病変を確認できた成人発症 Still 病 (AOSD) の一例を経験したので報告する。症例は 44 歳, 女性。咽頭痛, 関節痛, 発熱で発症し高熱が続くため入院。全身のリンパ節腫脹と, 発熱とともに消長するサーモンピンク様のリウマトイド疹や炎症反応亢進, フェリチンの著増などがみられ, AOSD と診断した。胸部 X 線上は容量減少と網状影がみられ, CT では汎小葉性のすりガラス様濃度上昇と気管支血管影周囲の濃度上昇などを認めた。ステロイドパルス療法およびシクロフォスファミド投与などを行い, 病状が改善後に BAL・TBLB を行った。BALF ではリンパ球が 29% と増加し, リンパ球サブセットでは CD 4/CD 8 細胞比が 1.01 であった。TBLB では胞隔の肥厚とリンパ球浸潤がみられた。AOSD での TBLB の報告例はごくわずかであり, BAL に関してはこれまでの報告は 1 例しかなく, 貴重な知見と考えられる。

**キーワード:** 成人発症スチル病, 間質性肺炎, BAL, TBLB, シクロホスファミド

Adult onset Still's Disease, Pneumonitis, Bronchoalveolar lavage, Transbronchial lung biopsy, cyclophosphamide

## はじめに

成人発症 Still 病 (Adult onset Still's Disease; AOSD) はわが国での報告は比較的少なく<sup>1)</sup>, 特に生前に肺病変の存在を診断しえた例はごく希である。今回我々は気管支肺胞洗浄 (Bronchoalveolar lavage; BAL) および経気管支肺生検 (Transbronchial lung biopsy; TBLB) で肺病変を確認できた AOSD を経験したのでここに報告する。

## 症 例

症例: 44 歳女性, 主婦。

主訴: 発熱。

既往歴: 91 年胆石手術。

家族歴: 特記事項なし。

喫煙歴: 2 本/日 × 10 年。

アルコール歴: つきあい程度。

現病歴: 95 年 8 月 7 日より咽頭痛, 左手関節痛, 微熱出現。8 月 15 日より 38~39 度 C の発熱が出現した。全身の関節痛・発疹も出現し, 高熱続くため 8 月 26 日当院受診。非ステロイド消炎鎮痛剤 (Nonsteroidal anti-inflammatory drugs; NSAID) を処方するも改善なく 8 月 27 日入院となった。

入院時身体所見: 意識清明, 血圧 96/50 mmHg, 脈拍 78/分 (整), 呼吸 16/分, 体温 36.9。貧血・黄疸な



Fig. 1 Chest X-ray film obtained on admission (27 August), showing no abnormality.

し 頸部・右腋窩・両鼠径に小指頭大リンパ節を触知し, 軽度圧痛あり。四肢及び一部体幹にサーモンピンク様の小斑状の発疹が多発しており一部は癒合。咽頭発赤なく扁桃腫大なし。心肺雑音なし。肝脾腫なく浮腫なし。

入院後経過: 入院時の胸部単純 X 線 (Fig. 1) および心電図に異常を認めなかった。入院時検査所見 (Table 1.) では炎症反応亢進, トランスアミナーゼ上昇などがみられた。種々抗生剤を使用したが無効で, アスピリンを投与したが熱型は変わらず, 発疹は発熱とともに消長を繰り返していた (Fig. 2)。リンパ節生検, 肝生

Table 1 Laboratory findings on admission

ESR	131 mm/hr	Biochemistry		Serology	
Hematology		TP	6.3 mg/dl	CRP	26.5 mg/dl
WBC	16,500 /mm <sup>3</sup>	alb	3.3 mg/dl	IgG	1,854 mg/dl
Neu	89 %	GOT	66 IU/L	IgA	296 mg/dl
Lym	6.2 %	GPT	37 IU/L	IgM	158 mg/dl
Mo	2.7 %	LDH	386 IU/L	RF	39.7 IU/ml
Eos	1.5 %	CPK	17 IU/L	C3	106 mg/dl
Ba	0.3 %	ALP	135 IU/L	C4	26 mg/dl
RBC	348 × 10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	Tbil	0.6 mg/dl	CH50	43.4 U/ml
Hb	11.6 g/dl	Tcho	124 mg/dl	ANA	< × 40
Plt	20.2 × 10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	TG	163 mg/dl	ADNA	< × 80
Coagulation		BUN	8 mg/dl	C-ANCA	< 10 EU
PT	12.2s( 11.8 )	CRE	0.5 mg/dl	P-ANCA	< 10 EU
APTT	30.4s( 30.5 )	Na	140 mEq/L	HCV-Ab	negative
Fib	575 mg/dl	K	3.6 mEq/L	HBsAg	positive
AT-III	79 %	Cl	101 mEq/L	Urine analysis	
FDP	18.1 μg/ml	BS	101 mg/dl	UP	negative
HPT	116 %	Ferritin	7,800 ng/ml	US	negative
PPD	negative	Blood gas analysis		OB	negative
		PaO <sub>2</sub>	79.1 Torr	sed	np
		PaCO <sub>2</sub>	34.2 Torr		
		pH	7.476		

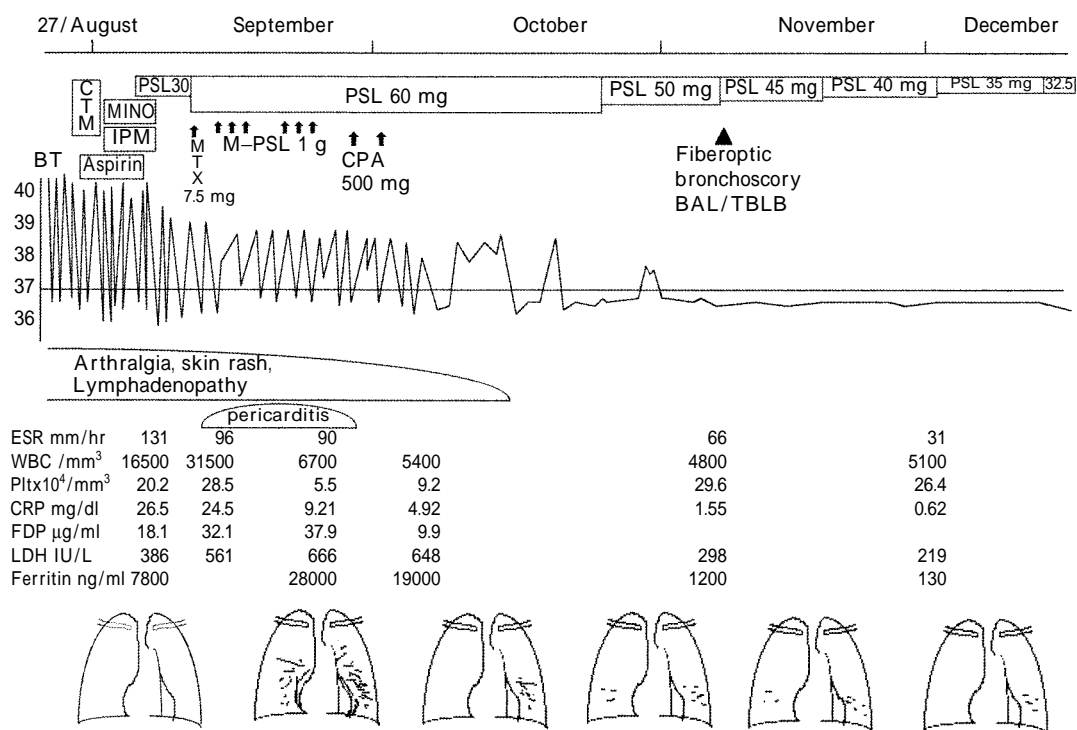


Fig. 2 Clinical course

検, 骨髓穿刺を行ったがウイルスその他の感染や肉芽腫, 血管炎などをしめす特異的所見は見られなかった. EB ウイルスその他ウイルスマーカーも上昇せず, 入院時のフェリチンが高値と判明し AOSD と診断した. 9月6

日よりプレドニゾロン (以下 PSL と略) 30 mg を使用した. しかし反応なく 60 mg に増量. このころより胸部 X 線上下右下肺野を中心に淡い網状影が出現した. 9月12日より胸痛とともに少量の心嚢液および心膜摩擦音



Fig. 3 Chest X-ray film obtained on 27 October, showing volume loss and reticular shadows in the left lower lung field.

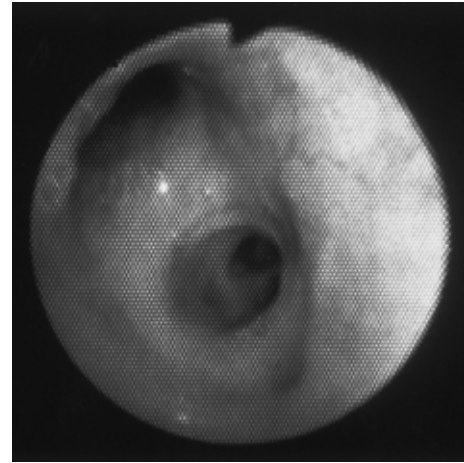


Fig. 5 Photograph taken through a bronchoscope, showing dilated vessels in the left main stem bronchus.

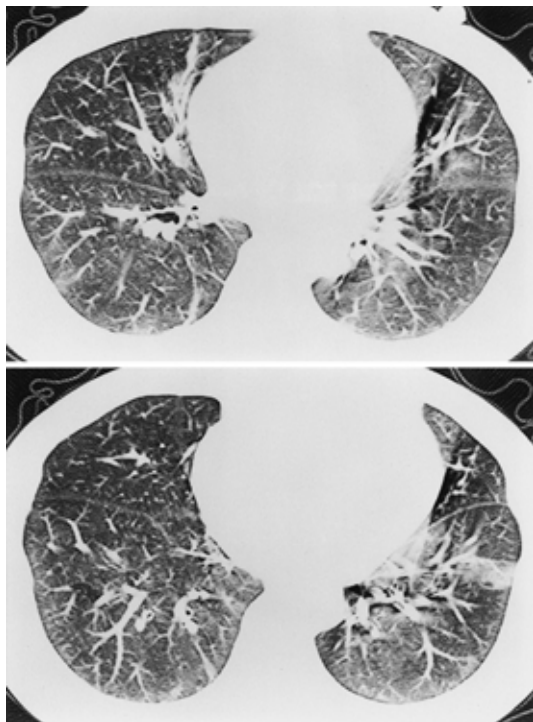


Fig. 4 Chest CT film obtained on 1 November, showing ground-glass-like opacities and linear shadows, and irregular bronchovascular bundles.

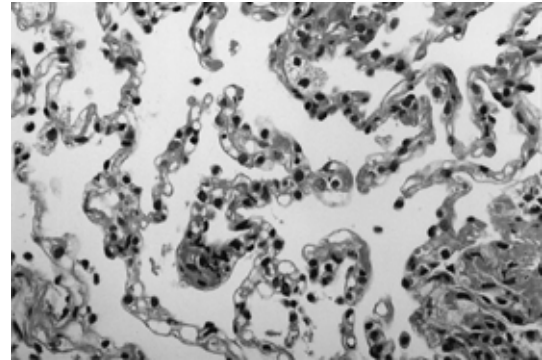


Fig. 6 Photomicrograph of a specimen obtained by transbronchial lung biopsy, showing thickened alveolar walls and infiltration of lymphocysts.

さらに9月8日には血小板減少，FDP上昇などがあり汎発性血管内凝固症候群（Disseminated intravascular coagulation；DIC）も合併した．高熱，関節痛，発疹が続くため9月12日にメソトレキセート（以下MTX）7.5 mgを使用．しかし効果が見られないため9月14～16日および21～23日にはステロイドパルス療法（以下ステロイドパルス）を行ったがやはり効果はみられなかった．このため9月28日および10月1日にそれぞれシクロフォスファミド（cyclophosphamide；CPA）500 mgを使用したところ，10月8日以降次第に解熱しその他の症状も改善した．

が出現し，心膜炎とこれに伴う心不全と考えられPaO<sub>2</sub> 56 Torr，PaCO<sub>2</sub> 32 Torrまで呼吸状態が悪化した．この時胸部X線では心拡大と肺うっ血像，少量胸水が加わっていた．

胸部X線上は容量減少と左下肺に線状網状影（Fig. 3）が残り，CT（Fig. 4）では汎小葉性のすりガラス状の濃度上昇，一部気管支血管周囲の濃度上昇，胸膜直下の線状影などがみられていたため，PSL 45 mg使用中の11

月6日気管支鏡検査を実施した。気道内腔は所々に発赤と血管増生がみられた (Fig. 5)。中葉で行ったBALでは回収率46.7%で細胞数 $200/\text{mm}^3$ 、細胞は肺胞大食細胞が71%、リンパ球が29%を占めた。リンパ球サブセットはCD4/CD8陽性細胞比が1.01であった。右下葉で行ったTBLBでは胞隔の肥厚と軽度のリンパ球浸潤がみられた (Fig. 6)。その後も発熱、発疹、関節痛など症状は消失したまま落ちつき、12月20日PSL32.5mgで退院。退院後も悪化はみられておらず、胸部X線の陰影は次第に消失した。

## 考 案

若年性関節リウマチJRAの全身発症型は<sup>2)</sup>、主に小児科領域でStill病またはWissler-Fanconi症候群、Subsepsis allergicaなどとして知られていた<sup>3)</sup>。1971年にBywatersがその成人例を報告し<sup>4)</sup>、以降AOSDが認知されるようになった。AOSDの原因は不明であるが、ウイルスや細菌などの感染が発症に関与している可能性も考えられている膠原病類縁疾患である<sup>5)</sup>。症状は咽頭痛、関節痛、高熱、発熱時に出現するサーモンピンクの発疹などが多くみられ、不明熱の鑑別に重要な疾患とされている。また約6%の例に間質性肺炎、12%に胸膜炎、10%心膜炎がみられると報告されている<sup>1)</sup>。その他にDIC、成人呼吸促迫症候群 (Adult Respiratory Distress Syndrome; ARDS)、高度肝障害や薬剤アレルギーなどの報告もみられる。検査値では炎症反応亢進、トランスアミナーゼ上昇、フェリチン高値などを示し、抗核抗体やリウマチ反応は陰性である事が多い。診断基準はいくつかあるがここではYamaguchiらのものをあげる<sup>6,7)</sup>。これによると①39以上の1週間以上続く発熱、②2週間以上続く関節痛、③定型的発疹、④80%以上の好中球を含む1万以上の白血球増多、の4つを大項目としている。また小項目として①咽頭痛、②リンパ節腫脹及び/または脾腫、③肝機能障害、④リウマチ因子と抗核抗体陰性、の4項目がある。さらに除外項目として①感染症、特に敗血症と伝染性単核球症、②悪性腫瘍、特に悪性リンパ腫、③リウマチ関連疾患、特に結節性動脈周囲炎、リウマチ性血管炎を設定している。そして大項目2つ以上を含む5項目以上をみたとAOSDと診断してよいとしている。本例はこれらすべての大項目・小項目がそろっており、十分にこの診断基準をみたしている。治療は一般にアスピリン大量投与、ステロイドや免疫抑制剤が用いられる<sup>8)</sup>。本例も順次これらの薬剤を使用した。経過からはCPAが有効であったと思われる。

AOSDの肺病変については、胸膜炎の他には間質性肺炎<sup>9)</sup>やARDS<sup>10)</sup>、肺高血圧<sup>11)</sup>などが報告されているが多くは剖検で確認されたものである。胸部X線上は胸

水の他に線状網状影や板状無気肺、容量減少などがみられるとされており<sup>12)</sup>、本例もこれに一致する。胸部CTでの所見はこれまであまり報告されていないが、本例では汎小葉性のすりガラス状の濃度上昇や気管支血管周囲の濃度上昇、主に胸膜に接する線状影などがみられた。このCT像はその他の膠原病によくあるUIP (Usual Interstitial Pneumonia)ではなくBOOP (Bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia)のパタンに近いものと考えられる<sup>13)</sup>。

気管支鏡では気道内に血管増生がみられたが、これが本疾患によるものかどうかは不明であり今後の知見を待つ必要があるが、AOSDでの血管病変の存在も示唆されており本疾患の病変である可能性もある<sup>11)</sup>。

AOSDにおける間質性肺炎の病理組織像はリンパ球浸潤をとともなう肺胞隔炎が主体である。本疾患でのTBLB像の報告はこれまで3例しか見あたらないが<sup>14)</sup>、本例での所見もこれまでの肺病変の報告とほぼ同様であった。呼吸不全を呈する肺病変は希とされるが、本例は呼吸不全を呈したものの肺病変の他に心膜炎によるうっ血性心不全も同時に合併しており、肺病変のみでの呼吸障害がどの程度であったかは定かでない。

AOSDでのBAL所見は我々の調べた限りこれまでVanHoeyweghenらの報告がみられるのみである<sup>15)</sup>。彼らの例のBALFでは好中球が61%を占め、肺胞大食細胞29%、リンパ球8%、好酸球2%であった。リンパ球サブセットは検討されていない。本例のBALFではリンパ球が増加しており、これは他の膠原病肺病変と同様の所見であった<sup>16)</sup>。本例ではステロイドや免疫抑制剤などを大量に使用後の結果であり、その影響を受けていると考えられる。にもかかわらずこのような所見であり、検査時点でもまだかなりの活動性が残っていたものと推察される。VanHoeyweghenらの症例とのBALF所見の違いの理由は明らかでないが、彼らの例ではステロイド使用していない事、画像所見で間質性病変の陰影が両背側に集中しており肺門リンパ節腫大が見られること、リウマチ因子が陽性でフェリチンが正常であったこと、後に再燃している事などが本例との相違点である。膠原病肺病変でBALF中の好中球が多いと予後が悪いとも言われるが<sup>16)</sup>、彼らの例ではNSAIDのみでコントロールされている。以上のように本例とはかなり病状が異なっており、AOSDでも病態により異なったBALF所見をとりうる可能性があるものと考えられる。

本例のBALF中CD4/CD8細胞比は低下していたが、これは本例の喫煙歴に影響されたことも否定できず、AOSDの特徴かどうかは断言できない。CD4/CD8比はSLEやRAでは低下し、シェーグレン症候群やMCTDでは上昇すると言われており<sup>17)</sup>、あるいは

AOSDでも低下するのかもしれない。今後本疾患におけるBALおよびTBLBのさらなる知見の集積が待たれる。

AOSDの臨床経過はCushらによると①Monocyclic Systemic, ②Polycyclic Systemic, ③Chronic Articular Monocyclic, ④Chronic Articular Polycyclic Systemicの四型に分類されている<sup>18)</sup>。本例はステロイドを減量して退院後も現在まで約2年間再発再燃なく症状は全くはみられていないことよりMonocyclic Systemic型と考えられる。しかし今後再燃する可能性も完全には否定できず慎重な経過観察が必要と思われる。

以上, BALおよびTBLBで肺病変を確認できたAOSDの一例を経験したので報告した。今後同疾患の肺病変に関しさらに知見を集積する必要がある。

謝辞: 本例の病理所見につき懇切にご指導いただいた河北総合病院病理石河利隆先生に感謝の意を表します。

## 文 献

- 1) Ohta A, Yamaguchi M, Tsunematsu T, et al: Adult Still's Disease: A Multicenter Survey of Japanese Patients. *J Rheumatology* 1990; 17: 1058-63.
- 2) Brewer EJ, Bass J, Baum J, et al: Current proposed revision of JRA criteria. *Arthritis Rheum* 1977; 20 (Suppl): 195-99.
- 3) Still GF: On a form of chronic joint disease in children. *Am J Dis Child*. 1978; 132: 195-200.
- 4) Bywaters EGL: Still's Disease in the adult. *Ann Rheum Dis* 1971; 30: 121-33.
- 5) 大田明英, 山口雅也: 成人スチル病, どんな病気が。リウマチ科 1995; 14(1): 10.
- 6) Reginato AJ, Schumacher HR, Baker HR, et al: Adult onset Still's disease: experience in 23 patients and literature review with emphasis on organ failure. *Semin Arthritis Rheum* 1987; 17: 39-57.
- 7) Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, et al: Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol* 1992; 19(3): 424-30.
- 8) Kraus A, Alarcon S: Fever in adult onset Still's disease. Response to methotrexate. *J Rheumatol* 1991; 18(6): 918-20.
- 9) Esdaline JM, Tannenbaum H, Hawkins D: Adult Still's disease. *Am J Med* 1980; 68: 825-30.
- 10) Hirohata S, Kamoshita H, Taketani T, et al: Adult Still's Disease with Adult Respiratory Distress. *Arch Intern Med* 1986; 146: 2409-10.
- 11) 及川明子, 大木 岳, 関山菜穂, 他: 著明な肺高血圧をきたした成人Still病の1例。関東リウマチ 1994; 28: 159-167.
- 12) Troum M, Mohler G, Koss N, et al: Pulmonary abnormalities in adult onset Still's disease. *Arthritis Rheum* 1985; 25: S78.
- 13) 池添潤平, 上甲 剛, 河野申明, 他: 膠原病性肺病変。土井修編。びまん性肺疾患の画像診断。メジカルレビュー社, 東京, 1993; 86-97.
- 14) 下元博史, 今泉和良, 溝口健二, 他: 重篤な肺病変を合併した成人Still病の一例。日胸疾会誌 1989; 27(9): 1092-99.
- 15) VanHoeywegjen J, DeClerk S, VanOffel F, et al: Interstitial Lung Disease and Adult-onset Still's disease. *Clinical rheumatology* 1993; 12(3): 418-21.
- 16) Greene NB, Solinger M, Baughman P: Patients with collagen vascular disease and dyspnea: The value of gallium scanning and bronchoalveolar lavage in predicting response to steroid therapy and clinical outcome. *Chest* 1987; 91: 698-703.
- 17) 花岡正幸, 藤本圭作, 早坂宗治, 他: 気管支肺胞洗浄液の各種成分に関する検討。日胸疾会誌 1996; 34(3): 259-265.
- 18) Cush J, Medsger T J, Christy W, et al: Adult-onset Still's Disease. *Arthritis and Rheumatism*. 1987; 30: 186-194.

## Abstract

## Interstitial Pneumonitis Detected by Bronchoalveolar Lavage and Transbronchial Lung Biopsy in Adult-onset Still's Disease

Tokihiko Suyama and Kie Yokoyama

Department of Internal Medicine, Kawakita General Hospital, Asagaya, Tokyo, Japan

A 44-year-old woman was admitted to our hospital because of a high fever that had continued for three weeks. She complained of a sore throat and arthralgia, and had a salmon-pink rash, lymphadenopathy, liver dysfunction, and hyperferritinemia. Tests for RF and ANA were negative. Adult-onset Still's disease was diagnosed. Despite administration of steroids, pericarditis, interstitial pneumonitis, and disseminated intravascular coagulation developed. After cyclophosphamide was given, the patient's condition improved, but reticular shadows and volume loss remained on the chest X-ray film. A chest CT scan showed ground-glass-like opacities and linear shadows, and irregular bronchovascular bundles. Bronchoalveolar lavage and transbronchial lung biopsy were done. Alveolar macrophages accounted for 71% of the cells in the bronchoalveolar lavage fluid, and lymphocytes (CD 4/CD 8 ratio=1.01) accounted for 29%. Examination of a specimen obtained by transbronchial lung biopsy showed thickened alveolar walls and infiltration of lymphocytes. Reports of cases of adult-onset Still's disease that include results of bronchoalveolar lavage and transbronchial lung biopsy are rare.