

# 高齢発症で年余にわたり周期的に発熱があった2症例について

豊住久人 清水深雪 百々修司 後藤純規 市原透

IRYO Vol. 64 No. 1 (46-49) 2010

## 要 約

今回われわれは数週間隔で出没する、原因不明の高熱を呈する高齢発症の男性2例を経験し、どちらも2年以上にわたり経過観察したので報告する。2例とも70歳以降の発症で、悪性腫瘍や感染症、既知の自己免疫疾患は否定的であり、成人スチル病：Adult Still's Disease (ASD) の大半の症例で見られるとされる定型的皮疹や関節症状を欠いていた。ステロイド剤の点滴により、発熱は1日のみで治まるが、それなしでは数日間弛張熱が続いた。その後も、点滴相当量のステロイドを内服していても数週間経つと高熱が再燃し、年間複数回入院管理を要した。1例は経過中皮疹の生検でスイート病（→49pを参照）様の病理組織所見が認められた一方で、成人スチル病の診断基準も満たしていたため、スイート病様の皮疹が成人スチル病を基礎疾患として出現した可能性も考えられた。もう1例は診断未確定のまま経過観察したが、発症後3年弱の時点で、重症の成人スチル病でもみられるとされている、マクロファージ活性化症候群の合併を思わせるような多臓器不全症状で死亡した。

一方、周期的に発熱がみられる疾患としては、主に幼少時期に発症する周期性発熱症候群の報告が近年本邦でもしばしば見受けられ、特定の遺伝子異常との関連が示唆されているが、高齢になってから発症した周期性発熱の症例の報告はこれまでにほとんど知られていない。今回報告した2例は発症年齢からみて先天性異常によるものとは考えにくく、高齢発症でありながら数週周期の発熱がみられたことは稀有な病像と考えられ、その発症機序を考える上でも、成人スチル病、周期性発熱症候群、スイート病の関連で興味深いと思われたので報告した。

キーワード 周期性発熱, 高齢者, 成人スチル病, スイート病

## 緒 言

発熱は、日常臨床ではよく耳にする訴えであるが、発熱が一過性には終わらずに、対応に苦慮する場合にもしばしば遭遇する。文献的には古典的不明熱で

は約30%のケースで原因不明に終わるとされている<sup>1)</sup>。今回われわれは、数週間の周期で発熱を繰り返した高齢者男性の2例を2年以上にわたり経過観察する機会を得たので、臨床像を中心に報告する。

国立病院機構豊橋医療センター 内科

別刷請求先：豊住久人 国立病院機構豊橋医療センター 内科 〒440-8510 愛知県豊橋市飯村町字浜道上50番地  
(平成21年21年7月14日受付, 平成22年11月13日受理)

Two Cases Presented with Elderly-onset Recurrent Febrile Episodes for More than Two Years

Hisato Toyozumi, Miyuki Shimizu, Shuhji Dodo, Junki Goto and Toru Ichihara, NHO Toyohashi Medical Center

Key Words: periodic fever, elderly, adult Still's disease, Sweet's disease

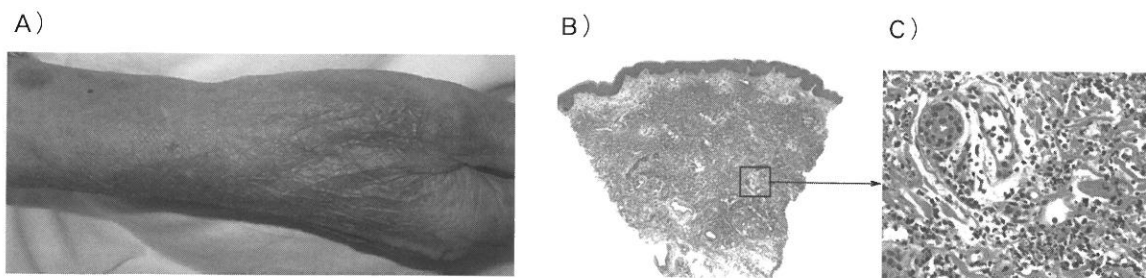


図1 症例1の皮膚所見

- A) 肉眼所見：四肢に、手掌大の赤紫色の斑状腫脹。  
 B) HE染色弱拡大：真皮全層にわたり強い炎症細胞浸潤，真皮乳頭層には浮腫。  
 C) HE染色強拡大：血管周囲に好中球，炎症細胞浸潤あり，Leucocytoclasiaがあるが，血管炎は目立たず。

表1 発熱時の主な検査成績

成人スチル病の典型例でみられることが多い，白血球増加，CRPの高値，肝機能障害とフェリチン増加の所見を2例ともに認めた。

	単位	症例1	症例2
Ferritin	ng/ml	321	886
T-BIL	mg/dl	1.1	1.2
AST	IU/l	55	94
ALT	IU/l	134	97
LDH	IU/l	244	265
BUN	mg/dl	14.1	32.7
Cre	mg/dl	0.62	1.4
CRP	mg/dl	29.97	35
WBC	/ $\mu$ l	15,000	21,900
neut	%	80	94
ly	%	2	3
mon	%	17	3
eos	%	0.1	0
RBC	$\times 10^4$ / $\mu$ l	386	412
Hb	g/dl	13.2	13.9
PLT	$\times 10^4$ / $\mu$ l	12.6	16

### 症例呈示

症例1は，初診時70歳男性．豊橋医療センター初診の数カ月前からの発熱を主訴として紹介され来院．既往歴には特記事項なく，同様な発熱の家族歴もなかった．初診時には汎血球減少があり，骨髓検査では当初骨髓異形成症候群と診断された．その後も発熱が再燃したので，感染性心内膜炎などの感染症を除外するため，心臓超音波検査や咽頭，痰や便，血液の細菌培養検査を行ったが有意の所見を認めず，悪性腫瘍を除外するため胃内視鏡検査や胸腹部のCTを行ったが，悪性腫瘍の所見も認めなかった．発症後3年目になって，皮疹の生検でスイート病様の病理組織所見（図1）を認めた一方で，その頃から

表2 成人スチル病の診断基準<sup>2)</sup>と症例

症例1では診断基準を満たし，症例2では満たしていなかった．どちらの症例も，関節症状やサーモンピンク様定型的皮疹はみられなかった．

	症例1	症例2
大項目		
発熱	(+)	(+)
関節痛	(-)	(-)
定型的皮疹	(-)	(-)
白血球増加(好中球80%以上)	(+)	(+)
小項目		
咽頭痛	(+)	(-)
リンパ節腫又は脾腫	(+)	(-)
肝機能障害	(+)	(+)
RF陰性かつ抗核抗体陰性	(+)	(+)
陽性判定基準		
大項目二項目以上を含み	(+)	(-)
五項目以上		

から高熱時に白血球増加（表1）が目立って，成人スチル病：Adult Still Disease（ASD）の診断基準<sup>2)</sup>も満たすに至った（表2）．この症例の皮疹はASDの定型的皮疹ではなく紅斑様腫脹で，発熱は皮疹のない時期にも出現していた．プレドニソロン（PSL）維持量内服中でも概ね7日周期で高熱が現れ，ステロイド点滴を追加すれば軽快した（図2）．この症例は発症から約4年間経過観察した．

症例2は初診時81歳男性．当院初診の3カ月前から出現する，再発性の高熱を主訴として紹介され来院．数年前に外傷性脳挫傷の既往はあるが，同様な発熱の家族歴はなかった．概ね10日周期で発熱が再燃したが，発熱に対しステロイド点滴が奏功した（図

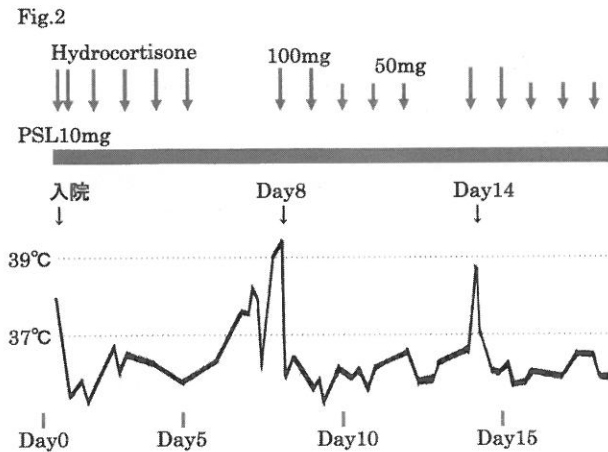


図2 症例1の体温経過  
発熱はステロイド点滴により軽快した。

3). 入院後、血液や尿、咽頭の細菌培養検査、心臓と腹部の超音波検査、胸腹部CT、腹部MRI、ガリウムシンチグラフィ、胃および大腸の内視鏡検査と骨髄検査を行ったが、感染症や悪性腫瘍を示唆する所見は得られなかった。この症例は、ASDの診断基準を満たすに至らず(表2)、診断未確定のまま、約2年半経過観察した。発熱頻度を減らす目的でPSLを増量し、一日維持量をPSL0.5mg/kgとしたところ、発熱間隔を数カ月に一回程度に間遠にすることはできたが糖尿病の悪化が加わり、また発熱による来院時に胸水貯留が目立つようになり、発症3年弱の時点で高熱再燃のため入院した時には、発熱に対してステロイドの点滴の奏功がみられず、意識障害、胸水貯留と乏尿をとまなう多臓器不全となり死亡した。

なお、2例とも、リウマチ因子(RF)、抗核抗体、抗DNA抗体、抗Sm抗体、抗SS-A抗体、抗好中球細胞質抗体など、行った自己抗体検査はすべて陰性で、古典的な膠原病の診断基準には該当しなかった。

## 考 案

2例とも感染症、悪性腫瘍や既知の自己免疫疾患を示唆する検査結果は認めなかったため、これらの疾患による発熱は否定的であった。発熱を主な症状とする非感染性炎症性疾患としてはASDが知られている。報告した2例では、ASDの診断基準項目のうち、通常みられることが多い関節症状と定型的皮疹が出現しておらず、発熱パターンも、ASDで通常みられる発熱とはやや異なって、間隔が短く、

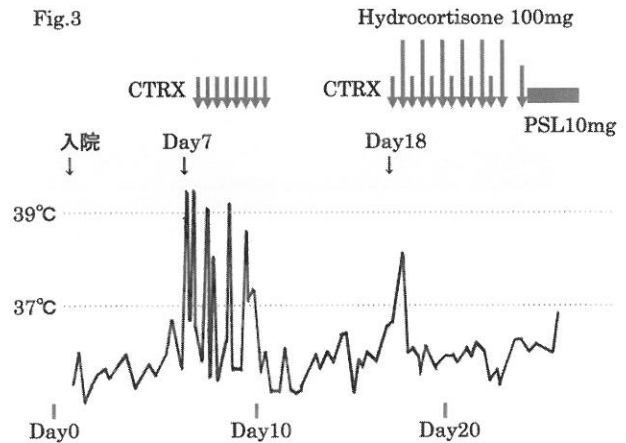


図3 症例2の体温経過  
発熱はステロイド点滴により軽快した。CTR X : Ceftriaxone

周期性があるように思えたため、典型的なASDとは考えにくかった。しかし、症例1では発熱時の白血球増加、血清フェリチン値増加などASD類似の検査値異常を認めたことと、発熱に対してステロイド剤が奏功したこと、さらに経過中にASDの診断基準を満たしたことからASDの範疇として差し支えないものと考えた。最近スイート病様皮疹とASDの密接な関連を指摘する報告<sup>3)</sup>があるが、この報告で指摘されているように、症例1ではASDを全身的基盤にしてスイート病様の皮膚症状が出現している可能性も考えられた。

症例2はASDの診断基準を満たさず診断未確定であったが、ASDでもみられるような胸水をとまなうマクロファージ活性化症候群様の多臓器不全で死亡した。

2例とも、もっと大量のステロイドを投与していたら発熱の頻度を減らせた可能性もあったが、ASDに典型的な臨床経過ではなかったことと、高齢でステロイドによる合併症をきたしやすと考えたことから、より大量のステロイド投与はためらわれた。

一方、周期的な発熱を呈する疾患としては、遺伝子異常をとまなうて発症する周期性発熱症候群<sup>4)</sup>や周期性発熱アフタ性口内炎咽頭炎リンパ節炎症候群: PFAPA (Periodic Fever with Aphthous Pharyngitis Adenitis<sup>5)</sup>) が近年国内でも知られるようになったが、これらの疾患はほとんどが幼少時期からの発症であるとされている。今回の報告例はどちらも70歳以降の発症で、青壮年期にはこのような発熱の既往はなく、家系内にも発熱症状の集積は認めなかったため、周期性発熱症候群や、PFAPAに該

当するとも考えにくかった。しかし、2例とも、ステロイドを中心にし、一部免疫抑制療法を追加することで2年以上経過観察できていることから、何らかの未知の後天性の機序、たとえば周期性発熱症候群での責任遺伝子に関連する蛋白に対する自己免疫現象などによって高齢者に周期性発熱症候群様の症状を発症した可能性もあり得ると思われた。

今回われわれの経験した2例のような高齢者での年余にわたる周期的な発熱の報告<sup>6)</sup>は少なく、稀有な臨床像と思われた。また、ASDと考えても非定型的な点があったことから、現在のところ周期性発熱症候群はほとんどが遺伝子異常に基づいて幼少時期に発症する疾患とされているが、高齢者でも周期性発熱症候群様の病像を多様な発症機序で呈し得るのではないかと考えたので報告した。

---

[文献]

1) Mourad O, Palda V, Detsky AS. A comprehen-

sive evidence-based approach to fever of unknown origin. Arch Intern Med 2003; 163: 545-51.

2) Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. J Rheumatol 1992; 19: 424-30.

3) Kieffer C, Cribier B, Lipsker D. Neutrophilic urticarial dermatosis: a variant of neutrophilic urticaria strongly associated with systemic disease. Report of 9 new cases and review of the literature. Medicine (Baltimore) 2009; 88: 23-31.

4) Padeh S. Periodic fever syndromes. Pediatr Clin North Am 2005; 52: 577-609, vii.

5) Femiano F, Lanza A, Buonaiuto C et al. Oral aphthous-like lesions, PFAPA syndrome: a review. J Oral Pathol Med 2008; 37: 319-23.

6) 武田広誠, 堀内正敏, 奥野秀次ほか. シメチジンが奏功した高齢周期性発熱例. 耳鼻臨床 2004; 97: 69-72.

今月の



隣に伝えたい

新たな言葉と概念

【スイト病】

英 Sweet disease

同 スイト症候群, Sweet syndrome; 急性(発熱性)好中球性皮膚症, acute (febrile) neutrophilic dermatosis

発熱, 末梢血好中球増加, 好中球浸潤性紅斑を三徴とする疾患である。感染症と薬剤(ミノサイクリン, ヒドララジン, 経口避妊薬)が誘因となる例が知られている。詳細な病因は不明であるが, HLA-B54との関連が指摘され, 自己免疫現象によるサイトカインを介した好中球異常活性化が想定されている。本症では, 白血病や骨髓異形成症候群等血液疾患との合併が20から30%にみられ, デルマドロームの一つと考えられている。

女性に比較的多く, 三徴がほぼ同時期に現れる。紅斑は体のどの場所にもみられるが, 浮腫と圧痛をともなうことが多く, 皮下の硬結は通常触れない。皮膚生検では血管炎の所見はなく, 好中球の浸潤が著明である。関節炎, 口内炎, 光彩毛様体炎が現れることがある。

特異的検査異常所見はなく, 三徴から臨床的に診断する。皮膚生検は疾患確定のため重要である。抗好中球細胞質抗体(ANCA)が, 蛍光抗体法の検査では陽性となるがMPO-ANCA, PR3-ANCAという抗原特異的なELISA測定では陰性ということが報告され, 今後の特異的検査法の開発が望まれている。

治療としては, ステロイドが奏功する。ステロイド抵抗例では, 生物製剤である抗TNF $\alpha$ 阻害薬も用いられるようになってきた。その他, 皮膚病変に対してダブソンが使用されることもある。

(国立病院機構東京医療センター 大島 久二) 本文46pに記載