

## 症例から学ぶ

## 不明熱で来院した成人スチル病，ベーチェット病の各1例

遠藤 康実 新 博次

日本医科大学付属多摩永山病院内科

Fever of Unknown Origin : Behcet's Disease and Adult Still's Disease

Yasumi Endoh and Hirotsugu Atarashi

Department of Internal Medicine, Tama Nagayama Hospital, Nippon Medical School

主にウイルスによる感染症など自然緩解するものを除き，種々の臨床検査にても原因を特定し得ない持続する発熱は我々の施設においても毎月1～2例経験される．一般に，不明熱（FUO: fever of unknown origin）の定義として1961年にPetersdorf and Beesonが提唱した『発熱が3週間以上持続し，かつ少なくとも3回の38.3℃以上となり，1週間の入院精査にも拘わらず診断の確定しないもの』<sup>12</sup>が用いられている．最近我々の施設において臨床的に示唆に富む不明熱の2例を経験したので報告する．

症例1：20歳，男性．

職業：舞台美術．海外渡航歴：なし．

主訴：全身倦怠感，発熱，幻覚，妄想．

既往歴，家族歴：特記すべきことなし．

現病歴：平成11年11月頃より全身倦怠感を自覚，平成12年1月21日より39℃台の発熱とともに不穏，意識障害が出現し，近医を受診，同日同医へ入院．入院後も39℃台の発熱が持続，経過とともに不穏，幻覚・妄想などの精神症状が増悪．同年1月26日精査加療目的にて当科へ転院．転院時不穏，幻覚は持続，体温40.5℃．咽頭痛および関節症状を自覚するものの，軽度の肝脾腫を認めるが，他に神経学的所見，理学的所見に異常はなし．血液生化学検査ではTable 1の如く，白血球12,200/ $\mu$ l（好中球84.9%），ferritin 6,012 mg/dl，CRP 15.4 mg/dl，ESR 70 mm/hと高度の炎症を示唆する所見と，GOT 41 IU/l，GPT 54 IU/l，LDH 551 IU/l，ALP 328 IU/lと肝機能障害を認めた．胸部X線写真に異常はなく，腹部CT検査で軽度の肝腫大を認めたが，頭部および胸部CT検査，注腸造影検査にても特記すべき所見はみられなかった．また，後日施行した髄液検査も異常所見はなく，血液，咽頭および尿の細菌学的検査は培養を含め何れも陰性であった．

入院後38.5～40.5℃の弛張熱と共に幻覚・妄想などの精神症状が持続．発熱は主に夕方より増悪，体温上昇時には短時間であるが，膝関節部に赤桃色の皮疹を認めた．潜在的感染症を疑い，抗生剤（CMZ 2.0 g/day，MEPM 1.0 g/day，MINO 200 mg/day，FOM 2.0 g/day）を順次使用したにも拘わらず，白血球増多，CRP高値は持続した．また，精神症状として独語，対話性幻聴のみならず注視妄想などの精神運動不穏があり，精神分裂病が疑われた．

本症例は入院後経過より成人スチル病を疑い，2月25日よりPrednisolone 60 mg/dayを開始し，以後弛張熱の消失とともに全身状態は軽快した（Fig. 1）．なお，入院当初よりみられた多彩な精神症状は解熱と共に消失，抗精神病薬の中止後も精神症状なく以後再発はみない．

一般的に成人スチル病（Table 2）は精神症状を伴わず，本症例は成人スチル病発症を契機に精神分裂病が顕在化した希有な症例と考えられた．本症例は若年者の不明熱であり精神神経症状を合併したため病態が複雑となったが典型的な夕方から夜間にかけての急激な体温上昇を繰り返し，発熱時の赤桃色の紅斑，血液学的にフェリチンの高値などより本症を考え，副腎皮質ホルモンを使用し，著効をみたものである．

症例2：80歳，男性．

職業：元会社員．海外渡航歴：なし．

主訴：発熱，口腔内潰瘍．

既往歴・家族歴：特記すべきことなし．

生来健康であったが，平成9年7月38℃台の発熱をきたし，当院救命救急センターへ入院．胸部X線写真で肺炎像を認め，血液生化学検査でWBC 18,300/ $\mu$ l（好中球85.0%），CRP 22.5 mg/dlであり，気管支肺炎と診断．更に喀痰培養よりMRSAが培養され，MRSA肺炎と診断．抗生剤の投与にて肺炎像は改善．平成9年9月当科を退院したが，その後も約半年毎に白血球

Table 1 Laboratory findings at the admission in Case 1

WBC	12,200 / $\mu$ l	TC	127 mg/dl	IgG	1,530 mg/dl
Neutro	84.9 %	TG	73 mg/dl	IgA	223 mg/dl
Eosino	7.4 %	TP	8.4 mg/dl	IgM	269 mg/dl
Baso	0.2 %	Alb	45.2 %	CH <sub>50</sub>	43.5 CH <sub>50</sub> U/ml
Mono	1.8 %	$\alpha_1$	6.4 %	C <sub>3</sub> C	101 mg/dl
Lympho	5.7 %	$\alpha_2$	17.1 %	C <sub>4</sub>	37.8 mg/dl
RBC	469 $\times 10^4$ / $\mu$ l	$\beta$	11.6 %	RF	9 IU/ml
Hb	13.5 g/dl	$\gamma$	19.7 %	ANA	$\times 20$
Ht	42.8 %	UA	3.4 mg/dl	Anti DNA Ab	2.0 IU/ml
Plt	49.1 $\times 10^4$ / $\mu$ l	BUN	12.6 mg/dl	Urine	
GOT	41 IU/l	Cr	1.0 mg/dl	Sugar	( - )
GPT	54 IU/l	Na	141 mEq/l	Protein	( - )
LDH	551 IU/l	K	4.2 mEq/l	OB	( - )
ALP	328 IU/l	Cl	101 mEq/l	Stool OB	( - )
$\gamma$ GTP	113 IU/l	FBS	107 mg/dl		
CPK	20 IU/l	CRP	15.4 mg/dl		
T-Bil	0.2 mg/dl	ESR	70 mm/h		
		Ferritin	1,000 ng/ml		

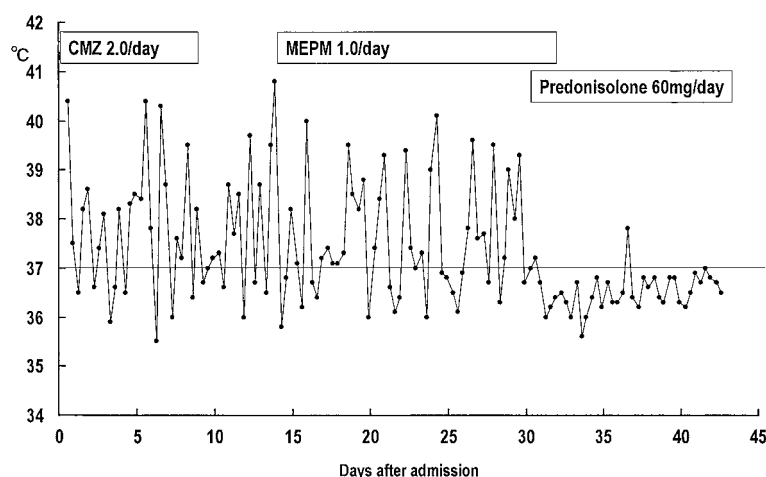


Fig. 1 Clinical course of Case 1  
 CMZ : cefmetazole, MEPM : meropenem

増多を伴う 38～39 の弛張熱のため計 4 回の入退院を繰り返した。入院時は何れも抗生剤を投与され約 2 カ月間経過での軽快。平成 9 年 12 月には網膜ブドウ膜炎を認めるも自然経過で改善、また、平成 10 月(第 2 回目入院)には多量の下血をきたし、上部および下部消化管内視鏡検査を施行したが、出血源は特定し得ず十二指腸潰瘍の瘢痕と診断され、対症療法のみで退院した。その後外来経過中口腔内潰瘍を認めたが経過観察とされた。平成 12 年 38 以上の発熱、WBC 10,600/ $\mu$ l (好中球 86.6%), CRP 22.5 mg/dl のため、4 月 22 日内科へ再入院。入院時体温 38.1、軽度の全身倦怠感、舌および外陰部潰瘍、結節性紅斑が認められた。血液

生化学検査では Table 3 の如く、WBC 10,600/ $\mu$ l (好中球 86.6%), CRP 22.5 mg/dl, ESR 137 mm/h と高度の炎症所見と、GOT 24 IU/l, GPT 41 IU/l, LDH 175 IU/l, ALP 825 IU/l,  $\gamma$ GTP 142 IU/l の軽度肝機能障害を示した。胸部 X 線写真、胸部および腹部 CT 検査に異常はなく、咽頭培養検査で MRSA の検出をみたが、他は血液、尿検査からは特記すべき所見は得られなかった。外陰部の皮膚生検で皮下血管周囲に好中球の浸潤あり。平成 9 年からの臨床経過中に時期を異にしてベーチェット病診断基準にある 4 主症状の口腔内潰瘍、結節性紅斑、網膜ブドウ膜炎、外陰部潰瘍が出現していたことが判明した。長い臨床経過の後に完全型

Table 2 Preliminary criteria for a classification of adult Still's disease<sup>3</sup>

Major criteria	
1 . Fever of 39 ° or higher, lasting 1 week or longer	
2 . Arthralgia lasting 2 weeks or longer	
3 . Typical rash	
4 . Leukocytosis( 10,000/mm <sup>3</sup> or greater )including 80% more of granulocytes	
Minor criteria	
1 . Sore throat	
2 . Lymphadenopathy and/or splenomegaly	
3 . Liver dysfunction	
4 . Negative rheumatoid factor( RF )and negative antinuclear antibody( ANA )	
Exclusions	
I . Infections( especially, sepsis and infectious mononucleosis )	
II . Malignancies( especially, malignant lymphoma )	
III . Rheumatic disease( especially, polyarteritis nodosa and rheumatoid vasculitis with extraarticular features )	

Classification of adult Still's disease requires 5 or more criteria including 2 or more major criteria.

Any disease listed under Exclusions should be excluded.

Table 3 Laboratory findings at the admission in Case 2

WBC	10,600 / $\mu$ l	TC	178 mg/dl	IgG	1,660 mg/dl
Neutro	86.6 %	TG	65 mg/dl	IgA	395 mg/dl
Eosino	0.3 %	TP	8.1 mg/dl	IgM	103 mg/dl
Baso	0.5 %	Alb	44.6 %	CH <sub>50</sub>	56.8 CH <sub>50</sub> U/ml
Mono	4.7 %	$\alpha_1$	6.6 %	C <sub>3</sub> C	82.5 mg/dl
Lympho	7.9 %	$\alpha_2$	16.7 %	C <sub>4</sub>	54.1 mg/dl
RBC	353 $\times 10^4$ / $\mu$ l	$\beta$	11.9 %	RF	9 IU/ml
Hb	10.9 g/dl	$\gamma$	20.2 %	ANA	$\times 80$
Ht	33.6 %	UA	5.3 mg/dl	Anti DNA Ab	2.0 IU/ml
Plt	27.5 $\times 10^4$ / $\mu$ l	BUN	26.5 mg/dl	Urine	
GOT	24 IU/l	Cr	1.9 mg/dl	Sugar	( - )
GPT	41 IU/l	Na	139 mEq/l	Protein	( - )
LDH	175 IU/l	K	4.6 mEq/l	OB	( - )
ALP	825 IU/l	Cl	104 mEq/l	Stool OB	( - )
$\gamma$ GTP	142 IU/l	FBS	133 mg/dl		
CPK	26 IU/l	CRP	22.5 mg/dl		
T-Bil	0.7 mg/dl	ESR	137 mm/h		

ベーチェット病の診断をなしえた。翌5月より経口 predonisolone 15 mg/day を開始、投開始後解熱、白血球数および血清炎症反応も正常化した( Fig. 2 )。その後順調であったが、経過中(治療開始約2週間後)大量下血をきたした。上部および下部消化管内視鏡検査では出血源を特定しえなかったが、臨床経過より腸管ベーチェットと診断した。対症療法にて消化管出血は軽快したが、翌週に誤嚥性肺炎を併発し、acute respiratory distress syndrome となり、永眠された。剖検では回腸末端に潰瘍性病変が認められている。

本症例は難治性感染症を反復し、回腸病変の合併をみた高齢発症のベーチェット病であるが、長い臨床経過で時期を異にして症状が出没していたことが診断を

遅らせる要因と考えられた。

最近では各疾患には診断基準が示され、活用される。例えば全身性エリテマトーデスでは臨床症状や臨床検査所見の組み合わせによる診断基準がある。しかし、多くの場合典型例は少なく、疾患を特定するには臨床症状が乏しい場合や微妙に変化しているものが多く、その時期における診断は不能となる。不明熱の診断にはしばしば、このようなことが経験される。症例1は入院時全身倦怠感、発熱、幻覚、妄想を主訴とし来院、血液検査では核の左方移動を伴った白血球増多、CRP上昇、血沈の亢進をみとめ、当初細菌感染症が疑われたが、繰り返し施行した各種培養検査は全て陰性であった。成人スチル病の診断には感染症、悪性腫瘍、

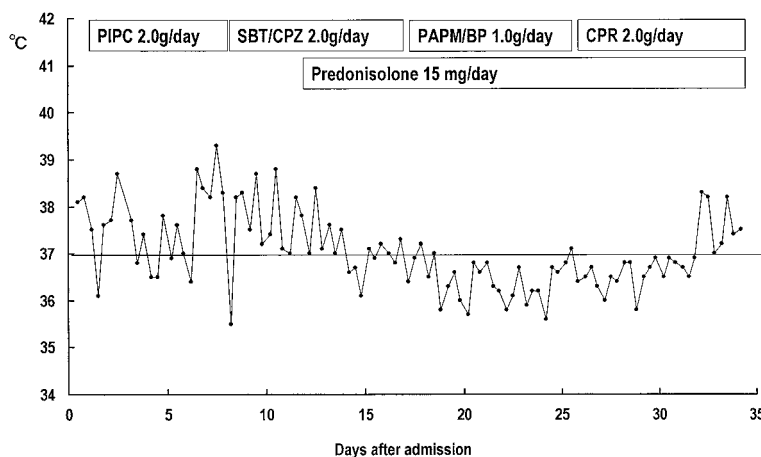


Fig. 2 Clinical course of Case 2

PIPC : piperacillin, SBT/CPZ : sulbactam/cefoperazone, PAMP/BP : panipenem/betamiprom, CPR : cefpirome

膠原病の除外診断が必須であり、本症例においても各種画像診断および血液生化学検査を行い病因を特定しえなかった。しかし、夕方より出現する発熱(evening spike)および発熱時に短時間出現する赤桃色(サーモンピンク)の皮疹が診断の糸口になったといえる。

症例2はMRSA肺炎にて入院,その後も約半年毎に38~39の弛張熱,白血球増多のため入退院を繰り返した。何れの入院時も抗生剤投与にて約2カ月間経過での軽快,症例1同様発熱に細菌感染症の関与が考えられていたが,長期の臨床経過をふり返り口腔内潰瘍,結節性紅斑,網膜ブドウ膜炎,外陰部潰瘍が認められたことから,完全型ベーチェット病と診断された。ベーチェット病<sup>4</sup>のように長期の経過中にそれぞれの主症状が再燃・寛解を反復し,一時期に全ての症状がみられない疾患においては特に“症状・症候”が無いから違う”という考えは好ましくなく,陽性所見から積極的に検索を行うよう心がけたい。

**診断のポイント:**ここに取り上げた2症例は何れも発熱を主徴として入院したものであるが,基本的な熱型あるいは特徴的な単発症状から担当医が疑いを持つことにより,より早期の診断・治療が可能であったと考えられるものであった。我々を含め内科医は犯罪捜査を担当する敏腕刑事の如くありたいものである。

#### References

1. Petrsdorf RG, Beeson PB: Fever of unexplained origin: report on 100 cases. *Medicine* 1961; 40: 1-30.
2. Knockaert DC, Vanneste LJ, Vaneste SB, Bobbaers HJ: Fever of unknown origin in the 1980s: an update of the diagnostic spectrum. *Arch Intern Med* 1992; 152: 51-55.
3. Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, et al: Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol* 1992; 19: 424-430.
4. Kontogiannis V, Powell RJ: Behcet's disease. *Postgrad Med J* 2000; 76: 629-637.

(受付: 2001年7月4日)

(受理: 2001年9月25日)