

症例報告

非ステロイド性抗炎症薬投与で無菌性髄膜炎が誘発された 抗 RNP 抗体陽性若年女性の 1 例

松井 太郎¹⁾ 中川 慶一¹⁾ 山崎 啓史¹⁾
 和田 大司¹⁾ 角谷 真人¹⁾ 海田 賢一^{1)*}

要旨：症例は 19 歳女性。本人、母親にレイノー現象の既往がある。咽頭炎でロキソプロフェン (Loxoprofen; LP) を内服後、頭痛、悪心、発熱を生じ、その後意識障害、項部硬直が出現した。脳脊髄液検査にて単核球優位の細胞増多、蛋白上昇、Q albumin, IgG index の上昇を認め、培養で病原体を認めなかった。血液・髄液で抗 RNP 抗体陽性。薬剤リンパ球刺激試験陰性。上記症状の LP 中止後の速やかな改善から非ステロイド性抗炎症薬 (non-steroidal anti-inflammatory drugs; NSAIDs) 誘発性無菌性髄膜炎と診断した。本例は抗 RNP 抗体等の自己免疫異常を背景として LP 投与が無菌性髄膜炎を誘発したと考えられた。若年女性の無菌性髄膜炎の鑑別では自己免疫異常の検索に加え服薬歴の聴取が重要である。

(臨床神経 2018;58:25-29)

Key words：無菌性髄膜炎, 抗 RNP 抗体, ロキソプロフェン, 非ステロイド性抗炎症薬, 膠原病

はじめに

無菌性髄膜炎は、髄液培養で病原体が検出されない髄膜炎であり、ウイルスをはじめとして様々な原因がある。特に若年女性の場合、自己免疫疾患に伴う髄膜炎、薬剤性髄膜炎などが原因として知られている。特に薬剤性髄膜炎の場合、薬剤歴の聴取、服用と症状の相関を検討することが診断に重要である。原因薬剤としては非ステロイド性抗炎症薬 (non-steroidal anti-inflammatory drugs; NSAIDs) が多く、NSAIDs 誘発性無菌性髄膜炎 (NSAIDs-induced aseptic meningitis; NIAM) として知られている¹⁾。

NIAM は、1978 年に Widener らによってイブプロフェン内服を契機に全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus; SLE) 患者に発症した髄膜炎として最初に報告された²⁾。その後も SLE や混合性結合組織病 (mixed connective tissue disease; MCTD) などを背景とした症例に NSAIDs 内服を契機とした無菌性髄膜炎が生じやすいことが報告されている¹⁾。しかしその詳細な発症機序は不明である。ほぼ全ての症例で NSAIDs の中止により速やかに症状は消失するが、ステロイドの使用が入院期間を短縮する可能性もある³⁾。髄液所見は多彩であり、非特異的である。好酸球上昇を伴う症例も報告されている⁴⁾ が検出される頻度は低く、髄液所見のみからの薬剤性髄膜炎の鑑別は困難である。今回、背景にある自己免疫疾患は

未診断であったが、髄膜炎発症後に抗 RNP 抗体陽性が判明し、診断に難渋した NIAM の若年女性例を経験した。NIAM の特徴と発症機序に関して文献の考察を加えて報告する。

症 例

症例：19 歳、女性

主訴：頭痛、発熱

既往歴：数年前から寒冷時に手指疼痛、皮膚蒼白をきたすレイノー現象を認めていた。薬剤アレルギーを指摘されたことはなく、ロキソプロフェン (Loxoprofen; LP) を内服して症状が出現したことはなかった。頭痛持ちではない。

家族歴：母親も 20 代からレイノー現象を認めていた。

現病歴：2015 年 7 月下旬某日 (第 1 病日) に、咽頭炎症状に対して LP を内服したところ、翌日に 40°C の発熱、頭痛、悪心が出現した。近医を受診しアセトアミノフェン (Acetaminophen; AAP) を処方され、内服後には一時的に解熱し、頭痛も改善した。第 5 病日には再び頭痛と 38°C の発熱があり LP を内服したところ、その後に 40°C の発熱と後頭部が割れるような耐え難い頭痛が継続したため、精査加療目的で当科に入院となった。

入院時現症：体温 38.8°C、血圧 109/77 mmHg、脈拍 78 回/分、呼吸数 15 回/分、咽頭発赤はなく白苔付着もなかった。蝶形

*Corresponding author: 防衛医科大学校内科学講座神経・抗加齢血管内科〔〒359-8513 所沢市並木 3-2 防衛医科大学校内科 3〕

¹⁾ 防衛医科大学校内科学講座神経・抗加齢血管内科

(Received August 7, 2017; Accepted November 8, 2017; Published online in J-STAGE on December 22, 2017)

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-001085

紅斑, Gottron 徴候, ヘリオトロープ疹, 皮膚硬化, 手指関節腫脹などの膠原病を疑う所見は認めなかった. 悪心, 嘔吐はないが, 食欲不振を認めた.

入院時神経学的所見:意識レベルはJCS-1, jolt accentuation, eyeball tenderness, 項部硬直などの髄膜刺激徴候を認めた. 脳神経, 筋力, 深部腱反射, 感覚系, 協調運動に異常所見はなく, 病的反射, 膀胱直腸障害も認めなかった.

検査所見:血液検査では白血球 $7,100/\text{mm}^3$ (好中球 86.0%, リンパ球 10.2%, その他 3.8%), CRP 4.8 mg/dl と炎症反応の上昇を認め, 抗核抗体は 2,560 倍以上 (speckled 型), 抗 RNP 抗体は 128 倍で陽性であった. 抗 ds-DNA 抗体・抗 Sm 抗体・抗 Scl-70 抗体・抗 SS-A 抗体・抗 SS-B 抗体・抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体・抗サイログロブリン抗体・抗カルジオリピン抗体・抗好中球細胞質抗体・抗 CCP 抗体は全て陰性であった.

髄液検査では下記の通りであった.

第 5 病日 (休日のため一部測定不可): 髄液は無色透明, 細胞数 $22/\text{mm}^3$ (単核球数 $15/\text{mm}^3$, 多形核球数 $7/\text{mm}^3$), 糖 63 mg/dl, IgG 16.3 mg/dl.

第 10 病日:細胞数 $22/\text{mm}^3$ (単核球数 $19/\text{mm}^3$, 多形核球数 $3/\text{mm}^3$), 蛋白 103 mg/dl, 糖 53 mg/dl (血糖 132 mg/dl), IgG 22.1 mg/dl, IgG index 0.83 (正常値 0.6 未満), albumin quotient (Qalb) 0.014 (正常値 0.009 未満) であり髄液検体で測定した抗 RNP 抗体も陽性であった (41.0 U/ml , 血清正常値は 15 U/ml 未満). 血液培養・髄液培養・尿培養・髄液ヘルペス属 PCR・髄液抗酸菌 PCR・マイコプラズマ (PA 法) は全て陰性であり, 麻疹・風疹・エコーウイルス 13 型・30 型・ムンプスウイルス・サイトメガロウイルス・水痘帯状疱疹ウイルス・EB ウイルスの血清学的検査は全て既感染パターンであった. 髄

液細胞診に悪性所見は認められなかった. 薬剤リンパ球刺激試験 (drug-induced lymphocyte stimulation test; DLST) では LP, AAP は陰性であった. 入院時頭部単純 CT では異常を認めなかった.

入院後経過 (Fig. 1):入院前には LP 内服により増悪し, 中止により改善する頭痛, 発熱を認めた. 第 3 病日の再服用により, 発熱とともに軽度の意識障害 (JCS-1) と項部硬直を認め第 5 病日に入院し, 髄液所見から何らかの髄膜炎を疑いデキサメサゾン 66 mg 投与後に, アシクロビル 750 mg/日, メロペネム 6 g/日の投与を開始した. 第 7 病日に髄液培養陰性, ヘルペス属 PCR も陰性であったため, メロペネム, アシクロビルを中止した. 一時的にステロイドの作用と思われる解熱を認めたが, 第 8 病日に再び 40°C 台の発熱と日付や季節を間違えるなどの見当識障害が出現し, 同日緊急で頭部 MRI を撮影したが異常所見はなかった. また, 同日に抗 RNP 抗体陽性が判明し, レイノー現象が既往にあることから自己免疫異常を背景とする薬剤誘発性髄膜炎を疑い, LP の頓用を中止し AAP に変更した. LP 中止後は速やかに発熱・意識障害・頭痛・項部硬直の改善を認め, 第 16 病日に退院した.

考 察

NIAM は他疾患の除外および薬剤の内服との関連が明確な場合に診断される. また, SLE などの自己免疫疾患を背景として発症することが知られており, Hopkins らは NIAM の 40% 以上に自己免疫疾患を合併していると報告している¹⁾. NIAM が自己免疫疾患関連無菌性髄膜炎の鑑別は困難であるが, 前者では髄液の多核球優位の細胞数上昇を認める場合が

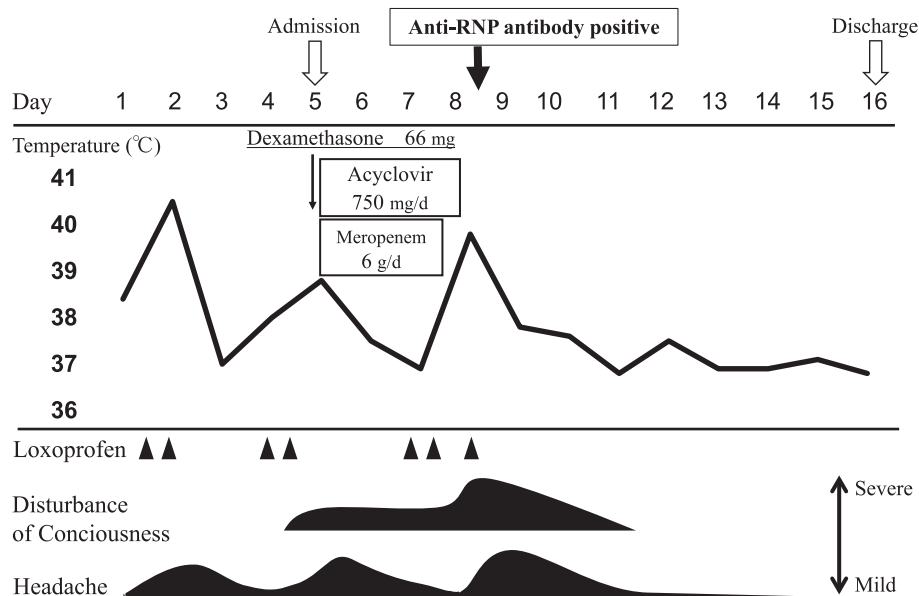


Fig. 1 Clinical course of the present case.

The patient had a history of recurrent headache and fever after the use of Loxoprofen. She recovered immediately after a cessation of Loxoprofen and was discharged from our hospital on the 16th day.

多く、急速発症および薬剤中止後に 1~5 日程度の急速寛解を認めることを特徴とし⁵⁾、後者では症状出現に関連する服薬はなく、全身症状の増悪を同時に認めステロイドによる治療を要するとされている¹⁾。

本例は自己免疫疾患の既往はなかったが、寒冷時レイノー現象の既往歴、家族歴があり、入院後の精査によって抗核抗体、抗 RNP 抗体が判明した。本例は内服後 1 日程度で増悪を認め、蕁麻疹・浮腫などの即時型アレルギー症状は認めていない。薬剤アレルギーとしては III 型あるいは IV 型アレルギーが想定されるが、IV 型アレルギーの確認として行った DLST は LP、AAP ともに陰性であった。DLST の感度は必ずしも高くなく、1 回の検査では感度 53.9% 特異度 61.5% という報告もあり⁶⁾、陰性の結果のみでは否定はできない。しかしながら、上記の免疫異常を示す背景に加えて、入院後の NSAIDs 服用に伴う症状悪化、および NSAIDs 中止後 1 日での速やかな症状改善という経過から、NSAIDs による IV 型アレルギーではなく、NIAM と考えた。NIAM の確定診断には challenge test による再現性の確認が必要だが、本例では入院中の LP 内服後の症状増悪を傍証と考え、また人道的な観点からも症状改善後の challenge test は行っていない。

SLE、MCTD を背景とした NIAM について渉猟できた既報

告症例を表にまとめた (Table 1)^{2)4)7)~16)}。症例は若年女性が多く、SLE 症例 10 症例中 6 例で抗 RNP 抗体または、抗 RNP 抗体の存在を示唆する抗 extractable nuclear antigen (ENA) 抗体が陽性¹³⁾であった。SLE 全般での抗 RNP 抗体の陽性率が 25~47% 程度¹⁷⁾であることを考慮すると、SLE、MCTD を背景とした NIAM では抗 RNP 抗体の検出される頻度が高いと考えられる。これは Okada らの報告⁷⁾や、三森らの報告¹⁵⁾と同様の見解であり、本例においても抗 RNP 抗体と無菌性髄膜炎の関連が示唆される。

NIAM の原因薬剤としてはイブプロフェン、スリンダク、ナプロキセン、ジクロフェナク、ロフェコキシブ、セレコキシブなどがあり、イブプロフェンでの報告が最も多い。各薬剤間での症状の差異や交差性の有無については不明確であるが、アスピリンに変更し再発しなかった症例が報告されている¹⁰⁾¹³⁾。本症例は LP を中止し AAP に変更したが、症状の再発を認めなかった。

NIAM の発症機序は、ハプテンである薬剤に対して髄液中の蛋白がキャリアーとして結合し複合抗原となり、III 型アレルギー機序で髄膜炎を引き起こす可能性が指摘されている¹⁸⁾。本例の髄液抗 RNP 抗体は、髄膜炎に伴う血液脳関門の破綻を示唆する Qalb が軽度高値であり、血中から移行した

Table 1 Clinical characteristics of patients with SLE or MCTD who had NSAIDs-induced meningitis

Patient No.	Diagnosis	Age/Sex	Anti-RNP antibody	Drugs	Between start of drug and meningitis	CSF		Treatment
						Protein mg/dl	White blood cells/mm ³ (Mono %)	
1 ⁷⁾	SLE	44/M	+	Sulindac	1 day	43	339 (47)	PSL 50 mg
2 ⁷⁾		19/F	+	Etodolac	3 days	106	208 (20)	Cessation of drug only
3 ⁸⁾		41/M	NA	Ibuprofen	< 1 day	320	780 (10)	PSL 20 mg
4 ⁹⁾		23/F	NA	Ibuprofen	2 days	300	5,000 (50)	Corticosteroid ^{b)}
5 ¹⁰⁾		22/F	+	Sulindac	< 1 day	552	2,210 (0.9)	PSL 60 mg
6 ¹¹⁾		46/F	+	Diclofenac	NA	48.5	153 (90)	PSL 60 mg
7 ¹²⁾		26/F	ENA+ ^{a)}	Ibuprofen	3 days	125	110 (32)	Cessation of drug only
8 ¹³⁾		21/F	NA	Tolmetin	< 1 day	146	1,989 (10)	PSL 40 mg
9 ¹³⁾		22/F	+	Ibuprofen	NA	93	439 (7)	Cortisol 200 mg
10 ²⁾		21/F	NA	Ibuprofen	< 1 day	59	50 (58)	Cessation of drug only
11 ⁷⁾	MCTD	39/F	+	Ibuprofen	3 days	134	16 (62.5)	PSL 35 mg
12 ⁷⁾		28/F	+	Loxoprofen	2 days	84	88 (NA)	Cessation of drug only
13 ¹⁴⁾		34/F	+	Ibuprofen	7 days	67	152 (16)	PSL 60 mg
14 ¹⁵⁾		23/F	+	Ibuprofen	NA	137	131 (70)	PSL 20 mg
15 ¹⁵⁾		48/M	+	Ibuprofen	NA	238	211 (90)	PSL 30 mg
16 ¹⁶⁾		28/F	+	Ibuprofen	1 day	49	36 (2.8)	Cessation of drug only
17 ⁴⁾	UCTD	38/M	+	Loxoprofen	1 day	33	402 (76)	Cessation of drug only

NA = not available, CSF = cerebro spinal fluid, PSL = prednisolone, UCTD = undifferentiated connective tissue disease, SLE = systemic lupus erythematosus, NSAID = non-steroidal anti-inflammatory drugs, MCTD = mixed connective tissue disease, a. ENA = extractable nuclear antigen. This patient had ribonuclease-resistant anti-ENA antibody. b. Details of treatment are unclear in this patient.

可能性はあるが, IgG index も高値であるため髄液内での IgG 産生および抗 RNP 抗体産生の可能性も考えた. 上記の仮説によれば, 薬剤と髄液中の免疫グロブリン (自己抗体を含む) が反応し, 免疫複合体が産生され髄膜炎を発症したと考えられる. しかし一方で, MCTD 患者の NIAM では髄液中に抗 RNP 抗体を検出せず, むしろ MCTD 関連無菌性髄膜炎で髄液中の抗 RNP 抗体が陽性になるとの報告や¹⁹⁾, 髄液中の抗 RNP 抗体は無菌性髄膜炎に限らず中枢神経ループス等の危険因子となる可能性が報告されている²⁰⁾. これらは髄液中の抗 RNP 抗体自体が無菌性髄膜炎を惹起する可能性を示唆している. NSAIDs はシクロオキシゲナーゼ拮抗作用によってアラキドン酸カスケードを阻害し局所の炎症反応, 白血球機能を抑制する. 一方で, TNF, IFN- γ , IL-2 を上昇させ²¹⁾, 自己免疫性の炎症を惹起する可能性がある²²⁾. NSAIDs と炎症性腸疾患の再発, 増悪との相関も知られている²³⁾. 従って, 本例では NSAIDs により誘発されたサイトカインが髄液抗 RNP 抗体を介した炎症を賦活し, 無菌性髄膜炎が発症した可能性がある. しかし, NSAIDs が自己免疫疾患を増悪させるという報告は少なく, この理由として, 軽症例やステロイドを投与されている症例では見逃されている可能性がある. 発症に関連する個体側因子が存在する可能性もある. 今後, NIAM と髄液抗 RNP 抗体の関係, 自己免疫疾患増悪との関連を検討する必要がある.

無菌性髄膜炎では, 感染性, 癌性, 自己免疫関連性, 薬剤性などの鑑別を要する. 特に若年女性の無菌性髄膜炎では, 来院時に膠原病を示唆する症状を認めなくても自己免疫異常を背景とした NIAM を疑い, NSAIDs 使用と症状の関係, 自己免疫疾患の既往歴, 家族歴の間診, 抗 RNP 抗体を含む自己抗体の測定が鑑別診断に有用である.

※本症例の概要は第 215 回日本神経学会関東・甲信越地方会で発表した.

※本論文に関連し, 開示すべき COI 状態にある企業, 組織, 団体はいずれも有りません.

文 献

- Hopkins S, Jolles S. Drug-induced aseptic meningitis. *Expert Opin Drug Saf* 2005;4:285-297.
- Widener HL, Littman BH. Ibuprofen-induced meningitis in systemic lupus erythematosus. *JAMA* 1978;239:1062-1064.
- Rodríguez SC, Oliguín AM, Miralles CP, et al. Characteristics of meningitis caused by Ibuprofen: report of 2 cases with recurrent episodes and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2006;85:214-220.
- Quinn JP, Weinstein RA, Caplan LR. Eosinophilic meningitis and ibuprofen therapy. *Neurology* 1984;34:108-109.
- Tanaka K, Tanaka H, Kanemoto Y, et al. The effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on immune functions of human peripheral blood mononuclear cells. *Immunopharmacology* 1998;40:209-217.
- 杉原誉明, 孝田雅彦, 岡本敏明ら. リンパ球刺激試験 (DLST) 2 回目測定の有効性. *肝臓* 2016;57:571-576.
- Okada J, Hamana T, Kondo H. Anti-U1RNP antibody and aseptic meningitis in connective tissue diseases. *Scand J Rheumatol* 2003;32:247-252.
- Durbach MA, Freeman J, Schumacher VR. Recurrent ibuprofen-induced aseptic meningitis: third episode after only 200 mg of generic ibuprofen. *Arthritis Rheum* 1988;31:813-815.
- Giansiracusa DF, Blumberg S, Kantrowitz FG. Aseptic meningitis associated with ibuprofen. *Arch Intern Med* 1980;140:1553.
- Ballas ZK, Donta ST. Sulindac-induced aseptic meningitis. *Arch Intern Med* 1982;142:165-166.
- Ruppert GB, Barth WF. Tolmetin-induced aseptic meningitis. *JAMA* 1981;245:67-68.
- 宗雪年孝, 加計正文, 寺井千尋ら. NSAIDs で誘発された無菌性髄膜炎の 1 例. *日臨内科医会誌* 2010;25:147-150.
- Samuelson CO Jr, Williams HJ. Ibuprofen-associated aseptic meningitis in systemic lupus erythematosus. *West J Med* 1979;131:57-59.
- Hoffman M, Gray RG. Ibuprofen-induced meningitis in mixed connective tissue disease. *Clin Rheumatol* 1982;1:128-130.
- 三森経世, 安岡秀剛, 鈴木美佐子ら. 混合性結合組織病の髄膜炎. *日臨免疫会誌* 2000;23:647-651.
- Karmacharya P, Mainali NR, Aryal MR, et al. Recurrent case of ibuprofen-induced aseptic meningitis in mixed connective tissue disease. *BMJ Case Rep* 2013;2013:bcr2013009571.
- Migliorni P, Baldini C, Rocchi V, et al. Anti-Sm and anti-RNP antibodies. *Autoimmunity* 2005;38:47-54.
- Chez M, Sila CA, Ransohoff RM, et al. Ibuprofen-induced meningitis: detection of intrathecal IgG synthesis and immune complexes. *Neurology* 1989;39:1578-1580.
- Fujita Y, Fujii T, Nakashima R, et al. Aseptic meningitis in mixed connective tissue disease: cytokine and anti-U1RNP antibodies in cerebrospinal fluids from two different cases. *Mod Rheumatol* 2008;18:184-188.
- Sato T, Fujii T, Yokoyama T, et al. Anti-U1 RNP antibodies in cerebrospinal fluid are associated with central neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus and mixed connective tissue disease. *Arthritis Rheum* 2010;62:3730-3740.
- Tanaka K, Tanaka H, Kanemoto Y, et al. The effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on immune functions of human peripheral blood mononuclear cells. *Immunopharmacology* 1998;40:209-217.
- Simmonds RE, Foxwell BM. Signalling, inflammation and arthritis NF- κ B and its relevance to arthritis and inflammation. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:584-590.
- Kefalakes H, Stylianides TJ, Amanakis G, et al. Exacerbation of inflammatory bowel diseases associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: myth or reality? *Eur J Clin Pharmacol* 2009;65:963-970.

Abstract**An anti-RNP antibody-positive case of aseptic meningitis induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs in a young woman**

Taro Matsui, M.D.¹⁾, Keiichi Nakagawa, M.D.¹⁾, Keishi Yamazaki, M.D.¹⁾, Taishi Wada, M.D.¹⁾,
Masato Kadoya, M.D.¹⁾ and Kenichi Kaida, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Anti-aging and Vascular Medicine, National Defense Medical College

A 19-year-old woman developed high fever, headache, and nausea after taking Loxoprofen for pharyngitis, followed by disturbed consciousness and nuchal stiffness. The patient and her mother had a history of Raynaud's phenomenon. Cerebrospinal fluid (CSF) examination indicated a diagnosis of aseptic meningitis and revealed high levels of Q albumin and IgG index. Anti-RNP antibodies were positive in serum and CSF. Her symptoms disappeared immediately after cessation of Loxoprofen and a drug lymphocyte stimulation test was negative, confirming a diagnosis of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)-induced aseptic meningitis. It should be kept in mind that an immune abnormality such as serum and CSF anti-RNP antibodies may play a role in development of NSAIDs-induced aseptic meningitis. A history of usage of NSAIDs and a thorough examination of collagen diseases are useful for identification of the origin of aseptic meningitis in a young woman.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2018;58:25-29)

Key words: aseptic meningitis, anti-RNP antibody, Loxoprofen, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), collagen disease
