

# 重篤副作用疾患別対応マニュアル

## 無菌性髄膜炎

平成23年3月

厚生労働省

本マニュアルの作成に当たっては、学術論文、各種ガイドライン、厚生労働科学研究事業報告書、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の保健福祉事業報告書等を参考に、厚生労働省の委託により、関係学会においてマニュアル作成委員会を組織し、社団法人日本病院薬剤師会とともに議論を重ねて作成されたマニュアル案をもとに、重篤副作用総合対策検討会で検討され取りまとめられたものである。

#### ○日本神経学会マニュアル作成委員会

水澤 英洋	東京医科歯科大学脳神経病態学（神経内科学）教授
宇川 義一	福島県立医科大学医学部神経内科学講座教授
大越 教夫	筑波技術大学保健科学部保健学科教授
中瀬 浩史	大森赤十字病院副院長
栗田 正	東京慈恵会医科大学内科学講座神経内科准教授
清水 利彦	慶應義塾大学医学部神経内科専任講師

（敬称略）

#### ○社団法人日本病院薬剤師会

飯久保 尚	東邦大学医療センター大森病院薬剤部部長補佐
井尻 好雄	大阪薬科大学臨床薬剤学教室准教授
大嶋 繁	城西大学薬学部医薬品情報学講座准教授
小川 雅史	大阪大谷大学薬学部臨床薬学教育研修センター実践医療薬学講座教授
大濱 修	福山大学薬学部医療薬学総合研究部門教授
笠原 英城	社会福祉法人恩賜財団済生会千葉県済生会習志野病院副薬剤部長
小池 香代	名古屋市立大学病院薬剤部主幹
後藤 伸之	名城大学薬学部医薬品情報学研究室教授
小林 道也	北海道医療大学薬学部実務薬学教育研究講座准教授
鈴木 義彦	国立病院機構東京医療センター薬剤科長
高柳 和伸	財団法人倉敷中央病院薬剤部長
濱 敏弘	癌研究会有明病院薬剤部長
林 昌洋	国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬剤部長

（敬称略）

○重篤副作用総合対策検討会

秋野	けい子	財団法人日本医薬情報センター理事
飯島	正文	昭和大学病院院長・皮膚科教授
池田	康夫	早稲田大学理工学術院先進理工学部生命医科学教授
市川	高義	日本製薬工業協会医薬品評価委員会 PMS 部会委員
犬伏	由利子	消費科学連合会副会長
岩田	誠	東京女子医科大学名誉教授
上田	志朗	千葉大学大学院薬学研究院医薬品情報学教授
笠原	忠	慶應義塾常任理事・薬学部教授
金澤	實	埼玉医科大学呼吸器内科教授
高杉	敬久	社団法人日本医師会常任理事
戸田	剛太郎	財団法人船員保険会せんぽ東京高輪病院名誉院長
林	昌洋	国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬剤部長
※松本	和則	獨協医科大学特任教授
森田	寛	お茶の水女子大学保健管理センター所長

※座長 (敬称略)

## 本マニュアルについて

従来の安全対策は、個々の医薬品に着目し、医薬品毎に発生した副作用を収集・評価し、臨床現場に添付文書の改訂等により注意喚起する「警報発信型」、「事後対応型」が中心である。しかしながら、

- ① 副作用は、原疾患とは異なる臓器で発現することがあり得ること
- ② 重篤な副作用は一般に発生頻度が低く、臨床現場において医療関係者が遭遇する機会が少ないものもあること

などから、場合によっては副作用の発見が遅れ、重篤化することがある。

厚生労働省では、従来の安全対策に加え、医薬品の使用により発生する副作用疾患に着目した対策整備を行うとともに、副作用発生機序解明研究等を推進することにより、「予測・予防型」の安全対策への転換を図ることを目的として、平成17年度から「重篤副作用総合対策事業」をスタートしたところである。

本マニュアルは、本事業の第一段階「早期発見・早期対応の整備」として、重篤度等から判断して必要性の高いと考えられる副作用について、患者及び臨床現場の医師、薬剤師等が活用する治療法、判別法等を包括的にまとめたものである。

## 記載事項の説明

本マニュアルの基本的な項目の記載内容は以下のとおり。ただし、対象とする副作用疾患に応じて、マニュアルの記載項目は異なることに留意すること。

### 患者の皆様へ

- ・ 患者さんや患者の家族の方に知っておいて頂きたい副作用の概要、初期症状、早期発見・早期対応のポイントをできるだけわかりやすい言葉で記載した。

### 医療関係者の皆様へ

#### 【早期発見と早期対応のポイント】

- ・ 医師、薬剤師等の医療関係者による副作用の早期発見・早期対応に資するため、ポイントになる初期症状や好発時期、医療関係者の対応等について記載した。

#### 【副作用の概要】

- ・ 副作用の全体像について、症状、検査所見、病理組織所見、発生機序等の項目毎に整理し記載した。

**【副作用の判別基準（判別方法）】**

- ・ 臨床現場で遭遇した症状が副作用かどうかを判別（鑑別）するための基準（方法）を記載した。

**【判別が必要な疾患と判別方法】**

- ・ 当該副作用と類似の症状等を示す他の疾患や副作用の概要や判別（鑑別）方法について記載した。

**【治療法】**

- ・ 副作用が発現した場合の対応として、主な治療方法を記載した。  
ただし、本マニュアルの記載内容に限らず、服薬を中止すべきか継続すべきかも含め治療法の選択については、個別事例において判断されるものである。

**【典型的症例】**

- ・ 本マニュアルで紹介する副作用は、発生頻度が低く、臨床現場において経験のある医師、薬剤師は少ないと考えられることから、典型的な症例について、可能な限り時間経過がわかるように記載した。

**【引用文献・参考資料】**

- ・ 当該副作用に関連する情報をさらに収集する場合の参考として、本マニュアル作成に用いた引用文献や当該副作用に関する参考文献を列記した。

※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページの「添付文書情報」から検索することが出来ます。

[\(http://www.info.pmda.go.jp/\)](http://www.info.pmda.go.jp/)

また、薬の副作用により被害を受けた方への救済制度については、独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページの「健康被害救済制度」に掲載されています。

[\(http://www.pmda.go.jp/\)](http://www.pmda.go.jp/)

## 無菌性髄膜炎

英語名： Aseptic meningitis

同義語： なし

### A. 患者の皆様へ



ここでご紹介している副作用は、まれなもので、必ず起こるというものではありません。ただ、副作用は気づかずに放置していると重くなり健康に影響を及ぼすことがあるので、早めに「気づいて」対処することが大切です。そこで、より安全な治療を行う上でも、本マニュアルを参考に、患者さんご自身、またはご家族に副作用の黄色信号として「副作用の初期症状」があることを知っていただき、気づいたら医師あるいは薬剤師に連絡してください。

無菌性髄膜炎は、医薬品よって引き起こされる場合もあります。

主に解熱鎮痛薬や抗生物質などの薬で起こることが知られており、市販の医薬品（解熱鎮痛薬）でも起こる可能性があります。

また、おたふくかぜなどのワクチンでも起こることがあるので、何らかのお薬を使用して、次のような症状がみられた場合には、放置せずに、ただちに医師・薬剤師に連絡してください。

**「発熱（40℃ぐらゐの高熱）」、「頭痛」、「気分が悪い」、「吐き気」、「うなじがこわばり固くなって首を前に曲げにくい」、「意識が薄れる」など**

## 1. 無菌性髄膜炎とは

脳や脊髄は軟膜・くも膜・硬膜の三重に重なる髄膜で覆われています。髄膜は様々な原因で炎症を起こしやすい場所です。髄膜炎という病名を聞かれた方も多いと思います。

髄膜炎の原因で一番多いのは細菌感染によるものですが、無菌性髄膜炎は髄膜炎のうち髄液培養で細菌・真菌が検出されないものをいい、そのほとんどがウイルス性と考えられています。しかし、まれにですが医薬品による刺激によっても無菌性髄膜炎が生じることがあるので注意が必要です。

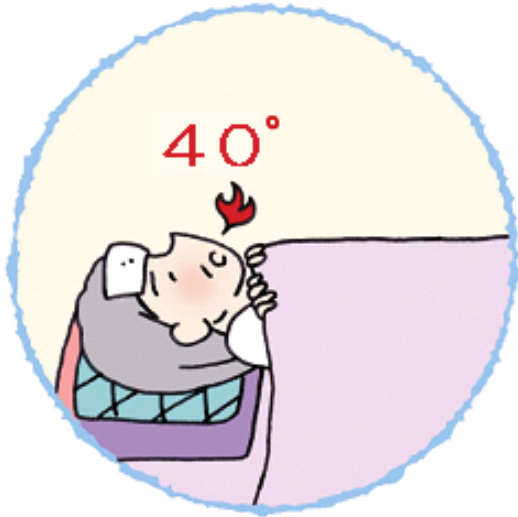
発症すると、発熱・頭痛・嘔吐がみられ、うなじが硬くなって首が前に曲げにくくなる、意識が薄れるなどの症状が多くの場合にみられます。

## 2. 早期対応のポイント

「発熱(40℃ぐらいの高熱)」、「頭痛」、「気分が悪い」、「吐き気」、「うなじがこわばり固くなって首を前に曲げにくい」、「意識が薄れる」などの症状が重なった場合で、医薬品を服用している場合は、ただちに医師・薬剤師に連絡してください。

無菌性髄膜炎の症状や検査所見は、感染によって生じる通常の髄膜炎と区別のつかないことがしばしばあります。細菌性髄膜炎でも原因となる菌が培養されてもみつからない場合もあり、発症早期には細菌性髄膜炎と区別がつかず診断が困難であった場合も知られています。

受診の際、早期診断・早期対応ができるように、医師に服用していた医薬品を正確にお話してください。



※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページの「添付文書情報」から検索することができます。[\(http://www.info.pmda.go.jp/\)](http://www.info.pmda.go.jp/)

また、薬の副作用により被害を受けた方への救済制度については、独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページの「健康被害救済制度」に掲載されています。

[\(http://www.pmda.go.jp/\)](http://www.pmda.go.jp/)



## B. 医療関係者の皆様へ

### 1. 早期発見と早期対応のポイント

頭痛・発熱など通常の髄膜炎と区別のつかない症状を呈する。髄液所見では通常リンパ球優位の細胞増多を示すが、一部の症例では多形核白血球優位の細胞増多を示す場合も知られており、その他の感染症に伴う髄膜炎と鑑別が困難であった場合も知られている。このことから、診断には正確な薬歴の聴取を行うこと、使用している薬剤による無菌性髄膜炎の可能性のあることをふまえ、早期に薬剤の中止あるいは他剤への変更を図ることが重要である。

### 2. 副作用の概要

無菌性髄膜炎は、髄膜炎のうち髄液培養で細菌・真菌が検出されないものをいい、その多くはウイルスによって発症するウイルス性髄膜炎である。しかし、まれに薬剤投与に関連して発症するものがあり、原疾患との鑑別が困難な場合もあるので注意が必要である。

無菌性髄膜炎の発症は40℃ぐらいの高熱、頭痛、悪心・嘔吐の三徴候がみられ、診察時には項部硬直・Kernig 徴候などの髄膜刺激症状が認められる。また、約半数に意識障害が認められる。

発症機序としてI型あるいはIV型の過敏症が関係していると推定され、皮疹・結膜炎・顔面腫脹・関節痛・筋痛・腹痛・リンパ節腫脹などの症状が合併する場合が知られている。

頻度の多い薬剤として非ステロイド性抗炎症薬とくにイブプロフェンやスリダクは報告例が多く注意が必要である。この中には一般用医薬品としても使用されているものがあり、服用歴が明らかになるのが遅れる場合もある。本人からの病歴聴取が十分にはできない場合も多く、疑わしい場合には服用歴の聴取を特に慎重に行う必要がある。服用歴を患者が明らかにしなかったためイブプロフェンによる無菌性髄膜炎を何度も反復した症例も報告されている。

頻度は少ないが、一部の抗生物質においても報告例がある。また、静注用免疫グロブリン製剤においても無菌性髄膜炎が生じる。慢性反復性脱髄性根神経炎においても静注用免疫グロブリン製剤使用後に細胞数増多などの髄液所見をみる機会が多い。髄液細胞数増多のみを呈する軽症まで含めるとかなりの頻度になると考えられる。

ワクチンが原因となる無菌性髄膜炎もあるが、流行性耳下腺炎(おたふくかぜ)ワクチンが原因となる場合が多くを占めている。まれなものとして抗てんかん薬

のカルバマゼピンや合成抗菌薬のスルファメトキサゾール・トリメトプリムにおいても報告例がある。

また、原疾患として自己免疫疾患に罹患している患者に発症するケースが多いことも特徴的である。関節リウマチに対して非ステロイド性抗炎症薬を用いることが多いので服用薬剤の種類が関係している点はあるが、このことだけでは説明できない症例も多い。

女性に多く、また、片頭痛の既往のある場合も多い。片頭痛において非ステロイド性抗炎症薬を用いることも多いが、無菌性髄膜炎の症状が反復して片頭痛の反復と区別できていなかった症例も報告されている。

髄腔内注入により無菌性髄膜炎が生じる薬剤は多岐にわたる。バクロフェンの持続髄注では報告例があるが、現実にはさまざまな薬剤で生じうると考えられている。

### 3. 副作用の判別基準

原疾患が同様の症状を呈する場合や、感染症の確認がとれない症例では特に問題となる。疑わしい薬剤があれば使用を中止するか、他剤に変更することが重要である。

薬剤使用開始直後から発症する場合も知られているが、服用開始後4日での発症が最も頻度が多い。薬剤中止後は2～3日で回復することが多いとされている。

### 4. 判別が必要な疾患と判別方法

自己免疫疾患において原疾患の一症状として無菌性髄膜炎を生じる場合があり、鑑別診断の上で重要である。また、副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制薬を服用時にはウイルスなどの感染の危険が大きく無菌性髄膜炎を生じうることがあり、鑑別が特に困難となる。無菌性髄膜炎の発現頻度の高い薬剤がある場合は、中止あるいは他剤への変更などで可能な限り対応することが大切である。

髄液所見では、通常は無菌性髄膜炎のようにリンパ球優位の細胞増多を認めることもあるが、むしろ多くの症例では多形核白血球優位の細胞数増多が認められている点には特に注意が必要である。一部の症例では髄液中に好酸球が増加していた。細菌性髄膜炎と考えられる場合でも、細菌性髄膜炎の診断に先行して不十分な抗生物質投与が行われた場合には細菌培養が陰性に終始してしまう場合がある。このような場合では検査所見から鑑別診断することが困難である。

ウイルス性髄膜炎、結核性髄膜炎、真菌性髄膜炎なども鑑別すべき疾患であり、PCR検査や抗原検査、各種の培養などを検討することが必要である。細菌培養な

どの感染症が特定できる各種検査がいずれも陰性であり、検査所見・臨床症状から鑑別することが困難である場合には、薬剤の中止・変更にて経過観察することが重要である。

造影 MRI においても髄膜の造影効果が認められるなど細菌性髄膜炎と同様の所見を呈する場合は知られている。脳血管関門の破綻により大脳白質に T2 強調像にて高信号を認めた症例も知られている。これらの所見は可逆的である。

MRI 上髄膜造影増強像と類似の所見を呈する疾患には、低髄圧症候群（髄液減少症候群ともいう）や肥厚性硬膜炎などの硬膜主体の造影効果を来す疾患も鑑別上重要となる。低髄圧症候群でも髄液所見で細胞数増多・蛋白上昇が認められ、まれには髄膜刺激症状も合併することがあり、注意が必要である。

## 5. 治療方法

本症を疑った場合には、可能性のある原因薬剤を同定し、速やかに中止する。原因疾患により早急な中止が難しい場合においても他剤への変更が必要である。

急性散在性脳脊髄炎が疑われる場合や重症例においてはステロイドパルス療法などの急性期治療が必要な場合がある。

## 6. 典型的症例概要

【症例 1】20 歳代、女性

原疾患：混合性結合組織病

使用薬剤：ロキソプロフェンナトリウム

使用理由〔合併症〕：発熱〔間質性肺炎〕

副作用名：肝機能異常、無菌性髄膜炎

投与量・投与期間：180mg・4 日間

併用薬：セフジニル、リン酸オセルタミビル、塩酸サルポグレラート、ニコチン酸トコフェロール

【投与 1 日前】40 度の発熱。上気道炎症状。

【投与開始日】近医受診し、急性上気道炎の診断。ロキソプロフェンナトリウム、セフジニルの投与開始。

【投与 2 日目】症状改善なく、40 度の発熱持続のため受診。インフルエンザを疑い、リン酸オセルタミビルを追加投与。

【投与 3 日目】吐気出現。

【投与 4 日目（投与中止日）】再度受診し、38 度以上の発熱、髄膜刺激症状、肝障害を認め、同日入院。

【中止 1 日後】髄液検査上細胞数 29 / $\mu$ L と上昇、培養したが陰性のため、無菌性髄膜炎と診断。プレドニゾロン 20mg/日、グリチルリチン酸モノアンモニウム/日局グリシン/L-システイン塩酸塩 2A 静注開始。発熱、吐気、肝機能改善傾向。

【中止 8 日後】回復。

【中止 12 日後】転院し、プレドニゾロン 15 mg/日に減量。髄液所見は正常化。

【中止 23 日後】退院。

	投与 81 日前	投与 2 日目	投与 4 日目 (投与中止日)	中止 13 日後	中止 33 日後
赤血球数 ( $\times 10^4 / \mu$ L)	404	-	-	-	399
ヘモグロビン (g/dL)	12.9	-	-	-	12.4
ヘマトクリット (%)	39.1	-	-	-	40.3
血小板数 ( $\times 10^4 / \mu$ L)	32.1	-	-	-	37.2
白血球数 ( $/ \mu$ L)	7500	-	-	-	10400
好酸球 (%)	0.7	1	0.2	-	0.1
好中球 (%)	63.7	-	79.8	-	78.2
好塩基球 (%)	0.1	0	0.7	-	0.1
リンパ球 (%)	30.3	6	14.6	-	16.5
単球 (%)	5.2	1	4.7	-	5.1
アルブミン (g/dL)	-	3.9	-	-	-
S-GOT (U/L)	30	380	1440	-	22
S-GPT (U/L)	26	254	1210	-	21
AL-P (U/L)	128	161	673	-	158
LDH (U/L)	186	522	775	-	162
$\gamma$ -GTP (U/L)	23	-	153	-	90
総ビリルビン (mg/dL)	0.4	-	-	-	-
総蛋白 (g/dL)	8.2	7.6	-	-	-
CRP (mg/dL)	0.2	10.5	-	-	0
髄液蛋白定量 (mg/dL)	-	-	-	69	-
髄液糖定量 (mg/dL)	-	-	-	62	-
髄液細胞数 ( $/ \mu$ L)	-	-	-	2	-
髄液細胞分画 (Lym:Neu)	-	-	-	3:3	-

参考資料：独立行政法人医薬品医療機器総合機構医薬品医療機器情報提供ホームページ「副作用が疑われる症例報告に関する情報」

【症例 2】 20 歳代、女性

原疾患：多発性関節炎

使用薬剤：イブプロフェン

昭和 56 年 10 月に多発性関節炎が出現。インドメタシンを投与。昭和 57 年 2 月に手指・肩関節痛が認められ、イブプロフェン 600 mg を投与するが軽快みられず。11 日目に発熱のため 800 mg に増量。13 日目に 39 °C の発熱が持続し入院、検査結果より全身性エリテマトーデス (SLE) と診断される。当日、イブプロフェン投与を中止した。投与中止により数日後に解熱するが、関節痛と顔面・手指紅斑は持続。

3 月 2 日に関節痛が増強し、イブプロフェンを再開したところ、200 mg 服用 2 時間後より頭痛、40°C 発熱、悪心を認め投与中止。数回嘔吐し、10 時間後より血圧 50/20 mmHg、脈拍 116 /分とショック状態となる。副腎皮質ステロイド薬等投与により血圧回復。3 月 3 日には、朝から下腹部痛と軽度の項部硬直、全身の筋痛を認める。髄液所見で多形核白血球優位 (93 %) の細胞増多 (白血球数 439 / $\mu$ L) を確認し、細菌性髄膜炎を疑い、抗生物質の投与を開始し、コルチゾン 50 mg/日投与後、36°C に解熱した。

3 月 5 日には頭痛と下腹部痛も軽快。6 日には、髄液所見で細胞数 22 / $\mu$ L (多形核白血球 25 %) と著明改善、髄液より細菌・真菌は検出されず臨床経過よりイブプロフェンによる髄膜炎と診断された。

髄液所見

施行日 (月/日)	初圧 (mmH <sub>2</sub> O)	細胞数 (/ $\mu$ L)	多形核白 血球数 (%)	総蛋白 (mg/dL)	糖 (mg/dL)	血糖 (mg/dL)	Cl (mEq/L)
3/3	130	439	93	40	63	-	123
3/6	140	22	25	29	44	-	-

参考資料：日本病院薬剤師会編：重大な副作用回避のための服薬指導情報集 (第 2 集)、薬業時報社 (1998)

### 【症例3】20歳代、女性

使用薬剤：スリダク

原疾患：1985年頃から混合性結合組織病（MCTD）

1986年2月28日、右手関節痛と腫脹、左前腕痛、左肘関節の伸展障害が認められ、スリダク300mg/日投与。3月3日に38～39℃の発熱、食欲不振、全身倦怠感、頭痛、吐気出現。3月8日には、入院し、意識障害、頭痛、項部硬直、うっ血乳頭が認められる。髄液検査では、初圧310mmH<sub>2</sub>O、水様透明、細胞数273/3/ $\mu$ L（単核球90%）、蛋白89mg/dL、糖52mg/dL、Cl115mEq/L、IgG26.2mg/dL、細菌培養（－）、ウイルス抗体価上昇無し。その後、スリダク投与中止。3月11日、意識障害は徐々に軽快。13日には、意識はほぼ正常化し、項部硬直回復。髄液検査では、細胞数24/3、蛋白25mg/dL。38℃台の発熱、頭痛、顔面紅潮持続。19日には、プレドニゾン40mg/日の投与開始し、20日には解熱、頭痛と顔面紅斑も徐々に消失した。

参考資料：日本病院薬剤師会編：重大な副作用回避のための服薬指導情報集（第2集）、薬業時報社（1998）

## 7. 引用文献・参考資料

- 1) Wambulwa C, Bwayo S, Laiyemo AO, Lombardo F. Trimethoprim-sulfamethoxazole-induced aseptic meningitis. *J Natl Med Assoc.* 97(12):1725-8 (2005)
- 2) Kepa L, Oczko-Grzesik B, Stolarz W, Sobala-Szczygiel B. Drug-induced aseptic meningitis in suspected central nervous system infections. *J Clin Neurosci.* 12(5):562-4 (2005)
- 3) Hopkins S, Jolles S. Drug-induced aseptic meningitis. *Expert Opin Drug Saf.* 4(2):285-97 (2005)
- 4) Cohen JD, Jorgensen C, Sany J. Leflunomide-induced aseptic meningitis. *Joint Bone Spine.* 71(3):243-5 (2004)
- 5) Nguyen HT, Juurlink DN. Recurrent ibuprofen-induced aseptic meningitis. *Ann Pharmacother.* 38(3):408-10 (2004)
- 6) Chazan B, Weiss A, Weiner Z, Rimbrot S, Raz R. Drug induced aseptic meningitis due to diclofenac. *J Neurol.* 250(12):1503-4 (2003)
- 7) Olin JL, Gugliotta JL. Possible valacyclovir-related neurotoxicity and aseptic meningitis. *Ann Pharmacother.* 37(12):1814-7 (2003)
- 8) Lafaurie M, Dixmier A, Molina JM. Aseptic meningitis associated with intravenous administration of dexchlorpheniramine. *Ann Med Interne (Paris).* 154(3):179-80 (2003)

- 9) Nettis E, Calogiuri G, Colanardi MC, Ferrannini A, Tursi A. Drug-induced aseptic meningitis. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord.* 3(2):143-9 (2003)
- 10) Redman RC 4th, Miller JB, Hood M, DeMaio J. Trimethoprim-induced aseptic meningitis in an adolescent male. *Pediatrics.* 110(2 Pt 1):e26 (2002)
- 11) Greenberg LE, Nguyen T, Miller SM. Suspected allopurinol-induced aseptic meningitis. *Pharmacotherapy.* 21(8):1007-9 (2001)
- 12) Muller MP, Richardson DC, Walmsley SL. Trimethoprim-sulfamethoxazole induced aseptic meningitis in a renal transplant patient. *Clin Nephrol.* 55(1):80-4 (2001)
- 13) 石原修, 小俣俊明 ファモチジンによる薬剤性無菌性髄膜炎の1例 *臨床神経学* 40(1):48-50 (2000)
- 14) Jolles S, Sewell WA, Leighton C. Drug-induced aseptic meningitis: diagnosis and management. *Drug Saf.* 22(3):215-26 (2000)
- 15) Moris G, Garcia-Monco JC. The challenge of drug-induced aseptic meningitis. *Arch Intern Med.* 159(11):1185-94 (1999)
- 16) Eustace S, Buff B. Magnetic resonance imaging in drug-induced meningitis. *Can Assoc Radiol J.* 45(6):463-5 (1994)
- 17) Wong JG, Hathaway SC, Paat JJ, Paterson RW, Steele GH Jr. Drug-induced meningitis. A case involving trimethoprim-sulfamethoxazole. *Postgrad Med.* 96(6):117-8, 121,124 (1994)
- 18) Davis BJ, Thompson J, Peimann A, Bendixen BH. Drug-induced aseptic meningitis caused by two medications. *Neurology.* 44(5):984-5 (1994)
- 19) Escalante A, Stimmler MM. Trimethoprim-sulfamethoxazole induced meningitis in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 19(5):800-2 (1992)
- 20) Chaudhry HJ, Cunha BA. Drug-induced aseptic meningitis. Diagnosis leads to quick resolution. *Postgrad Med.* 90(7):65-70 (1991)
- 21) Gordon MF, Allon M, Coyle PK. Drug-induced meningitis. *Neurology.* 40(1):163-4 (1990)
- 22) 清水直容, 越川昭三, 野村武夫, 戸田剛太郎 編: 有害事象の診断学-医薬品と有害事象との因果関係判定の手引き、臨床評価刊行会
- 23) 日本病院薬剤師会編: 重大な副作用回避のための服薬指導情報集、薬事時報社 (1997)
- 24) 高島英典, 武田紫, 能登谷京, 向井正: Diclofenac による薬剤性無菌性髄膜炎 市立札幌病院医誌 64(2):143-146 (2004)
- 25) 諫田淳也, 竹内孝男, 金田大太: 抗 U1-RNP 抗体の関与に興味を持たれた非ステロイド性消炎鎮痛剤による無菌性髄膜炎の1症例 *日赤医学* 54(3):319-326 (2003)
- 26) 神一敬, 佐藤滋, 野村宏, 高瀬貞夫, 糸山泰人: 経ロセフェム薬による薬剤性無菌性髄膜炎の1例 *臨床神経学* 44(1):73 (2004)
- 27) 菊井祥二, 中室卓也, 大佐古謙二郎, 錫村明生: 免疫グロブリン大量静注療法により無菌性髄膜炎を発症した慢性脱髄性多発性神経炎の1例 *神経内科* 60(2):194-197 (2004)
- 28) Aseptic meningitis after intrathecal baclofen injection. Bensemil D, Peskine A, Denys P, Bernard L, Bussel B. *Spinal Cord.* 2006 May;44(5):330-3.

## 8. 主な原因薬剤一覧（2011年2月現在）

無菌性髄膜炎をきたす薬剤の種類は意外と限られている。一つは非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）である。もう一つは免疫グロブリン製剤である。そのほかの薬剤も含めて添付文書に記載のあるものを掲載した。

薬効	成分名
てんかん・躁状態治療薬	カルバマゼピン
てんかん	ラモトリギン
解熱消炎鎮痛薬	アルミノプロフェン
	イブプロフェン
	ジクロフェナクナトリウム
	スリンダク
	セレコキシブ
	ナプロキセン
	ロキソプロフェンナトリウム
合成抗菌薬	スルファメキサゾール・トリメプリム
サルファ剤・合成抗菌剤	サラゾスルファピリジン
生物学的製剤	乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン
血液成分製剤	pH4処理酸性人免疫グロブリン
	乾燥イオン交換樹脂処理人免疫グロブリン
	乾燥スルホ化人免疫グロブリン
	乾燥ペプシン処理人免疫グロブリン
	ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン
	乾燥pH4処理人免疫グロブリン
	乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン
天然型インターフェロン- $\alpha$ 製剤	インターフェロンアルファ(NAMALWA)
急性拒絶反応治療モノクローナル抗体	ムロモナブ-CD3



## 参考1 薬事法第77条の4の2に基づく副作用報告件数（医薬品別）

### ○注意事項

1) 薬事法第77条の4の2の規定に基づき報告があったもののうち、報告の多い推定原因医薬品を列記したもの。

注)「件数」とは、報告された副作用の延べ数を集計したもの。例えば、1症例で肝障害及び肺障害が報告された場合には、肝障害1件・肺障害1件として集計。

2) 薬事法に基づく副作用報告は、医薬品の副作用によるものと疑われる症例を報告するものであるが、医薬品との因果関係が認められないものや情報不足等により評価できないものも幅広く報告されている。

3) 報告件数の順位については、各医薬品の販売量が異なること、また使用法、使用頻度、併用医薬品、原疾患、合併症等が症例により異なるため、単純に比較できないことに留意すること。

4) 副作用名は、用語の統一のため、ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）ver. 12.0 に収載されている用語（Preferred Term：基本語）で表示している。

年度	副作用名	医薬品名	件数
平成20年度	無菌性髄膜炎	乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン	20
		メトロニダゾール	2
		ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン	2
		インターフェロンベータ-1b	2
		その他	14
		合計	40
平成21年度	無菌性髄膜炎	乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン	14
		ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン	4
		サラゾスルファピリジン	3
		スルファメトキサゾール・トリメトプリム	3
		乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン	2
		ロキソプロフェンナトリウム	2
		乾燥スルホ化人免疫グロブリン	2
		アダリムマブ	2
		その他	14
		合計	46

※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページの「添付文書情報」から検索することができます。[\(http://www.info.pmda.go.jp/\)](http://www.info.pmda.go.jp/)

また、薬の副作用により被害を受けた方への救済制度については、独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページの「健康被害救済制度」に掲載されています。[\(http://www.pmda.go.jp/\)](http://www.pmda.go.jp/)

## 参考2 ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) ver.14.1 における主な関連用語一覧

日米EU医薬品規制調和国際会議 (ICH) において検討され、取りまとめられた「ICH 国際医薬用語集 (MedDRA)」は、医薬品規制等に使用される医学用語 (副作用、効能・使用目的、医学的状态等) についての標準化を図ることを目的としたものであり、平成16年3月25日付薬食安発第0325001号・薬食審査発第0325032号厚生労働省医薬食品局安全対策課長・審査管理課長通知「「ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J)」の使用について」により、薬事法に基づく副作用等報告において、その使用を推奨しているところである。

下記にMedDRAのPT (基本語) である「無菌性髄膜炎」及び関連するPT (基本語) とそれにリンクするLLT (下層語) を示す。

また、MedDRA でコーディングされたデータを検索するために開発された MedDRA 標準検索式 (SMQ) には、「非感染性髄膜炎 (SMQ)」があり、これを利用すれば対象範囲は広がるが、MedDRA でコーディングされたデータから包括的な症例検索が実施することができる。

名称	英語名
○PT：基本語 (Preferred Term) 無菌性髄膜炎	Meningitis aseptic
○LLT：下層語 (Lowest Level Term) リンパ球性髄膜炎 非化膿性髄膜炎	Lymphocytic meningitis Non-pyogenic meningitis
○PT：基本語 (Preferred Term) 非感染性髄膜炎	Meningitis noninfective