

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 / μ 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 (/ μ 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
γ -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 (/ μ 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 / μ 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 / μ 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 ₂ O)	細胞数 (/ μ 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310mmH₂O、水様透明、細胞数273/3/ μ 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)