症例報告

ST 合剤投与により多彩なアレルギー症状を繰り返した
全身性エリテマトーデスの 1 例内藤 崇史, 山本 元久, 川上賢太郎, 鈴木知佐子
苗代康可, 山本博幸, 高橋裕樹, 篠村恭久A case of systemic lupus erythematosus repeated with various allergic reactions
by trimethoprim-sulfamethoxazoleTakafumi NAITOH, Motohisa YAMAMOTO, Kentaro KAWAKAMI, Chisako SUZUKI,
Yasuyoshi NAISHIRO, Hiroyuki YAMAMOTO, Hiroki TAKAHASHI and Yasuhisa SHINOMURA

First Department of Internal Medicine, Sapporo Medical University School of Medicine

(Received July 14, 2009)

summary

A 23-year-old Japanese woman was diagnosed with lupus nephritis on May 2007. The patient was prescribed 30 mg/day of prednisolone, but developed a pulmonary abscess and was admitted to Sapporo Medical University Hospital in March 2008. Antibiotics improved the symptoms. We prescribed trimethoprim-sulfamethoxazole as prophylaxis for pneumocystis pneumonia; however, the patient developed fever and thrombocytopenia with hyperferritinemia after a week of this prophylaxis. We considered that she was developing hemophagocytic syndrome, and administered methylprednisolone pulse therapy. The clinical findings soon improved. However, when the prophylaxis was restarted, the patient developed fever, headache, and anaphylaxis the same day. Symptomatic therapy resolved these symptoms after three days, but they recurred on recommencing trimethoprim-sulfamethoxazole. Analysis of the cerebrospinal fluid revealed aseptic meningitis. These episodes were thought to be induced by trimethoprim-sulfamethoxazole. As trimethoprim-sulfamethoxazole is frequently used as prophylaxis for pneumocystis infection in immunosuppressed patients, clinicians should be vigilant regarding the complications of this treatment, particularly the rare occurrence of aseptic meningitis and anaphylaxis.

Key words——anaphylaxis; aseptic meningitis; trimethoprim-sulphamethoxazole; systemic lupus erythematosus

抄 録

症例は 23 歳女性。2007 年 5 月にループス腎炎と診断され、プレドニゾロン (PSL) 30 mg/日の治療が開始された。PSL 20 mg/日に減量後、肺膿瘍を合併したため、2008 年 3 月当科転院となり、抗生剤投与にて軽快した。ニューモシスチス肺炎予防のため ST 合剤投与を開始したが、その 1 週間後に高フェリチン血症を伴う発熱・肝機能障害・血小板減少傾向を認めた。血球貪食症候群への移行を懸念し、ステロイドパルス療法および後療法として、PSL 50 mg/日の投与を開始した。速やかに改善を認めたが、中止していた ST 合剤を再開したところ、同日に発熱、頭痛、顔面紅潮、血圧低下を呈した。抗生剤投与とともに、循環動態の維持治療を実施し 3 日後に回復を認めた。しかし 1 週間後に ST 合剤の再投与を試みたところ、同様の症状と意識障害を呈した。髄液検査から、無菌性髄膜炎と診断した。入院後の 3 回の発作はいずれも ST 合剤によるアレルギー反応であると判断した。ST 合剤は、免疫抑制療法中の感染予防のため近年汎用されているが、稀に無菌性髄膜炎やアナフィラキシーを惹起することが報告されており、予防投与に際しては念頭に置くべきであると考えられた。

I. はじめに

無菌性髄膜炎は多くはウイルス性だが、稀に薬剤との関連が指摘されている。薬剤性の中では非ステ

ロイド性消炎鎮痛剤 (non-steroidal anti-inflammatory drug; NSAID) と ST 合剤 (trimethoprim-sulfamethoxazole) をはじめとする抗生剤¹⁾が多く報告されている。今回、私たちはループス腎炎の加療中、ST 合剤投与後のアレルギー反応 (アナフィラキシー、無菌性髄膜炎など) を 3 回繰り返した一例を

経験した。ST合剤は、免疫抑制状態でのニューモシスチス肺炎予防に頻用される²⁾ことから、この臨床的意義は重要であると考えられる。若干の文献的考察を加えて報告する。

II. 症 例

患 者：23歳女性，事務員。

主 訴：発熱，咳嗽および胸痛。

家族歴・既往歴：特記すべき事項なし。

現病歴：2006年夏より，レイノー症状を認めていた。その後増悪し，さらに両手指・手および膝関節痛を認め，前医を受診した。理学的に蝶形紅斑，多関節炎，検査成績から蛋白尿，抗核抗体・抗DNA抗体陽性が判明し，全身性エリテマトーデス（systemic lupus erythematosus；SLE）と診断された。当初は蛋白尿はごく軽度であったことから，経過観察されていたが，2007年3月より蛋白尿の増悪と低補体血症を認めるようになり，プレドニゾロン（prednisolone；PSL）30 mg/日で治療が開始された。その後，PSL 20 mg/日に減量された2008年1月に，肺膿瘍および胸膜炎を合併し，同院入院となった。抗生剤加療されるも，肺膿瘍・胸膜炎が遷延し，またSLEの加療継続を依頼され，同年3月当科転院となった。

入院時現症：身長150 cm，体重69.0 kg，体温36.3度，血圧128/90 mmHg，脈拍106/分，整。意識は清明。眼瞼結膜に貧血，眼球結膜に黄染を認めず。胸部聴診上，心音異常なし。左肺にラ音を聴取する。深吸気時に左胸部と右季肋部に疼痛を認め

た。腹部は平坦，軟で圧痛なし。肝脾は触知せず。表在リンパ節を触知せず。下腿に浮腫は認めない。両手および膝関節の腫脹と圧痛を認めた。

入院時検査成績：軽度の貧血を認めた。生化学ではトランスアミナーゼおよびクレアチニンは基準値内であった。CRPは2.1 mg/dlと高値を示し，抗核抗体，抗DNA抗体，抗Sm抗体，抗U1-RNP抗体および抗SS-A抗体は陽性であった。血清補体価の低下はみられなかった。尿検査では，1日蛋白尿が2.8 gを示した（表1）。血液，喀痰および尿培養検査は陰性であった。胸部CTでは，左下葉と右肺底部に浸潤影を認め，左下葉の浸潤影は気管支含気像を伴っていた。そして左胸水貯留を認めた。

入院後経過：当科転院後，抗生剤（フロモキシセフ）および抗真菌剤（ミカファンギン）を継続し，肺膿瘍・胸膜炎は改善し，胸部CTにて炎症性瘢痕を残すのみとなった。中等量以上のステロイド投与が長期に渡るため，同年3月8日よりニューモシスチス肺炎予防のため，ST合剤1錠の連日経口投与を開始した。3月16日より40度台の発熱，頭痛および顔面紅潮が出現した。低補体血症や抗DNA抗体上昇は認めなかったものの，3日後に肝機能障害（AST 344 IU/l，ALT 165 IU/l）とフェリチンの著明な上昇（1,250 ng/ml），さらに血小板減少を認めた（表2）。SLEの増悪および血球貪食症候群への移行過程と考え，3月20日よりステロイドパルス療法を施行し，後療法としてPSL 50 mg/日の投与を開始した。以後，急速に臨床症状と血液検査所見は改善を認めた。よって4月10日にST合剤の予防投

表1 当科入院時検査成績

血 算		生 化 学		免 疫 血 清	
WBC	10.2×10 ³ /μl	TP	7.2 g/dl	CRP	2.18 mg/dl
Neutro	96.0%	Alb	3.1 g/dl	RF	<10 IU/ml
Lymph	2.0%	T. bil	0.2 mg/dl	IgG	1780 mg/dl
Mono	2.0%	AST	18 IU/l	IgA	327 mg/dl
Eosino	0.0%	ALT	20 IU/l	IgM	163 mg/dl
Baso	0.0%	ALP	585 IU/l	CH50	38.5 U/ml
RBC	3.74×10 ⁶ /μl	LDH	294 IU/l	ANA	2560× (speckled)
Hb	9.8 g/dl	γ-GT	146 IU/l	aDNA Ab	22 IU/ml
Plt	40.3×10 ⁴ /μl	BUN	7 mg/dl	aSm Ab	8×
尿 所 見		Cr	0.3 mg/dl	aRNP Ab	>256×
Protein	(3+)	Na	141 mEq/l	aSS-A Ab	64×
	2.87 g/day	K	3.6 mEq/l	aSS-B Ab	(-)
Glucose	(-)	Cl	105 mEq/l	LAC	1.1 index
Blood	(3+)	Ca	8.8 mg/dl	aβ2GPI Ab	<1.2 U/ml
		Ferritin	85 ng/ml		

表2 ST合剤による3回の発作の要約

	1回目	2回目	3回目
発症期間 (ST合剤内服開始)	8日後	30分後	10分後
臨床症状	発熱, 頭痛, 顔面紅潮, 血小板減少 (41.1万→18.1万)	発熱, 頭痛, 結膜炎, 意識状態の悪化, 血圧低下	発熱, 頭痛, 意識状態の悪化, 血圧低下
血液検査			
AST (IU/L)	344	17	102
ALT (IU/L)	165	19	117
ALP (IU/L)	2,157	278	507
γGT (IU/L)	463	199	
WBC (/μl)	6,400	14,800	29,800
CRP (mg/dl)	8.75	19.87	9.46
Ferritin (ng/ml)	1,250	234	2,652
治療	ステロイドパルス療法 →PSL 50 mg/日	昇圧剤, 輸液 (約8リットル/日), 抗生剤 (DRPM)	昇圧剤, 輸液 (約6リットル/日), 抗生剤 (DRPM)

与を再開したところ, ST合剤内服30分後に発熱, 頭痛および眼球の充血が出現, さらに一時的な意識状態の悪化, 循環動態不全を認め, 翌日に当院集中治療部入室となった. 内服前に行なった採尿でごくわずかの白血球が検出されたことから, 尿路感染症に伴う敗血症性ショックを疑ったが, 血液および尿培養は陰性であった. 対症療法として, 昇圧剤, 抗生剤 (ドリペネム) 投与および大量に輸液 (約8リットル) を行ない, 循環動態の維持治療を実施した. 3日後にようやく血圧と尿量は安定し, 一般病棟に帰室となった. 1週間後にST合剤内服を再開したところ, その直後に発熱, 頭痛が出現し, 持続的な意識状態の悪化や著明な項部硬直を来したため, 集中治療部に再入室となった. 2回目の発作に症状はほぼ類似していた. 今回も, 血液および尿培養は陰性であった. 髄液検査を施行した結果, 総蛋白 (117 mg/dl), 好中球優位の細胞数増加 (2,084/3 mm³) を認めたが, 髄液培養は陰性であった. 2回目の発作時と同様に抗生剤 (ドリペネム) 投与と循環動態の安定に努め, 3日後に軽快に至った. 3回目の発作10日後 (症状軽快後) に施行した髄液検査では, 細胞数, 好中球数はほぼ0となり, 総蛋白数も低下していた (表3). 入院後の3回の発作はすべてST合剤の投与後に起こっていることから, ST合剤によるアナフィラキシーおよび無菌性髄膜炎と診断した. その後はニューモシスチス肺炎予防に関しては, ペンタミジンの吸入を行った. 症状の再燃はなく, ステロイド剤を漸減し, 2008年6月に当科退院となった. 現在, PSL 10 mg/日にて外来通院中である.

表3 3回目発作時の髄液所見

	3回目発作時	10日後
TP	117 mg/dl	40 mg/dl
Alb	59 mg/dl	41 mg/dl
IgG	18.5 mg/dl	4.5 mg/dl
IgA	3.2 mg/dl	0.6 mg/dl
IgM	1.1 mg/dl	<0.4 mg/dl
Glu	58 mg/dl	41 mg/dl
Cell	2,084/3 mm ³	9/3 mm ³
Neutro	1,672/3 mm ³	3/3 mm ³
Lymph	284/3 mm ³	0/3 mm ³

III. 考 察

本症例は, 顔面紅斑, 非びらん性の多関節炎, 抗DNA抗体, 抗Sm抗体および抗核抗体陽性を認めたことからSLEと診断された. 経過中に増悪した蛋白尿もSLEに起因するものと考えられた. 当初, 抗U1-RNP抗体陽性で, レイノー症状より発症したことから, 混合性結合組織病 (mixed connective tissue disease; MCTD) の可能性も考慮されたが, 経過中, 強皮症および筋炎の部分症状は認めず, 診断基準³⁾は満たさなかった. よって本症例の髄膜炎はMCTDでみられる無菌性髄膜炎ではないと判断した. また本症例では抗Sm抗体, 抗SS-A抗体も陽性であった. 後者の存在より続発性シェーグレン症候群 (Sjögren's syndrome; SS) が合併していた可能性はあるが, 初診時, すでにステロイド治療がなされており, SSの有無については判断できなかった. SSでは無菌性髄膜炎を合併することがあり⁴⁾, また抗Sm抗体は中枢神経ループスとの

関連が指摘されている⁵⁾。しかし本症例の無菌性髄膜炎がSSやSLEに起因していると考えると、2回目および3回目の発作がステロイドの増量なしに改善していることが説明できなかった。

無菌性髄膜炎は、髄膜炎のなかで、各種培養検査で細菌、真菌、結核菌、原虫などが検出されないものを指し、そのほとんどをウイルス性が占める。まれに薬剤が原因になることがある¹⁾。薬剤性無菌性髄膜炎 (drug-induced aseptic meningitis ; DIAM) は、さまざまな薬剤が原因となるが、NSAIDによる報告が最も多い。NSAIDのなかではイブプロフェン⁶⁾が最も多く、ナプロキセン⁷⁾、スリダク⁸⁾、ジクロフェナク⁹⁾などが報告されている。NSAID以外には、静注用ガンマグロブリン製剤¹⁰⁾、各種ワクチン^{11~12)}や、ムロモナブ¹³⁾やエファリズマブ¹⁴⁾、アザチオプリン¹⁵⁾などの免疫抑制剤、スルファサラジン¹⁶⁾、レフルノミド¹⁷⁾などの抗リウマチ剤、各種抗菌剤に、無菌性髄膜炎を発症させる可能性が指摘されている。抗生物質では、ペニシリン系およびセフェム系^{18~19)}やイソニアジド²⁰⁾投与により髄膜炎を惹起した報告があるが、ST合剤もそのひとつである。

ST合剤によるDIAMは、1983年にKremerにより報告されて以来、35例の報告(表4)がある^{21~47)}。今までに報告されているST合剤投与に起因するDIAMをまとめると、小児から高齢者まで年齢層は幅広く、性差も認められない。トリメトプリムもしくはスルファメトキサゾールの片方の投与でも発症がみられている^{21,26)}。過去にST合剤の曝露歴を有している状態の再投与によって、DIAMを発症する場合はほとんどであるが、曝露歴がなく、ST合剤の初回投与でDIAMを発症する例も存在する^{26,37)}。初回投与で臨床症状を呈した場合には、本症例のように発熱や頭痛が多かった。1980年代から90年代前半にかけては、基礎疾患は存在せず、尿路感染症に対してST合剤を投与される症例の報告が多いが、90年代後半からは、背景に後天性免疫不全症候群 (acquired immunodeficiency syndrome ; AIDS) やSLEをはじめとする自己免疫疾患が存在する症例が増加しつつある。本症例を加えた36名中、AIDSとSLEが各6名ずつ報告されている。SLEに関しては後述する抗U1-RNP抗体の関与も推察されるが、文献的に記載があったのは、本症例を含め2例にとどまった³²⁾。おそらくはこれらの疾患では、免疫不全状態におけるニューモシス

チス肺炎予防²⁾として、ST合剤が処方される機会が多くなってきたことによるものと思われる。初回投与から、ST合剤に起因するDIAMと気づかれるまでの発作回数は、2~3回が多い。ST合剤の服用開始から、初回発作を起こすまでには数日から2週間前後を要するが、2回目以降の発作は服用開始後、10分から1時間で、発熱、頭痛、さらに痙攣や意識障害などを呈することが多い⁴⁷⁾。結膜炎や肝機能障害などの中枢神経以外の症状を呈することもある⁴⁵⁾。それらの症状出現は非常に急激である。これは初回発作までの時間経過は、ST合剤に対して感作される時間を意味し、2回目以降の発作は、病態として急性アレルギー反応 (アナフィラキシー) の関与が示唆される。発作時の髄液所見では、好中球増加が顕著である。蛋白も発作の回数を重ねるにつれて増加する傾向がある。糖の低下はみられないことが多い²⁷⁾。報告例ではそのほとんどが投与中止から72時間以内に対症療法で軽快している。しかし1例のみ、麻痺が残存したSLEの症例が報告されている³⁶⁾。髄液所見も、臨床経過と同様に数日以内の改善を認める⁴²⁾。通常の無菌性髄膜炎とは異なり、これもアレルギー反応を推定させる要因である。

これらDIAMの発症機序としては、次の2つの可能性が考えられている¹⁾。一つは、薬剤の直接作用による過敏性反応である。薬剤が直接髄腔内に過敏性反応を惹起させる機序で、薬剤や造影剤を髄腔内に投与したときに起こりうる。もう一つは、免疫学的過敏反応である。これにはIII型とIV型アレルギー反応が想定されている。III型アレルギー反応の機序では、原因薬剤が抗原として病態に関与し、抗体と免疫複合体を形成し、髄膜に沈着して髄膜炎を惹起する。SLEや混合性結合組織病のNSAIDによる髄膜炎では、この機序が推定されている。特に、これらの疾患で検出されることの多い抗U1-RNP抗体は、現時点ではこの抗体自体が直接細胞障害作用を発揮する報告はないが、Miyachiらは抗U1-RNP抗体が免疫複合体を形成し、組織障害を惹起したと報告している⁴⁸⁾。ST合剤についても、ST合剤自体が免疫複合体を形成し、脳脈絡叢に沈着しやすいといわれている。そこで壊死性血管炎を生じた結果、DIAMを発症させると推定されている²⁷⁾。さらに髄液中のIgG産生亢進や免疫複合体上昇が証明されており、薬剤がハプテンとして髄膜に局限した過敏性反応を引き起こすとも考えられている⁴⁹⁾。よって抗U1-RNP抗体とST合剤

表 4 ST 合剤による無菌性髄膜炎の報告

	Report	Age/ Sex	Underlying Disease	Drug	Prior exposure	Prior reaction	No. of episodes	Length of symptoms	Recovery
1.	1983 Kremer I	30 F	none	S, ST	n.d.	—	3	48 h	Yes
2.	1984 Derbes SJ	61 F	SS	ST, T	n.d.	—	5	10 d	Yes
3.	1984 Hass EJ	52 F	none	ST	n.d.	—	6	n.d.	Yes
4.	1986 Biosca M	46 F	SLE	T	n.d.	—	2	48 h	Yes
5.	1986 Streiffer RH	26 F	none	ST	Yes	none	2	48 h	Yes
6.	1987 Carlson J	70 F	none	ST, T	Yes	nausea	2	7 d	Yes
7.	1987 Carlson J	33 F	SLE	T	n.d.	—	2	72 h	Yes
8.	1987 Carlson J	61 F	none	T	Yes	arthralgia	2	n.d.	Yes
9.	1987 Carlson J	63 F	SS	ST, T	n.d.	—	2	72 h	Yes
10.	1987 Carlson J	17 F	Asthma	T	n.d.	—	2	72 h	Yes
11.	1989 Joffe AM	57 F	RA	ST	n.d.	—	4	48 h	Yes
12.	1989 Joffe AM	25 F	none	ST	Yes	rash	2	48 h	Yes
13.	1989 Joffe AM	54 F	none	ST	No	—	1	72 h	Yes
14.	1990 Gordon MF	24 F	CD	ST, T	n.d.	—	3	48 h	Yes
15.	1990 Auxier GG	6 M	none	ST	n.d.	—	2	n.d.	Yes
16.	1990 Tunkel AR	19 F	none	ST	n.d.	—	1	24 h	Yes
17.	1990 Hedlund J	76 F	none	T	Yes	none	2	48 h	Yes
18.	1992 Escalante A	45 F	SLE	ST	Yes	headache	2	48 h	Yes
19.	1994 Davis DJ	58 F	none	ST	Yes	seizure, confusion	2	48 h	Yes
20.	1994 Harrison MS	41 M	AIDS	ST, T	Yes	flushing	2	72 h	Yes
21.	1994 Wong JG	38 F	none	ST	n.d.	—	1	24 h	Yes
22.	1994 River Y	15 M	SLE	ST	Yes	fever, headache	2	n.d.	No (paralysis)
23.	1995 Pashankar D	15 M	n.d.	ST	Yes	fever, photophobia	2	n.d.	Yes
24.	1996 Blumenfeld H	4 M	Seizure	ST	n.d.	—	1	n.d.	Yes
25.	1996 Blumenfeld H	43 F	none	ST	No	—	1	7 d	Yes
26.	1996 Jurado R	26 M	AIDS	ST	Yes	n.d.	2	n.d.	n.d.
27.	1996 Jurado R	43 M	AIDS	ST	n.d.	—	n.d.	n.d.	Yes
28.	1997 Rudy BJ	16 M	AIDS	ST	Yes	fever, conjunctivitis	2	n.d.	Yes
29.	1998 Patey O	34 M	AIDS	ST	n.d.	—	1	soon	Yes
30.	2000 Capra C	25 M	none	ST	n.d.	—	1	72 h	Yes
31.	2000 Meng MV	74 M	none	ST	Yes	fever	4	24 h	Yes
32.	2000 Ardrade A	90 F	TA	ST	n.d.	—	1	48 h	Yes
33.	2001 Muller MP	45 M	SLE	ST	Yes	n.d.	2	24 h	Yes
34.	2004 Therrien R	18 F	ANLL	ST	n.d.	—	1	11 d	Yes
35.	2005 Wambulwa C	46 M	AIDS	ST	Yes	—	2	72 h	Yes
36.	2009 Naitoh T	23 F	SLE	ST	Yes	fever, headache	3	72 h	Yes

SS: Sjögren's syndrome, SLE: systemic lupus erythematosus, RA: rheumatoid arthritis, CD: Crohn's disease, AIDS: acquired immunodeficiency syndrome, TA: temporal arteritis, ANLL: acute nonlymphoblastic leukemia, S: sulfamethoxazole, T: trimethoprim

の関連性についても、今後解析が必要であると思われる。IV 型アレルギー反応では、抗原と反応した感作された T 細胞から放出されるサイトカインや炎症性メディエーターにより障害される⁵⁰⁾。薬剤の曝露から髄膜炎発症までの時間や、髄液中の細胞変化の推移からこの機序が当てはまると考えられている。

本症例では、SLE の長期間免疫抑制療法中、ニューモシスチス肺炎予防対策に ST 合剤が投与された。今までに ST 合剤の曝露歴はなく、今回入院中

にはじめて投与された。1 回目の症状出現は、ST 合剤の内服開始から発症まで 8 日間を要した。感作されるまでの期間と考えられ、自覚症状は発熱、頭痛といった比較的軽微なものであったが、肝機能障害および血小板減少を呈した。2 回目の症状出現は ST 合剤内服のわずかな数十分後に即座に起こり、発熱、頭痛といった症状に加え一時的な意識状態の悪化や循環動態不全も伴い、1 回目と比較すると重症化していた。さらに 3 回目の症状発現は ST 合剤内服直後であり、持続的な意識状態悪化や著明な項部

硬直も伴い、髄膜炎を強く疑った。3回の症状を比較すると、徐々に症状は重篤化していった。Mullerらも、発作が繰り返されるにつれ、より重篤になると報告しており、それを裏付ける結果となった⁴⁵⁾。いずれの発作も72時間以内に改善している点も、報告されているST合剤のDIAMの特徴に一致した。後日、患者リンパ球を用いたリンパ球刺激試験(DLST)を追加施行したが、対照に比較し、ST合剤の添加によるリンパ球増多はみられず、今回は、IV型アレルギーの関与を証明できなかった。

今後、免疫疾患領域では、生物学的製剤などの強力な免疫抑制療法の臨床使用により、治療成績向上のためにはニューモシスチス肺炎の対策がさらに重要となり、ST合剤の予防投与が必要不可欠となる。しかしながら、まれにST合剤に起因するDIAMが認められることから、その認識と病態解明が必要であると考えられた。

本症例は、第18回日本リウマチ学会北海道・東北支部学術集会で発表した。

文 献

- 1) Jolles S, Sewell WA, Leighton C : Drug-induced aseptic meningitis : diagnosis and management. *Drug Saf.* **22** : 215-226, 2000.
- 2) Green H, et al. : Prophylaxis of Pneumocystis pneumonia in immunocompromised non-HIV-infected patients : systemic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Mayo Clin Proc.* **82** : 1052-1059, 2007.
- 3) 近藤啓文, 他 : 混合性結合組織病に関する研究. 平成16年度総括・分担報告書. pp6, 2005.
- 4) Mauch E, et al. : Neurological and neuropsychiatric dysfunction in primary Sjögren's syndrome. *Acta Neurol Scand.* **89** : 31-35, 1994.
- 5) 広畑俊成 : CNS ループス. 日内会誌 **85** : 1816-1821, 1996.
- 6) Nguyen HT, Juurlink DN : Recurrent ibuprofen-induced aseptic meningitis. *Ann Pharmacother.* **38** : 408-410, 2004.
- 7) Weksler BB, Lehany AM : Naproxen-induced recurrent aseptic meningitis. *DICP* **25** : 1183-1184, 1991.
- 8) Yasuda Y, Akiyuchi I, Kameyama M. : Sulfadac-induced aseptic meningitis in mixed connective tissue disease. *Clin Neurol Neurosurg.* **91** : 257-260, 1989.
- 9) Chazan B, et al. : Drug induced aseptic meningitis due to diclofenac. *J Neurol.* **250** : 1503-1504, 2003.
- 10) Carbone J : Adverse reactions and pathogen safety of intravenous immunoglobulin. *Curr Drug Saf.* **2** : 9-18, 2007.
- 11) Bonnet MC, et al. : Mumps vaccine virus strains and aseptic meningitis. *Vaccine* **24** : 7037-7045, 2006.
- 12) Ueda K, et al. : Aseptic meningitis caused by measles-mumps-rubella vaccine in Japan. *Lancet* **346** : 701-702, 1995.
- 13) Figg WD : Aseptic meningitis associated with muromonab-CD3. *DICP* **25** : 1395, 1991.
- 14) Kluger N, et al. : Efavirenz-induced aseptic meningitis. *Br J Dermatol.* **156** : 189-191, 2007.
- 15) Sargent JS, Lockshin M : Azathioprine-induced meningitis in systemic lupus erythematosus. *JAMA* **240** : 529, 1978.
- 16) Alloway JA, Mitchell SR : Sulfasalazine neurotoxicity : a report of aseptic meningitis and a review of the literature. *J Rheumatol.* **20** : 409-411, 1993.
- 17) Cohen JD, Jorgensen C, Sany J : Leflunomide-induced aseptic meningitis. *Joint Bone Spine.* **71** : 243-245, 2004.
- 18) Czerwenka WM : Amoxicillin can induce aseptic meningitis. *Arch Intern Med.* **159** : 2746, 1999.
- 19) Creel GB, Hurtt M : Cephalosporin-induced recurrent aseptic meningitis. *Ann Neurol.* **37** : 815-817, 1995.
- 20) Silber E, et al. : Meningitis in a community with a high prevalence of tuberculosis and HIV infection. *J Neurol Sci.* **162** : 20-26, 1999.
- 21) Kremer I, Ritz R, Brunner F : Aseptic meningitis as an adverse effect of co-trimoxazole. *N Engl J Med.* **308** : 1481, 1983.
- 22) Hass EJ : Trimethoprim-sulfamethoxazole : another cause of recurrent meningitis. *JAMA* **252** : 346, 1984.
- 23) Derbes SJ : Trimethoprim-induced aseptic meningitis. *JAMA* **252** : 2865-2866, 1984.
- 24) Biosca M, et al. : Aseptic meningitis due to trimethoprim-sulfamethoxazole. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **49** : 332-333, 1986.
- 25) Streiffer RH, Hudson JG : Aseptic meningitis and trimethoprim-sulfamethoxazole. *J Fam Pract.* **23** : 314, 1986.
- 26) Carson J, Wiholm BE : Trimethoprim associated aseptic meningitis. *Scand J Infect Dis.* **19** :

- 687–691, 1987.
- 27) Joffe AM, et al. : Trimethoprim-sulfamethoxazole-associated aseptic meningitis : case reports and review of the literature. *Am J Med.* **87** : 332–338, 1989.
- 28) Gordon MF, Allon M, Coyle PK : Drug-induced meningitis. *Neurology* **40** : 163–164, 1990.
- 29) Auxier GC : Aseptic meningitis associated with administration of trimethoprim and sulfamethoxazole. *Am J Dis Child.* **144** : 144–145, 1990.
- 30) Tunkel AR, Starr K : Trimethoprim-sulfamethoxazole-associated aseptic meningitis. *Am J Med.* **88** : 696–697, 1990.
- 31) Hedlund J, Aurelius E, Andersson J : Recurrent encephalitis due to trimethoprim intake. *Scand J Infect Dis.* **22** : 109–112, 1990.
- 32) Escalante A, Stimmler MM : Trimethoprim-sulfamethoxazole induced meningitis in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* **19** : 800–802, 1992.
- 33) Davis BJ, et al. : Drug-induced aseptic meningitis caused by two medications. *Neurology* **44** : 984–985, 1994.
- 34) Harrison MS, Simonte SJ, Kauffman CA : Trimethoprim-induced aseptic meningitis in a patient with AIDS : case report and review. *Clin Infect Dis.* **19** : 431–434, 1994.
- 35) Wong JG, et al. : Drug-induced meningitis. A case involving trimethoprim-sulfamethoxazole. *Postgrad Med.* **96** : 117–118, 1994.
- 36) River Y, et al. : Antibiotic induced meningitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* **57** : 705–708, 1994.
- 37) Pashankar D, McArdle M, Robinson A : Cotrimoxazole induced aseptic meningitis. *Arch Dis Child.* **73** : 257–258, 1995.
- 38) Blumenfeld H, Cha JH, Cudkowicz ME : Trimethoprim-sulfamethoxazole with MRI correlates. *Neurology* **46** : 556–558, 1996.
- 39) Jurado R, Carpenter SL, Rimland D : Case reports : trimethoprim-sulfamethoxazole-induced meningitis in patients with HIV infection. *Am J Med Sci.* **312** : 27–29, 1996.
- 40) Rudy BJ, Rutstein R. Aseptic meningitis from trimethoprim-sulfamethoxazole in an HIV-infected adolescent. *Pediatr Emerg Care.* **13** : 216–217, 1997.
- 41) Patey O, et al. : A rare case of cotrimoxazole-induced eosinophilic aseptic meningitis in an HIV-infected patient. *Scand J Infect Dis.* **30** : 530–531, 1998.
- 42) Capra C, et al. : Trimethoprim-sulfamethoxazole-induced aseptic meningitis : case report and literature review. *Intensive Care Med.* **26** : 212–214, 2000.
- 43) Meng MV, St Lezin M : Trimethoprim-sulfamethoxazole induced recurrent aseptic meningitis. *J Urol.* **164** : 1664–1665, 2000.
- 44) Andrade A, Hilmas E, Walter C : A rare occurrence of trimethoprim/sulfamethoxazole (TMP/SMX)-induced aseptic meningitis in an older woman. *J Am Geriatr Soc.* **48** : 1537–1538, 2000.
- 45) Muller MP, Richard DC, Walmsley SL : Trimethoprim-sulfamethoxazole induced aseptic meningitis in a renal transplant patient. *Clin Nephrol.* **55** : 80–84, 2001.
- 46) Therrien R : Possible trimethoprim/sulfamethoxazole-induced aseptic meningitis. *Ann Pharmacother.* **38** : 1863–1867, 2004.
- 47) Wambulwa C, et al. : Trimethoprim-sulfamethoxazole-induced aseptic meningitis. *J Natl Assoc.* **97** : 1725–1728, 2005.
- 48) Miyachi H, et al. : Hypertrophic osteoarthropathy, cutaneous vasculitis, and mixed-type cryoglobulinemia in a patient with nasopharyngeal carcinoma. *Arthritis Rheum.* **30** : 825–829, 1987.
- 49) Chez M, et al. : Ibuprofen-induced meningitis : detection of intrathecal IgG synthesis and immune complexes. *Neurology* **39** : 1578–1580, 1989.
- 50) Moris G, Garcia-Monco JC : The challenge of drug-induced aseptic meningitis. *Arch Intern Med.* **159** : 1185–1194, 1999.