スリンダクにより誘発された無菌性髄膜脳炎の1例

内 田 憲・上 田 寛之・近 藤 啓文・柏 崎 禎夫

Jpn. J. Clin. Immun., 12(2): 178~183, 1989.

Sulindac induced aseptic meningoencephalitis in a patient with rheumatoid arthritis

Ken Uchida, Hiroyuki Ueda, Hirobumi Kondo and Sadao Kashiwazaki

Department of Internal Medicine, Kitasato University School of Medicine

【Summary】

Aseptic meningitis has been reported in association with the administration of non-steroidal anti-inflammatory drugs, including ibuprofen, tolumetin and sulindac. Most of the patients reported have had connective tissue diseases, as SLE and MCTD.

In this report, we described a case of aseptic meningitis caused by sulindac in a patient of rheumatoid arthritis with Raynaud's phenomenon and pulmonary fibrosis. In July 1983, a 58 years old woman who had a history of Raynaud's phenomenon for two years and pulmonary fibrosis for one year, complained polyarthralgia. She was diagnosed as rheumatoid arthritis based on morning stiffness, polyarthritis, and positive rheumatoid factors. Since August, arthritis had been controlled by a dose of 75 mg of diclofenac and 50 mg of indomethacin. In December, because of epigastric pain, she began taking sulindac of 300 mg per day instead of indomethacin. But after 13 days, she was hospitalised because of fever, headache and meningeal signs. Lumbar puncture yielded cerebrospinal fluid with 257/3 cells, glucose value of 58 mg/dl, and protein value of 152 mg/dl. She also had pleuropericarditis and disseminated intravascular coagulation syndrome during the hospital course. Discontinuation of sulindac resolved these above symptoms in the next 4 days. She had not been rechallenged with sulindac.

Although the mechanism of the meningitis is far from clear, past history of drug allergy, eosinophilia, positive findings of lymphocyte stimulation test for slindac and the rapid resolution of meningeal symptoms after cessation of the drug suggest that allergic or immunological mechanisms induced by sulindac might be involved in our patients.

Key words : sulindac,
aseptic meningoencephalitis,
rheumatoid arthritis,

diffuse intravascular coagulation,
lymphocytes stimulation tests

【概 要】

非ステロイド系抗炎症剤による薬剤誘発性髄膜炎の発症はイブプロフェン、トルメチン、スリダクにおいて報告されているが、いまだまれである。今回、58歳女性でレイノー現象と肺線維症が先行した慢性関節リウマチ患者で、スリダク投与中無菌性髄膜炎を発症した症例を経験したので報告する。患者はスリダク 300 mg/日投与後13日目に脳髄膜刺激症状を発症し入院。著明な意識低下と無菌性髄膜炎に一致する髄液所見を呈し、同剤中止後4日目に軽快した。これまでの報告では、基礎疾患にSLE、MCTDがあり、髄膜炎に他臓器障害の合併が多く、投与中止後の回復が早いとされている。本症例の基礎疾患は慢性関節リウマチで胸膜炎やこれまでに報告のないDICを併発した。本症例での薬物アレルギーの既往歴、投与中止後の症状の軽快、好酸球数増多、スリダクに対するLST陽性などから髄膜炎の発症に何らかの免疫反応の関与が示唆され、興味ある症例と考えられた。

I. はじめに

イブプロフェンを代表とする2, 3の非ステロイド系抗炎症剤が全身性エリテマトーデス（以下SLE）などの免疫異常を伴う結合組織疾患に髄膜炎を誘発させることが注目されているが、その報告例はいまだ希少でその詳細は不明である。最近スリダクでも同様の症例が報告されている¹⁾。今回、レイノー現象、肺線維症が先行し、多関節炎をきたし、慢性関節リウマチ（以下RA）の範疇に入ると考えられた患者が、スリダクを服用中無菌性髄膜炎を発症したので文献的考案を加えて報告する。

II. 症 例

症 例：58歳、女性。

主 訴：発熱、頭痛。

家族歴：兄がRAに罹患。

既往歴：28歳時にペニシリンによる薬疹が疑われた。

現病歴：昭和56年頃よりレイノー現象が出現。同年9月、感冒様症状に対しタランピシリン塩酸塩を服用したところ全身に紅斑が出現し、皮膚科に入院。薬疹と診断されてプレドニソロン（以下PSL）を30 mg/日より投与された。以後漸減し、12月軽快退院した。翌57年1月、労作時呼吸困難を認め、某院で胸部X線検査上肺線維症の存在を指摘された。2月より発熱、筋肉痛、ソーセージ様手指、CPKの上昇のため、PSL 20 mg/日の投与を受けていた。6月末に胸・腰椎に圧迫骨折をきたし半年間某院に入院した。58年3月、朝のこわばり、右膝関節痛が出現した。関節痛はさらに手、肘、肩、股関節へと拡大し、微熱も出現したため7月本院内科に入院した。病歴では混合性結合組織疾患（MCTD）的要素も認め

られたが、入院時には明らかではなく、多関節炎が主体であったためtentativeに肺線維症を伴ったRAと診断した。ジクロフェナックNa（内服薬）とインドメタシン坐薬の投与にて関節痛が軽快したため、1ヵ月後退院した。

同年11月初旬より腹痛、胃部不快感が出現したため11月16日よりインドメタシンをスリダク 300 mg/日に変更した。11月18日より発熱、咳嗽、呼吸困難が出現し、11月28日に頭痛と後頸部鈍重感を認めたため11月30日に来院し即日入院となった。

入院時現症：体温38.5℃、脈拍90/分、整、血圧120/70 mmHg。顔面は無欲状で眼瞼結膜に貧血を認めた。表在リンパ節では前頸部と腋窩で大豆大のもの数個を触知した。胸部では心濁音界は左右に拡大し、両下肺野にベルクロ・ラ音を聴取した。腹部は平坦で軟であった。肝・脾腫を触知しなかった。両側肩、肘関節に圧痛を、両手関節に腫脹、圧痛および運動時痛を認めた。皮膚では、手指はソーセージ様に腫脹し、下肢に浮腫がみられた。神経学的には意識は軽度混濁していたが、眼底所見にうっ血乳頭などの異常所見を認めなかった。項部硬直とケルニツヒ徴候は陽性であった。

入院時検査成績：尿・便には異常ない。赤沈は67 mm/時と亢進。末梢血では赤血球数 $345 \times 10^4/\text{mm}^3$ 、血色素7.7 g/dlと貧血を認め、白血球数は $18,800/\text{mm}^3$ （桿球58%、分葉核球19%、リンパ球12%、好酸球10%、単球1%）と増加。血小板数は $19.7 \times 10^4/\text{mm}^3$ であった。血液化学では、総蛋白6.1 g/dl、 γ -グロブリン3.5 g/dl、GOT 195 IU/l、GPT 61 IU/l、ALP 562 IU/l、LDH 1,074 IU/l、CPK 49 IU/l、BUN 16 IU/l、クレアチニン0.5 mg/dl、フィブリノーゲン117 mg/dl、FDP 80~160 $\mu\text{m}/\text{ml}$ であった。血清学的検査では、CRP 6(+)、IgG 3,249

図 1 Chest X-P findings showed cardiomegaly, vanishing tumor and pulmonary fibrosis of bilateral lower lung on admission

mg/dl, IgA 436 mg/dl, IgM 245 mg/dl, IgE 71 IU/ml, リウマトイド因子 (+) RAHA 320 倍 (+), 抗核抗体 (-), 抗 DNA 抗体 21 U/ml, 抗 ENA 抗体 (-) CH 50 25 U, 免疫複合体 (C_{1q} 法) は $11 \mu\text{g/ml}$ と上昇していた. PPD 皮膚反応 (-). 尿, 血液, 髄液の一般細菌, 結核菌およびウイルスの培養はすべて陰性. 検索し得た範囲内ではいずれのウイルス抗体価にも上昇は認められなかった. 血液ガスは room air で pH 7.44, PO_2 44 torr, PCO_2 39 torr, HCO_3^- 26 mEq/l であった. 髄液検査では初圧 175 mmH₂O, 細胞数 257/3 (N/L 比 72/28) と増加し, 蛋白量も 152 mg/dl と増加を示したが, 糖 58 mg/dl とクロール 124 mEq/l は正常. 脳波は汎性異常を示したが, 心電図では異常ない. 胸部X線にて心拡大, vanishing tumor および両下肺野のびまん性網状陰影を認めた (図 1).

入院後経過: 心不全と髄膜炎と診断し, スリダクスの投与を直ちに中止し, 利尿剤と抗生剤を投与し, 呼吸管理にて経過をみた. 入院後の意識状態は痛覚でやっと反応する程度まで低下し, 数回の痙攣を起こしたが, 頭部 CT 検査では異常はなかった. 第 4 病日頃より赤沈 (60 mm/h), 血小板数 ($8.9 \times 10^4/\text{mm}^3$), フィブリノーゲン (52 mg/dl) の減少とプロトロンビン (12.4 sec) 部分プロトロンビン時間 (>69 sec) の延長, フィブリン分解産物 (80~160 mg/dl) の増加を認め, 播種性血管内凝固 (以下 DIC) の合併が考えられた. そこで, 第 4 病日よりデキサメサゾン 6 mg/日, ペニシリン G 1,600 万 U/日およびゲンタマイシン 180 mg/日の投与とともに, DIC に対してヘパリンとメシル酸ガベキサート併用した.

なお, ペニシリン G の使用は, 既往でタランピシリン塩酸塩にアレルギー反応があったが, 患者の状態が重篤で細菌性髄膜炎の可能性が疑われたためである. 治療開始直後より意識状態は問いかけに回答ができるまでに回復し, 髄膜刺激症状も消失した. 第 9 病日の髄液検査では, 初圧 140 mmH₂O, 細胞数 3/3, 蛋白 22 mg/dl, 糖 82 mg/dl, クロール 122 mEq/l とほぼ正常範囲内に回復した. その後体温は一時的に上昇したが, ペニシリン G に対するアレルギー反応を考えペニシリン G を中止したところ解熱した. 胸部X線上, 胸水も第 9 病日にはほとんど消失した (図 2). 後日施行したスリダクスによるリンパ球刺激試験 (LST) では 418% と陽性を示した. ちなみに同時に行った他の薬物の LST は, ペニシリン G では 202%, アレビアチンでは 132%, イブプロフェンでは 123% であった.

III. 考 案

薬剤誘発性髄膜炎の基礎疾患には膠原病が多い. 本症例でもレイノー現象を認めた以後, 肺線維症, ソーセージ様手指, 多発性関節炎をきたし, その後も軽度の CPK の上昇を伴う筋肉痛も認められた. レイノー現象, ソーセージ様手指, 肺線維症からは強皮症も疑われたが, 本科受診後はレイノー現象は誘発を試みても観察されず, ソーセージ様手指は認められるが明らかな皮膚硬化の所見は確認できなかった. 筋肉痛, CPK の上昇からは多発性筋炎も疑われるが, 当時の某院皮膚科における筋肉生検で筋炎の所見は認められず, 本院入院後も筋原性酵素の上昇は認められなかった. SLE の可能性について

図2 Clinical course

ては、紅斑、腎障害、LE細胞、抗DNA抗体などのSLEに特徴的な臨床像と検査所見の異常がないことから否定的である。以上のごとく本例では、強皮症、皮膚筋炎、SLEの混合所見があることからMCTDの可能性も考えられる。しかし、繰り返し行った抗RNP抗体の検査は常に陰性であり、MCTDとは診断し得なかった。

他に、先行する薬剤アレルギーの既往、肺線維症と好酸球数増加から血管炎も原疾患として考慮する必要がある。しかし、本例ではアレルギー性肉芽腫性血管炎によく認められる喘息、副鼻腔炎の既往や肉芽腫性結節、過敏性血管炎を思わせる皮膚の潰瘍、梗塞、紫斑は認められなかった。

したがって、朝のこわばり、6週間以上持続する対称性の手指、手、肘、膝関節の腫脹を伴う関節炎、リウマトイド因子陽性などより、本例をdefinite RAと診断した²⁾。しかし、関節炎に先行してレイノー現象や肺線維症がみられたことは通常のRAとしては非典型的である。骨X線上の骨破壊や変形は現在までのところ認められていないため、RAと最終診断を下すにはさらに経過観察が必要であろう。

かかる症例に髄膜炎が合併した原因としては、まず感染症を考えなければならない。発症時末梢白血球数増多、髄液中の好中球優位の細胞増加などから、細菌性髄膜炎が疑われた。しかし、細菌培養は陰性で、ウイルス性髄膜炎としても髄液所見が合わず、ウイルス抗体価

の上昇も認められなかった。また、SLEやMCTDなどの膠原病に伴う無菌性髄膜炎の可能性も考慮する必要があるが、その場合、髄液中に増加する細胞はリンパ球優位とされており^{3,4)}、本症例の髄液所見とは異なっていた。

そこで薬剤との関連が疑われた。すなわち、非ステロイド系抗炎症剤をインドメタシンよりスリダクに変更した後に髄膜炎症状の発現があったこと、しかも本剤の中止と同時にステロイド剤投与後すみやかに軽快したことからは本剤の髄膜炎発症への関与が強く示唆された。

スリダクによる髄膜炎は欧文献で4例報告されている⁵⁻⁸⁾。そこで報告例と本例とを比較してみた(表1)。まず、基礎疾患では外傷後に本剤を投与された症例を除くと、すべてSLE、MCTDなど自己免疫疾患である。本例もRAが最も疑われたが、MCTDを疑わせる臨床症状も併せ持っていた。発症までの期間は4ヵ月後から1時間後とさまざまであったが、本例での2週間は患者が薬剤に感作されて免疫反応が生ずるのに十分な期間と考えられた。合併した症状としては発熱が全例に認められた他、眼症状、皮疹、心胸膜障害、肝障害などが認められ、2例が2ヵ所以上の臓器障害を併発していた。本例では、重度の意識障害や呼吸困難、DICを併発した点で重症例に属した。検査所見上では、全例が白血球数増多を認め、本例を含む2例で好酸球数増多症もみられた。

表 1 Comparison of clinical and laboratory findings of patients with sulindac induced meningoencephalitis

	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4			Present Case
Age Sex	22 F	32 F	57 M	72 F			58 F
Diagnosis	SLE	MCTD	Traumatic bursitis	Hypothyroidism, Pernicious anemia, OA			RA
Episode	1 st	1 st	1 st	1 st	2 nd	3 rd	1 st
Dose of sulindac (mg)	100	200	150/day	UN	UN	150	300/day
Interval	1 h	2 h	31 days	4 M	2 M	2 h	15 days
Fever	+	-	+	+	+	+	+
Eyes		+	-	-	-	+	-
Eruptions	+	-	+	-	-	-	-
Lung & Pleura	+	-	+	-	-	-	+
Liver	-	-	+	-	-	-	+
WBC/mm ³	28,900	8,400	37,200	UN	UN	20,600	18,800
Eos.	0	0	2,600	UN	UN	UN	1,880
Auto-antibodies	ANA	RNP	Coombs	UN	UN	-	RF
Cell /mm ³	2,190	73	8	245	950	1,220	88
Neutro. %	ND	97%	0	89%	92%	85%	72%
Protein mg/dl	522	131	33	88	232	270	152
Suger	42	46	78	56	74	69	58
Recovery time	24 h	24 h	Several days	48 h	3 days	3 day	4 days

UN : unknown

髄液検査では全例に多核白血球優位の細胞増加と蛋白の増加を認めた。

なお、経過中の心不全は、心濁音界の拡大、ベルクロ・ラ音、下肢の浮腫、胸部X線上の心拡大と vanishing tumor より診断した。胸水の貯留や心拡大の原因として心不全が挙げられるが、漿膜炎を合併した可能性も否定できない。しかし、心胸膜炎に伴う摩擦音、心音の微弱化、心電図上の ST や T 波の変化、低電位化などは認められず、胸腔穿刺も行っていないためこれを確認することはできなかった。報告例でも胸水貯留が認められた症例⁹⁾があり、本例の胸水貯留が薬剤誘発性である可能性も考えられた。

また、本例の経過中の検査所見は DIC の併存を推測せしめたが、その発症機序は現在までのところ不明である。細菌感染による可能性は上述のごとく否定的である。RA でも血管炎の存在がなければ説明不可能である。薬剤誘発性髄膜炎に伴う病態の可能性も考える必要があるが、かかる報告はいまだなく、その説明は将来の課題として残った。

髄膜炎はスリダク中止後いずれも数日以内に軽快していたが、本症例では 4 日間とやや長期間を要した点

も特徴的であった。しかし、イブプロフェンによる髄膜炎発症例で回復に 6 日を要したとの報告もあり⁹⁾、この点から本例の薬剤関与を否定することはできない。

薬剤誘発性髄膜炎の原因薬としてはイブプロフェンが有名であり、少なくとも十数例の報告がある¹⁾。その特徴としては、基礎疾患のほとんどが抗 RNP 抗体陽性の非腎症 SLE^{10,11)} か MCTD^{3,12)} で、病像は無菌性髄膜炎の形をとり、薬剤中止後直ちに軽快することである。したがって、前述のスリダクと同様の発症機序が働いていることが予測される。そこで薬剤誘発性髄膜炎の発症機序を推測してみた。

1) 何らかの共通する薬理作用の可能性：報告例での両薬剤による髄膜炎の症状、検査所見はほぼ同じであるが、両薬剤では化学構造上あまり共通点がない。本例では髄膜炎発症以前にもインドメタシンやジクロフェナック Na を用いていたが髄膜炎を発生していない。このように他の非ステロイド系抗炎症剤服用中は発症をみていないことから^{7,8,10)}、この説は否定的である。

2) 薬剤と自己抗体との交叉反応：報告症例数の少ない初期には疑われていたが¹³⁾、基礎疾患が結合組織疾患でない症例がスリダク⁸⁾でも、イブプロフェンの場

合¹⁴⁻¹⁶⁾でも認められるようになったことと、両薬剤が化学構造式の点からも異なっているため、この説も考えにくい。

3) アレルギー反応：本症例では既往にペニシリンアレルギーを認め、末梢血好酸球の増加が認められることからI型アレルギー反応の関与がまず考えられる。しかし、薬剤投与から髄膜炎症状の発症までの期間は2週間以上あった点や、報告例のすべてにアレルギーの既往や好酸球増多は認められていない点からI型アレルギーと断定はできない。発症まで期間と発症後短期間で軽快したことがステロイド剤に反応した結果であると考えればIII型のアレルギー反応の可能性も否定できないが、短期間の投与で発症した他症例もありIII型とも断定はできない。

4) 細胞性免疫異常：本例ではLSTがスリンダクで

高値を示し、リンパ球が本剤に感作されている可能性が示唆され、薬剤を介するアレルギー反応の関与が示唆された。他症例での検討はなく、今後薬剤誘発性髄膜炎症例でのこのような検索も病態解析上必要と考えられた。

IV. 結 語

スリンダクを含め薬剤誘発性髄膜炎の発症機序を明確に説明できるものはまだない。本症例はMCTDと共通する臨床症状を有したRAで、スリンダクに対するLSTが高値を示し、本薬剤に対する何らかの免疫反応の関与を疑わせた興味ある1例と考えられた。

本症例は第20回関東リウマチ研究会でその一部を報告した。

文 献

- 1) O'Brien, W.N., Bagby, G.F. : Rare adverse reactions to nonsteroidal antiinflammatory drugs. *J. Rheumatol.*, 12 : 785~790, 1985.
- 2) Blumberg, B., Bunim, J.J., Calkins, E. et al. : ARA nomenclature and classification of arthritis and rheumatism (tentative). *Arthritis Rheum.*, 7 : 93~97, 1964.
- 3) Bernstein, R.F. : Ibuprofen related meningitis in mixed connective tissue disease. *Ann. Intern. Med.*, 92 : 206~207, 1980.
- 4) Canoso, J.J., Cohen, A.S. : Aseptic meningitis in systemic lupus erythematosus. Report of three cases. *Arthritis Rheum.*, 18 : 369~374, 1975.
- 5) Ballas, Z.K., Douthett, S.T. : Sulindac induced aseptic meningitis. *Arch. Intern. Med.*, 142 : 165~166, 1982.
- 6) Park, G.D., Specter, R., Headstream, T. et al. : Serious adverse reactions associated with sulindac. *Arch. Intern. Med.*, 142 : 1292~1294, 1982.
- 7) Lorino, G.D., Hardin, J.G. : Sulindac induced meningitis in mixed connective tissue disease. *Southern Med. J.*, 76 : 1185~1187, 1983.
- 8) Reyn, C.F.V. : Recurrent aseptic meningitis due to sulindac. *Ann. Intern. Med.*, 99 : 343~344, 1983.
- 9) Samuelson, C.O. Jr., Williams, H.J. : Ibuprofen associated aseptic meningitis in systemic lupus erythematosus. *West J. Med.*, 131 : 57~59, 1979.
- 10) 川合真一・吉田 正・三森経世・他 : イブプロフェン無菌性髄膜炎。診断と治療, 12 : 2441~2444, 1987.
- 11) Ruppert, G.B., Barth, W.F. : Ibuprofen hypersensitivity in systemic lupus erythematosus. *Southern Med. J.*, 74 : 241~243, 1981.
- 12) 関谷進一郎・川口卓治・鈴木輝彦 : イブプロフェンによる無菌性髄膜炎を起こしたMixed Connective Tissue Disease (MCTD) の1例。臨床免疫, 13 : 472~475, 1981.
- 13) Shoenfeld, Y., Livni, E., Shaklai, M. et al. : Sensitization to ibuprofen in systemic lupus erythematosus. *J.A.M.A.*, 244 : 547~548, 1980.
- 14) Quinn, J.P., Weinstein, R.A., Caplan, L.R. : Eosinophilic meningitis and ibuprofen therapy. *Neurology*, 34 : 108~109, 1984.
- 15) Bouland, D.L., Specht, N.L., Hegstad, D.R. : Ibuprofen and aseptic meningitis. *Ann. Intern. Med.*, 104 : 731, 1986.
- 16) Lawson, J.M., Grady, M.J. : Ibuprofen-induced aseptic meningitis in a previously healthy patient. *West J. Med.*, 143 : 386~387, 1985.