混合性結合組織病の髄膜炎

三 森 経 世*・安 岡 秀 剛

鈴 木 美 佐 子・野 島 崇 樹・佐 藤 慎 二

藤 井 隆 夫・諏 訪 昭・平 形 道 人

Jpn. J. Clin. Immun., 23 (6) : 647~651, 2000.

Meningitis in mixed connective tissue disease

Tsuneyo Mimori*, Hidekata Yasuoka,

Misako Suzuki, Takaki Nojima, Shinji Sato,

Takao Fujii, Akira Suwa and Michito Hirakata

Department of Internal Medicine, Keio University School of Medicine

I. 緒 言

混合性結合組織病 (MCTD) は臨床的に全身性エリテマトーデス (SLE), 強皮症, 筋炎の症状を合わせ持ち, 血清学的に抗 U1 RNP 抗体の高値陽性の特徴であるが, 腎症状や中枢神経症状, 全身に及ぶ皮膚硬化, 重度の筋症状など各疾患に特有の臓器病変の頻度は低く重症例は少ないと考えられてきた。しかし, MCTD にも SLE 様の中枢神経症状が認められることがあり, 特に髄膜炎は MCTD の重要な中枢神経病変として看過できない。そこで, MCTD における髄膜炎の頻度と臨床的特徴を SLE の髄膜炎と比較検討した。

II. 対象および方法

厚生省の診断の手引きを満足する教室の MCTD 152 例, および MCTD 診断の手引きを満足せずアメリカリウマチ協会の改定分類基準を満足する SLE 504 例を対象とした。対象症例より履歴的に中枢神経症状

を呈した症例を抽出し, そこからさらに髄膜炎と診断された症例を抽出した。髄膜炎合併 MCTD 例の臨床的特徴, 髄液所見, 治療歴を髄膜炎合併 SLE 例と比較検討した。

III. 結 果

1. MCTD および SLE における中枢神経症状と髄膜炎の頻度

けいれん, 精神症状, 感情障害, 脳血管疾患, 頭痛, めまいなどの中枢神経症状は MCTD 152 例中 26 例 (17.1%) に認められ, SLE 509 例中 106 例 (20.8%) と同頻度であった。これらのうち, MCTD 4 例 (2.6%), SLE 6 例 (1.2%) が髄膜炎であった。髄膜炎の頻度に両群で有意差はなかったが, 中枢神経症状に占める髄膜炎の割合は MCTD 15.4% と, SLE 5.7% に比べて約 3 倍の頻度であった。

2. 感染性髄膜炎 (表 1)

髄膜炎合併例の SLE 5 例中 3 例, MCTD 4 例中 1 例が感染性髄膜炎であった。MCTD の 1 例はリステリア菌を原因とし, SLE ではリステリア菌, 結核菌が各 1 例ずつであった。SLE のもう 1 例は起因菌不明であったが, 髄液所見, 臨床症状, 抗生剤の有効性

*京都大学大学院医学研究科臨床生体統御医学講座・臨床免疫学
慶應義塾大学医学部内科

より細菌性髄膜炎と考えられた。SLE の 3 例中 2 例で抗 U1 RNP 抗体陽性であることが注目された。リステリア髄膜炎の MCTD 例と結核性髄膜炎の SLE 例が死亡の転機をとった。

3. 無菌性髄膜炎 (表 2)

無菌性髄膜炎は MCTD, SLE とも 3 例ずつに認められた。MCTD ではイブプロフェン誘発髄膜炎 2 例, 原病活動性に関連するもの 1 例であった。SLE では

表 1 感染性髄膜炎を合併した MCTD およ SLE 症例

	YM (41 F)	SN (30 F)	YM (22 M)	IN (29 F)
原疾患	MCTD	SLE	SLE	SLE
起因菌	リステリア	結核菌	リステリア	未検出
転帰	死亡	死亡	軽快	軽快
抗体	α U1 RNP	α U1 RNP	α U1 RNP	α DNA

原病活動性に基づくもの (ループス髄膜炎) 2 例, イブプロフェン誘発髄膜炎 1 例であった。薬剤性髄膜炎は全例が抗 U1 RNP 抗体陽性であることが注目された。

臨床症状は発熱, 悪心嘔吐, 意識障害を呈する例が多く, イブプロフェン髄膜炎では髄膜刺激症状に加えて様々な臓器障害を同時に示した。SLE の髄膜炎例は全例が腎炎を合併していた (KN 例は後年に腎炎を発症)。CRP は MCTD 全例で原因に関わらず高値を示したが, ループス髄膜炎の 2 例では高熱を呈したにもかかわらず CRP は正常値であった。治療は中等量から大量のステロイド剤が奏効し, 全例が軽快したが, 感染が否定されるまでは抗菌薬や抗結核薬の併用を必要とする場合があった。

4. 無菌性髄膜炎の髄液所見 (表 3)

無菌性髄膜炎の髄液所見では, 6 例全例で蛋白増加

表 2 無菌性髄膜炎を呈した MCTD と SLE 症例の臨床症状

臨床所見	MCTD			SLE		
	MA (23 F)	AM (48 M)	KK (30 F)	KN (22 F)	KK (40 F)	IM (20 F)
原因	IBP	IBP	MCTD	IBP	SLE	SLE
症状	発熱 頭痛 意識障害	発熱 意識障害 肝障害 腎障害 肺炎 CK 上昇	発熱 意識障害	発熱 低血圧 悪心嘔吐 肺炎 筋痛	発熱 悪心嘔吐	発熱 悪心嘔吐 意識障害
臓器症状	胸膜炎 関節炎 レイノー現象 間質性肺炎	肺線維症 関節炎 レイノー現象	関節炎 レイノー現象 筋炎 肺線維症	腎炎 関節炎	腎炎	腎炎 関節炎
CRP (mg/dl)	4+	4+	4.39	2+	0.06	0.04
抗体	α U1 RNP	α U1 RNP α SS-A	α U1 RNP α Ku	α Sm α U1 RNP	α リボソーム	α SS-A α SS-B
治療	PSL 20 mg 抗結核薬	PSL 30 mg	PSL 40 mg 抗生剤	コルチゾル 200 mg ドパミン 抗生剤	PSL 40 mg 抗生剤	ステロイドパルス 抗生剤
転帰	軽快	軽快	軽快	軽快	軽快	軽快

IBP: イブプロフェン

表 3 無菌性髄膜炎を呈した MCTD と SLE 症例の髄液所見

髄液所見	MCTD			SLE		
	MA (23 F)	AM (48 M)	KK (30 F)	KN (22 F)	KK (40 F)	IM (20 F)
原因	IBP	IBP	MCTD	IBP	SLE	SLE
髄圧 (mmHg)	185	200	110	130	70	260
細胞数 (/ μ l)	131	211	20	439	213	152
PMN%	30%	10%	0%	93%	90%	58%
蛋白 (mg/dl)	137	238	63	93	93	109
糖 (mg/dl)	20	67	51	63	35	44
Cl (mEq/l)	116		128	126		122
IgG (mg/dl)			14.3		22.7	45.2
IL-6 (pg/ml)			17.6			44.7

IBP: イブプロフェン

表 4 イブプロフェン髄膜炎を呈した 3 症例の臨床症状

	MA (23 F)	AM (48 M)	KN (22 F)
原疾患	MCTD	MCTD	SLE
随伴症状	発熱 頭痛 意識障害	発熱 意識障害 肝障害 腎障害 肺炎 筋痛 CK 上昇	発熱 悪心嘔吐 低血圧 肺炎 筋痛
臓器症状	胸膜炎 間質性肺炎 関節炎 レイノー現象	肺線維症 関節炎 レイノー現象	腎炎 関節炎
CRP	4+	4+	2+
抗体	α U1RNP	α U1RNP α SS-A	α Sm α U1RNP
治療	PSL 20 mg SM, INH, RFP	PSL 30 mg 抗生剤	コルチゾル 200 mg ドパミン 抗生剤
転帰	軽快	軽快	軽快

と細胞増多が認められた。しかし、MCTD では全例が単核球優位、SLE では全例が多核白血球優位であることが特徴的であった。また、MCTD の 1 例、SLE の 2 例では糖が低下しており、MCTD では結核性髄膜炎、SLE では細菌性髄膜炎との鑑別が困難で

あった。MCTD、SLE とともに測定し得た全例で髄液中 IgG と IL-6 が高値を示した。

5. イブプロフェン髄膜炎の特徴 (表 4)

MCTD の 2 例と SLE の 1 例では無菌性髄膜炎がイブプロフェンの服用によって誘発されたものと考えられた。全例が抗 U1RNP 抗体陽性であり、同抗体がイブプロフェン髄膜炎の危険因子である可能性が示唆された。すべて以前にイブプロフェン服用の既往があり、1~2 回の再投与によって髄膜炎症状が発症した。MCTD の 1 例 (MA 例) では誘発試験によって髄液細胞数の再上昇を認めたことからイブプロフェンの関与が証明された。いずれの症例においても、イブプロフェン投与直後に発熱、悪心嘔吐に加え、意識障害またはショック症状を呈し、2 例では肝障害、腎機能障害、肺炎、筋炎症状などの重篤な全身症状と臓器症状を呈した。治療として全例がイブプロフェンの中止と中等量のステロイド投与で速やかに軽快したが、当初は感染性髄膜炎が否定できないため、抗結核薬や抗生剤が併用された。

IV. 考 案

MCTD では SLE、強皮症、筋炎の各疾患に特有の臓器病変の頻度は低く、あっても重症例は少ないと考えられてきた。しかし、MCTD にも軽症例を含めると中枢神経症状が SLE と同等の頻度で認められた。特に髄膜炎は全般的な頻度は少ないものの、SLE の約 2 倍、中枢神経症状の中で占める割合では約 3 倍の頻度で認められ、MCTD の重要な中枢神経病変として看過できないと考えられた。

細菌感染を原因とする感染性髄膜炎は MCTD 1 例、SLE 3 例に認められたが、市井の髄膜炎では検出される機会の少ないリステリア菌を原因菌とする症例が 2 例あったことが注目された。これは SLE や MCTD の免疫異常を背景とするとともに、ステロイド投与などで免疫能が低下していることが原因と考えられた。SLE や MCTD における感染性髄膜炎は予後が悪く、またまれな起因菌にも注意する必要がある。

無菌性髄膜炎は MCTD と SLE のいずれについても、原病の活動性に基づくと考えられるものと薬剤に起因すると考えられるものが見られた。両者の鑑別は必ずしも容易ではないが、注意深い薬剤服用の聴取が大切と考えられる。また、MCTD 例では全例で CRP 高値が認められたが、SLE の原病に基づくループス髄膜炎の 2 例は発熱にもかかわらず CRP が正常を示したことが注目された。SLE では一般に活動期には赤沈に比して CRP が上昇しにくいとされるが、髄膜炎の場合にもこれがあてはまり、感染性髄膜炎や薬剤性髄膜炎との鑑別上有用と考えられた。しかし、MCTD では原病活動性に基づくと考えられた症例でも CRP は高値を示したことが SLE との相違点であった。

無菌性髄膜炎症例の髄液所見では全例で蛋白増加と細胞増多を認めたが、原因を問わず MCTD では単核球優位であったのに対し、SLE では多核球優位であったことが注目された。これは MCTD と SLE における髄膜炎の発症機序や病態の違い、特に動員されるサイトカインを反映している可能性がある。また、糖の低下が一部に見られ、感染性髄膜炎との鑑別を困難にしていた。糖の低下は必ずしも髄膜炎の原因、細胞数や細胞の種類（多核球または単核球優位）とは関連していなかったが、髄液採取時期と関連する可能性も

ある。症例数は少ないが、検索し得た限りでは全例で髄液 IgG および IL-6 上昇を認め、これらは特異的所見というよりは炎症の反映と考えられた。

MCTD の髄膜炎の原因として特にイブプロフェンで誘発された薬剤性髄膜炎が注目された。薬剤起因性髄膜炎は抗菌薬（ペニシリン、サルファ剤、ST 合剤、イソニアジドなど）や非ステロイド抗炎症薬（イブプロフェン、スリダック、ジクロフェナク、トルメチンなど）による報告があり、SLE または MCTD を基礎疾患とするものが多く、特にイブプロフェンを原因とする報告が多い¹⁻⁹⁾。MCTD の 2 例に加えて SLE の 1 例もイブプロフェン誘発髄膜炎と考えられた。SLE 例は診断時には抗 Sm 抗体単独陽性であったが、後に抗 U1 RNP 抗体も陽性となり、既報告のように本病態と抗 U1 RNP 抗体または抗 ENA 抗体との強い相関性が示唆された⁷⁾。イブプロフェン髄膜炎の 3 症例はいずれも髄膜刺激症状に加えて、意識障害や血圧低下をきたし、肝障害、腎機能障害、肺炎、CK 高値などの重篤な全身症状と臓器症状を示した。これらはイブプロフェン投与後数時間で発症しており、イブプロフェンによる過敏性反応と考えられ、髄膜炎がアレルギー反応の一症状であることを示唆している。幸いにして全例でステロイド剤が奏効し、これらの諸症状は後遺症を残すことなく軽快したが、早期のステロイド治療の重要性が示された。また、初期には髄液所見などから感染性髄膜炎も否定しえず、抗生剤や抗結核薬の併用を余儀なくされた。

以上のように、MCTD における髄膜炎は様々な原因によって発症するが、特に薬剤起因性髄膜炎は MCTD では留意すべき病態と考えられた。速やかな髄膜炎の診断とその原因の追求、および早期の治療が MCTD 髄膜炎の予後を左右すると考えられた。

文 献

- 1) Widener, H., Littman, B.H. : Ibuprofen-induced meningitis in systemic lupus erythematosus. JAMA, 239 : 1062~1064, 1978.
- 2) Wasner, C.K. : Ibuprofen, meningitis, and systemic lupus erythematosus. J Rheumatol, 5 : 162~164, 1978.
- 3) Samuelson, C.O. Jr, Williams, H.J. : Ibuprofen-associated aseptic meningitis in systemic lupus erythematosus. West J. Med., 131 : 57~59, 1979.
- 4) Bernstein, R.F. : Ibuprofen-related meningitis in mixed connective tissue disease. Ann. Intern. Med., 92 : 206~207, 1980.
- 5) Giansiracusa, D.F. et al. : Aseptic meningitis associated with ibuprofen. Arch. Intern. Med., 140 : 1553, 1980.
- 6) Puppert, G.B., Barth, W.F. : Ibuprofen hypersensitivity in systemic lupus erythematosus.

- South Med. J., 74 : 241~243, 1981.
- 7) 川合眞一・他：イブプロフェン無菌性髄膜炎.
診断と治療, 70 : 2441~2444, 1982.
- 8) Hoffman. M., Gray, R.G. : Ibuprofen-induced
meningitis in mixed connective tissue disease.
Clin. Rheumatol., 1 : 128~130, 1982.
- 9) Peck, M.G., Joyner, P.U. : Ibuprofen-
associated aseptic meningitis. Clin.
Pharm 1982, 1(6) : 561~565, 1982.
-