

症例報告

コルヒチンが有効な Mollaret 髄膜炎で、 MEFV 遺伝子変異をみとめた 1 例

木下 朋実¹⁾ 松嶋 聡¹⁾ 佐藤 俊一¹⁾
星 研一¹⁾ 岸田 大²⁾ 矢彦沢裕之^{1)*}

要旨：症例は 66 歳女性である。くりかえす髄膜炎で入院した。10 ヶ月で髄膜炎の再発は 10 回にのぼり、髄液検査では初期に多核球優位であり、しだいに単核球優位となった。髄液中に Mollaret 細胞をみとめ、髄液中 IL-6 は高値であった。抗生物質、抗ウイルス剤の投与は無効であったがコルヒチンの投与によって再発が抑制された。家族性地中海熱 (familial Mediterranean fever; FMF) の可能性を考え施行した遺伝子検査では、MEFV 遺伝子の変異をみとめた。診断に苦慮する Mollaret 髄膜炎では FMF や神経 Behçet 病、神経 Sweet 病を鑑別として考え、コルヒチンの投与を考慮することが必要である。

(臨床神経 2014;54:124-129)

Key words：Mollaret 髄膜炎，コルヒチン，家族性地中海熱，神経ベーチェット病，自己炎症性疾患

はじめに

Mollaret 髄膜炎は 1944 年に Mollaret が報告した良性の再発性髄膜炎である¹⁾。

数週間から数ヶ月間隔で髄膜刺激症状をともなった髄膜炎をくりかえす。病初期の髄液中には Mollaret 細胞が検出され、1962 年に Bruyn らにより診断基準が提唱されている²⁾。

Mollaret 髄膜炎の原因は、1) ウィルス感染症 (EBV, HSV-1, HSV-2)、2) 真菌感染症、3) ぶどう膜・髄膜炎症候群、4) 家族性地中海熱 (familial Mediterranean fever; FMF) や Behçet 病などの自己炎症性疾患、5) 全身性エリテマトーデス、混合性結合組織病、シェーグレン症候群などの自己免疫疾患、6) 薬剤性、7) 腫瘍 (頭蓋咽頭腫、類表皮嚢腫、松果体嚢胞)、と様々な報告がある。近年、HSV-2 の感染を原因とする報告が多く、これを狭義の Mollaret 髄膜炎ともいう。今回われわれはコルヒチンの内服が再発予防に有効であった Mollaret 髄膜炎を経験し、FMF の原因となる MEFV 遺伝子の変異をみとめた。コルヒチンが有効な Mollaret 髄膜炎の鑑別として、FMF と神経 Behçet、神経 Sweet 病につき考察する。

症 例

症例：66 歳 女性

主訴：くりかえす発熱と頭痛

既往歴：46 歳：髄膜炎。65 歳頃よりものわすれが出現し、緩徐に増悪傾向であった。

家族歴：類縁疾患なし。

現病歴：2010 年 5 月中旬に 38°C 台の発熱・頭痛で近医を受診した。項部硬直、髄液検査で細胞数 74/μl (多核球 44, 単核球 30) と蛋白上昇をみとめ細菌性髄膜炎と診断された。

アンピシリン (ABPC) とセフトリアキソン (CTRX) による 10 日間の治療で軽快した。7 月初旬、「味噌汁の上で雑巾を絞る」という異常行動と、発熱・頭痛が再度出現した。髄液検査では細胞数と蛋白の再上昇をみとめ 2 回目の再発と診断された。ABPC, CTRX とアシクロビル (ACV) の治療で軽快した。9 月上旬、3 回目の再発をみとめ同様の治療を受け軽快した。10 月上旬に 4 回目の再発をみとめ当院へ紹介され入院した。

入院時現症：血圧 130/79 mmHg, 脈拍 67 回/分・整、体温 37.5°C。口腔内潰瘍なし。陰部潰瘍なし。皮疹なし。意識は清明で表情は乏しく、項部硬直はみとめず Kernig 徴候は陰性であった。脳神経、運動系、感覚系、表在反射、腱反射、協調運動には異常をみとめず、HDS-R は 22/30 点 (見当識 -2, 遅延再生 -5, 語想起 -1) であった。

入院時検査所見：血沈 56 mm/1 時間、CRP や血清アミロイド A (SAA) の上昇はなく、各種自己抗体、ウィルス検査では抗体価の上昇はみとめなかった。HLA-B51 は陰性、B54 は陽性、Cw1 は陰性であった。髄液所見は、初圧が 140 mmH₂O、細胞数 35/μl (単核球 29, 多核球 6)、蛋白 77 mg/dl、糖 54 mg/dl (血

*Corresponding author: 長野赤十字病院神経内科 [〒380-8582 長野県長野市若里 5 丁目 22 番 1 号]

¹⁾ 長野赤十字病院神経内科

²⁾ 信州大学脳神経内科、リウマチ・膠原病内科

(受付日：2012 年 4 月 19 日)

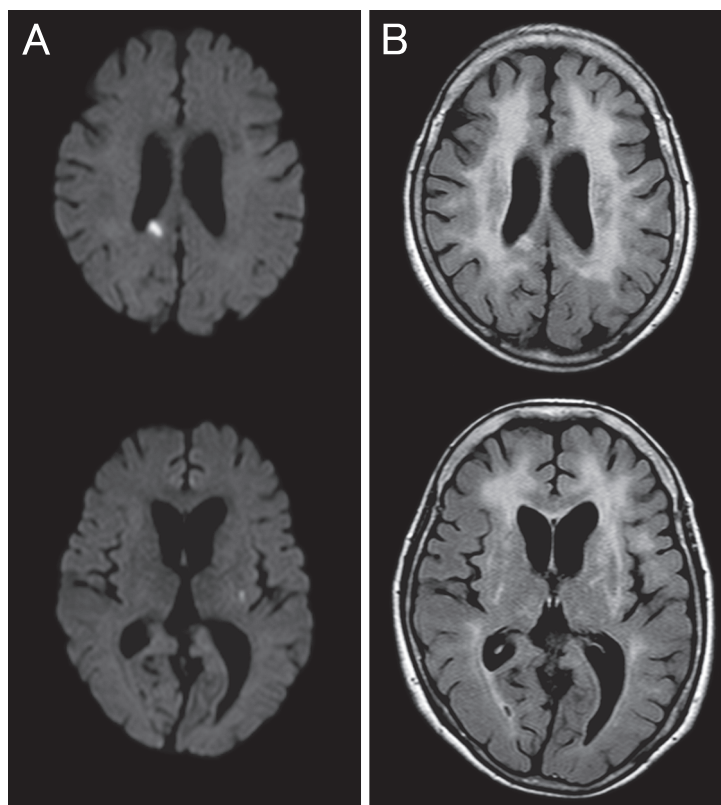


Fig. 1 Brain MR image.

A: Diffusion-weighted images (DWI) (Axial; 1.5 T, TR 3,549 ms, TE 75 ms, b value = 1,000 sec/mm²) show high intensity areas in the right corpus callosum and the left basal ganglia. B: Fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) (Axial; 1.5 T, TR 8,000 ms, TE 100 ms) images show high intensity areas of the cerebral white matter.

糖 120 mg/dl), 経過中髄液 IL-6 が 767 pg/ml と高値であった。髄液一般細菌培養, 結核菌, VZV, HSV, HHV-6 の PCR もすべて陰性であった。眼科的診察は異常をみとめなかった。脳 MRI は FLAIR で斑状の虚血性白質病変と側頭葉の軽度萎縮をみとめた。拡散強調画像は右脳梁と左被殻にラクナ様の高信号を 2 カ所みとめ, 同部位の ADCmap は低下し明らかな造影効果もみとめなかった (Fig. 1)。CT アンギオグラフィーは異常をみとめず, 脳血流シンチグラフィーでは両側側頭葉から頭頂葉, 後部帯状回と右脳梁, 左基底核の脳血流低下をみとめた (Fig. 2)。脳波は正常であった。

入院後経過: (Fig. 3) 入院後, メロペネム (MEPM) 6g/日を 3 週間投与し症状はすみやかに改善した。ST 合剤 1,600/320 mg の経口投与に変更したが, 入院第 30 病日と第 35 病日に 5 回目, 6 回目の症状の再燃をみとめた。メロニダゾール 1,000 mg/日の内服では再発を抑制できず中止した。その時点で髄液中に Mollaret 細胞をみとめた (Fig. 4)。

HSV による Mollaret 髄膜炎を考え, ACV 1,500 mg/日の投与を第 84 病日から 4 週間おこなったが再発を抑制できず, 第 112 病日に 10 回目の再発をみとめた。治療をすべて中断し, 10 回目の再発は自然に軽快した。

全経過を通じ血沈は持続して高値, 髄液所見は正常化し

なかった。入院時に脳 MRI でみとめた新規病変は第 8 病日の拡散強調画像で等信号を呈しており, その後も新規病変の出現はみとめなかった。経過から FMF, 高値の髄液 IL-6 から神経 Behçet 病などの自己炎症性疾患をうたがい第 120 病日よりコルヒチン 1.5 mg/日の内服を開始した。以降は髄膜炎の再発はみとめず髄液所見は細胞数 4/μl (単核球 4), 蛋白 62 mg/dl, 髄液 IL-6 は 1.5 pg/ml と著明に改善, 血沈も 28 mm/1 時間と改善した。第 146 病日に退院し, その後 7 ヶ月は再発を抑制できている。後日施行した *MEFV* 遺伝子検査では exon2 に L110P のヘテロ接合体と E148Q のホモ接合体が検出された。

考 察

本例は 10 ヶ月間に合計 10 回の髄膜炎の再発をみとめ, 発熱, 頭痛, 見当識障害の増悪や易怒性をともなっていた。症状の持続は 2 ~ 10 日間, 間欠期は 4 ~ 30 日間でこの期間症状は消失した。脳画像, 脳波所見から脳炎を示唆する所見は乏しかった。既往に緩徐進行性のものがあり脳血流シンチの結果と合わせ, アルツハイマー病が基礎疾患にあり, 精神症状は発熱にともなうせん妄と推察した。脳 MRI でみ

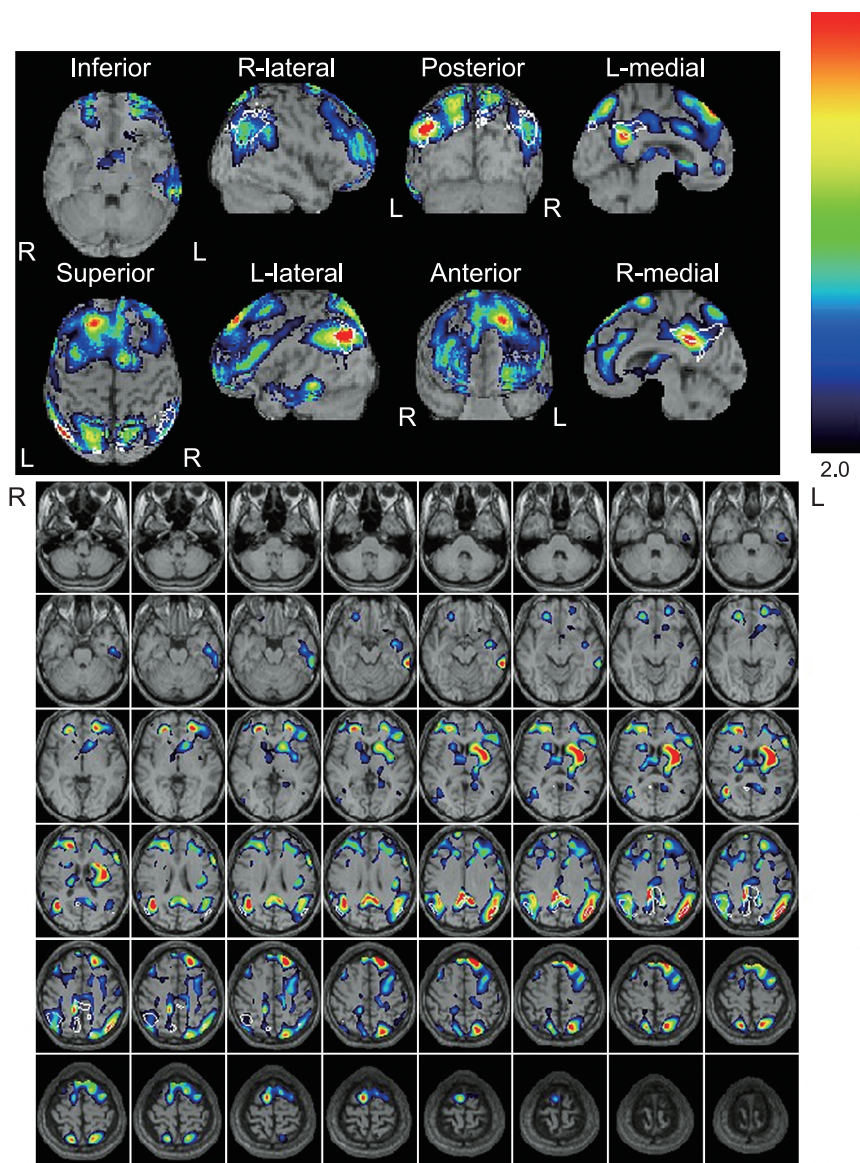


Fig. 2 ^{99m}Tc -ECD brain SPECT (e-ZIS).

Brain SPECT shows hypoperfusion in bilateral temporal and parietal lobes, posterior cingulate gyrus, right corpus callosum and left basal ganglia.

とめた新規病変は経過中すみやかに改善し、以後複数回にわたる髄膜炎の再発でも画像上新たな病変がみられないこと、脳血流シンチで一致する部位の血流低下をみとめていることから入院時に偶発的にラクナ梗塞を合併していたと考えた。髄液中に Mollaret 細胞が検出され、Bruyn らの診断基準に照らし合わせ Mollaret 髄膜炎と診断した。初期は多核球優位の細胞数増加であったが経過中に単核球優位となり、髄液中の IL-6 は高値であった。コルヒチン投与で髄液所見の改善、髄液中 IL-6 の著明な低下、血沈の改善をみとめ、再発が抑制できたことが本例の特徴であった。

コルヒチンは顆粒球の微小管を脱重合させ、炎症部位への遊走や炎症関連蛋白質分泌を抑制する。コルヒチンが有効な

疾患は痛風の他、心外膜炎、FMF、Behçet 病、Sweet 病が挙げられる。一方、Mollaret 髄膜炎の治療薬としてコルヒチンの有効性を指摘する報告がある (Table 1)^{3)~9)}。その中には原疾患の言及がされていないものが多いが、FMF の報告を 2 例ふくむ⁶⁾⁸⁾。

FMF は反復する発熱と多発性漿膜炎を特徴とする常染色体劣性遺伝病である。自然免疫が主役となる自己炎症疾患の代表的な疾患として位置づけられる。発症年齢は 30 歳以下が多いが、それ以降の発症もまれではない。漿膜炎症状は腹膜炎、胸膜炎、関節炎、丹毒様紅斑、心膜炎、筋痛が代表的である。発熱時は CRP、血沈、SAA が上昇するが、発作間欠期には無症状となり炎症所見は正常化する。またコルヒチ

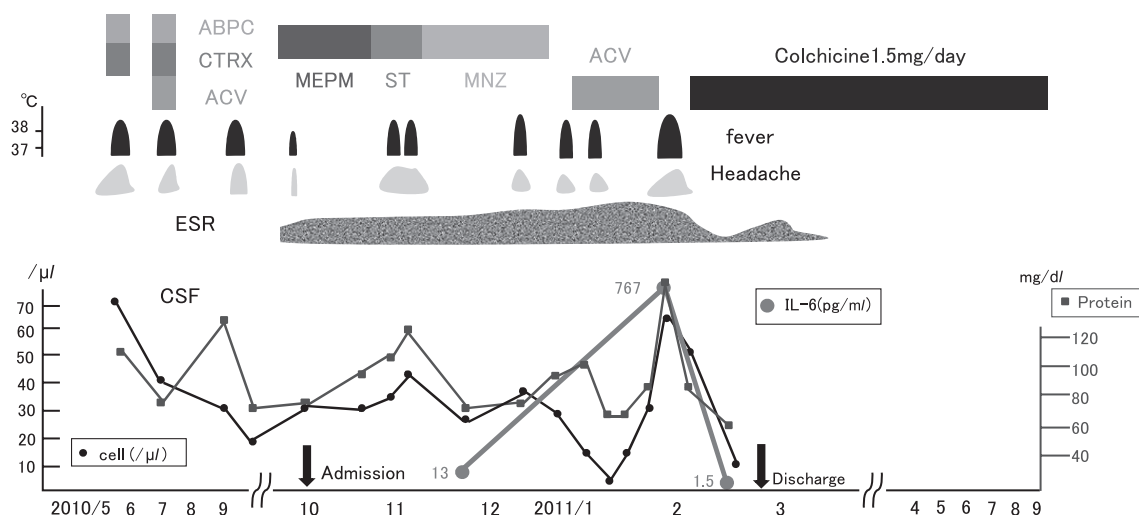


Fig. 3 Clinical course.

Colchicine therapy prevented the recurrence of meningitis and the CSF finding was improved. CSF: cerebrospinal fluid, ESR: erythrocyte sedimentation rate, ABPC: ampicillin, CTRX: Ceftriaxone, ACV: Aciclovir, MEPM: Meropenem, ST: Trimethoprim-sulfamethoxazole, MNZ: Metronidazole.

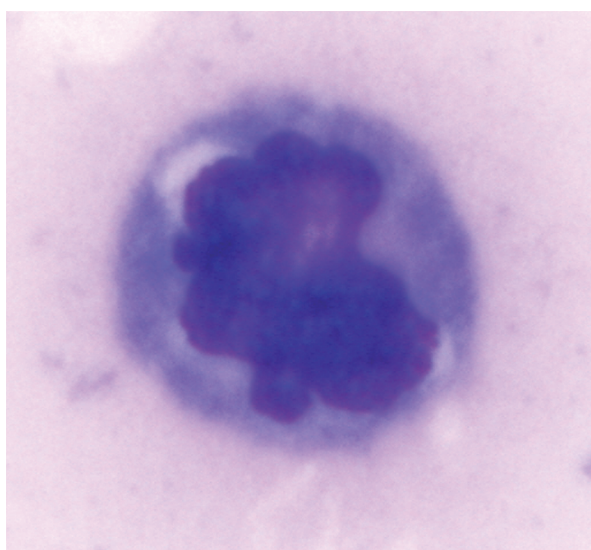


Fig. 4 A Mollaret cell of CSF in this case.

Nucleus looks like a large, irregular and leaf-like shape. Haematoxylin stain $\times 400$. CSF: cerebrospinal fluid.

ンで漿膜炎をふくめた発作が消失する事も特徴の一つである。FMFではMollaret 髄膜炎の診断の有無にかかわらず再発性髄膜炎の報告は散見される。報告例の髄液所見は単核球優位の細胞数、蛋白の上昇をみとめるが、本例のように髄液中のIL-6について検討された報告はない。FMFの原因遺伝子は*MEFV* 遺伝子であり、第16番染色体の短腕に存在する。本例で同定されたE148Qは本邦のFMF患者でもっとも多く検出される変異の一つであり、地中海地方でも頻度が高い。本邦の健康人でも16~24%⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾でみられるという報告から

遺伝子多型とする考え方もある。しかし、本邦のFMFの全国調査⁽¹²⁾ではE148Qのヘテロあるいはホモ接合体が多くみだされており、ホモ接合体の多くは症候性でコルヒチン治療が必要との報告⁽¹³⁾もあることから病因となる変異の一つと考えられている。またL110Pも本邦で報告の多い変異でE148Qと同時にみとめることが多く、本邦のFMF患者の10%⁽¹⁰⁾にみとめられる。臨床的なFMFの診断基準にはTel-Hashomer criteriaがもちいられ、本例は発熱とコルヒチンへの反応が該当するのみで診断基準は満たさない。しかし最近では日本人に適した新たな診断基準が厚生労働省研究班より提唱されている⁽¹⁴⁾。この診断基準では髄膜炎は随伴症状の一つであり、遺伝子変異の存在と合わせて本例をFMFと診断することが可能と考えられる。

一方でコルヒチンが有効な再発性髄膜炎の鑑別として、神経Behçet病(neuro-Behçet disease; NBD)と神経Sweet病(neuro-Sweet disease; NSD)が挙げられる。

Behçet病は自然免疫の異常による好中球の機能亢進が病態の中心である。髄膜炎の合併は3.7~7.5%で再発性髄膜炎の先行例が過去の文献で散見される。髄液所見は多核球優位の細胞数上昇、IL-6高値となる点が本症例と共通するが、本症例は特徴的な4大主症状は確認されず、またHLA-B51も陰性でありNBDとは診断できない。

Sweet病も好中球の活性化や遊走能亢進により全身性の炎症をひきおこす疾患であり、中枢神経病変として再発性髄膜炎をとまなう。髄液所見はNBDと同様に細胞数・蛋白の上昇、IL-6高値もみとめ、再発性髄膜炎先行例の報告もある。

Sweet病の皮膚病変は境界明瞭な有痛性隆起性紅斑、Behçet病では結節性紅斑、血栓性静脈炎をみとめる。病理学的に共通して多核球優位の細胞浸潤をみとめるが、Sweet病は血管炎をとまなわない一方、Behçet病は血管炎や血栓

Table 1 Case reports of colchicine-responsive Mollaret's meningitis.

	Age/Sex	The frequency of recurrence of meningitis	Duration of symptoms	Colchicine	Other symptoms	Disease
Gledhill, et al ⁽³⁾	1975 63/M	24 times/2 years	NA	1.0 mg/day		
Melendro, et al ⁽⁴⁾	1975 NA NA	NA NA	NA NA	1.0 mg/day 1.0 mg/day		
Mora, et al ⁽⁵⁾	1980 13/M	3 times/4 months	48 hours–5 days	NA		
Vilaseca, et al ⁽⁶⁾	1982 33/M	2–4 weeks/13 years	48 hours	1.0 mg/day	Rash of the lower extremities, arthritis, amyloidosis	FMF
Mascia, et al ⁽⁷⁾	1984 50/F	4 times/month	24 hours–7days	1.0 mg/day	Myalgia	
Barakat, et al ⁽⁸⁾	1988 14/M	The first three years, 1–2 months/ year, later, 1 time/week	NA	1.0 mg/day	Abdominal pain, pleurisy	FMF
Piskin, et al ⁽⁹⁾	2010 7/F	4 times/year	48–72 hours	NA		

FMF: familial Mediterranean fever, NA: data not available.

が病像の中心をなす。よって神経症状が先行して出現するばあいや皮膚生検が適切におこなわれないばあいに、NBD と NSD の鑑別は困難となる。

また Behçet 病は HLA-B51 と関連が強いが、Sweet 病は HLA-B54 と Cw1 の陽性率が高いという違いも診断の一助となる。

このようなばあい、病態の類似性から Hisanaga は両疾患を包括した「神経好中球病」という概念を提唱している¹⁵⁾。本例では HLA-B54 が陽性の点では NSD の可能性も示唆されるが、両疾患のいずれの診断基準も満たさず神経好中球病の概念に相当する可能性も考えた。

近年 Behçet 病は FMF と同様に自己炎症性疾患として分類される。両者には民族、病因、症状、治療などで共通した特徴があり、両者の併存例の報告もされている¹⁶⁾。また Behçet 病患者は *MEFV* 遺伝子変異の保持率が健常人にくらべ高いという報告があり¹⁷⁾¹⁸⁾、本例と照らし合わせてもきわめて興味深い。一方、Sweet 病患者で *MEFV* 遺伝子変異をみとめた報告もあり¹⁹⁾、*MEFV* 遺伝子は Sweet 病の修飾因子の可能性が示唆されている。これらのことから FMF と神経好中球病に何らかの関連が推察される。

本例はくりかえす発熱、髄膜炎以外には診断に結び付く特徴的な臨床所見はみとめなかった。コルヒチンの投与により再発の抑制と髄液中の IL-6 の著明な改善と血沈の改善をみとめたことや、*MEFV* 遺伝子の変異を有していたことから FMF の可能性を考えたが、神経好中球病の可能性も示唆された。

FMF、神経好中球病は再発性髄膜炎が初発症状となることもあり、Mollaret 髄膜炎の鑑別では重要である。Mollaret 髄膜炎に対し抗生物質、抗ウイルス剤などの治療が無効であったばあい、コルヒチン投与を試み、さらに疾患の鑑別をおこなっていくことが重要である。

本報告の要旨は、第 197 回日本神経学会関東・甲信越地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) Frederiks JAM, Bruyn GW. Mollaret's meningitis. In: Vinken PJ, Bruyn GW, Klawans HL, McKendall RR, editors. Handbook of clinical neurology. Vol 56, Viral disease. Amsterdam: Elsevier; 1989. p. 627-635.
- 2) Bruyn GW, Straathof LJ, Raymarkes GM. Mollaret's meningitis. Differential diagnosis and diagnostic pitfalls. Neurology 1962; 12:745-753.
- 3) Gledhill RF, Lewis PD, Marsden CD, et al. Is Mollaret's meningitis another periodic disorder responsive to colchicines? Lancet 1975;2:415.
- 4) Melendro JC. Mollaret's meningitis. Lancet 1975;2:932-933.
- 5) Mora JS, Gimeno A. Mollaret meningitis: report of a case with recovery after colchicines. Ann Neurol 1980;8:631-633.
- 6) Vilaseca J, Tor J, Guardia J, et al. Periodic meningitis and familial Mediterranean fever. Arch Intern Med 1982;142:378-379.
- 7) Mascia RA, Smith CW Jr. Mollaret's meningitis: an unusual disease with a characteristic presentation. Am J Med Sci 1984; 287:52-53.
- 8) Barakat MH, Mustafa HT, Shakir RA. Mollaret's meningitis. A variant of recurrent hereditary polyserositis, both provoked by metaraminol. Arch Neurol 1988;45:926-927.
- 9) Piskin IE, Yarımay G. Mollaret meningitis: a case report. Turk J Pediatr 2010;52:306-308.
- 10) 山崎和子, 山崎崇志, 増本純也ら. 自己炎症疾患としての家族性地中海熱. 臨床病理 2009;57:371-381.
- 11) Sugiura T, Kawaguchi Y, Fujikawa S, et al. Familial Mediterranean fever in three Japanese patients, and a comparison of the frequency of MEFV gene mutations in Japanese and Mediterranean populations. Mod Rheumatol 2008;18:57-59.
- 12) Tsuchiya-Suzuki A, Yazaki M, Nakamura A, et al. Clinical and genetic features of familial Mediterranean fever in Japan. J Rheumatol 2009;36:1671-1676.
- 13) Topaloglu R, Ozaltin F, Yilmaz E, et al. E148Q is a disease-causing MEFV mutation: a phenotypic evaluation in patients with familial Mediterranean fever. Ann Rheuma Dis 2005;64:

- 750-752.
- 14) 上松一永, 右田清志. 家族性地中海熱. 医学のあゆみ 2010; 235:1159-1163.
 - 15) Hisanaga K. Neuro-neutrophilic disease: neuro-Behçet disease and neuro-Sweet disease. Intern Med 2007;46:153-154.
 - 16) Matsuda M, Nakamura A, Tsuchiya S, et al. Coexistence of familial Mediterranean fever and Behçet's disease in a Japanese patient. Intern Med 2006;45:799-800.
 - 17) Atagunduz P, Ergum T, Direskeneli H. MEFV mutations are increased in Behçet disease and are associated with vascular involvement. Clin Exp Rheumatol 2003;21:35-37.
 - 18) Tuitou I, Magne X, Molinari N, et al. MEFV mutations in Behçet's disease. Hum Mutat 2000;16:271-272.
 - 19) Miyoshi T, Yamashita K, Ohno T, et al. Familial Mediterranean fever gene as a possible modifier of Sweet Syndrome with Chronic myelogenous leukemia. Acta Haematol 2008;120:57-62.

Abstract

A case of colchicine-responsive Mollaret's meningitis with *MEFV* gene mutation

Tomomi Kinohshita, M.D.¹⁾, Akira Matsushima, M.D.¹⁾, Shunichi Satoh, M.D., Ph.D.¹⁾, Kenichi Hoshi, M.D., Ph.D.¹⁾, Dai Kishida, M.D.²⁾ and Hiroyuki Yahikozawa, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Nagano Red-cross Hospital

²⁾Department of Medicine (Neurology and Rheumatology), Shinshu University School of Medicine

A 66-year-old woman was admitted to our hospital with recurrent meningitis. She presented with 10 episodes of meningitis in 10 months. Examination of cerebrospinal fluid demonstrated pleocytosis, with neutrophils dominant at the early stage, and lymphocytes dominant at the late stage. Mollaret cells were found and the level of IL-6 was increased in cerebrospinal fluid. Several antibiotics and antiviral agents failed to prevent relapse. However, colchicine therapy successfully prevented the recurrence of meningitis. Genetic testing for familial Mediterranean fever (FMF) showed a mutation in the *MEFV* gene. It is difficult to diagnose the cause of Mollaret's meningitis in some patients. FMF, neuro-Behçet's disease, and neuro-Sweet disease should be included in the differential diagnosis of recurrent meningitis. In addition, colchicine therapy can prevent the relapse of meningitis in such cases.

(Clin Neurol 2014;54:124-129)

Key words: Mollaret meningitis, colchicine, familial Mediterranean fever, autoinflammatory syndrome