

麦角剤による薬剤性無菌性髄膜炎の1例

小川 朋子^{1)*} 田川 朝子¹⁾ 橋本 律夫¹⁾ 加藤 宏之¹⁾

要旨: 麦角剤による薬剤性髄膜炎の29歳女性例を経験した。患者は27歳時流産し、子宮収縮剤メチルエルゴメトリンを処方された。その3日後無菌性髄膜炎で入院した。2年後にエルゴタミン酒石酸塩を服用し、その翌日無菌性髄膜炎を生じた。2回とも服薬中止と安静のみで急速に症状は改善した。メチルエルゴメトリンに対するDLST (drug lymphocyte stimulation test) の結果は180%であった。薬剤性髄膜炎はまれな再発性髄膜炎である。原因薬剤はNSAIDによるものが多いが、その他さまざまな薬剤例が報告されている。これまで麦角剤による薬剤性髄膜炎の報告はなく、貴重な症例であるため報告する。

(臨床神経 2015;55:421-423)

Key words: 薬剤性髄膜炎, エルゴタミン, エルゴメトリン

はじめに

薬剤性髄膜炎はまれな再発性無菌性髄膜炎¹⁾²⁾であり、原因薬剤としては非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID)、とくにibuprofenによるものが多い³⁾。今回われわれは、麦角剤による薬剤性髄膜炎が強くうたがわれる症例を経験した。これまで麦角剤による髄膜炎の報告はなく、貴重な症例であるため報告する。

症 例

症例: 29歳女性

主訴: 頭痛, 発熱

既往歴: 頸椎捻挫, 片頭痛歴なし, 乳製品アレルギーあり。
家族歴・生活歴: 特記事項なし。

現病歴: 2010年5月, 頸椎捻挫後の頭重感に対し近医よりクリアミン® (エルゴタミン酒石酸塩/カフェイン/イソプロピルアンチピリン配合錠) を処方され, 2日間内服した。効果不十分のためその後は服用しなかった。

2011年8月某日流産 (day 1)。同日子宮内容除去術を受け, パンスポリン T® 錠 (200) 3錠・メテルギン® (メチルエルゴメトリンマレイン酸塩) 0.125錠3錠を, 5日間処方された。Day 4の朝より発熱・頭痛・嘔気が出現, day 5に当院に緊急入院した。脳脊髄液検査では, 細胞数 252/mm³ (単核球 237/多形核球 15), 糖 51 mg/dl (同時血糖 92), 蛋白 117 mg/dl と無菌性髄膜炎の所見であった。安静・輸液のみにて症状はすみやかに改善し, day 9に退院した。

2013年2月某日 (day 1) クリアミン® を1錠服用したところ, 同日夜より頭痛が出現した。翌日には発熱し頭痛も悪化

した。Day 3に当科を受診し入院。

入院時現症: 一般身体所見では, 体温 37.6°C, 血圧 110/73 mmHg, 脈拍 86/分・整, 呼吸数 17/分, 経皮酸素飽和度 98%であった。結膜充血はなく, 咽頭発赤や表在リンパ節腫脹をみとめなかった。胸腹部に異常所見なく, 関節腫脹や皮疹もなかった。神経学的には, 意識清明で, 項部硬直をみとめたがそれ以外に異常をみとめなかった。

検査所見: 血液検査では, WBC 7,590/mm³ と白血球増多はなく, ESR 13 mm/hr, CRP 0.11 mg/dl と炎症反応高値もみとめなかった。生化学検査, 尿検査でも異常なく, RA 反応は陰性で抗核抗体は40倍, 抗SS-A/SS-B抗体はともに陰性だった。脳脊髄液検査では初圧が21 cmH₂O と上昇し, 細胞数 197/mm³ (単核球 189/多形核球 8), 蛋白 121 mg/dl, 糖 52 mg/dl (同時血糖 100 mg/dl) と, 無菌性髄膜炎に一致する所見であった。髄液培養は陰性で, 細胞診は class I, Mollaret 細胞はみとめなかった。頭部MRI 検査は異常なく, 副鼻腔炎や中耳炎の所見もなかった。

経過: 輸液のみで保存的に経過を観察したところ, 症状はすみやかに改善し day 6に退院した。Day 5に, エルゴタミンとメチルエルゴメトリンを対象にDLST (drug lymphocyte stimulation test) をおこなった。エルゴタミンの stimulation index (SI) 値は105%と正常であったが, メチルエルゴメトリンは180%と軽度の上昇を示した。

この2回の髄膜炎の経過を図 (Fig. 1) に示した。

考 察

無菌性髄膜炎の多くはウイルス性であり, ほとんどが一過性の経過で治癒する。くりかえす無菌性髄膜炎では, 各種の

*Corresponding author: 国際医療福祉大学病院神経内科 [〒 329-2763 栃木県那須塩原市井口 537-3]

¹⁾ 国際医療福祉大学病院神経内科

(受付日: 2014年8月4日)

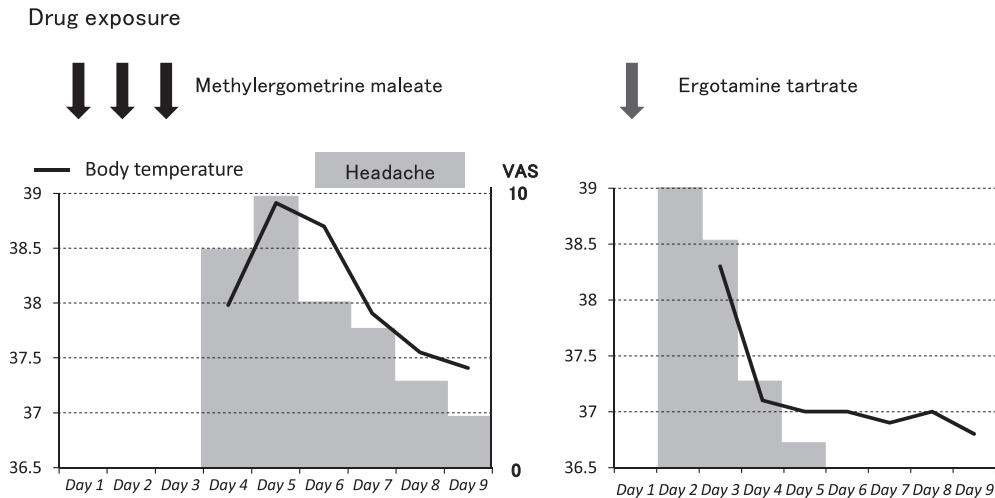


Fig. 1 Time course of meningitis.

The vertical axis represents body temperature and pain scale (VAS: visual analog scale). The horizontal axis shows the time from medication use. Arrows indicate exposure to ergot agents. Black lines show her body temperature, and gray boxes represent the severity of her headache (VAS: visual analogue scale).

自己免疫疾患（膠原病・ベーチェット病・原田病など）や肉芽腫性疾患，Mollaret 髄膜炎や頭蓋内腫瘍などをうたがう必要がある⁴⁾。薬剤性髄膜炎も再発性無菌性髄膜炎の臨床像を呈するが，臨床上の盲点となりやすい¹⁾²⁾。薬剤性髄膜炎の原因薬剤としては，NSAID の ibuprofen によるものももっとも多いが³⁾，ST 合剤をはじめとする抗菌剤やその他さまざまな薬剤による薬剤性髄膜炎も報告されており⁵⁾⁶⁾，その原因薬剤は今後も増えてゆくと予想される。

薬剤性髄膜炎の臨床症状は他の無菌性髄膜炎と大きな変りはないが，薬剤投与から症状出現までは 30 分から 48 時間以内と，比較的短時間である²⁾。複数回の薬剤暴露があったばあい，回数を重ねるごとに症状はより重篤になり，症状出現までの時間は短くなる傾向がある⁷⁾。また薬剤の中止後症状がすみやかに（1～数日）改善する点も特徴的⁷⁾であり，本例でもきわめてすみやかな症状改善から薬剤性を強くうたがった。

薬剤性髄膜炎のメカニズムは大きく二つにわけて考えられている¹⁾²⁾。一つは造影剤や抗腫瘍薬など，髄腔に注入された薬剤の直接髄膜刺激である。もう一つは免疫学的過敏反応で，III 型および IV 型アレルギーが想定されている。III 型アレルギーでは，原因薬剤やその代謝産物が抗原形成に関与し，抗体と免疫複合体を形成し髄膜に沈着した結果，炎症をおこすと想定される。SLE 患者は III 型免疫反応を生じやすく，この機序が推定されている²⁾³⁾。また ibuprofen とセファロスポリン系抗生剤による薬剤性髄膜炎において，髄液中の IgG 産生の上昇や免疫複合体増加をみとめたとの報告がある⁶⁾⁸⁾。ST 合剤も免疫複合体を形成して脈絡叢に沈着しやすい⁵⁾とされており，III 型アレルギーによる髄膜での過敏性反応が生じる可能性が考えられる。

事前の抗原暴露により T 細胞が感作され，そこにふたたび

抗原（薬剤）が投与されると，T 細胞からサイトカインや炎症性メディエーターが放出されて炎症を生じるのが，IV 型アレルギーである。薬剤暴露から症状出現までの時間経過や髄液の性状は，IV 型アレルギーでよく説明できるが，それを支持する報告⁷⁾も否定する報告⁹⁾もあり，薬剤性髄膜炎の機序は十分解明されているとはいいがたい。

本例では急性期での DLST の結果がちょうど cut off 値であり，IV 型アレルギーの可能性がうたがわれる。また 1 回目よりも 2 種類目の麦角剤の暴露から髄膜炎までの方が短時間であった点も，IV 型アレルギーの機序と矛盾しない。

現在の片頭痛治療の主流はトリプタン製剤であるが，麦角アルカロイド剤は安価であるため，未だ一部では片頭痛患者への使用が続いている。また，その乱用による頭痛の報告も多い¹⁰⁾。麦角剤による頭痛の中に本例のような薬剤性髄膜炎が混入している可能性もあり，注意喚起の一助として報告した。

本報告の要旨は，第 208 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) 小川朋子. 薬剤性無菌性髄膜炎. 神経内科 2010;72:366-370.
- 2) Jolles S, Sewell WA, Leighton C. Drug-induced aseptic meningitis: diagnosis and management. Drug Saf 2000;22:215-226.
- 3) Rodríguez SC, Olguin AM, Miralles CP, et al. Characteristics of meningitis caused by Ibuprofen: report of 2 cases with recurrent episodes and review of the literature. Medicine 2006;85:214-220.
- 4) Ginsberg L, Kidd D. Chronic and recurrent meningitis. Pract

- Neurol 2008;8:348-361.
- 5) Joffe AM, Farley JD, Linden D, et al. Trimethoprim-Sulfamethoxazole-associated aseptic meningitis: case reports and review of the literature. *Am J Med* 1989;87:332-338.
 - 6) Creel GB, Hurtt M. Cephalosporin-induced recurrent aseptic meningitis. *Ann Neurol* 1995;37:815-817.
 - 7) Moris G, Garcia-Monco JC. The challenge of drug-induced aseptic meningitis. *Ann Intern Med* 1999;159:1185-1194.
 - 8) Chez M, Sila CA, Ransohoff RM, et al. Ibuprofen-induced meningitis: detection of intrathecal IgG synthesis and immune complexes. *Neurology* 1989;39:1578-1580.
 - 9) Periard D, Mayer C, Aubert V, et al. Recurrent ibuprofen-induced aseptic meningitis: evidence against an antigen-specific immune response. *Neurology* 2006;67:539-540.
 - 10) Saper JR, Da Silva AN. Medication overuse headache: history, features, prevention and management strategies. *CNS Drugs* 2013;27:867-877.

Abstract

A case of recurrent aseptic meningitis induced by ergot agents

Tomoko Ogawa, M.D.¹⁾, Asako Tagawa, M.D.¹⁾, Ritsuo Hashimoto, M.D.¹⁾ and Hiroyuki Kato, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, International University of Health and Welfare Hospital

We describe the case of a 29-year-old woman with recurrent aseptic meningitis that was caused by ergot agents. She miscarried at age 27, and the uterus constrictor methylergometrine was prescribed. Three days later, she developed aseptic meningitis and was hospitalized. Two years later, she again developed aseptic meningitis the day after she took ergotamine tartrate. In both events, her symptoms improved rapidly when the medication was stopped. The drug-induced lymphocyte stimulation test for methylergometrine yielded a value of 180%. Drug-induced meningitis is a rare form of recurrent aseptic meningitis. Many studies have reported cases of meningitis caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs, but many other drugs can induce aseptic meningitis. To the best of our knowledge, this is the first case of aseptic meningitis induced by ergot agents.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2015;55:421-423)

Key words: drug-induced meningitis, ergotamine, ergometrine
