

コルヒチンが有効であった再発性無菌性髄膜炎の1例

山本 克哉, 林 露子, 西尾 利之
加藤 里恵, 海老名 恭子, 森本 哲司
高柳 勝, 村田 祐二, 加藤 晴一
大竹 正俊, 中川 洋

はじめに

再発を繰り返す髄膜炎は様々な病態下でおこってくる事が知られているが¹⁾, そのなかで Molaret 髄膜炎 (良性再発性無菌性髄膜炎)²⁾ は原因不明の特異な型の髄膜炎として注目されている。今回我々はこれに類似した再発性無菌性髄膜炎の一小児例を経験したが, 周期熱の一型である家族性地中海熱の治療薬として用いられているコルヒチンが極めて有効であったので報告する。

症 例

患 児: 2歳2カ月, 男児

主 訴: 発熱, 嘔吐

家族歴, 既往歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 1991年1月25日, 発熱と咳嗽が出現したため近医を受診。気管支肺炎と診断され2月2日まで入院治療をうけた。2月28日にも40°Cの高熱が出現。その後も時々微熱, 食思不振, 嘔気, 嘔吐が認められた。3月12日再び39.5°Cの高熱となったため, 翌13日仙台市立病院小児科外来を受診した。この際項部硬直を指摘され, 精査目的で入院となった。

入院時現症: 体温 37.8°C。意識清明。明らかな項部硬直を認めた。胸腹部, 四肢に異常なく, 腰背部の正中線上の皮膚に陥凹等の変化はみられなかった。神経学的にも脳神経障害, 知覚障害, 小脳症状, 運動麻痺, 膀胱直腸障害は認められなかった。

入院時検査所見 (表1): 末梢血白血球数が

31,600/mm³と増加していたが, 核左方移動は認められなかった。軽度の低色素性小球性貧血を認めた。CRPは1.56 mg/dlと上昇しており, 赤沈も76 mm/hrと亢進していた。髄液検査では細胞数75/3 (うち多核球が40%)と増多を示し, またLDHも80 IU/lと上昇していた。蛋白, 糖は正常であった。

入院後経過: 以上の臨床所見と検査成績より髄膜炎と診断し, 抗生物質の投与による治療を開始した。しかし, 約5~6日間の無熱期を挟んで3~4日間の髄膜刺激症状を伴う発熱を約3カ月間にわたって繰り返し, 髄液細胞増多も3分の数十から数百の範囲で変動しながら持続した (図1, 2a)。38°C以上の高熱時には細胞増多も著しく, また多核球優位となる傾向が窺われた。間歇期の一般状

表1. 入院時検査成績

WBC	31,600 /mm ³ (Seg 60, Mo 2, Ly 38%)	髄液所見
RBC	408 × 10 ⁴ /mm ³	細胞数 75/3 (多核球: 単核球 = 4:6)
Hb	11.2 g/dl	蛋白 29 mg/dl
Ht	33.4 %	糖 71 mg/dl
Plt	53.5 × 10 ⁴ /mm ³	Cl 129 mEq/l
血沈	76 mm/hr	neuron specific enolase
CRP	1.56 mg/dl	18 ng/ml
マイコプラズマ抗体	40 倍以下	LDH 80 IU/l
GOT	23 IU/l	isozyme
GPT	5 IU/l	1-41.6
ALP	445 IU/l	2-24.8
LDH	800 IU/l	3-15.6
γ-GTP	11 IU/l	4-17.8%

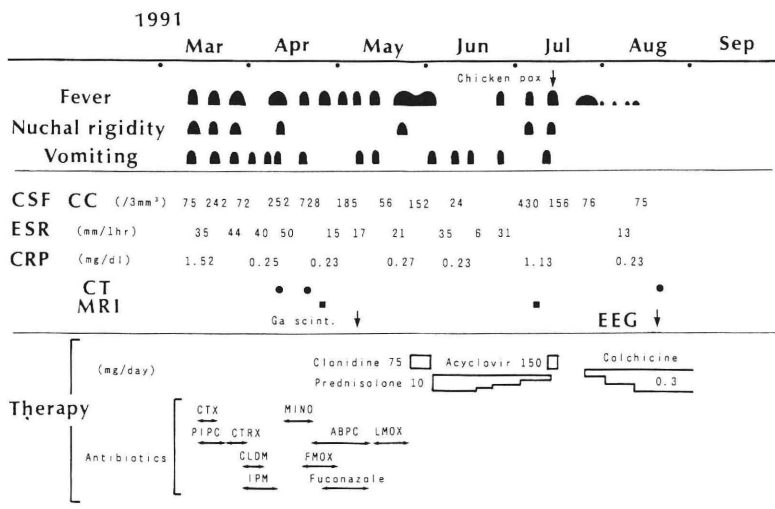


図1. 臨床経過

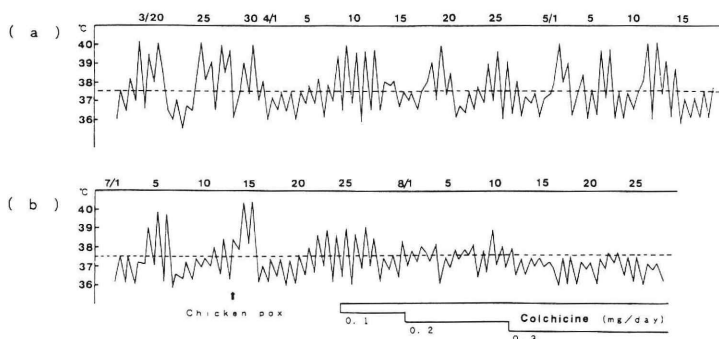


図2. 患児の熱型

- (a) コルヒチン投与前の周期性発熱
(b) コルヒチンによる発熱の抑制

態は良好で、髄膜刺激症状も認められなかった。この間CRPは陰性ないし弱陽性で、繰り返し行なった髄液、血液培養（一般細菌、嫌気性菌、真菌）の結果はすべて陰性であった。

このような経過から反復する特異な型の髄膜炎を疑い、細菌・ウイルス学的、免疫学的検査を行なったが有意の所見は得られなかった。また本児の発熱の周期性、規則性に注目して、いわゆる周期熱 (periodic fever) に類似の病態である可能性も考慮し尿中カテコールアミン、エチオコラノンの測定を行なったが明らかな異常値とは断定できなかった(表2)。頭部CT、頭部・脊髄MRI、脳

波、心エコー、腹部エコーにも異常はみられなかった。髄液鏡検は陰性で、髄液細胞診でも異常な細胞の出現は認められなかった。ガリウム・シンチグラムでも明らかな集積像は検出されなかった。

抗生物質、抗真菌剤はすべて無効と考えられたため、次に文献的に原因不明の再発性髄膜炎や周期熱に有効との報告のある薬剤を順次投与してみた(図1)。その結果クロニジン³⁾は全く無効であった。プレドニゾロン⁴⁾は10 mg (1 mg/kg)/日で開始し一時的に有効であったが、5 mgまで減量したところ再び発熱が出現した。2.5 mg/日でしばらく経過をみていたが水痘に罹患したため中止

表2. 特殊検査成績

Widal 反応; 陰性, Weil-Felix 反応, 陰性, Leptospira 抗体; 陰性, Toxoplasma 抗体; 陰性, Candida 抗体; 陰性, TPHA, RPR; 陰性 ツ反 0×0/11×10, 血清, 髄液ウイルス抗体価; Coxsackie A7, A9, B3, B5, ECHO 4, 6, 9, 30, Mumps, Herpes simplex, Varicella zoster, Measles: ペアで有意の上昇なし 血清 EBV 特異的抗体; VCA IgG 160×, IgM 10×>, EA-DR IgG 10×>, EBNA 160× RA 20.0 IU/ml, 抗核抗体 20× (斑紋状) 抗 DNA 抗体; 陰性 T-cell 83%, B-cell 10%, OKT4 46.8%, OKT8 18.5%, OKT4/8=2.53	血清 IgG 1050, IgA 127, IgM 125 mg/dl 髄液 IgG 5.6, IgA 0.4, IgM 0.8 mg/dl Oligoclonal IgG band; 陰性 ミエリン塩基性蛋白 0.5 ng/ml> 尿中カテコールアミン排泄量 (μg/day) アドレナリン ノルアドレナリン ドーパミン [無熱] 4.1 19.0 140 [有熱] 10.3 58.7 380 有熱期エチオコラノロン排泄量 0.05 mg/day>
--	--

した。またこの際アシクロヴィルを4日間投与した。次いでコルヒチン⁵⁾を0.1 mg/日より開始し0.3 mg/日まで漸増したところ発熱は完全に抑制された(図2b)。

8月28日に退院。外来にてコルヒチンの投与を継続して経過を観察していたが再発は認められず、5ヵ月後の1992年1月にコルヒチンを中止した。その後も1年6ヵ月間再発なく経過している。

考 案

再発性髄膜炎の原因として Hermans ら¹⁾は表3に示すような病態をあげている。本症例の場合、種々の検索の結果から細菌感染、真菌感染、及び中枢神経系腫瘍に伴うものは否定的であった。また原因不明のものうち、サルコイドーシス、ベーチェット病、フォークト・小柳・原田病もそれぞれに特異的な臨床症状を欠くため考え難い。Mollaret 髄膜炎は Mollaret²⁾が1944年にはじめて記載したもので、良性再発性無菌性髄膜炎とも呼ばれている。これまでに数十例が報告されているのみの稀な疾患であるが、小児期発症例はさらに稀である^{1,4,6,~8)}。

Mollaret 髄膜炎の診断基準として Bruyn⁹⁾は以下の5項目を挙げている。

- 1) 髄膜刺激症状、徴候を伴う発熱発作。

- 2) 発作は数日続き、無症状の期間は数週から数ヵ月にわたる。

- 3) 発作期間中 endothelial cell, リンパ球, 白血球を含む混合型の髄液細胞増多が認められる。

- 4) 後遺症を残さずに治癒する。

- 5) 病原微生物は通常検出できない。

のちに Galdi¹⁰⁾は次のような修正、追加を行なった。

- 1) 発熱は必発ではない。

- 2) 約半数の患者に髄膜刺激症状に加えて一過性の神経学的症状、徴候が認められる。

- 3) 無症状の期間は数日から数年と種々である。

- 4) 髄液中のガンマグロブリンが増加することがある。

これらの診断基準に照らしてみると、自験例の臨床像は髄液中の endothelial cell の出現を除いて Mollaret 髄膜炎によく合致する。endothelial cell は形態的に大型の上皮様細胞でその由来や病因との関連は明らかでないが、発熱発作の初期にのみ出現するためしばしば検出が困難といわれている。本症例でも三度髄液細胞診をおこなったが、これを見出すことはできなかった。

一方、これまでに Mollaret 髄膜炎として報告されている症例と比較してみると、本症例の熱型がきわめて規則正しい周期性を示したことが注目

表 3. Conditions Associated With Recurrent Meningitis

Bacterial Infections

1. Gross anatomic defects
 - Traumatic : skull fracture involving paranasal sinuses, cribriform plate or petrous bone ; postoperative, especially after nasal surgery
 - Congenital : myelomeningocele ; midline cranial or spinal dermal sinus, with or without dermoid tumor ; petrous fistula ; neurenteric cysts
2. Parameningeal focus of infection
 - Otic with chronic mastoid osteomyelitis
 - Paranasal sinusitis
 - Brain abscess
 - Cranial epidural abscess
 - Spinal epidural abscess
 - Subdural empyema
3. Idiopathic recurrent bacterial meningitis
4. Defective immune mechanisms
 - Hypimmunoglobulinemia
 - Susceptibility in children after splenectomy
 - Sickle cell anemia
 - Chronic lymphocytic leukemia ; multiple myeloma ; lymphocytic lymphosarcoma
5. Miscellaneous infections
 - Brucellosis
 - Leptospirosis
 - Tuberculosis

Fungal Infections

1. Cryptococcosis
2. Other fungal infections in case of treatment failure include blastomycosis, coccidioidomycosis, and histoplasmosis

Other Infections

1. Cerebral hydatid cyst
2. Viruses

Intracranial and Intraspinial Tumors

1. Cerebral hemangioma (base of third ventricle)
2. Ependymoma
3. Epidermoid cyst
4. Craniopharyngioma

Etiology Not Established

1. Sarcoidosis
 2. Behçet's syndrome
 3. Vogt-Kayanagi syndrome
Harada's syndrome
 4. Mollaret's meningitis
-

された。周期的に発熱を示す疾患としては周期熱 (periodic fever) がよく知られている。周期熱は多発漿膜炎を特徴とする家族性地中海熱と、17-ケトステロイドの一分画であるエチオコラノロンの産生異常に基づくと考えられているエチオコラノロン熱の二つに分類されているが、この他にカテコールアミン代謝異常を伴うものが知られている¹¹⁾。家族性地中海熱についてはコルヒチンの有効性が認められており¹²⁾ 今日治療薬として広く用いられている。またエチオコラノロン熱にはステロイド剤が、またカテコールアミンの代謝異常を伴うものではクロニジン³⁾ やレセルピン¹³⁾ が有効であるとの報告がある。

以上から我々は、本症例を周期熱との関連性が推定される Mollaret 髄膜炎類似の再発性髄膜炎と考え、周期熱に対する治療薬を試みしてみた。その結果コルヒチンが劇的に奏効した。

文献的にも Mollaret 髄膜炎と周期熱の異同についての議論は以前からなされており^{5,6,14~17)}、我々と同様にコルヒチンの投与を試みたとの報告もある。その効果については有効例^{5,6,14~16)} が多いが無効例¹⁷⁾ もあり、その有効性、特に長期経過に及ぼす影響についての評価は定まっていない。

コルヒチンの作用機序は明らかになっていないが、白血球の遊走能の抑制作用や白血球からの chemotactic factor の放出抑制作用が報告されており、これらを通して炎症過程の進展の阻止に働くのではないかとされている¹⁸⁾。

本症例でコルヒチンが著効を示したことは Mollaret 髄膜炎と家族性地中海熱との関連性を示すものとして注目される。またコルヒチンは再発を繰り返す髄膜炎に対して試みしてみる価値のある薬剤であると考えられる。

最近 Mollaret 髄膜炎の病因に関連して興味ある報告がなされている。Yamamoto ら¹⁹⁾ は患者の髄液から polymerase-chain-reaction 法で単純ヘルペス 1 型の DNA 証明するとともに immunoblot 法にて抗体も検出したとし、このウィルスの感染が本症の原因のひとつであると結論している。自験例ではコルヒチン開始直前に単純ヘルペスウィルス感染症の治療薬でもあるアシクロ

ヴィルを水痘に対して投与している。単純ヘルペスウィルスに対する抗体の上昇は認められなかったもののアシクロヴィルも発熱の抑制に与った可能性も考えられ、ひいては単純ヘルペスウィルスの関わりも否定できない。

今後外来にて注意深く経過を追う予定であるが、髄膜炎の再発がみられた際にはさらに詳細なウィルス学的検索を行い、病因の解明に努めたいと考えている。

ま と め

- 1) 原因不明の再発性無菌性髄膜炎の 2 歳男児例を報告した。
- 2) その臨床像は、髄液中の endothelial cell の出現を除き Mollaret 髄膜炎によく合致していた。
- 3) 熱型が極めて規則正しい周期性を示したことが特徴的であった。
- 4) 家族性地中海熱の治療薬であるコルヒチンが著効を示した。
- 5) 再発性無菌性髄膜炎と家族性地中海熱との関連性について文献的考察を加えた。

本論文の要旨は第 35 回日本小児神経学会総会(1993 年 6 月 17 日, 京都市)において発表した。

文 献

- 1) Hermans, P.E. et al.: Mollaret's meningitis and differential diagnosis of recurrent meningitis. Report of case, with review of the literature. *Am. J. Med.* **52**, 128-140, 1972.
- 2) Mollaret, P.: La méningite endothélio-leucocytaire multirécurrenente bénigne: syndrome nouveau ou maladie nouvelle? *Présentation de deux malades.* *Bull. Soc. Med. Hop. Paris.* **60**, 121-122, 1944.
- 3) 伊苺裕二 他: クロニジンが有効であった周期熱の 1 例. *ホルモンと臨床* **37**, 182-185, 1989.
- 4) Coleman, W.S. et al.: Recurrent aseptic meningitis without sequelae. *J. Pediatr.* **87**, 89-91, 1975.
- 5) Gledhill, R.F. et al.: Is Mollaret's meningitis another periodic disorder responsive to col-

- chicine? *Lancet* **2**, 415, 1975.
- 6) Mora, J.S. et al.: Mollaret meningitis: Report of a case with recovery after colchicine. *Ann. Neurol.* **8**, 631-633, 1980.
 - 7) 板倉慶弘 他: Mollaret meningitis の 1 例. *臨牀小児医学* **31**, 209-214, 1983.
 - 8) 光藤伸人 他: 無熱性けいれんがみられた Mollaret 髄膜炎の 1 例. *児臨床* **42**, 176-180, 1989.
 - 9) Bruyn, G.N. et al.: Mollaret's meningitis. Differential diagnosis and diagnostic pitfalls. *Neurology* **12**, 745-753, 1980.
 - 10) Galdi, A.P.: Benign recurrent aseptic meningitis (Mollaret's meningitis): Case report and clinical review. *Arch. Neurol.* **36**, 657-658, 1979.
 - 11) 林 昭 他: カテコールアミン代謝異常を伴う遺伝疾患—特にカテコールアミン過敏性周期熱とアミロイドポリニューロパチーをモデルとして—。蛋白質・核酸・酵素 **26**, 1789-1797, 1981.
 - 12) Dinarello, C.A. et al.: Colchicine therapy for familial Mediterranean fever: A double-blind trial. *N. Engl. J. Med.* **291**, 934-937, 1974.
 - 13) Hayashi, A. et al.: Periodic fever suppressed by reserpine. *Lancet* **1**, 592, 1976.
 - 14) George, R.B. et al.: Periodic meningitis: An unusual manifestation of periodic disease. *Ann. Intern. Med.* **144**, 2265-2266, 1984.
 - 15) Vilaseca, J. et al.: Periodic meningitis and familial Mediterranean fever. *Arch. Intern. Med.* **142**, 378-379, 1982.
 - 16) Mascia, R.A. et al.: Mollaret's meningitis: An unusual disease with a characteristic presentation. *Am. J. Med. Sci.* **287**, 52-53, 1984.
 - 17) Stamm, A.M. et al.: Failure of colchicine in the treatment of Mollaret's meningitis. *Arch. Intern. Med.* **144**, 2265-2266, 1984.
 - 18) Dinarello, C.A. et al.: Effect of prophylactic colchicine therapy on leukocyte function in patients with familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum.* **19**, 618-622, 1976.
 - 19) Yamamoto, L.J. et al.: Herpes simplex virus type 1 DNA in cerebrospinal fluid of a patient with Mollaret's meningitis. *N. Engl. J. Med.* **325**, 1082-1085, 1991.