

## Tip of the tongue

**HIV、高血圧、高脂血症の既往のある 65 歳女性がピンク色の喀痰を伴う咳嗽が 1 週間続くことを訴え救急部を受診した。彼女は軽度の呼吸困難も自覚していた。発熱、悪寒、盗汗、鼻漏、鼻閉は認めなかった。**

この患者は急性の咳嗽を認めていた。最も頻度の高い原因としてはウイルス性の感染症がある。診断的アプローチは上気道感染症と下気道感染症（急性気管支炎、肺炎を含む）に分けられる。鼻漏、鼻閉が無く上気道の感染症は否定的である。ピンク色の喀痰は咯血を示唆する。一般的な原因としては感染症、癌、気管支拡張症がある。急性の咳嗽がある患者には、病歴と身体診察が鑑別疾患を狭め、画像検査の必要性を決定する。この症例では、咯血の病歴があり画像検査が行われた。

この患者は早口で不明瞭な言葉の障害が見られた。彼女は受診日より 4 日前より構音障害に気付いていた。言葉の理解は良好であったが正しく発音することができなかった。と同時に彼女は嚥下困難にも気が付いていた。また、頭痛と歩行の不均衡がほとんど同時に起こることがあった。しかし彼女は倒れたり弱ったりはしていなかったという。視野障害や複視はなく、項部硬直や頸部痛、聴力の変化、嚥下痛は認めなかった。

患者が話しにくさを訴えるとき、失語症と構音障害の区別をつけなければならない。患者は構音障害を説明するとき、中咽頭の嚥下障害も伴う。構音障害は一般的な用語であり、母音の発音、子音（唇、舌および喉）の発音や、長文のスピーチ（段落の暗唱）を評価する精査によりもっと細分化されるべきだ。それらが明らかになる事は障害部位を特定するのに役立つ。HIV 陽性患者は神経系の様々な部位で障害されるリスクを持つ。構音障害と呼吸器症状の両方を考慮すると梅毒や、結核、クリプトコッカス、ヘルペス、ノカルジアなどの感染症の疾患が鑑別に挙がってくる。注意深く呼吸器系や神経系の検査を行う必要がある。

この患者は HIV 感染症の診断を 17 年前に受けていた。CD4+T リンパ球は 3 年前に最低値となり、**21cells/mm<sup>3</sup>** となった。彼女は抗レトロウイルス治療をしっかりと受けなかった。彼女の直近の CD4+ の数は 15 か月前で **198cells/mm<sup>3</sup>** であった。日和見感染症の既往はなかったが、8 年以上前に右上葉の肺炎の治療を受けた。肺結核への曝露歴はなく、PPD スキンテストは HIV と診断された時陰性であった。しかしその時トキソプラズマとサイトメガロウイルスの血清学的検査は陽性であった。患者は厳正にエムトリシタピン、テノホビル、リトナビル、救援アタザナビル、予防的トリメトプリム（サルファトキサゾール）などの薬剤の管理がされていた。その他の内服薬には高血圧に対しリシノプリル、高脂血症に対しプラバスタチンを内服していた。彼女は喫煙者であり、年に 25 パックの喫煙をしていた。不正薬物の使用や飲酒はしていないという。ノースカロライナ州出身で、25 年前にマサチューセッツに引っ越した。臨床的に重要な旅行歴はない。父が卒中の家族歴がある。

HIV 感染症患者の一般的な取り扱いには患者の CD4+細胞数の数を反映した免疫抑制の程度、複雑化した

スペクトラムによりリスク分類される。この患者は AIDS の基準を満たし、彼女の CD4+は 200cells/mm<sup>3</sup>未満であった。CD4+細胞数は再評価されるべきであるが、以前の結果より彼女は日和見肺炎や神経性の病原体のリスクがあることが分かる。予防的トリメトプリル（サルファトキサゾール）を施行している患者にニューモシスチス肺炎が発症することは珍しい。ヒストプラズマ症は肺結核が鑑別に挙がるすべての患者に対し考慮すべきであるが、ヒストプラズマの好発地域への曝露歴がなく考えづらい。癌の可能性はあり、彼女の年齢や喫煙歴からは初発の肺癌が考えられる。肺内などその他の癌はカポジ肉腫や非ホジキンリンパ腫など AIDS を定義する新生物を含む。構音障害、年齢、喫煙歴、高血圧、高脂血症、卒中の家族歴を考えると卒中が思い浮かぶが、急性卒中を予防する治療を施行していた。

### 【身体診察】

体温 37.3℃、脈拍 68/min、血圧 134/78mmHg、呼吸数 18/min、SpO<sub>2</sub>100%（room air）。

活気良好。驚口瘡なし。右下肺野で呼吸音の減弱を認めた。両側で打診上濁音を認め、振盪音は増強していた。心音は整で、雑音は聴取しなかった。頸静脈怒張は認めない。腹部は軟で、四肢に浮腫は認めない。脳神経系の診察では、舌の左偏位を認めたが、線維促成収縮や萎縮は認めなかった。眼球運動異常やその他の脳神経異常所見は認められなかった。発語困難があり、話すのが遅くなったり言葉での表現力が低くなったりした。麻痺症状や知覚障害や失認は認めない。歩行はつま先歩きで不安定であった。

バイタルは正常であり、全身の所見上も重症な感染症を示唆しない。肺所見は右下肺野の病変を思い起こさせる。胸部レントゲンを示す。神経系の所見から彼女は舌運動障害を持つことが分かる。障害部位はどこか？舌背正中の舌下神経核は両側性の障害となるため、舌偏位があることや顔面・四肢の麻痺が無いことは下位運動ニューロンの障害を示唆する。萎縮や線維束性収縮は下位運動ニューロンの障害を予測させるが、彼女は症状が最近出てきたことを考慮するとそれらはまだ症状完成に至っていないことも考えられる。臨床的に重要となる構音障害は片側性の舌下神経麻痺では見られない。それゆえ付加的な神経障害が存在するはずである。核上の障害は不確実な子音の発音と耳障りで不自然な声が特徴的な痙攣性の麻痺を生じる。下位運動ニューロンの障害は不確かな子音の発音と氣息音のまじる鼻声の特徴的だ。歩行障害は小脳障害、語彙力の低下を伴う会話の流暢性の欠如は小脳性の構音障害の特徴に矛盾しない。頭部 MRI が施行されるべきだ。

血清 Na 値は 139mmol/l、K は 3.5mmol/l、重炭酸は 22mmol/l、BUN は 15mg/dl、Cr は 0.8mg/dl、それ以外は正常値であった。乳酸脱水素酵素は 158U/l(正常値は 135~225)であった。Hct は 36.9%、PLT は立方ミリメートルあたり 279000、WBC は 6470 で好中球 59%、リンパ球 31%、単球 8%、好酸球 2%であった。CD4 陽性の細胞が立方ミリメートルあたり 265 見られた。

胸写では、右下肺に air broncho gram が見られた。頭部 CT では異常見られなかった。頭部 MRI では、急性梗塞を示唆する所見なく、患者は閉所恐怖症であったためこれ以上の検査はできなかった。

巨大な異常陰影からは、分葉の崩壊を伴った気管支閉塞が考えられた。胸部 CT は解剖学的特徴を描出するからだ。胸部 X 線からは、肺炎球菌やインフルエンザ菌、結核菌やレジオネラ肺炎などが原因菌としてあげられる。HIV 感染と呼吸器感染症を持つすべての患者では、乳酸デヒドロゲナーゼの測定は、P. jirovecii の感染に対して感度は高いが特異度の低いマーカーとなる。結核菌の可能性は考えられる。なぜなら、結核菌の感染は CD4 陽性になりうるからだ。結核菌に対するキノロン系の不適切な利用は、耐性菌の出現を容易にし、喀痰培養の感度を減少させることによって、診断を遅らせる可能性がある。この患者では、結核菌への暴露がないことや PPD 試験が陰性であることから結核菌の感染の可能性は低いと思われる。喀痰検査や血培を取ることや、レジオネラ及び肺炎球菌の尿中抗原を測ることによって病原体の推測を行うことは免疫抑制中の患者において重要である。画像検査によって神経学的異常が説明できないときは、中枢神経の感染や腫瘍を除外するために髄液検査を行うことが重要である。

この患者はレボフロキサシンによる治療を受けるようになった。腰椎穿刺を施行され、脳脊髄液は透明であった。チューブ 1 では、立方ミリメートルあたり 409 個の赤血球および立方ミリメートル当たり 10 個の白血球が含まれていた。チューブ 4 では、立方ミリメートルあたり 244 個の赤血球および立方ミリメートルあたり 9 個の白血球を含んでおり、87%のリンパ球、6%の単球、0%の好中球、および 7%の異型細胞が観察された。糖は 58mg/dl、タンパク質は 94mg/dl

であった。PCRにて、JCウイルス陰性、VDRL試験陰性、EBウイルスは陽性であった。グラム染色は陰性であった。

CSFはタンパクの増加とリンパ球増加を示している。この組合せは、感染症、癌、または脱髄性疾患を有する患者に見られるものである。赤血球の存在は診断において有用な所見ではない。グラム染色の結果は細菌感染の診断の手助けにはなりにくい。癌の髄膜転移や、腫瘍随伴小脳変性症は患者の構音障害を説明することができ、CSF中のタンパク上昇及びリンパ球の上昇の両方として現れる。胸部画像の変化は原発性肺癌を示唆する。立方ミリメートルあたり50未満のCD4陽性の細胞数および脳の腫瘍性病変を有する患者では、CSF中のEBVの存在は、中枢神経系原発のリンパ腫を示唆している。脳のMRIは軟髄膜の高信号を見るために行われるべきである。

胸部のCTは肺の右下葉内の癒合を示した(Fig2A)。FDG-PETでは右下肺に集積を認めた。(Fig2B)。造影MRIでは、前頭葉から脳幹に沿って複数の病変が見られた。(Fig2C) CSFの細胞学的分析により、AE1/AE3サイトケラチンについての免疫反応性と甲状腺転写因子1(TTF-1)で腫瘍細胞の存在が明らかとなった。

AE1/AE3は、ケラチン発現のマーカーであり、腫瘍細胞が上皮由来のものであることを示している。TTF-1は、肺や甲状腺に由来する腫瘍細胞中に存在する。これらの所見は、原発性肺癌由来の軟髄膜腫瘍と一致している。軟髄膜腫瘍の治療は全脳照射であり、全身及び髄腔内化学療法も行われる。彼女の予後は数ヶ月であり、予後不良である。

この患者は、全脳照射を受け、構音障害と嚥下困難は緩和された。しかし、2週間の放射線治療後、呼吸の悪化を主訴に病院を訪れた。その後、ホスピスケアを選択し、60日後に死亡した。

Figure 2

肺野条件の CT (panel A) では右下葉に腫瘤様の浸潤影が見られる。FDG-PET (panel B) で同箇所に取り込みの増加を認め、肺の悪性腫瘍を示唆する。また入院後の造影 MRI では小脳回と中脳に高信号を認め髄膜転移の存在を示唆している。

本症例は、抗レトロウイルス療法の出現によって HIV 患者の合併症が変遷し、HIV は感染症および悪性腫瘍のリスク因子であると考えられるべきだという事への素晴らしい実例となった。HIV 陽性患者における喫煙者の割合を補正して考えた上でも、HIV は独立して肺癌のリスク因子である。HIV 陽性の患者は、陰性化した患者に比べて肺癌の初発年齢が若い。

舌下神経麻痺については明らかな臨床症状をきたさない場合がある。構音障害や嚥下障害は片側性の麻痺であればまれである。舌下神経麻痺が単独で起こる場合の原因は悪性腫瘍であり、その中でも転移性腫瘍が多い。両側の舌の下部運動ニューロンの病変があると著明な構音障害、嚥下障害に加えて舌萎縮、筋力低下および舌の振戦をきたす。本患者では加えて中枢神経病変（嚥下試験で証明されたものの身体診察ではわからなかった）や大脳の障害（歩行障害がある）が構音障害にも影響しているものと思われる。

髄膜癌腫症は固形癌がくも膜下腔への交通を確保した時に起こりうる。全固形癌の 5% に起こりうる病態であり、割合は増加傾向にある。これは治療の向上（全身の腫瘍は治療できるが BBB のためくも膜下腔に到達できない）とともに診断法も進歩しているためである。髄膜癌腫症の主要な原因となる固形癌は乳癌、肺癌、消化管癌、悪性黒色腫である。

髄膜癌腫症は症状が非特異的であり、診断法もあまり感度が高くないために診断においては検査前確率を高めることが必要である。兆候や症状は脳、中枢神経、脊髄などそれぞれの病変部位に基づく。大脳病変がある場合、頭痛、痙攣、精神症状、失調をきたす。また脳脊髄液の還流障害のために脳圧亢進が起こり嘔気嘔吐をきたし得る。脳神経障害はくも膜下腔内の神経に浸潤した場合に起こる。II～XII 脳神経の症状も起こりうる。動眼、外転、三叉、顔面、内耳は最も影響を受けやすい。脊髄浸潤は軽微な感覚障害・運動障害から馬尾症候群まで引き起こし得る。

本患者においては髄膜癌腫症の診断要因として多発の局所的な神経障害が挙げられる。これはくも膜下腔にある腫瘍が様々なレベルの神経障害を引き起こしているためである。障液圧の上昇や髄液中リンパ球の増加、蛋白の増加、糖の低下が CSF 検査における典型的な所見である。白血球分画は一回目の検査では 30-50% が陰性であるため、疑いが高い時には 2 回目の穿刺を行うべきである。3 回以上の検査を要する確率は 8% である。感度を最大にするため、10ml 以上の検体を採取し、48 時間以内に検査すべきである。画像検査としてはガドリニウム造影 MRI が有用で、感度は 70-94% である。二つ以上の検査を併用することで感度を高めることができる。髄膜病変を疑う場合には双方の検査を並行して進めるべきである。

髄膜転移のある固形癌の生存期間の中央値は2か月で、90%の患者が1年以内に死亡する。症状を引き起こしていると思われる部位への緩和的放射線療法が行われることもある。化学療法はPSが良好な患者への追加の治療として行われる。チオテパ、MTX、シタラビンの髄注や、BBBをまたぐ場合には全身投与が行われる。髄注についてのRCTでは、どの抗がん剤も生存期間を延長しないとされている。乳がんの髄内転移の患者に対するRCTでは通常の化学療法にMTX髄注を追加した場合でも化学療法単独と比べ生存期間は延長せず、神経毒性が高まるという結果を示した。放射線療法と免疫療法の併用は、RCTではないものの2か月の生存期間の延長が得られたという報告がある。入院時には、本患者の症状を説明できるものとして感染、特に病歴からHIV関連が疑わしい、が疑われていた。しかし本症例は喫煙習慣のあるHIV患者においては肺癌を含む腫瘍性疾患について考える必要さあることを示した。さらに、本症例は患者の話す内容だけでなく話し方にも着目する必要があることを示した。