

## 総 説

## AIDS と ミ コ バ ク テ リ ア 感 染

戸井田 一 郎

財団法人結核予防会結核研究所

受付 平成元年2月15日

## AIDS AND MYCOBACTERIAL INFECTION

Ichiro TOIDA \*

(Received for publication February 15, 1989)

Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) was first noticed in 1981 by Centers for Disease Control (CDC). Since then, the number of patients has continued to increase and reached 151,790 by the end of April 1989. AIDS is caused by the infection of Human Immunodeficiency Virus (HIV), which infects CD4+ cells including helper-inducer T-cells. The infection with HIV thus induces severe impairment of the immune mechanism, especially of cellular immunity, of the infected host, and, as a result, various types of opportunistic infections and special types of tumors could occur. Infections with mycobacteria may, of course, complicate to the AIDS patients as one of such infections.

In this articles I tried to summarize the literatures on mycobacterial infections in AIDS patients and on the influences of AIDS on the tuberculosis programme. Such knowledge, will be indispensable for the specialists in tuberculosis and pulmonary diseases in near future.

**Key words :** AIDS, Mycobacteria, Mycobacterioses, Tuberculosis, Tuberculosis programme

**キーワード :** エイズ, ミコバクテリア, ミコバクテリア症, 結核症, 結核対策

## I. はじめに

1981年夏, アメリカ合衆国 Centers for Disease Control (CDC) は, アメリカ大都市居住の同性間性行為常習男性(ホモ)の間で *Pneumocystis carinii* 肺炎(PCP)および Kaposi 肉腫(KS)が異常に高い頻度で発生していることに警告を発した<sup>1)2)</sup>。これが後天性免疫不全症候群(AIDS)問題の発端であったが, その後患者数は増加の一途をたどり, 1989年4月末には世界149カ国から151,790例がWHOに報告されてお

り, 実際にはおそらく30万~35万人にも達していると推定されている。1983年には, Pasteur 研究所の Montanier ら, アメリカ合衆国国立がん研究所の Gallo らによって AIDS 病因であるレトロウイルスが発見・分離され, ヒト免疫不全ウイルス(Human Immunodeficiency Virus: HIV)と命名された。HIV は, ヘルパー・インデューサー T 細胞を始めとする CD4+ の細胞に感染し, これら細胞を傷害するので, HIV 感染の進行とともに細胞性免疫を中心として免疫機構全般に深刻な破綻が生じ, PCP を始めとする種々の日和見感

\* From the Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association, 3-1-24, Matsuyama, Kiyose-shi, Tokyo 204 Japan.

染やKSのような特殊な腫瘍が合併してくる。AIDS発見のきっかけとなり注目を集めたPCPやKSは、HIVの感染に伴う免疫機構の破綻を土台にして二次的に随伴してくる現象であり、どのような型の日和見感染が合併してくるかは、それぞれの患者の生活歴、既往歴、社会的衛生的環境によって規定される、いわば偶発的な出来事であるといえる。ミコバクテリアの感染も、このような随伴的な感染の一つとしてAIDSに合併して起こってくる。

日本では今のところAIDS症例は103例と少なく、また、その大半は血友病にたいする血液凝固剤治療中に感染・発病したものであって、一般医療機関がAIDS患者を診療する機会は比較的少なかった。しかし、日本でも今後AIDSの増加は避けがたく、しかもPCP、肺結核症、非定型抗酸菌症、肺真菌症などによる呼吸器症状を主訴として胸部疾患専門医療機関を受診してくる機会が増えると予想される。

このような理由から、AIDSにおけるミコバクテリア感染に関する文献の総説を試みたので、会員諸先生の参考に供したい。

## II. AIDSにおけるミコバクテリア感染・概観

### 1) 歴 史

AIDSにおけるミコバクテリア感染は、AIDS問題のごく早い時期から気付かれていた。AIDS発端症例群のうち、ニューヨーク市・ホモ男性のPCP症例11例では1例(症例2)がdisseminated型の*Mycobacterium avium-intracellulare* (MAI)を合併しており<sup>3)</sup>、ロスアンゼルス・ホモ男性のPCP症例4例は、他の1例とともに剖検も含めて詳細に再検討され、全例にdisseminated型のMAI感染が認められている<sup>4)5)</sup>。*M. tuberculosis*による結核症の合併も早くから報告されており、例えば、フランス人のAIDS第1号は結核症を合併している。また、CDCによる1981年6月から同11月までのAIDS159例のまとめでは、Disseminated型の*M. tuberculosis*感染が2例、disseminated型の非定型抗酸菌感染が5例あった<sup>6)</sup>。結核症の合併に関して特に注目をひいたのはPitchenikらによるハイチ系の人々のAIDSの最初の報告<sup>7)8)</sup>で、20例のAIDSのうち10例に結核症(うち8例はdisseminated型)の合併があり、ほかに*M. kansasii*症1例があった。歴史的展望の詳細は、文献9)を参照されたい。

### 2) ミコバクテリア感染合併の時期と感染様式

ミコバクテリア感染でも、*M. tuberculosis*による結核症とMAIなどによるいわゆる非定型抗酸菌症とは、発症の時期に明らかな違いがある。非定型抗酸菌症の場合は、他の種々の日和見感染と同様にHIV感染がある程度進行して細胞性免疫が減弱したのちに、すなわち

AIDSの比較的後期に発症してくる<sup>9)10)</sup>のに対して、結核症はAIDSの診断に先行し、あるいはAIDSの診断後のごく早い時期に発症してくるのが普通である。例えば、Pitchenikら<sup>11)</sup>のハイチ系のAIDS28例では、結核症が先行22例、同月6例；Sunderamら<sup>12)</sup>のニュージャージー州のAIDS29例ではそれぞれ14例、13例などと報告されている。

発症の時期と関連して、*M. tuberculosis*の感染が細胞性免疫の変調を導きAIDSの素因を準備するのではないかという仮説が提唱されたこともある。しかし、AIDSの本態がHIV感染に基づく細胞性免疫の破綻であることが明らかにされた現在では、AIDSに合併した結核症の発病の機構として、HIV感染以前にすでに*M. tuberculosis*の感染を受けていたが発病にはいたらなかった人で、HIV感染による細胞性免疫の破綻に伴って、それまでdormantの状態にあった*M. tuberculosis*が活発な増殖を開始し、臨床的な結核症として発病したのであると考えられている<sup>13)</sup>。中枢神経系のtoxoplasma感染症も同様の機構でAIDSの初期に発病する。

### 3) ミコバクテリア感染合併の頻度

AIDSに伴うミコバクテリア感染の絶対的な頻度を議論することには、それほど意味はない。AIDS患者の生活歴・既往症・社会的衛生的環境、ミコバクテリアの検出方法、AIDSの診断基準の3要因によって大きく影響されるからである。(個々の論文ごとのAIDS例数とミコバクテリア感染合併例数については、文献9)を参照されたい。)

患者の生活歴・環境などの影響に関しては、あらためていうまでもなく、結核感染率の高い地域や社会的階層では結核症の合併率は高くなる。前述したハイチ系の人や、完全な資料は少ないが中央アフリカ諸国<sup>14)</sup>などでは、高い結核感染率を反映してAIDSへの結核症の合併率は高い。アメリカ合衆国ではAIDS患者の4.6%、アフリカでは17.4%が結核症を合併しているとの報告もある<sup>15)</sup>。この点と関連して興味深いのは、同一地域のAIDS患者でも、AIDSの危険因子別または人種別にみたととき結核症の合併率に著しい違いがみられることである。一般に、静注薬物常用者(IVD)のAIDSではホモのAIDSよりも、Hispanic白人や黒人のAIDSは非Hispanic白人のAIDSよりも結核症の合併率が高い。例えば、Sunderamら<sup>12)</sup>は結核症合併率はハイチ系で4/8、IVDで24/102、ホモで0/22；Guarnerら<sup>16)</sup>は結核症合併AIDS24例のうち7例が白人、1例がハイチ系、16例が黒人；Duncansonら<sup>17)</sup>は合併例14のうち7例がIVD、6例がIVD兼ホモ、1例がホモ；8例がHispanic、4例が黒人、2例が白人；Handwerkerら<sup>18)</sup>は全AIDSのうちのIVDは33%なのに

結核症合併 AIDS では IVD が 63% : Chaissonら<sup>19)</sup> は結核症合併無し AIDS では白人 : 黒人 : Hispanic の比が 88 : 5 : 6 であるのに対して、合併あり AIDS では 69 : 17 : 14 と報告している。社会階層や経済的条件の差に基づく結核感染率の違いを反映したものとしよう。

非定型抗酸菌症の場合は、同一地域でのこのような危険因子別・人種別の違いは明らかでない。特定の菌種による非定型抗酸菌症の合併率は、その菌種による感染率の高い地域で高くなると考えられるが、Prignotら<sup>15)</sup> はアメリカ合衆国における HIV 感染を伴わない非定型抗酸菌症のうち *M. kansasii* 症の占める割合は 50% 以上なのに、AIDS に合併した非定型抗酸菌症では 90% が MAI 症であると報告しており、文献 9) の付表からも見られるように、AIDS に合併する非定型抗酸菌症の圧倒的 majority が MAI 感染症であって *M. kansasii* 症は不釣合に少ない。この理由について考察した文献は見当たらない。

検査の方法と精度の影響については、後の診断の項でも述べるように、どのような材料と方法でどの程度精力的に検査が行われたかによってミコバクテリアの検出率は極端に違ってくる。例えば、先にあげたロスアンゼルス・ホモ男性・PCP 症例<sup>4)5)</sup> の場合、生前のかくたん検査で MAI が検出されたのは 2 例であったが、剖検材料の培養によって全例で MAI が検出されている。CDC の Dr. Kubica は著者との私的な会話のなかで“その気になって検査すれば AIDS の全例で非定型抗酸菌症がみつかるだろう”と言っていた。

AIDS 診断基準に関しては、AIDS に関する知識の進歩につれて今までに数回 CDC の AIDS サーベイランス基準の改訂があり、最初の基準<sup>20)</sup> では KS と 11 種類の致命的な日和見感染（それぞれ一定の保留条件付き）が AIDS の指標疾患とされており、その一つに“*Atypical mycobacteriosis, causing disseminated infection*”があげられていたが、1987 年の改訂基準<sup>21)</sup> では抗 HIV 抗体陽性を前提に、確定診断された 12 種類および暫定的に診断された 7 種類の疾患が AIDS の指標疾患とされ、前者には *M. tuberculosis* 以外のミコバクテリアによるすべての disseminated 型のミコバクテリア症および肺病変の有無にかかわらず肺以外の少なくとも一部位に病変のある *M. tuberculosis* による結核症・後者には培養による菌種同定が行われていない disseminated 型のミコバクテリア症がはいっている。この改訂によって AIDS の幅が広げられ（全 AIDS 患者数は 20~40% 増加するとされている）、抗 HIV 抗体が陽性の肺外結核症の患者は他の合併症がなくても AIDS として取扱われることとなった。こうして、1987 年基準改訂の前後では AIDS におけるミコバクテリア感染合併の意味はかなり違ったものとなり、ミコバクテリア感染

合併率も大きく影響される。例えば、Rutherfordら<sup>22)</sup> によると、1987 年 9 月から 12 月のサンフランシスコにおける新基準採用による全 AIDS の増加分は 53 例、そのうち肺外結核症のみのもの 5 例、disseminated 型のミコバクテリア感染 1 例とされている。

### III. AIDS に合併したミコバクテリア感染の臨床

#### 1) 病 像

AIDS に合併した結核症では、いくつかの点で特異な病像がみられる。肺病変についてみれば、結核症の特徴である病変の apico-dorsal の占位は必ずしも認められず、空洞の形成もまれである。最もきわだった特徴は、肺病変に伴って、あるいは肺病変なしに、肺外結核症が高い頻度でみられることである。2 臓器以上に病変を示すいわゆる disseminated 型の頻度も非常に高い。肺外結核症/全結核症の比率として 12/24, 21/29, 12/15, 70%, 57%, 60%<sup>11)12)16)17)19)23)</sup> などの数字が、disseminated 型の比率として 8/10, 7/13, 16/29, 12/15<sup>8)12)16)24)</sup> などの数字が報告されている。肺以外の病変の部位としてはリンパ節、消化器、骨、腎などのほか、通常結核症ではあまりみられない脳の結核性膿瘍、肝膿瘍、前立腺膿瘍、心臓病変、すい臓病変などの報告もみられる。粟粒結核症の報告も多く、血液や骨髄の培養で結核菌が陽性になる頻度も非常に高い<sup>25)26)</sup>。

非定型抗酸菌症についても同様のことがいえる。AIDS との関連なしに disseminated 型の非定型抗酸菌症がおこることは比較的まれであるのに対して、AIDS に合併した場合にはむしろ disseminated 型のほうが普通である。菌血症も頻繁にみられ<sup>27)~29)</sup>、骨髄培養菌陽性も珍しくない<sup>30)</sup>。MAI による消化器感染では、しばしば Whipple 病と類似した臨床所見を示すが、Krohn 病との鑑別も問題にされている。

非定型抗酸菌症の起因菌種としては、前述したように圧倒的に MAI が多く、*M. kansasii* 感染例は、AIDS 非合併の非定型抗酸菌症の場合と比較すると不釣合に少ない。その他の菌種としては、*M. gordonae*, *M. xenopi*, *M. fortuitum*, *M. simiae*, *M. haemophilum*, *M. scrofulaceum*, *M. szulgai*, *M. chelonae* などの報告がある<sup>9)</sup>。

AIDS 患者から分離された MAI では、serotype 4 が圧倒的に多い。Kiehnら<sup>29)</sup> は 23 株のうち 18 株が 4 型、3 株が 8 型、2 株が 1 型 : McNeilら<sup>31)</sup> は 181 株のうち 90 株が *M. avium* 4 型、16 株が *M. avium* 7 型、12 株が *M. avium* 1 型で、*M. intracellulare* に属する血清型は 6 株のみ : Kiehnら<sup>32)</sup> は DNA probe による同定を 56 株について行い、41 株が *avium* probe とのみ、4 株が *intracellulare* probe とのみ、7 株が両方の

probe と反応し、4株はどちらとも反応しなかった、としている。

2) 診断

AIDS に合併したミコバクテリア感染の診断も、原理的には通常のみコバクテリア感染の診断と同じであるが、AIDS に合併した場合には、HIV 感染そのものおよび AIDS に随伴した種々の腫瘍や日和見感染による症状や所見が重なってくること、および細胞性免疫の低下によってミコバクテリアの感染像がさまざまに修飾されることのために、実際的には種々の難しさがつけ加わる。

a) 一般症状

ミコバクテリア感染のさいの一般症状はもともと非特異的であるうえに、AIDS に合併した場合には PCP を始めとする種々の呼吸器日和見感染によって咳・発熱・たん・血たん・呼吸困難などが起こるので、ミコバクテリア感染の診断には役立つ。消化管のみコバクテリア感染では下痢が主な症状であるが、他の日和見感染でも下痢を主症状とするものが多い。リンパ節腫脹は HIV 感染そのものにしばしば随伴し、ミコバクテリア感染を診断する根拠にはならない。

b) ツベルクリン反応

PPD 皮膚反応のみでなく各種の既往抗原を用いた皮膚反応の陰性化は、ある程度進行した AIDS の特徴の一つであって、ツベルクリン反応の陰性はミコバクテリア感染を否定する根拠にはならない。逆に、AIDS 高危険群または抗 HIV 抗体陽性者でツベルクリン反応がはっきりした陽性を示す場合には、ミコバクテリア感染を強く疑うべきである<sup>8)10)11)19)</sup>。

c) 抗体測定

HIV 感染では、T 細胞の傷害が主体で B 細胞は直接

的な傷害を受けず、AIDS 患者は通常高 globulin 血症を示し、サイトメガロウイルスや B 型肝炎ウイルスなどに対する抗体価も上昇している例が多い。抗ミコバクテリア抗体を測定した報告はあまり多くないが、Winter<sup>33)</sup>、Wayne<sup>34)</sup> は、AIDS+MAI 例では MAI に対する抗体が上昇していなかったとしている。抗体産生が T 細胞依存性かどうか、AIDS によるヘルパー T 細胞機能低下のどのような段階で MAI 感染が起こったかによって抗体産生に対する影響は違ってくると考えられ、抗体測定が AIDS に合併したミコバクテリア感染の診断に有用かどうか、さらに詳細な検討が必要であろう。

d) 胸部 X 線像

胸部 X 線像も他の肺感染症の共存によって解析困難になる(表 1)のに加えて、AIDS に合併した結核症の場合、先に述べた非定型的な病像を反映してしばしば非定型的な画像を示す。表 2 から分かるように、AIDS に合併した結核症の場合は、通常結核症の特徴とされている apico-dorsal の占位はあまり認められず、空洞形成も比較的まれである。ましてや、そもそも特徴に乏しい非定型抗酸菌症を胸部 X 線画像によって他の肺感染症から鑑別することは実際上不可能である。AIDS に伴う種々の肺感染症の X 線画像の比較を表 1 に示した<sup>17)35)~40)</sup>。

e) 組織学的所見

AIDS に合併したミコバクテリア感染では、ヘルパー・インデューサー T 細胞の傷害のために、通常のみコバクテリア感染を組織学的に特徴づけている類上皮細胞性肉芽腫の形成は非常に貧弱であるか全く認められない。ちょうど、ヌードマウスに BCG 感染をしたときの所見と類似していて、豊富な菌の存在にもかかわらず組織反

表 1 AIDS に合併する肺感染症の X 線画像の比較

		PCP	PCP + CMV	<i>M. tub.</i>	<i>C. neoform.</i>	MAI
Parenchymal lung disease						
Diffuse :	Interstitial	30	6	2	4	0
	Air space	3	1	0	1	0
	Interstitial nodular	0	0	2	2	0
Focal interstitial :	Bilateral upper lobes	5	1	0	0	1
	Bilateral lower lobes	13	2	0	0	1
	Two or three lobes	2	1	1	0	0
	One lobe	2	1	1	0	1
Alveolar :	One lobe	0	0	3	0	0
Normal lungs		4	0	3	3	1
Intrathoracic adenopathy		2	0	9	8	0
Pleural effusion		1	0	1	0	0
Cavitation		1	0	0	1	0

Suster, B. et al. : Radiology 161: 87, 1986 より引用 (文献39)

表2 AIDS合併有無別肺結核症のX線画像の比較

	AIDS (+) n = 17	AIDS (-) n = 30
Hilar and/or mediastinal adenopathy	10 (59%)	1 (3%)
Localized pulmonary infiltrate lower-middle field	5 (29%)	1 (3%)
upper field	3 (18%)	29 (97%)
Diffuse interstitial miliary infiltrates	1 (6%)	0
Diffuse interstitial linear infiltrates	2 (12%)	0
Pulmonary cavity	0	20 (67%)
No pulmonary infiltrates	6 (35%)	0
Normal chest radiograph	2 (12%)	0
Pleural effusion	2 (12%)	2 (7%)

Pitchenik, A. E. et al.: Am Rev Resp Dis 131: 393, 1985より引用(文献36)

応は乏しい。したがって、典型的な肉芽腫の不在をミコバクテリアの感染を否定する証拠にすることはできない<sup>5)10)41)~43)</sup>。

f) ミコバクテリアの証明

AIDS合併の有無にかかわらず、ミコバクテリア感染はミコバクテリアの検出によってのみ直接的に証明されるのであって、ミコバクテリアが検出されないかぎりミコバクテリア感染は直接的に証明されたことにならない。しかし、AIDSと合併していない通常のミコバクテリア感染症の場合はX線像・ツベルクリン反応・抗体測定・組織学的所見などのそれぞれは間接証拠ではあるが有力な証拠があり、それらの総合的な判断によってかなりの確実性をもってミコバクテリア感染症の診断を下すことができる。

これに反しAIDSと合併した場合は、上述したようにこれらの間接証拠はいずれも著しく無力化されており、

これらを総合しても診断上それほど役に立たず、種々の検査材料からのミコバクテリアの検出に全面的に頼らざるをえない。また、AIDSと合併していないミコバクテリア感染症の圧倒的 majority は肺感染症で呼吸器からの検査材料に検査を集中できるのに対し、AIDSに合併した場合は肺外感染や disseminated 型感染の比重が非常に高く、種々の検査材料について広く検査を行う必要がある<sup>19)26)29)44)</sup>。呼吸器についていえば、かくたん、誘出かくたん、BAL、組織生検材料、剖検材料の順により積極的、より侵襲的な検査材料を用いるほど検出率は高くなる。

消化器など他の臓器についても同様のことがいえる。AIDSに合併したミコバクテリア感染では、一臓器に現局されない disseminated 型の感染が特に問題になるので、血液培養の重要性が強調され、血液培養の種々の方法の優劣が比較されている。例えば、Macherら<sup>27)</sup>、

表3 AIDS合併有無別結核菌検出源

	AIDS (+) n = 35	AIDS (-) n = 252
Lung	26 (74%)	238 (82%)
Lymph nodes	11 (31%)	17 (7%)
Urine/Kidney	5 (14%)	9 (4%)
Blood	4 (11%)	0
Bone marrow	4 (11%)	2 (1%)
Musculoskeletal	3 (9%)	8 (3%)
Central nervous system	2 (6%)	4 (2%)
Liver	1 (3%)	0
Skin/Soft tissue	1 (3%)	3 (1%)
Gastrointestinal tract	1 (3%)	4 (2%)
Pleura	0	25 (10%)
Larynx	0	3 (1%)
Any extrapulmonary	21 (60%)	71 (28%)
Extrapulmonary only	9 (26%)	41 (16%)

Chaisson, R. E. et al.: Am Rev Resp Dis, 136: 570, 1987より引用(文献19)

Pierceら<sup>45)</sup>はDuPont Isolator SystemまたはBac-tec 12B Medium Systemが優れているとし、Kiehnら<sup>29)</sup>はIsolator Systemのほうが勝るとしている。骨髄生検材料の培養も重要である<sup>30)46)</sup>(表3)。組織生検材料や剖検材料を用いる場合、前述したように、肉芽腫を目印にして検査を行うと見落としの危険が大きくなる。

このように積極的、侵襲的な検査を行えばそれだけミコバクテリアの検出率は高くなるが、学問的興味は別として、実際にどこまで検査を行うかについては前述したミコバクテリア感染の時期および後述する治療効果などを参考にして決める必要がある。*M. tuberculosis*による感染の場合は、AIDSの比較的初期に発病すること、したがって患者の一般状態も相対的に良好なこと、家族や医療従事者などの周囲の人への感染源になりうること、抗結核薬の治療効果が顕著であることなどの理由から、侵襲的な検査を行ってでもできるだけ早期に診断し速やかに治療を開始すべきであるが<sup>12)24)</sup>、非定型抗酸菌症、特にMAI感染症の場合は、AIDSが進展した段階になってから発病することが多いこと、したがって他の日和見感染と共存していることが多く患者の一般状態も重篤なことが多いこと、周囲への伝染の危険が比較的小さいこと、有効な薬剤に乏しく治療効果がそれほど期待できないことなどの理由で、侵襲的な検査の実施に消極的な意見も多い。

### 3) 治療と予後

AIDSに合併した場合でもINHとRFPを中心とした化学療法は、AIDSと合併していない結核症に対してと同じように優れた治療効果を発揮する<sup>11)12)17)19)</sup>。American Thoracic Society (ATS)<sup>47)</sup>は、INHとRFPとの併用に最初の2カ月PZAを加え、中枢神経系に結核性の病変があるか、disseminated型であるか、INH耐性の疑いがあるかの場合はさらにEBを加えて、9カ月以上かつ菌陰性化から少なくとも6カ月以上治療を継続、INHまたはRFPのどちらかが使用されなかった場合には18カ月以上かつ菌陰性化から少なくとも12カ月以上治療することを勧告している。治療終了後も頻繁に経過観察を行うことが必要で、専門家のなかには、生涯INHを服用すべきであるという意見もある。CDCの勧告<sup>48)</sup>もほぼ同様で、EBとPZAとに優先順位をつけずどちらかを第3の薬剤とし、第4の薬剤を加える条件としてはATSがEBの使用につけたのと同じ条件をつけている。HIV感染の潜在的な危険をなるべく少なくするために経口薬剤が注射による薬剤よりも優先される。

抗結核剤の効果自体は非常に優れているが、AIDS合併結核症の多いハイチやアフリカではINH耐性例の頻度が高いこと、AIDS合併例では非合併例と比較して抗結核剤に耐受性の低い例が多いこと(26% vs 3%)<sup>19)</sup>、

結核症を合併したAIDS患者にはIVDを始め社会的・人種的マイノリティーに属する人が多く治療脱落率の率が高いことなど、治療失敗の原因になりうる要因も指摘されている<sup>15)49)</sup>。AIDS合併結核症群のCase-fatality rateは77%でAIDS非合併結核症群の11%よりも有意に高く、前者での生存期間中央値は結核症診断から7.4カ月、AIDS診断から8.1カ月であり、死亡の原因はAIDSであって結核症ではない<sup>15)</sup>。このように結核症に対してはAIDSと合併している場合でも抗結核剤の効果が十分に期待できることが、侵襲的な方法を用いてでも*M. tuberculosis*の早期検出に努力すべきであることの根拠になっている。

これに対して、AIDSに合併したMAI感染症の場合は、有効な薬剤に乏しく治療効果もあまり期待できない。Rifabutine (ansamycin), clofazimine, INH, EBの4剤併用が現段階では最も強力な治療法とされている<sup>29)38)44)47)48)50)~54)</sup>。

## IV. 結核症の疫学像と結核対策に およぼすAIDSの影響

### 1) 先進国のAIDSと結核症

アメリカ合衆国では1963年以来1984年まで年平均5.9%の割合で結核罹患率の減少が続いてきたが、1985年には前年比0.2%の減少にとどまり、1986年には新登録例数22,768(9.4/10万)で、1985年の22,201(9.3/10万)よりも増加した。増加はコロンビア特別区と25州でみられ、ニューヨーク、ニュージャージー、ミシガンの各州で多く、とりわけニューヨーク市では380人の増加で全国の増加分の67%を占めていた<sup>55)</sup>。

増加は、年齢別では25~44歳の層で、人種別では黒人とHispanicで最も著しい。このような増加は一部は難民の流入によるのであろうが、主な原因はAIDSである。例えば、ニューヨーク州の成人AIDSの5%が結核症を合併しており、また25~44歳の男性結核症患者の53%が抗HIV抗体陽性：フロリダ州ではAIDSの10%が結核症を合併しており、Dade郡の結核症患者の31%が抗HIV抗体陽性：ニューヨーク市でIVD519例を追跡調査したところ、抗HIV抗体陽性のものからの結核症発病は12/279であったのに対して抗体陰性者からは0/240：などの調査結果は、アメリカ合衆国における最近の結核症の増加とAIDSとの強い関連を証明している<sup>18)55)~62)</sup>。

このようなことから、CDC<sup>48)</sup>およびATS<sup>47)</sup>は、結核患者のうちHIV感染の高危険群のどれかに属するもの、結核症がdisseminated型であるか重症ないし非定型であるようなものには抗HIV抗体検査を実施すべきであると勧告している。また、HIV感染の高危険群のどれかに属する人でツベルクリン反応陽性の人にも抗

HIV抗体検査を考慮すべきであり、これらの人で抗HIV抗体陽性の場合には、年齢にかかわらず、INHの予防内服を行うべきである。逆に、抗HIV抗体陽性の人にはツベルクリン反応を実施すべきである。このさい、先に述べたようにHIV感染の影響でツベルクリン反応が偽りの陰性を示す可能性を十分考慮しなければならないが、陽性の場合には結核症がすでに発病していないかどうかを確認したうえで予防内服を開始する。INHの投与は1年間行う。

予防接種に関しては1987年CDCから勧告が出されている<sup>63)</sup>。アメリカ合衆国ではBCG接種はルーチンには行われていないが、勧告では、症状を伴うHIV感染子供にはBCG・MMR (measles, mumps, rubella)・OPV (oral polio-vaccine) のような生菌・生ウイルスワクチンの接種をすべきでないとしている。

## 2) 開発途上国のAIDSと結核症

東南アジア諸国では今のところAIDSの症例は少なく、それほど問題にはなっていない。AIDS問題が結核対策との関連も含めて深刻な様相を示しているのは、アフリカ、特に中央アフリカの諸国である。表4にAIDS発生率の高いアフリカ諸国のAIDS患者数と人口あたりの比率を示した。アメリカ合衆国の数字と、特に人口比率で、比較してみたとき、これら諸国の経済力および医療水準を考慮にいれば、アフリカ諸国のAIDS問題がいかに危機的な状態にあるか容易に理解することができよう。しかも、欧米諸国のAIDSがホモ、IVD、輸血や血液製剤使用など、どちらかといえば非日常的な

表4 アフリカのAIDS

国名	AIDS*	
	報告例数	人口100万あたり
コンゴ	1,250	718.39
ブルンジ	960	203.48
ウガンダ	2,369	153.07
ルワンダ	901	148.43
中央アフリカ	254	97.39
マラウイ	583	82.59
ザンビア	536	80.41
タンザニア	1,608	73.99
ガンビア	35	54.43
ケニア	964	47.41
コートジボアール	250	25.48
ザイール	335	11.03
ガーナ	145	10.67
アメリカ合衆国	57,575	236.84
日本	66	0.547

\* WHO 1988年4月30日

(日本医事新報No.3348 [1988年6月25日号] p.110)

感染経路で蔓延していったのに対して、アフリカでのAIDSの最も主要な蔓延経路は、性行為伝達性疾患としては最も平凡で最も日常的な異性間性行為と母から子供への伝染である。このことは、AIDS蔓延防止の戦略がアフリカではより困難であることを意味している。

さらに、アフリカでは結核感染率は欧米諸国とは比較にならぬくらいに高い。結核患者についての抗HIV抗体陽性率をみると、ウガンダで22/36、14/31、45/150；ザイールで53/159；ブルンジで177/328などの報告があるが、アフリカ諸国でどこまで精密に結核患者の把握や抗HIV抗体の検査が行われているかを考えれば、実状はさらに深刻であろう。場合によっては、WHOやIUATが推進してきた結核対策も基本的に再検討を迫られるかもしれない。それは、結核対策の重要な柱とされてきたBCG予防接種の問題である。

周知のようにBCGは生菌ワクチンであり、弱毒とはいえimmunocompromised hostにあっては組織内で増殖し、病変をつくり、時には全身的な感染を惹起させることができる。Colebundersら<sup>64)</sup>によるとKinshasaでみられたBCG接種後の腋窩リンパ節腫瘍のような集団発生はHIV感染およびAIDSと関連はなかったとされているが、AIDS例でBCG接種後に進行性のBCG感染をひきおこした例もすでに報告されている(例えばMMWR: 34, 227, 1985)。1987年8月には、WHOはInformal Consultation on HIV and Routine Childhood Immunizationの会議を開催し、勧告を行っている<sup>65)</sup>。勧告の要旨は、“HIV感染が問題と考えられる国々では標準方式に従ってExpanded Programme on Immunization (EPI)を実施すべきである。無症状のHIV感染者もEPIを受けるべきである。症状のあるAIDSであってEPI target diseasesの危険の大きい国にいる人々は、BCGは受けるべきでないが他のワクチンは受けるべきである”としている。BCGについては、理論的危険は存在しているが、HIV感染者でBCG接種後の副反応が特に増大しているという証拠は結論的ではないので、

a) 無症状のHIV感染者については：結核の危険の高いところでは誕生の時またはできるだけ早い機会に、HIV非感染児に対する標準方式に従ってBCG接種を行うべきである。結核の危険は低いがBCGがルーチンの予防接種として行われているところでは、HIV感染が証明されているか疑われているものにはBCGはやらないほうが良い。

b) 症状のあるHIV感染者にはBCGはやめるべきである。と勧告されている。

結核対策の有力な武器であるBCGがもし利用できないということになれば、開発途上国の結核対策は深刻な

影響を受けることとなる。BCGに代わるより安全な予防ワクチンの開発が急務であろう。

#### V. 日本における AIDS とミコバクテリア感染

厚生省感染症対策室の監修で出版された“日本のエイズ症例”<sup>66)</sup>にまとめられている30症例のうち、8例でミコバクテリア感染が報告されている。他にいくつかの報告が散見される(文献9)参照)。全体的な印象として、症例の多くが血友病関連であるという日本の AIDS 問題の特殊性を反映してか、個々の症例の詳細な報告があまり発表されておらず、またミコバクテリア感染合併についての検討はそれほど熱心に行われていないように思われた。

日本においても今後 AIDS の増加は多分避けられず、胸部疾患専門医療機関を AIDS もしくは HIV 感染者が受診してくる機会も増えると予想される。いまの段階から対応を準備しておく必要があるのではないだろうか。

#### 謝 辞

結核予防会結核研究所図書室・風見嘉子さんの文献調査への御協力に厚く感謝いたします。

#### 文 献

- 1) Gottlieb, M. S., Schanker, H., Fan, P. et al. : *Pneumocystis pneumonia*—Los Angeles, MMWR, 30 : 250–252, 1981.
- 2) Friedman-Kien, A. E., Laubenstein, L., Marmor, M. et al. : Kaposi's sarcoma and *Pneumocystis pneumonia* among homosexual men—New York City and California, MMWR, 30 : 305–308, 1981.
- 3) Masur, H., Michelis, M. A., Greene, J. B. et al. : An outbreak of community-acquired *Pneumocystis carinii pneumonia*. Initial manifestation of cellular immune dysfunction, New Engl J Med, 305 : 1431–1438, 1981.
- 4) Gottlieb, M. S., Schroff, R., Schanker, H. M. et al. : *Pneumocystis carinii pneumonia* and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men—Evidence of a new acquired cellular immunodeficiency, New Engl J Med, 305 : 1425–1431, 1981.
- 5) Zakowski, P., Fligiel, S., Berlin, G. W. et al. : Disseminated *Mycobacterium avium-intracellulare* infection in homosexual men dying of acquired immunodeficiency, JAMA, 248 : 2980–2982, 1982.
- 6) CDC : Epidemiologic aspects of the current outbreak of Kaposi's sarcoma and opportunistic infections, New Engl J Med, 306 : 248–252, 1982.
- 7) Pitchenik, A. E., and Fischl, M. A. : Disseminated tuberculosis and the acquired immunodeficiency syndrome, Ann Intern Med, 98 : 112, 1983.
- 8) Pitchenik, A. E., Fischl, M. A., Dickinson, G. M. et al. : Opportunistic infections and Kaposi's sarcoma among Haitians : Evidence of a new acquired immunodeficiency state, Ann Intern Med, 98 : 277–284, 1983.
- 9) 戸井田一郎 : AIDS とミコバクテリア感染, 呼吸器疾患・結核文献の抄録速報, 40 : 169–189, 1989.
- 10) Greene, J. B., Sidhu, G. S., Lewin, S. et al. : *Mycobacterium avium-intracellulare* : A cause of disseminated life-threatening infection in homosexuals and drug abusers, Ann Intern Med, 97 : 539–546, 1982.
- 11) Pitchenik, A. E., Cole, C., Russell, B. W. et al. : Tuberculosis, atypical mycobacteriosis, and the acquired immunodeficiency syndrome among Haitian and non-Haitian patients in South Florida, Ann Intern Med, 101 : 641–645, 1984.
- 12) Sunderam, G., McDonald, R. J., Maniatis, T. et al. : Tuberculosis as a manifestation of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). JAMA, 256 : 362–366, 1986.
- 13) Blaser, M. J. and Cohn, D. L. : Opportunistic infections in patients with AIDS : Clues to the epidemiology of AIDS and the relative virulence of pathogens, Rev Infect Dis, 8 : 21–30, 1986.
- 14) Clumeck, N., Sonnet, J., Taelman, H. et al. : Acquired immunodeficiency syndrome in African patients, New Engl J Med, 310 : 492–497, 1984.
- 15) Prignot, J. and Sonnet, J. : AIDS, tuberculosis and mycobacterioses, Bull IUATLD, 62 : 7–10, 1987.
- 16) Guarner, J. del Rio C. and Slade, B. : Tuberculosis as a manifestation of the acquired immunodeficiency syndrome, JAMA, 256 : 3092–3093, 1986.
- 17) Duncanson, F. P., Hewlett, D. Jr., Maayan, S. et al. : *Mycobacterium tuberculosis* infec-

- tion in the acquired immunodeficiency syndrome, A review of 14 patients, *Tubercle*, 67 : 295-302, 1986.
- 18) Handwerker, S., Mildvan, D., Senie, R. et al. : Tuberculosis and the acquired immunodeficiency syndrome at a New York City Hospital : 1978-1985, *Chest*, 91 : 176-180, 1987.
  - 19) Chaisson, R. E., Schecter, G. F., Theuer, C. P. et al. : Tuberculosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Clinical features, response to therapy and survival, *Amer Rev Respir Dis*, 136 : 570-574, 1987.
  - 20) Jaffe, H. W., Bregman, D. J. and Selik, R. M. : Acquired immune deficiency syndrome in the United States : The first 1,000 cases, *J Infect Dis*, 148 : 339-345, 1983.
  - 21) CDC : Revision of the CDC surveillance case definition for acquired immunodeficiency Syndrome, *MMWR*, 36 : Suppl, 3-15, 1987.
  - 22) Rutherford, G. W., Payne, S. F. and Lemp, G. F. : Impact of the revised AIDS case definition on AIDS reporting in San Francisco, *JAMA*, 259 : 2235, 1988.
  - 23) Louie, E., Rice, L. B. and Holzman, R. S. : Tuberculosis in non-Haitian patients with acquired immunodeficiency syndrome, *Chest*, 90 : 542-545, 1986.
  - 24) Sunderam, G., Maniatis, T., Kapila, R. et al. : *Mycobacterium tuberculosis* disease with unusual manifestations is relatively common in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) (Abstract), *Amer Rev Respir Dis*, 129 : A 191, 1984.
  - 25) Saltzman, B. R., Motyl, M. R., Friedland, G. H. et al. : *Mycobacterium tuberculosis* bacteremia in the acquired immunodeficiency syndrome, *JAMA*, 256 : 390-391, 1986.
  - 26) Kiehn, T. E. and Cammarata, R. : Laboratory diagnosis of mycobacterial infections in patients with acquired immunodeficiency syndrome, *J Clin Microbiol*, 24 : 708-711, 1986.
  - 27) Macher, A. M., Kovacs, J. A., Gill, V. et al. : Bacteremia due to *Mycobacterium avium-intracellulare* in the acquired immunodeficiency syndrome, *Ann Intern Med*, 99 : 782-785, 1983.
  - 28) Wong, B., Edwards, F. F., Kiehn, T. E. et al. : Continuous high-grade *Mycobacterium avium-intracellulare* bacteremia in patients with the acquired immune deficiency syndrome, *Am J Med*, 78 : 35-40, 1985.
  - 29) Kiehn, T. E., Edwards, F. F., Brannon, P. et al. : Infections caused by *Mycobacterium avium* complex in immunocompromised patients : Diagnosis by blood culture and fecal examination, antimicrobial susceptibility tests and morphological and seroagglutination characteristics, *J Clin Microbiol*, 21 : 168-173, 1985.
  - 30) Castella, A., Croxson, T. S., van Mild, D. et al. : The bone marrow in AIDS : A histologic, hematologic and microbiologic study, *Am J Clin Pathol*, 84 : 425-432, 1985.
  - 31) McNeil, M., Tsang, A. Y. and Brennan, P. J. : Structure and antigenicity of the specific oligosaccharide hapten from the glycopeptidolipid antigen of *Mycobacterium avium* serotype 4, the dominant mycobacterium isolated from patients with acquired immune deficiency syndrome, *J Biol Chem*, 262 : 2630-2635, 1987.
  - 32) Kiehn, T. E. and Edwards, F. F. : Rapid identification using a specific DNA probe of *Mycobacterium avium* complex from patients with acquired immunodeficiency syndrome, *J Clin Microbiol*, 25 : 1551-1552, 1987.
  - 33) Winter, S. M., Bernard, E. M., Gold, J. W. M. et al. : Humoral response to disseminated infection by *Mycobacterium avium-Mycobacterium intracellulare* in acquired immunodeficiency syndrome and hairy cell leukemia, *J Infect Dis*, 151 : 523-527, 1985.
  - 34) Wayne, L. G., Young, L. S. and Bertram, M. : Absence of mycobacterial antibody in patients with acquired immune deficiency syndrome, *Eur J Clin Microbiol*, 5 : 363-365, 1986.
  - 35) Stover, D. E., White, D. A., Romano, P. A. et al. : Spectrum of pulmonary diseases associated with the acquired immune deficiency syndrome, *Am J Med*, 78 : 429-437, 1985.

- 36) Pitchenik, A. E. and Rubinson, H. A. : The radiographic appearance of tuberculosis in patients with the acquired immune deficiency syndrome (AIDS) and pre-AIDS, *Am Rev Resp Dis*, 131 : 393-396, 1985.
- 37) Marchevsky, A., Rosen, M. J., Chrystal, G. et al. : Pulmonary complications of the acquired immunodeficiency syndrome : A clinicopathologic study of 70 cases, *Human Pathol*, 16 : 659-670, 1985.
- 38) Hopewell, P. C. and Luce, J. M. : Pulmonary manifestations of the acquired immunodeficiency syndrome, *Clinics in Immunol and Allergy*, 6 : 489-518, 1986.
- 39) Suster, B., Akerman, M., Orenstein, M. et al. : Pulmonary manifestations of AIDS : Review of 106 episodes, *Radiology*, 161 : 87-93, 1986.
- 40) Murray, J. F., Garay, S. M., Hopewell, P. C. et al. : Pulmonary complications of the acquired immunodeficiency syndrome : An update report of the Second National Heart, Lung and Blood Institute Workshop, *Am Rev Resp Dis*, 135 : 504-509, 1987.
- 41) Sohn, C. C., Schroff, R. W., Kliwer, K. E. et al. : Disseminated *Mycobacterium avium-intracellulare* infection in homosexual men with acquired cell-mediated immunodeficiency : A histologic and immunologic study of two cases, *Am J Clin Pathol*, 79 : 247-252, 1983.
- 42) Reichert, C. M., O'leary, T. J., Levens, D. L. et al. : Autopsy pathology in the acquired immune deficiency syndrome, *Am J Pathol*, 112 : 357-382, 1983.
- 43) Nash, G. and Frigiel, S. : Pathologic features of the lung in the acquired immune deficiency syndrome (AIDS) : An autopsy study of seventeen homosexual males, *Am J Clin Pathol*, 81 : 6-12, 1984.
- 44) Hawkins, C. C., Gold, J. W. M., Whimberg, E. et al. : *Mycobacterium avium* complex infections in patients with the acquired immunodeficiency syndrome, *Ann Intern Med*, 105 : 184-188, 1986.
- 45) Pierce, P. F., De Young, D. R. and Roberts, G. D. : Mycobacteremia and the new blood culture systems, *Ann Intern Med*, 99 : 786-789, 1983.
- 46) Cohen, R. J., Samoszuk, M. K., Busch, D. et al. : Occult infections with *M. intracellulare* in bone-marrow biopsy specimens from patients with AIDS, *New Engl J Med*, 308 : 1475-1476, 1983.
- 47) Am Thoracic Society : Mycobacterioses and the acquired immunodeficiency syndrome, *Am Rev Resp Dis*, 136 : 492-496, 1987.
- 48) CDC : Diagnosis and management of mycobacterial infection and disease in persons with human immunodeficiency virus infection, *Ann Intern Med*, 106 : 254-256, 1987.
- 49) Sunderman, G., Mangura, B. T., Lombardo, J. M. et al. : Failure of "optimal" four-drug short-course tuberculosis chemotherapy in a compliant patient with human immunodeficiency virus, *Am Rev Resp Dis*, 136 : 1475-1478, 1987.
- 50) Fauci, A. S., Macher, A. M., Longo, D. L. et al. : Acquired immunodeficiency syndrome : Epidemiologic, clinical, immunologic and therapeutic considerations, *Ann Intern Med*, 100 : 92-106, 1984.
- 51) Murray, J. F., Felton, C. P., Garay, S. M. et al. : Pulmonary complications of the acquired immunodeficiency syndrome. Report of a National Heart, Lung and Blood Institute Workshop, *New Engl J Med*, 310 : 1682-1688, 1984.
- 52) Armstrong, D., Gold, J. W. M., Dryjanski, J. et al. : Treatment of infections with the acquired immunodeficiency syndrome, *Ann Intern Med*, 103 : 738-743, 1985.
- 53) Portaels, F. : Le SIDA et les mycobacteries atypiques, *Ann Soc Belge Med Trop*, 67 : 93-116, 1987.
- 54) Masur, H., Tuazon, C., Gill, V. et al. : Effect of combined clofazimine and ansamycin therapy on *Mycobacterium avium-Myco-bacterium intracellulare* bacteremia in patients with AIDS, *J Infect Dis*, 155 : 127-129, 1987.
- 55) Joseph, S. C., Schultz, S., Stoneburner, R. et al. : AIDS policy and prevention in New York City, *Bull NY Acad of Med*, 63 : 659-672, 1987.
- 56) CDC : Tuberculosis and AIDS—Connecticut,

- MMWR, 36 : 133-135, 1987.
- 57) CDC : Tuberculosis provisional data—United States 1986, MMWR, 36 : 254-255, 1987.
- 58) CDC : Tuberculosis and acquired immunodeficiency syndrome—New York City, MMWR, 36 : 785-795, 1987.
- 59) Slutkin, G., Leowski, J and Mann, J. : Tuberculosis and AIDS. The effects of the AIDS epidemic on the tuberculosis problem and tuberculosis programmes, Bull IUA TLD, 63 : 21-24, 1988.
- 60) Styblo, K. : The potential impact of AIDS on the tuberculosis situation in developed and developing countries, Bull IUATLD, 63 : 25-28, 1988.
- 61) Neu, H. C. : Problems with old diseases related to social and pharmaceutical industry situations, Bull NY Acad Med, 64 : 456-461, 1988.
- 62) CDC : Tuberculosis, final data—United States, 1986, MMWR, 36 : 817-820, 1988.
- 63) CDC : Immunization of children infected with human T-lymphotropic virus Type III/lymphadenopathy-associated virus. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee, Ann Intern Med, 106 : 75-78, 1987.
- 64) Colebunders, R. L., Izaley, L., Musampu, M. et al. : BCG vaccine abscesses are unrelated to HIV infection, JAMA, 259 : 352, 1988.
- 65) WHO : Special programme on AIDS and expanded programme on immunization. Joint statement. Consultation on human immunodeficiency virus (HIV) and routine childhood immunization, Weekly Epidemiol Record, 40 : 297-304, 1987.
- 66) 厚生省感染症対策室 (監修) : 日本のエイズ症例, 財団法人日本公衆衛生協会 (東京), 1988.