

症例報告

HIV感染者にみられた肺結核症の2例

和田雅子・山本節子

結核予防会結核研究所

尾形英雄・杉田宣博・木野智慧光

同 複十字病院

林 彰

西横浜国際病院

受付 平成5年12月28日

TWO PULMONARY TUBERCULOSIS CASES WITH HIV INFECTION

Masako WADA*, Setsuko YAMAMOTO, Hideo OGATA,
Nobuhiro SUGITA, Tiekou KINO and Akira HAYASHI

(Received for publication December 28, 1993)

It was reported that HIV-infected persons were at much higher risk to develop active tuberculosis than HIV-none-infected persons, about 10% of whom might develop active tuberculosis through their lives, almost identical percentage of HIV-infected persons had developed active tuberculosis annually. In Japan, 2838 HIV-infected persons including 621 AIDS-cases were reported by the end of June 1993. Oct. Ten HIV-infected cases of active mycobacteriosis have been reported in literatures or on scientific meeting. We experienced two tuberculosis cases with HIV-infection recently and will report herein.

First case : A 23 years-old male student of Japanese-language school from Myanmar. He was admitted to our hospital because of high fever and cough. His chest X-ray film taken on admission showed left hilar and mediastinal lymph nodes swelling, calcification of left hilar lymph node and infiltration in middle lung field. Sputum smear for acid fast bacilli was strongly positive. The cultured isolates were identified as *Mycobacterium tuberculosis* by DNA probe methods and were susceptibility tests were sensitive to all antituberculous drugs. Tuberculin skin reaction was negative. Laboratory data on admission : serum albumin level was 2.7 g/dl, A/G ratio was 0.75, CRP was 26.4 dg/ml, HBe antigen and antibody were positive, HIV antibody was positive by PA method and Western blott method, total lymphocyte count was 410/ μ l, total T lymphocyte count was 303/ μ l, total B lymphocyte count was 29/ μ l, CD4⁺ T lymphocyte count was 37/ μ l, CD8⁺ T lymphocyte count was 279/ μ l, CD4⁺/CD8⁺ ratio was 0.1. He was treated with streptomycin 1 g

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

per day twice a week, isoniazid 0.4 g per day, rifampicin 0.45 g per day and pyrazinamide 1.2 g per day. After two monthes his clinical symptoms were improved and he discharged.

Second case : A 24 years-old female prostitute. She was admitted to our hospital because of hemoptysis, dyspnea, high fever and productive cough. Her chest X-ray film taken on admission showed huge cavitary lesions, and infiltration on left lung and diffuse micro-nodular shadows on right lung field. Sputum smear examination for acid fast bacilli was strongly positive. The results of drug susceptible test showed sensitive to all antituberculous drugs. Laboratory data showed serum albumin 2.9 g/dl, A/G ratio 0.5, serum LDH level 601 IU/ml, CRP 8.9 mg/dl. Arterial blood gas analysis showed pH 7.516, PaCO₂ 26.6 mmHg, PaO₂ 66.7 mmHg. Tuberculin skin reaction was negative. HBe antigen and antibody were negative and HCV antibody was also negative. HIV antibody was positive by PA method and Western blott method. Total lymphocyte count was 1457/ μ l, total T lymphocyte count was 1238/ μ l, total B lymphocyte count was 101/ μ l, CD4⁺ T lymphocyte count was 483/ μ l, CD8⁺ T lymphocyte count was 558/ μ l, CD4⁺/CD8⁺ ratio was 0.87. She was treated with streptomycin 0.75 g/day, isoniazid 0.3 g/day, rifampicin 0.3 g/day and pyrazinamide 1.2 g/day. After noticing HIV infection, streptomycin was replaced with ethambutol 0.75 g/day. One and half months after the admission AZT 300 mg/day was prescribed and also amphotericin B treatment had started of suspicion of oesophageal candidiasis though no fungus was cultured from tongue swab. After 4 months treatment, CD4⁺ T lymphocyte count increased to 821/ μ l and tubercule bacilli became negative in her sputa. No adverse reaction occurred during these treatments. Four and half months after the admission her clinical conditions were improved, but at that time she disappeared from our hospital without notion. The both patients were foreigners from Asia, and they were diagnosed simultaneously as having tuberculosis and HIV-infection. As for the risk behaviors of HIV-infection, the former was an intra-venous drug abuser and the latter was a prostitute. We suspected that the present disease of the first case might develop by reactivation of the cured primary tuberculous infection or from exogenous reinfection of tubercule bacilli and that of the second case might occur by reactivation and exacerbation of the latent tuberculosis infection. Tuberculine skin reaction was doubtfully positive by the first case and was negative by the second case. Their radiological findings were hilar and mediastinal lymphadenopathy accompanied with non-cavitary infiltration and huge cavitary lesion with infiltrations, respectively. *M. tuberculosis* was cultured from sputa of both cases and both isolates were susceptible to all anti-tuberculous drugs. Both patients responded favourably to anti-tuberculous drugs without any remarkable adverse reaction.

Key words : HIV-infection, Pulmonary tuberculosis, CD4⁺ T lymphocyte

キーワードズ : ヒト免疫不全ウイルス感染, 肺結核症, CD4⁺ T リンパ球

はじめに

1981年に後天性免疫不全症候群(AIDS)の最初の報告がなされた¹⁾。その後AIDSに合併する種々の病態が報告され、1983年には結核の合併が高率に起こっていることが報告された²⁾。また1988年には多剤耐性結核の院内感染例が多施設から報告され³⁾、結核対策の抜本的再検討を迫られる事態となり、USAでは結核感染防

止対策が次々と出されてきている⁴⁾。

日本では1993年10月までに報告されているHIV感染者は2,838名、AIDS患者は621例であり⁵⁾、このうち結核あるいは結核以外の抗酸菌症の合併例の報告は10数例あるにすぎない。この度われわれは、HIV感染者にみられた肺結核症2例を経験したので報告する。

症例1. 23歳, 男。日本語学校学生。ミャンマー人。

主訴：高熱・咳・痰。

現病歴：1年前に来日，'92年7月発熱，咽頭痛あり
他院に受診8月6日入院，肺炎として治療されたが，
40°C台の発熱が続き，臨床症状の改善がみられず，8
月11日喀痰抗酸菌塗抹陽性のために12日複十字病院へ

転院となった。

入院時理学所見：身長173cm，体重51kg，体温
39.2°C，脈拍116/分，呼吸数52/分，血圧149/98
mmHg，栄養状態不良，顔色不良，表在リンパ節の腫
大なし，胸部打聴診異常なし，腹部異常なし，神経学的

表1 症 例 1

入院時検査所見

1) 血液学的検査

WBC	8200 (Stab 47.5%, Seg 35.5%, Eo 0.5%, Mo 7%, Lym 8.5%)
RBC	439 万/dl
Hb	11.3 g/dl
Ht	34.7 %
Plt	19.2 / μ l
PT	11.8 秒 (K11.1)
APTT	43.2 秒 (K35.0)

2) 血液生化学的検査

T. P	6.3 g/dl	ZTT	13.6 U	Ch-E	1980 IU/ml
Alb	2.7 g/dl	T-Bil	0.5 mg/dl	Na	137 mEq/l
A/G	0.75	GOT	48 IU/ml	K	4.4 mEq/l
BUN	9 mg/dl	GPT	37 IU/ml	Cl	97 mEq/l
Cre	0.7 mg/dl	LDH	393 IU/ml	Ca	9.8 mg/dl
UA	3.3 mg/dl	ALP	173 IU/ml	CRP	26.4 mg/dl
Glu	91 mg/dl	γ -GTP	21 IU/ml		

3) 血液ガス分析

pH	7.492,	Paco ₂	34.8 Torr,	Pao ₂	81.7 Torr
----	--------	-------------------	------------	------------------	-----------

4) 免疫学的検査

a) リンパ球サブセット

総リンパ球数	410 / μ l (1830±498)
総Tリンパ球数	303 / μ l (1254±344)
総Bリンパ球数	29 / μ l (251±123)
CD4 ⁺ Tリンパ球数	37 / μ l (818±219)
CD8 ⁺ Tリンパ球数	279 / μ l (692±253)
CD4/CD8	0.1 (1.31±0.42)

b) 免疫グロブリン値

IgG	2341 mg/dl
IgA	595 mg/dl
IgM	566 mg/dl
IgE	511 IU/ml

c) ツベルクリン反応

2×1
7×6

5) 各種抗体検査

HIV-1	PA>512
HBs 抗原	陽性
HBe 抗原	陽性
HBe 抗体	陽性
HCV 抗体	陽性
EB ウイルス IgG	陽性
単純ヘルペス	×16
水痘・帯状疱疹	×4
サイトメガロ	×8
梅毒反応	陰性 (凝集法・RPR 法・TPHA 法)

6) その他

検尿	異常なし
検便	異常なし
CEA	1.3 ng/ml
NSE	8.8 ng/ml
SCC	0.5 ng/ml
喀痰細胞診	class II

検査異常なし。

入院時検査所見：表1に示した。血液学的検査では軽度の貧血がみられた。血液生化学的検査では血清アルブミンの低下とA/G比の低下がみられた。CRPは26.4と高値であった。血清学的検査ではHBs抗原、HBe抗原、抗体陽性であった。血清梅毒反応は陰性であった。入院時胸部X線写真は図1に示した。左肺門、縦隔リンパ節の著明な腫大が認められ、左中肺野には浸潤陰影が認められた。また左肺門リンパ節に石灰化が見られた(図2)。喀痰抗酸菌塗抹ガフキー7号培養で2+であった。DNAプローブ法で *M. tuberculosis* と同定され

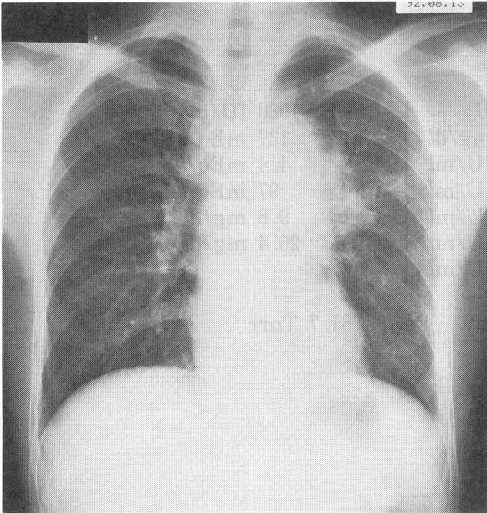


図1 症例1入院時の胸部X線写真
左肺門および縦隔リンパ節の腫大と左中肺野に浸潤陰影が認められる。

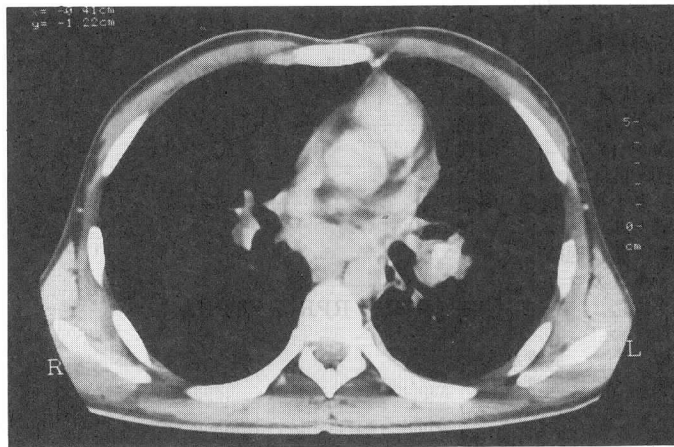


図2 症例1胸部CT写真
左肺門のリンパ節の腫大と石灰化が認められる。

た。薬剤感性試験の結果は全剤感性であった。ツベルクリン反応は疑陽性であった。

入院後の経過：ただちに、streptomycin 1日1g週2回、筋注・isoniazid 0.4g/日・rifampicin 0.45g/日、pyrazinamide 1.2g/日の投与を開始した。入院時39°Cの発熱は3日目から平熱となった。咳、痰も治療開始後10日より著明に少なくなった。若い男性で、結核菌塗抹陽性であるにもかかわらず、ツベルクリン反応が疑陽性、HBe抗原陽性、胸部X線所見も非典型的であったため、HIV感染を疑って患者の了解を得てHIV抗体検査を行ったところ、PA法で陽性であった。後にWesternblott法でHIV抗体陽性であることを確認した。

末梢血リンパ球サブセットの分析では、総リンパ球410/ μ l、総Tリンパ球数303/ μ l、総Bリンパ球数29/ μ l、CD4⁺Tリンパ球数37/ μ l、CD8⁺Tリンパ球数279/ μ l、CD4⁺/CD8⁺は0.1といずれも正常値と比較すると低下していた。免疫グロブリン値は各クラスともに増加していた。喀痰結核菌検査では8月20日2コロニー培養されたがその後は陰性となったために10月2日退院とし某都立病院で治療継続した。この症例のHIV感染の経路は、静注薬剤の回し打ちによるものであることがわかった。その後数カ月経ってから帰国したとのことである。

症例2. 24歳、女性。風俗関係従事者。タイ人。

主訴：咯血・呼吸困難・高熱・咳・痰。

現病歴：'92年5月来日以後都内で風俗関係の仕事に従事。8月咯血したが放置、10月13日再び咯血し、近医受診し本院を紹介され14日入院となった。

入院時理学所見：身長153cm、体重43kg、体温36.9°C、脈拍76/分、呼吸数47/分、血圧110/72

mmHg, 栄養不良, 顔色不良, 頸部リンパ節腫大なし,
胸部聴打診では左肺にラ音聴取, 腹部所見異常なし, 神

経学的検査異常なし。

入院時検査所見: 表2に示した。血液学的検査では白

表2 症 例 2

入院時検査所見

1) 血液学的検査

WBC	<u>10400</u>	(Stab 3.0%, Seg 72.0%, Eo 0%, Mo 4.0%, Lym 21.0%)
RBC	<u>405</u>	万/dl
Hb	<u>9.9</u>	g/dl
Ht	<u>32.0</u>	%
Plt	<u>19.8</u>	/ μ l
PT	12.8	秒 (K11.6)
APTT	43.4	秒 (K34.2)

2) 血液生化学的検査

T. P	<u>8.7</u>	g/dl	ZTT	13.6	U	Ch-E	1054	IU/ml
Alb	<u>2.9</u>	g/dl	T-Bil	0.6	mg/dl	Na	135	mEq/l
A/G	<u>0.50</u>		GOT	28	IU/ml	K	4.0	mEq/l
BUN	7	mg/dl	GPT	17	IU/ml	Cl	97	mEq/l
Cre	0.6	mg/dl	LDH	<u>601</u>	IU/ml	Ca	9.3	mg/dl
UA	5.6	mg/dl	ALP	<u>348</u>	IU/ml	CRP	<u>8.9</u>	mg/dl
Glu	68	mg/dl	γ -GTP	58	IU/ml			

3) 血液ガス分析

pH	<u>7.516</u> ,	Paco ₂	<u>26.6</u> Torr,	Pao ₂	<u>66.7</u> Torr
----	----------------	-------------------	-------------------	------------------	------------------

4) 免疫学的検査

a) リンパ球サブセット

総リンパ球数	1457	/ μ l (1830 \pm 498)
総Tリンパ球数	1238	/ μ l (1254 \pm 344)
総Bリンパ球数	101	/ μ l (251 \pm 123)
CD4 ⁺ Tリンパ球数	483	/ μ l (818 \pm 219)
CD8 ⁺ Tリンパ球数	558	/ μ l (692 \pm 253)
CD4/CD8	<u>0.87</u>	(1.31 \pm 0.42)

b) 免疫グロブリン値

IgG	<u>3759</u>	mg/dl
IgA	<u>462</u>	mg/dl
IgM	<u>382</u>	mg/dl

c) ツベルクリン反応 陰性

5) 各種抗体検査

HIV-1 (HTL-3)	PA>512	ウエスタン・プロット法 陽性
HBs 抗原	陰性	
HCV 抗体	陰性	
EB ウイルス IgG	陽性	
単純ヘルペス	\times 64	
水痘・帯状	\times 32	
サイトメガロ	\times 64	
梅毒反応—凝集法	\times 8	
RPR 法	\times 8	
TPHA 法	\times 640	

6) 呼吸機能検査

VC	1.34 L	%VC	45.3 %
FEV _{1.0}	1.10 L	FEV _{1.0} %	89.43 %

7) その他

検尿	ウロビリノーゲン	+
	ビルビリン	+
	沈検—赤血球	2~3/毎
	白血球	5~7/毎
	細菌	+
検便	異常なし	
喀痰細胞診	class I	

血球 10400/ μ l と増加, リンパ球 8.5% と低下, 軽度の貧血がみられた。血液生化学的検査では T.P 8.7 g/dl, Alb 2.9 g/dl, A/G 0.5, LDH 601 IU/ml。CRP 8.9 mg/dl と異常所見がみられた。動脈血ガス分析では ph 7.516, PaCO₂ 26.6 mmHg, PaO₂ 66.7 mmHg と呼吸性アルカローシスと低酸素血症が認められた。喀痰抗酸菌塗抹がフキー 8 号, 培養 $\#$ であった。DNA プローブ法で *M. tuberculosis* と同定された。薬剤感受性試験の結果全剤感受性であった。ツベルクリン反応は陰性であった。HIV 感染のハイリスク行動を取っていたために患者の了解を得て HIV 抗体価の測定を行った結果, PA 法, Westernblott 法ともに陽性であった。末梢血リンパ球サブセットでは総リンパ球数 1,457/ μ l, 総 T リンパ球数 1,238/ μ l, CD4⁺ T リンパ球数 483/ μ l, CD4⁺/CD8⁺ 0.87 であった。総リンパ球数は正常範囲内であったが, CD4⁺ T リンパ球数は減少していた。免疫グロブリン値は各クラスとも増加していた。血清梅毒反応も陽性であった。HBs 抗原, HCV 抗体は陰性であった。図 3 に入院時の胸部 X 線写真を示した。左肺野は巨大な空洞と浸潤陰影も認められた。また右肺野には瀰漫性に散布陰影が認められ, X 線学会病型 b I₃ であった。

入院後の経過: 表 3 に入院後の経過を示した。10 月 15 日より streptomysin 0.75 g/日週 2 回筋注, isoniazid 0.3 g/日, rifampicin 0.3 g/日, pyrazinamide 1.2 g/日 で治療開始した。HIV 抗体陽性と判明してからは streptomysin を中止し, ethambutol 0.75 g/日とした。治療開始 3 週間後に 40°C の発熱が

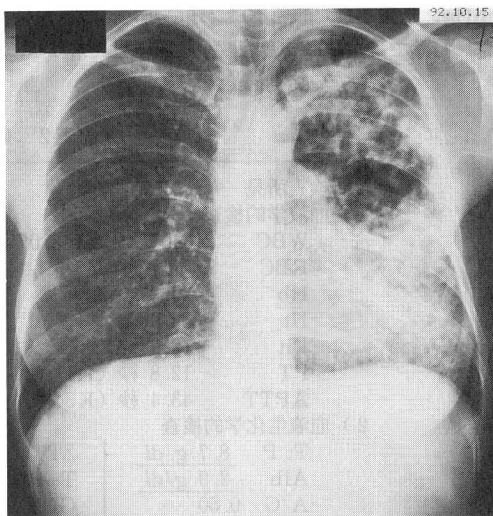


図 3 症例 2 入院時の胸部 X 線写真
左肺には巨大な空洞と浸潤陰影が, 右肺には瀰漫性に散布陰影が認められる。

続いたが, その後徐々に解熱して治療開始 3 カ月後には 37°C 台の微熱となった。12 月 4 日より azidothymidine (AZT) 300 mg/日を開始した。

入院後, 咳, 痰, 喉のかゆみを訴えたため, 口腔カンジダ症を疑い, 11 月 4 日より amphotericin syrup 400 mg を開始した。舌苔が認められたため細菌・真菌培養検査を行ったが陰性であった。治療開始 4 カ月後から発熱, 咽頭痛が少なくなり, 食欲もでてきた。また末梢血リンパ球サブセットの分析でも治療開始時には

表 3 症例 2 の入院後の経過

		92					93					
		5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3
体 温 (°C)	来 日				咯 血		41 40 39 38 37 36	喀入 血院				退 院
治 療												
結核菌	痰 塗抹	G8, G8, G9, G3, G3, G1, -										
	尿 培養	#, #, #, -, -, -										
		全薬剤感受性 全薬剤感受性 全薬剤感受性										
CD4 ⁺ T 細胞数							483	458	820			
赤 沈							171	159	162 138			
体 重							43	40	41	41		
XP												

CD4⁺Tリンパ球数は483/ μ lであったのが、治療開始4カ月後には821/ μ lと増加していた。喀痰結核菌検査では治療開始1カ月後から塗抹陽性培養陰性菌が認められたが、2月からは塗抹培養とも陰性となった。抗結核薬による副作用は見られなかった。

本人が帰国を希望していたため、NGOを介して帰国準備していたが、3月7日突然外出したまま行方不明となってしまった。

考 案

HIVは主にCD4⁺Tリンパ球に感染し、CD4⁺Tリンパ球を破壊し、数を減少させるばかりではなく、機能的障害を起こすことが報告されている⁶⁾。呼吸器は直接外界と接触しているためにHIV感染者は呼吸器感染症を発症しやすく、その致死率は41%にも達するといわれている⁷⁾。またCD4⁺Tリンパ球数によって合併する日和見感染を予測することができるといわれている⁸⁾。

通常、日和見感染症は、CD4⁺Tリンパ球数が非常に低くなってから起こってくるのであるが、結核菌は毒力が強いのでHIV感染の初期に合併し、しばしばHIV感染に先行して診断される。本2症例も結核の診断が先行した。HIV感染初期の結核発病は、既往の潜在的結核菌感染の内因性の再燃による発病であると考えられていたが、最近多剤耐性菌による結核集団発生の分析から、内因性再燃ばかりではなく、外来性の初感染または再感染発病も少なくないことが明らかにされた⁹⁾。

HIV感染者にみられる結核の臨床所見は、非典型的であるといわれている¹⁰⁾。自覚症状として咳、痰、発熱は通常の結核でもみられるが、全身倦怠感、体重減少などを主訴として結核が発見されることも少なくない。また全身播種型や肺外結核が多く、感染性結核が多く、ツベルクリン反応が陰性または疑陽性のことが多いといわれている。

成人にみられる結核症は通常二次結核であるので、X線所見では上肺野に好発する空洞陰影を伴う浸潤陰影が特徴的である。しかしHIV感染者にみられる結核の病像は免疫抑制状態にない患者と比較すると、初感染でも再燃でもX線所見は非典型的であって、いわゆるapico-caudalの占位を示さず、また空洞を伴うことは比較的まれである。肺門リンパ節・縦隔リンパ節の腫大、胸水、粟粒結節陰影の散布などがしばしばみられ、胸部X線写真にまったく異常を認めないもの、肺門または縦隔リンパ節の腫大のみが認められる例なども報告されている。

しかし個々の症例のX線所見は、HIV感染のステージと結核感染の状況とによって異なっている。症例1では左肺門リンパ節に石灰化がみられ、これは古い結核感染を示すものであり、今回は肺門、縦隔リンパ節の腫大

がみられる。CD4⁺Tリンパ球数の著明な減少から判断してHIV感染のかなり進行したステージ例であって、あたかも一次感染のようなかたちで結核の再燃がみられたか、または外来性の再感染が起こったのかのいずれかと考えるのが妥当であろう。症例2はCD4⁺Tリンパ球数の減少はそれほど著しくなく、HIV感染の初期にみられた空洞陰影を伴った二次結核症であると考えられる。

ツベルクリン反応はHIV感染のステージを示しているといわれているが、本2症例も疑陽性または陰性であった。HIV感染者には諸種の皮内反応において高頻度にアネルギーがみられるので、たとえツベルクリン反応が陰性であっても結核感染は否定できない。

HIVに対する治療として、1985年にMitsuya H.らによって*in vitro*でazidothymidine (AZT)に抗レトロウイルス作用があることが報告された¹¹⁾。AZTは第2症例に使用されており、使用後末梢血CD4⁺Tリンパ球数の増加がみられた。

HIV感染者の結核の治療方法としては従来の6HRE Z4HRの短期治療では短く、最低9カ月間、あるいは菌陰性化後6カ月間の治療が推奨されている¹²⁾。HIV感染者における抗結核薬の副作用の頻度が高いことが報告されているので、治療中は副作用の発現には注意を要する。本2症例には副作用はみられなかった。

稿を終わるに当たり、論文の御校閲を頂きましたBCG研究所の戸井田一郎先生に深謝いたします。

文 献

- 1) Gotlieb MS, Schanker HM, Fan PT : Pneumocystis pneumonia—Los Angeles. MMWR. 1981 ; 30 : 250—252.
- 2) CDC : Tuberculosis provisional—United States, 1986. MMWR. 1985 ; 78 : 429—437. 7. CDC : Tuberculosis, final data—United States, 1986. MMWR. 1987 ; 36 : 254—255.
- 3) Hoch DE, Muskegon MD, Wilcox KR : Transmission of multiple drug-resistant tuberculosis from a HIV-positive client in a residential substance abuse treatment facility—Michigan. MMWR. 1991 ; 40 : 129—131.
- 4) Dooley SW, Castro KG, Hutton MD : Guideline for preventing the transmission of tuberculosis in health-care settings, with special focus on HIV-related issues. MMWR. 1990 ; 309 : 1—29.
- 5) 週間保健衛生ニュース・1993 ; 第719号 : 4—5.
- 6) Schnittman SM, Psailidopoulos MC, Lane HC : The reservoir for HIV-1 in human

- peripheral blood in a T cell that maintains expression of CD4. *Science*. 1989 ; 245 : 305-308.
- 7) Stover DE, White DA, Romano PA : Spectrum of pulmonary diseases associated with the acquired immune deficiency syndrome. *Am J Med*. 1985 ; 78 : 429-437.
- 8) Phipps AN, Lee CA, Elford J : Serial CD4 lymphocyte counts and development of AIDS. *Lancet*. 1991 ; 337 : 389-392.
- 9) Small PM, Shafer RW, Hopewell PC : Exogenous reinfection with multidrug resistant *Mycobacterium tuberculosis* in patients with advanced HIV infection. *New Engl Med*. 1993 ; 328 : 1137-1144.
- 10) Pitchnik AE, Russell BW : Tuberculosis, atypical mycobacteriosis, and the acquired immunodeficiency syndrome among Haitian and non-Haitian patients in south Florida. *Ann Intern Med*. 1984 ; 101 : 641-645.
- 11) Mitsuya H, Weinhold KJ, Furman PA : 3'-azido-3'-deoxythymidine (bwa509u) : an antiviral agent that inhibits the infectivity and cytopathic effect of human T-lymphotropic virus type III 1 lymphadenopathy-associated virus *in vitro*. *Proc Natl Acad Sci. USA*. 1985 ; 82 : 7096-7100.
- 12) ATS : Mycobacterioses and the acquired immunodeficiency syndrome. *Am Rev Respir Dis*. 1987 ; 136 : 492-496, 1989 ; 38 : 236-250.