

原 著

結核病棟に入院した HIV 感染結核患者の  
臨床経過に関する検討：診療上の問題点も含めて

藤 田 明・鈴木 光  
濱 岡 朋 子\*\*・戸 島 洋 一\*\*\*

東京都立府中病院呼吸器科  
(現・千葉大呼吸器内科\*\*, 東京労災病院内科\*\*\*)  
受付 平成 8 年 9 月 27 日  
受理 平成 8 年 11 月 25 日

CLINICAL COURSE OF HIV-INFECTED TUBERCULOSIS PATIENTS WHO  
ADMITTED TO THE TUBERCULOSIS ISOLATION WARD: CURRENT  
PROBLEMS OF MEDICAL CARE

Akira FUJITA\*, Akira SUZUKI,  
Tomoko HAMAOKA, Hirokazu TOJIMA

(Received 27 September 1996/Accepted 25 November 1996)

To clarify the problems of medical care of HIV-infected tuberculosis patients, we investigated clinical course of six cases admitted to our tuberculosis isolation ward.

All cases were sputum smear positive for tubercle bacilli at the time of diagnosis of tuberculosis. HIV-positive was confirmed at the same time or soon after the diagnosis of tuberculosis in four cases. CD4+ cell count was on the average 21/mm<sup>3</sup> on admission, and all cases were defined as acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) by the criteria of AIDS surveillance committee in Japan. Two patients presented with miliary tuberculosis and five documented evidence for intrathoracic and/or cervical lymphnode involvement.

All cases but one responded well to antituberculosis drugs, and sputum smears and cultures became negative soon after the initiation of therapy. However, the patients were still needed to be hospitalized for the treatment and control of complications other than tuberculosis after sputum negative conversion, and they stayed in the isolation rooms of our tuberculosis ward for 110±49 days.

During the treatment for tuberculosis, each patient developed 3 to 8 complications of HIV infection such as *pneumocystis carinii* pneumonia (PCP) (four cases), bacterial infection (four cases), neuropathy (four cases), and HIV encephalopathy (three cases). The last two complication worsened active daily life.

White blood cell count was more likely to fall when sulfamethoxazole/trimethoprim mixture for the prevention of PCP and antituberculosis drugs were administered together.

---

\* From the Department of Pulmonary Medicine, Tokyo Metropolitan Fuchu Hospital, 2-9-2 Musashidai, Fuchu-shi, Tokyo 183, Japan.

In three cases, ST mixture could not be continued, then two patients developed PCP after changing to an alternative pentamidine inhalation.

Although three patients discharged from our tuberculosis ward, four died of AIDS related complications other than tuberculosis, one died of tuberculosis (mutidrug-resistant *M. tuberculosis* strain was not documented initially but was detected five months later), one died of tuberculosis meningitis after the discharge, and one was lost because he returned to his own country. The survival time between the start of treatment and death ranged from 90 to 244 days in five cases.

Integrated medical care system both for HIV and tuberculosis is warranted for the management of HIV-infected tuberculosis patients since they suffer many complication in addition to tuberculosis. A guideline of methods and duration of isolation for tuberculosis is needed for the most effective care of HIV-infected tuberculosis patients in Japan.

**Key words :** HIV infection, AIDS, Tuberculosis, Tuberculosis isolation ward

**キーワード :** HIV 感染症, 後天性免疫不全症候群 (エイズ), 結核, 結核隔離病棟

## はじめに

日本における HIV 感染結核症は、厚生省「エイズと日和見感染症に関する臨床研究班」集計（8年1月）によれば、49例を数える<sup>1)</sup>。世界的には1500万人の HIV 感染者の3分の1が結核にも感染していると言われて<sup>2)</sup>。国内の報告では、HIV 感染者のうち結核合併例は約2~3%、エイズ患者のうち6%と報告されているが<sup>3)</sup>、今後 HIV 感染者が増加すれば結核合併患者数は増加すると予想される。排菌患者は結核予防法に基づいて結核病棟で治療を受けているが、HIV 感染者は種々の日和見感染症、合併症を起こす。患者隔離を目的として作られた結核病棟においても HIV 感染者の診療という時代的要請に対応し、診療体制を整備していくことが要求されつつある。結核を合併した HIV 感染患者の診療上の問題点を明らかにするために、著者らは、当院結核病棟に入院した HIV 感染結核症例の経過、合併症などについて検討を行った。

## 方 法

1993年2月から95年10月までに当院結核病棟に入院した結核合併 HIV 感染者6例を対象に、①患者背景、② HIV 抗体陽性判明と結核診断との時間的關係、③結核の経過、④合併症、⑤入院期間と予後、などをカルテ記録に基づき検討した。エイズの診断は、厚生省エイズサーベイランス委員会の診断基準（1994年）に準拠した。

## 結 果

1. 6例ともエイズと診断され、結核診断時には喀痰塗抹陽性であった。症例5以外は *M. tuberculosis* が同定された。症例5は、雑菌混入のため、培養同定不能

となったが、抗結核剤投与後早期に菌陰性化し治療に反応したこと、のちに結核性髄膜炎を合併したことから、結核と診断した。全例男性で年齢30~65歳、日本人が4例、外国人が2例（タイ、ブラジル）であった。HIV 感染経路は3例が同性間感染、3例が異性間感染であった。CD4+細胞数は平均21/mm<sup>3</sup>であった。胸部 X 線写真上、全例空洞は認めず、粟粒結核は2例、縦隔または頸部リンパ節病変を認めた例は6例中5例であった。（表1）

2. 診断時の喀痰ガフキー号数は、6例中5例で3号以上を認めた。HIV 抗体陽性のため他院結核病棟から転院してきた症例4, 5, 結核病棟のない施設から転院してきた症例6の計3例は、すでに抗結核剤が開始されており、当院転院時に培養陰性であった。当院転院前に治療を開始された例も含め、5例では治療開始1カ月後に菌は陰性化した。症例4は、INH 耐性、SM 不完全耐性であったが、菌は陰性化した。症例1は、入院時の喀痰検体からは耐性菌は検出されなかったが、持続排菌を認め、5カ月後に頸部リンパ節吸引から培養された菌は多剤耐性であった。（表2）

3. HIV 抗体陽性判明と結核診断との時間的關係については、2例が抗体判明先行で、結核診断はその2週後と15週後、一方、3例が結核診断先行で、抗体判明はそれぞれ約2週後、10週後、15週後、同時は1例であった。当院結核病棟への入院経路については、6例中5例が他院からの紹介で、うち2例は他院結核病棟から HIV 抗体陽性のため転院してきた例である。

4. 1例を除き、菌は早期に陰性化した。陰性化後も結核以外の合併症の治療や管理のために入院の継続を要した。入院中の合併症は、1症例あたり3~8件で、日和見感染を含め多種に及んでいた。病状悪化の原因と

表1 各症例の国籍, HIV 感染経路, CD4 数, 結核病型

症例	年齢	国籍	感染経路	CD4数/mm <sup>3</sup>	結核病型, 肺外病変 (記号は学会分類)
1	35	日本	同性間	5	rⅢ2H 縦隔リンパ節 頸部リンパ節
2	30	タイ	異性間	16	bⅢ3 粟粒結核 頸部リンパ節
3	35	ブラジル	同性間	62	bⅢ3 縦隔リンパ節 頸部リンパ節
4	65	日本	同性間	6	bⅢ3 粟粒結核
5	48	日本	異性間	7	bⅢ3H 縦隔リンパ節
6	55	日本	異性間	8	bⅢ3 縦隔リンパ節 血液からも結核菌, 脳結核種
44±13 全例男性				21±22	

表2 結核治療の経過と結核菌薬剤耐性

症例	化療	ガフキー (号)	菌陰性化 時期(月後)	耐性検査(*)			
				INH	RFP	SM	EB
1	2HRS →3HRE	10	持続排菌	-	-	-	-
2	2HRES →4HRE	1	1	-	-	+++	+
3	2HRESZ	3	1	-	-	-	-
4	3HRES →5RE(S)	6	1	+++	-	++	-
5	1.5HRES /2REZ→4RE	4	1				雑菌混入
6	0.5HRES →2.5HRE	7	1	-	-	-	-

症例4, 5, 6: 転院時菌陰性  
\*INH;0.1, RFP;50, SM;20, EB;2.5 (γ)

なった合併症は, カリニ肺炎 (PCP) 4例 (計5件), 細菌性肺炎2件を含めた細菌感染症4件, 末梢神経炎4件, HIV 脳症3件などであった。末梢神経障害, HIV 脳症はADLの低下につながった。(表3)

5. 4例ではPCPを合併し, 発症時期は結核治療開始後60~103日目であった。全例治療により軽快した。2例では細菌性肺炎を合併し, 1例ではMRSA (メチシリン耐性ブドウ球菌) が検出された。(表4)

ST合剤による副作用を疑いペンタミジン吸入による予防に変更後に, PCPを発病した例が2例あった。6例中5例では結核治療中に, 白血球減少を認め, 好中球数最低値は660から1300であった。そのため, 症例2, 4, 5では, PCP予防の第一選択とされるST (スルファメトキサゾールトリメトプリム) 合剤が中止または一時中止された。(表5)

6. 死亡退院は6例中3例であった。軽快退院した3例のうち2例は, 入院時にPS4と全身状態が悪かった

表3 結核治療開始後の合併症

症例	1	2	3	4	5	6
カリニ肺炎	●		●	●	●	
細菌性肺炎	●				●	
細菌感染症 (敗血症など)		●	●			
化膿性歯根膜炎				●		
末梢神経障害	●	●			●	●
下痢, 腹痛	●	●		●		●
薬剤性肺炎☆	●			●		
CMV 感染症	●					○
HIV 脳症	●		●	●		
劇症クリプトコッカス症						○
口腔カンジダ症	●				●	●
神経梅毒					●	
MRSA 保菌					●	

○剖検にて確認  
☆ペンタミジン, ジダノシンによる

表4 各症例の経過中の日和見肺感染

症例	結核診断時の合併症	PCP 予防	経過中の合併症と発病時期*	治療日数	転帰
1	—	P 吸入**	PCP 60 細菌性肺炎 140	23 9	軽快 悪化
2	—	ST→P 吸入	—		
3	—	P 吸入	PCP 89	21	軽快
4	—	なし	PCP 60 (前医)		軽快
		ST→P 吸入変更直後	PCP 103	38	軽快
5	細菌性肺炎	ST→P 吸入	細菌性肺炎 83	14	軽快
			PCP 73	21	軽快
6	PCP	ST	肺炎 87	1	死亡

PCP: カリニ肺炎 \*病日で表示 \*\*ペンタミジン吸入  
ST: スルファメトキサゾール/トリメトプリム

表5 結核治療開始後の白血球数, 好中球数最低値

症例	化療*	WBC 前値	最低値 (好中球数)	抗結核薬開始後日数	併用薬
1	2HRS → HRE	5900	1600 (896)	67	ST 治療中 ガンシクロビル, ddI
2	2HRES → HRE	2800	2000 (1160)	80	ST 予防中
3	2HRESZ	6000	2000 (1300)	39	AZT
4	3HRES → RES	2700	1500 (900)	125	ST 予防中 AZT
5	1.5HRES → REZ	2900	1100 (660)	54	ST 予防中
6	0.5HRES → 2.5HRE	減少なし			

\*白血球減少時までの化療を示す

H: INH, R: RFP, E: EB, S: SM, Z: PZA, AZT: ジドブシン, ddI: ジダノシン,  
ST: スルファメトキサゾール/トリメトプリム

表6 各症例の予後

症例	当院入院日数	生存日数 (結核治療開始後)	転帰 (主死因)
1	168	168	死亡 (結核死)
2	100	180	無断離院→他院にて死亡 (敗血症)
3	61		軽快帰国→不明
4	148	244	死亡 (HIV 脳症)
5	140	221	軽快転医→服薬中断, 死亡 (結核性髄膜炎)
6	48	90	死亡 (劇症クリプトコッカス症)

が, 退院時歩行可能となった。帰国のため不明の1例を除く5例の結核治療開始後の生存期間は90~244日で, 5例とも当初予定されていた9~12カ月の結核治療期間を

全うすることなく亡くなった。菌陰性化が得られた後も, 結核以外の合併症の治療や管理のために入院継続の必要な例が多く, 結果的に, 入院期間が長期化した (110±49日)。死因は, 3例が非結核死, 2例が結核死; 肺結核1例 (頸部リンパ節から多剤耐性結核菌を検出), 結核性髄膜炎1例, であった。症例5は, 肺結核は軽快したが, 出身地に帰った後, 抗結核薬の服薬が不規則となり, 結核性髄膜炎を併発し, 死亡した。(表6)

### 考 察

当院で経験した HIV 感染結核症例は, 抗体陽性判明と結核診断の時期が接近しており, しかも, 入院時点ですでに, 全例が進行したエイズ患者であった。このようなケースでは, 患者を結核病棟に収容する一方で, HIV 抗体検査前後に一貫したカウンセリングを行う必要性がある。他院で HIV 抗体陽性および喀痰抗酸菌塗抹陽性が判明し当院に紹介された症例の中には, 前医療機関

が転院手続きを急ぎ、患者に抗体検査に関する十分な説明を行っていなかったと思われる例もみられた。HIV抗体陽性判明後間もない患者は大きな不安を持っているので、転院に際しては十分な説明と心理面への配慮が必要である<sup>4)</sup>。現時点では、カウンセリングに慣れていない医療機関もあるので、エイズ診療拠点病院と連携を取るなどして、HIV抗体検査の告知時に十分な説明を行う必要がある。また、外国人患者は今後も発生すると予測されるので、適宜、専門の相談員や通訳を手配することが望ましい。

入院中の合併症は、1症例あたり3~8件で、日和見感染を含め多臓器に及んでいた。Whalenらは、活動性結核合併のHIV感染者の予後は同等のCD4+細胞数(約150/mm<sup>3</sup>)の対照感染者と比較して不良で、死亡の危険率は2倍以上、日和見感染の発症率は1.4倍(100患者数月換算)、さらに結核以外の他の日和見感染症の既往のある例では中間生存期間は7月(対照例15月)と短かったが、結核早期死亡例や多剤耐性菌の例はごく少数だった、と報告している<sup>5)</sup>。今回の症例のCD4+細胞数はこの報告の症例と比べて少ないが、われわれの印象と合致する。また、HIV感染肺結核患者では、ツ反陰性、非定型的X線像、合併症の既往、リンパ球数200未満の4つが、予後不良因子であるという<sup>6)</sup>。

HIV感染者では日和見感染がHIV感染症自体を進行させると言われており、肺の合併感染症が肺の免疫を弱め得ることも指摘されている<sup>7)</sup>。肺結核を合併したHIV感染者では結核感染部位の気管支肺胞洗浄液中のp24抗原量が多く、結核感染部位でHIVの複製が増強していることが示されている<sup>8)9)</sup>。したがって、肺のCD4+細胞数がより減少し、結核以外にも肺の日和見感染症を合併しやすくなるのではないかと推測される。当施設の6例中4例は入院中にPCPを合併した。

PCPは予防が可能であるが、PCP予防の第一選択薬とされているST合剤の副作用として白血球減少があり、とくにHIV感染者ではST合剤の副作用が出現しやすいと言われる。また、リファンピシンなどの抗結核薬に対してもHIV感染者では副作用が出やすいと言われて<sup>10)</sup>。抗結核剤とST合剤を併用しても、併用しなかった例と比べて副作用の頻度は変わらないという報告があるが<sup>11)</sup>、われわれの印象では、両剤を併用すると白血球数がより減少しやすいようであった。実際、結核治療中の6例中5例に、白血球減少を認め、うち3例ではST合剤を中止または一時中止した。予防薬なので副作用が疑われれば、中止せざるを得ない。今回の症例では末期のエイズ患者が多かったため副作用が現れやすかったとも思われるが、結核合併HIV感染者に対するPCPの予防方法について検討する必要があると思われる

る。

日本のHIV感染結核症例の26%に、少なくとも1剤以上の薬剤耐性が認められた<sup>1)</sup>が、多剤耐性菌は東京周辺の施設の集計では当施設の症例1のみであった<sup>12)</sup>。この例は入院時には耐性菌ではなかったが、5カ月後に多剤耐性菌が検出された。入院中は個室にあり、同じ耐性パターンなどの結核患者は同時期に入院しておらず、再感染ではなく、耐性化したと思われる。

HIV感染結核患者の入院については、いわゆる重感染とくに耐性菌の感染の可能性を考慮し、結核病棟の個室に隔離する必要がある。HIV感染者が多く、多剤耐性菌感染が問題となったニューヨーク市のマニュアルでも、同じ薬剤耐性パターンでなければ同室させてはいけない、とされている<sup>13)</sup>。当院には、結果的に*M. avium* complexと判明したが当初は喀痰抗酸菌塗抹陽性であったため他院から転送されて来た末期エイズ患者のケースもあった。非定型抗酸菌症は、エイズ患者の9%に合併し、CD4+細胞が100未満の時期に発症することが多いが、喀痰からの菌検出は31例中9例という報告があり<sup>14)</sup>、一方、CD4+細胞が200未満のHIV感染結核患者の喀痰塗抹陽性率は75%という報告もある<sup>15)</sup>ので、喀痰抗酸菌塗抹陽性の場合、培養結果やPCR法の結果が判明するまでは、結核菌の可能性の方を優先して隔離をすべきであろう。

CD4+細胞数が少ないほど塗抹陽性の頻度が高くなるので<sup>15)</sup>、HIV感染結核患者の中でもより進行期のエイズ患者が結核病棟に入院してくる可能性が高い。HIV感染者でも抗結核剤に対する反応は一般に良好であり、むしろ他の合併症が死因となることも多い。CD4+細胞数が減少していれば、結核以外にも合併症を起こしやすい。このように診療は多領域にまたがり、結核医だけでHIV感染結核患者に対応することは困難である。

6例中5例では菌陰性化(3例では当院転院時すでに陰性化)したが、結核以外の合併症の治療や管理のために入院継続が必要であった。当院では、菌陰性化した後も結核治療中という理由から引き続き結核病棟の個室に入院させたまま対応した。患者は結核、エイズいずれに関しても最大限効果的な診療を受ける権利がある。したがって、HIV感染者に対する医療においては、結核を発病した場合に単に隔離するという発想ではなく、同時に最大限のエイズ診療も行う姿勢が大切である。結核病棟を持つ病院においては、総合的なエイズ診療体制を整備したり、エイズ拠点(診療協力)病院とのネットワークを構築したりする必要がある。HIV感染者に対する結核病棟への隔離の方法およびその期間についても検討する必要がある。日本においても、その指針を作成する必要がある。なお、ニューヨーク市のマニュアルによれば

ば、薬剤耐性菌でない場合は症状が改善し塗抹菌量が減少すれば隔離は解除できる<sup>13)</sup>、とされている。一方、エイズ拠点病院等に通院中の者が結核を発病した場合は、引き続きその病院で診療が受けられる方が望ましく、結核感染防止基準を守るような結核隔離病室を整備することも一案であると思われる。

### 結 論

6例のHIV感染結核患者の臨床経過等を検討した。結核治療開始後、1例を除いて菌陰性化は早期に得られたが、結核以外の合併症の治療や管理のために入院継続の必要な例が多く、入院が長期化した。当院では結核治療中という理由で結核病棟入院(個室)のまま対応してきたが、エイズ診療には多領域が関係するので院内外の診療網を整備し、結核病棟への隔離の方法やその期間に関しても指針を作成する必要がある。

症例5の剖検結果についてご教示いただいた東北大学加齢医学研究所渡辺彰先生に深謝いたします。

本論文の要旨は、第71回日本結核病学会総会(平成8年3月、東京)で発表した。

### 文 献

- 1) 森 亨: 日本における HIV 感染結核非定型抗酸菌症例の実態. 厚生省「エイズと日和見感染症に関する臨床研究」. 1996, 平成7年度第2回班会議.
- 2) WHO TB Programme: The HIV/AIDS and tuberculosis epidemics—implications for TB control. WHO/TB/CARG (4). 1994.
- 3) Ajisawa A, Negishi M, Masuda G: Clinical features of tuberculosis in HIV-positive patients. AIDS Research Newsletter (Japan). 1995; 9, 22.
- 4) 山中京子: HIV/AIDS カウンセリングの実際. 母子保健情報. 1995; 31: 41-47.
- 5) Whalen C, Horsburgh CR, Hom D, et al.: Accelerated course of human immunodeficiency virus infection after tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med. 1995; 151: 129-135.
- 6) Whalen C, Okwera A, Johnson J, et al.: Predictors of survival in human immunodeficiency virus-infected patients with pulmonary tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med. 1996; 153: 1977-81.
- 7) Agostini C, Trentin L, Zambello R, et al.: HIV and the lung. Infectivity, pathogenic mechanisms, and cellular immune responses taking place in the lower respiratory tract. Am Rev Respir Dis. 1993; 147: 1038-49.
- 8) 中田 光, 金ヶ崎士郎, 森 茂郎, 他: 肺結核を合併した AIDS 患者におけるウイルス動態. 厚生省「エイズと日和見感染症に関する臨床研究」. 1996, 平成7年度第2回班会議.
- 9) Zhang Y, Nakata K, Weiden M, et al.: *Mycobacterium tuberculosis* enhances human immunodeficiency virus-1 replication by transcription activation at the long terminal repeat. J Clin Invest. 1995; 95: 2324-31.
- 10) Ball S, Sepkowitz K: Tuberculosis and its management in patients with HIV disease. The AIDS Reader. 1994; Nov/Dec: 181-197.
- 11) Jones BE, Oyata M, Antoniskis D, et al.: A prospective evaluation of antituberculosis therapy in patients with human immunodeficiency virus infection. Am J Respir Crit Care Med. 1994; 150: 1499-502.
- 12) Kanazawa M, Fujita A, Toyoda T, et al.: Clinical presentation of pulmonary tuberculosis associated with acquired immunodeficiency syndrome in metropolitan Tokyo. Internal Med. (Japan) 1996; 35: 946-952.
- 13) Vasgird DR: Tuberculosis at a Glance. A reference guide for practitioners covering the basic elements of tuberculosis care. The New York City Department of Health. New York. 1993.
- 14) Jorup-Ronstrom C, Julander I, Petrini B: Efficacy of triple drug regimen of amikacin, ethambutol, rifabutin in AIDS patients with symptomatic *Mycobacterial avium* complex infection. J. Infect. 1993; 26: 67-70.
- 15) Jones BE, Young SMM, Antoniskis D, et al.: Relationship of the manifestations of tuberculosis to CD4 cell counts in patients with human immunodeficiency virus infection. Am Rev Respir Dis. 1993; 148: 1292-97.