

## 第77回総会教育講演

## HIV感染者における結核

永井 英明

キーワード：結核，ヒト免疫不全ウイルス，後天性免疫不全症候群，プロテアーゼ阻害剤，免疫再構築症候群

## はじめに

最近の強力な抗HIV療法 (highly active antiretroviral therapy: HAART) はHIV感染者の予後を著明に改善している。しかし、日本ではHIV感染者は徐々に増加しており、2001年12月末には6755人 (血液凝固因子製剤による感染者1430人を除く) と報告されている (厚生労働省サーベイランス)。

また日本の結核罹患率は人口10万対27.9 (2001年) であり、先進国のほとんどが10前後の現状と比べると極めて高いといえる。このような状況の日本では、今後HIV感染症合併結核の症例が増加する可能性がある。日本では森ら<sup>1)</sup>によると2001年1月末までに148例の結核を合併したHIV感染者が確認されており、当院でも両者合併例は1992年以来徐々に増加し<sup>2)</sup> 31例を数えている。

## HIV感染症における結核発病のリスク

HIVはおもにCD4陽性Tリンパ球に感染し、その細胞数が極端に減少することにより重篤な細胞性免疫障害が生じる。CD4陽性Tリンパ球の障害はさらにマクロファージ機能 (抗原提示能、遊走能、活性化) の障害をもたらす。結核の感染防御に最も重要な働きを示すのは、CD4陽性Tリンパ球とマクロファージである。したがって、これらの細胞の機能障害が生じるHIV感染症では結核に感染し発病しやすいのである。このように細胞性免疫が低下した状態で結核を発病すると、肉芽腫の形成不全、結核菌の抑制不全、大量の結核菌による頻回の再燃、局所リンパ節への波及 (肺門、縦隔リンパ節)、血

行性の全身播種が起こりうる。この場合、乾酪性壊死と空洞形成は起こりにくくなり、ツベルクリン反応 (ツ反応) はしばしば偽陰性となる。

HIV非感染者が結核に感染した場合、結核が発病する確率は一生に5～10%といわれているが、HIV感染者が結核に感染した場合は、その発病する率は年間5～10%といわれ高率である。またエイズ患者の結核発病の危険性はHIV非感染者の170倍とされている。

HIV感染者では、感受性結核菌による結核の治療中であっても外来性の再感染が起こりうるので、結核病棟では多剤耐性結核患者との動線が重ならないように注意が必要である。

## 結核のHIV感染症におよぼす影響

臨床的な検討によると結核はHIV感染症の経過に悪影響をおよぼすといわれており、結核を合併したHIV感染者の死亡率は結核を合併していないHIV感染者の2倍という報告がある。この結核合併例の高い死亡率は結核そのものによるのではなく、HIV感染症が進行することによってもたらされる。Nakataら<sup>3)</sup>は肺結核を合併したHIV感染者に気管支肺胞洗浄を行い、結核病変のない肺野の洗浄液に比べ、結核病巣の洗浄液内に有意にHIV RNA量が多かったという報告をした。これらの事象を説明する機序として、結核菌はマクロファージを刺激してtumor necrosis factor  $\alpha$ , interleukin-1, interleukin-6の分泌を亢進させ、それらによりHIVの複製が亢進するという説がある<sup>3)</sup>。

**Table** Chest X-ray findings of HIV-infected tuberculosis cases (n=30)

Enlargement of hilar or mediastinal lymph nodes	71
Miliary or multiple small nodules	64.5
Cavity	19.4
Nodules	16.1
Pleural effusion	16.1
Consolidation	12.9
	(%)

### 臨床像

結核菌はエイズに合併する日和見感染症を引き起こす病原体の中では比較的強毒性のため、結核は早期 (CD4陽性 Tリンパ球数300~400/ $\mu$ l) から合併しやすい。症状は、発熱、倦怠感、体重減少、盗汗、咳嗽、喀痰などで、HIV非感染者の結核と同様であるが、他の日和見感染症にもみられる症状である。進行が早い場合があるので早期発見が重要である。ツ反応は免疫能低下のため陰性であることが多い。

胸部 X線写真では、免疫能が比較的保たれている時期では、肺尖部に空洞形成を伴う典型的な像を呈する。しかし、免疫能が低下した時期では、下葉の病変、非空洞形成、肺門・縦隔のリンパ節腫脹、粟粒影など非典型像を認めるようになる (Table)。当院における HIV感染症合併結核例における CD4陽性 Tリンパ球数をみると粟粒結核 (21例) では71.1 $\pm$ 92.6(2-391)/ $\mu$ l、肺結核 (7例) では183 $\pm$ 166(23-423)/ $\mu$ lと、粟粒結核症例のほうが明らかに免疫能が低下していた。

HIV感染者に合併した結核では、肺外結核の頻度が高いのが特徴である。肺外結核としては、リンパ節結核および播種型が最も多い。他に骨髄、消化管、泌尿生殖器、中枢神経系の結核もよくみられる。HIV感染者では HIV非感染者に比較し、2倍の頻度で肺外結核を合併するといわれている。また HIV感染者の中でも、肺外結核を合併した症例は、合併しない症例より CD4陽性細胞数が低値である。

Isoniazid (INH)・rifampicin (RFP) 両剤耐性を含むいわゆる多剤耐性結核菌感染症が、HIV感染者に生じた場合はきわめて予後不良である<sup>4)</sup>。

### 診 断

結核の罹患率の高い本邦では、HIV感染者に胸部異常影を認めた場合は常に結核の合併を念頭に置き、結核菌の検索を行うべきである。血液培養での結核菌の検出は、HIV非感染者の結核ではまれであるが、HIV感染者の結核ではしばしば認められる。

### 治 療

感受性菌であれば、HIV非感染者における結核と同様に抗結核薬によく反応する。治療法としては、INH, RFP, pyrazinamide (PZA), ethambutol (EB) [あるいは streptomycin (SM)] の4剤を2カ月間投与し、その後 INH, RFPを4カ月継続して、全治療期間を6カ月とする、いわゆる短期療法でよいとされている<sup>5)</sup>。しかし、臨床的に効果の遅い症例や3カ月以上結核菌の喀痰培養が陽性の症例では治療期間を延長すべきである。INHを含む抗結核療法ではビタミン B<sub>6</sub>を25~50mg/日加えて、末梢神経障害を予防する必要がある。

HIV感染における結核治療ではアドヒアランスが重要といわれている。HIV感染者では directory observed therapy (DOT: 対面服薬確認治療) を行ったほうが薬剤の自己管理例よりも死亡率が低いという報告がある<sup>6)</sup>。

多剤耐性菌の場合は、前述したように予後不良であるが、感受性の残った薬剤とニューキノロン製剤などを用い、長期の治療が必要となる。

エイズ患者ではもともと薬剤の副作用が起こりやすく、すでに多数の薬剤を内服している患者に抗結核薬を投与することになるので、副作用の出現には十分に注意する必要がある。抗結核薬の副作用が出現した場合の減感作療法は慎重に行うべきであるが、INH, RFPを除いた治療は弱いので、できるだけ減感作療法を行うべきと考えている。

HIV感染者では C型肝炎ウイルスの感染の有無にかかわらず抗結核薬による肝障害はしばしば認められる。薬剤性肝障害の相対危険度は C型肝炎ウイルスに感染していると5倍、HIVに感染していると4倍になるという報告がある<sup>7)</sup>。C型肝炎ウイルスと HIV両方に感染しているとその相対危険度は14倍になるという。C型肝炎ウイルスに感染している例では結核治療中、頻回に肝機能検査を行ったほうがよい。

抗 HIV薬であるプロテアーゼ阻害薬と非核酸系逆転写酵素阻害薬は、RFPとの併用は禁忌とされていた。RFPは肝臓の cytochrome P-450 を強力に誘導し薬剤の代謝を亢進させ、その血中濃度を著しく低下させるからである。結核の治療中に上記2系統の薬剤を開始する場合は、RFPを同じ rifamycin 誘導体である rifabutin [本邦では承認されておらず、エイズ治療薬研究班 (東京医大臨床病理科) より譲り受ける] に変更する<sup>5)</sup>。Rifabutin は RFP に比較し、P-450 の誘導が弱いからである。この場合用いることができるプロテアーゼ阻害薬は indinavir と nelfinavir のいずれかであり、非核酸系逆転写酵素阻害薬は nevirapine, efavirenz である。RFP を rifabutin に変更して2週間の wash out 期間をおいてから開始する。核酸系

逆転写酵素阻害薬は rifamycin 系薬剤との相互作用はほとんどないので RFP と併用してよい。

しかし、2000年3月、CDC<sup>8)</sup>は RFP と ritonavir, ritonavir + saquinavir, efavirenz との併用を可能としたため選択肢が増えた。しかしながら、抗 HIV 薬の血中濃度の測定は必要と思われる。

最近、HIV 感染症合併結核に対してプロテアーゼ阻害薬を含む強力な抗 HIV 療法を行った場合、約2週間後に一過性に発熱や胸部 X 線写真の悪化を認めるという報告がある<sup>9)</sup>。これは抗 HIV 薬の投与により CD4 陽性細胞の機能が回復し、一時的に結核菌に対する生体側の反応が高まるためと考えられており、免疫再構築症候群 (immune reconstitution syndrome) と呼ばれている。HIV 感染者の免疫機能を考える上で臨床的に興味深い現象である。

#### 結核治療中の HAART 開始時期に関する最近の見解

結核の治療中、HAART を開始する場合、結核の診断がついた時点で抗 HIV 薬の投与を行っていない症例については、結核の治療を優先する。結核の治療を失敗した場合、死に至る可能性があるためだけでなく、周囲への二次感染を引き起こし、多剤耐性結核菌の出現をもたらす可能性があるからである。しかし、どの時点で抗 HIV 薬の投与を開始するかは以前から問題となっていた。

最近の報告では以下のような基準が示されている<sup>10)</sup>。

CD4 陽性 T リンパ球数が  $300/\mu l$  以上の免疫能が比較的保たれている時期であれば、6カ月の結核治療期間中に HIV 感染症が進行し、死に至る可能性は低い<sup>11)12)</sup>。このような患者では、注意深く CD4 陽性 T リンパ球数をモニターしながら RFP をベースにした結核の治療を行い、できれば結核の短期療法の間は HAART を行わない。結核の治療が終了した後に、HAART を開始する。

CD4 陽性 T リンパ球数がさらに低値の患者でも HAART は結核の治療が2カ月経過してから開始したほうがよい。初期の2カ月は抗結核薬は4剤用いられており、副作用の多い時期である。HAART を遅らせることにより、これらの副作用に対処しやすくなるだけでなく、免疫再構築症候群の頻度と程度を減ずることが可能となる<sup>13)</sup>。

最近の報告<sup>14)</sup>ではできるだけ早期に HAART を開始したほうがよいという立場から、CD4 陽性 T リンパ球数が  $100/\mu l$  以上であれば、結核の治療を2カ月施行後に HAART を開始し、CD4 陽性 T リンパ球数が  $100/\mu l$  未満であればより早期に HAART を開始すべきであるという意見もある。

筆者は前者の方針がよいと考えている。実際には早期に HAART を開始するのは困難な場合が多い。当院で結

核と HAART を同時に施行した9例では、HAART の平均開始時期は、結核の治療開始後4カ月であった。いずれも、抗結核薬の副作用と合併症に対する治療のため抗 HIV 薬を追加できない状況であった。

結核の治療中に、抗 HIV 療法を開始する場合、どの組み合わせを選ぶかが問題となる。日本では結核の治療開始時点では、RFP を含んだ抗結核薬が中心となっているはずである。したがって、RFP を変えずに抗 HIV 療法を開始する場合は、核酸系逆転写酵素阻害薬2剤と efavirenz の組み合わせが中心となるとと思われる。RFP と ritonavir との組み合わせも可能であるが、最近の抗 HIV 療法では efavirenz を用いた治療が中心となりつつあるので、efavirenz が第一選択薬になるとと思われる。ただし、efavirenz の増量が必要な場合もあるので、投与開始後2週間付近で、efavirenz の血中濃度を測定すべきである。

Burman ら<sup>10)</sup>は抗 HIV 療法が初めての症例では rifabutin を中心とした結核治療に nelfinavir と2種の核酸系逆転写酵素阻害薬の組み合わせを推奨している。一日2回投与が可能で、薬剤の相互作用が少なく、治療効果もあるからだ<sup>15)</sup>。

上記のように抗 HIV 療法を開始する場合、RFP を継続したまま抗 HIV 療法を開始するか、rifabutin に変えて抗 HIV 療法を開始するかに分かれるわけだが、米国では rifabutin を用いるという意見が多い。いずれにしても rifamycin 系薬剤と抗 HIV 薬を併用する場合は抗 HIV 薬の血中濃度を測定し、注意深く経過観察する必要があると考えている。この点については今後のデータの集積が必要である。

#### 予 防

米国では HIV 感染者に対してはツ反応を行い、硬結が5 mm 以上を陽性とし、結核の感染ありとした。これらの患者では活動性結核を合併しているかどうかの精査を行い、活動性結核がない場合は INH の予防投与 (300mg 9カ月間) を行うべきだとしている<sup>5)</sup>。RFP と PZA の2剤併用の2カ月間投与も有効といわれている<sup>5)</sup>が、肝機能障害による死亡例が報告されており注意が必要である<sup>16)</sup>。

本邦では BCG の施行例も多く、HIV 感染者の場合どの程度のツ反応陽性で INH の予防投与を始めればよいのか検討はなされていない。

HIV 感染者では、BCG による予防は禁忌である。播種性の *M. bovis* 症を合併した症例があるからである。

#### おわりに

結核の罹患率の高い日本では、HIV 感染者が結核の発病を契機に医療機関を受診し、エイズと診断される場合

が今後増加するものと考えられる。胸部X線写真上、非特異的所見を呈する肺結核症例についてはHIV感染症の合併を考慮すべきである。

## 文 献

- 1) 森 亨, 中田 光, 永井英明, 他: HIV陽性抗酸菌症の動向と診療のあり方に関する研究. 厚生科学研究費補助金エイズ対策研究事業「日和見感染症の治療に関する研究」. 平成12年度研究報告書, 2001, 23-30.
- 2) 永井英明, 蛇沢 晶, 赤川志のぶ, 他: Human Immunodeficiency Virus (HIV) 感染症における結核. 日胸疾会誌. 1997; 35: 267-272.
- 3) Nakata K, Rom WN, Honda Y, et al.: *Mycobacterium tuberculosis* enhances human immunodeficiency virus-1 replication in the lung. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997; 155: 996-1003.
- 4) Ellner JJ, Hinman AR, Dooley SW, et al.: Tuberculosis symposium: emerging problems and promise. *J Infect Dis.* 1993; 168: 537-551.
- 5) Centers for Disease Control and Prevention: Prevention and treatment of tuberculosis among patients infected with human immunodeficiency virus: Principles of therapy and revised recommendations. *MMWR.* 1998; 47 (RR-20): 1-51.
- 6) Alwood K, Keruly JC, Morrore-Rice K, et al.: Effectiveness of supervised, intermittent therapy for tuberculosis in HIV-infected patients. *AIDS.* 1994; 8: 1103-1108.
- 7) Ungo JR, Jones D, Ashkin D, et al.: Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity. The role of hepatitis C virus and the human immunodeficiency virus. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 157: 1871-1876.
- 8) Centers for Disease Control and Prevention: Updated guidelines for the use of rifabutin or rifampin for the treatment and prevention of tuberculosis among HIV-infected patients taking protease inhibitors or nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors. *MMWR.* 2000; 49: 185-189.
- 9) Narita M, Ashkin D, Hollender ES, et al.: Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with AIDS. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 158: 157-161.
- 10) Burman WJ, Jones BE: Treatment of HIV-related tuberculosis in the era of effective antiretroviral therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 164: 7-12.
- 11) Ackah AN, Coulibaly D, Digbeu H, et al.: Response to treatment, mortality, and CD4 lymphocyte counts in HIV-infected persons with tuberculosis in Abidjan, Côte d'Ivoire. *Lancet.* 1995; 345: 607-610.
- 12) Murray J, Sonnenberg P, Shearer SC, et al.: Human immunodeficiency virus and the outcome of treatment for new and recurrent pulmonary tuberculosis in African patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 159: 733-740.
- 13) Navas E, Moreno L, Martin-Davila V, et al.: Tuberculosis reactivation in AIDS patients treated with highly active antiretroviral therapy [abstract]. 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Francisco. 1999.
- 14) Dean GL, Edwards SG, Ives NJ, et al.: Treatment of tuberculosis in HIV-infected persons in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS.* 2002; 16: 75-83.
- 15) Narita M, Stambaugh JJ, Hollender ES, et al.: Use of rifabutin with protease inhibitors for human immunodeficiency virus-infected patients with tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2000; 30: 779-783.
- 16) Centers for Disease Control and Prevention: Update: Fatal and Severe Liver Injuries Associated with Rifampin and Pyrazinamide for Latent Tuberculosis Infection, and Revisions in American Thoracic Society/CDC Recommendations — United States, 2001. *MMWR.* 2001; 50: 733-735.

## The 77th Annual Meeting Educational Lecture

## HIV INFECTION AND TUBERCULOSIS

Hideaki NAGAI

**Abstract** The number of people infected with human immunodeficiency virus (HIV) is gradually increasing in Japan, and the morbidity rate from tuberculosis in the Japanese people is high. Accordingly, the number of cases with both infections is considered to increase in the future. Our hospital has already encountered 31 cases of HIV associated tuberculosis.

HIV infects mainly CD4-positive cells. The extreme decrease in the cell count results in serious cellular immunological disorder. CD4-positive cell disorder induces disorders of B lymphocytes, cytotoxic T cells, natural killer cells, and macrophage functions. These destructive conditions show the state of immunodeficiency including macrophage that are most important for defense of acid-fast bacterial infection. Migration and activation of macrophages with cytokines derived from T cells are impaired to induce the following phenomena: hypoplasia of granuloma, failure of tubercle bacillus suppression, the spread to regional lymph nodes (hilar or mediastinal lymph nodes), and hematogenous dissemination. On this occasion, caseous necrosis and cavitation are unlikely to occur, and false-negative tuberculin reaction is often observed.

The incidence of severe cases, which include miliary tuberculosis, tuberculous meningitis, etc., and extrapulmonary tuberculosis, are high among acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)- associated tuberculosis cases. HIV-infected tuberculosis cases are generally regarded as endogenous exacerbation, but they include primary infection and reinfection as well. Even during the treatment for drug-sensitive strains particularly, some cases may have reinfection with multidrug-resistant bacteria, suggesting that caution should be taken against this point. Conversely, the association of tuberculosis is a factor for the poor prognosis of HIV infection, since it facilitates the development of HIV infection. If the bacteria belong to a drug-sensitive strain, the infection with them responds well to antituberculous drugs, the same as in tuberculosis cases without HIV infection, showing a favorable prognosis. However, the mortality rate of infection with multidrug-resistant tuberculosis is extremely high.

The combined use of a protease inhibitor, i.e., anti-HIV drug, with rifampicin is regarded as contraindication for the treatment because rifampicin strongly induces hepatic cytochrome P-450 and increases the metabolism of protease inhibitors and nonnucleoside reverse transcriptases to markedly decrease the blood concentrations. Accordingly, the treatment

for tuberculosis should take priority over that for HIV infection in HIV-infected tuberculosis, and highly active antiretroviral therapy (HAART) may be administered after the treatment of tuberculosis. When HAART is necessary for the treatment during the tuberculosis treatment, rifampicin had better be exchanged to rifabutin because the effect of rifabutin to induce cytochrome P-450 is less potent than that of rifampicin.

A report has recently shown that the exacerbation of pyrexia and chest X-ray findings was transiently observed approximately 2 weeks after potent anti-HIV therapy for HIV-infected tuberculosis, which included a protease inhibitor. The reason for the exacerbation has been believed to be that the impaired function of CD4-positive cells is improved by the administration of anti-HIV drugs to raise temporarily the reaction of the vital part to *M. tuberculosis*.

A tuberculin skin test (TST) reaction size of  $\geq 5$  mm of induration is considered positive (i.e., indicative of *M. tuberculosis* infection) in persons who are infected with HIV. Persons with a TST reaction size  $\geq 5$  mm who have not previously received treatment for *M. tuberculosis* infection should receive tuberculosis preventive treatment. Prevention by BCG vaccination is regarded as contraindications for HIV-infected patients, because disseminated *M. bovis* infection may be associated with them.

Many HIV-positive patients infected with tuberculosis show uneventful healing, when *M. tuberculosis* is the sensitive strain. However, since some patients show the rapid course of tuberculosis, clinical physicians keep the early detection of tuberculosis for HIV-infected patients and the association of HIV infection for tuberculosis patients in their mind, respectively.

**Key words:** Tuberculosis, Human immunodeficiency virus, Acquired immunodeficiency syndrome, Protease inhibitor, Immune reconstitution syndrome

Department of Pulmonary Diseases, National Tokyo Hospital

Correspondence to : Hideaki Nagai, Department of Pulmonary Diseases, National Tokyo Hospital, 3-1-1, Takeoka, Kiyose-shi, Tokyo, 204-8585 Japan. (E-mail: hnagai@tokyo.hosp.go.jp)