

免疫再構築症候群を呈した後天性免疫不全症候群 合併肺結核の1例

谷口 浩和 泉 三郎

要旨：症例は、27歳の男性で、発熱と湿性咳嗽を主訴に近医を受診して、胸部X線写真にて左肺門部に腫瘤影を指摘された。検査の結果、肺結核と診断され、INH, RFP, EB, PZAにて治療を開始された。血液中のリンパ球が少ないためHIV感染を疑われ、HIV-1抗体(Western-blot法)を測定した結果、陽性であり、後天性免疫不全症候群と診断された。HIV感染症の治療として、ジドブジンとラミブジン・硫酸アバカビルを開始した。肺結核の治療を開始した後は、すみやかに解熱が認められたが、抗HIV薬の投与を開始して10日後から、41℃を超える発熱が出現し、胸部X線写真所見も増悪を示した。免疫再構築症候群と診断し、プレドニゾロン30mg/日を投与した結果、徐々に解熱し、臨床症状および胸部X線写真所見も改善した。

キーワード：後天性免疫不全症候群、肺結核、パラドックス反応、免疫再構築症候群

はじめに

結核は、世界人口の3分の1にあたる20億人が感染していると言われており、その9割以上は発展途上国の国民であるとされている。また、これらの患者はHIV感染者であることも多く、2000年に後天性免疫不全症候群(Acquired immunodeficiency syndrome, 以下AIDS)関連疾患で死亡した500万人の3割は結核によるものである、という報告もある¹⁾。また、AIDSに合併した肺結核の治療においては、免疫再構築症候群(immune reconstitution syndrome)を呈することがあり²⁾³⁾⁷⁾、注意が必要である。

今回われわれは、免疫再構築症候群を呈した後天性免疫不全症候群に合併した肺結核の1例を経験したので報告する。

症 例

症 例：27歳、男性。

主 訴：発熱、咳嗽。

既往歴：26歳時、静脈血栓症。

職業歴：専門学校生。

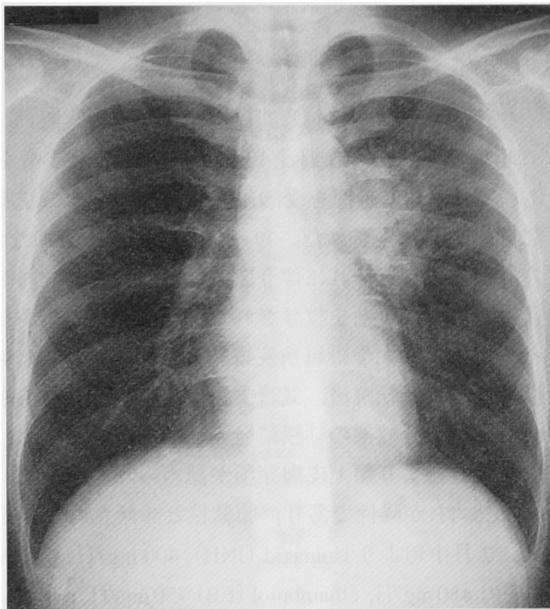
生活歴：喫煙歴は無し。飲酒歴は、機会飲酒。

現病歴：2005年1月上旬より発熱と湿性咳嗽を自覚し、1月下旬に近医を受診、胸部X線写真にて左肺門部に腫瘤影を指摘された。39～40℃の発熱を認めたため、左肺門部腫瘤とそれに伴う閉塞性肺炎の診断で同院に入院となり、抗生剤を投与されたが改善を認めなかった。そのため、某大学附属病院に紹介となり、2月上旬に転院となった。転院後、気管支鏡検査を施行した結果、左気管支第二分岐部の粘膜に発赤と腫張が認められ、同部の生検組織より類上皮肉芽腫が認められた。また、喀痰のPCR-TBが陽性であり、肺結核と診断された。そのため、2月中旬よりisoniazid (INH) 400mg/日、rifampicin (RFP) 450mg/日、ethambutol (EB) 750mg/日、pyrazinamide (PZA) 1.2g/日で治療が開始された。血液中のリンパ球が少ないためHIV感染を疑われ、HIV抗原抗体(EIA法)を測定した結果、陽性であった。また、2月中旬の喀痰にて抗酸菌塗抹陽性(±)であり、隔離入院目的に当科紹介され、2月中旬に当科入院とした。

入院時身体所見：身長183cm、体重66kg、血圧124/70mmHg、脈拍90/分・整、呼吸数12回/分、体温36.7℃、結膜には黄疸はないが貧血であり、表在リンパ節は

Table Laboratory data on admission

Hematology			
WBC	2,000 /mm ³	β -D-glucan	10.4 pg/ml
Neu	53.0 %	C7-HRP	negative
Eos	2.0 %		
Baso	1.0 %	HIV (EIA)	positive
Lymph	28.0 %	HIV-1 (WB)	positive
Mono	16.0 %	HIV-2 (WB)	negative
RBC	364×10^4 /mm ³		
Hb	9.8 g/dl	CD4	41 /mm ³
Ht	30.5 %	CD8	321 /mm ³
Plt	19.6×10^4 /mm ³		
ESR	134 mm/h	HIV-1 RNA	3.7×10^4 copy/ml
Serology			
CRP	0.7 mg/dl	Sputum	
Biochemistry			
TP	6.5 g/dl	Smear of acid-fast bacterium	negative
Alb	2.89 g/dl	Culture of acid-fast bacterium	negative
LDH	169 IU/l		
AST	30 IU/l		
ALT	27 IU/l		
ALP	278 IU/l		
CRE	0.9 mg/dl		



(A)



(B)

Fig. 1 Chest radiograph (A) and CT (B) on initial examination, showing a tumor in the hilum of left lung.

触知せず、心音は整で心雑音なく、呼吸音はラ音を聴取しなかった。腹部は軟であり圧痛なし。四肢に浮腫なく、バチ状指なく、チアノーゼを認めなかった。

入院時の検査所見を Table に示す。HIV 抗体 (EIA 法) 陽性、HIV-1 抗体 (Western-blot 法) 陽性、HIV-1 RNA 定量 3.7×10^4 copy/ml であった。白血球は $2,000/\text{mm}^3$ と少なく、そのうち CD4 陽性は、 $41/\text{mm}^3$ であった。また、軽度の貧血を呈し、CRP は 0.7 mg/dl と基準値内であった。

入院時の胸部 X 線写真 (Fig. 1A) および胸部 CT 写真 (Fig. 1B) では、左肺門から左肺上葉に腫瘤影が認められた。

入院後経過：HIV-1 抗体陽性であり、結核菌感染症を合併していることより、AIDS と診断した。結核に対する治療としては、RFP、INH、EB、PZA を継続した。HIV 感染症の治療としては、3 月上旬より抗 HIV 薬である、ジドブジン (レトロビル®, Zidovudine, AZT, ZDV) 600

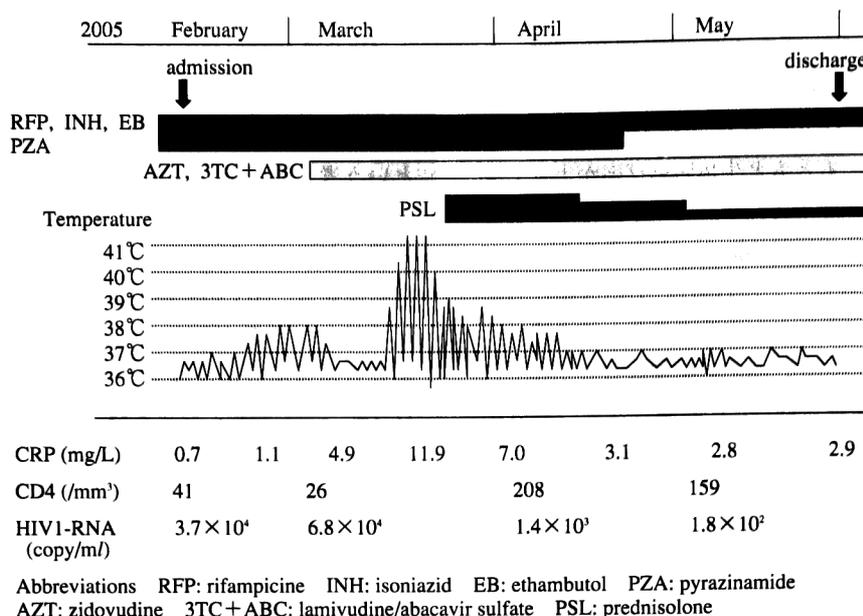


Fig. 2 Clinical course

mg/日, ラミブジン・硫酸アバカビル (エブジコム®, Lamivudine/Abacavir Sulfate, 3TC+ABC) 300 mg/600 mg/日を開始した。

経過表を Fig. 2 に示す。前医にて肺結核の治療を開始した後は、すみやかに解熱が認められ、咳嗽も改善した。その後は、特に発熱は認めなかったが、肺結核治療開始 10 日後から 20 日後までは 38℃ ほどの発熱が認められた。20 日後より前述の抗 HIV 薬の投与を開始し、このころより発熱は認めなくなった。しかし、抗 HIV 薬の投与を開始して 10 日後から、41℃ を超える発熱が出現し、胸部 X 線写真所見も増悪を示し (Fig. 3)、全身状態の悪化のため食事摂取ができなくなった。喀痰の抗酸菌塗抹を調べたが陰性であり、発熱などの臨床症状の悪化は、免疫再構築症候群が原因であろうと考えた。抗 HIV 薬投与開始 17 日後よりプレドニゾロン 30 mg/日 を投与した結果、徐々に解熱し、臨床症状および胸部 X 線写真所見も改善した。プレドニゾロンは、発熱が認められなくなってから徐々に減量して中止とした。抗 HIV 薬の投与により、血液中の HIV-1 RNA 量は徐々に減少していき CD4 陽性細胞は増加していった (Fig. 2)。その後、2005 年 8 月には血液中の HIV-1 RNA 量は検出感度以下となった。

前医での喀痰より検出された結核菌の薬剤感受性試験の結果では、RFP, INH, EB, PZA には感性であることが判明した。PZA は、2 カ月で中止とし、残る 3 剤は 10 カ月投与して、肺結核の治療は終了とした。

以後、抗 HIV 薬の内服を継続して治療を行っている。

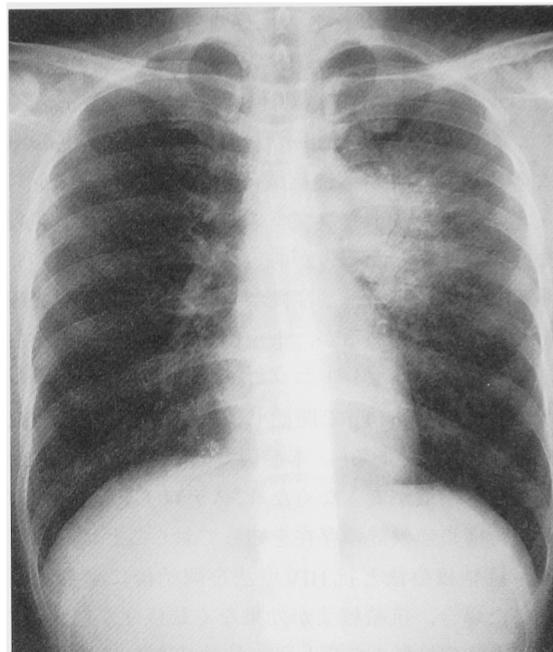


Fig. 3 Chest radiograph after two weeks from antiretroviral therapy, showing augmentation of infiltration.

また、HIV の感染経路は、本人が話さないため不明である。

考 察

近年、HIV 感染症の治療としては、核酸系逆転写酵素阻害薬 2 剤とプロテアーゼ阻害剤 1 剤を組み合わせた治

療が主流となっており、多剤併用療法 (highly active anti-retroviral therapy, 以下 HAART) と呼ばれている⁴⁾。この治療により血中 HIV 量を検出限界以下に抑制したり、AIDS の発症を遅らせたりすることが可能となった。

感染症を発症した AIDS に対し、HAART などの強力な治療を行った場合、もともと生体防御反応が十分でなかった状態から免疫状態が再編されていき、その過程で患者の症状や徴候や他覚所見の悪化が認められることがあり、免疫再構築症候群といわれる⁷⁾。その徴候としては、高熱、リンパ節の大きさと炎症の悪化、肺浸潤影の悪化、中枢神経病変の悪化、胸水の増加などとされている⁶⁾。この免疫再構築症候群は、CD4 陽性リンパ球数が $200/\mu\text{l}$ 以下で発症しやすいとする報告がある²⁾。また、抗ウイルス療法開始後から免疫再構築症候群発症までの日数は症例により様々で、結核患者において HAART を開始してから免疫再構築症候群発症まで、平均 15 日であったとする報告もある²⁾。この免疫再構築症候群のような一時的な悪化は、HIV 非感染者にも生じることがあり、パラドックス反応とも呼ばれている⁶⁾。過去には、抗 HIV 薬内服中の HIV 感染患者では、結核治療開始後 36% の症例にパラドックス反応を認め、抗 HIV 薬非内服中の HIV 感染患者では、7% であったとする報告がある²⁾。もちろん、肺結核だけではなく、*Mycobacterium kansasii* や⁸⁾、*Mycobacterium avium*、*Mycobacterium scrofulaceum* などの菌による非結核性抗酸菌症⁹⁾や、ニューモシチス・ジロベッキヤトキソプラズマ感染においても免疫再構築症候群を呈した報告がある。

重症でない免疫再構築症候群を呈した場合、対症療法が行われるべきであるが、重症例ではステロイドを投与することもあり、プレドニゾロンもしくはメチルプレドニゾロンを約 1 mg/kg で開始し、1~2 週間後に漸減する、という方法もある⁶⁾。本症例では、その反応が強かったため食事摂取ができなくなり、ステロイドを併用した。

免疫再構築症候群の存在を知っておくことは、大切である。抗結核療法と抗 HIV 療法を開始後に全身状態が悪化した場合、抗結核薬が効果なく結核症が悪化した、免疫再構築症候群を発症した、抗結核薬などの薬剤熱が生じた、他の感染症を併発した、などの鑑別を考え診療する必要があると思われる。その確定診断は難しいが、他の感染症の併発が否定的であり、前述のステロイド投与を試みて反応が良好でその後の経過がよければ、免疫再構築症候群と診断してよいのではないかと考えられた。免疫再構築症候群の可能性を考えずに、薬剤熱や薬剤耐性の結核菌である可能性などを考え、抗結核療法や抗 HIV 治療を変更することは避けなければならない。今後、HIV 感染患者の増加とともに、日本の医師が HIV 合併感染症を経験する可能性は増加していくと考えられ、さ

らなる知識の普及が望まれる。

今回われわれが行ったように、抗結核療法と抗 HIV 療法をほぼ同時期に開始するのは賢明ではなく、抗結核療法を先に開始し、4~8 週間の間をあけて抗 HIV 療法を行い、免疫再構築症候群の発症を避けたほうがよい、という考え方がある⁶⁾。それにより患者負担を軽減することは可能である。このことに関しても、さらなる知識の普及が望まれる。

結核症は、HIV 感染症の早期から合併しやすく、CD4 陽性リンパ球数が $300\sim 400/\mu\text{l}$ でも発症する⁵⁾。HIV 感染者の結核症の治療は HIV 非感染患者の治療と同様に行うが⁶⁾、リファンピシンは、CYP3A4 誘導作用をもつため、プロテアーゼ阻害剤と非核酸系逆転写酵素阻害薬の血中濃度を下げる作用があり、注意が必要とされる。欧米ではリファンピシンの代わりにリファブチンを用いるが、本症例はリファンピシンと比較的薬剤相互作用の少ないプロテアーゼ阻害剤であるジドブジン¹⁰⁾を選択して投与し、退院後の血中 HIV 量は検出限界以下に抑制しえた。本邦でも、リファブチンが承認され簡単に投与できる環境になることを望むが、リファンピシンと比較的薬剤相互作用の少ない薬剤を選択して投与する方法は、もちろん推奨はできないが、抗 HIV の効果は十分得られる可能性がある。

謝 辞

本症例の診療にあたり、富山県立中央病院内科、吉田喬先生および、放射線科、阿保育先生に多大な御協力をいただきました。誌上にて深謝いたします。

文 献

- 1) 矢崎博久, 岡 慎一: AIDS と結核. 呼吸. 2003; 22: 262-267.
- 2) 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.
- 3) Wendel KA, Alwood KS, Gachuhi R, et al.: Paradoxical Worsening of Tuberculosis in HIV-Infected Persons. Chest. 2001; 120: 193-197.
- 4) 矢崎博久, 岡 慎一: AIDS の最新治療. 呼吸. 2002; 21: 429-434.
- 5) 永井英明, 蛇澤 晶: HIV と結核. 「結核 Up to Date」改訂第 2 版. 南光堂, 2005, 171-178.
- 6) American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Disease Society of America: Treatment of Tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med. 2003; 167: 603-662.
- 7) Stoll M, Schmidt RE: Immune restoration inflammatory syndromes: apparently paradoxical clinical events after the

- initiation of HAART. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2004 ; 1 : 122-127.
- 8) 秋山 博, 三浦一樹, 黒川博一, 他: AIDS 治療中に免疫再構築症候群による肺非結核性抗酸菌 (*Mycobacterium kansasii*) 感染の寛解が得られた 1 例. *内科専門医会誌.* 2004 ; 16 : 686-690.
- 9) Puthanakit T, Oberdorfer P, Ukarapol N: Immune reconstitution syndrome from nontuberculous mycobacterial infection after initiation of antiretroviral therapy in children with HIV infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2006 ; 25 : 645-648.
- 10) Burger DM, Meenhorst PL, Koks CHW, et al.: Pharmacokinetic interaction between rifampin and zidovudine. *Antimicrob Agents Ch.* 1993 ; 37 : 1426-1431.

————— Case Report —————

A CASE OF TUBERCULOSIS SHOWING IMMUNE RECONSTITUTION SYNDROME
AFTER THE INITIATION OF ANTIRETROVIRAL THERAPY
FOR HIV INFECTION

Hirokazu TANIGUCHI and Saburo IZUMI

Abstract A 27-year-old man admitted for high fever, wet cough and abnormality on his chest radiograph. He was diagnosed as pulmonary tuberculosis, and started treatment with INH, RFP, EB, and PZA. After other examinations, he was diagnosed as having a acquired immunodeficiency syndrome, too. We gave him zidovudine and lamivudine/abacavir sulfate to treat HIV infection. After starting treatment with anti-tuberculosis drugs his fever alleviated, but after 10 days from the start of anti-HIV drugs, he showed high fever, and abnormality of his chest radiograph exacerbated. We diagnosed him as immune reconstitution syndrome, and gave him prednisolone 30 mg/day. His symptoms improved gradually.

Key words: Acquired immunodeficiency syndrome, Pulmonary tuberculosis, Paradoxical worsening, Immune reconstitution syndrome

Department of Internal Medicine, Toyama Prefectural Central Hospital

Correspondence to: Hirokazu Taniguchi, Department of Internal Medicine, Toyama Prefectural Central Hospital, 2-2-78, Nishinagae, Toyama-shi, Toyama 930-8550 Japan.
(E-mail: tan@tch.pref.toyama.jp)