

HIV 感染症合併結核患者における抗レトロウイルス療法開始時期と予後の検討

^{1,2} 渡邊 かおる ¹ 永井 英明 ¹ 河野 史歩 ¹ 加藤 貴史
¹ 渡邊 直昭 ¹ 鈴木 純子 ¹ 松井 弘稔 ¹ 山根 章
¹ 田村 厚久 ¹ 赤川志のぶ ¹ 大田 健

要旨：〔目的〕2016年米国保健福祉省は、HIV 感染症合併結核（HIV/TB）患者における結核治療開始後の抗レトロウイルス療法（ART）の開始時期について CD4⁺数 50/μl 未満では 2 週以内、CD4⁺数 50/μl 以上では 8 週以内を推奨している。実際には指針どおりに ART が開始できるのは少数であり、CD4⁺数により一律に治療開始時期を設定するのは困難であるという仮説が成り立つ。現状分析による仮説検証を本検討の目的とした。〔方法〕1995 年から 20 年間に当施設で結核治療開始後 ART 導入を行った患者について、背景、ART 開始時期、臨床経過、予後を後方視的に検討した。〔結果〕対象症例は 50 例であり、CD4⁺数 50/μl 未満は 18 例（36%）で指針の推奨する時期の ART 開始が 3 例（16%）、CD4⁺数 50/μl 以上は 32 例で同 3 例（9%）であった。ART 開始が指針より遅い理由は、抗結核薬の副作用が最も多く、次いで日和見感染症の治療であった。指針の推奨する時期に ART を開始した症例はわずかだったが、90% は結核治癒を得た。〔結論〕CD4⁺数により一律に ART 開始時期を設定することは困難であり、結核および日和見感染症の治療を優先せざるをえない症例では、ART 開始が遅れても慎重に治療を進めれば予後への影響が少ないことが示唆された。

キーワード：HIV 感染症、結核、抗レトロウイルス療法、免疫再構築症候群

目 的

HIV 感染症合併結核（HIV/TB）における抗レトロウイルス療法（antiretroviral therapy: ART）開始時期に関しては長年議論がなされてきた。免疫不全状態での感染症の悪化や新たな日和見感染症発症の懸念から ART を早く開始したいという考えと、抗結核薬の副作用や薬剤の相互作用、免疫再構築症候群（immune reconstitution inflammatory syndrome: IRIS）を含めた合併症の管理の面で ART を遅らせたいという相反する考えでのせめぎあいがある。2011 年 10 月 ART の開始時期について 3 つのランダム化比較試験に関する論文が発表され^{1)~3)}、これを受け 2012 年 3 月米国保健福祉省（Department of Health and Human Services: DHHS）は、早期の ART 開始を推奨する指針を発表した⁴⁾。その後 2016 年 7 月に小改訂⁵⁾が

加わり現在の指針が出来上がった。具体的には、CD4⁺数 50/μl 未満では 2 週間以内、CD4⁺数 50/μl 以上では 8 週間以内に ART を開始することを推奨している。しかし、実際には指針どおりに ART を開始できるのは少数である。今回われわれは、HIV/TB 患者において CD4⁺数により一律に治療開始時期を設定することは困難であるという仮説のもと、当施設における現状を分析し、仮説が採択できるか否かを検証することを本検討の目的とした。

対 象

1995 年 9 月 1 日から 2015 年 8 月 31 日に当施設に入院した HIV/TB 患者のうち、結核治療開始後に初回の ART 導入を行った症例。

¹ 国立病院機構東京病院呼吸器センター、² 現：東京大学医学部附属病院呼吸器内科

連絡先：渡邊 かおる，東京大学医学部附属病院呼吸器内科，〒113-8655 東京都文京区本郷 7-3-1
 (E-mail: WATANABEKA-INT@h.u-tokyo.ac.jp)
 (Received 3 Apr. 2017/Accepted 16 Aug. 2017)

方 法

過去の診療録にてデータ収集を行い、患者背景、ART開始時期、臨床経過、予後を後方視的に検討した。2016年の指針に基づき、CD4⁺数50/ μ l未満、50/ μ l以上で患者を分け、ART開始時期により分類して検討した。

結 果

該当症例は50例 (Table 1) であり、いずれも2016年の指針発表以前の症例であった。初診時のCD4⁺数は中央値68/ μ l、CD4⁺数50/ μ l未満は18例で全体の36%を占

めた (Fig. 1)。

結核治療開始からART開始までの日数中央値は106日 (約15週: 16日~534日) であり、CD4⁺数別のART開始時期による患者数はTable 2のとおりであった。ART開始時期が指針に合致していた症例は、CD4⁺数50/ μ l未満で、2週間以内は該当なし、2週以上3週未満と比較的早期であった症例は3例、CD4⁺数50/ μ l以上で、8週未満は3例であった。

2016年の指針よりもART開始時期が遅い症例についてその理由をみてみると、CD4⁺数50/ μ l未満でART開始時期が3週以上の症例は15例あり、その理由として

Table 1 Characteristics of patients with HIV/TB coinfection, by ART initiation category

Characteristics	Total (n=50)
Age (years) [median (range)]	46 (23-75)
Sex, male [n (%)]	45 (90)
Reported exposure route of HIV infection	
Heterosexual contact/Homosexual contact/Unknown	21/15/14
Foreign nationality [n (%)]	6 (12)
Thailand/China/Republic of the Philippines	3/2/1
CD4 count at TB diagnosis (cells/ μ L) [median (range)]	68 (1-765)
HIV viral load at TB diagnosis (copies/mL) [median (range)]	1.10 $\times$ 10 ⁵ (2.40 $\times$ 10 ³ -3.23 $\times$ 10 ⁶)
Type of TB	
Pulmonary	19
Extrapulmonary	31
Miliary/lymph nodes/intestinal/meningitis	27/7/4/1
Smear-positive [n (%)]	28 (56)
Japanese Classification of Chest X-ray	
Bilateral (Ⅲ 3/Ⅲ 1-2/Ⅱ 2-3/Ⅰ 3)	35 (15/8/9/3)
Lateral (Ⅲ 1-2/Ⅱ 2)	13 (12/1)
PI	7
No findings	2
Drug-resistant [n (%)]	14 (28)
SM/INH/PZA/RFP/RBT/EB/CPRM	6/5 (1 low dose)/2/1/1/1/3
Initial ART	
2NRTI (1996-1998)	6
2NRTI+PI (1998-2003)	9
2NRTI+NNRTI (2001-2010)	26
2NRTI+INSTI (2011-2015)	9

ART: antiretroviral therapy, SM: streptomycin, INH: isoniazid, PZA: pyrazinamide, RFP: rifampicin, RBT: rifabutin, EB: ethambutol, CPRM: capreomycin, NRTI: nucleoside reverse transcriptase inhibitor, PI: protease inhibitor, NNRTI: non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, INSTI: integrase strand transfer inhibitor

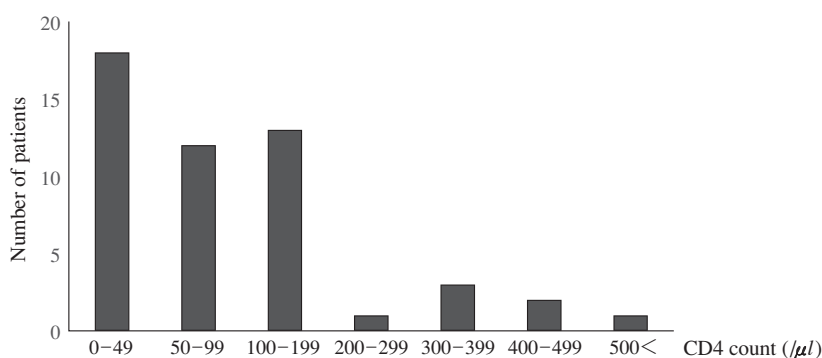


Fig. 1 Number of patients infected with HIV categorized by CD4 counts at diagnosis of tuberculosis

は、抗結核薬の副作用が9例、日和見感染症の治療優先が4例、結核治療薬が2剤に減る2カ月以後まで待った症例が1例、全身状態不良が1例であった。CD4⁺数50/ μ L以上でART開始が8週以降の症例は29例であり、その理由としては、抗結核薬の副作用が18例、日和見感染症の治療優先が3例、気管支結核の精査を優先した症例が1例、結核治療薬が2剤に減る2カ月以後まで待った症例が4例、結核治療終了まで待った症例が1例、B型肝炎治療のために内服していた逆転写酵素阻害薬の薬剤耐性結果を待った症例が1例、全身状態不良が1例であった。

抗結核薬の副作用が現れた症例は合わせて28例あり(2016年の指針推奨時期にARTが開始できている1例を含む)、出現時期は77%が4週以内、92%が8週以内であり、約2カ月で副作用のほとんどが確認された(Fig. 2)。減感作が行われた症例は5例で、期間の記載があった4例については結核治療が軌道に乗るまで平均10週(13~185日)を要した。副作用の内容は、延べ数で、発熱13例、皮疹10例、白血球減少13例、血小板減少5例、肝障害9例、腎障害1例であった。この中には、医師が最初に抗結核薬を責任薬剤と疑ったが、最終的には別な原因と考えられたケースも含まれた。具体的には、結核による発熱3例、同白血球減少と血小板減少2例、ST合剤による発熱1例であった。また、28例中2例では合併症治療薬の副作用も重ねて生じており、ニューモシスチス肺炎(PCP)の予防や治療のために使用したST合剤による発熱1例、皮疹1例であった。

結核以外の合併症を延べ39例に認め、その治療や予防投与による副作用で2016年の指針よりもART開始時期が遅い症例が7例あった。特に結核治療開始から

ART開始までに新たな日和見感染症を発症した症例が2例あり、ST合剤内服下にもかかわらずPCP、さらに性器ヘルペス、サイトメガロウイルス網膜炎を発症した1例と、PCPを発症した1例であった。それ以外の症例は、赤痢アメーバ感染症(腸炎2例、肺炎1例)、サイトメガロウイルス腸炎1例、腹壁癒痕ヘルニア嵌頓1例であった。薬剤の副作用としては、肺クリプトコッカス症治療のフルコナゾールによる肝障害1例、赤痢アメーバ治療のメトロニダゾールによる肝障害1例、非結核性抗酸菌症予防のアジスロマイシンによる好中球減少1例であった。

ART開始後、IRISを発症した症例は7例であり、いずれも結核病巣の悪化を認めた。初診時CD4⁺数は中央値39/ μ L(10~63/ μ L)と低値で、ART開始までの日数中央値は71日(16日~199日)であった。ARTからIRIS発症までの期間は5~17日であった。治療は、ステロイド投与が4例、経過観察が2例であった。IRIS発症例の予後は、入院中に自己退院した1例も含めれば軽快6例、他疾患による死亡1例で、比較的良好であった。

全体の予後は、50例中45例(90%)は結核治療およびARTともに順調に経過し、結核治癒(治療完遂、培養陰性化)を得た。結核治癒後の経過は、当院外来通院中で結核再発なし19例、経過不明20例(他院紹介13例、通院自己中断もしくは母国へ帰国7例)、結核は治癒したが他疾患で死亡5例、詳細不明1例であった。残り5例は、HIV/TB治療中に自己退院が1例、他疾患死亡が3例、病状悪化による転院が1例であった。死亡・転院転帰4例中3例でART開始が2016年の指針推奨よりも遅かった。具体的には、1例目(初診時CD4⁺数9/ μ L):結核治癒、ART開始後発熱、血球減少が持続し脳出血で死

Table 2 Number of patients categorized by time of initiation of antiretroviral therapy after starting tuberculosis treatment

Weeks		0-	1-	2-	3-	4-	8-	12-
CD4	< 50/ μ L	0	0	3	1	2	5	7
	$\geq$ 50/ μ L	0	0	1	0	2	8	21

Number of patients

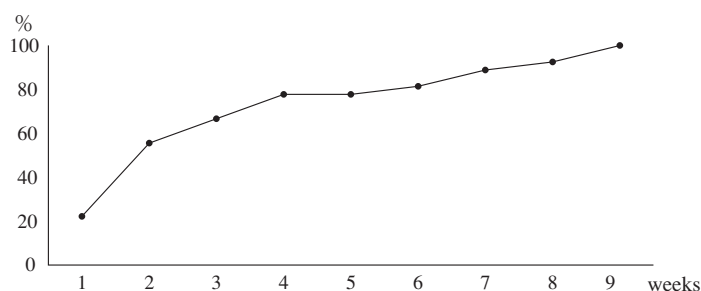


Fig. 2 Appearance time of side effects of antituberculous drugs (cumulative line graph)

亡。2例目(同27/ μ l):結核治癒,ART開始後肺アスペルギルス症が増悪し死亡。3例目(同8/ μ l):HIV心筋症による急性心不全が増悪し治療目的で転院。

考 察

CD4⁺数50/ μ l未満の高度免疫低下例が18例(36%)であり,HIV/TB患者では60%が粟粒結核⁶⁾という報告のとおりで学会分類bⅢ3,空洞を伴うⅠやⅡ型が多数を占め,重症例が多かった。また,喀痰塗抹陰性が44%を占め,粟粒⁷⁾や肺外結核が多い影響と考えられた。

CD4⁺数50/ μ l未満で2016年の指針が推奨する2週以内にARTが開始された症例はなかった。2週以上3週未満にARTが開始された3例については,ARTが遅れた理由が薬剤の副作用や合併症ではなく休日をはさんだ影響などであったため,「早期に」ARTを開始した症例として扱うことにした。いずれにせよ指針の推奨する時期にARTを開始した症例はわずかだった。

ART開始までに時間を要した理由は,抗結核薬の副作用が27例と最も多く,次いで合併症の治療や予防投与のための副作用が7例であった。また,抗結核薬の副作用27例中2例では,合併症治療の副作用も重ねて生じていた。HIV感染症では薬剤の副作用が起りやすいように,抗結核薬と抗HIV薬を同時に内服する場合は両者の副作用を生じることも多く,原因薬剤の特定が困難となるだけでなく,すべての治療を中断せざるをえない状況に追い込まれることがある。また最終的には結核自体による症状と考えられたが,治療初期には薬剤の副作用と考えられ治療を一旦中止したり薬剤の追加を延期せざるをえなかった症例も含まれた。結核治療開始2カ月以後まで待った5例については,2012年の指針以前はCD4⁺数が保たれている症例では抗結核薬が2剤に減るタイミングでART開始を推奨していた影響と考えられた。抗結核薬の副作用は,約2カ月間でほとんどが確認されている(Fig. 2)ことから2カ月待つという方針は理に適っていると言える。また,Abdoolら³⁾は,CD4⁺数50/ μ l以上の例ではむしろ結核治療が維持期に入ってからARTを開始したほうがIRISの発症や抗HIV薬の副作用に難渋することなく良好な予後が得られると報告している。

合併症治療を優先した7例中2例で,結核治療開始後ART開始までの間に新たな日和見感染症を発症しており,予後不良4例中3例でART開始が2016年の指針よりも遅く,特に1例はHIV感染症に続発した疾患の増悪をきたしていた。これらは,ARTが遅れたことによる影響が考えられるが,ARTの開始時期だけでなくレジメン(Table 1)の影響も考慮する必要がある。現在のHIV治療は1996年に米国で導入された多剤併用療法が基本であ

り,日本では薬剤認可により1997年に可能になった⁸⁾。症例集積開始時期の1995年は,日本で多剤併用療法が普及する前であり,抗HIV薬はこの10年で飛躍的に開発が進んだため,初期と最近でレジメンが大きく異なることに留意せねばならない。薬剤の改良により合併症の減少,予後改善が期待でき,抗結核薬との薬物相互作用も変化すると考えられる。

Olalekanら⁹⁾はメタ解析によりCD4⁺数50/ μ l未満の症例では早期ARTが予後を改善するが同時にIRIS発症リスクが2倍になると報告している。本検討では,全体のIRIS発症率¹⁰⁾(14%),CD4⁺数50/ μ l未満と50/ μ l以上で比較したIRIS発症リスク(2倍)ともに既存の報告と同様であった。IRIS発症例は,2016年の指針が推奨する時期にARTが開始された3例を含みART開始時期が全体的に早かった。

一方でCD4⁺数50/ μ l以上では,早期・遅延ARTのいずれが予後良好かを議論するにはエビデンスが不十分である⁹⁾と結論づけている。Sayokiら¹⁰⁾はCD4⁺>220/ μ lでは,ART開始時期を結核治療終了後の6カ月後からに遅らせてもよいと報告し,Weerawatら¹¹⁾はCD4⁺<350/ μ lで,ARTを結核治療と同時に開始する群と結核治療開始12週後に開始する群で延命効果に有意差はなかったと報告している。

2012年以前の指針では,CD4⁺数が少ない例で積極的な早期ARTをむしろ推奨していない。例えば,2005年のDHHSの指針¹²⁾では,結核治療とARTの同時開始は避けARTを4~8週遅らせることを推奨し,例外としてCD4⁺数50/ μ l未満では同時に始めることがあるとしている。同年の英国HIV感染学会のガイドライン¹³⁾では,ART開始時期に関して,CD4⁺>200/ μ lでは結核治療終了後,CD4⁺100~200/ μ lでは結核治療が維持期に入った2カ月後,CD4⁺<100/ μ lでは結核治療の忍容性を確認後,2週から2カ月の間にできるだけ早くとしている。本検討では2012年のDHHS新指針発表以前に治療を開始した例が43例(86%)と多く,当時の治療指針では現在ほど厳格に早期ART開始を推奨していないというバイアスが存在する。しかしながら,抗結核薬の副作用や日和見感染症が生じる頻度はいずれの時期でも同様であると考えられ,たとえ当時早期ARTが推奨されていたとしても,早期ARTは困難であったと予想される。

早期ARTの推奨根拠となった3つの論文^{1)~3)}はいずれも発展途上国での試験であり(カンボジア,アフリカ,南アメリカなど),本邦とは医療体制が大きく異なっている。抗結核薬による副作用やAIDS指標疾患に代表される合併症がみられても,症状が許容範囲であるかぎりには割り付けどおりにARTを開始している。抗結核薬の副

作用 (Grade 3~4) の出現頻度は, Havlir ら²⁾ の報告では早期・遅延両群それぞれ約46%, Abdool ら³⁾ の報告では IRIS 以外で早期群56.5%, 遅延群65.2%であった。いずれの報告でも早期・遅延群間で有意差はなかったが, HIV/TB 患者の治療では常に副作用が多いことを示している。

実臨床では, 副作用などで全身状態が不安定なまま新たな治療薬を開始することはリスクも伴っている。当施設のこれまでの治療例では, 合併症による病状悪化はあったが結核による死亡はなく, 結核治癒が全体の約90%を占め予後良好であった。多少 ART の開始時期が遅れても, 薬剤の副作用や合併症の治療についても適切に対処したうえで結核治癒, HIV コントロールを目指すことで良好な予後が得られたと考えている。

結 論

2012 年以降の指針では早期 ART を推奨しているが, 実際には抗結核薬の副作用や合併症の治療により指針が推奨する早期の ART が開始できないことがほとんどである。HIV/TB 患者において CD4⁺ 数により一律に治療開始時期を設定することは困難である。また, 特に低 CD4⁺ 数例では早期 ART により IRIS 発症率が高くなるというリスクもはらんでいる。結核および合併症治療を優先せざるをえない症例では, ART 開始が遅れても慎重に治療を進めれば予後への影響は少ないことが示唆された。

著者の COI (conflicts of interest) 開示: 本論文発表内容に関して特になし。

文 献

- 1) Blanc FX, Sok T, Laureillard D, et al.: Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *N Engl J Med.* 2011 ; 365 : 1471-1481.
- 2) Havlir DV, Kendall MA, Ive P, et al.: Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis. *N Engl J Med.* 2011 ; 365 : 1482-1491.
- 3) Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, et al.: Integration of antiretroviral therapy with tuberculosis treatment. *N Engl J Med.* 2011 ; 365 : 1492-1501.
- 4) Department of Health and Human Services (DHHS): Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. March 27, 2012. (Available at <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/>.)
- 5) Department of Health and Human Services (DHHS): Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. July 14, 2016. (Available at <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/>)
- 6) 原田尚子, 長谷川直樹, 佐山宏一, 他: 粟粒結核にて後天性免疫不全症候群と診断され HAART 開始後免疫再構築症候群を発症した一例. *The Journal of AIDS Research.* 2010 ; 12 : 184-192.
- 7) Maartens G, Willcox PA, Benatar SR, et al.: Miliary tuberculosis: rapid diagnosis, hematologic abnormalities, and outcome in 109 treated adults. *Am J Med.* 1990 ; 89 : 291-296.
- 8) 味澤 篤: 日本人の HIV 感染症の治療. *感染症学雑誌.* 2002 ; 76 : 521-527.
- 9) Olalekan AU, Charles O, Kayode G, et al.: Optimal timing of antiretroviral therapy initiation for HIV-infected adults with newly diagnosed pulmonary tuberculosis. *Ann Intern Med.* 2015 ; 163 : 32-39.
- 10) Sayoki GM, Bruce JK, Duncan MC, et al.: Early versus delayed initiation of highly active antiretroviral therapy for HIV-positive adults with newly diagnosed pulmonary tuberculosis (TB-HAART). *Lancet Infect Dis.* 2014 ; 14 : 563-571.
- 11) Weerawat M, Wiroj M, Aroon L, et al.: Time to initiate antiretroviral therapy between 4 weeks and 12 weeks of tuberculosis treatment in HIV-infected patient: result from the TIME study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2012 ; 60 : 377-383.
- 12) Department of Health and Human Services (DHHS): Guideline for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. October 6, 2005, 37.
- 13) Pozniak AL, Miller RF, Lipman MCI, et al. on behalf of the BHIVA guidelines writing committee: BHIVA treatment guidelines for TB/HIV infection. February 2005, 16. (Available at <http://www.bhiva.org/>.)

Original Article

TIMING OF ANTIRETROVIRAL THERAPY INITIATION FOR HIV-INFECTED ADULTS WITH NEWLY DIAGNOSED TUBERCULOSIS

Kaoru WATANABE, Hideaki NAGAI, Shiho KONO, Takafumi KATO,
Naoaki WATANABE, Junko SUZUKI, Hirotohi MATSUI, Akira YAMANE,
Atsuhisa TAMURA, Shinobu AKAGAWA, and Ken OHTA

Abstract [Background] There has been a discussion about the timing of antiretroviral therapy (ART) for HIV-positive adults with newly diagnosed tuberculosis (TB). Department of Health and Human Services guidelines in 2012 recommended early ART initiation. In 2016, the guideline was partly updated that treatment of tuberculosis should be started first, followed by ART within the first two weeks for patients with profound immunosuppression ($CD4^+$ T cell counts $<50/\mu L$) and within eight weeks for others. In our practice, few patients could start ART as early as stated in the guideline. We, hereby, tested the hypothesis that it is difficult to evenly set the timing of ART initiation based only on the $CD4^+$ T cell counts.

[Methods] We conducted a retrospective study by using the past medical records of the HIV/TB co-infected patients who were admitted to our hospital from September 1995 to August 2015 and started ART for the first time after initiation of TB treatment. We examined characteristics of the patients, the timing of ART initiation, clinical courses, and mortality.

[Results] Fifty HIV/TB co-infected adults (median age 46 y.o., male: female=45:5) were included in this study. The number of patients who could start ART as recommendation was three out of 18 with $CD4^+$ T cell counts less than 50 cells/ μL and three out of 32 with $CD4^+$ T cell counts not less than 50 cells/ μL . The main reason for the delayed start of ART was adverse effects by anti-TB drugs, and the second was adverse effects by medications for the comorbid condi-

tions or the preventive treatment. Seven patients developed immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) after initiation of ART with deterioration of initial focuses of tuberculosis. Although most patients couldn't start ART on schedule as recommended, 90% of patients were able to start both TB and HIV therapy and survived. Whereas some patients got worse because of complications, no one died because of tuberculosis.

[Conclusion] As for treatment of HIV/TB patients, only a few cases could start early ART as the guidelines recommended. Early ART has also many risks under unstable clinical conditions. As mentioned in the hypothesis, it is difficult to set the timing of ART initiation evenly depending on the $CD4^+$ T cell counts. Delayed ART, after dealing properly with adverse effects of anti-TB drugs or complications, resulted in good prognosis.

Key words: HIV, Tuberculosis, Antiretroviral therapy, Immune reconstitution inflammatory syndrome

Center for Pulmonary Diseases, National Hospital Organization Tokyo National Hospital

Correspondence to: Kaoru Watanabe, Department of Respiratory Medicine, The University of Tokyo Hospital. 7-3-1, Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8655 Japan.
(E-mail: WATANABEKA-INT@h.u-tokyo.ac.jp)