

HIV治療による免疫再構築症候群により頸部・縦隔リンパ節結核が増悪し，気道狭窄を生じた1例

岩波 直弥 荒木 太亮 山崎 善隆

要旨：症例は26歳フィリピン人女性。入院1年6カ月前に倦怠感と頸部リンパ節腫脹が出現し，某医で精査を受けHIV感染症と診断された。治療のため母国へ帰国後に結核の診断も受け，両者の治療が開始された。再来日し，別病院を受診するとHIV-RNA 10万copies/ml以上，CD4リンパ球数10未満/ μ lとコントロール不良であり，抗HIV薬が変更された。さらに胸部CTで両側肺に結節影と空洞影を，左頸部と縦隔にリンパ節腫脹を認め，喀痰抗酸菌塗抹でガフキー陽性，LAMP法で結核菌陽性となり，活動性結核の診断で当院へ転院した。結核に対して4剤治療，抗HIV薬をさらに変更して治療を開始したところ，免疫再構築症候群により縦隔と前頸部リンパ節が増大し，気道を圧迫して労作時の息切れが出現した。気管・縦隔への穿破が危惧されたため，前頸部リンパ節を穿刺排膿したところ，穿破することなく縮小し，3カ月の治療で退院した。コントロール不良のHIVに合併した結核感染症で，リンパ節腫大による気道狭窄に対して積極的な穿刺排膿が有用であった症例を報告する。

キーワード：結核，結核性リンパ節炎，HIV，AIDS，免疫再構築症候群

緒 言

結核感染者における活動性結核の発病リスクは，HIV感染者ではリスク要因のない人に比べて50～100倍の相対危険度と言われている¹⁾。そのためHIV感染症と診断した患者に対しては結核感染の有無を検索することが重要となる。

またHIV感染者で著しくCD4リンパ球が減少している患者では，ART (anti-retroviral therapy) でCD4リンパ球数が回復することによって免疫再構築症候群 (immune reconstitution inflammatory syndrome: IRIS) を生じ，結核をはじめとする感染症が逆説的に増悪することが知られている²⁾。本症例は一度結核治療を受けたが，コントロール不良のHIV感染症を背景に結核が治癒せず，肺結核と結核性リンパ節炎を生じた。ARTと抗結核薬治療を開始して2カ月後，肺病変と前頸部・縦隔リンパ節が増大し，気管前方への穿破が危惧された。しかし前頸部リンパ節の穿刺排膿によって自然縮小した。

HIV治療に伴ってIRISを生じ，腫大したリンパ節による気管穿孔が危惧されたが，積極的な穿刺排膿によって改善した貴重な症例を経験したので報告する。

症 例

症 例：26歳，フィリピン人女性。

主 訴：倦怠感，食欲不振。

既往歴：特記すべき既往なし。

職業・生活歴：ダンサー。

嗜 好：喫煙歴はなし。機会飲酒。

内服薬：常用薬なし。

現病歴：当院へ入院する1年6カ月前から倦怠感と食欲不振を自覚していた。入院1年前に某医を受診し，頸部リンパ節腫脹と血清CRP高値を指摘された。A病院に紹介され，精査の結果HIV感染症と診断された。母国での治療を希望し帰国後，結核感染の診断を受けARTと抗結核薬治療を開始された。入院3カ月前に再来日し，HIV治療継続のためにB病院を受診し血液検査を施行す

ると、HIV-RNA 10万 copies/ml以上、CD4リンパ球数10未満/ μ lときわめてコントロール不良であり、抗HIV薬をdolutegravir (DTG)・tenofovir (TDF)/emtricitabine (FTC) 配合剤 (TVD) へ変更された。胸部CTで、両肺上葉に結節影と空洞影、左頸部・縦隔リンパ節の腫大を認め、活動性肺結核が疑われた。喀痰抗酸菌検査を施行され、塗抹検査でガフキー陽性、LAMP法で結核菌陽性となり、活動性肺結核と診断され加療目的に当院へ紹介され、入院した。

経過：身長148 cm、体重29.1 kg。体温39.1℃、脈拍157/分、血圧99/69 mmHg、呼吸数16/分、SpO₂ 95%（室内気）で、左頸部に4 cm程度のリンパ節を2個触知した。胸部X線では左頸部の軟部組織腫脹と縦隔陰影の増大 (Fig. 1) を認めた。胸部CTで頸部・縦隔リンパ節の腫大と左上葉の空洞陰影 (Fig. 2) を認めた。血液検査は白血球5000/ μ l（好中球90.8%、リンパ球2.8%）、Hb 9.5g/dl、血小板16.2万/ μ l、CRP 1.66 mg/dl。感染症関連はcyto-

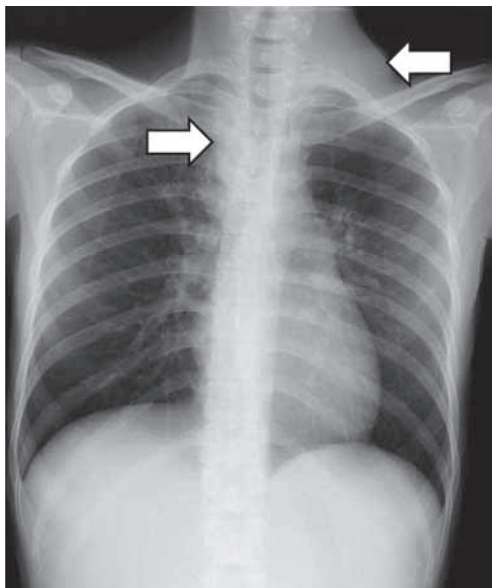


Fig. 1 Chest X-ray on admission showed swelling of left cervical tissue and upper right mediastinum (white arrows).

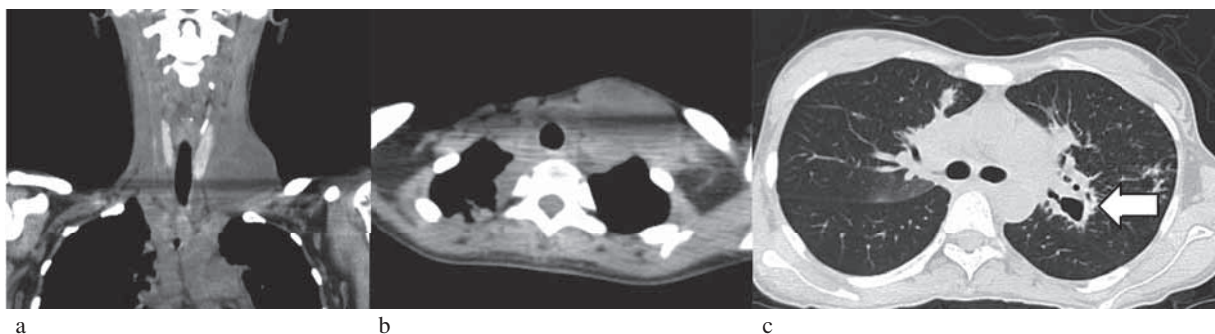


Fig. 2 a, b: Neck to chest CT showed swelling of left cervical lymph nodes. c: Chest CT showed a left intrapulmonary cavity (white arrow).

megalovirus (CMV) 抗原陽性 (スライド1:5, スライド2:2)、HIV-RNA 48000 copies/ml、CD4リンパ球数5/ μ l、QFT-3Gは判定不能だった。喀痰抗酸菌検査はガフキー7号、TB-PCR陽性だった。患者に自身の疾患を理解しているか確認すると、結核やHIVであることを詳しく理解していない状況であり、内服アドヒアランスが不良であった原因と考えられた。結核に対してisoniazid (INH) 200 mg/日、rifabutin (RBT) 150 mg/日、ethambutol (EB) 750 mg/日、pyrazinamide (PZA) 1.2g/日で治療開始した。rifamycin系薬は抗HIV薬との相互作用を考慮し、RBTを選択した。HIVに対してはraltegravir (RAL)、TVDに治療薬を変更した。CMV抗原陽性のため眼科受診し、CMV網膜症を疑う所見はなかったが、HIV患者であり、ganciclovir (GCV) 900 mg/日の投与を開始し、2週間の投与で抗原の陰性化を確認し終了した。入院22日目から頸部痛を訴え、左頸部リンパ節の1つに増大と発赤 (Fig. 3) を認めたが、鎮痛薬で経過観察をしたところ、33日目に自壊排膿 (Fig. 3) した。結核菌の薬剤感受性結果でrifampicin (RFP) に耐性を認めたため、RBTにも耐性があると考えlevofloxacin (LVFX) 500 mg/日に変更し治療を継続した。前頸部腫脹と労作時の息切れ症状が出現したため67日目に胸部CT再検すると、前頸部と縦隔のリンパ節増大 (Fig. 4) を認めた。気道の閉塞や縦隔・気管内への穿破が危惧されたため、前頸部リンパ節に対してエコーガイド下にサーフロー針を用いて穿刺し、シリンジ吸引で3 mlの排膿を施行 (Fig. 5) した。排膿後は縦隔洞炎や気管内穿破を生じることなく、リンパ節は自然縮小・消退した。内容液は抗酸菌塗抹検査でガフキー9号、TB-PCRも陽性だったが、8週培養で結核菌の生育はなく、死菌と考えられた。

喀痰培養連続3回の陰性化を確認し、92日目に退院してB病院でHIVと結核の治療を継続することとなった。

考 察

結核感染症はHIV感染症との合併が多い疾患であり、



Fig. 3 a: Swelling of left cervical lymph nodes. b: After discharging pus.

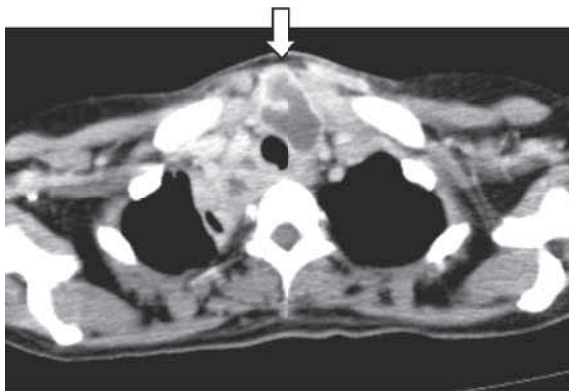


Fig. 4 Contrast-enhanced CT revealed enlargement of mediastinal lymph nodes and trachea compression. White arrow indicates the target lymph node of puncturing.



Fig. 5 After puncturing of cervical lymph node.

HIV患者の結核発症率は50~100倍との報告がある¹⁾。またスウェーデンにおけるHIV患者の結核発症率の観察研究では、ARTの導入によって結核発症率を下げたものの、未だ健常人の80倍のリスクがあるとの報告がある³⁾。

また、HIVと結核の合併症例には、治療上の問題点も多く存在する。肺結核症例では肺外病変の発症頻度は12%程度との報告があるが⁴⁾、HIVと結核の合併例では肺外結核の発症頻度が3.19倍に上昇することが報告され⁵⁾、粟粒結核などの重篤な病態に悪化する頻度も高い。またHIV合併結核では胸部X線で肺門・縦隔リンパ節腫大は70%以上の症例に認められるという報告もあり⁶⁾、本症例も画像検査で縦隔リンパ節腫大が確認された。このような画像所見の表れ方は患者の免疫機能に大きく左右される。CD4リンパ球数が $300/\mu\text{l}$ 以上では胸部X線で上肺野に浸潤影や空洞結節影といった典型像を呈するが⁶⁾、CD4リンパ球数が $300/\mu\text{l}$ 以下の免疫低下状態では多彩な病像を呈すると言われて⁶⁾いる。特にCD4リンパ球数低

下症例では肺門部や縦隔リンパ節の腫脹が頻繁に見られ、CD4リンパ球数が10未満 $/\mu\text{l}$ とコントロール不良であった本症例の経過とも合致した。

次に免疫再構築症候群 (IRIS) の発症である。結核菌への免疫反応はT細胞が主体であり、マクロファージに取り込まれた結核菌に対してサイトカインの刺激を受けたキラーT細胞が活性化し、マクロファージ内の結核菌を殺傷する機序が知られている⁷⁾。HIV患者でCD4リンパ球数が低下した患者にARTを行い、CD4リンパ球数が増加すると結核菌に対する抵抗力が高まり、病変の増悪をきたすことがある。この現象をparadoxical IRISと呼ぶ⁸⁾。IRISは40の観察研究をまとめた結果から、ARTを受けた患者の約18%に発症するという報告⁹⁾があり、稀な病態ではない。

IRISの診断基準として世界的に定まったものはないが、
 (1) CD4リンパ球数が $100/\mu\text{l}$ 未満のAIDSであること
 (2) ARTに対してCD4リンパ球数増加やHIVの減量があること

(3) 薬剤耐性や重症感染症, 薬剤による副反応などが除外されること

(4) ARTの開始と症状悪化の時間関係が一致すること

上記を満たした場合にIRISの可能性が高いと判断する⁸⁾¹⁰⁾。本症例ではCD4リンパ球数の改善とともに頸部・縦隔リンパ節腫大の増悪をきたし, 縦隔や気管への穿破が危惧された。IRISによって腫大したリンパ節に対して, 明確な治療適応基準は存在していないが, リンパ節ではないものの肺内の結核性嚢胞病変に対して経皮的なドレナージが有効であったという報告¹¹⁾もあり, 内服治療に反応しない膿瘍性の病変はドレナージが必要と考えられた。

今回は穿刺排膿を行うことでリンパ節は縮小・消退し, 縦隔洞炎や気管内穿孔などの病態への進展を防ぐことができたと考えている。

IRISによる結核の増悪を生じた場合, 通常は自然寛解が期待できるため, HIV, 結核の治療に変更の必要はない。しかしIRISによる症状が強い場合は, 非ステロイド性抗炎症薬やステロイド治療, ARTの一時中断を考慮する必要がある。本症例ではリンパ節腫脹が穿刺可能な部位に生じたため, ドレナージ治療を選択した結果, ステロイド投与を要せずに治癒に至ることができたが, ドレナージが困難な部位であればステロイド投与を考慮した可能性が高い。IRISの発症予防に全身ステロイド投与の有効性を検討した試験¹²⁾では, ART開始後から14日間でプレドニゾン40 mgを, 次の14日間で20 mgを投与した群とプラセボ投与群では, 結核関連IRISの発症率をプレドニゾン群で30%低下させたことを報告している。

最後に抗HIV薬と抗結核薬の薬剤相互作用である。rifamycin系薬剤は肝臓で強力なCYP3A4誘導作用を有しているため, CYP3A4によって代謝されるプロテアーゼ阻害薬や非核酸系逆転写酵素阻害薬の血中濃度が低下し, 抗HIV作用が低下する¹³⁾¹⁴⁾。特にRFPはほとんどのプロテアーゼ阻害薬と逆転写酵素阻害薬で併用禁忌となっているため, 使用を避けるべきである。本症例は抗HIV薬にRAL, TVDを選択したが, RALとの併用にRBTの使用が推奨されていることからRBTを選択して治療を開始した。

結核感染とAIDSの合併例では, ART治療開始後にIRISが発生しやすく, 縦隔リンパ節の腫脹が進み, 中枢気道を閉塞あるいは穿破させる恐れがある。超音波検査やCT検査で継時的に観察し, 画像所見にもとづいて穿刺・排膿を行うことが, 重症化を防止するうえで有用であると考えられた。

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) Daley CL, Small PM, Schechter GF, et al.: An Outbreak of Tuberculosis with Accelerated Progression among Persons Infected with the Human Immunodeficiency Virus—An Analysis Using Restriction-Fragment-Length Polymorphisms. *New Eng J Med.* 1992 ; 326 : 231-235.
- 2) Shelburne SA 3rd, Hamill RJ: The immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS Rev.* 2003 ; 5 : 67-79.
- 3) Norrby M, Wannheden C, Ekstrom AM, et al.: Incidence of tuberculosis and the need of prophylactic treatment in persons living with HIV in Stockholm during the era of anti-retroviral therapy 1996-2013. *Infect Dis.* 2018 ; 50 : 807-816.
- 4) Yang Z, Kong Y, Wilson F, et al.: Identification of risk factors for extrapulmonary tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2004 ; 38(2) : 199-205.
- 5) Ohene SA, Bakker MI, Ojo J, et al.: Extra-pulmonary tuberculosis: A retrospective study of patients in Accra, Ghana. *PLoS One.* 2019 ; 14(1) : e0209650.
- 6) 中田 光: エイズと結核. *Jpn J Leprosy.* 2000 ; 69 : 87-92.
- 7) Xu G, Wang J, Gao GF, et al.: Insights into battles between *Mycobacterium tuberculosis* and macrophages. *Protein Cell.* 2014 ; 5 (10) : 728-736.
- 8) Shelburne SA, Visnegarwala F, Darcourt J, et al.: Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome during highly active antiretroviral therapy. *AIDS.* 2005 ; 19 : 399-406.
- 9) Namale PE, Abdullahi LH, Fine S, et al.: Paradoxical TB-IRIS in HIV-infected adults: a systematic review and meta-analysis. *Future Microbiol.* 2015 ; 10 (6) : 1077-1099.
- 10) Haddow LJ, Easterbrook PJ, Mosam A, et al.: Defining immune reconstitution inflammatory syndrome: evaluation of expert opinion versus 2 case definitions in a South African cohort. *Clin Infect Dis.* 2009 ; 49 : 1424-1432
- 11) 柳瀬賢次, 中村美加栄, 豊田高彰, 他: 経皮的嚢胞ドレナージにより軽快した結核菌による感染性肺嚢胞の1例. *日呼吸会誌.* 1998 ; 36 (1) : 81-85.
- 12) Meintjes G, Stek C, Blumenthal L, et al.: Prednisone for the Prevention of Paradoxical Tuberculosis-Associated IRIS. *New Eng J Med.* 2018 ; 379 (20) : 1915-1925.
- 13) Aaron L, Saadoun D, Calatroni I, et al.: Tuberculosis in HIV-infected patients: a comprehensive review. *Clin Microbiol Infect.* 2004 ; 10 : 388-398.
- 14) Moreno S, Podzamczar D, Blazquez R, et al.: Treatment of tuberculosis in HIV-infected patients: safety and anti-retroviral efficacy of the concomitant use of ritonavir and rifampin. *AIDS.* 2001 ; 15 : 1185-1187.

Case Report

A CASE OF AIRWAY CONSTRICTION BY AGGRAVATED CERVICAL AND MEDIASTINAL TUBERCULOUS LYMPHADENITIS DUE TO IMMUNE RECONSTITUTION INFLAMMATORY SYNDROME CAUSED BY HIV TREATMENT

Naoya IWANAMI, Taisuke ARAKI, and Yoshitaka YAMAZAKI

Abstract A 26-year-old Filipino woman underwent detailed examination at a hospital for complaints of malaise and swollen cervical lymph nodes; she had been diagnosed with HIV infection one and half years before admission to our hospital. After returning to her home country, she was diagnosed with tuberculosis, and anti-retroviral therapy (ART) and anti-tuberculosis therapy were started. She came to Japan and visited another hospital. Then, a blood test showed HIV-RNA ≥ 100000 copies/ml and CD4 lymphocyte count $< 10/\mu\text{l}$, her medication was changed to the other anti-HIV medicine. Computed tomography of the chest revealed nodular shadow and cavitation in the upper lobes of both lungs and lymph node enlargement in the left neck and mediastinum. Sputum smear was positive for mycobacteria in Gaffky scale, and *Mycobacterium tuberculosis* was identified by the LAMP method. The patient was transferred to our hospital because of active pulmonary tuberculosis and started anti-tuberculosis therapy. ART was changed to other anti-HIV medicines. After ART initiation, the mediastinal lymph nodes enlarged, airway

compressed, and shortness of breath was observed upon exertion. We punctured the anterior cervical lymph node and drained pus. The size eventually decreased, without perforation of the trachea, and the patient was discharged after 3 months of treatment. We, hereby, report a case in which aggressive puncture and pus drainage were helpful in airway stenosis, caused by enlarged lymph nodes due to tuberculosis associated with uncontrolled HIV infection.

Key words: Tuberculosis, Tuberculous lymphadenitis, HIV, AIDS, Immune reconstitution inflammatory syndrome

Department of Pulmonary Medicine and Infectious Disease, Nagano Prefectural Shinshu Medical Center

Correspondence to: Naoya Iwanami, Department of Pulmonary Medicine and Infectious Disease, Nagano Prefectural Shinshu Medical Center, 1332, Suzaka, Suzaka-shi, Nagano 382-0091 Japan. (E-mail: m09014ni@gmail.com)