

●原 著

HIV 感染症患者に合併した結核に関する検討

笠井 大介 廣田 和之 伊熊 素子 小川 吉彦 矢嶋敬史郎
渡邊 大 西田 恭治 上平 朝子 白阪 琢磨

要旨：Human immunodeficiency virus (HIV) 感染症患者に合併した結核に関して、検討を行った。対象は41例で平均年齢は44.6歳、34例はHIV未治療の状態での発症であった。肺結核のみで発症した症例は18例であり、23例で肺外結核を発症していた。Interferon-gamma release assay (IGRA) は19例に施行されており、18例が陽性、1例が判定保留であった。治療成績としては2例に重篤な後遺症が認められた。

キーワード：HIV, 結核, 肺外結核, IGRA, 免疫再構築症候群

HIV, Tuberculosis, Extrapulmonary tuberculosis, IGRA, IRIS

緒 言

Human immunodeficiency virus (HIV) 感染症患者の予後は highly active antiretroviral therapy (HAART) の進歩により年々改善している。特に早期に HIV 感染を発見され、CD4 陽性リンパ球数 (CD4 数) が保たれている時期に治療を導入した症例では、多くにおいて長期の良好な予後が期待できるようになった。一方で免疫の低下が進み日和見感染を発症した症例では、今日においても治療に難渋することが多い。結核は免疫疾患のない患者にも発症するが、HIV 感染症患者では非感染患者と比較して発症率が高く、HIV 感染症患者の日和見疾患のなかでも比較的免疫が保たれた患者にも発症する重要な疾患である。さらに CD4 数が低下した症例では、典型的な病像を呈さずに診断に苦慮する症例も多い。また結核合併例は HAART 導入に伴う免疫の改善により症状が悪化する免疫再構築症候群 (immune reconstitution syndrome: IRIS) を発症する頻度も高く、治療に難渋することもしばしば経験される。今回の我々の研究では国立病院機構大阪医療センターで経験した結核合併症例を後ろ向きに解析することにより、HIV 感染症患者に合併した結核の臨床的特徴に関して検討を行うこととした。

対象と方法

1997年1月1日～2012年12月31日の間に国立病院機構大阪医療センターを受診した HIV 感染症患者のうち、2013年12月31日までに結核を発症した症例を診療録より抽出して後ろ向きに解析を行った。解析内容は結核の診断方法、患者の性別、結核発症時の年齢、HIV ウイルス量、CD4 数、薬剤感受性、初発症状、発症部位、interferon-gamma release assay (IGRA)、治療経過、免疫再構築症候群の有無とした。なお IGRA は 2010 年 12 月 5 日まではクオンティフェロン® TB-2G (QFT-2G) を、2010 年 12 月 6 日からはクオンティフェロン® TB ゴールド (QFT-3G) を用いて測定されている。

免疫再構築症候群に関しては現時点では明確な定義や診断基準は確立されていないが、多くの場合は免疫不全のある HIV 感染症患者に対して新規に HAART を開始し、数ヶ月以内に日和見感染症などの疾患が発症、再発、再増悪した場合に免疫再構築症候群を発症したと考えられている。また免疫再構築症候群は HAART 導入後に日和見感染症を発症する unmasking IRIS と、日和見感染症の治療を行った後に HAART を導入することにより再度日和見感染の増悪をきたす paradoxical IRIS の 2 つの病態に分けて考えられることが多く¹⁾本研究においてもこの分類に準じて解析を行っている。

成 績

1. 結核の診断

対象期間中に 2437 名の HIV 感染症患者が国立病院機構大阪医療センターを受診し、62 例が結核と診断され、全例に対して抗結核薬の投与がなされていた。このうち

連絡先：笠井 大介

〒540-0006 大阪府大阪市中央区法円坂 2-1-14

独立行政法人国立病院機構大阪医療センター感染症内科

(E-mail: kasaidk@onh.go.jp)

(Received 21 May 2014/Accepted 6 Oct 2014)

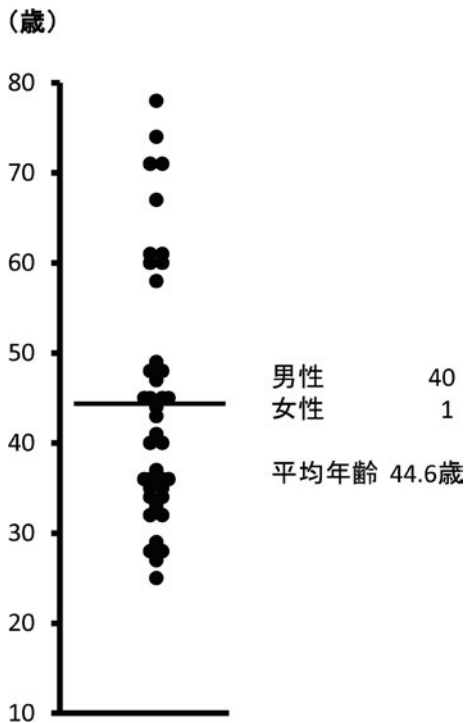


図1 結核発症時の年齢.

培養で結核菌が陽性となり確定診断がついた症例は41例で、24例が喀痰塗抹検査陽性、17例が喀痰塗抹検査陰性であった。培養陰性で補助診断や臨床経過より結核と診断した症例は21例で、診断根拠の内訳はPCR陽性での診断が10例、ADA上昇での診断が6例、臨床経過からの診断が3例、生検結果からの診断が1例、tuberculin skin test (TST) による診断が1例であったが、これら培養陰性の症例に関しては今回の解析から除外した。

2. 患者背景

培養にて結核菌が同定された確定診断例41例のうち、男性は40例、女性は1例で、発症時の平均年齢は44.6歳であった(図1)。発症時のHIVウイルス量とCD4数を図2に示した。発症患者の多くはCD4数が低値の症例であったが、CD4数 $>200/\mu\text{l}$ とCD4数の保たれている症例にも結核の発症を認めた。結核発症患者のうち34例はHIV未治療例であったが、7例はHAART開始後に結核を発症していた。HAART開始後に結核を発症した症例のうち6例は開始後8週間以内に発症しており、unmasking IRISとして結核発症に至ったものと考えられたが、1例は開始後6年を経過して病態が安定した状態で結核を発症しておりunmasking IRISではないと考えられた。

3. 薬剤耐性

41例中4例で薬剤耐性を認めた。薬剤耐性のパターン

表1 結核発症時の臨床症状

発熱	32/41
咳嗽	8/41
リンパ節腫脹	4/41
意識障害	2/41
体重減少	2/41
胸部単純X線写真異常のみ	2/41
腹痛	1/41

重複あり。

表2 結核の発症部位

肺結核	18/41
肺外結核 または 肺結核 + 肺外結核	23/41
肺外結核の発症部位	
粟粒結核	9
結核性リンパ節炎	6
結核性胸膜炎	4
結核性髄膜炎	4
腸結核	3
結核性腹膜炎	1
脳結核	1
結核性脊椎炎	1

重複あり。

は、①イソニアジド (isoniazid : INH)、リファンピシン (rifampicin : RFP)、エタンブトール (ethambutol : EB)、カナマイシン (kanamycin : KM)、エンビオマイシ (enviomycin : EVM) 耐性、②EVM耐性、③INH耐性、④レボフロキサシン (levofloxacin : LVFX) 耐性であった。

4. 初発症状

結核の初発症状では約80%の症例に発熱を認めた。一方、胸部単純X線写真の異常のみで自覚症状を有さない症例も認められた(表1)。

5. 病変の局在

結核の病変の部位に関しては肺結核のみで発症した症例が18例であったのに対して、肺外結核を伴う症例が23例と肺外結核の頻度が高かった。肺外結核では粟粒結核と結核性リンパ節炎、結核性胸膜炎、結核性髄膜炎の頻度が高かった(表2)。

結核発症時のCD4数を肺結核のみの症例と、肺外結核を合併した症例と比較検討したところ、CD4数の平均値は肺結核群で $180/\mu\text{l}$ 、肺外結核群で $90/\mu\text{l}$ と肺外結核群で有意に低値であった(図3)。なお、この解析ではHAARTを開始したのちに結核を発症した症例は除外した。

6. IGRA

2007年以降に結核と診断された19例で補助診断としてIGRAが施行されていた。12例がQFT-2Gで、7例が

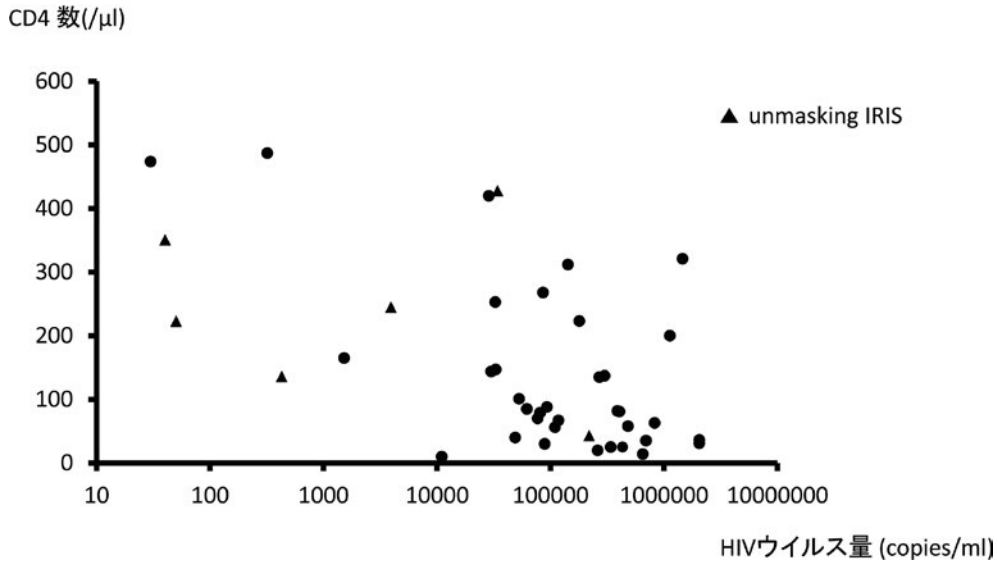


図2 結核発症時の HIV ウイルス量と CD4 数.

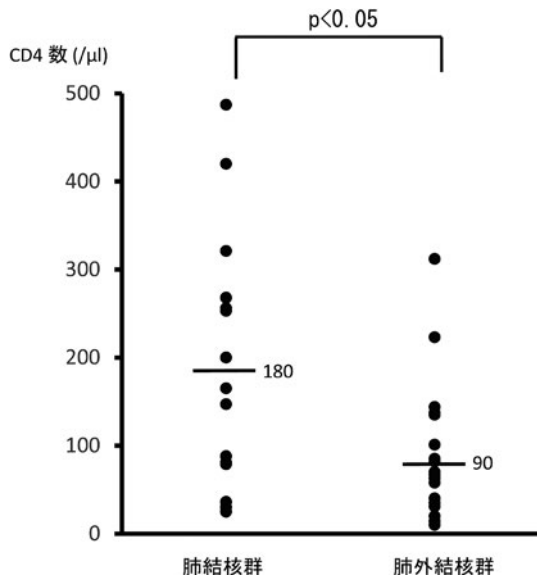


図3 結核発症時の CD4 数.

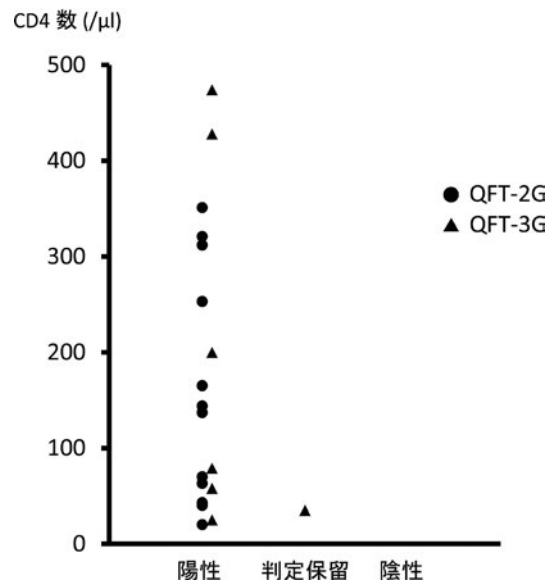


図4 IGRA 結果.

QFT-3G で測定されており, 18 例が陽性, 1 例が判定保留であった. 陽性群には CD4 数 50/μl 以下が 3 例含まれており, 判定保留例の CD4 数は 35/μl であった (図 4).

7. 治療経過

41 例中 7 例は HAART 導入前に結核の既往はなく, HAART 開始後に結核を発症しており, 開始後 6 年を経過して結核を発症した 1 例を除いては unmasking IRIS として発症したと考えられた. HIV 未治療の状態で結核を発症し, 結核治療後に HAART を開始した 34 例のうち 8 例に paradoxical IRIS と考えられる病態を認め, そのうち 6 例では副腎皮質ホルモン併用による治療を要し

た (図 5). 治療後の転帰は 35 例で治癒となり再発を認めず経過しているが, 2 例で重篤な後遺症を認めており, 1 例は結核性髄膜炎で, 1 例は結核性脊椎炎による対麻痺で長期臥床状態となった. このうち結核性髄膜炎の症例は INH, REF, EB, KM, EVM 耐性株によるものであり, 初回治療後も再発を繰り返している. 耐性菌は 4 例認められたが, 前述の症例以外は初回治療後再発なく経過している. 結核の治療後に死亡した症例は 3 例であったが, いずれも結核以外の疾患による死亡と考えられた (表 3).

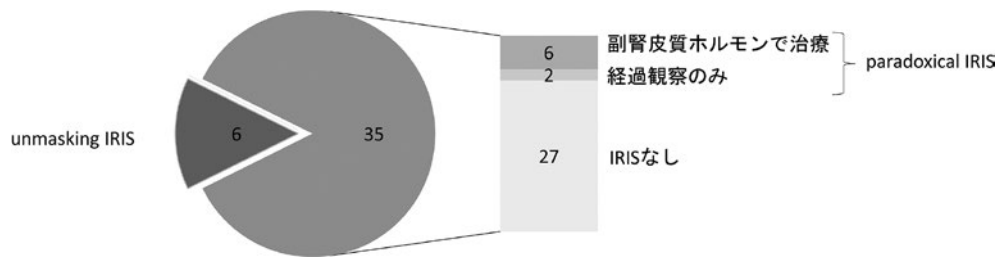


図5 HAART 導入後の臨床経過.

考 察

HIVによる免疫不全が示唆される患者に発症した、活動性肺結核と活動性肺外結核はエイズ指標疾患の一つであり、HIV感染症患者においてきわめて重要な疾患である。結核感染者における結核の生涯発症率は一般的に約5~10%であるが、未治療のHIV感染症患者では年間発症率が5~10%とされており、HIV非感染者と比較して50~100倍程度の発症リスクがある²⁾。世界的にみると結核による死亡患者は年々減少しているが、単一の感染症としてはHIV/AIDSに続き世界で2番目に死亡患者が多い疾患であり、2011年には870万人が罹患し、140万人が死亡している³⁾。また結核はHIV感染症患者の主要な死因の一つであり、HIV感染症患者の約1/4が結核で亡くなるとされている³⁾。一方でHAARTが導入されてからはHIV感染症の予後は著明に改善しており、エイズ関連疾患とHIV感染症患者の死亡率は大きく減少してきている。またHAARTはHIV感染症患者における活動性結核の合併リスクを減少させることも報告されている⁴⁾⁵⁾。

臨床所見としては、HIV感染症患者では結核に典型的ではない経過や画像所見をとることが多い。日本の結核の罹患率は人口10万人に対して17.7人で、米国の約4倍となっており⁶⁾⁷⁾、新規発症患者の半数以上は70歳以上の高齢者が占めている。しかし我々の結果では結核発症時の平均年齢は44.6歳であり、非HIV感染患者と比較してHIV感染症患者では明らかに若年で結核を発症する傾向が認められた。また病変の広がりに関しては、本研究では41例中23例に粟粒結核や結核性胸膜炎をはじめとする肺外結核の合併が認められた。非HIV感染者の結核患者における肺外結核の頻度は報告によりさまざまであるが、10~20%程度を占めるとの報告が多いことより^{8)~10)}、HIV感染症患者においては肺外結核の頻度が高いことが示唆された。HIV感染患者における肺外結核はCD4数が100/μl以下の症例で有意に増加するとの報告があるが¹¹⁾、本研究においても肺外結核群の平均CD4数は90/μlであり、肺結核のみの群と比較して有意に低値

表3 治療成績

経過良好	35
結核以外の疾患で死亡	3
後遺症を残して改善	2
治療中	1

であった。これらの結果よりHIV感染症患者では肺外結核を有する症例が多く、なかでもCD4数が低い症例に発症しやすいことが明らかとなった。

結核の補助診断にはIGRAが近年広く用いられており、TSTと比較して有用性が高いとの報告が数多くなされている¹²⁾¹³⁾。一方でHIV感染症患者をはじめとした免疫抑制状態にある症例では、細胞性免疫の低下によりT細胞からのinterferon-γ (IFN-γ)の産生が減少するため、IFN-γの産生能を指標とするIGRAの感度が低下するとされており、CD4数が低値の症例においては結果を注意深く検討する必要がある¹⁴⁾¹⁵⁾。またHIV感染症患者のIGRAに関しては、CD4<100/μlの症例ではT-SpotがQFT-3Gと比較して有意に感度が良いとの報告があり、T-Spotの有用性が示唆されている¹⁶⁾。本研究においてはIGRAを施行した症例のうちCD4≥100/μlの症例では100% (10/10)、CD4<100/μlの症例においても89% (8/9)が陽性となっており、CD4数の低いHIV感染症患者においてもIGRAは補助診断として有用であると考えられた。本研究では全例QFT-2GもしくはQFT-3Gで検査を施行しているが、T-Spotに関しても今後症例の蓄積を行う予定である。

HAART導入後には免疫機能の改善により、結核の症状が悪化する免疫再構築症候群を発症する頻度も高い。結核をはじめとした抗酸菌感染における免疫再構築症候群は難治性となることも多く、コントロールに難渋する症例では抗HIV治療の中断や、副腎皮質ホルモンの長期間にわたる併用を余儀なくされることも多い。免疫再構築症候群の重症例では不可逆的な障害を残すこともあり、本研究においても結核性髄膜炎と結核性脊椎炎の症例で長期の神経障害を認めている。

このように HIV 感染症患者では結核の発病率が高いものの、肺外結核症例など典型的な経過をとらないことも多く、時に診断に難渋する。また抗結核薬と抗 HIV 薬の薬剤相互作用により薬剤の選択が制限されることや、免疫再構築症候群を発症する頻度が高いことなど、治療においても難渋する症例をしばしば経験する。そのため HIV 感染症患者に日和見感染を疑う所見を認めたときには鑑別疾患として結核を常に念頭に置き、肺外結核の可能性に関しても留意すべきである。また治療経過中に病状が悪化した際には結核以外の日和見感染症の存在や結核の初期悪化、治療の失敗、免疫再構築症候群などの治療方針の異なる病態を適切に鑑別して治療を選択する必要がある。また日本における結核患者のうち HIV 感染症患者が占める割合は 0.2~3.2% 程度との報告があるが¹⁷⁾¹⁸⁾、HIV 感染症患者では結核を契機に HIV 感染症が診断されることも多く¹⁹⁾、結核患者を診察した際には、HIV 感染症の存在を念頭に置くことも重要である。

著者の COI (conflicts of interest) 開示：白阪 琢磨；研究費・助成金など（シミック株式会社、株式会社日本アルトマーク）。他は本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) Haddow LJ, et al. Defining immune reconstitution syndrome: Evaluation of expert opinion versus 2 case definitions in South African cohort. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 1424-32.
- 2) Daley CL, et al. An outbreak of tuberculosis with accelerated progression among persons infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1992; 326: 231-5.
- 3) World Health Organization. Fact sheet October 2012. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/en/>
- 4) Ledergerber E, et al. AIDS-related opportunistic illnesses occurring after initiation of potent antiretroviral therapy. *JAMA* 1999; 282: 2220-6.
- 5) Girardi E, et al. Changing clinical presentation and survival in HIV-associated tuberculosis after highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 26: 326-31.
- 6) Ministry of Health, Labour and Welfare. <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou03/11.html>
- 7) World Health Organization. Global tuberculosis report 2012. http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
- 8) 井上武夫, 他. 肺外結核患者の疫学的意義. *結核* 2011; 86: 493-8.
- 9) Ducomble T, et al. The burden of extrapulmonary and meningitis tuberculosis: an investigation of national surveillance data Germany, 2002 to 2009. *Euro Surveill* 2013; 18: 20436.
- 10) Forssbohm M, et al. Demographic characteristics of patients with extrapulmonary tuberculosis in Germany. *Eur Respir J* 2007; 31: 99-105.
- 11) Naing C et al. Meta-analysis: the association between HIV infection and extrapulmonary tuberculosis. *Lung* 2013; 191: 27-34.
- 12) Diel R, et al. Evidence-based comparison of commercial interferon-gamma release assays for detecting active TB: a metaanalysis. *Chest* 2010; 137: 952-68.
- 13) Mazurek GH, et al. Update guidelines for using Interferon Gamma Release Assay to detect Mycobacterium tuberculosis infection—United States 2010. *MMWR Recomm Rep* 2010; 59: 1-25.
- 14) Fujita A, et al. Performance of a Whole-Blood Interferon-Gamma Release Assay with Mycobacterium RD-1 Specific Antigens among HIV-Infected Persons. *Clin Dev Immunol* 2011; 325295.
- 15) Aabye MG, et al. The impact of HIV infection and CD4 cell count on the performance of an interferon gamma release assay in patients with pulmonary tuberculosis. *PLoS One* 2009; 4: e4220.
- 16) Leidl L, et al. Relationship of immunodiagnostic assays for tuberculosis and numbers of circulating CD4+ T-cells in HIV infection. *Eur Respir J* 2010; 35: 619-26.
- 17) Uchimura K, et al. Characteristics and treatment outcomes of tuberculosis cases by risk groups, Japan, 2007-2010. *Western Pac Surveill Response J* 2013; 4: 11-8.
- 18) 永井英明, 他. 結核患者における抗 HIV 抗体陽性率の検討. *結核* 2001; 76: 679-84.
- 19) 森 亨, 他. 日本における HIV 感染結核の実態. *結核* 1997; 72: 649-57.

Abstract**Clinical status analysis of tuberculosis in patients infected with human immunodeficiency virus**

Daisuke Kasai, Kazuyuki Hirota, Motoko Ikuma, Yoshihiko Ogawa,
Keishiro Yajima, Dai Watanabe, Yasuharu Nishida,
Tomoko Uehira and Takuma Shirasaka

Department of Infectious Disease, National Hospital Organization Osaka National Hospital

Tuberculosis is a serious complication in patients infected with human immunodeficiency virus (HIV). To clarify the clinical features, a retrospective observational study was conducted from 1997 to 2013 at the Osaka National Hospital, using a cohort of HIV-infected patients diagnosed with tuberculosis. Forty-one patients were evaluated in this study; 40 patients were men, and one was a woman. The mean age was 44.6 years, and 34 patients were not taking antiretroviral therapy at the time of tuberculosis onset. Pulmonary tuberculosis was diagnosed in 18 patients, and 23 were diagnosed with extrapulmonary tuberculosis or extrapulmonary tuberculosis complicated with pulmonary tuberculosis. An interferon-gamma release assay was performed by using samples from 19 patients that revealed the following: 18 patients had positive test results, and 1 had an indeterminate result. Two patients experienced permanent damage. Our analysis revealed that the clinical features of tuberculosis in HIV-infected patients are sometimes different from those of tuberculosis in non-HIV-infected patients. Proper diagnosis and treatment are important for HIV-infected patients diagnosed with tuberculosis.