

特集：HAART時代の日和見感染症

結 核

永 井 英 明

国立療養所東京病院呼吸器科

はじめに

日本の結核の罹患率は年間10～11%の率で順調に減少してきたが、1977年頃より減少率が縮小し、1997年の結核罹患率は人口10万対33.9と43年ぶりに増加に転じた¹⁾。罹患率はその後の結核対策により減少し、2002年には10万対25.8となったが、欧米先進国の結核罹患率が10以下であることを思えば、日本は結核については中進国である。また、HIV感染者数は増加傾向にある。このような状況のわが国では、今後HIV感染症合併結核の症例が増加する可能性がある。森ら²⁾によると2002年12月末までに222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³⁾43例を経験している。

強力な抗HIV療法（highly active antiretroviral therapy：HAART）時代におけるHIV感染症と結核

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（CD4）とマクロファージである。したがって、これらの細胞の減少・機能障害が生じるHIV感染症では高率に結核に感染し発病しやすい。結核に感染したエイズ患者の結核発病の危険性は非HIV感染者の170倍とされている。HAART導入後はHIV感染症の予後は著明に改善し、エイズ関連疾患の減少とHIV感染者の死亡率の減少が認められた。HAARTはHIV感染症における活動性結核の合併リスクを減少させたという報告がみられる^{4,5)}。Girardiら⁶⁾は、有効なHAARTを行った場合、エイズ合併結核例の生存率は著明に改善したと報告している。

HIV感染症合併結核の治療上の問題点

HIV感染者が結核に罹患していることが判明した場合は、結核による死亡を防ぐだけでなく、周囲への感染の拡大を防ぐためにも、ただちに結核の治療を開始する必要がある。HIV感染症の治療よりも結核の治療を優先すべきである。HIV感染症合併結核の治療を行う上で注意すべき点としては、主に以下の3点がある。

1. 薬剤の副反応が起こりやすい。

HIV感染症では薬剤の副反応が起こりやすいといわれており、細心の注意を払う必要がある。Smallら⁷⁾は125例のAIDS合併結核症例において結核の治療を中断しなければならぬ副反応が18%（皮疹13例、肝炎6例）にみられ、主にrifampicin（RFP）とpyrazinamide（PZA）が原因であると報告した。Coopmanら⁸⁾によれば684例のHIV感染者において抗結核薬以外の薬剤による皮疹を18.3%に認め、HIV感染症が進行するほど高率であった。HIV感染症では抗結核薬による肝障害を生じやすく、肝酵素の変動リスクはHIV感染症4倍、C型肝炎5倍、HIV感染症とC型肝炎の合併例では14.4倍という報告⁹⁾がある。結核薬と抗HIV薬を同時に内服する場合は両者の副反応を生じる可能性が高く、原因薬剤の同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得ない状況に追い込まれることがある。

2. rifamycin系薬剤と抗HIV薬との間に薬剤相互作用がある。

Rifamycin系薬剤（rifampicin, rifabutin, rifapentine）は腸壁と肝臓においてcytochrome P450（CYP）系酵素（特にCYP3A4）を強力に誘導する。CYP3A4により代謝されるプロテアーゼ阻害薬（PI）や非核酸系逆転写酵素阻害薬（NNRTI）の血中濃度は著しく低下し、抗HIV作用は低下する。RFPは最も強いCYP3A4誘導薬であるが、rifabutinのCYP3A4誘導能は弱い。Rifapentineは両者の中間のCYP3A4誘導能を持つといわれている。PIはいずれも強弱はあるがCYP3A4抑制作用を持つ。PIのCYP3A4抑制作用の強さは、ritonavirが最も強く、amprenavir, indinavir, nelfinavirが同程度の強さで続き、saquinavirが最も弱い。NNRTIはCYP3A4に対しては種々の作用がある。Nevirapineは誘導作用、delavirdineは抑制作用、efavirenzは両方の作用を持つ。rifabutinはRFPやrifapentineと異なりCYP3A4の作用を受ける。PIとrifabutinと併用した場合、rifabutinの血中濃度が上昇し肝障害が起こりやすくなるのでrifabutinの150mg/日への減量が必要である。核酸系逆転写酵素阻害薬（NRTI）およびfusion inhibitorのenfuvirtideはCYP3A4により代謝されないためrifamycin系薬剤との併用は可能である。

上記の理由より現在取りうる治療の組み合わせは

著者連絡先：〒204-8585 東京都清瀬市竹丘3-1-1 国立療養所東京病院呼吸器科

2004年2月3日受付

(http://www.cdc.gov/nchstp/tb/tb_hiv_drugs/toc.htm 投与量も詳しい), rifabutin と併用可能な PI は indinavir, nelfinavir, ritonavir, amprenavir, fos-amprenavir, atazanavir, lopinavir/ritonavir, および ritonavir と PI の組み合わせ (dual PI) である。NNRTI では efavirenz, nevirapine である。RFP と併用可能な抗 HIV 薬は少数であり, ritonavir, ritonavir + saquinavir, ritonavir + lopinavir/ritonavir, efavirenz, nevirapine である。当院では最近では RFP と efavirenz の組み合わせを用いているが, 念のため efavirenz の血中濃度をモニターしている。

3. 免疫再構築症候群が起こることがある。

近年, HAART を開始することにより合併する日和見感染症が悪化する症例が散見され, それらを免疫再構築症候群 (immune reconstitution syndrome : IRS) という。IRS は HAART により細胞性免疫能が回復し, 生体側の反応が強くなったために引き起こされると考えられている。結核では¹⁰⁾ 高熱, リンパ節腫脹, 胸部 X 線所見の悪化 (肺野病変および胸水の増悪) などが見られる。しかし, これらの症状の原因として, 結核治療の失敗, 耐性結核, 結核治療のアドヒアランス不良, 薬剤による発熱, 結核あるいは HIV とは関係のない病態などを否定しなければならない。

IRS と診断された場合は抗結核薬の変更は必要ないが, 症状が強い場合は短期の副腎皮質ステロイドの投与が必要になることがある。

HIV 感染症合併結核の治療

感受性結核菌であれば, 非 HIV 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, isoniazid (INH), RFP, pyrazinamide, ethambutol (EB) (あるいは streptomycin) の 4 剤を 2 カ月間投与し, その後 INH, RFP の 2 剤 (あるいは EB を加えて 3 剤) 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¹¹⁾。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。

多剤耐性結核菌の場合はきわめて予後不良であり, 感受性の残った薬剤とニューキノロン薬などを用い, 長期の治療が必要となる。

HAART の開始時期

結核の診断がついたときにすでに以前より HAART が行われている患者では, その薬剤の組み合わせが有効であれば rifamycin 系薬剤との併用に注意しながら, HAART はそのまま継続する。

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。

Burman ら¹²⁾ は CD4 数が 300/ μ L 以上の免疫能が比較的保たれている時期であれば, 注意深く CD4 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 を行わないとしている。結核の治療が終了した後に, HAART を開始する。CD4 数がさらに低値の患者では, HAART は結核の治療が 2 カ月経過してから開始する。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。抗 HIV 療法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, IRS の頻度と程度を減ずることが可能となる¹³⁾。

Dean ら¹⁴⁾ は CD4 数が 100/ μ g/mL 以上であれば, 結核の治療を 2 カ月施行後に HAART を開始するが, CD4 数が 100/ μ g/mL 未満であればより早期に HAART を開始すべきだとしている。

筆者は Burman らの方針が良いと考えている。実際には抗結核薬の副作用と合併症に対する治療のため, 早期に HAART を開始するのは困難な場合が多く, 当院の 14 例では HAART を開始できた時期は, 結核の治療開始後平均 3.8 カ月であった。

結核の予防

米国では HIV 感染者に対してはツベルクリン反応 (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ている。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 (300 mg 9 カ月間) を行うべきだとしている¹¹⁾。かつては RFP と PZA の 2 剤併用の 2 カ月間投与も有効と言われていたが, 重篤な肝障害が多発し, 現在ではほぼ禁忌である。わが国では 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。今後の課題である。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。

文 献

- 1) 厚生省保健医療局結核感染症課: 結核の統計 2003. 東京, 財団法人結核予防会, 2003.
- 2) 森亨, 中田光, 永井英明, 藤田明, 野内英樹: 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 14 年度研究報告書, 2003.

- 3) 永井英明, 蛇沢晶, 赤川志のぶ, 川辺芳子, 宍戸春美, 倉島篤行, 佐藤紘二, 毛利昌史, 片山透 : Human Immunodeficiency Virus (HIV) 感染症における結核. 日胸疾会誌 35 : 267-272, 1997.
- 4) Girardi E, Antonucci G, Vanacore P, Libanore M, Errante I, Matteelli A, Ippolito G ; Gruppo Italiano di Studio Tuberculosis e AIDS (GISTA) : Impact of combination antiretroviral therapy on the risk of tuberculosis among persons with HIV infection. AIDS 14 : 1985-1991, 2000.
- 5) Kirk O, Gatell JM, Mocroft A, Pederson C, Proenca R, Brettle RP, Barton SE, Sudre P, Phillips AN, Lundgren JD for the EuroSIDA Study Group : Infections with Mycobacterium tuberculosis and Mycobacterium avium among HIV-infected patients after the introduction of highly active antiretroviral therapy. Am J Respir Crit Care Med 162 : 865-872, 2000.
- 6) Girardi E, Palmieri F, Cingolani A, Ammassari A, Petrosillo N, Gillini L, Zinzi D, Luca AD, Antinori A, Ippolito G : Changing clinical presentation and survival in HIV-associated tuberculosis after highly active antiretroviral therapy. J Acquir Immune Defic Syndr 26 : 326-331, 2001.
- 7) Small PM, Schechter GF, Goodman PC, Sande MA, Chaisson RE, Hopewell PC : Treatment of tuberculosis in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 324 : 289-294, 1991.
- 8) Coopman SA, Johnson RA, Platt R, Stern RS : Cutaneous disease and drug reactions in HIV infection. N Engl J Med 328 : 1670-1674, 1993.
- 9) Ungo JR, Jones D, Ashkin D, Hollender ES, Bernstein D, Albanese AP, Pitchenik AE : Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity. The role of hepatitis C virus and the human immunodeficiency virus. Am J Respir Crit Care Med 157 : 1871-1876, 1998.
- 10) Narita M, Ashkin D, Hollender ES, Pitchenik AE : Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with AIDS. Am J Respir Crit Care Med 158 : 157-161, 1998.
- 11) 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 47 (RR-20) : 1-51, 1998.
- 12) Burman WJ, Jones BE : Treatment of HIV-related tuberculosis in the era of effective antiretroviral therapy. Am J Respir Crit Care Med 164 : 7-12, 2001.
- 13) Navas E, Moreno L, Martin-Davila V, Pintado V, Drona F, Perez-Eias MJ, Cobo J : 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, Matthews G, Fox EF, Navaratne L, Fisher M, Taylor GP, Miller R, Taylor CB, de Ruiter A, Pozniak AL : Treatment of tuberculosis in HIV-infected persons in the era of highly active antiretroviral therapy. AIDS 16 : 75-83, 2002.