

HIVに感染することにより、肺結核の発症率は約100倍になると言われており、HIV非感染者が結核菌の曝露により潜在性結核感染症(LTBI)が成立した場合の生涯発病率は5～10%であるが、HIV感染者では年間に5～15%の率で結核を発病する。AIDSに伴う感染症の中では、ニューモシスチス、サイトメガロウイルス、カンジダ、非結核性抗酸菌症に次いで多い。他の感染症と異なり、HIV感染後比較的早期で、CD4陽性細胞があまり減少していない時期(300～400/ $\mu$ L)にも発症し、AIDS発症に先立つことも多い。従って他の日和見感染症が目立たない時期にも、原因不明の発熱がある場合には本症を疑う必要がある。肺結核の発症様式は、既感染の再燃の形が多いとされている。しかし免疫能が高度に低下した患者では、たとえ治療中でも多剤耐性菌による外因性の再感染がありうる。また、肺外結核が多いのもHIV感染の特徴である(非HIV感染者に対して2倍)。

一方で、ARTは活動性結核の合併リスクを低下させる。HIV感染者を早期に発見し、適切な時期にARTを開始することが結核発病を防ぐうえで重要である。

## 1 診断のアプローチ

### (1) どのようなときに疑うか

持続する発熱、咳嗽、喀痰が出現し、胸部X線写真で異常影を認めたとき。肺外結核も多く、消化器、泌尿器、神経系の症状にも留意する。

### (2) 病変は多彩で、CD4陽性細胞数が保たれている時は通常の結核のように上肺に結節性病変の散布を認める程度であるが、免疫能が低下した状態では、病変は経気道性に肺内に広がって下肺の広範な浸潤病巣など非典型像を示す。

### (3) 胸部X線写真にて中下葉の非特異的浸潤影、リンパ節腫大など。典型的な肺尖や背側部の分布をとらず、空洞形成も比較的まれで、他の日和見感染症との鑑別は困難なことが多い。リンパ節結核や播種型の肺外結核頻度が高い。また他の肺感染症を合併することもある。

### (4) 胸部CT検査では、多彩な浸潤影や不整形陰影が主体である。またリンパ節腫大や胸水の貯留を認めることもある。

### (5) 喀痰、気管支肺胞洗浄液、胃液、血液の抗酸菌塗抹と培養、時に骨髓液、髄液の培養が必要である。本院では、液体培地にて2～4週間後に増殖がみられたら小川培地に移し、さらに増殖した後(約1週間)、DDHマイコバクテリア法により、抗酸菌18種の同定が行われる。また、液体培地で増殖した菌を直接用いて簡便法にて結核菌の同定が可能である(キャピリアTB)。迅速な診断には、PCR法を用いる。経気管支肺生検(TBLB)により、病巣の組織学的検討と抗酸菌染色・培養。組織では典型的な類上皮細胞肉芽腫が形成されにくいので、やはり抗酸菌の検出が最も重要である。

### (6) ツベルクリン反応は、CD4陽性T細胞が減少していると陽性とならないことが多く、診断の参考としくい。現在では、末梢血リンパ球を結核特異抗原で刺激し、インターフェロン $\gamma$ (IFN $\gamma$ )の産生をみることによって結核感染を判定するIFN $\gamma$ 遊離測定法(IGRA)が臨床で利用されており、クオンティフェロン<sup>®</sup>TBゴールド(QFT-3G)とT-スポット<sup>®</sup>.TBが使用され、ツ反に代わって結核感染の診断に用いられている。HIV感染症における両者のIGRAの比較で

は、T-スポットの方が感度が良いとする報告が多い（QFT-3G：20～92%、T-スポット：62～100%）。QFT-3Gは全血採血である一方で、T-スポットはリンパ球数を一定数確保して行う検査であり、リンパ球数の影響は受けにくい。一方で特異度については結核に感染していない（LTBIではない）ことの証明が困難であり、HIV感染者におけるIGRAの特異度に関しては参考値にとどめておくべきであるが、T-スポットの特異度は64%あるいは100%とする報告がある。IGRAが判定不可の場合、陽性コントロールのIFN  $\gamma$  産生能が低値である場合と、陰性コントロールのIFN  $\gamma$  産生能が高値の場合がある。HIV感染症におけるIGRA判定不可についてはCD4陽性T細胞数の減少と細胞性免疫機能の低下が影響すると思われるが、報告間のばらつきが多く、両者のIGRAの比較については一定の結論は得られていない。なお、当院ではT-スポットを採用している。

- (7) 上記の方法で診断がつかない場合、診断的治療として抗結核薬を投与し、症状の改善や陰影の変化を観察する。
- (8) 臨床症状や画像所見のみより、正確に非結核性抗酸菌症と鑑別することは不可能である。菌の同定結果を待つ必要がある。

## 2 治療

### (1) 抗結核薬治療ならびに ART の開始時期

結核の診断時に既に ART を行っている患者では、抗 HIV 薬はそのまま継続し結核の治療を開始する。ただし、ART の内容によりリファマイシン系薬との相互作用に注意する（下記参照）。結核の診断時に ART を行っていない患者については、結核の治療を優先する。抗結核療法開始後早期に ART を開始すると免疫再構築症候群（IRIS）を合併しやすく、また薬剤の副反応が起りやすく、副反応の原因薬剤の同定が困難になることから、結核の治療と HIV の治療を同時に開始することは勧められない。しかしながら、活動性結核を有する患者に早期に抗 HIV 療法を開始することにより生存率が改善することも示されている。2011年に ART の開始時期について3つの論文が発表され、それらをもとに DHHS ガイドラインでは以下の ART 開始時期についての指針を出している。

- 1) CD4 < 50/ $\mu$ L：結核治療開始後2週間以内に ART を開始する。
- 2) CD4  $\geq$  50/ $\mu$ L：結核治療開始後8週間以内に ART を開始する。

一方で、CD4 < 50/ $\mu$ L では IRIS を高率に合併する。髄膜炎、心膜炎、呼吸不全などの重症結核では IRIS を起こした場合に致命的になる可能性が高いので、ART の早期開始は勧められない。

※免疫再構築症候群（IRIS）：結核治療中に早期に ART を開始した場合にみられる結核の一時的悪化。リンパ節腫脹、肺病変の悪化、胸水の増悪などがみられる。この反応は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。IRIS と診断された場合は抗結核薬の変更は必要ないが、症状が強い場合は抗炎症剤や短期の副腎皮質ステロイドの投与を行い、重症例では抗 HIV 薬の中止が必要になることがある。

### (2) 抗結核薬治療

検体の抗酸菌塗抹や PCR 法の結果が陰性でも、臨床的に結核症が疑わしい場合には、培養の結果（通常4～8週間）を待たずに治療を開始する。HIV感染者においても非感染者と同

様の下記の標準治療を行う。

標準治療	イソニアジド (INH)	5 mg/kg/ 日 (最大 300 mg)	内服
	リファンピシン (RFP)	10 mg/kg/ 日 (最大 600 mg)	内服
	エタンブトール (EB)	15 mg/kg/ 日 (最大 750 mg)	内服
	ピラジナミド (PZA)	25 mg/kg/ 日 (最大 1500 mg)	内服

上記4剤を2か月間、その後INHとRFPのみを4か月間継続とし、全治療期間を6か月とする、いわゆる短期療法でよいとされているが、6か月治療では再発率が高く、適切な治療期間については議論がある。臨床的に効果の遅い症例や3か月以上結核菌の喀痰培養が陽性の症例では、治療期間を3か月間延長すべきである(計9か月)。米国では、治療開始2か月時点で培養陽性なら計9か月、骨・関節病変を伴う肺外結核は計6～9か月、中枢神経系病変を伴う肺外結核は計9～12か月の治療期間を推奨している。服用回数は1日1回が原則であるが、胃腸障害などのために服薬困難であれば分服投与でもよい。

ただし、リファマイシン系薬剤(リファンピシン(RFP)、リファブチン(RBT))は肝臓と腸管においてチトクロームP450(特にCYP3A4)を強く誘導し、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。特にRFPとPIの併用は原則禁忌である。結核治療中に抗HIV薬を開始する場合は、RFPよりもCYP3A4誘導作用が弱いRBTを用いる方が抗HIV薬の選択肢は多いが、エファビレンツ(EFV)はRFPとの併用が可能である。RFPをベースとした結核治療にEFVをベースとしたARTを行った場合は副作用も少なく、HIVの十分な抑制が可能であり、現時点では結核治療中のARTとしては最も勧められる組み合わせである。

RBTとPIを併用した場合、RBTの血中濃度が上昇し、RBTの副作用(ぶどう膜炎、好中球減少、肝機能障害)が起こりやすくなる。かつてはRBTを150mg/隔日投与に減量する指針であったが、RBTの血中濃度が低下する例やRBT耐性菌の出現の報告があり、また150mg/日でも副作用が増加しないとされ、150mg/日または300mg/週3回の投与が推奨されることとなった。しかし、RBTの副作用については注意深い経過観察が必要である。

抗HIV薬とリファマイシン系薬剤の併用については次表を参照。

	抗HIV薬	RBTとの併用	RFPとの併用
プロテアーゼ阻害薬(PI)	RTVブーストあり		
	ATV+RTV	RBT 150 mg 1日1回 または300mg 週3回 (ぶどう膜炎、肝機能障害、 好中球減少に注意)	不可
	DRV+RTV		不可
	FPV+RTV		不可
	LPV/r		不可
	RTVブーストなし		
ATV	RBT 150 mg 1日1回 または300mg 週3回	不可	
非核酸系逆転写酵素阻害薬(NNRTI)	EFV	RBT 450mg～600mg 1日1回 または600mg 週3回 (EFVを用いるときはRFPを推奨)	EFV 600 mg 1日1回 体重>60 kgではEFV 800 mgという意見あり
	ETR	ETRおよびRBTの投与量調整する必要なし。ETRをRTVブーストPIと併用するときは、これにRBTとの併用は禁忌	不可

	抗HIV薬	RBT との併用	RFP との併用
非核酸系逆転写酵素阻害薬 (NNRTI)	NVP	NVP および RBT の投与量調整する必要なし	不可
	RPV	RPV 50mg 1日1回	不可
インテグラーゼ阻害薬	RAL	RAL および RBT の投与量調整する必要なし	RAL 800 mg 1日2回
	EVG	不可	不可
	DTG	DTG および RBT の投与量調整する必要なし	DTG 50 mg 1日2回に増量
CCR5 受容体拮抗薬	MVC	強力な CYP3A4 inducer や inhibitor との併用が無いときは、MVC 300mg 1日2回。強力な CYP3A4 inhibitor との併用時は、MVC 150mg 1日2回。	原則不可。やむをえず使用する場合は MVC 600mg 1日2回。強力な CYP3A4 inhibitor との併用時は、MVC 300mg 1日2回。
核酸系逆転写酵素阻害薬 (NRTI)	TAF	併用を推奨しない	併用を推奨しない

※RBT の副作用であるぶどう膜炎については特に注意が必要である。ぶどう膜炎の症状は、充血、目の痛み、飛蚊症、霧視、視力の低下、物がゆがんで見える、視野の中心部が見えづらいなどであり、EB の視神経炎の症状とは区別可能である。多くの報告では、RBT 投与開始後 2 ～ 5 か月で発症がみられている。発症機序はアレルギー性ではなく中毒性とされ、発症頻度は体重あたりの投与量に依存する。発症した場合は薬剤の中止、ステロイド点眼薬などの投与にて軽快する。

### (3) 潜在性結核感染症 (LTBI) の治療

HIV 感染者が LTBI から結核を発病するリスクは非 HIV 患者に比べて 50 ～ 170 倍とされ、IGRA により LTBI と診断された場合には、以下の治療を積極的に行う。なお、HIV 患者では播種性の M.bovis 症を合併した症例があるので、BCG による予防は禁忌である。

isoniazid (INH) 5 mg/kg/ 日 (最大 300 mg) 内服 9 か月間  
 INH が使用できないとき、代替として  
 rifampin (RFP) 10 mg/kg/ 日 (最大 600 mg) 内服 4 か月間

■参考文献■

- 1) 永井英明. AIDS/HIV 合併結核の現状と治療. 日本医師会雑誌 121: 365-368, 1999.
- 2) The Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents (Last updated May 7, 2013).  
([http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult\\_oi.pdf](http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf))
- 3) Center for Disease Control and Prevention. Managing drug interactions in the treatment of HIV-related tuberculosis. June 2013.  
([http://www.cdc.gov/tb/publications/guidelines/tb\\_hiv\\_drugs/pdf/tbhiv.pdf](http://www.cdc.gov/tb/publications/guidelines/tb_hiv_drugs/pdf/tbhiv.pdf))
- 4) Department of Health and Human Services (DHHS). Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents (Last updated July 14, 2016).  
(<http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf>)
- 5) 平成 28 年度厚生労働省厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業、HIV 感染症及びその合併症の課題を克服する研究班. 抗 HIV 治療ガイドライン. 2017 年 3 月.  
(<http://www.haart-support.jp/pdf/guideline2017.pdf>)
- 6) 日本結核病学会編. 結核診療ガイドライン. 東京, 南江堂, 2015.
- 7) 日本結核病学会予防委員会・治療委員会. 潜在性結核感染症治療指針. 結核 88: 497-512, 2013.
- 8) 永井英明. HIV 合併結核と IGRA. 最新医学 68: 2467-2471, 2013.

(内科 I 鈴木 雅 2020.08)