

吉備国際大学研究紀要

(医療・自然科学系)

第30号, 1-9, 2020

## HIV・AIDS結核の特徴と治療

芦野 有悟・服部 俊夫\*

### Tuberculosis and HIV Co-Infection; Clinical management and characteristics

Yugo ASHINO and Toshio HATTORI\*

#### Abstract

Tuberculosis (TB) and human immunodeficiency virus (HIV) Co-Infection brings several therapeutic challenges. To treat co-infected patients, some key points must be considered, including the dosing period of anti-TB drugs, preceding anti-TB interventions, and any history of treatment complications. These complications include adverse drug reactions, interactions between anti-TB and anti-HIV drugs, and immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS). The success or failure of antiretroviral therapy (ART) critically depends on addressing treatment complications. The administration period of anti-TB drugs takes into account the organism's drug susceptibility. Administration of these drugs must be continued, even when anti-HIV drugs must be interrupted due to uncontrolled HIV infection. Combination regimens including both anti-TB and -HIV drugs should be administered with careful attention to any allergies to each drug alone, fluctuations in drug concentrations, and drug interactions (e.g., between rifamycin and anti-HIV drugs). In untreated HIV patients, the decision of when to start ART depends on CD4 cell count (above or below 50 cells/ $\mu$ L). Patients with low CD4 counts are prone to develop IRIS, which may result in worsening of their general condition. However, because ART confers a better prognosis, early ART (within 2 weeks) is recommended after initiating tuberculosis treatment, despite the risk of IRIS.

**Key words** : Tuberculosis, HIV, Co-Infection, antiretroviral therapy (ART), immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS)

**キーワード** : 結核, HIV, 混合感染, HIV加療, 免疫再構築症候群

---

仙台市立病院呼吸器内科  
〒982-8502 宮城県仙台市太白区あすと長町1丁目1-1  
*Department of Respiratory Medicine, Sendai City Hospital*  
*Miyagi, Japan (982-8502)*

\* 吉備国際大学保健医療福祉部  
〒716-8508 岡山県高梁市伊賀町8  
*Kibi International University*  
*8, Iga-machi, Takahashi, Okayama, Japan (716-8508)*

## Human immunodeficiency virus (HIV ヒト免疫不全ウイルス) 感染症合併結核の治療

### はじめに

結核 (TB) の中まん延国である日本 (罹患率 13.33/10万人 外国人率; 新登録結核患者に占める割合は9.1% 对在留外国人10万人あたり 61.9) は, HIV感染も低下傾向はみられず, (感染者数1,389人; 外国人率14.1% 平成29 (2017) 年エイズ発生動向-厚生労働省エイズ動向委員会), HIV/TB二重感染症に注意しなければならない。HIV感染と結核は互に影響を及ぼし, HIVによる免疫低下は潜在性結核が活動性結核に進行するリスクを増加知させ, 結核炎症は, HIV RNA量増加と疾患進行の加速に関与するとされる。HIV/TB合併例に治療を行う場合は, 加療の優先順位, 加療期間, 薬物相互作用, 副反応, 免疫再構築による症状の増悪に注意をする。とくに, 免疫再構築症候群 (IRIS) は, 致命的ともなりえるため, これらの課題克服のため, 様々な試みがなされており, ここに私見も含めて報告する。

### 1 HIV/TB合併例における抗結核薬の投与期間

#### (1) 感受性結核菌

isoniazid (INH), rifampicin (RFP), pyrazinamide (PZA), ethambutol (EB) (あるいはstreptomycin) の4剤を2か月間。その後INH, RFPの2剤を4か月継続して, 全治療期間を6か月<sup>1)</sup>が推奨されるが, 治療期間を延長した方がよいという報告もある<sup>2)</sup>。臨床的に治療反応の遅い症例や喀痰培養陽性が3か月以上も継続する症例では3か月間延長すべきとある<sup>1)</sup>。

#### (2) 多剤耐性結核菌

感受性の残った薬剤とニューキノロン製剤などを用い, 長期の治療が必要となる (耐性菌投与法に準じる)。多剤耐性結核の治療ガイドライン参照。

### 2 抗結核薬の開始時期

#### (1) 抗レトロウイルス療法 (ART antiretroviral therapy) を行っている場合

ART (抗レトロウイルス療法) は, 強力にHIVの増殖を抑制するため, 核酸系逆転写酵素阻害剤を2剤, それらに加えてプロテアーゼ阻害剤を1剤か2剤, または非核酸系逆転写酵素阻害剤を1剤, もしくはインテグラーゼ阻害剤を1剤組み合わせて内服するのが基本に行われる。

ARTがウイルス学的に有効であれば抗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, rifamycin (RFM) 系薬との相互作用に注意する。(結核加療の問題点に記載。) ARTを施行しても, HIVウイルス量が200コピー/mL以上が2回連続認められればウイルス学的に有効でないとし, 1,000コピー/mL以上の場合は治療失敗である可能性が高い。ARTを中止し, 結核の治療のみとする。同時に, HIVの薬剤耐性検査を行い, adherenceを強化したうえで, 新たなART処方での治療を再開する。(いつ再開するか明確な基準はないが, CD4数から下記を参考に決定する。)

#### (2) 抗HIV薬の投与を行っていない場合

結核の治療を優先する。

CD4<50/ $\mu$ Lの免疫不全進行例では結核の治療開始後2週目にARTを開始する。

CD4 $\geq$ 50/ $\mu$ Lでは結核の治療開始後8週~12週にARTを開始する<sup>3)</sup>。

参考 DHHS (Department of Health and Human Services) ガイドライン<sup>1)</sup>; 結核治療開始後8週間以内にARTを開始する。

しかし, CD4<50/ $\mu$ LではIRISを高率に合併し, 薬剤の中断を余儀なくされる場合も多い。それにより多剤耐性結核菌や耐性HIVの誘因ともなるので, ART開始には慎重な判断が求められる。IRISおよび抗結核薬とARTの相互作用・副作用を懸念して, 抗結核薬

4 剤による治療が終了し、2 剤治療となった時期に ARTを開始するという専門家もいる<sup>4)</sup>。

### 3 HIV・結核加療の問題点

#### (1) 薬剤の副作用

HIV感染症では薬剤の副作用が起りやすく、細心の注意を払う必要がある。スルホンアミド基を有する薬剤 (Darunavir DRV, Fosamprenavir FPV) では、交叉過敏症 (発疹) があらわれる可能性があり、特にST合剤 (サルファメンキサゾール/トリメトプリウム) アレルギーのある患者には注意が必要<sup>3)</sup>。また、Abacavir (ABC) における過敏反応については HLA-B\*5701と高い相関があり必要時 (日本人では不要)<sup>5)</sup> に検査を行う。

HIVキャリアや後天性免疫不全症候群 (Acquired immune deficiency syndrome (AIDS)) 患者では、サルファ薬 (スルファメトキサゾールなど) による有害反応は一般の健康者と比べて約10倍増加するともいわれている<sup>6)</sup>。主な症状は、皮疹、発熱と消化器障害、そして血液障害である。これらの病態においては好酸球の増加や皮膚症状、重篤場合は中毒性表皮壊死症を示す。アレルギー反応ではGalectin-9 (Gal-9) も病態を反映すると思われる。(図1)<sup>7)</sup>。

#### (2) rifamycin系薬剤と抗HIV薬との間に薬剤相互作用

rifamycin系薬剤には、cytochrome P450 (特に CYP3A4) とUDP-glucuronosyl transferase 1A1 (UGT1A1) 誘導剤の誘導作用が強い。

##### 1) rifampicin (RFP) との併用の場合。

プロテアーゼ阻害薬 (PI) …禁忌 (90% g減), 非核酸系逆転写酵素阻害薬, 抗HIV作用は低下する efavirenz (EFV); 600mg/日

他は推奨なし

インテグラーゼ阻害薬; 血漿中濃度が低下する可能性がある。

Elvitegravir (ETV) …禁忌

Raltegravir (RAL); 800mg 1日2回 (トラフ値が低値となる可能性)

Doltegravir (DTG); 50mg 1日2回

核酸系逆転写酵素阻害薬

Tenofovir disoproxil fumarate (TAF) …併用禁忌 (DHHSでは併用は勧められない)

CCR5拮抗薬

MVC; 推奨なし600mg×2あるいはCYP3A4 inhibitorを併用して300mg×2+の投与する。

##### 2) rifabutin (RBT) との併用の場合

PIブースト併用PI; 常用量 RBT; 週3回300mgか、毎日150mg

非核酸系逆転写酵素阻害薬,

EFV; 常用量 RBTを週3回600mgか、毎日450から600mg

ETV; 常用量 RBTを常用量

NVP (Nevirapine); 常用量 RBTを常用量

RPP (Ralpivirine); 50mg RBTを常用量

インテグラーゼ阻害薬;

RAL; 常用量 RBTを常用量

DTG; 常用量 RBTを常用量

ETV; 禁忌

核酸系逆転写酵素阻害薬

TAF; 併用注意

CCR5拮抗薬

MVC (Maraviroc); 300mg×2あるいは、CYP3A4 inhibitorと併用して150mg×2

#### (3) 免疫再構築症候群 (immune reconstitution inflammatory syndrome: IRIS)

診断基準: 表3<sup>8)</sup>

結核治療中の早期のARTは、結核症状の悪化をもたらすことがある<sup>9, 10)</sup> (48%~54%)<sup>1)</sup>。結核加療にて改善した臨床症状がARTの開始後1-4週間で悪化する奇異な反応にIRISという概念が当てはめられている。臨床所見として高熱、リンパ節腫脹 (膿形成),

胸部X線所見の悪化（肺野病変の進行および胸水の増加）などが見られる。

これは、非エイズ結核加療で見られる、初期悪化といわれるものとの違いは不明である。しかし、一般患者と比較しエイズ結核加療者に高率にみられることから（33.36%）<sup>9)</sup>、エイズ結核加療では特に注意を有する。また、抗HIV薬は、薬剤アレルギーが多く、炎症の原因が薬剤の副作用かIRISかの鑑別は困難なことがある。

対応）IRISが発症した場合は抗結核薬を変更する必要はない。死に至る危険性は高くないが、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う。重症例では抗HIV薬を中止する必要がある<sup>11, 12)</sup>。

要因）エイズ結核におけるIRISの危険因子は、CD4数が低い、ART前のHIV RNA量が高い、播種性または、肺外結核の存在があげられる。特にCD4数が100個以下でARTの開始が早い時、さらに、HIV RNA量が10万コピー/mL以上で注意すべきである。結核の治療を開始後、2か月以内にARTを始めた場合に高率に見られる<sup>13)</sup>。また、初期悪化も診断時に肺外病変があり、リンパ球数低値や初期悪化中のリンパ球数の増加<sup>14)</sup>が危険因子として挙げられておりHIVにおけるIRISと初期悪化と共通点も見いだされ、結核抗原量の問題、免疫抑制の程度が主たる要因かもしれない。

対策）この反応は細胞性免疫能が残存する結核抗原に向けられるため引き起こされると考えられている。

診断に必要な項目を表4に表記する<sup>15)</sup>。

診断レベルで、IRISは、エイズ結核患者へのARTのみならず他の、日和見感染症加療後のエイズ患者へのARTでも起きるため、結核に対するIRISか、抗HIV薬の副反応か、新たな感染症（潜在性病原体への反応も含む）か、あらゆる可能性を想定する必要がある。他の病原体への反応を否定するためにも結核患者にも可能な限り、潜伏する病原体を見つけ、予防処置をとることも進められる<sup>16)</sup>。現象を示唆する指標の一

つとしてCD4の上昇、HIVウイルス量の低下が当てはまる。また図2<sup>17)</sup>に示す如く、CD4数の上昇よりも大きな変動するのはCD8数である。特にART後、波を打つように上昇し、この時期に、様々な病原体に対し、免疫的反応を起こすと示唆される。また、活性化CD8数の増加がIRISとかかわっているとの報告がある<sup>18)</sup>。IRISか、否かを見極めるには、CD8の動きに注目する必要があるかもしれない。ウイルス量との関係では、Gal-9はウイルス量にある程度比例しており（図4）ウイルス量が多いほどGal-9が多く、このGal-9は、CD4+Th1 cellやCD8+Tc1 cellに特異的に発現したTim-3を介して、細胞死を誘導することによって自己免疫反応などを抑制する可能性があるという<sup>19)</sup>。このことは、ウイルス量が多いほど細胞性免疫活性を抑えられていること示し、IRISの危険を察知するうえで、重要な手がかりになる可能性がある。また、Gal-9がIRISの炎症の病態も反映できることも知られてきた。（現在Gal-9の測定は保険診療の中では認められていない。またここで紹介したデータはFull-length Gal-9測定データである。）

#### (4) ARTの開始時期

このような状況にあっても日和見感染症治療開始後早期に抗HIV治療を開始することの必要性が報告され、CD4陽性Tリンパ球数が50/ $\mu$ L未満の場合には早期のART（2週間以内）が予後良かったとされている。50/ $\mu$ L以上の場合も8週以内に抗HIV治療を始めることを推奨している。これには新興国の医療事情が反映されている可能性もある。しかし、IRISを起こした場合、結核性髄膜炎、心膜炎、あるいは呼吸不全を引き起こし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ともされている<sup>20)</sup>。実際は症例の状況に応じて抗HIV治療導入時期を判断するが、導入時期が遅くなり過ぎないように注意することが重要である。また、早期に導入した場合は薬剤の副反応によりART薬の変更を行わざるを得ない例が多く存在している<sup>21)</sup>。いずれにしても結核薬4剤、

ART 3 剤, 日和見感染症予防薬等など多数の薬を服用するので副作用を起こりうるものと考え, 初期治療薬の導入後は注意深い観察が必要である。

おけるマトリセル蛋白の臨床的意義に関する研究 (JP17H01690), 及び日本医療研究開発機構 (AMED) 海外とのネットワークを活用した多剤耐性結核の総合的対策に資する研究 (JP18fk0108042h0002) により支援を受けた。

謝辞

本研究は科学研究費基盤 A 災害・熱帯感染症に

表 1 ARTの開始時期のまとめ

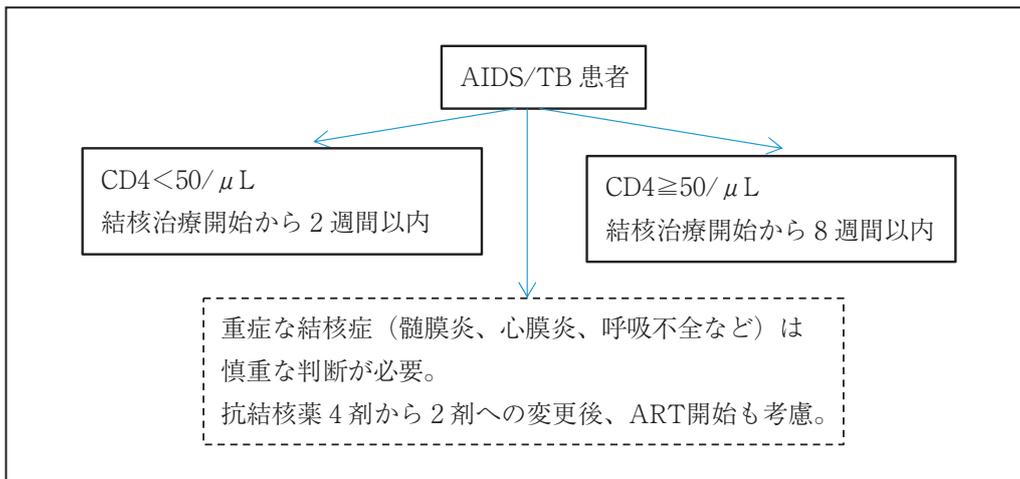


表 2 3 HIV・結核加療の問題点

結核加療の問題点
(1) 薬剤の副作用が起こりやすい
(2) rifamycin系薬剤と抗HIV薬との薬剤相互作用
(3) 免疫再構築症候群
(4) ARTの開始時期

表 3 免疫再構築症候群診断基準

Major criteria	Minor criteria	Exclusion criteria
(A) Atypical presentation of opportunistic infection or tumors in patient responding to ART	(1) Increase in CD4+ T-cell count after ART	(1) Failure of treatment to OIs because of microbial drug resistance
(B) Decrease in plasma HIV RNA level > 1 log 10 copies/ml	(2) Increase in immune response specific to relevant pathogen	(2) Poor adherence to treatment for OI/absorption problems
	(3) Spontaneous resolution of disease with no specific antimicrobial therapy or tumor chemotherapy while continuing ART	(3) Presence of other OIs or neoplasm, drug toxicity, or reaction

For IRIS diagnosis patients must meet 2 major criteria (A + B) or one major criterion (A or B) plus 2 minor criteria (1, 2, or 3) , without the presence of exclusion criteria, IRIS immune reconstitution inflammatory syndrome, ART antiretroviral therapy, OIs opportunistic infections, and HIV human immunodeficiency

表4 IRISの指標

IRIS発症に関連する臨床因子
年齢
AIDSの有無
肺外結核の有無
Biomarkers
ART前
CD4数 ( / $\mu$ L)
CD8月分数 ( / $\mu$ L)
HIV-RNA量 (copy/ml)
ヘモグロビン値 (g/dL)
sCD25
IL-7
ART一か月
$\Delta$ CD4数 ( / $\mu$ L)
IL6
IL8/CXCL8
IP-10/CXCL10
TNF- $\alpha$
sCD25
IL-7
Our recommendation 図1 から
Gal-9

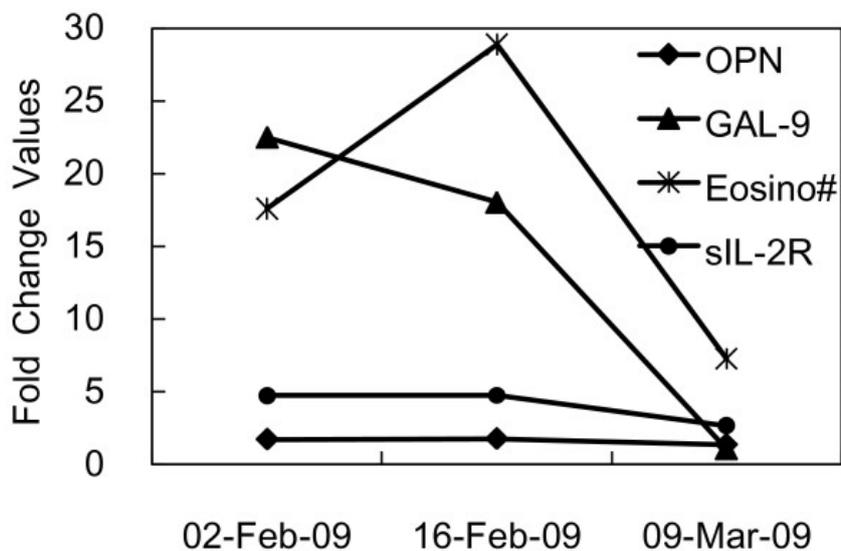


図1 インシュリンアレルギー患者におけるGal-9の上昇, インシュリン中止後, Gal-9と好酸球は低下した。他のマーカーは著変なかった。  
 Clin Mol Allergy. 2010 Aug 11;8:12. doi: 10.1186/1476-7961-8-12.

図2 A

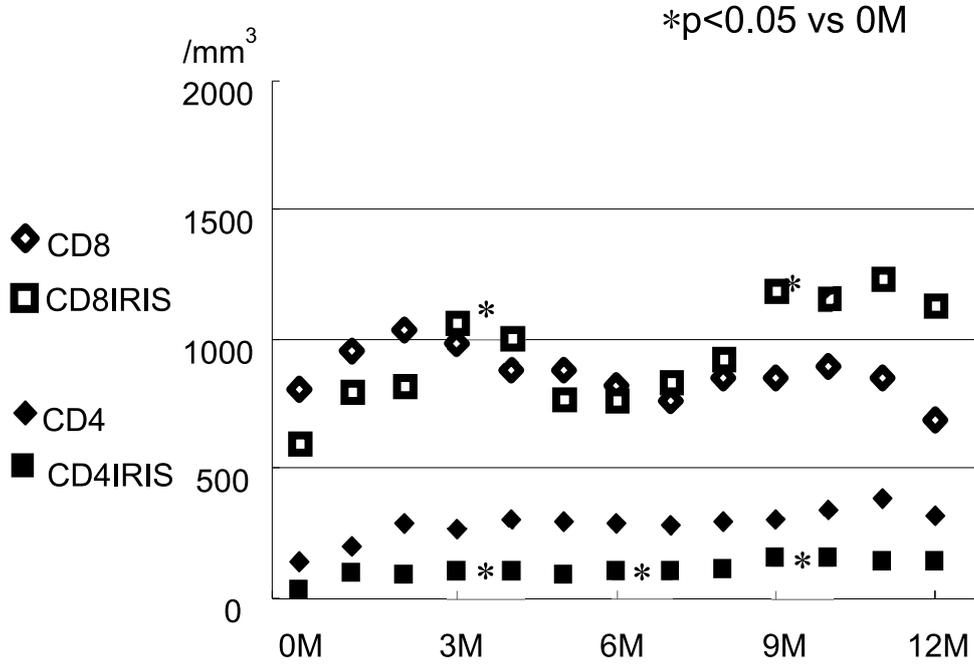


図2 B

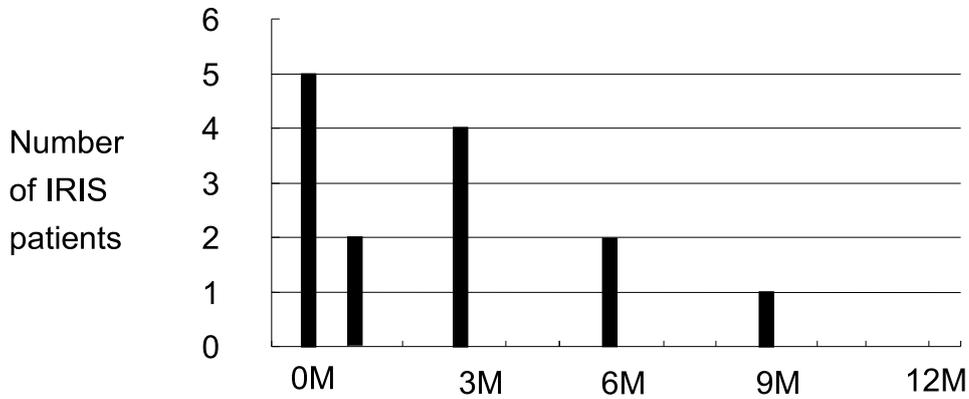


図2 HARRT施行後のCD4及びCD8陽性Tリンパ球数の推移 (A) とART開始時期からのIRISの頻度, 治療後事象との関係 (B) (A) IRIS発症群では開始前に比較して3か月後9か月後CD8が有意に上昇した。CD4では経時的な緩慢な上昇にとどまった。(B) IRISの頻度は低下傾向にある。IRISはART開始直後, 3か月, 6か月, 9か月付近に発生した。

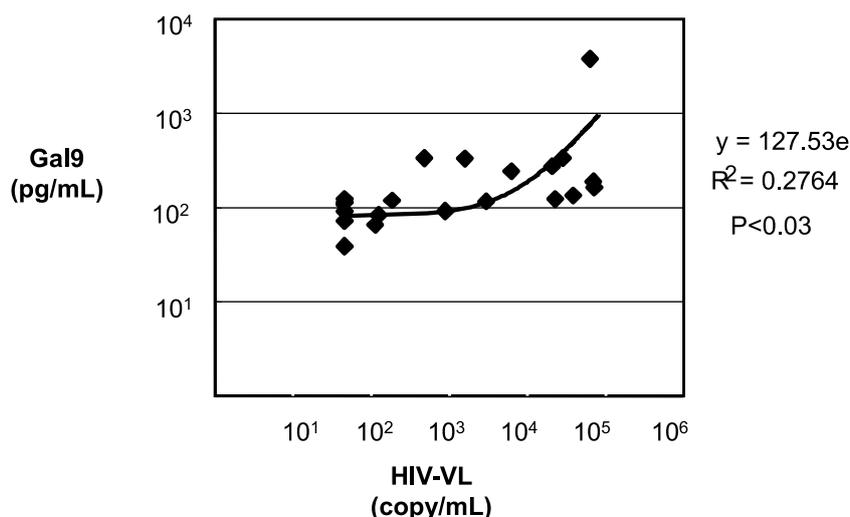


図3 Gal-9とHIV-VLの関係 指数関数的比例関係を認めた。  
 (Tohoku JEM 2009 Aug; 218 (4): 285-92. 症例から)

#### 参考文献

- 1) 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 prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents (updated October 18, 2017). Available at <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/4/adult-and-adolescent-toi-prevention-and-treatment-guidelines/0>
- 2) Nahid P, Gonzalez LC, Rudoy I, et al: Treatment outcomes of patients with HIV and tuberculosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 175: 1199-1206, 2007.
- 3) 抗HIV治療ガイドライン2018年3月 H29年度厚生労働行政推進調査事業費補助金エイズ対策政策研究事業抗 HIV感染症及びその合併症の課題を克服する研究班 研究分担者：鯉淵智彦（東京大学医科学研究所附属病院）研究代表者：白阪琢磨（国立病院機構大阪医療センター）
- 4) 服アド手帳「診療・虎の巻」第8版（2018年11月）監修 今村顕史，加藤哲郎，小林泰一郎，関谷綾子，田中勝，福島一彰，細田智弘
- 5) 宮崎有紀，楠木靖史，小島裕人，池田奈未，藤井康彦，田中秀則 日本人を含む世界のHLA-B\*57:01 分布について－アバカビル過敏症に対する考察－ *日本エイズ学会誌* 19: 24-28, 2017
- 6) 薬剤アレルギーの最前線－J-Stage  
[https://www.jstage.jst.go.jp/article/naika/105/8/105\\_1451/\\_pdf](https://www.jstage.jst.go.jp/article/naika/105/8/105_1451/_pdf)
- 7) Chagan-Yasutan H, Shiratori B, Siddiqi UR, Saitoh H, Ashino Y, Arikawa T, Hirashima M, Hattori T. The increase of plasma galectin-9 in a patient with insulin allergy: a case report. *Clin Mol Allergy*. 2010 Aug 11;8:12. doi: 10.1186/1476-7961-8-12.
- 8) M. A. French, P. Price, and S. F. Stone, "Immune restoration disease after antiretroviral therapy," *AIDS*, vol. 18, no. 12, pp. 1615-1627, 2004.
- 9) Narita M, Ashkin D, Hollender ES, et al: Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with AIDS. *Am J Respir Crit Care Med* 158: 157-161 1998.
- 10) Cheng SL, et al. Paradoxical response during antituberculosis treatment in HIV-negative patients with pulmonary

- tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007; 11: 1290-5. 33.
- 11) Meintjes G, Wilkinson RJ, Morroni C, Pepper DJ, Rebe K, Rangaka MX, Oni T, Maartens G. Randomized placebo-controlled trial of prednisone for paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS*. 24: 2381-2390, 2010. 34.
  - 12) Haddow LJ, Moosa M-YS, Mosam A, Moodley P, Parboosing R, Easterbrook PJ. Incidence, clinical spectrum, risk factors and impact of HIV-associated immune reconstitution inflammatory syndrome in South Africa. *PLOS ONE*: e40623, 2012.
  - 13) Lawn SD, Myer L, Bekker LG, et al: Tuberculosis-associated immune reconstitution disease: incidence, risk factors and impact in an antiretroviral treatment service in South Africa. *AIDS* 21: 335-41, 2007.
  - 14) Jung JW, et al. Risk factors for development of paradoxical response during anti-tuberculosis treatment in HIV-negative patients with pleural tuberculosis. *Tohoku J Exp Med* 2011; 223: 199-204.
  - 15) Chakrabarti LA, Boucherie C, Bugault F, Cumont MC, Roussillon C, Breton G, Patey O, Chêne G, Richert L, Lortholary O; ANRS 129 BKVIR-CYTOK STUDY GROUP. "Biomarkers of CD4+ T-cell activation as risk factors for tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome." *Jul 17; 28 (11): 1593-602*. 2014.
  - 16) 「免疫再構築症候群診療のポイント Ver.4」厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業「ART早期化と長期化に伴う日和見感染症への対処に関する研究」班（代表研究者：安岡彰）
  - 17) 芦野有悟, 齊藤弘樹, 服部俊夫; 当院におけるHAART施行後のCD4及びCD8陽性Tリンパ球数の推移と治療後事象との関係：日本エイズ学会誌（1344-9478）13巻4号 Page512（2011. 11）
  - 18) Espinosa E, Romero-Rodríguez DP, Cantoral-Díaz MT, Reyes-Terán G. *J Inflamm (Lond)*. Transient expansion of activated CD8 (+) T cells characterizes tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome in patients with HIV: a case control study. 2013 May 20; 10: 21. doi: 10.1186/1476-9255-10-21. eCollection 2013.
  - 19) Zhu C, Anderson AC, Kuchroo VK. TIM-3 and its regulatory role in immune responses. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2011; 350: 1-15. doi: 10.1007/82\_2010\_84.
  - 20) Török ME, Yen NT, Chau TT, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus (HIV)-associated tuberculous meningitis. *Clin Infect Dis*. 52: 1374-1383. 2011.
  - 21) Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, et al. Integration of antiretroviral therapy with tuberculosis treatment. *N Engl J Med*. 365: 1492-1501. 2011.