

結核病與人類免疫不全病毒感染

楊靖蕙

台北市立仁愛醫院感染科

結核病 (tuberculosis) 是全球成人傳染病的主要殺手，在開發中國家，結核病佔成人可預防性疾病死亡人數的四分之一。世界衛生組織做過統計，1990年全球五十四億人口中，有十七億人（三分之一）受過結核菌的感染，全球每一秒鐘就有一人感染結核菌，每年有八百萬結核病的新病例發生。台灣防癆機構自從1957年開始。每五年都有做全國性肺結核盛行率調查，1957年「第一次盛行率調查」的「結核病疑似病例」（從胸部X光片上懷疑）佔了總人口5.15%，而到了1994年「第八次盛行率調查」降到0.65%；1957年的「傳染性病例」（痰中有結核菌或肺部有空洞者）佔了總人口1.02%，而到了1994年降到0.06%。1997年台灣地區發現的結核病人共15,386人，發生率為每十萬人口71.12人，死亡率為每十萬人口7.48人。所以在台灣，結核病的感染雖然是一直在下降，但仍未達到WHO認定結核已被控制的標準[1]。

人類免疫不全病毒(HIV)感染是目前所知促使結核發病之最強因素。一般免疫良好者感染結核桿菌，一生約有5-10%的發病率；但在HIV感染

者其發病率則增加為每年7-10%。根據台大醫院住院愛滋病人1988年1月至1995年4月的統計，有24.6%(29/118)的病人併發結核病。而台北市立仁愛醫院的統計也有類似的比率，自1990年12月至1999年7月間的住院及門診愛滋病人中，16.5%(23/139)的病人併發結核病。反之根據臺灣省慢性病防治局的統計，在1996年間住院的378位結核病人只有1人併有HIV感染，發生率為0.26%，這是因為臺灣結核病的盛行率遠高於HIV感染的關係。但是HIV感染者感染結核桿菌後，容易擴散到肺部以外（如到淋巴腺、肝臟、腦膜炎、腹膜炎等），造成診斷上的困難。1993年Jones[2]等人統計72,306愛滋病人中，5%併發結核病；其中肺結核佔78%，肺外結核佔15%，二者皆有者佔7%。

目前的高效能抗反轉病毒療法 (highly active anti-retroviral therapy, HAART)，使用兩種核苷類反轉錄酶抑制劑 (nucleoside reverse transcriptase inhibitor, NRTI) 和一種蛋白酶抑制劑 (protease inhibitor, PI)，不但可降低HIV的數量，並可提高免疫淋巴球CD4的數目，對愛滋病的治療跨進

了一大步。不過蛋白酶抑制劑與抗結核療法中的 rifampicin 有交互作用，造成治療上的困難。二者間複雜的關係，成為臨床醫師的燙手山芋。

HIV 感染者對結核病的 易受感染性

受人類免疫不全病毒感染後，結核病復發 (reactivation) 的危險性或再次感染 (reinfection) 的機會均會增加。結核菌感染與 T 淋巴球分泌的細胞激素 (cytokines) 有關。T1 淋巴球，其分泌的 γ -干擾素 (interferon γ) 是人類對抗結核菌的主要免疫機制，在天生缺乏 γ -干擾素接受器的兒童若受到結核菌感染多半會死亡。在體外實驗中，從 HIV 感染者血液中分離出來的淋巴球，受結核菌刺激後產生的 γ -干擾素較未感染者少，這可用來解釋 HIV 感染者較易受到結核菌感染 [3]。

結核菌感染與 HIV 感染病程的關係

在體外實驗中，從 HIV 感染者血液中分離出來的淋巴球，受結核菌刺激後會使 HIV 加速複製 [4]。原因可能是結核菌感染會引發巨噬細胞 (macrophage) 分泌一些細胞激素如 tumor necrosis factor α (TNF- α)，interleukin-1 (IL-1) 和 interleukin-6 (IL-6)。這些激素會刺激 HIV 加速複製。從臨床研究資料中也發現，有 7 位 HIV 感染者在得到結核病後血清病

毒量比沒得到結核病時增加，在結核病急性期病毒量有 5 到 160 倍的增加，而結核病治療成功後病毒量就下降 [5]。

結核病本身可以引發血液中 CD4 淋巴球的減少，可能是因為 CD4 淋巴球聚集到局部發炎的地區。所以當病人有不明原因 CD4 淋巴球減少時，要考慮結核病的可能性 [6]。

在許多研究中，將結核病與其他伺機性感染如肺囊胞蟲肺炎作比較，HIV 感染者得到結核病的死亡率較低且存活時間較長 [7]。這可能是因為結核病是有藥物可以治療的，而且其在 HIV 感染病程中較早發生，根據一些國外研究報告病人發病時的 CD4 淋巴球平均是 200 cells/mL。不過從臨床研究資料中也發現，HIV 感染者得到結核病的死亡率是沒得到結核病者的兩倍，死亡原因與 HIV 複製引起之免疫抑制程度有關，而與結核病沒有直接關係。

治療的困難—藥物的交互作用

在治療 HIV 感染者併發結核病時最困難問題是二者間藥物的交互作用，抗結核藥物中的 rifamycin 類藥物與抗反轉錄病毒療法中使用的蛋白酶抑制劑有交互作用。其主要機制與肝臟的細胞色素 (cytochrome P450, CYP) 有關。這類酵素中，以 CYP3A 與 rifamycin 和蛋白酶抑制劑的代謝最有關係。藥物分為 CYP3A 引發劑 (inducer) 和 CYP3A 抑制劑 (inhibitor)，

rifamycin 屬於前者而蛋白酶抑制劑屬於後者。CYP3A 引發劑會減少其他同樣由此酵素代謝的藥物血清濃度，可能會增加藥物毒性。Rifamycin 類藥物包括 rifampin, rifabutin 和 rifapentine，台灣目前只有 rifampin，其會減低蛋白酶抑制劑的血清濃度（35%-92%）；比較起來 rifabutin 較好一些（15%-45%）。蛋白酶抑制劑的血清濃度降低會使抗藥性病毒較快產生，因此現在國外多建議使用 rifabutin 與蛋白酶抑制劑來配合使用，不過劑量需要調整，但臺灣仍未進此藥。相反的根據現有的研究資料，蛋白酶抑制劑並不會影響 rifampin 的血清濃度，可能此藥並不是由 CYP3A 代謝 [8,9]。

目前抗反轉錄病毒藥物分為四大類，包括核苷類反轉錄酶和蛋白酶抑制劑、非核苷類反轉錄酶抑制劑 (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, NNRTI) 和核酸類反轉錄酶抑制劑 (Nucleotide reverse transcriptase inhibitor)；台灣現只有前3種。細胞色素對 NRTI 的代謝沒有影響。NNRTI 中只有 delavirdine 是完全經由 CYP3A 代謝。不適合與 rifampin 併用；另外兩種 NNRTI (nevirapine 和 efavirenz) 血清濃度降低較輕微，可以考慮併用。

根據 CDC 1998 年的建議 [10]，使用 (1) 傳統含 rifampin 藥物之抗結核病療法 (isoniazid, rifampin, pyrazinamide, ethambutol) 治療；抗反轉錄

病毒藥物不可使用 PI，用 3 種 NRTI 或 2 種 NRTI 加 1 種 NNRTI (非 delavirdine)。 (2) 或是用 rifabutin 取代 rifampin，則 PI 可選用 indinavir 或 nelfinavir。 (3) 使用不含 rifampin 藥物之抗結核病療法 (isoniazid, pyrazinamide, ethambutol, streptomycin)，抗反轉錄病毒藥物沒有限制。根據台灣省慢性病防治局的統計，具 isoniazid 抗藥性的結核菌近年來在 8-12%，所以最後一個方法在台灣使用時必須小心追蹤。而我國許多醫院尚未採用 rifampin 以外之 rifamycin 類藥物，所以用傳統抗結核病療法 (isoniazid, rifampin, pyrazinamide, ethambutol) 和改良性抗反轉錄病毒療法 (兩種 NRTI 加上一個 NNRTI 取代原本的 PI；或 3 種 NRTI)，可能是目前我們治療 HIV 感染者併發結核病唯有的選擇。

參考文獻

1. 臺灣省慢性病防治局：結核病防治年報—民國 86 年。
2. Jones JL, Buewen DR, Fleming PL, et al: Tuberculosis among AIDS patients in the United States, 1993. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1996; 12: 293-7.
3. Havlir DV, Barnes PF: Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *New Engl J Med*. 1993; 340: 367-73.
4. Zhang Y, Nakata K, Weiden M, et al: Mycobacterium tuberculosis enhances human immunodeficiency virus 1 replication by transcriptional activation at the long terminal repeat. *J Clin Invest* 1995; 95: 2324-31.
5. Goletti D, Weissman D, Jackson RW, et al: Effect of Mycobacterium tuberculosis on HIV replication. Role of immune activation. *J Immunol* 1996; 157: 1271-8.
6. Turrent GS, Telzak EE: Normalization of CD4+

- T lymphocyte depletion in patients without HIV infection treated for tuberculosis. *Chest* 1994; 105: 1335-7.
7. Del Amo J, Malin AS, Pozniak A, et al: Does tuberculosis accelerate the progression of HIV disease ? Evidence from basic science and epidemiology. *AIDS* 1999; 13: 1151-8.
 8. Pozniak AL, Miller R, Ormerod LP: The treatment of tuberculosis in HIV-infected persons. *AIDS* 1999; 13: 435-45.
 9. Burman WJ, Gallicano and Peloquin C: Therapeutic implications of drug interactions in the treatment of human immunodeficiency virus-related tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 419-30.
 10. Centers for Disease Control and Prevention: Prevention and treatment tuberculosis among patients infected with human immunodeficiency virus: principles of therapy and revised recommendation. *MMWR* 1998; 47: 1-51.