



# 結核病合併愛滋病個案 處置及治療

98年結核病個案管理專員教育一般訓練  
講師群



# Case Experience

## CASE 1

一位三十三歲男性勞工  
慢性咳嗽三個月



# 過去病史

- 愛滋病毒感染
- 梅毒，治療過



# 現病史

- 病人於2003年診斷出愛滋病毒感染  
- 過去檢驗報告

	CD4	Viral load
09203	387	1730
09210		15800
09405	795	47800
09606	117	104000

- 不規則返診, 尚未接受雞尾酒療法



# 現病史

- 這次因慢性咳嗽三個月入院
  - 咳嗽痰量不多，呼吸時伴隨左側胸痛
  - 發燒沒有畏寒但是有夜間盜汗情形
  - 倦感漸增，胃口不佳、有體重減輕



# 入院時檢驗報告

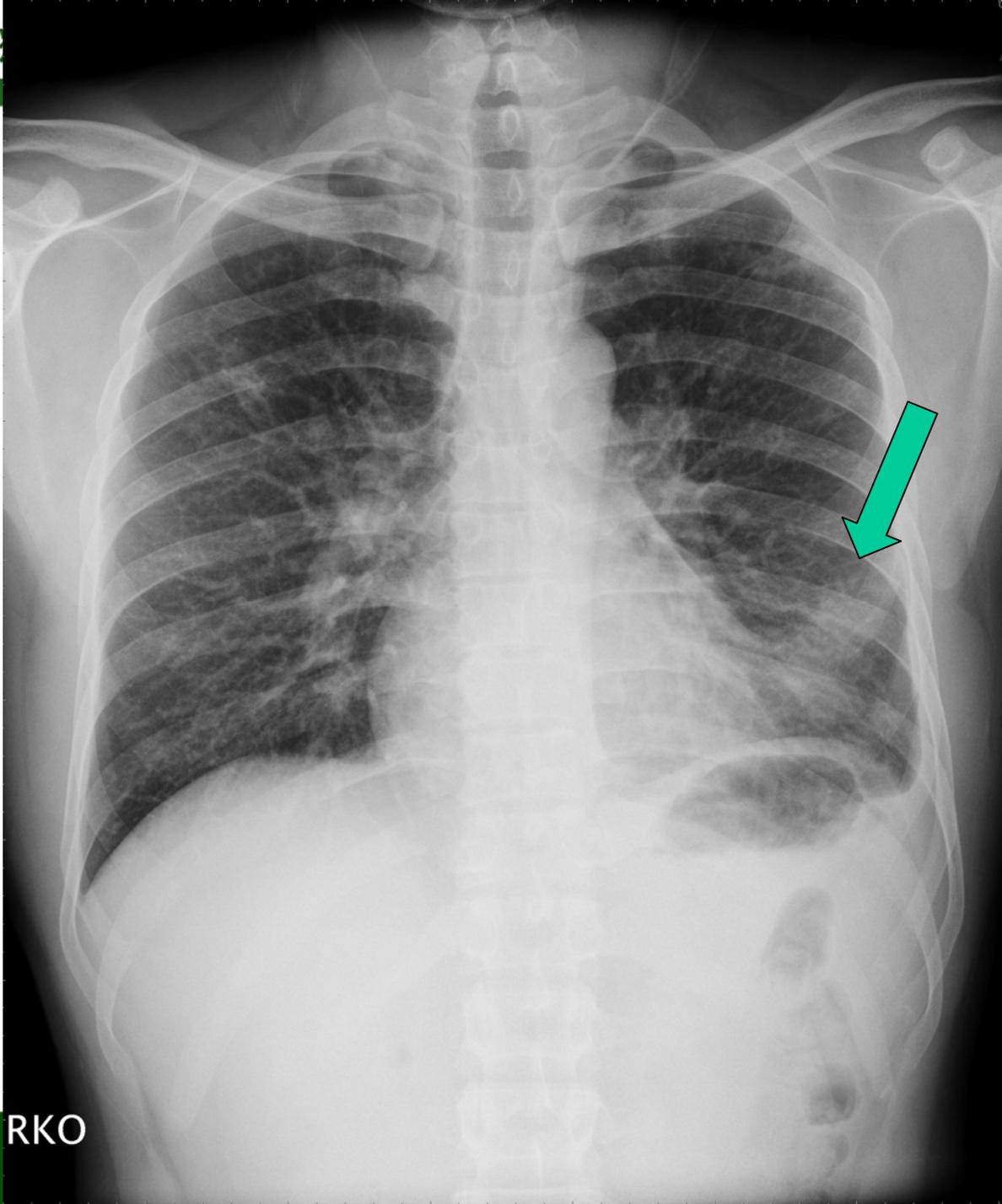
## Blood

報告日	Hb	PLT	WBC	Seg	Lymph	CRP
961113	12.7	243K	5740	54	28.9	7.26

報告日	BUN	CREA	NA	K	AST
961113	7	0.8	135	3.6	27



2007.06



RKO



# 入院時驗痰報告

- **Sputum TB culture**  
**Mycobacteria tuberculosis complex was found**

**Culture smear: Acid - Fast Stain :  
positive**

**S :Streptomycin**

**S :Isoniazid**

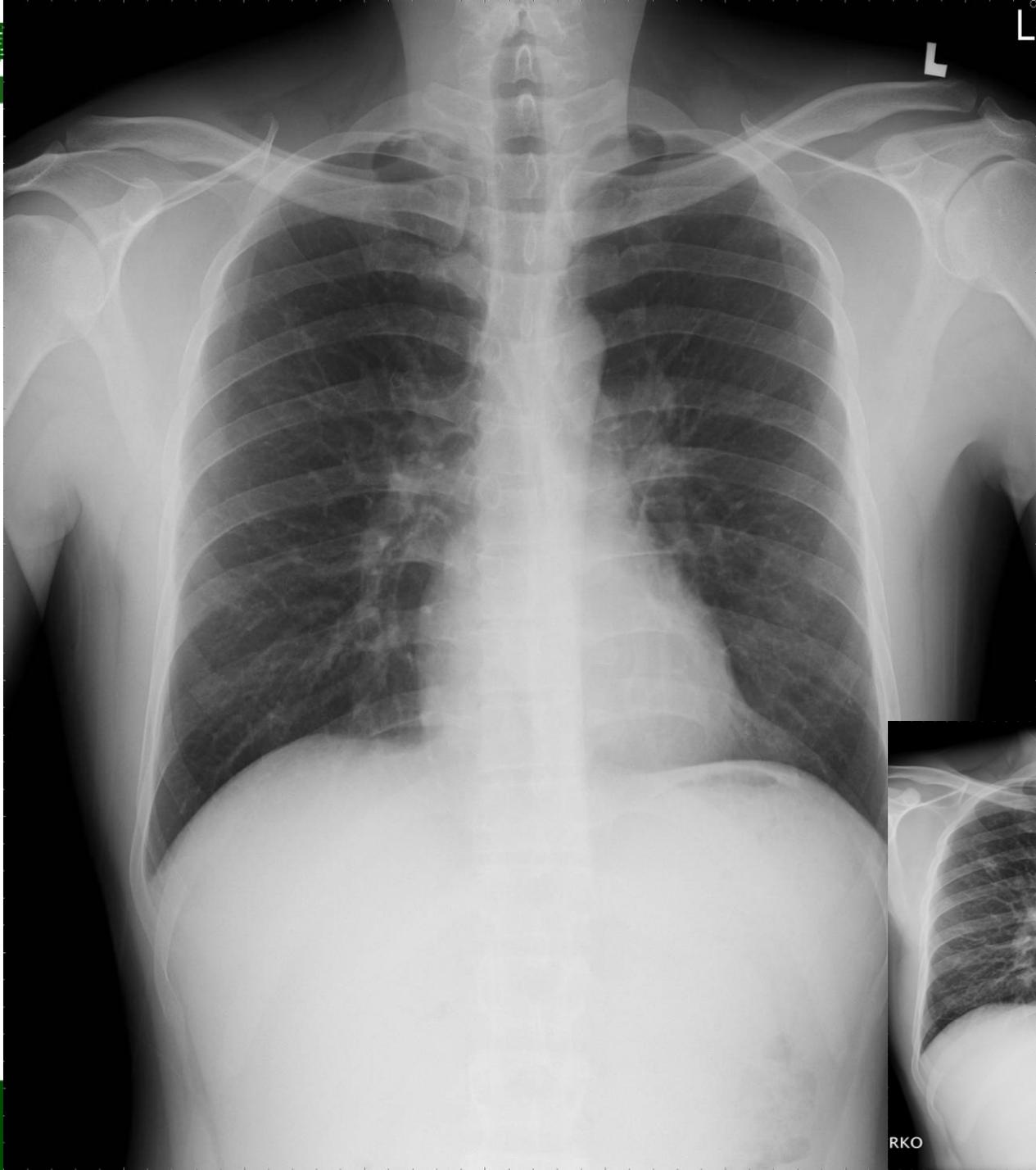
**S :Rifampin**

**S :Ethambutol**



衛生署

2008.03





## CASE 2

一位三十四歲男性勞工全身倦怠感數週



# 過去病史

- 愛滋病
- 肺囊蟲肺炎



# 現病史

■ 病人於2004年診斷出愛滋病毒感

染  
- 過去檢驗報告

	CD4	Viral load
09311	131	644000
09405	127	>750000
09601	11	>750000
09610	48	188000
09612	24	41900

- 不規則返診, 尚未接受雞尾酒療法



# 現病史

- 病人於四年前診斷出愛滋病毒感染(2003)

- 過去檢驗報告

	CD4	Viral load
09203	387	17300
09210		15800
09405	795	47800
09606	117	104000

- 不規則返診, 尚未接受雞尾酒療法



# 現病史

- 入院前三週
  - 全身倦怠感漸增
  - 發燒、乾咳併有輕微呼吸困難



# 入院時檢驗報告

Blood

報告日	Hb	PLT	WBC	Seg	Lymph
960105	10.4	263K	2760	81	12.7

960119	7.9	39K	230	69	21
--------	-----	-----	-----	----	----

報告日	BUN	CREA	NA	K	AST
960105	12	1.1	132	4	18

960119	13	0.9	131	2.9	64
--------	----	-----	-----	-----	----



衛生署

2007.01

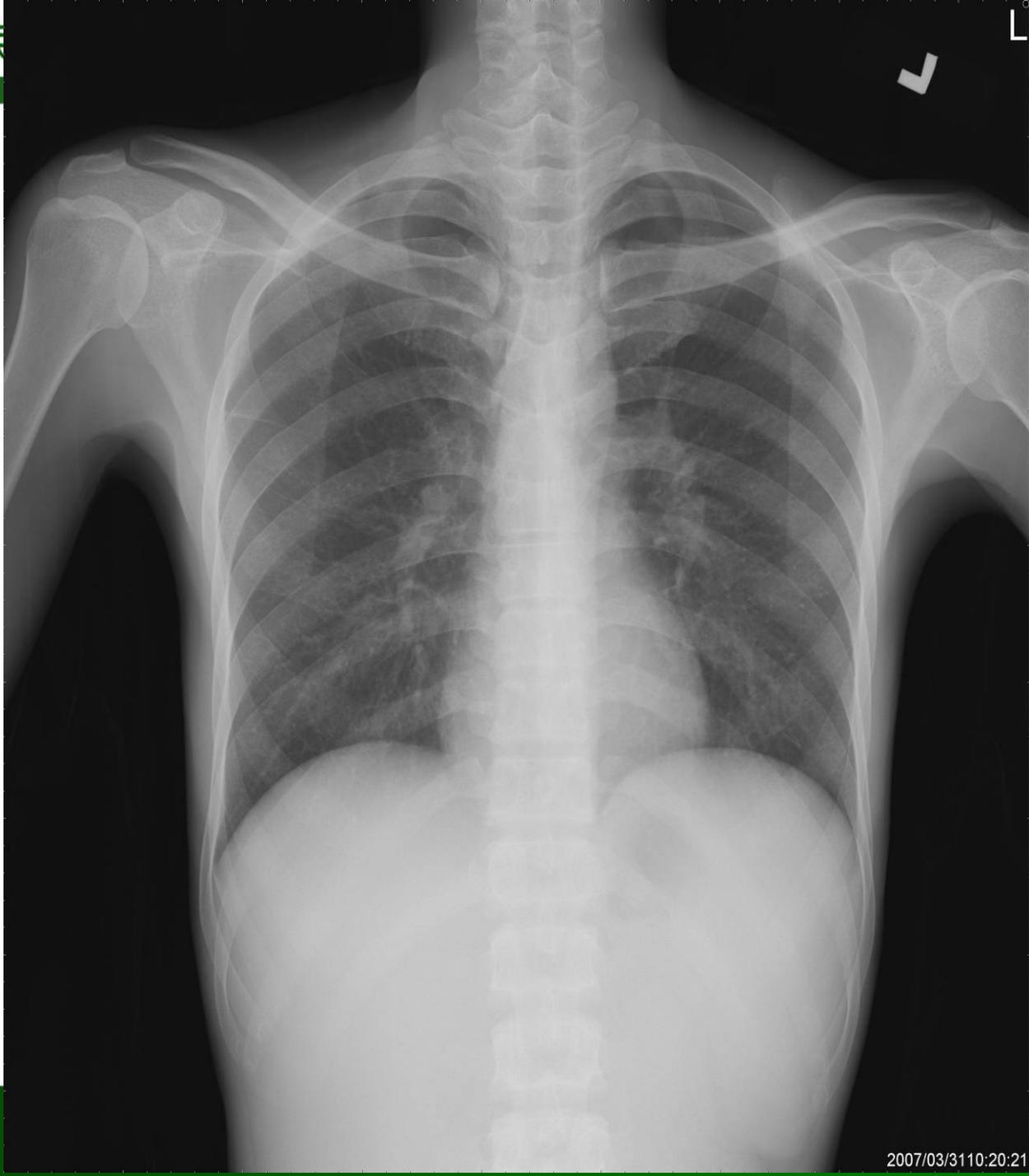


RJP



衛生署疾

2007.03





# 入院時驗痰報告

- **Sputum culture**

**Nontuberculous Mycobacteria(NTM) was found**

- **Blood culture**

**Nontuberculous Mycobacteria(NTM) was found**

- **Bone marrow culture**

**Nontuberculous Mycobacteria(NTM) was found**

- **抗酸菌鑑定檢查**

**Mycobacterium avium complex**



# 學習重點

- 愛滋病簡介
  - 傳染途徑
- 愛滋病合併肺結核感染
- 愛滋病人合併肺結核的診斷與治療
- 治療併發症



# 愛滋病簡介

病毒感染與發病



# 愛滋病(AIDS)

- 愛滋病最早在西元1981年，在美國洛杉磯發現5名健康年輕人，罹患罕見肺囊蟲肺炎，此病一般發生在免疫機能低下之病患，這些病人也出現免疫失調的現象，故將此疾病命名為後天免疫不全症後群。
- 西元1983年發現了致病的病毒(即HIV)以及血清檢驗方法。



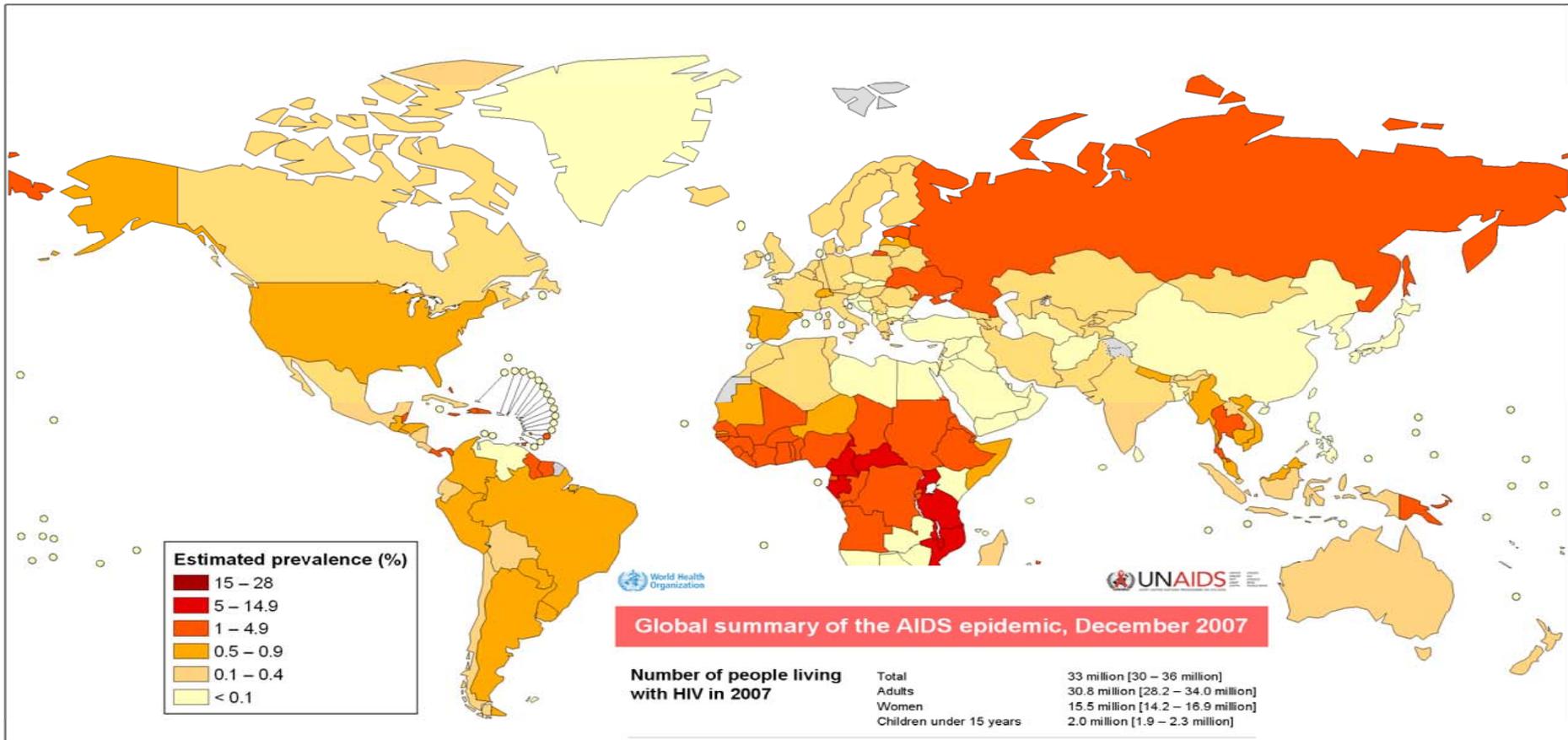
# 愛滋病(HIV)病毒感染

- 愛滋病(AIDS)是後天免疫不全症候群的俗稱，是由人類免疫缺乏病毒 ( HIV ) 感染所引起的疾病。
- 這種病毒會經由血液進入全身循環，並破壞人類免疫系統中稱為CD4+的血球細胞。
- 人體失去抵抗外界病原體的能力，因而得到各種伺機性感染，甚至發生惡性腫瘤。



# 2007年感染情形

## HIV estimated prevalence among population aged 15–49 years (%), 2007



The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent there may not yet be full agreement.





# 傳染途徑

關懷員不可不知的事



# 三大傳染途徑

## ■ 性行為傳染

- 進行口腔、肛門、陰道等方式的性行為。

## ■ 血液傳染

- 含愛滋病毒的血液、血液製劑，與愛滋病毒感染者共用針頭、稀釋液、針筒、刮鬍刀、牙刷等有可能被血污染之物品，刺青及穿耳洞之不潔針頭等等。

## ■ 母子垂直感染

- 愛滋媽媽傳染給嬰兒。



# 何種體液可以傳染HIV?

- **含高濃度HIV病毒的體液**
  - 血液、精液、陰道液、母乳、含血液之其他體液
- **其他可能HIV病毒的體液**
  - CSF(腦脊髓液); 關節腔液; 羊水
- **口水與眼淚中可以找到極微量的HIV，但至今未有因接觸此二者而感染HIV者**
- **汗水中沒有找到過HIV**

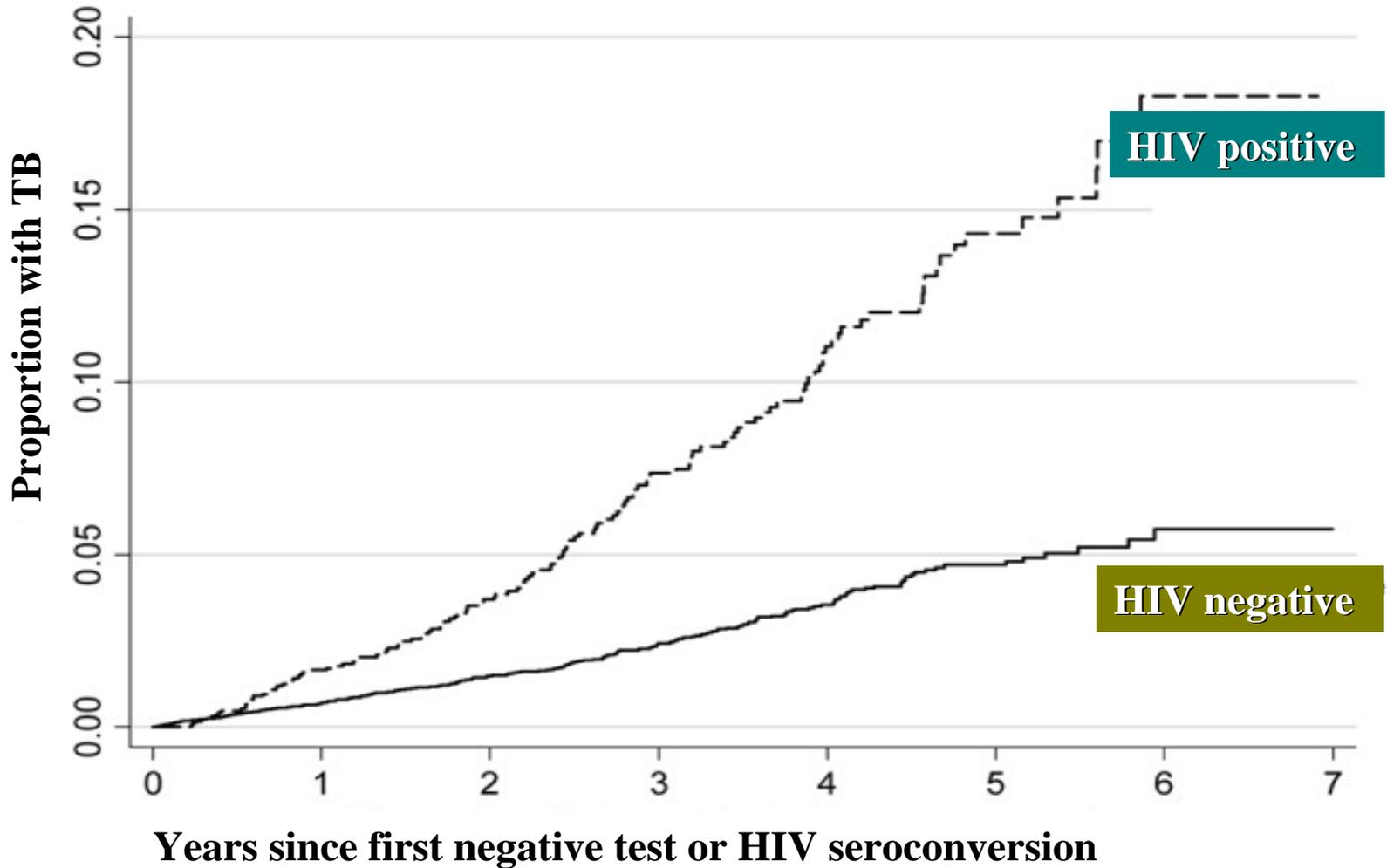


# 不會傳染愛滋病的途徑

- 打噴嚏、咳嗽、嘔吐
- 握手或一般的身體接觸
- 接觸到感染者的眼淚、尿液或汗水
- 共同使用的公共設施如馬桶、飲水機、淋浴設備、碗盤等
- 感染者準備或端來的食物
- 處理感染者穿過的衣物
- 在感染者旁邊，即使是每天或很長一段時間。



# 愛滋病對結核病發生率的影響



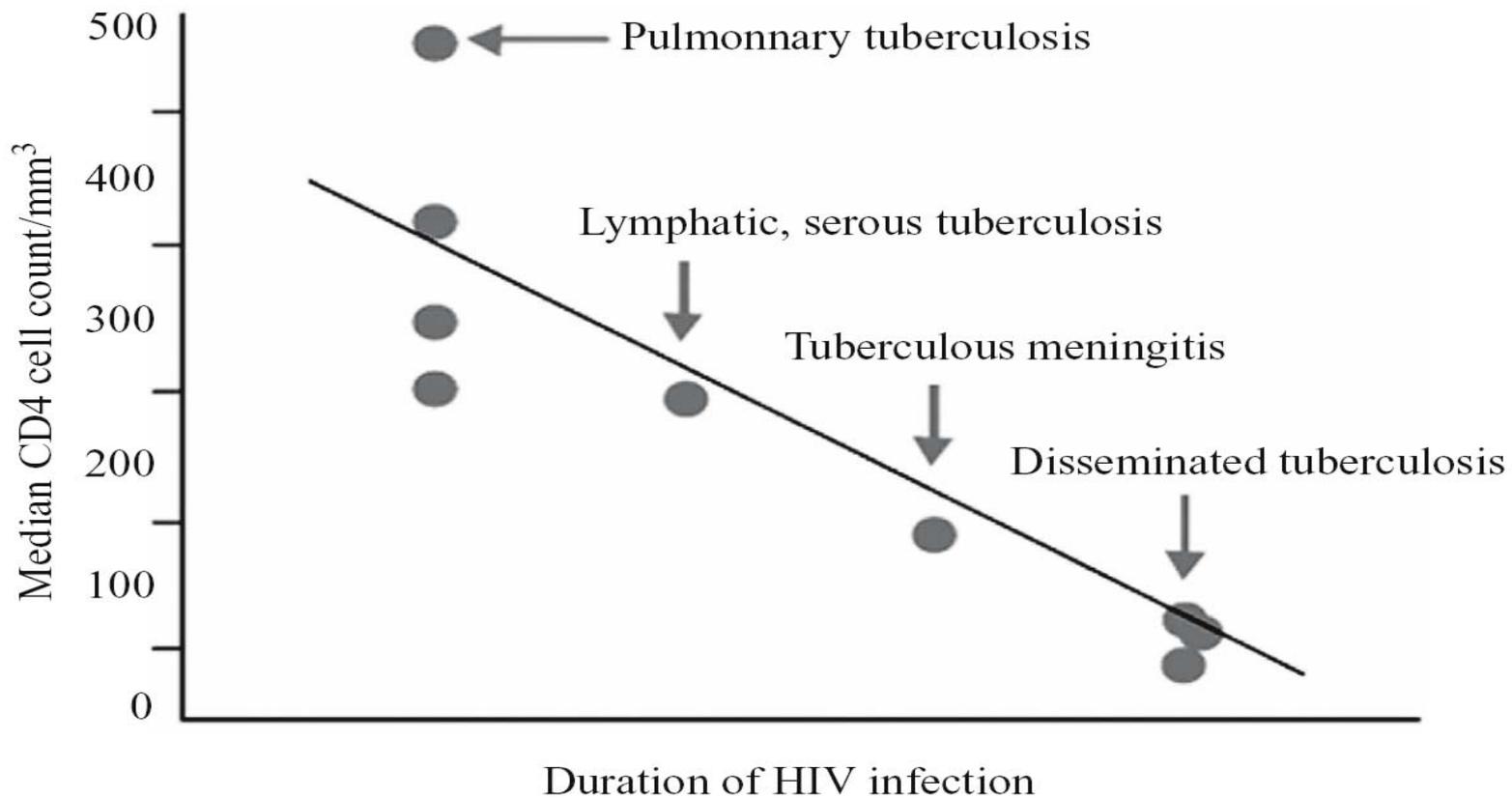


# 愛滋病合併肺結核感染

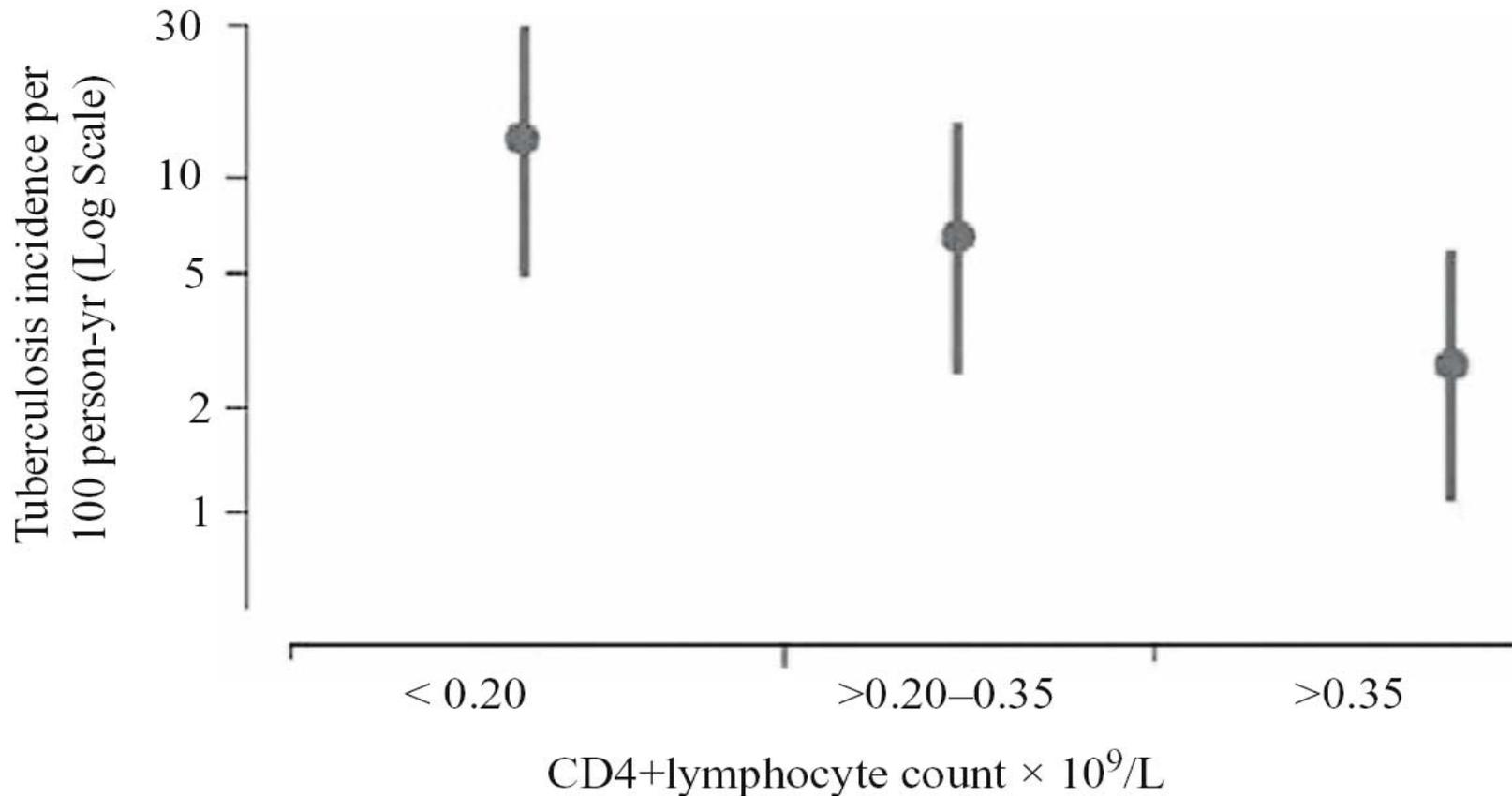
強化都治計畫



# 肺結核可以發生在任一時期

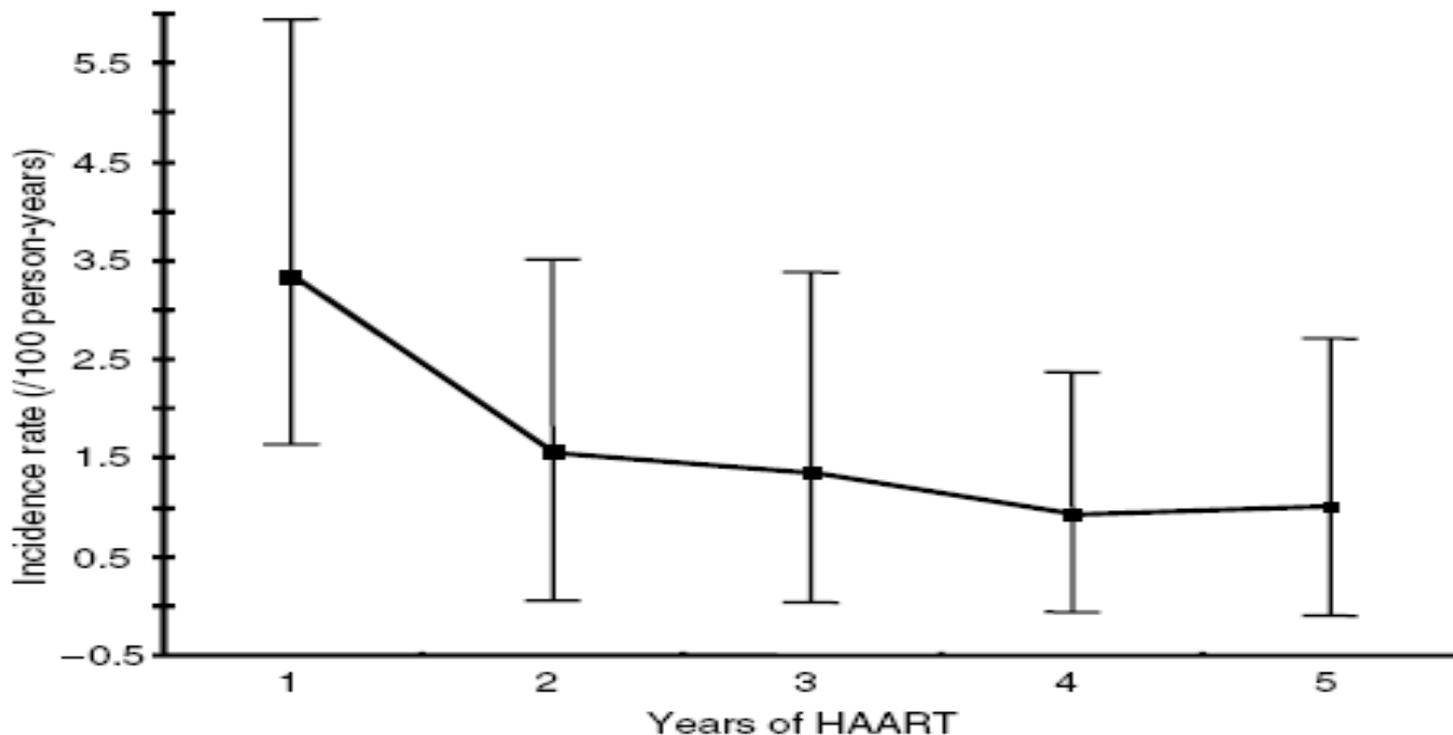


# 肺結核發生率與免疫狀態





# 雞尾酒療法對愛滋病人感染肺結核之影響： long term incidence and risk factors in a South African cohort

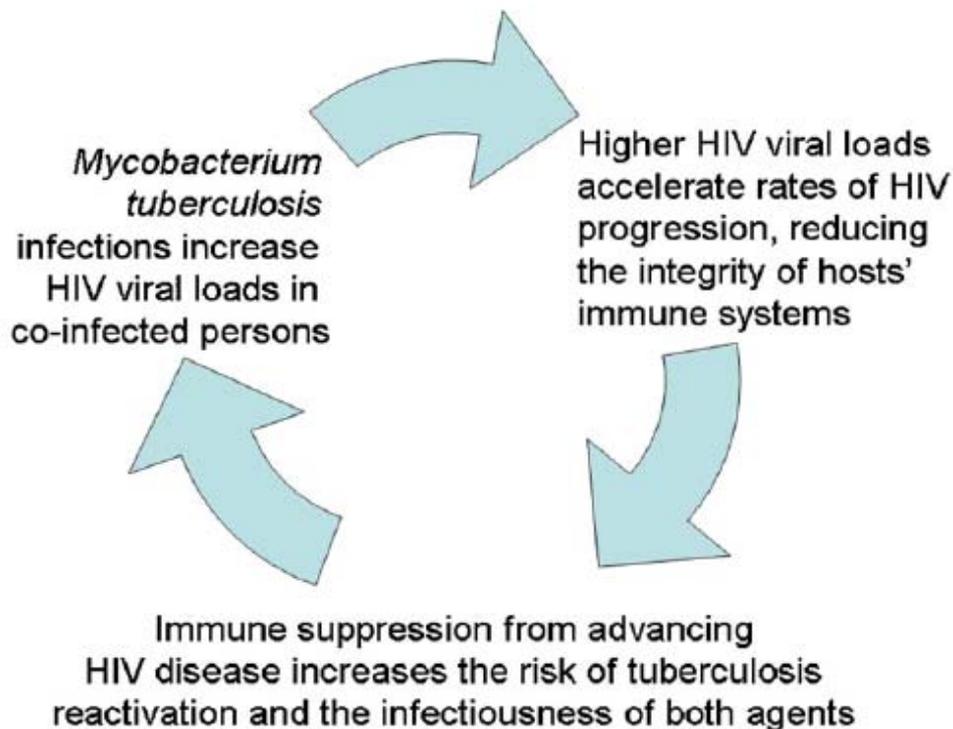


No. patients at risk	346	294	238	201	112
No. with tuberculosis	11	5	4	4	3
Incidence (/100 person-years) (95% CI)	3.35 (1.67-5.98)	1.56 (0.51-3.65)	1.36 (0.37-3.47)	0.9 (0.26-2.40)	1.01 (0.21-2.96)

**Table 4. Overlapping toxicities between ATT and ART**

	ATT	ART
Hepatotoxicity	H, R, Z,	NVP, NRTI's
Neuropathy	H	ddI, d4T,
Hyperuricemia	Z, E	ddI
Neuropsychiatric disturbances	H	EFZ
GI symptoms	All	All, especially PI's
Skin rashes	R, Z	NVP, EFZ, nelfinavir, Abacavir
Hematological	R	ZDV, PI's
Perioral numbness	Sm	Amprenavir
Nephrotoxic	R, E, Sm	ddI

# 愛滋病與肺結核的雙重感染



- 兩者感染間的交互影響
  - 一旦發生，**CD4 cells** 會透過的活化巨噬細胞使結核菌存在肉芽中。
  - 愛滋病感染者每年得到肺結核菌感染的發生風險是5-15%
    - 未感染者則是終身5-10%
  - 肺結核菌促進HIV繁殖進而加速病程發展

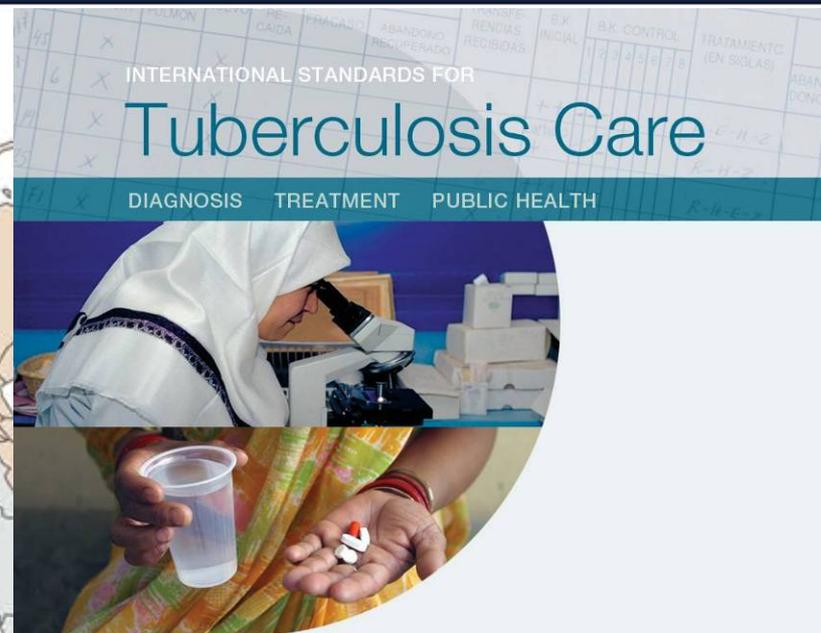


# 世界衛生組織報告

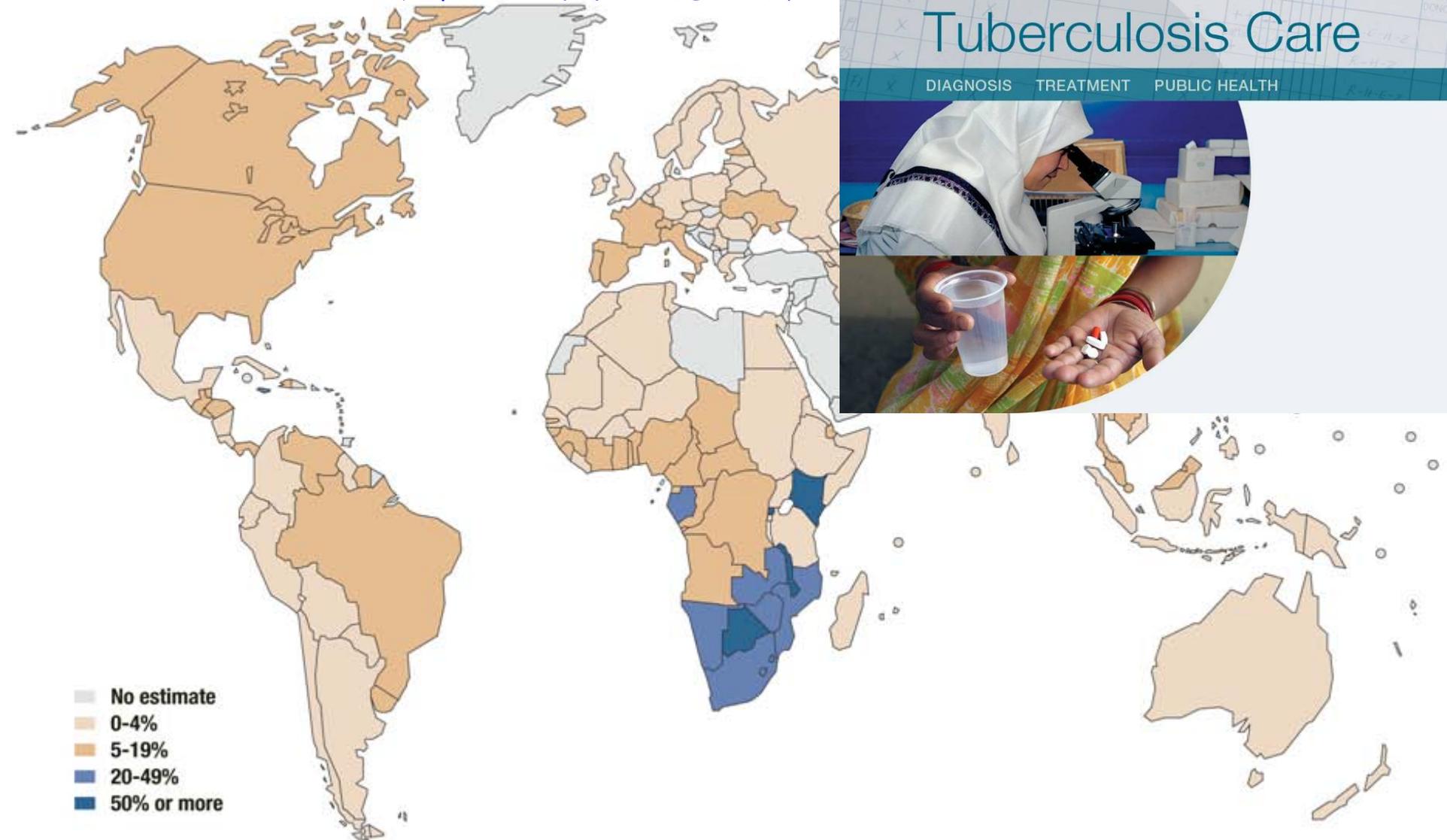
- 愛滋病合併結核感染多在醫療資源不足區域，在撒哈拉沙漠以南(約七成痰陽個案是愛滋病人)、東南亞(如泰北)有增多趨勢，在非洲每年結核通報率上升近四倍，。
- 肺結核菌感染造成近三分之一的愛滋病人死亡。

# Estimated HIV prevalence (%) among people newly infected with TB, 2006

## 國際結核病照護指引



- No estimate
- 0-4%
- 5-19%
- 20-49%
- 50% or more





# 應該懷疑愛滋病的臨床表現

## ■ 病史

- 患有性病
- 帶狀疱疹
- 近期感染或復發肺炎
- 嚴重細菌性感染
- 近期罹患結核病

國際結核病照護指引



# 應該懷疑愛滋病的臨床表現

## ■ 症狀

- 體重減輕超過10公斤（或超過體重的20%）
- 腹瀉超過1個月
- 吞嚥疼痛（odynophagia）
- 足部灼熱感（neuropathy）

# 應該懷疑愛滋病的臨床表現

## ■ 徵候

- 有之前帶狀疱疹留下的疤
- 搔癢，皮膚丘疹
- 暗色或暗紅色的皮膚或黏膜病灶（卡波西氏肉瘤）
- 全身性淋巴結腫大  
(Generalized lymphadenopathy)



# 應該懷疑愛滋病的臨床表現

## ■ 徵候

- 口腔念珠菌感染（亦叫鵝口瘡）
- 口腔毛樣白斑症（oral hairy leuko peakia）
- 壞死性牙齦炎
- 口腔潰瘍（嚴重或常復發）
- 口角炎
- 持續造成疼痛的生殖器潰爛





# 危險族群

## ■ 性行為

- 同性
- 異性(性工作者)

## ■ 藥癮者

- 美沙侖替代療法

隱晦？

不名譽？

反社會人格？

罪(病)犯？

了解個案背景，建立良好互動



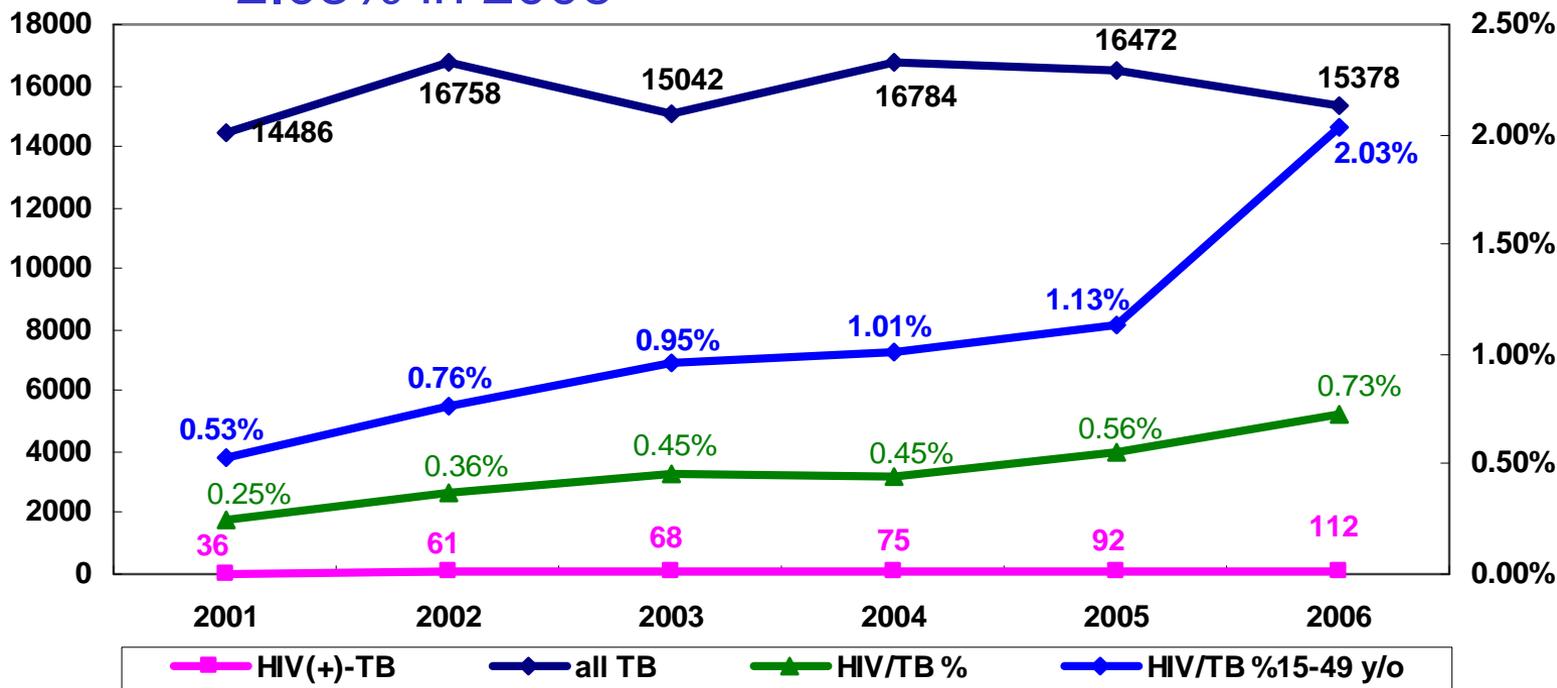
# 誰該接受愛滋病檢驗

- ➔ 理想上，最好是所有結核病人都能進行愛滋病篩檢
- 在愛滋病盛行率高的環境中：
  - 針對所有疑似結核病病人進行篩檢
- 在愛滋病盛行率低的環境中（如果沒有辦法篩檢所有的結核病人）：
  - 當出現愛滋病的徵候、症狀，以及/或是危險因子時，應進行篩檢
- 在臺灣，仍建議所有結核病人都接受愛滋病篩檢的諮詢



# 愛滋病與肺結核的雙重感染

- HIV帶原者中有5.6%曾罹患結核病
- 2006年確診結核病與HIV資料庫進行勾稽
  - HIV(+)/TB的比率为0.71% (112人)
  - Prevalence of HIV in adult TB patients (15 - 49yrs) is 2.03% in 2006





# 愛滋病患者合併肺結核 的診斷與治療

臨床挑戰



# 愛滋病人感染肺結核之臨床表現

結核病診治指引第三版 2008.6

- 高比例的肺外結核: 如淋巴結病變、粟粒性結核、腦膜炎、散播性結核、結核菌血症等
  - 在台灣，肺外結核占了 **11.1% (73/660)**
- 較少咳嗽及咳血，較常見體重減輕及發燒。
- 肺部的理學檢查與其他肺部感染並無特異性，甚至無異常發現

*Chen SH et al, EID. Feb.2009.15*



# 愛滋病人感染肺結核之臨床表現

結核病診治指引第三版 2008.6

- 晚期的病人(AIDS)，痰的耐酸性染色常為陰性。
  - 在台灣，痰抹片陰性者占**59.3% (287/484)**
- 胸部X光表現通常為非典型肺結核表現，包括肺部浸潤(尤其是下葉)，縱膈腔淋巴結病變，而不是典型的空洞或纖維化變化。
  - 在台灣，X-ray正常者占了**10.2% (54/531)**



# 確診或可能TB-HIV病例

		Induced sputum		Urine	Blood
病例定義	n	Smear	Culture	Culture	Culture
肺浸潤	74	27 (36)	55 (74)	31 (42)	23 (31)
肺週邊結節	31	8 (26)	19 (61)	9 (29)	8 (26)
縱膈腔結節	65	21 (32)	52 (80)	31 (48)	23 (35)
腹部結節	15	4 (27)	13 (87)	6 (40)	7 (47)
肋末積水	17	3 (18)	11 (61)	3 (18)	1 (6)
心包膜積水	9	1 (11)	4 (64)	3 (33)	2 (22)
腹水	6	0	4 (67)	3 (50)	2 (33)
傳統診斷	4	2 (50)	4 (100)	3 (75)	3 (75)



# 痰染色與胸部X光的診斷力

	一般診斷方式	痰培養陽性	痰培養陰性
痰抹片陽性	302 (34.8 %)	295 (97.7%)	7 (2.3%)
痰抹片陰性	278 (32.1%)	155 (55.8%)	123 (44.2%)
非肺結核	287 (33.1%)	40 (13.9%)	247 (86.1%)
總數	867 (100)	490 (56.5%)	377 (43.5%)



# 三套痰的PCR診斷力

	一般診斷方式	痰培養陽性	痰培養陰性
PCR 陽性	514 (59.3 %)	454 (88.39%)	60 (11.7%)
PCR 陰性	353 (40.7%)	36 (10.2%)	317 (89.8%)
總數	867 (100)	490 (56.5%)	377 (43.5%)



# 結核病與愛滋病：治療結果

對於愛滋病人者：

- 愛滋病人與非愛滋病人的結核病治療方法均相同
- 愛滋病人者結核病治療過程中的死亡率會提高
- 痰塗片陰性肺結核病人比痰塗片陽性肺結核病人有更高的死亡率



# 治療例外之處

- 禁止使用在任何感染者
  - 一週一次的處方 (INH - rifapentine)
- 禁止使用在感染者  $CD4^+ < 100/\mu l$ 
  - 一週兩次的處方 (INH - RIF/Rifabutin)



# 結核病與愛滋病：治療結果

愛滋病與多重／廣泛抗藥性：“完美風暴”（Perfect Storm）

- 治療效果不佳和超高死亡率
  - － 病程發展快速
  - － 延遲診斷
  - － 不當的初期治療
- KwaZulu Natal事件：53名罹患廣泛抗藥性結核病的愛滋病人中，52人在診斷後死亡，存活天數的中位數是16天。



# 治療上的挑戰

## ■ 藥物順從性

- 結核藥物 (9-12月療程)
- 雞尾酒療法 (終生服用)

## ■ 藥物副作用，偵測與處理

## ■ 藥物間的交互作用(尤其是rifamycins)

- 逆向反應 (Paradoxical reactions)
- Rifamycins 抗藥產生





# 抗結核病藥物與抗愛滋病毒藥物組合的使用建議

抗結核病藥	抗結核病藥併用劑量	抗愛滋病毒藥物
<b>Rifampin-base regimen</b> (+ INAH+ EMB + PZA)	如一般建議劑量。	<b>Efavirenz</b> (一天一次, 600-800 mg) 或 <b>nevirapine</b> (一天一次, 400 mg) 加上兩種核苷酸反轉錄酶抑制劑(NRTI)。
	如一般建議劑量。	Ritonavir (400 mg) /saquinavir (400 mg) (一天二次)加上兩種NRTI。根據國外的經驗, 這種組合臨床使用發生較多的肝炎, 因此必須謹慎。
<b>Rifabutin-base regimen</b> (+ INAH+ EMB + PZA, 這些其他藥物均如一般建議劑量。)	Rifabutin, 150 mg, 每天一次。	Indinavir (1,000 mg, 一天三次) 或 nelfinavir (1,250 mg, 一天二次), 加上兩種 NRTI。
	Rifabutin, 150 mg, 每週三次。	Kaletra®複方 (200mg/50mg, 一天二次, 每次2顆) 或 atazanavir (200mg, 一天一次, 每次2顆) 加上兩種NRTI。
	Rifabutin, 150 mg, 每週三次。	以 Ritonavir-boosted 的其他 PI (包括 indinavir, nelfinavir, saquinavir, atazanavir) 加上兩種 NRTI。
	Rifabutin, 每天 450 mg	Nevirapine (一天一次, 400 mg) 或 efavirenz (一天一次, 600 mg) 加上兩種 NRTI。



# Rifampin的藥物交互作用

- Warfarin, oral contraceptives, cyclosporine, itraconazole, digoxin, verapamil, nifedipine, simvastatin, midazolam, and human immunodeficiency virus-related protease inhibitors



# Rifabutin (替代藥物)

- 對於CYP450 的酵素系統，影響較rifampin 小，療效與rifampin 一樣
- 副作用主要會引起白血球降低、皮疹和葡萄膜炎 (uveitis)
- 如果與含有ritonavir 的藥物合併使用，必須將rifabutin 的劑量降1/4，亦即150 mg 一週三次
- 如與efavirenz 並用時，efavirenz 會降低rifabutin 的濃度，建議將rifabutin 劑量增加為450 mg。



# South Africa, randomized, open-label trial

	RMP (n=118)	RBT (n=107)
Week 8	87.7 %	92.0%
Week 12	99.1 %	99.0 %
Week 24	93.5%	93.8%
Final	89.8 %	95.3 %
Mean Conversion wk	14.1	14.3
Relapse Rate (n=204)	3.8 %	5.1 %

*Am. J. Respir. Crit. Care Med., Vol 154, No. 5, 11 1996, 1462-1467*



# 抗結核病與抗愛滋病毒藥物 併用的問題—時機

- 合併抗結核病與抗愛滋病毒藥物時，藥物顆粒和數目增加了許多，容易造成病患用藥遵囑性的降低，同時造成結核病和愛滋病毒感染治療失敗。--DOTS可以克服此點
- 但是，如果感染者的免疫功能已經很差，應該儘早使用抗愛滋病毒藥物治療。
  - CD4在 $>200-350$ ，可以暫緩抗愛滋病毒藥物的使用
  - CD4介於 $100-200$ 之間的感染者，可以在使用抗結核藥物後的二個月後再開始使用抗愛滋病毒藥物。
  - 如果 $CD4 < 100$ ，此時應儘快開始使用抗愛滋病毒藥物；不過，為了減少藥物副作用發生之際判斷的困擾，可以先開始抗結核藥物四到八星期後再開始抗愛滋病毒藥物。
  - 至於，如果已經在服用抗愛滋病毒藥物的愛滋病毒感染者發生了結核病時，應同時投予抗結核病藥物和抗愛滋病毒藥物。



# 治療併發症

個案管理與關懷



# 愛滋病與肺結核雙重感染的併發症

## ■ Overlapping toxicities between anti-TB and ART

- Skin rashes
- CNS symptoms
- Peripheral neuropathy
- Gastrointestinal symptoms
- Hepatitis
- Drug fever
- Leukopenia/anemia



# Paradoxical Reaction

- 患者雖然規則地服用抗結核藥物，而且也初步達到症狀緩解的成效，但是有部份的患者，可能會發生病症惡化，再度出現發燒、淋巴腺腫、皮膚粟粒性結節、腦膿瘍等；胸部X-光亦可能惡化。很可能還可以從臨床檢體中發現結核菌，但是這些結核菌對於使用中的抗結核藥物仍然具有敏感性。
- 這種矛盾的反應，並不僅限於愛滋病毒感染者才會發生，不過其發生率確實高於非愛滋病毒感染者，特別當他們同時接受抗愛滋病毒藥物時，發生機會尤其更高(IRIS之故)。



## 免疫重建發炎症候群 ( Immune reconstitution inflammatory syndrome; immune restoration syndrome; IRIS )

- 臨床觀察研究發現，HIV感染者在接受抗愛滋病毒藥物治療後的一段時間，部分的病患會出現明顯的病理性的發炎變化，發生這種現象時往往出現在病患的病毒量已有明顯下降而淋巴球數開始回升，因此臨床專家稱之為IRIS。
- IRIS的發生頻率，目前根據幾個較大規模的觀察研究大約是15-45%。IRIS的發生時機，大多是在開始接受抗愛滋病毒藥物的三個月內，不過，可能短至開始服藥的幾天內，也可能長達一年以後，大多數發生的時間都和抗愛滋病毒藥物開始的時機接近。



# 免疫重建發炎症候群（IRIS）

- 結核病、禽型非典型桿菌和隱球菌感染可產生此症候群，症狀包括：再度出現發燒、淋巴腺腫大、肺炎、腹膜炎，甚至出現神經系統的病變或惡化。
- 發生原因仍不清楚，觀察結果顯示：
  - 接受ART治療後免疫功能改善，過去潛在的感染產生發炎反應，或
  - 病患伺機性感染已獲得適當的控制，病患體內的免疫系統改善到產生過度的發炎反應。

# 肺結核淋巴腺炎 (IRIS)



**Fig. 1A** - Left supraclavicular lymphadenitis as a manifestation of immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) due to *Mycobacterium avium* Complex (MAC) of an HIV-infected patient.



# 免疫重建發炎症候群

- IRIS發生後的處理方式，目前仍然缺乏共識。多數的處理針對伺機性感染持續治療；
- 針對過度的發炎反應，可使用抗發炎藥物如：類固醇。要小心可能衍生的副作用。
- 因此，如非急迫的需要，應先治療結核病，因為結核菌可藉飛沫傳染，而且結核病具有較高的短期內的死亡率。待結核病治療穩定後，再開始抗愛滋病毒藥物治療。如此，可能降低矛盾反應的發生機率。



# Take Home Message

- 結核病會加重愛滋病病程、愛滋病也會加重結核病病程
- 愛滋病人的服藥順從性困難度高
  - 強化都治計畫(不同族群考量)、兩種疾病之整合照護
- 注意藥物交互作用
- 觀察併發症(如免疫重建症候群...)



敬請指教