

目次

序文	1
1 : 結核と HIV について	2
2 : 効果的な結核対策の拡大	11
3 : 成人の肺結核の診断	15
4 : 小児の肺結核の診断	21
5 : 成人と小児の肺外結核の診断	28
6 : 結核患者（成人）の HIV 感染の診断	36
7 : 結核患者（小児）の HIV 感染の診断	41
8 : 標準化された結核患者の定義と診断分類	43
9 : 結核患者の治療	45
10 : 抗結核薬の副作用	55
11 : HIV 感染の治療における抗ウイルス療法	59
12 : 結核/HIV 患者への ART 関連疾患の治療と予防	70
13 : 様々な状況下における治療の調整	85
14 : HIV 感染者の結核予防	90
15 : 参考文献目録	95

序文

HIV 感染は、治療しないと免疫低下が進行し、結核を含む感染症が発症しやすくなる。HIV は結核蔓延を多くの国（サハラ以南のアフリカ、アジア、南アメリカ）で悪化させている。結核は、HIV が蔓延している集団の、罹患と死因の第 1 位である。結核対策と HIV 対策は連携しなければならない。HIV の予防を、結核対策における優先事項にすべきであり、結核の治療と予防を、HIV 対策上の優先事項にすべきである。結核対策と HIV 対策は、一般の保健医療従事者を支援している。かつては、結核対策と HIV/AIDS 対策は別々の道を歩んでいた。しかし、HIV 高蔓延状態の集団における結核対策の新しいアプローチで、これらの対策の連携を必要とする。

HIV 感染は、結核対策の需要を増加させるが、同時に増加する結核患者数への対応に苦慮する。HIV の影響は、結核対策の弱点となる。結核疑い例には検査を進める。肺外結核と塗抹陰性結核は診断が難しく、割合は増えている。副作用の頻度が増加している。有病率や死亡率が増加しており、その一部は治療可能な HIV 関連の感染症による。結核発症のリスクは、より高い。小児における結核診断は、難しいのが常であり、HIV 合併により難度は増す。

結核対策の目的は、結核罹患率、結核死亡率、結核感染の減少と、薬剤耐性の発生予防である。今日までの HIV 感染者における結核対策は、DOTS 戦略の導入に焦点を当ててきた。この戦略の核心は、感染性結核患者の発見と治療である。これは、HIV が結核の感染を促進する過程の最終段階を標的にしている。HIV 蔓延集団における結核対策における新しい対策は、結核に対する方策と HIV に対する方策（結核には間接的）からなる。この方策の実施の成否は、結核と HIV 対策個々の状況と活動の連携の有無にかかっている。これらの方策は、双方が着目する分野（職員研修、公衆教育、薬剤供給、患者発見と治療、サーベ

イランス)を示している。

## 1 結核と HIV について

本章では、結核、HIV、AIDS、相互の影響について述べる。

### 1 結核

#### 1, 1, 1 結核の基礎知識

結核は、*Mycobacterium tuberculosis* (まれに *Mycobacterium bovis* と *Mycobacterium africanum*) により生じる感染症である。これらの菌は、結核菌 (結核腫を作るため) や抗酸菌として知られている。結核菌を含む喀痰に特定の染色を行い鏡検すると、菌は赤く見える。これは抗酸性 (染色後に酸やアルコール処理しても脱色されない) と呼ばれる。結核菌は、生体内で休眠状態のまま何年も生存できる。

### 結核感染と結核

結核感染は、結核菌が生体内に進入後、菌は少数で休眠状態である状態を言う。これらの休眠状態の菌は、生体の免疫下にあり、発病しない。結核感染した者の多くは健康である。結核症とは、1 つ以上の臓器が冒され、臨床症状や所見が見られる状態である。これは、生体内で結核菌が増殖を始め、菌数が多すぎて免疫が抑制できない状態である。

### 感染源

最も重要な結核の感染源は、肺結核や呼吸器結核患者で、咳をしている者である。この患者は通常喀痰塗抹陽性 (第 3 章参照) である。咳は、小さな飛沫核を作る (呼吸により放出された感染性の飛沫であり、通常 5 ミクロン以下で結核菌を含む)。1 回咳をすると、3000 個の飛沫核を放出する。飛沫核は、話したり、くしゃみをしたり、痰を吐いたり、歌ったりした時も作られ、空気中に長時間留まる。直射日光は結核菌を 5 分で殺菌するが、暗所では長期間生存する。飛沫核は小さいので、気管支の防御態勢をかいくぐり、肺胞に到達し、増殖と感染を開始する。感染のリスクは、空気中の飛沫核の濃度と滞在期間の 2 因子により決まる。

牛の結核は、いくつかの国で見られる。牛乳を介した *M.bovis* の感染により、扁桃への感染による腺病 (頸部リンパ節結核) や腸管への感染による腹部結核が起こりうる。

### 結核の感染経路

結核は、食品、水、性交、輸血、蚊を介した感染は生じない。

### 感染のリスク

個々の感染のリスクは、飛沫核への曝露の程度と感受性による。感受性の者への感染のリスクは、喀痰塗抹陽性の肺結核患者との間で接触度が高く、長い期間で、閉鎖空間に於ける接触で高くなる。喀痰塗抹陰性の肺結核患者の感染性は低く、肺外結核患者はさらに低い。

### 感染から発症に至るリスク

結核感染はどの年齢でも起こりうる。一度結核に感染すると、長年に渡って (おそらく 1 生) 感染状態は続く。HIV 未感染の結核感染者の 90% は発病しない。無症状だが結核感染した者の感染の証拠は、ツベルクリン反応検査で示される。

結核感染者はいつでも発症しうる。発症する臓器は多岐にわたるが、肺が多い。発病リスクは、感染直後は高く、時間の経過と共に低下する。感染した乳幼児は、免疫が未熟なため、成人に比して発病リスクが高い。この年齢層では結核が肺から他臓器に拡がりやすい。

小児結核は、通常感染後 2 年間以内に生じる。小児では、その後の発病はまれである。様々な肉体的または精神的なストレスが、感染から発病への契機となる。最も重要な契機は、免疫低下であり、特に HIV 感染が要因となる。

### 治療しない場合の結核症の自然経過

治療なしで 5 年間経過観察すると、50%が死亡し、25%は自然治癒し、25%は慢性の感染性結核の状態に生存する。

### 疫学的状況

結核は世界の人口の 3 分の 1 に感染している。2000 年の推計では、世界で 830 万人の結核患者が新しく発生し、結核患者の 95%と結核死の 98%が途上国で発生している。途上国の結核患者の 75%は、生産年齢人口の年齢（15-50 歳）であった。2000 年には、サハラ以南のアフリカでは結核罹患率が最高（人口 10 万対 290）になり、患者数の増加率も最高（6%）であった。2000 年には 180 万人の結核死があり、22.6 万人は HIV によるもの（12%）であった。結核死は、途上国に於ける成人の予防可能死の 25%を占めている。

成人の結核の患者数の増加は、小児の結核増加に直結する。途上国に於ける乳児期 BCG による小児結核の予防効果は限定的である。小児（5 歳未満）は、感染と発病のリスクが特に高い。小児結核の実情を把握するのは、診断の困難性（特に小児の HIV 感染がまれではない地域）があるので難しい。第 4 章で詳述する。

## 1, 1, 2 結核の病原性

### 初感染

初感染は、過去に結核菌への曝露が無い者におこる。吸入された飛沫核は小さいので、線毛運動に捕獲されず、肺内の肺胞に到達する。感染は、肺内の結核菌の分裂で始まる。結果として Gohn 巣を形成する。リンパ系が結核菌を肺門リンパ節に輸送する。Gohn 巣と肺門リンパ節結核が、初期変化群(primary complex)を形成する。結核菌は血流により、初期変化巣から全身に拡がることもある。免疫反応（遅延型過敏反応と細胞性免疫）は、感染後 4-6 週間で成立する。感染した結核菌数と免疫の強さがその後の経過を決定する。多くの場合、免疫が菌の増殖を止める。しかし、数個の休止菌は生存することがある。ツベルクリン反応検査陽性のみが感染の証拠となる。免疫機構が、菌の増殖を充分抑制できない例では、数ヶ月以内に発症する。

### 初感染の経過

#### 初感染巣からの進展

- 1) 発症なし、ツベルクリン反応検査陽性（通常経過：全体の 90%）
- 2) 過敏性反応（例 結節性紅斑、フリクテン性結膜炎、指炎）
- 3) 肺と胸膜の病変（例 結核性肺炎、過膨張、無気肺、結節、胸水）
- 4) 播種性病変（リンパ節炎（頸部）、髄膜炎、心膜炎、粟粒結核）

臨床上のポイント：初感染後、5 歳以下では、胸腔内における急速進展がより多く見られる。胸部 X 線写真では、胸腔内リンパ節炎と肺浸潤が見られる。

### 二次結核

二次結核は、初感染後数ヶ月から数年の潜伏期をおいて発症する。これは、初感染した結核菌が休止状態から再燃して発症する場合と再感染で発症する場合がある。再燃とは、初感染後数ヶ月から数年間留まっていた休止菌が、分裂を始めることを言う。これは、HIV 感染による免疫低下などが契機となりうる。再感染は、初感染後に再び感染を受けることを言う。

患者の免疫反応は、組織破壊と空洞化をしばしば伴って、特徴的な場所に病巣を形成する。二次結核は通常肺に病巣を作るが、全身のどの部位でも病巣を作りうる。二次結核の典型的な病像は、空洞を含む肺組織の破壊、喀痰塗抹陽性、上葉の病変であり、胸腔内のリンパ節炎は通常見られない。これらの所見を持つ患者は地域における主要な感染源である。

## 二次結核

**肺結核**（例：空洞、上葉の浸潤、線維化、進行性肺炎、気管支内病変）

## 肺外結核

- 通常の病型：胸水、リンパ節炎（通常頸部）、神経系（髄膜炎、脳結核）、心膜炎（浸出性、収縮性）、腸（小腸、腹膜）、脊髄、骨、関節
- まれな病型：膿胸、男性性器（精巣上体炎、睾丸炎）、女性性器（卵管、子宮、子宮内膜）、腎臓、前立腺、皮膚

**臨床上のポイント**：二次結核による肺結核は、成人で発症し、喀痰塗抹陽性になる。

## 1, 2 HIV

### 1, 2, 1 HIVとAIDS

1981年にAIDSが初めて報告されてから、AIDSの原因となるHIVは2種類発見されている。HIV-1は世界中で主に広がっている型である。HIV-2は西アフリカでよく見られ、東アフリカ、欧州、アジア、南米ではまれである。両方ともAIDSを発症し、感染経路は同じである。しかし、HIV-2の感染力はやや劣り、AIDS発症までの期間はより長い可能性がある。

### 1, 2, 2 HIV/AIDSの疫学

2002年末までに、推定4200万人がHIV感染またはAIDS発症した。そのうち2850万人（68%）はサハラ以南のアフリカで起こり、600万人（14%）は南アジア、東南アジアで起きている。2002年中に推定500万人の成人および小児がHIV感染し、推定310万人の成人および小児がHIV/AIDSで死亡した。240万人（77%）はサハラ以南のアフリカで起きている。サハラ以南のアフリカは、成人（15-49歳）のHIV陽性率が最も高い地域である（9%：2002年末）。

2001年において成人のHIV陽性率が5%を超える国は25国あり、そのうち24国はサハラ以南である。唯一の例外はハイチである。9カ国（全て南部アフリカ）で、HIV陽性率は15%以上である。サハラ以南のアフリカは、HIV/AIDS感染の影響が最も大きい地域である。しかし、他地域でも一部の国では、成人のHIV感染率が1-5%であり、HIVが深刻に影響している。例としては、カンボジア、ミャンマー、タイ（東南アジア）、ベリーズ、グアテマラ、ガイアナ、ハイチ、ホンジュラス、パナマ、スリナム（アメリカ大陸）。サハラ以南のアフリカではHIV陽性率は頭打ちになってきたが、ロシアなど現在も増加中の地域がある。

### 1. 2. 3 HIV感染

世界的に見て最も多いHIVの感染経路は、性交である。他の性感染症（特に潰瘍を形成するもの）は、HIV感染のリスクを高める。HIV感染の主な経路は地域により異なる。サハラ以南のアフリカにおける主な感染経路は、性交、血液そして母子感染である。多くの貧困国では、HIV感染者数は男女およそ同数である。血液を介するHIV感染は、汚染された血液の輸血、汚染された針やシリンジの使用、消毒していないピアス器具の使用で起こる。ロシアとウクライナで生じている急速なHIV感染の蔓延は、静注麻薬の使用を介して

起きている。HIV 感染した母親から生まれた小児の 3 分の 1 は、周産期の感染により、HIV 陽性になる。母乳保育は、HIV 感染のリスクはより低い。多くの貧困国では、人工乳より母乳保育がより安全である。

日常的な接触（包容、キス、飲食、蚊や他の昆虫の吸血による媒介）による HIV 感染は証明されていない。

#### 1. 2. 4 保健医療施設に於ける HIV 感染予防

##### 患者への感染

患者には、HIV 陽性の職員や患者から感染を受ける潜在的なリスクがある。HIV 陽性と判明した職員は、患者に対して外科的処置、侵襲的な検査や処置を行うべきではない。患者間の交差感染が、汚染された道具を介して生じうる。勧告された消毒方法に従うべきである。可能ならば、注射の機会を減らせば、交差感染のリスクを減らせる。

##### 職員への感染

HIV 陽性の保健医療従事者の多くは、職場外（HIV 陽性のパートナーや配偶者からの性感染）で HIV 感染している。標準的な感染予防策に従っていれば、患者から職員への HIV 感染のリスクは小さい。B 型肝炎より感染リスクは低い。HIV 感染者の血液による針刺し事故において、感染率は 0.5% 以下である。汚染された鋭利な器具は、職員への HIV 感染リスクがある。よって、鋭利な器具は注意して扱い、廃棄には地域の基準を遵守する。もし針刺し事故が起きたら、傷口を絞って出血を促したあと、石鹼と水でよく洗浄する。HIV 感染率が高い地域では、全ての血液と体液は感染性があると想定すべきである。30 ページに職員の HIV 感染予防策を示す。もし可能ならば、針刺し事故後できるだけ早期（24 時間以内）に、抗ウイルス薬による曝露後の予防内服を始める。

##### 曝露リスクと HIV 感染予防上の注意

静脈穿刺：手袋の使用、もし利用可能ならば閉鎖した陰圧システムを用いる、針やシリンジは専用の廃棄箱に捨てる。手袋や消毒綿は、焼却用のプラスチックバックに捨てる。血液のボトルに「接種リスク」と明示する。

侵襲的処置、外科的処置、出産：手袋と前掛けを着用する。眼鏡やゴーグルで目を守る。尖った物は専用の廃棄箱に捨てる。

こぼれた血液や体液：できるだけ早く消毒薬で清掃する（例：グルタルアルデヒド、フェノール、次亜塩素酸ナトリウム）

救命蘇生：口ー口の救命蘇生はしない（バッグやマスクを用いる）

衣類の処理：手袋と前掛けを着用する。もれのないプラスチックバッグに捨てる。高温で適切な洗剤を用いて洗濯する。

#### 1, 2, 5 HIV 感染の免疫病理学

##### HIV の感染の仕方

HIV は、細胞表面に CD4 抗原を持つ細胞に感染する。これらの細胞は T 細胞系のヘルパー細胞であり、細胞性免疫の中心的役割を持つ。それらは CD4 + T リンパ球と呼ばれる。最近の研究では、HIV は細胞内に入るのに、ケモカインという分子が必要であることがわかった。これらのケモカイン（例：CCR5）を持たない者は、HIV により高い抵抗性を示している。これらのケモカインリセプターに変異のある者は、AIDS への進行がより遅い。

## **HIVによる免疫破壊の機序**

HIV感染による決定的な変化は、CD4 + Tリンパ球数の持続的な減少である。これらの細胞は、細胞性免疫に重要な役割を果たしている。加えて、生き残ったCD4 + Tリンパ球も、感染前のような正常の機能を果たさない。それゆえ、HIV感染の進行により、免疫低下が進行する。

## **1, 2, 6, HIV感染の自然経過**

### **急性感染期(Acute HIV infection)**

急性感染期は、primary HIV infection、acute seroconversion syndromeとも呼ばれる。新しくHIV感染した者の40-90%で症状が出現する。曝露から発症まで、通常2-4週間かかる。中には、伝染性単核球症様の症状（発熱、発疹、関節痛、リンパ節腫脹）を呈する症例がある。

時に急性の神経症状を示す場合があるが、自制内であることが多い。それらには、無菌性髄膜炎、末梢神経炎、脳炎、脊髄炎を含む。重症度は、長期予後の予測因子となりうる。多くの有症状者は医療機関を受診する。しかし、多くの理由により、診断されることは少ない。第1に、臨床医がHIV感染を考えない。第2に、臨床像が特異的ではないので、他疾患（例 マラリア）と誤診される。第3に、この時期における標準的な血清学的検査は、通常陰性である。血清学的検査がセロコンバージョンするのは感染から4-12週後であり、95%以上は感染後6ヶ月以内にセロコンバージョンする。急性HIV感染を診断するには、血漿中のHIV RNAの検出が最も確立されている。

### **HIV感染後無症候期(Asymptomatic HIV infection)**

成人では、HIV感染からHIV関連疾患とAIDS発症までの潜伏期間は、長期でかつ様々である。10年以上無症状である場合もある。HIV感染した小児例は、ほとんどが周産期に感染を受ける。小児の無症候期は成人より短い。出生後数週間で発症する例もある。多くの小児は2歳になる前に発病する。数年間に渡って健常である例は少ない。

### **持続性全身性リンパ節腫脹 (Persistent generalized lymphadenopathy: PGL)**

PGLとは、鼠径部を除いて少なくとも2カ所のリンパ節腫脹である。この時期、リンパ節はHIVの主要な保有場所である。PGLは3分の1程度に見られ、その他は無症状である。腫脹したリンパ節は、持続的で、全身性で、左右対称で、圧痛は伴わない。PGLは予後との関連はない。

### **HIV感染からHIV関連疾患とAIDSへの進展**

治療しなければ、殆どのHIV感染者（全てではない）は、最終的にはHIV関連疾患とAIDSに進展する。一部のHIV感染者は、より急速にHIV関連疾患とAIDSに進展する。進展速度は、ウイルスと宿主の特徴に依存する。ウイルスの特徴には、タイプとサブタイプが含まれており、HIV-1とある種のHIV-1サブタイプは進展が早い。進展を早める宿主の特徴としては、5歳以下、40歳以上、合併感染、遺伝的要因があげられる。

### **免疫抑制の進展**

HIV感染が進展し免疫が低下すると、患者の易感染性が進行する。それらには、結核、肺炎、再発する真菌感染（皮膚、中咽頭）、帯状疱疹がある。これらの感染症は、HIV感染と免疫抑制の進展上のどの時期でも起こりうる。一部の患者では、説明できない発熱と体重減少といった全身性症状を呈し、これらは以前にAIDS関連症候群と呼んだものである。一部の患者は、体重減少を伴う慢性下痢を起こし、スリム病として知られている。

重症の免疫低下時には、特定のHIV関連疾患が主に起こる。これらには、ある種の日和見

感染症（例 クリプトコッカス性髄膜炎）とある種の腫瘍（例 カポジ肉腫）がある。この終末期に至って、HIV 感染の特別な治療を受けていないならば、通常 2 年以内に死亡する。この終末期は、末期 AIDS として知られている。

**臨床的ポイント：**結核は、HIV 感染の経過中のどの時期でも起こりうる。

## 1, 2, 7 臨床上のステージ分類

### HIV 感染と HIV 関連疾患の WHO 臨床ステージ分類

WHO は、臨床的特徴を基にして、臨床的ステージ分類（当初は予後診断のためであった）を開発した。症状、所見、疾患の定義は、臨床的判断に基づいている。臨床的な状態かパフォーマンススコア（どちらか高い方）により、臨床ステージ 1、2、3、または 4 に分類される。臨床ステージは、抗ウイルス療法を開始する基準となるので重要である。

## 成人

### WHO による HIV 感染と関連疾患の臨床ステージ分類（13 歳以上）

#### ステージ 1：

- 無症状
  - 持続性全身性リンパ節腫脹(Persistent generalized lymphadenopathy: PGL)
- パフォーマンススケール 1：無症状、活動性は正常

#### ステージ 2

- 10% 以上の体重減少
- 軽症の粘膜病変（例 口腔内潰瘍、爪の真菌感染症）
- 5 年以内の帯状疱疹の既往
- 再発する上気道感染症（例 細菌性副鼻腔炎）

そして/または、パフォーマンススケール 2：有症状だが活動性は正常

#### ステージ 3

- 10% 以上の体重減少
- 1 ヶ月以上続く説明のつかない慢性下痢症
- 1 ヶ月以上続く説明のつかない発熱
- 口腔カンジタ症（鷲口瘡）
- 口腔毛様白斑症
- 肺結核
- 重症細菌感染症（肺炎、化膿性筋炎）

そして/または、パフォーマンススケール 3：前月中、1 日の 50% 未満を臥床で過ごしている。

#### ステージ 4

- <sup>a</sup>HIV 消耗性症候群（CDC の定義による）
- ニューモシスチスカリニ肺炎
- トキソプラズマ脳症
- 1 ヶ月以上続く下痢を伴うクリプトスポリジウム症
- 肺外クリプトコッカス症
- サイトメガロウイルス症（肝、脾、リンパ節以外）
- ヘルペスウイルス症（1 ヶ月以上続く粘膜症、または期間を問わないが内臓疾患）
- 進行性多巣性白質脳症
- 全身播種性真菌症（例 ヒストプラズマ症）

- カンジタ症（食道、気管、気管支または肺）
- 非結核性抗酸菌症（全身性播種性）
- 非チフス性サルモネラ敗血症
- 肺外結核
- リンパ腫
- カポジ肉腫
- <sup>b</sup>HIV 脳症（CDC の定義による）

そして/またはパフォーマンススケール 4：前月中、1 日 50% 以上を臥床で過ごしている。  
（記：確定診断でも推定診断でもよい）

<sup>a</sup> HIV 消耗性症候群：10% 以上の体重減少、加えて 1 ヶ月以上続く説明のつかない下痢、または 1 ヶ月以上続く慢性の倦怠感と説明のつかない発熱

<sup>b</sup> HIV 脳症：精神機能や運動機能障害の臨床的所見があり日常生活が障害され、週ないし月単位で進行する。HIV 感染以外に、病状を説明できる全身性疾患がない。

## 小児

### 小児における WHO による HIV 感染と関連疾患の臨床ステージ分類

ステージ 1：

- 無症状
- 持続性全身性リンパ節腫脹（Persistent generalized lymphadenopathy: PGL）

ステージ 2：

- 説明出来ない慢性下痢
- 新生児以外における重症で継続するまたは再発するカンジタ症
- 体重減少または発育不良
- 持続的な発熱
- 再発する重症の細菌感染

ステージ 3：

- AIDS を定義する日和見感染症
- 重度の発育不良
- 進行性脳症
- 悪性腫瘍
- 再発する敗血症ないし髄膜炎

### 1, 2, 8 AIDS の疫学サーベイランス

AIDS は、疫学サーベイランスで用いる正式の定義を持つ用語である。AIDS 症例の体系的報告は、HIV 蔓延状況の把握や公衆衛生対策の作成上有用である。AIDS という用語は、個々の患者の臨床的ケアにおいては有用ではない。HIV 関連疾患を有する患者の治療では、目的は HIV 関連疾患を鑑別診断し治療することである。WHO は、HIV 検査ができない場合の成人と小児の AIDS サーベイランス用の診断基準を勧告している。

**臨床的ポイント:** AIDS という言葉は、疫学サーベイランス用だが、臨床ケア用ではない。

### WHO による HIV 検査ができない場合の成人と小児の AIDS サーベイランス用の診断基準

#### 成人

AIDS の診断確定には、少なくとも 2 つの大所見と少なくとも 1 つの小所見を満たす。



## 主所見

- 10%以上の体重減少
- 1ヶ月以上持続する慢性下痢
- 1ヶ月上持続する発熱

## 副所見

- 1ヶ月以上続く咳（結核患者においては、1ヶ月以上続く咳は副症状とみなすべきではない。）
- 全身性化膿性皮膚炎
- 帯状疱疹の既往歴
- 口腔カンジタ症
- 慢性進行性または播種性の単純ヘルペス感染症
- 全身性リンパ節炎

全身性のカポジ肉腫またはクリプトコッカス性髄膜炎の存在は、**AIDS** の診断基準を満たす。

この診断基準の利点は、使いやすく安価なことである。欠点は、感度と特異度が低いことである。例をあげると、**HIV** 陰性結核は臨床的症状が類似するため、**AIDS** 症例とされてしまうことなどである。

## 小児

少なくとも2つの主所見と少なくとも2つの副所見を満たされた場合に、**AIDS** の確定診断がなされる。

（免疫抑制状態の他要因がないこと）

## 主所見

- 体重減少または異常な発育不良
- 1ヶ月以上続く慢性下痢
- 1ヶ月以上持続する発熱

## 副所見

- 全身性のリンパ節腫脹
- 口腔カンジタ症
- 再発する一般的な感染症（例 耳感染、咽頭炎）
- 持続する咳
- 全身性の発疹

確定された母親の **HIV** 感染は、副所見の一つに計算される。

小児の診断基準の特異性はそれほど高くなく、特に小児の栄養不良と結核が一般的な貧困地域では低い。加えて、多くの小児が **AIDS** の臨床的所見なしに、**PCP**（ニューモシスチスカリニ肺炎）のような急性の **HIV** 関連疾患を発症する。

## 1. 3 HIV 関連結核

### 1. 3. 1 HIV と結核の合併感染の疫学

2000 年末までに、世界で約 1150 万人の **HIV** 感染者が結核にも合併感染を受けている。そ

の 70%がサハラ以南のアフリカで生じ、20%が東南アジア、4%がラテンアメリカとカリブ海である。

### HIV と結核の合併感染している成人（15－49 歳）（WHO の地域別、2000 年末）

WHO 地区	TB/HIV 合併感染者数（×1000 人）	世界全体に於ける割合（％）
アフリカ地域	7 9 7 9	7 0
アメリカ地域	4 6 8	4
中東地域	1 6 3	1
ヨーロッパ地域	1 3 3	1
東南アジア地域	2 2 6 9	2 0
西太平洋地域	4 2 7	4
総計	1 1 4 4 0	1 0 0

#### 1. 3. 2 HIV 感染と結核のリスク

おそらく、HIV 感染は、結核菌の感染の感受性を高める。HIV は結核感染から結核発症への進展のリスクを増加させる。免疫低下の進行に伴って、リスクは増加する。HIV はリスクだけではなく、結核感染（最近または潜伏感染）から発症までの進展の速度も悪化させる。下表に、HIV 感染の、結核感染者の生涯結核発症リスクへの影響を示す。

HIV ステータス	結核発症の生涯におけるリスク
陰性	5－10％
陽性	50％

**臨床的ポイント：**HIV は結核リスクを高める最も強い因子として知られている。

#### 1. 3. 3 結核における HIV 進行の経過

結核症は、HIV の経過中のどの時期でも起こりうる。結核発症リスクは、免疫低下に伴って急増する。

#### 1. 3. 4 HIV と結核の合併感染の経過

HIV 感染していない者に比して、HIV 感染者は 10 倍結核発症するリスクが高い。HIV 感染と結核感染が蔓延している地域では、結核の届出が増加してきた。例えば、サハラ以南のアフリカの一部では、この 10 年間に結核患者数は 3-5 倍に増加している。これらの結核患者における HIV 陽性率は 75%に達する。サハラ以南アフリカ地域にいる HIV 感染者の 3 分の 1 かそれ以上が、結核を発症する可能性がある。

#### 1, 3, 5 結核対策への HIV の影響

HIV/結核患者が多数いたとしても、結核対策の原則は変わらない。しかし、HIV/結核の合併感染が多い集団では、保健医療体制は、膨大かつ増え続ける結核患者数に対処しきれない。以下のような結果になる。

- 喀痰塗抹陰性肺結核の過剰診断（診断の困難性による）
- 喀痰塗抹陽性肺結核の見落とし（菌検査室の過剰な仕事量による）
- 結核治療の不十分な管理
- 低い治癒率
- 治療中の高い有病率
- 治療中の高い死亡率
- 副作用による高い脱落率
- 高い結核再発率
- HIV 感染者が大勢集まっている状況下における薬剤耐性結核の感染増加

### 1. 3. 6 HIV 関連結核の臨床像

HIV 感染が進行すると、CD4+T リンパ球の数と機能が低下する。これらの細胞は、結核菌に対する免疫で重要な役割を果たす。よって、免疫系が結核菌の増殖と局所的拡散を抑えきれなくなる。播種性と肺外の結核が増加する。

#### 肺結核

HIV 感染者であっても、肺結核が主要な病型である。病態は、免疫の低下の程度による。表に、HIV 感染初期および後期における臨床像、喀痰塗抹結果と胸部 X 線検査所見の違いを示した。

肺結核の臨床像	HIV 感染の病期	
	初期	後期
臨床像	二次性肺結核に似ることが多い。	一次性肺結核に似ることが多い。
喀痰塗抹検査	しばしば陽性である。	しばしば陰性である。
胸部 X 線検査所見	しばしば空洞形成を呈する。	浸潤影を呈する。しばしば、空洞形成を伴わない。

#### 肺外結核

よく見られる肺外結核は、胸膜炎、リンパ節炎、心膜炎、粟粒結核、髄膜炎、播種性結核（敗血症含む）である。

#### 小児における HIV 関連結核

成人と同様に、HIV 感染した小児の結核の自然経過も、HIV 感染の病期による。HIV 感染初期で免疫が維持されている時期は、結核の臨床像は HIV 未感染の小児に似る。HIV 感染が進行し免疫が低下すると、播種性結核が増える。結核性髄膜炎、粟粒結核、全身性の結核性リンパ節腫脹が生じる。

#### HIV 感染への結核の影響

HIV 感染した個人においては、結核を含めて他の感染症の存在が、HIV の増殖を促進する可能性がある。これは、HIV 感染の進行を早めるかもしれない。

## 2 効果的な結核対策の拡大

### 2. 1 始めに

多くの地域で結核対策の破綻が見られるので、WHO は地球規模の緊急事態を宣言した。以下に結核対策が破綻した主要な理由を示す。

- 多くの政府が、結核問題を無視してきた。
- 不適切な結核対策が、結核問題を悪化（不適切に治療された結核患者が延命し、他者に感染させる）させ、薬剤耐性結核の発生を招いた。
- 人口増加が、結核患者数の増加に寄与した。
- HIV と結核の両方が蔓延している地域では、HIV の流行が結核患者数の大幅な増加を招いた。

WHO は、1994 年に開発した結核対策の基本的フレームワークを、その後の知見を基に拡大してきた。拡大した結核対策の枠組みは、HIV 蔓延地域も含めて、全ての状況下で対応可能である。国の結核対策の成否は、結核患者を治療する医療従事者にかかっている。DOTS 戦略の完全な実施が、優先課題である。これは、全ての結核患者に適切な診断と効果的な治療を行うことを意味する。

加えて、結核対策と HIV 対策は、HIV の結核への影響に対処するために連携すべきである。これは、DOTS 戦略と他の対策の実施状況による。効果的な結核患者の発見と治療に加えて、HIV 感染予防策（すなわちコンドーム使用の奨励、性感染症の治療）、HAART 療法、結核の予防内服、HIV 関連細菌感染の予防内服などの対策が含まれる。

## 2. 2 拡大結核対策フレームワーク

拡大結核対策フレームワークは、以下の項目よりなる。

1. 結核対策の目標
2. 結核対策の対象
3. 結核対策の方針
4. DOTS 実施の重要項目
5. 国の結核対策の評価指標

### 2. 2. 1 結核対策の目標

結核対策の目標は、結核が公衆衛生上の問題では無くなるまで、死亡率、有病率そして感染（薬剤耐性も予防する）を減らすことである。また、結核による患者や家族や社会への負荷を少なくすることである。目標達成のためには、診断と治療の普及確保と治癒の確認が必要である。

### 2. 2. 2. 結核対策の対象（治療と患者発見）

a) 発見された喀痰塗抹陽性肺結核患者の 85% を治癒する。

国家結核対策が喀痰塗抹陽性肺結核患者に対して、少なくとも治癒率 85% を達成すると、以下の効果が得られる。

i) 結核有病率、結核死亡率、結核感染率が急激に減少する。

ii) 結核の罹患率がゆるやかに低下する。

iii) 薬剤耐性が低下する（将来の結核治療を容易かつ負担しやすくする）

高い治癒率を達成することが最優先である。結核対策が高い治癒率を確保すると、結核感染は急激に改善する。そして、地域にいる結核患者の大半が、その対策に引き寄せられる。

b) 喀痰塗抹陽性肺結核患者の 70% を発見する。

国家結核対策が高い治癒率を達成してから、患者発見の拡大に着手することが重要である。低い治癒率の結核対策は、結核問題を悪化させる。

i) 喀痰塗抹陽性の再治療患者の増加

ii) 薬剤耐性結核の感染の増加

対応可能な状況が、対応不可能な状況になってしまう。

**効果的な国家結核対策は、高い治癒率と低い薬剤耐性頻度を確保する。**

高い治癒率を達成したら、喀痰塗抹陽性肺結核の患者発見の拡大により、結核感染は減少する。

### 2. 2. 3 結核対策の方針（DOTS 戦略）

国家結核対策は、新しい挑戦を受けている。結核対策の目標を達成するためには、対策の強化を必要である。

- 一般公衆衛生サービスは、DOTS を維持拡大するため、対応能力を向上する必要がある。同時に、患者発見と治療の質を維持しなければならない。
- 結核治療において患者中心の対応と地域住民の参加を促進することにより、保健サービスへの利便性と活用のしやすさを改善できる。

- 利用可能で質のよい結核診療を確保するには、公的および私的機関と民間団体の連携が基礎となる。
- HIVによる結核罹患率への影響の増加に対して、新しい取り組みと連携が必要となる。
- 薬剤耐性結核の高い有病率には2つの対応が必要となる。すなわち、国家結核対策が、今存在する多剤耐性結核患者を治癒させることと、新しい患者発生を予防する（DOTS戦略を用いて）ことである。

拡大DOTSフレームワークにより、DOTS戦略の5つの基本要素を強化する。

- a. 継続的な政府の取り組みが、人的・経済的資源を増加させ、結核対策を国全体の保健医療体制に組み込む。
- b. 精度保証された喀痰塗抹検査が、患者発見を目的として結核の症状を持つ者（検診で発見された場合も）に対して行われる。患者発見において特に注意すべき対象は、HIV感染者と施設入所しているハイリスク者である。
- c. 全ての結核患者にDOTを含めた適切な患者管理下で短期化学療法を行う。適切な患者管理には、科学的に適正で社会的支援を持つ治療サービスを含む。
- d. 質的に保証された薬剤の安定供給とともに、信頼できる薬剤購入と供給体制
- e. 治療結果の評価ができる記録報告体制により、患者個々と対策全体の評価ができる。

## 2, 2, 4 DOTS実施の重要項目

- 政府中央部に結核対策部を設立する。
- 結核対策計画を作成する。
- 国家結核対策マニュアルを作成し、配布する。
- 患者分類登録と治療結果分析が可能な標準化された記録報告体制を確立する。
- 結核対策の方針を包括した研修プログラムを作成する。
- PHCサービスに沿って、質的保証にも準拠した顕微鏡検査のネットワークを構築する。
- DOTSと患者教育を実施する治療サービスをPHCサービス内に構築する。治療サービスは、全地域と全患者に普及すべきである。
- 以前の患者数に従って、安定した薬剤と検査材料の供給を確保する。
- 対策実施時に始めた中間及び県レベルの重要な対策項目について監督計画を作成する。
- 結核対策の支援を活性化・維持するために、情報、教育、交流を通して社会の活性化を行う。
- 全ての保健医療提供者（私的医療機関、保健ボランティア、NGO、宗教団体、雇用主など）を動員する。
- 結核対策が適切な投資分野であることを確認するために、経済的分析や予算計画を作成する。
- 国家結核対策の改善するためにDOTS実施の一部として実践研究（operational research）を行う。

## 2, 2, 5 国家結核対策の評価指標

- DOTS戦略に沿った国家結核対策の方針を、国家結核対策マニュアルに示す。
- 国内でDOTS戦略を導入した行政単位数
- 喀痰塗抹陽性新患者の治癒率
- 患者発見率

WHOの文書 An expanded DOTS framework for effective tuberculosis control(WHO/CDS/TB/2002.297)に指標の全リストが掲載されている。

## 2. 3 DOTS（直接監視下（対面）治療）

## DOTS とは何か？

治療により患者が治癒するためには、患者が治療を遵守（アドヒアランス）することが必要である。患者の短期化学療法の遵守とは、処方された治療を全て服用することである。患者が、6 から 8 ヶ月間かかる結核の治療を、遵守することは難しい。どの患者が自己服薬できるかを予測することは難しい。患者の服薬遵守を確認する一つの方法は、直接服薬監視である。これは、治療中に他者が支援し、錠剤の服薬を確認する方法である。国家結核対策は、服薬支援者の研修を行い、治療遵守の効果を評価する。

## 患者の自宅のなるべく近くで行う DOTS

医療機関が遠いと、治療の遵守は難しい。結核対策プログラムの目的の一つは、結核治療を患者の自宅のなるべく近くで、出来るようにすることである。結核対策は、患者の居住地にかかわらず、治療を提供すべきである。多くの結核患者は、保健医療機関（例 保健センター、郡病院）の近くに住んでいる。これらの患者には、保健医療機関の保健スタッフを、直接監視する服薬支援者にできる。保健医療施設から離れて居住する患者もいる。これらの患者には、研修を受けた地域委員やアウトリーチワーカーが監督者になる。保健医療活動を支援する家族も、結核治療支援者として研修を受けられる。HIV/AIDS の地域診療を実施している地域もある。適切な研修と監督を行えば、HIV/AIDS の訪問ケアワーカーが、DOTS も含めて結核患者の支援ができる。

## 結核治療サービスの一般保健サービスへの統合

かつては、結核対策は、一般保健医療サービスとは別に、特別な医療機関に依存していた。問題は、多くの結核患者が結核医療機関から離れた所に居住していることであった。多くの国で結核対策が機能しない一つの理由は、結核患者が結核診療サービスを利用しにくい点にあった。国家結核対策は、結核の診断治療サービスが結核患者に届いてこそ有効になる。その理由は、結核診療サービスが一般保健医療サービスに統合されているからである。

### 2. 4 結核と HIV

結核と HIV は密接に関連している。結核は HIV 関連疾患の中で罹患と死亡が最も多い。HIV は、HIV 感染が蔓延している集団に於いて結核蔓延を悪化させる最も重要な因子である。TB/HIV 対策としての WHO 世界戦略フレームワークは、結核と HIV の合併した流行に対して、連携した対応を指摘している。結核対策と HIV/AIDS プログラムの連携は、一般保健医療従事者にとって必須である。これらの医療従事者は、HIV と結核の包括的な予防策と治療・ケアを行うのに、支援を必要としている。結核の HIV への影響に対抗するために、効果的な結核対策（患者発見と治療）以外の方策が必要である。それらを以下に示す。

- HIV 感染を減らす方策（例えば、コンドーム使用の普及、性感染症の治療、自発的なカウンセリングと HIV 検査、安全な静注薬剤の使用、性交渉の相手の人数を減らす、HIV 母子間感染の予防、輸血に際しての血液検査、保健医療従事者の国際的な HIV 感染予防策の導入）
- 抗ウイルス療法（HIV 感染者の免疫機能の改善と維持のため）
- HIV 感染者のケア（例：HIV 関連疾患の治療、HIV 関連感染症の予防、結核予防、緩和ケアと栄養改善）。

### 2. 5 DOTS-Plus

多剤耐性結核の多い地域は、結核対策にとって脅威となる。多剤耐性結核とは、少なくとも INH と RFP に耐性の結核である。多剤耐性結核に対する DOTS-Plus とは、DOTS 戦略の 5 項目に組み込まれた、包括的な管理戦略である。しかし、DOTS-Plus は、2 次薬の使用などの、特別な事項を考慮している。DOTS-Plus の目標は、多剤耐性結核の発生と感染の予防である。DOTS-Plus は、世界中で実施することを意図しているわけではなく、全

ての状況で求められるものでもない。多剤耐性結核が多いために選ばれた地域において DOTS-Plus を実施する目的は、現状の流行の阻止である。多剤耐性結核予防策の第 1 歩は、DOTS の完全実施による予防が原則である。効果的な DOTS による結核対策が、DOTS-Plus 実施の前提条件である。

### 3 成人の肺結核の診断

#### 3. 1 診断方法

結核対策の最優先事項は、感染性の結核患者（すなわち喀痰塗抹陽性肺結核）の発見と治癒である。よって、肺結核を疑わせる患者（HIV 感染の有無に係わりなく）は全て、喀痰塗抹検査を受けるべきである。殆どの結核疑い患者（結核を疑う症状か所見を持つ者）は、外来受診する。よって、肺結核の診断は、通常外来で行われる。一部の結核疑い患者は重症で臥床が必要なので、入院患者の検査も重要である。

症状に基づいて評価するスクリーニングにより、医療機関受診者から肺結核疑い者を特定する。結核蔓延国において結核疑い者の中から結核患者を特定する最も費用効果の高い方法は、喀痰塗抹検査である。喀痰塗抹が陽性の場合、喀痰塗抹陽性肺結核である。郡の結核担当官が結核患者を登録し、治療が始まる。喀痰塗抹陽性ならば、多くの場合胸部 X 線検査は不要である。

喀痰塗抹陰性だが広域抗生剤で改善しない患者がいる。結核が除外できないならば、再評価と胸部 X 線検査を行う。胸部 X 線検査の所見が肺結核に典型的ならば、郡結核担当官に報告し、結核治療を開始する。もし、胸部 X 線検査で肺結核が疑われる所見（例 非特異的な浸潤影）ならば、抗生剤による治療をもう 1 クール行う。もし臨床的改善が得られないか、咳が短期間消失後に再開するならば、喀痰塗抹検査を再検すべきである。塗抹検査が陰性でも結核を否定できないと考えるならば、再評価と胸部 X 線検査の再検を行う。そして結核の鑑別診断を行う。結核疑いが残る場合には、利用可能ならば喀痰培養検査が有用である。

結核が蔓延している集団では、ツベルクリン反応検査は成人では意義が少ない。ツベルクリン反応検査が陽性でも、結核症と結核感染を鑑別できない。自然界の非結核性抗酸菌への曝露でも、偽陽性が生じうる。逆に、結核患者でもツベルクリン反応検査の陰性が起こりうる。偽陰性が生じうる条件には、HIV 感染、低栄養、粟粒結核がある。

#### 3. 2 臨床像

##### 症状

肺結核を診断するのに最も重要な症状は以下のとおり：

- 2 から 3 週間以上続く咳
- 痰
- 体重減少

喀痰塗抹陽性肺結核患者の 90% 以上が、発症時に咳を生じる。しかし、咳は肺結核に特異的な症状ではない。咳は、喫煙者や上下気道感染症でもよく見られる。急性呼吸器感染症の多くは、3 週間以内に治癒する。よって、2-3 週間以上咳が続く患者は、結核疑い者であり、喀痰塗抹検査を行うべきである。

肺結核患者が他の症状を示すこともある。それらには、呼吸器症状と全身症状がある。

**呼吸器症状：**胸痛、喀血、呼吸困難

**全身症状：**発熱、夜間盗汗、倦怠感、食欲低下、無月経

体重減少と発熱は、HIV 陰性者に比して、HIV 陽性者に多い。逆に、咳と喀血は、HIV 陰性者に比して、HIV 陽性者に少ない。これは、おそらく HIV 陽性者では空洞化、炎症、気管浄化作用が低下しているからであろう。

### 理学的所見

肺結核患者の理学的所見は、非特異的である。理学的所見だけでは、肺結核を他の胸部疾患と鑑別することはできない。発熱、頻脈、ばち状指などの所見もありうる。胸部所見（聴診所見）には、有響性ラ音、笛音、気管支呼吸音、声音浸透の変化がある。胸部に異常所見がない場合も多い。

**臨床上のポイント：全ての結核疑い者には、喀痰塗抹検査を行うべきである。**

### 3. 3 喀痰塗抹検査

#### 喀痰の採取

肺結核疑い患者では、3つの喀痰を検査すべきである。結核菌を発見する可能性は、3回が2回や1回より大きい。分泌物は就寝中に貯まるので、早朝痰がその後の痰よりも結核菌を含む可能性が高い。外来患者から早朝痰を3つ得るのは難しい。よって、実際には以下の方法が行われる。

**第1日 第1検体：**医療機関受診時に、その場で喀痰を採取する。患者に採痰容器をわたして翌日の早朝痰を取るように指示する。

**第2日 第2検体：**患者が早朝痰を持参する。

**第3日 第3検体：**患者から、再度その場で喀痰を採取する。

患者の一部は、痰を出せない。看護師や理学療法士が、喀痰を出す行為を助けることができる。入院患者も同様である。

#### 命名法について

抗酸菌とは、“acid and alcohol-fast bacilli(AAFB)”であるが、しばしば“acid-fast bacilli(AFB)”と短縮される。抗酸菌の鑑状の外殻が、アニリン顆粒（例 カルボルフクシン）を保持し、酸やアルカリ処理しても脱色しない。

#### Ziehl-Neelsen(Z-N)染色法

抗酸菌を発見する染色法である。以下が方法である。

- 塗抹したスライドの固定
- フクシン液で染める（3分間）
- 熱処理し、水道水で洗浄後、酸性アルコールで3-5秒間脱色する。
- メチレンブルーで対比染色する（30秒）。
- 再び水道水で洗浄する。
- 鏡検する。（対物レンズは100倍の油浸レンズ、対眼レンズは10倍レンズ）

菌は赤く見える。桿状であり、長さは2-4ミクロン、幅は0.2-0.5ミクロンである。

#### 蛍光染色

結核菌を発見するこの方法は、蛍光顕微鏡を必要とする。蛍光染色の物質は、フェニルオーラミンまたはオーラミン-ロダミンである。酸-アルコール処理とメチレンブルーによる対比染色後、菌は黒色を背景にして明るい黄色に蛍光する。この方法の利点は、低い倍率で迅速的に鏡検できることである。蛍光で陽性の塗抹スライドは、Z-N染色を用いて



確認することが重要である。

### 報告方式

塗抹検査で発見した菌数は、患者の重症度と感染性を反映する。よって、各スライドで見られた菌数を記録することが重要である。以下の表は 1000 倍で鏡検した場合の標準的報告様式である。

菌数	報告方式
0 個の抗酸菌 (100 視野あたり)	0
1-9 個の抗酸菌 (100 視野あたり)	少数 (または観察した抗酸菌数)
10-99 個の抗酸菌 (100 視野あたり)	+ (1 +)
1-10 個の抗酸菌 (1 視野あたり)	++ (2 +)
> 10 個の抗酸菌 (1 視野あたり)	+++ (3 +)

臨床検査技師は、個々の結核疑い患者から 3 つの喀痰検体入手すべきである。検査番号に該当する喀痰の検査結果を、検査記録簿と検査依頼用紙に記入する。上記の記録方法により、臨床医は患者を分類できる。患者を塗抹陽性と陰性に分けるには、1 回以上の塗抹検査を必要とする。呼吸器症状を持つ患者の分類方法のガイドを以下に示す。

塗抹陽性	中間	塗抹陰性
少なくとも 2 つの喀痰が検査され両方が陽性 (1-9 個以上/100 視野)	色々な可能性がある。 ● 喀痰検査が 1 回きり ● 3 回検査したが 1 回だけ陽性 どちらにしても、患者を分類する前に、喀痰の追加検査か胸部 X 線検査が必要である。	少なくとも 2 つの塗抹が 0 (陰性) である。

### 喀痰塗抹検査の感度

喀痰 1ml 中に少なくとも 10,000 個の菌が存在しないと、喀痰塗抹陽性にならない。

### HIV 感染と抗酸菌検査

結核/HIV 合併患者の喀痰塗抹陽性率は、下表のように免疫低下の状態による。

免疫低下の状態	塗抹陽性になる可能性
中等度	HIV 陰性者と同様
重症	低下する (肺内の炎症が低下する)

### 喀痰塗抹検査の偽陽性

偽陽性とは、患者が喀痰塗抹陽性肺結核ではないのに、喀痰塗抹検査結果が陽性の場合をいう。これは以下の理由でおこりうる：スライド上のひっかき傷による赤い染色、偶発的な抗酸菌のスライド間 (陽性から陰性へ) の移動、自然界の非結核性抗酸菌の混入、抗酸性を示す様々な粒子の存在 (例 食物、沈殿物、他の細菌)。

### 喀痰塗抹検査における偽陰性

偽陰性とは、患者が喀痰塗抹陽性肺結核であるのに、喀痰塗抹検査結果が陰性の場合をいう。これは、喀痰の採取、検体の処理、鏡検における問題や記録報告のまちがいにより起こる。

### 臨床上のポイント

予想に反して喀痰塗抹検査が陰性のことがある (例 胸部 X 線写真で上葉に空洞のある患

者)。このような場合は偽陰性の可能性を考慮して、喀痰塗抹検査を再検せよ。

喀痰塗抹検査における偽陰性の要因

要因	例
喀痰採取	不適切な喀痰、不適切な容器、長すぎる検査前の保存期間
検体の処理	不適切な検体の採取、固定や染色
鏡検	不十分な鏡検時間、注意力不足（動機のなさ）
記録報告	患者分類の間違い、まちがったラベリング、報告上の間違い

### 3, 4 肺結核の鑑別診断

臨床上のポイント

喀痰塗抹検査が3回陰性の結核疑い者は、肺結核ではない可能性がある。再評価（肺結核と誤診する可能性の有無）すべきである。

表に肺結核を鑑別すべき疾患を示す。

診断	正しい診断への鍵
気管支拡張症	大量の膿性痰を喀出する
肺癌	危険因子（喫煙、高齢、炭坑労働歴）
他の感染症 ● 細菌性肺炎 ● 肺膿瘍 ● ニューモシスチスカリニ	● 通常経過が早く、発熱あり、抗生剤が有効 ● 大量の膿性痰を喀出する ● 喀痰のない乾性咳、顕著な呼吸困難
うっ血性心不全、左室不全	心不全の症状（呼吸困難、起座呼吸、発作性夜間呼吸困難、喀血、浮腫、肝うっ血による心窩部不快感）や心不全所見
喘息	間欠的な症状、呼気時の笛音、症状による患者の起床
慢性閉塞性気道疾患	危険因子（喫煙）、慢性的な症状、顕著な呼吸困難、笛音、右心不全の兆候（例 足首の浮腫）

臨床上のポイント

もし、患者に呼吸困難や喀血があり、喀痰塗抹検査結果は陰性で、聴診で低調のランブル音を収縮期中期に聴取されたら、僧坊弁狭窄と肺浮腫を示唆する。

### 3. 5 診断に於ける胸部 X 線検査

胸部 X 線検査の適応

喀痰塗抹検査陽性

肺結核疑い者に最初にすべき検査は、喀痰塗抹検査である。殆どの喀痰塗抹検査陽性患者では、胸部 X 線検査は不要であるが、胸部 X 線検査が必要な例も少数ある。

(a)呼吸困難患者に疑われる合併症で、特別な治療が必要な者（例 自然気胸、心膜炎、胸膜炎、(メモ 心膜炎や胸膜炎では喀痰塗抹陽性はまれである)）；

(b)頻回または重症の喀血（気管支拡張症とアスペルギローマを除外する）

(c)3回の喀痰検査のうち1回だけ喀痰塗抹陽性の場合（喀痰塗抹陽性肺結核と診断するのに胸部 X 線検査における異常所見が必要である）

喀痰塗抹陰性

広域抗生剤に反応しない者や少なくとも2回塗抹陰性（できれば3回）の者を、再評価す

べきである。塗抹陰性にもかかわらず、まだ結核を疑うならば、胸部 X 線検査が必要である。

### 3. 6 肺結核の画像所見

#### 臨床上のポイント

肺結核に典型的な胸部 X 線所見はない（特に HIV 陽性の場合）。

表には、“典型的”と“非典型的”な画像所見を示す。典型的な所見は HIV 陰性者によく見られ、非典型的な画像は HIV 陽性者に多い。

典型的なパターン	非典型的なパターン
上葉の浸潤影または両側の浸潤影	間質性陰影（特に下葉域）
空洞	胸腔内リンパ節腫脹
肺線維化と収縮	空洞なし、異常なし

#### 臨床上のポイント

結核/HIV 患者の胸部 X 線所見は、免疫抑制状態を反映する。免疫抑制状態が中等度ならば、典型的な画像（空洞、上葉の浸潤影）を示す。重症の免疫抑制状態ならば、所見は非典型的なことが多い。

### 3. 7 胸部 X 線検査で異常がある場合の鑑別診断

肺結核の胸部 X 線検査所見で特異的なものはない。肺結核以外の疾患は、典型的所見も非典型的所見も示しうる。

#### 臨床上のポイント

有空洞の肺結核の殆ど（90%以上）は喀痰塗抹陽性である。よって、胸部 X 線写真で空洞がありながら、塗抹検査陰性を繰り返す患者は、肺結核以外の疾患である。

表に肺結核でよく見られる胸部 X 線写真の所見の鑑別診断を示す。

胸部 X 線検査の所見	鑑別診断
空洞	<b>感染症</b> 細菌性肺炎 ノカルジア症 類鼻祖（ホイットモア病、melioidosis） 肺吸虫症 肺膿瘍 真菌症 <b>非感染症</b> 肺癌 結合組織疾患 職業性肺疾患
一側性浸潤影	肺炎 肺癌
両側性浸潤影	肺炎 結合組織疾患 職業性肺疾患 サルコイドーシス
肺門リンパ節腫脹	リンパ種 肺癌

### 3. 8 結核診断に於ける培養検査の意義

#### 結核菌の培養検査

臨床検体（例 喀痰、リンパ節穿刺液、髄液）の培養検査で結核菌が得られれば、結核の確定診断ができる。培養検査で結核菌が得られれば、薬剤感受性も検査できる。普及しているのは Lowenstein Jensen 培地だが、液体培地と自動培養装置（例 Bactec）は、設備の整った検査機関でしか使えない。

#### 診断における培養検査の限界

結核菌の分裂速度は遅く、培養陽性になるのに6から8週間かかることが多い。よって、培養の検査結果は、個々の事例の迅速診断にはあまり貢献しないが、振り返って検討する時は助けになる。抗酸菌培養検査施設を維持するには、相応の検査施設と検査技術が必要である。殆どの途上国は、1つか2つの抗酸菌検査リファレンスセンターを持っており、培養検査と薬剤感受性検査ができる。しかし、殆どの病院は、結核菌培養検査機能を持っていない。

### 3. 9 敗血症と結核の合併

敗血症は、結核との合併感染で生じうる。敗血症や肺炎の治療への反応が悪い場合、HIV 関連結核の合併によるのかもしれない。

### 3. 10 肺結核と他の HIV 関連呼吸器疾患の鑑別

これはよく起こることであり、診断が難しいことが多い。多くの疾患が、HIV 感染者において、同様の病態（咳、発熱、時に胸部所見や画像所見）を示す。肺炎が最も頻度が多く、重要な鑑別疾患である。肺炎は結核と合併して生じることもある。個々の事例について、注意深い臨床的評価が必要である。患者が3週間以上咳を続けているならば、喀痰を抗酸菌検査に出すべきである。

#### 急性細菌性肺炎

これは HIV 陽性者によく見られる。経過が早いことが、肺結核との鑑別点になる。最も多い病原菌は、肺炎球菌である。HIV 感染の状態にかかわらず、急性細菌性肺炎は通常ペニシリン、コトリモキサゾールまたはアンピシリンを用いた標準的治療に著効を示す。

#### 臨床上的ポイント

もし肺炎が標準的治療に反応しないならば、他の病原体（例 結核菌）を考慮する。

#### カポジ肉腫（KS）

皮膚や粘膜に典型的な病変が認められれば、カポジ肉腫の臨床診断は確定的である。肺や胸膜のカポジ肉腫の診断は、より難しい。患者の主な症状は、咳、発熱、喀血、呼吸困難であるが、通常はカポジ肉腫の病変が他の部位にも見られる。胸部 X 線写真では、瀰漫性の小結節影（肺門部から拡がる浸潤影を伴う）または胸膜炎を示す。胸水は、通常血性である。細胞診で診断される。肺結核の合併を否定するのは難しい。

#### ニューモシスチスカリニ肺炎（Pneumocystis carinii pneumonia:PCP）

成人の PCP は、先進国に比して、アフリカ以南の国々では、エイズ患者に見られることは少ない。患者は通常乾性咳と呼吸困難を示す。表に、PCP と肺結核の鑑別点を示す。

#### PCP と肺結核の臨床上的鑑別点

	典型的な PCP	典型的な肺結核
症状	乾性咳、粘液用の痰、呼吸困難	湿性咳、膿性痰、胸膜痛、喀血
理学的所見	正常、吸気時の乾性ラ音	肺浸潤の所見、胸水の所見
胸部 X 線写真	両側性の瀰漫性間質性陰影	肺葉性浸潤、空洞、胸水、胸郭

	無所見	内リンパ節腫脹
--	-----	---------

PCP の確定診断は、誘発痰、気管支肺胞洗浄液、または生検材料中の嚢包の検出による。これらの検査は、郡病院では通常できない。よって、診断は臨床的所見と胸部画像所見、結核の除外とコトリモキサゾールの大量療法(重症の呼吸困難があればステロイドの併用)に対する反応の有無による。

### 他の病態

他に、クリプトコッカス症やノカルジア症がある。これらは結核に似た臨床像を示す。肺クリプトコッカス症の診断は、喀痰塗抹中の芽胞の検出による。ノカルジア症は、結核との鑑別が特に難しい。胸部 X 線写真では、上葉に空洞性浸潤を示す。ノカルジア菌は、弱い抗酸性を示す。軟部組織や脳の膿瘍の合併が、本症を疑う契機になる。診断は、喀痰塗抹検査におけるグラム陽性の数珠状で分岐した桿菌の検出による。東南アジアでは、penicilliosis(真菌である *Penicillium marneffeii* による)と類鼻祖(ホイトモーア症)が、肺結核と同様の病像で見られており、HIV に関連しているであろう。アメリカ大陸で見られる真菌症(パラコクシジオイデス症とヒストプラズマ症)も同様である。

## 4 小児の肺結核の診断

### 4.1 小児結核の疫学

小児結核の感染源は、通常喀痰塗抹陽性肺結核の成人(多くは患者家族)である。小児結核は、通常全結核の 10—20% である。小児結核の頻度は、以下の条件(感染性結核患者数、感染性結核との接触状況、結核に接触した時の年齢、集団の年齢構造)による。小児は喀痰塗抹陽性になることはまれであり、強力な感染源になることは少ない。小児結核は、主に成人結核対策の失敗で生じる。成人の結核対策の失敗とは、感染性の結核(喀痰塗抹陽性肺結核)の治療失敗を意味する。結核対策の最優先課題は、感染性結核の治癒である。しかし、小児結核の治癒も重要である。小児結核の適切な治療により、以下が得られる。

- a)罹患率と死亡率の減少による寿命の改善
- b)国家の結核対策の信頼性と評価の向上
- c)再燃による結核発症の機会減少

### 臨床上のポイント

良い結核対策が、小児結核予防の最善の道である。

### 予防接種

多くの国で、新生児に BCG 接種が行われているが、小児結核は今だに発生する。これは、BCG が、小児肺結核を、100% 予防するわけではないことを示す。BCG は、肺結核よりも、播種性結核(粟粒結核や結核性髄膜炎)に対する予防効果が大きい。BCG の肺結核に対する効果は地域差があり、完全に解明されてはいない。問題の一つは、接種時機である。結核が蔓延している途上国では、出生後すぐに結核に曝露する危険性が高いので、予防接種もなるべく早い時期(出生後すぐ)に行う必要がある。しかし、新生児の免疫系は、BCG に対する効果的な免疫反応を行うには未熟かもしれない。BCG は学童期に行う方がより効果的である。しかし、結核が蔓延する地域では、これでは多くの結核症を予防するには遅すぎる。BCG の効果を弱める他の因子には、低栄養、HIV や麻疹による重症感染症がある。

### 感染リスク

感染リスクは、飛沫核への曝露の程度による。例えば、喀痰塗抹陽性肺結核を母親に持つ乳児は、感染するリスクが高い。母親との接触距離が近いので、他の家族よりも感染性の飛沫核を数多く吸入する可能性がある。曝露の程度が高いほど、発病リスクが高まる。

### 感染から発病への進展リスク

発病リスクは、感染後早い時期に最も高く、時間の経過と共に漸減する。乳児と5歳未満の小児は、学童よりも免疫系が発達していないので、感染後に高い発症リスク（最高で20%）を持つ。多くは1年以内に発症するが、殆どは2年以内である。乳児では、感染から発病までが特に短く、肺結核の病像は、慢性肺炎よりも急性である。それらの患者のうち、殆どの場合には母親が接触者である。結核菌に感染した HIV 陰性小児の大部分は、小児期は結核症を発症しない。これらの健康で、無症状だが結核感染している小児では、感染の唯一の証拠は、陽性のツベルクリン反応検査結果である。

#### 臨床上のポイント

乳児の結核を疑ったら、母親について肺結核を精査する。もし、母親に結核の既往が無ければ、慢性の咳の有無を尋ねる。

結核感染した小児は、いつでも結核発症しうる。様々な疾病やストレスが、結核発症の誘因となる。最も重要な誘因は、免疫機能の低下である。これは HIV 感染、他の感染症（特に麻疹、百日咳）や低栄養で起こる。これらの病態は、乳児期や小児期早期にはよく生じる。

#### 4. 2 小児結核と成人結核の違い

小児結核の発生時期は、1-4歳が多い。既に強調したように、低年齢であることは、感染、発病、他臓器への拡がり（播種）のリスク要因である。小児結核の多くは、感染性はない。

小児結核で最も多い病型は、塗抹陰性の肺結核である。これは、小児では空洞化がまれなためである。小児肺結核は多くの場合、塗抹鏡検のために喀痰を喀出するには幼すぎる。そのため、痰を得る代用法（例えば胃液の採取）が必要となる。代わりに方法が出来ない場合には、塗抹検査なしでも「塗抹陰性肺結核」として登録する。次に多い病型は、肺外結核である。小児の肺外結核で多い病型は、粟粒結核と結核性髄膜炎（通常3歳未満）、結核性リンパ節炎（全年齢）、液貯留性の結核（胸膜、心膜、腹膜）、脊椎結核（学童期が多い）（第5章参照）である。塗抹陽性肺結核は、通常6歳より高い年齢で診断される。肺結核の有病率は、通常5-12歳時は低く、思春期に増加する。思春期の肺結核は成人の肺結核に似ている（しばしば空洞を伴う）。

#### 病原性

小児の結核は、通常一次結核である。二次結核は、小児期に感染した休止菌の再燃により成人期に発症する。感染を受ける年齢により、一次結核の病型も決まる。小児期の肺病変は、縦隔リンパ節の経過に依存する。これは、リンパ節気管支結核であり、様々な肺区域に病変を作りうる。この病型は成人でも起こりうるが、まれである。成人では、通常上葉か下葉の尖部に病変を作る。小児（すなわち5歳未満）では、初感染後播種性の重症結核になりやすい。それらの重症結核には、粟粒結核と肺外結核（例 髄膜炎）がある。

#### 臨床上のポイント

低栄養と HIV 感染した小児では、どの年齢でも重症肺結核を生じうる。

#### 4. 3 結核の診断方法

小児の肺結核の診断は難しい。小児の肺結核を簡単に診断できたならば、過剰診断の可能性がある。肺結核の過剰診断はしやすく、逆に見落としもしやすく、低栄養と AIDS による臨床像と推定しやすい。診断をする前に全ての知見を注意深く検討すべきである。

小児の肺結核の診断は、特に難しい。6-8歳以下の小児肺結核では、痰の喀出がまれだからである。肺結核の成人と年長児で利用可能な検査は、喀痰塗抹検査である。しかし、

大多数の小児結核に対する、標準的な検査方法はない。年少児は、通常痰を飲み込んでしまう。胃液の採取や咽頭ぬぐい液は、結核菌培養検査ができない施設では、有用性が低い。これは、細菌学的確定診断は通常できないことを意味する。小児の肺結核の診断は、殆どの場合推定診断である。

肺外結核の診断方法は、成人と同様であり、第5章で述べる。特別な検査方法が利用可能な病院もある。それらには、貯留液（例 胸水、髄液、腹水）の鏡検、結核菌培養検査、特別な X 線検査、生検と組織学的検査がある。

## 臨床的評価

肺結核と確定診断するのに、確実な臨床的所見はない。小児期（特に5歳未満）は、呼吸器症状と呼吸器疾患はよくみられる。肺結核を疑う殆どの場合には、広域抗生剤に反応しない例である。小児結核の診断には、常に以下の3点に注意する。

### 1) 塗抹陽性肺結核の成人や年長児の患者との接触

通常感染源の特定は可能である。感染源は、母親であることが多く、他に女性の保育者、叔母、祖母、姉の場合がある。かれらは子供と長時間過ごす。家族内の接触者の現病歴を尋ねるようにする。例としては、「家族内に結核患者はいますか。」とは尋ねず、「家族内に病気の人はいますか。症状は何ですか。」と尋ねる。接触は、6ヶ月から2年以内に起きることに注意する。これは、感染から発病までの通常の潜伏期間である。成人肺結核が診断された時に、子供が結核疑いとされることもある。

### 2) 発育不良または体重減少

これは小児慢性疾患の良い指標であり、結核も原因になる。この症状は、結核に特異的ではなく、栄養不良、慢性下痢、HIV感染でも起こる。

### 3) 呼吸器症状

広域抗生剤を用いても咳などの症状が3週間以上続く小児。

## 臨床上のポイント

結核疑いの子供の母親に、成長記録のカードを提出してもらい、発育不良や体重減少の有無を見る。

これらの点が無ければ、結核の可能性は低い。しかし、常に明確な病歴を取り、注意深く診察する。他疾患の鍵となる所見（喘息や異物吸入）があるかもしれない。栄養状態と HIV 感染の所見（第7章参照）を診る。胸部の理学的所見を取る。予期しない所見（腫瘍や胸水）がありうる。これらの異常所見がありながら、急性・重症（例 多呼吸のような呼吸器所見がない）には見えず、抗生剤を使用していない例では、よく見られる細菌性肺炎よりも、肺結核が考えられる。最後に、心臓の検査を忘れない。さもないと、心疾患（先天性心疾患、リウマチ性心疾患、心筋症）を、肺結核と誤診する。

## 検査

もし利用可能ならば、診断を支持する結果が得られるので、ツベルクリン反応検査を行うべきである。ツベルクリン反応検査陰性でも、結核を否定はできない。ツベルクリン反応検査は第4章の5で解説する。

胸部 X 線検査は、肺結核や粟粒結核を疑う場合の通常検査である。胸部 X 線検査で最もよく見られる所見は、リンパ節腫脹であり、肺結核の小児の多くで見られる。空洞は年長児や思春期で見られ、しばしば喀痰塗抹陽性である。結核を疑う症状（持続する熱、夜間

盗汗、発育不良)を持つ小児について、胸部X線検査は肺結核や粟粒結核を除外するのに有用である。発症時の胸部X線検査は、意義は限定的である。咳が続く小児は広域抗生剤で治療し、少なくとも1ヶ月後に胸部X線検査の再検を行うべきである。重症に見えない小児で、胸部X線検査で、理学的検査に比して明らかな異常が見つかることがある。これは、肺結核を示唆する。

ツベルクリン反応検査と胸部X線検査は、低栄養やHIV感染した小児では有用性が低くなる(第4章の5参照)。困難なことに、保健医療従事者は、低栄養やHIV感染を結核と鑑別しなければならない。両方とも結核症のリスク因子であることが、混乱を深める要因である。

### 慢性的呼吸器症状の鑑別診断

慢性的な呼吸器症状を示す他疾患としては、

- 百日咳
- 喘息
- HIV感染(第4章の8参照)
- 異物吸入
- 気管支拡張症
- のう包線維症
- 心疾患
- 重症の胃食道逆流
- 重症の脳性麻痺

### 4.4 小児結核診断の点数方式

小児結核の診断精度を改善するために作成された、診断スコア表が複数ある。これらのスコア表が、評価されることはまれである。スコア表の基礎は、注意深く体系的な診断情報の収集である。スコア表は、診断方法というよりは臨床的判断を補助する便利なスクリーニング検査である。ある点数を超えた場合は、結核である可能性が高い。例は、**Clinical tuberculosis(Crofton, Horne & Miller)**や**Van Beekhuizen**の文献(**Tropical doctor**誌)がある。(章末の参考文献集を参照)。

特徴的な臨床像(例 脊椎変形、真性皮膚結核、無痛性腹水)と簡単な検査により、肺外結核の様々な病型の診断が示唆される。これらは細菌学的な確定診断はまれだが、結核の確定診断ができる。しかし、肺結核が最も多く、最も診断が難しい。スコア表は、低栄養やHIV感染が多い地域では、特異性が低くなるので、肺結核の診断に有用性が低い。結核を示唆する臨床像(スコア表にもよく使われる)には以下の項目が入る。

- 4週間以上続く罹患期間。特に慢性咳で広域抗生剤に反応しない臨床像。
- 消耗性疾患の証拠。(例 標準体重の60%以下)。特に低栄養への治療に反応しない体重増加不良がある場合。
- 喀痰陽性肺結核の家族歴(非常に重要な情報)
- ツベルクリン反応検査陽性

### 4.5 ツベルクリン反応検査

ツベルクリンは、結核菌由来の抽出蛋白である。ツベルクリンは別名**PPD(purified protein derivative)**と呼ぶ。結核菌感染後、ツベルクリンアレルギーが成立する。感染者にツベルクリンを注射すると、24-48時間後に局所に遅延型反応が生じる。この反応は、局所の硬結の大きさを用いて計測する。様々な要因がこの反応を抑制する。この反応は、過敏性を意味する。言い換えれば、反応陽性は、過去のいつの時期かに結核に感染したことを示す



にすぎない。

#### 臨床上のポイント

ツベルクリン反応検査は免疫を測定しない。それ自身は、結核症の存在や進展を示さない。感染の存在のみを示す。

ツベルクリン反応の詳細とツベルクリン反応検査の手技および判定方法は、この本の範囲を超える。Clinical tuberculosis(Crofton, Horne & Miller)が良い参考文献である。ツベルクリンの標準量(5 unit) 0.1mlを、前腕屈側の肘から3分の1の場所に注射する。皮内に注射して、液が局所に留まることが重要である。正しく注射すると、5 mm以上の小さな隆起ができ、1-2時間で消失する。注射は、抵抗する子供では難しい。不適切な方法は偽陰性の原因となる。

#### ツベルクリン反応検査陰性の意義

硬結 10mm未満(HIV感染した小児では5 mm未満)は、ツベルクリン反応検査陰性である。これは、BCG接種の有無には関係ない。ツベルクリン反応検査陰性でも結核症を除外できない。よって、結核症を除外診断する助けにはならない。下に、活動性結核患者がツベルクリン反応検査陰性を示す要因を示す。

#### ツベルクリン反応を抑制する病態

HIV感染、低栄養、重症細菌感染症(結核を含む)、ウイルス感染症(麻疹、水痘、リンパ節炎)、悪性腫瘍、免疫抑制剤(例 ステロイド)、不適切なPPDの注射

#### ツベルクリン反応検査陽性の意義

ツベルクリン反応検査陽性の基準は、BCG既往の有無に依る。BCG後数年の間はツベルクリン反応検査が陽性になるためである。反応は、通常結核の自然感染による反応より弱い(10mm未満が多い)。硬結 10mm以上は、ツベルクリン反応検査陽性とする。しかし、もしHIV感染した小児の場合は、硬結 5 mm以上を陽性とする。ツベルクリン反応検査陽性は、結核の診断を示唆する証拠の一つにすぎない。小児が年少なほど、また硬結が大きいほど、結核を示唆する。

#### 4. 6 小児で結核治療を開始する判断

小児に於ける結核治療開始の判断は、臨床的知見や検査結果の評価、慎重な考察、観察期間を含む複雑な判断過程である。小児結核として確定診断例または可能性が高い例では、治療開始を躊躇する必要はない。もし診断の根拠が弱く、小児が年長で急性でないならば、治療開始を急ぐ必要はない。経過観察すべきである。しかし、もし患者が非常に年少で急性ならば、証拠不十分でも治療開始する必要がある。過去には、結核の診断を目的として、抗結核薬を用いた「診断的治療」を行う医師がいた。考え方は、結核治療に反応したら、結核と診断するというものである。この方法にはいくつかの課題がある。

a)いくつかの抗結核薬(例えばリファンピシン)は他の細菌も殺菌する。よって、抗結核薬による反応が、他の細菌感染症によるかもしれない。

b)治療適応の決断に迷いがあるので、「診断的治療」は服用が遵守されにくい。

c)注意深く配慮した診断への取り組みなしに、早まって「診断的治療」を行う傾向がある。

d)急ぎすぎた「診断的治療」は、より頻度の多い他の感染症(細菌や非典型肺炎)の治療を行う十分な時間を取らない。

e)一旦結核治療を始めたら、治療を完了しなければならない。

#### 4.7 小児に於ける結核診断への HIV の影響

以下の理由により、小児の結核診断と治療は従来よりも難しい。

a)いくつかの HIV 関連疾患（結核を含む）は、同様の経過で起こる。（鑑別診断については 4.8 を参照）

b)ツベルクリン反応検査結果の解釈の信頼性が落ちる。免疫が低下した小児は、結核症でもツベルクリン反応検査は陰性かもしれない。

c)国によっては、HIV 感染は成人結核によく見られる。喀痰塗抹陽性肺結核の成人患者との接触歴があり、かつ結核患者が親ならば、小児も HIV 感染しているリスクが高くなる。加えて、小児結核（HIV 非感染であっても）が、親が死亡した家族内から発生しうる。この状況は、治療の遵守と完了をより難しくする。

これらの理由により、小児結核を示唆する病像の多くは、HIV 感染下では利用価値が低くなる。

#### 小児肺結核の臨床診断への HIV 感染の影響

臨床像	HIV の影響
慢性的な症状	特異性が低い
塗抹陽性患者との接触（もし親なら）	特異性が低い
低栄養または体重増加不良	特異性が低い
ツベルクリン反応検査陽性	感度が低い
特徴的な胸部 X 線写真の所見	特異性が低い
結核治療への良好な反応	感度が低い

#### 4.8 HIV 感染した小児の肺結核の鑑別診断

##### 細菌性肺炎

細菌性肺炎は全ての HIV 感染小児でよくみられる。繰り返す細菌性肺炎は、小児 AIDS の臨床像である。最も多い細菌は、肺炎球菌であり、治療には通常よく反応する。他の原因菌には、インフルエンザ菌、サルモネラ菌、黄色ブドウ球菌、クレブシエラ菌と大腸菌である。小児の肺結核は急性なことがあるので、一般抗生剤の反応が悪く母親が結核ならば、肺結核を疑うべきである。ブドウ球菌とクレブシエラによる肺炎は、慢性肺疾患を持つ HIV 陽性小児において問題となる。これらの病原菌は、嚢胞性変化や空洞を形成する。

##### リンパ球性間質性肺炎(Lymphocytic interstitial pneumonitis LIP)

LIP は、2 歳以降の HIV 感染小児において、よく見られる呼吸器疾患である。LIP は肺結核や粟粒結核との鑑別が難しい。LIP でよく合併する臨床所見は、対称性全身性のリンパ節腫脹（無痛で可動性）、両側性の慢性で圧痛のない耳下腺腫脹、太鼓ばち指である。診断は臨床的に行うが、確定診断は肺生検のみで可能である。典型的な胸部 X 線所見は、両側性瀰漫性網状結節性パターンと縦隔/肺門リンパ節腫脹である。肺結核では胸部 X 線異常所見が一側性のことが多い。しかし、LIP の臨床像や画像所見はばらつきが大きい。細菌性肺炎が合併することもあり、胸部 X 線所見をより複雑にする。

##### 気管支拡張症

これは、通常 LIP の合併症の一つであり、結核にも合併する。典型的な病像は、大量の膿性痰や血液が混じった痰を伴う咳、太鼓ばち指、口臭である。

### 肺カポジ肉腫

カポジ肉腫は、肺に病変を作ることがあり、瀰漫性肺浸潤とリンパ節腫脹が起こる。大量の血性胸水が生じうる。皮膚や口蓋や結膜に典型的な病変がないか検討する。

### ニューモシスチスカリニ肺炎(Pneumocystis carinii pneumonia PCP)

PCP は HIV 感染小児でよく起こる疾病であり、6 ヶ月未満の小児において急性重症肺炎として見られる。小児結核と比較すると、PCP は重症の低酸素症が特徴的である。最もよく見られる胸部 X 線所見は、瀰漫性間質性浸潤と過膨張である。途上国では、PCP は幼年期以後の小児における慢性呼吸器疾患の診断としてはまれである。妊娠中の HIV スクリーニングと HIV 感染児へのコトリモキサゾールの予防内服を行っている国では、PCP はまれである。

### 他疾患

鑑別診断として考慮すべき他疾患としては、真菌性肺炎（例 カンジタやクリプトコッカス）、ノカルジア症、肺リンパ腫がある。

### 臨床上のポイント

小児における HIV 感染関連呼吸器疾患で、結核と鑑別が難しいのは LIP である。

## 4. 9 成人感染性結核患者の小児接触者管理

小児の結核患者は、症状が出現して医療機関を受診する。しかし、多くの国家結核対策は、成人感染性結核患者の家族内接触者である小児の追跡を勧告している。効果的な実施のためには、スクリーニングは体系的に行うべきである。小児の接触者への対応を組織的体系的に行われていないならば、始める可能性を検討すべきである。

以下の表に、感染性の成人結核患者（喀痰塗抹陽性肺結核）の接触児の管理方法を示す。接触児の HIV 感染を疑う根拠には、HIV 感染の臨床的根拠と親（感染性結核患者）が HIV 陽性の確定または疑い例がある。もし接触児の HIV 感染を疑うならば、その子を HIV 検査する前に親にカウンセリングすることが重要である。

### 感染性成人結核の接触児の特定と管理方法

感染性成人結核の対象群：喀痰塗抹陽性肺結核の成人患者

↓

感染リスクのある全ての子供の特定：家族内の接触児

↓

スクリーニング対象児の選定：5歳未満の小児、3週間以上咳している小児

↓

スクリーニングの過程：現病歴と理学的検査、ツ反応検査と胸部 X 線検査（可能ならば）

↓

スクリーニングの結果と対応：

- 1) 結核症の可能性が低い：5歳未満の小児には INH による予防内服
- 2) 結核症の可能性あり：他疾患の可能性を検討して治療し、その後再評価

### 3) 結核症の可能性が高い：確定診断、結核登録し治療開始

喀痰塗抹陽性肺結核の親と同居する5歳未満の子供（特にHIV感染していた場合）は、感染発病リスクが高い。ツベルクリン反応検査は、結核感染の有無を鑑別するのに信頼性が低く、利用できない場合も多い。よって、IUATLDは、喀痰塗抹陽性肺結核患者の家族内接触児（5歳未満）全員に対するINHによる予防内服を勧告している。予防内服は、利用可能ならば感染源の薬剤感受性検査結果にもとづいて行うべきである。

## 5 成人と小児の肺外結核の診断

肺外結核はどの年齢でも起こりうる。小児とHIV陽性の成人では起こりやすい。肺外結核は、最大で結核全体の25%に合併する可能性がある。2歳未満の子供は、粟粒結核または結核性髄膜炎を起す播種性疾患のリスクが高い。HIV関連の肺外結核で多いのは、リンパ節腫脹、胸膜炎、心膜疾患、粟粒結核、髄膜炎である。肺外結核の多くは、肺結核も合併する。

### 臨床上のポイント

肺外結核の患者を診たら、肺結核を検索せよ。2-3週間以上続く咳があれば、喀痰塗抹検査を行う。もし、検査結果が陰性ならば、胸部X線検査を行う。

#### 5.1 診断方法

肺外結核の確定診断は難しいことが多い。他疾患が除外できるならば、推定診断しうる。患者は、通常全身的な病態（発熱、夜間盗汗、体重減少）と罹患臓器に基づく病態を示す。これらの局所の病態は、成人と小児では似ている。診断の確からしさは、利用できる診断方法（特別なX線検査、エコー検査、生検）による。

#### 5.2 結核性リンパ節腫脹

HIV感染の有無に関わりなく、頸部リンパ節が最も罹患しやすい。リンパ節結核の自然経過を以下に示す。

硬く、融合しないリンパ節→波動があり癒合したリンパ節→皮膚への穿破、膿瘍、慢性ろう孔→瘢痕を残して治癒する

### 臨床上のポイント

重症の免疫抑制患者では、結核性リンパ節腫脹は急性であり、急性化膿性リンパ節炎に似ている。

成人では、結核性リンパ節腫脹の鑑別疾患には、PGL、リンパ腫、カポジ肉腫、悪性腫瘍の転移、サルコイドーシス、薬剤反応（例 フェニトイン）。

リンパ球性間質性肺炎（LIP）はHIV感染小児においてPGLによく合併する。慢性呼吸器症状がよく見られるので、LIPは結核と間違えやすい。LIPによるリンパ節炎の特徴は、全身性、対称性、可動性、圧痛なく、硬くて波動性がない。小児の局所性リンパ節腫脹の鑑別疾患は、細菌性または化膿性リンパ節炎とリンパ腫（バーキットリンパ腫）である。

### PGL

PGLはHIV感染の病像の一つであり、HIV感染者の最大50%で発症する。予後に差はない。特別な治療法はない。PGLの診断基準は以下のとおり：リンパ節が1センチ以上の大きさで、2カ所以上の鼠径部以外のリンパ節が、3ヶ月以上冒されるものを言う。リンパ節は、圧痛無く、対称性であり、後頸部や肘窩のリンパ節がよく冒される。PGLはHIV

感染の経過中に緩徐に縮小し、AIDS 発症前に消失する。HIV が蔓延している集団では、PGL がリンパ節腫脹のうち最も多い病因である。HIV 陽性者では、PGL は臨床診断で行う。他疾患の病像が認められる時のみ、精査すべきである。精査（生検を含む）を必要とするリンパ節の所見を以下に示す。

- 4cm より大きいまたは急速に腫脹するリンパ節
- 非対称性のリンパ節腫脹
- 局所感染と関連しない圧痛や自発痛のあるリンパ節
- 癒合するか波動性のあるリンパ節
- 明らかな全身症状（例 発熱、夜間盗汗、体重減少）
- 胸部 X 線写真における肺門または縦隔リンパ節炎

リンパ節腫脹の検査方法

（もし、臨床像が PGL ではなく他の要因によるリンパ節炎を示唆する場合）

### リンパ節の穿刺吸引

- 病理学的検査→乾酪壊死→結核診断
- 抗酸菌の塗抹鏡検→抗酸菌の存在→結核診断
- 細胞診→悪性細胞の発見、リンパ腫、悪性腫瘍→悪性腫瘍（例 カボジ肉腫）

生検で診断が付かない場合

### リンパ節生検

- 断面の観察→乾酪壊死→結核診断
- 断面の抗酸菌塗抹検査→抗酸菌の観察→結核診断
- 生検材料の結核培養→結核菌培養陽性→結核診断
- ホルマリン固定後に組織学的検査→悪性細胞→悪性腫瘍

結核性リンパ節腫脹の診断は、組織学的検査や結核培養検査が利用できなくとも可能である。穿刺吸引と抗酸菌塗抹検査による結核性リンパ節腫脹の診断感度は 70% である。もしリンパ節を摘出して断面を観察し抗酸菌塗抹を行えば、診断感度は 80% に上がる。

HIV 陽性者の結核性リンパ節の組織像は、免疫低下状態の程度による（表参照）。

免疫低下の程度	リンパ節の組織像
中等度	乾酪壊死組織はあるが抗酸菌はまれ
重度	多数の抗酸菌があり、細胞性免疫反応は弱い

## 5.3 粟粒（播種性）結核

粟粒結核は、結核菌の血行性散布により生じる。これは、初感染直後または結核病変が血管内にびらんを形成することにより生じる。

### 臨床像

患者は、呼吸器症状よりも全身性症状を示す。肝脾腫や脈絡膜の結核結節（眼底検査による）が見られる。臨床像は、不明熱による者が多く、消耗が激しいことがある。粟粒結核は、HIV 陽性者の終末期における消耗性症状に関して見落とされる病因の一つである。念頭において診療することが必要である。

### 診断

胸部 X 線検査では、散布性の均一に分布した小さな粟様の陰影が見られる。「粟粒」の意味は、「小さな粟の種様」である。胸部 X 線検査で正常の事例もあり、重症の免疫低下に

より炎症反応が起こせないためである。血球数の検査では、汎血球減少症を示す。肝機能検査で異常を示すこともある。細菌学的確定診断（塗抹や抗酸菌培養）は、時に喀痰、髄液、骨髄、肝臓や血液を用いて可能である。

### 鑑別診断

鑑別疾患には、HIV による消耗症（スリム病と言われることがある）、敗血症（チフス熱を含む）、播種性悪性腫瘍、非結核性抗酸菌による播種性感染、トリパノゾーマ症（蔓延地域）、結合織疾患がある。

胸部 X 線写真上の典型的な散布性陰影は、小児の LIP の画像と混同される。下表に粟粒結核と LIP の鑑別点を示す。しかし、LIP の臨床像（HIV 感染のステージにより臨床像と画像は多彩である）は、粟粒結核と重なる部分がある。

### 小児の粟粒結核と LIP の臨床上的鑑別点

	粟粒結核	LIP
<b>臨床像</b>		
呼吸器症状	—/+	+++
持続する発熱	++	++
消耗	+++	—/+
全身性リンパ節腫脹	—/+	+++
耳下腺腫脹	—	++
太鼓ばち指	—	+
肝腫大	++	++
<b>画像所見</b>		
散布性小粒状影	++	+
散布性網状陰影	—	++
リンパ節腫脹	—/+	++

### 5. 4 結核性の漿液の浸出（胸水、心膜液貯留、腹水）

結核による炎症性の滲出液貯留は、体内のどの漿膜腔（すなわち胸腔、心膜腔、腹腔）にも生じうる。これらの病型は、HIV 陰性よりも HIV 陽性者に多く、また HIV 感染にかかわらず年齢期に多い。漿膜腔の滲出液貯留は、一次結核や再感染を示唆することが多い。

### 診断方法

臨床像は、通常全身症状と局所症状がある。漿膜の結核病変に対する炎症反応として液貯留が生じるので、貯留液の鏡検で抗酸菌が発見されることはまれである。結核菌培養は、利用可能であっても、迅速性に欠ける。培養検査には 4 – 6 週間かかる。白血球分画は変動するが、通常リンパ球と単球主体となる。胸水穿刺液は滲出性（蛋白含量が 30g/L 以上である）。

### 臨床上的ポイント

滲出性の診断には、生化学検査施設は不要である。放置して、クモ状凝結塊が形成すれば、滲出性である。

HIV が蔓延するサハラ以南のアフリカでは、漿膜腔の滲出性疾患では結核が最も多い。診断は通常推定診断（すなわち細菌学的検査や組織学的検査による確定診断はない）である。滲出性疾患の鑑別診断が重要である。

### 臨床上的ポイント

穿刺液の蛋白濃度の結果には、注意すべきである。検査に時間がかかると、試験管内で蛋白凝集が起こるので、測定値は真の値より低値を示す。

### 結核性の胸水貯留

胸膜炎の臨床診断および胸部X線画像診断は、簡単である。典型的臨床像には、全身症状と局所症状がある。局所の所見としては、胸痛、呼吸困難、液貯留による気管と縦郭の偏移、胸水貯留側の打診音の鈍化と呼吸音の減弱がある。胸部X線検査では、一側性、不定で白く不透明の陰影で、しばしば凹性の境界を持つ。もし利用可能ならば、疑い例に対して超音波検査で胸腔内の液貯留を確認できる。

胸膜炎の診断では、必ず診断目的で胸水穿刺を行う。液は通常淡黄色である。白血球数は通常高値（およそ 1000-2500/mm<sup>2</sup>）でリンパ球優位である。時に血性である。膿性ならば、膿胸を示唆する（膿性胸水）。

### 臨床上のポイント

結核が蔓延している地域で設備が限られている医療機関では、一般抗生剤を規定期間投与しても反応しない片側性滲出性胸膜炎は、抗結核薬で治療する。

もし利用可能ならば、アブラム針による非開胸式胸膜生検は、組織診断に有用である。胸膜の結核病変は一様ではないので、非開胸式胸膜生検の診断陽性率はおよそ 75%である。複数回穿刺すると診断精度は上がる。開胸生検は、診断精度は高まるが、検査の追加は通常不要である。

### 鑑別疾患

滲出性胸膜炎の鑑別疾患には、悪性腫瘍、肺炎後胸水、肺梗塞とアメーバ性肝膿瘍（右側の場合）がある。

### 結核性膿胸

これは、肺内の結核性空洞が胸腔内に破れて生じる。理学的所見は胸腔内貯留を示すが、穿刺すると、粘張性で白色ないし黄色膿性である。もし、膿の粘張性が高すぎてシリンジでは除去できない場合には、胸腔ドレナージを用いる。膿は、検査室に送り、結核菌とグラム染色と培養検査を行う。もし利用可能ならば、非開胸式胸膜生検が組織診断には有用である。

主な鑑別疾患は細菌性膿胸であり、患者はより急性で重篤である。細菌性膿胸は、吸引した膿のグラム染色か培養検査で確定診断できる。

震盪音とは、患者の胸部を揺らした時に聴診で聴取される音である。震盪音は、膿気胸（胸腔内の膿と空気の存在）を示す。胸部X線検査で確定診断後に、水封式の胸腔ドレーンを挿入する。

### 臨床上のポイント

胸膜炎の患者では震盪検査を行う。

### 結核性心膜炎

#### 診断

診断は通常全身的病像、心血管系の病像、そして検査所見（心電図、胸部X線検査、心エコー検査）を基にして推定する。尿毒症とカポジ肉腫の除外診断が重要である。

## 心血管系の症状

- 胸痛
- 呼吸困難
- 咳
- めまいと疲労感（心拍出量の低下）
- 下肢浮腫
- 右奇肋部痛（肝浮腫）
- 腹部膨満（腹水）

## 心血管系の所見

- 頻脈
- 低血圧
- 奇脈
- 低い a 波と v 波を伴う頸静脈圧の上昇
- 心尖拍動の蝕知不能
- 心音低下
- 心膜摩擦音
- 右心不全の所見（肝脾腫、腹水、浮腫）

## 臨床上のポイント

所見は軽微なこともある。浮腫や腹水の患者については、心膜液貯留の可能性を念頭において、注意深く評価する。

## 胸部 X 線検査

- 心拡大
- 肺野は正常
- 胸水貯留

## 心電図

- 頻脈
- S T と T 波の変化
- 低電位の Q R S
- 時々起こる交互脈（R 波が陽性と陰性間で行き来する。心膜液中で心臓が拍動ごとに移動することによる。）

## 心エコー

- 心膜液貯留
- 臓側と壁側心膜間を繋ぐ索状物

## 心膜液貯留診断の落とし穴

臨床医は、心膜液貯留を以下の疾患と誤診することがある。

- 鬱血性心不全
- 肝臓癌またはアメーバ性肝膿瘍（肝腫脹）
- 両側性胸水

## 心膜穿刺術

これは以下の条件がある時のみ安全である。

- 心エコー検査で、中等量から大量の心膜液貯留が確認される。
- 術者が経験者である。



心タンポナーデ（急性で生命にかかわる心機能障害）があると、治療的な心膜穿術が必要である。

### 臨床的なポイント

**TB/HIV** の合併感染率が高い地域では、結核が、治療可能な心膜液貯留疾患の中で最も多い。診断を目的にして心膜穿刺術を行うよりも、結核と推定して結核治療を始める方が安全である。

心膜穿術をせずにステロイドと抗結核薬による治療を行うことにより、結核性心膜液貯留では満足すべき治療結果を得られる。

### 転帰

結核の治癒以外の合併症としては、心膜収縮がありえる。心膜収縮による心不全の治療が有効な場合がある。外科医は、手術のリスクと比べて、心膜切除術の利点を重く見るかもしれない。

### 鑑別診断

結核以外では、心膜液貯留の鑑別診断は以下のとおり。

**漏出液**：尿毒症、心不全、肝不全、甲状腺機能低下症

**滲出液**：悪性腫瘍、細菌性心膜蓄膿、炎症性疾患

### 結核性腹膜炎

腹水は腹膜結核から生じる。腹膜への結核の感染経路は以下のとおり。

- a)腸管膜リンパ節結核から
- b)腸結核から（肺結核患者が結核菌を含む喀痰の嚥下により、腸管に潰瘍と瘻孔を形成する）。
- c)血行性

### 臨床像

患者は全身症状と腹水を示す。顕著な消耗が、小児でよく見られる。腹水を起こす他疾患の所見（ネフローゼ症候群による末梢と眼瞼の浮腫、門脈圧亢進症による脾腫）は通常見られない。腹部腫瘤（腸間膜リンパ節）が触知可能なことがある。リンパ節の腸管への癒着により、腸管の通過障害が生じうる。瘻孔は、腸管、膀胱、腹壁の間で生じうる。

### 検査

肺結核の合併を検討するために胸部 X 線検査を行う。診断を目的にした腹水穿刺は必ず行う。穿刺した腹水は、通常淡黄色だが時に不透明や血液が混ざる場合がある。通常は滲出液であり、白血球数は  $300/\text{mm}^3$  以上でリンパ球有意である。エコー検査ができると、結核に矛盾のない所見（腸間膜または後腹膜リンパ節の腫脹）が見られるかもしれない。

### 臨床上的ポイント

結核性腹膜炎により重症で消耗した患者では、低アルブミン血症になりうる。その場合、滲出液の通常の診断基準となるアルブミン  $30\text{g/l}$  は、高すぎる。そのかわりに、血清と腹水のアルブミン濃度の違いを計算する。 $11\text{g/l}$  未満のアルブミン値の違いは、腹水が滲出液であることを意味する。

### 診断

診断は通常推定診断である。確定診断は、腹膜生検（一部の病院で利用可能）に基づく。盲目的経皮腹膜生検は、病変が得られる割合は低く、合併症の頻度は高い。熟練した者が行えれば、局所麻酔による腹腔鏡検査は、病変を得る割合が高い。腹腔鏡検査により、腹膜を直接観察し、結核病変を生検することができる。腹腔鏡検査は、ほぼ全例の確定診断ができるが、ルーチン検査にするには侵襲が大きすぎる。

### 鑑別診断

結核以外で、腹水の鑑別疾患は以下のとおり。

**漏出性：**心不全、腎不全、ネフローゼ症候群、肝硬変による慢性肝疾患、肝臓と脾臓の日本住血吸虫症、低蛋白血症

**滲出性：**悪性腫瘍、他の感染症による腹膜炎

### 5. 5 結核性髄膜炎

結核の髄膜への進展経路は以下のとおり。

- a) 脳結核腫のクモ膜下腔への穿破
- b) 血行性

### 臨床像

患者は全身症状と慢性髄膜炎を示す。発症は緩やかで頭痛と意識低下が進行する。頸部硬直とケルニッヒ兆候が陽性のことが多い。脳底部の滲出液により脳神経麻痺が生じる。結核腫と血管閉塞により、局所性神経障害とけいれんが生じることがある。閉塞性水頭症が起こることがある。脊髄膜が侵されると、対麻痺（痙性または弛緩性）が起こる。

### 診断

診断は、通常は臨床的所見と髄液検査で行う。臨床的に結核性髄膜炎を疑う事例の殆どでは、腰椎穿刺は安全である。

### 臨床上のポイント

もし患者に局所性神経障害（脳内の占拠性病変）か眼底浮腫（頭蓋内圧亢進）が見られた場合には、腰椎穿刺は危険である。このような場合は、利用可能ならばCT検査が有用である。さもないければ、リスクのある腰椎穿刺をするよりも、推定診断のもとに結核治療を行う方が安全である。

髄液圧は高い。髄液は清明だが時に不清明である。白血球数は、通常  $500/\text{mm}^3$  以下でありリンパ球優位である（発症初期は多型核白血球が優位）。通常蛋白濃度は高く、糖濃度は低い。塗抹検査で抗酸菌が検出されることはまれである。検出率を上げる方法は以下のとおり。

- a) 髄液の遠心した沈渣を検査する。
- b) 陰性と判定するのに少なくとも 30 分検査する
- c) 数日間隔で再検査を繰り返す。

### 臨床上のポイント

腰椎穿刺は、結核性髄膜炎と膿性髄膜炎の鑑別に有用である。常に、クリプトコッカス髄膜炎を、墨汁莢膜染色を用いた髄液検査で除外し、可能なら真菌培養を行う。

### 髄液所見の解釈の難しさ

髄液所見が正常（特に HIV 陽性者）のことがある。HIV 陽性の結核性髄膜炎患者で、正

常値を示す者の割合は、糖で 15%、蛋白で 40%、白血球数では 10%である。

### 鑑別診断

下表に結核性髄膜炎との鑑別疾患（典型的な髄液所見）を示す。

疾患	白血球	蛋白	糖	鏡検
結核性髄膜炎	上昇 L>PMN	上昇	低下	抗酸菌（時に）
クリプトコッカス髄膜炎	上昇 L>PMN	上昇	低下	墨汁莢膜染色法陽性
細菌性髄膜炎（治療歴有り）*	上昇	上昇	低下	細菌（グラム染色）（まれ）
ウイルス性髄膜炎	上昇 L>PMN	上昇	正常（ムンプスと単純ヘルペスでは低下）	
急性梅毒	上昇 L>PMN	上昇	正常	
後期トリパノゾーマ症	上昇 L>PMN	上昇	低下	運動性のトリパノゾーマ
腫瘍（癌・リンパ腫）	上昇 L>PMN	上昇	低下	細胞診（悪性腫瘍）
レプトスピロシス	上昇 L>PMN	上昇	低下	レプトスピラ
アメーバ性髄膜炎	上昇 L>PMN	上昇	低下	アメーバ

PMN=polymorphonuclear leukocyte(多型核白血球) L=リンパ球

\* よくある鑑別すべき疾患

### 5.6 他の肺外結核

他の肺外結核はまれである。HIV感染の有無の違いによる頻度の差についても不明である。表に通常の臨床像と診断方法を示す。

罹患臓器	臨床像	診断
脊椎	背部痛 突背 腰筋膿瘍 神経根痛 脊髄圧迫症状	単純 X 線写真 生検
骨	慢性骨髄炎	生検
末梢関節	通常単関節炎（特に股関節や膝関節）	単純 X 線写真 滑膜生検
消化管（胃と腸）	腹部腫瘤 下痢	バリウム造影
肝臓	右奇肋部痛と腫瘤	エコー検査と生検
腎臓と尿管	頻尿 排尿困難 血尿 腰部痛/腫脹	無菌性膿尿 尿培養 腎盂造影法 エコー検査
副腎	副腎機能不全の症状 （低血圧、低ナトリウム血症、高または正常カリウム血	単純 X 線写真 （石灰化） エコー検査

	症、尿素上昇、低血糖)	
上気道	嘔声と喘鳴 耳痛 嚥下痛	肺疾患との合併多し
生殖器（女性）	不妊 骨盤内炎症性疾患 子宮外妊娠	骨盤内検査 X線検査 エコー検査 組織診
生殖器（男性）	精巣上体炎	腎尿細管結核との合併多し

## 5. 7 脊椎結核と消化管結核の追加情報

### 脊椎結核

脊椎の結核は重要である。胸部か頸部脊椎の結核を見落とすと、悲惨な結果として麻痺が生じる。結核は、椎間板から生じ、前縦靭帯に沿って進展し、隣接する椎体に達する。結核が蔓延している地域では、脊椎の単純 X 線写真が診断方法となる。典型的な画像は、隣接する椎体の上下の境界における前方縁の浸食である。椎体間（椎間板）は狭小化する。好発部位は、下位胸椎、腰椎、腰仙移行椎である。

主要な鑑別疾患は、悪性腫瘍と化膿性脊椎感染症である。悪性腫瘍の病変は、椎弓根や椎体を冒し、椎間板は正常の傾向がある。化膿性の場合には結核に比して急性であり、疼痛も強い。

### 消化管結核

回盲部結核は全身症状、慢性下痢、亜急性閉塞、右腸骨窩の腫瘤がある。診断は、小腸と大腸のバリウム造影検査、利用可能ならば大腸鏡検査による。鑑別疾患には、腸クローン病、大腸癌、虫垂炎、リンパ腫、アメーバ症と卵管卵巣膿瘍がある。

### 肝結核

粟粒結核が肝臓に病変を作る。肝結核は診断を混乱させる。単一または複数の肝膿瘍は、アメーバ性肝膿瘍と似ている。結節性の肝結核は、肝癌に似る。このような事例では、エコー検査が有用である。肝生検は、利用可能な病院ならば、診断手段となる。

## 6 結核患者（成人）の HIV 感染の診断

### 6. 1 結核患者における HIV 感染の臨床

サハラ以南のアフリカにおける結核/HIV 患者の多くは、結核が唯一の HIV 関連疾患である。しかし、ある種の臨床像は、HIV 陰性者よりも HIV 陽性者で多く見られる。下表に HIV 感染を示唆する臨床像を示す。

#### 結核患者において HIV 感染を示唆する臨床像

既往歴	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 性感染症</li> <li>● 帯状疱疹（帯状ヘルペス）、癒痕を残すことが多い</li> <li>● 最近または再発する肺炎</li> <li>● 重症細菌感染症（副鼻腔炎、敗血症、化膿性筋炎）</li> <li>● 最近の結核治療歴</li> </ul>
症状	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 体重減少（10kg または標準体重の 20% 以上）</li> <li>● 下痢（1 ヶ月以上）</li> <li>● 嚥下時の胸骨後部痛（食道カンジタ症を示唆する）</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 足の灼熱感（末梢神経炎）</li> </ul>
所見	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 帯状疱疹の瘢痕</li> <li>● 膿包性（掻痒性）丘疹性皮膚発疹</li> <li>● カポジ肉腫</li> <li>● 全身性対称性リンパ節腫脹</li> <li>● 口腔カンジタ症</li> <li>● 口角口唇炎</li> <li>● 口腔毛状白板症</li> <li>● 壊死性筋肉炎</li> <li>● 巨大アフタ潰瘍</li> <li>● 継続する疼痛性の性器潰瘍</li> </ul>

#### 臨床上のポイント

全ての患者について口腔内を観察する。多くの口腔内の病変が HIV 感染を示唆する。他の所見は疾患特異的である。

#### 臨床上のポイント

HIV 感染を示唆する血液所見は、説明のつかない貧血、白血球減少、血小板減少である。HIV 確定診断は HIV 検査による。

### 6. 2 HIV 検査

HIV 感染は、通常ウイルス抗体の特定により診断される。これらの抗体の産生は、感染後 3 - 8 週間後に開始される。感染したが抗体産生前の時期は、ウインドウピリオドとして知られている。HIV 感染の診断は、ウイルス自身（p24 抗原、核酸増幅法または培養検査）の特定でも可能である。

#### 6. 2. 1 HIV 抗体検査

HIV 感染診断に最も広く行われている方法は、血清または血漿中の HIV 抗体の特定である。下表に、HIV 抗体を検査する 2 つの代表的な方法を示す。血清学的検査は、HIV-1 も HIV-2 も両方可能である。これらの検査の詳細は、本マニュアルでは扱わない。HIV の診断検査方法は信頼性が高く、感度と特異度が高い。検査結果の信頼性は、適切な検体の収集と検査方法に依存する。検体を採取するスタッフは、検体にラベルし用紙に正しく記入する。検査室の技師の質の高い検査手技が必須である。

#### HIV 抗体検査の利点と欠点

HIV 検査方法	利点	欠点
EIA(ELISA として知られている)	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 免疫ブロットより安価</li> <li>● 毎日多数の検査が可能</li> <li>● 感度も特異度も良い</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 特別な検査設備が必要</li> <li>● 熟練した検査技師</li> <li>● 安定した電源供給</li> <li>● 90-100 検体単位で検査しなければならない。</li> </ul>
簡易迅速検査 (例 rapid immunobinding assay)	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 単純で迅速</li> <li>● 免疫ブロットより安価</li> <li>● 特別な施設が不要</li> <li>● 一人用の供給なので個々の検体を検査できる。</li> </ul>	

#### E I A

通常の HIV 抗体検査は、酵素免疫測定法(enzyme immunoassay : EIA)である。EIA は、

1日に大量の検体を処理（血液銀行やサーベイランス調査）するのに最も効果的な方法である。1人当たりの費用は、およそ0.75—1.75米ドルである。

### 簡易迅速検査

数種の抗体検査が、EIAと同等の性能を示し、特別な設備や熟練した技師も不要である。これらの検査は、10分以内ならば迅速検査とされ、それ以上ならば簡易検査と考えられる。4種類の測定法があり、それぞれ、凝集、comb/dipstick、flow-through membraneそしてlateral flow membrane(immunochromatographic strip (ICS) test)である。多くの方式は、点や線の明示により、陽性反応を示す。多くの検査は、内部コントロール検体があり、それぞれの検査系の信頼性を検討する。検査キットはやや高価で、1検査で1—2米ドルである。

### 血漿や血清を用いない検査法

検査は、全血、乾燥した血痕、唾液や尿でもできる。これらは、従来の静脈採血を要する検査方法よりも利用しやすい。検体中の抗体量は、血清や血漿よりはるかに少ない。サーベイランスには有用だが、陽性の場合には個々の事例に対して確定診断が必要である。

### 6.2.2 ウイルス自身を特定する検査

HIV粒子を発見できた最初の測定方法は、HIV p24抗原を用いたEIAであった。今は、血清中のRNA（ウイルス量）を測定する方法がEIAに取って代わった。ウイルス量の測定は、ウイルス核酸の増幅かプローブ結合シグナル（例 分岐DNA検査）による。結果は1ml中のウイルスのコピー数で示され、新しい世代の検査方法では20-50コピー/mlまで検出できる。ウイルス量の測定は、先進国においては、抗ウイルス治療の効果の評価と経過観察のための標準的な方法である。しかし、途上国ではいくつかの要因が利用を阻んでいる。すなわち、必要な設備の費用、厳しい検査環境の条件、質的管理と熟練した技師である。

### 6.2.3 結核患者のHIV抗体検査の目的

結核患者にHIV抗体検査を行うには3つの主な目的がある。

- a) 個々の患者管理（個々の結核患者におけるHIV検査）
- b) サーベイランス（疫学的状況の経過観察のため、無記名で検査する）
- c) 調査（疫学的、臨床的、またはウイルス学的な研究のための自発的検査）

### 6.2.4 結核患者へのHIV抗体検査の方針（いつどの検査を用いるか）

一般的にWHOは、検査の目的により、異なるHIVの検査方針を勧告している。正確性を最大限とし、費用を最小限とすることが目的である。表に、それぞれの目的に最適な検査方針を示す。

### HIV検査の目的、方針と解釈

目的	検査方針	結果の解釈
個々の患者管理	EIA 又は単純/迅速検査を行う。	第1検査陰性：HIV陰性または再検査
		第1検査陽性＋第2検査陽性：HIV感染
		第1検査陽性＋第2検査陰性：両方再検査
		結果の不一致が続く：採血と検査を再検する
サーベイランス（HIV陽性率	EIA 又は簡易迅速検査を行	検査陰性：HIV陰性

10%以上の集団)	う。	検査陽性：HIV 陽性
-----------	----	-------------

### 6. 2. 5 結核患者個人の HIV 感染診断

HIV と結核の関連は、一般社会の多くの人々によく知られている。よって結核患者は HIV 感染の合併の可能性についてよく認識している。結核患者に対して、カウンセリングと自発的な HIV 検査（利用可能ならば）を勧めることが重要である。利点は以下のとおり：

- a)患者が HIV ステータスを知る機会を求めるようになるかもしれない。
- b)他の HIV 関連疾患について、より適切な診断と管理ができる。
- c)副作用のリスクが高い薬剤を避けることができる
- d)コンドームの使用が促進され HIV 感染を減らせる。
- e)日和見感染予防のためのコトリモキサゾールによる予防内服の利用ができる。
- f)HIV 感染に対する ART 治療の機会を得る。
- g)患者と親族に対する HIV とその予後に関するカウンセリングの機会を持つ。
- h)患者と親族に今後の HIV 感染を予防する対策についてアドバイスする機会を持つ。

HIV 検査に迅速検査を用いて、同日にカウンセリングすることにより、検査センターの受診回数を減らすことが望ましい。他に、情報の秘密保持が重要である。

#### 臨床上のポイント

使用する抗結核薬は、1つの例外を除いて HIV 陽性も陰性も変わらない。チオアセタゾンを HIV 陽性の結核患者に処方してはならない（重症で時に死の転帰をとる皮膚反応を起こすリスクが上昇する）。

結核患者に対する HIV 検査の義務づけ（法的であっても）は、生産的ではない。この種の方針は、以下の結果を生むであろう。

- a)患者が病院受診を躊躇する
- b)高リスク群における患者発見率の低下
- c)保健医療サービスへの信頼性の低下

### 6. 3 HIV カウンセリング

HIV の自発的なカウンセリングと検査 (Voluntary counseling and testing :VCT) は、個人に対するカウンセリングにより、彼らが HIV 検査について情報に基づいて選択できるようにすることから始まる。この判断は、完全に個人個人の選択によるものであり、その過程は秘密保持されねばならない。HIV 抗体検査の前後のカウンセリングは、秘密保持されることが必須となる。個人からは、情報を伝えた後に検査実施について明確な同意を得る。これは、彼らが検査の意味とその解釈の内容について理解したことを、意味する。カウンセラーは支援を行う。カウンセリングとは、個人とカウンセラーの対話である。

#### カウンセラー

適切な研修により、患者やその家族と働く誰でもカウンセラーになれる。カウンセラーは地域社会の一員や保健医療従事者もできる。VCT のサービスを維持継続するためには、カウンセラーには支援と監督 (supervision) が必要である。多くの保健医療従事者は、カウンセリングの研修を受けてきた。日常勤務中に、患者に HIV 検査についてカウンセリングする機会がある。医師は、患者に HIV 検査についてカウンセリングする良い立場にいる。これは、医師はすでに患者との信頼関係を構築しており、患者は一般的に医師を信頼しているからである。

#### 検査前のカウンセリング

目的は、検査を行うかどうかについて対象者が情報に基づいて判断できるようにすることである。対象者は、検査の内容と結果の意味について知る必要がある。カウンセラーは、検査を受ける予定の者とともに、a)HIV 感染陽性となる可能性、b)HIV に関する知識、c) 検査陽性の場合の対応能力について検討する。

### 臨床上のポイント

**HIV 蔓延地域では、結核患者は皆 HIV の高リスク者である。**

#### a)HIV 感染陽性となる可能性

- 複数の性行為のパートナーがいる。
- 売春婦との性行為
- 男性同性愛者
- 消毒無しの皮膚の乱刺（例 入れ墨）
- 輸血の既往歴
- 静注麻薬の使用
- リスクのある者がパートナー/配偶者

#### b)HIV に関する知識

- 検査の内容とその意味
- HIV の感染様式
- 危険性の高い行為について

#### c)検査陽性の場合の対応能力

- 結果への患者の予想される反応
- 精神的な支援を誰が行うか。
- 陽性結果の影響（人間関係、社会的因子（雇用）、将来の健康状態）

### 検査後のカウンセリング

検査後のカウンセリングは検査結果による。目的は、結果について話し、情報を共有し、支援を行い、今後の安全な性行動を奨励することである。常に秘密保持に留意する。結果は、明確にそして共感を持って伝える。検査が陽性の場合、通常起きる反応は、時間と共に驚き、怒り、罪悪感、悲しみ、そして落ち込みである。継続的な支援が必要である。

### HIV 検査が陰性の場合に話し合うべき事項

- もし最近危険な行為を行っていたならば、HIV が増殖中のことがある（ウィンドウペリオドにある可能性がある）。
- 危険な性行動は避ける
- 健康的な行動を推奨する。

### HIV 検査が陽性の場合に話し合うべき事項

- 一般的な健康関連事項（質の良い食事、休憩と運動のバランス、感染予防、他の HIV 関連疾患の症状に関する助言）
- 避妊
- 抗結核薬の副作用に関する知識
- HIV 関連疾患の管理の契機にする（日和見感染の予防内服と抗ウイルス療法）
- 安全な性行為
- 血液や臓器の移植（ドナー側）を避ける
- 検査結果への反応
- 感情的そして精神的な支援
- 友人や家族や性的パートナーにどのように話すか
- 可能ならパートナーへのカウンセリング



- 利用可能ならば、地域のサービスや支援団体への紹介
- 社会参加（すなわち雇用、人生設計）

## 7 結核患者（小児）の HIV 感染の診断

### 7. 1 結核患者（小児）における HIV 感染の臨床

小児の HIV 感染は、多彩である。多くの場合、臨床的所見は、HIV 感染に特異的なものはない。例えば、体重減少、発熱、咳は、HIV 感染の有無にかかわらず、結核でよく見られる。よって、HIV 感染の臨床診断は難しい。

#### 臨床上のポイント

親は、子供の HIV 感染の可能性について重要な情報をもたらす。親に、彼ら自身の健康状態を尋ねて見れば、時に彼らの HIV ステータスが分るかもしれない。

WHO は、HIV 感染と HIV 関連疾患に関する臨床ステージ分類を開発した（第 1 章参照）。主に、予後と抗ウイルス療法の開始時期の検討に用いる。小児の低栄養や結核蔓延下の途上国では、小児 HIV/AIDS の臨床像は、特異性は非常に高いわけではない。学童または栄養状態の良い家庭の子供が重症な低栄養や消耗を示す場合、単純に栄養摂取の問題のみが原因であることは少ない。これは、基礎疾患（例えば HIV や結核またはその両方）の存在を疑わせる。下表に HIV 感染を疑わせる臨床的所見を示す。多くの所見は、WHO の臨床システムより特異性は高いが、感度は低い。言い換えれば、特定の所見が HIV 感染を強く示唆するが、その所見を示さない HIV 感染児も多数存在する。臨床的所見の解釈も、地域の状況に依る。例えば、サハラ以南のアフリカでは、脾腫はマラリアでよく生じるので、HIV 関連疾患としての脾腫の特異度は低い。

#### HIV 感染（小児）を示唆する臨床的所見

よくみられる所見	生後 6 ヶ月未満の母乳保育児の発育不良
	再発する細菌感染症
	全身性対称性リンパ節腫脹
	広範囲に及ぶ咽喉頭カンジダ症
	母乳保育児の化膿性中耳炎
	全身性発疹（例 掻痒性丘疹、重度の伝染性軟属腫）
	重度の真菌感染症（皮膚、爪、頭部）
	両側性無痛性耳下腺腫脹
	太鼓ばち指
	明らかな原因のない無痛性の肝腫脹
	脾腫（マラリアのない地域）
	持続性の重症貧血
まれな所見	再発する膿瘍または深部組織の壊死
	再発する単純疱疹
	カポジ肉腫
	1 領域以上にまたがる帯状疱疹
	発達障害
後天性の腸腔ろう孔	

これらの所見の多くが、HIV を強く示唆する。しかし、どの特定所見も確定診断はできないので、HIV 検査による確定が必要である。

### 7. 2 HIV 検査

通常の HIV 検査は、血中の HIV 抗体を検出するものである。まれに、1 回の HIV 検査では信頼できないことがある。HIV 感染を診断する通常の勧告は、2 回の検査実施である。

両方とも陽性ならば HIV 感染と診断してよい。

乳児では、1 回の HIV 抗体検査陽性は、HIV 感染の信頼できる指標ではない。HIV 感染した女性の妊娠中に、HIV 抗体は胎盤を通過する。よって、HIV 陽性の母親から生まれた子供の殆どが出生時に血中に HIV 抗体を持っている。しかし、HIV 陽性の母親から生まれた子供の 3 分の 1 しか、感染を受けていない。よって、最初は感染児と非感染児の鑑別はできない。非感染児は生後 9 ヶ月までに抗体は消失する。しかし、まれに生後 15 ヶ月まで検出可能なことがある。感染児の多くは抗体産生するので、15 ヶ月を過ぎても HIV 抗体陽性である。

#### 臨床上のポイント

生後 15 ヶ月未満の小児の HIV 感染診断は、臨床像と母親の HIV 感染を基にする。

### 7. 3 カウンセリング

小児に HIV 感染を疑う場合とは、家族の HIV 感染を疑うことを意味する。よって、カウンセリングは、母親と可能ならば父親について検討する。最近まで、小児が HIV 陽性の時、小児自身と家族に行う治療の選択肢は限られていた。それが、検査の実施を難しくしていた。しかし、抗ウイルス療法が利用できるようになり、HIV 検査が推奨されるようになった。また、親も子供の病気の原因について知りたい場合が多い。成人で HIV 感染が疑われる場合については、第 6 章を参照せよ。

#### 検査前のカウンセリング

子供の HIV 感染の検査を行う前に、母親にカウンセリングすることが重要である。母親の HIV 検査（子供が生後 18 ヶ月未満の場合）や子供の HIV 検査（子供が生後 18 ヶ月以上）には、母親の同意が必要である。子供の検査が HIV 陽性ならば、母親が感染源で HIV 陽性である可能性が非常に高い。

母親が、子供が HIV 感染しているかもしれないと言われた時に、何を考えるかに注意する。

- 自分の子供が不治で致命的な病気になったかもしれない。
- 彼女自身が HIV 感染しているかもしれない。
- 夫が HIV 感染しているかもしれない。
- 将来子供を持っても HIV 感染するかもしれない。

彼女自身が検査を受けるか否かの自己決定は、難しい。彼女が、検査を受けることの利益と不利益について考えるのに、時間と支援が必要であろう。自分が HIV 感染していることがわかれば、将来について計画を立てられるという利益がある。逆に、もし夫に結果を伝えたら、夫が彼女を殴るか彼女から去っていく恐怖がある。また、もし子供が HIV 陽性と分かったら、それ以後は保健医療従事者が子供をよくケアしてくれないのでは、という不安もある。

#### 臨床上のポイント

母親は、検査前のカウンセリングに夫の同席を望むかもしれない。通常、女性は、夫に対して「自分は HIV 陽性かもしれない。」と伝える方が、検査後に「自分は HIV 陽性である。」と伝えるよりも容易である。

#### 検査後のカウンセリング

第 6 章に HIV 陽性の場合に検討すべき事項を示した。母親が HIV 陽性の場合には、特別に検討すべき事項がある。それには、感染した子供の悲観的な予後と次の子が HIV 感染す

るリスクがある。HIV 陽性の母親から生まれた子供の 3 分の 1 は、HIV 感染する（母子感染予防策を行わなかった場合）。

母乳保育中の母親や出産後早期の母親にカウンセリングする時には、母乳保育について相談する必要がある。母乳保育による HIV 感染の危険性がある。しかし、多くの途上国では、今だに母乳保育が人工乳保育よりも安全である。例えば、きれいな水が得られない状況で母親が HIV 陽性の場合、母乳保育により HIV 感染で死亡する危険性よりも、人工乳保育により下痢で死亡する危険性の方が高いであろう。

他に検討すべき点は、HIV 陽性の母親から生まれた乳児に対する、PCP 予防のためにコトリモキサゾールの適応である。PCP は、HIV 感染児（特に生後 6 ヶ月未満）において非常によくみられる死因である。推奨されるコトリモキサゾールの処方量は、体表面積 1 m<sup>2</sup> 当たり 1 日に 150mgTMP/750mgSMX を週 3 回投与である。よって、2-6 ヶ月児（通常 3-6kg）の処方量は、1 日に 40mgTMP/200mgSMX を週 3 回である。もし、コトリモキサゾールの錠剤が利用可能ならば、半量（半錠：80mgTMP/400mgSMX）を月曜日、水曜日、金曜日に服用する。

## **8 標準化された結核患者の定義と診断分類**

### **8. 1 標準化した患者の分類**

#### **8. 1. 1 序文**

結核の診断とは、患者が結核菌 (*M. tuberculosis*) による病変により結核症を持つことを意味する。結核のタイプとは何か。治療開始前にこの疑問に答えることが重要である。患者の分類により、結核のタイプが決まる。結核の分類は標準化されている。ある結核のタイプを言う時、同じ分類を用いている。

「結核疑い」とは、結核を疑うべき症状と所見（特に長期の咳）を持つ者を指す。

「結核患者」とは、結核が細菌学的に特定されたか、臨床医が診断した者を指す。

メモ：結核治療を受けている者は、登録されねばならない。

「結核の確定例」とは、培養にて結核菌群の特定がなされた者を言う。（培養検査をルーチン検査にしていない国では、2 回喀痰塗抹検査で抗酸菌が認められれば、確定例としている。）

#### **8. 1. 2 患者の分類に関する質疑**

**なぜ患者の分類を決めるのか？** 答え：目的は 2 つある。

- a) 治療内容を決定するため。
- b) 記録報告のため（第 2 章を参照）

**なぜ患者の分類が治療内容を決定するのか。** 答え：理由は 3 つある。

- a) 治療の優先性を決めるため。
- b) 資源の費用対効果を高めるため（優先性の高い患者を対象にする）
- c) 患者の副作用を最小限に留める（特定の患者に最も強力な治療を用いる）

**何を用いて患者の分類を決定するのか。** 4 つの指標がある。

- a) 罹患臓器
- b) 喀痰塗抹検査の結果
- c) 過去の結核治療歴
- d) 重症度

**臨床上のポイント**

新しい結核患者には、必ず過去の結核治療歴を尋ねる。

表に、患者の分類の指標とその意義を示す。

指標	意義
罹患臓器	記録と報告
喀痰塗抹検査の結果	<ul style="list-style-type: none"><li>● 喀痰塗抹陽性患者が最優先である（感染性があるため）</li><li>● 良好な結核対策では、患者の半分は塗抹陽性である。</li><li>● 記録と報告（細菌学的な治癒を確認できる唯一の群である。）</li></ul>
結核の治療歴	過去に結核治療を受けており、今だに塗抹陽性の患者は、薬剤耐性結核の危険性が高いので、より強力な治療法が必要となる。
結核の重症度	空洞がなく塗抹陰性の患者（HIV 陰性）には、強化療法は不要とする専門家が多い。

### 8. 1. 3 罹患臓器と喀痰塗抹検査結果に基づく患者分類

#### 肺結核—喀痰塗抹陽性

2回以上喀痰塗抹陽性、または1回喀痰塗抹陽性かつ胸部 X 線写真で結核に矛盾無い所見あり、または1回喀痰塗抹陽性で培養で結核菌陽性

#### 肺結核—喀痰塗抹陰性

肺結核で上記の喀痰塗抹陽性結核の定義を満たさない者

適切な診療と公衆衛生対策を行うには、以下の診断基準を守る。

抗酸菌の塗抹検査は3回陰性で、広域抗生剤に反応せず、胸部 X 線写真で結核に矛盾無い所見があるならば、抗結核薬の治療実施の判断は臨床医が行う。

#### 肺外結核

肺以外の臓器における結核には、胸膜、リンパ節、腹部臓器、泌尿器、皮膚、関節、骨、髄膜がある。診断根拠は、培養陽性、組織学的所見、肺外結核に整合性があり信頼性の高い臨床的所見を基にし、臨床医の判断後に結核治療を行う。肺結核と肺外結核の合併例は、肺結核として分類する。

#### 臨床上のポイント

以下の病型は肺外結核に分類する。

胸膜炎：胸膜は肺の外である。

粟粒結核：結核は全身に広がっており、肺に限定されてはいない。

### 8. 1. 3 登録上の結核患者分類

#### 新患者

初回治療か過去の治療が1か月未満の者

#### 再発患者

a)過去に結核治療を受けて治癒または治療完了と言われており、かつ

b)再び菌陽性（塗抹または培養）になった者

#### 失敗後の治療

過去の結核治療が失敗し、再治療を開始した患者

## 脱落後の治療

2か月以上の中断後に、菌陽性で治療を再開する者

## 転入

別の地域から転入して治療を継続する者

## その他

上記のいずれの定義にも当てはまらない者。慢性排菌者（再治療終了時に喀痰塗抹陽性の者）も含む。

## 8. 2 標準化された診断分類

患者の定義に従って、結核患者（成人と小児）は、4つの診断分類の1つに当てはまる。患者は、効果的な治療方式を適応するために分類される。下表に、個々の分類を示す。

結核患者の分類	患者
分類 1	<ul style="list-style-type: none"><li>● 新喀痰塗抹陽性肺結核患者</li><li>● 新喀痰塗抹陰性肺結核で肺実質の病巣が大きい患者</li><li>● 新肺外結核患者（重症な病型）</li><li>● HIV感染を合併した重症の結核患者</li></ul>
分類 2	<ul style="list-style-type: none"><li>● 結核治療歴のある塗抹陽性肺結核患者（再発、脱落後の治療、失敗後の治療）</li></ul>
分類 3	<ul style="list-style-type: none"><li>● 新喀痰塗抹陰性肺結核で肺実質の病巣が限定的で HIV 陰性の者</li><li>● 肺外結核（重症ではない病型）で HIV 陰性の者</li></ul>
分類 4	慢性排菌患者と多剤耐性結核患者

下表に、肺外結核の重症型と重症ではない病型を示す。

重症の肺外結核	重症ではない肺外結核
<ul style="list-style-type: none"><li>● 髄膜炎</li><li>● 粟粒性</li><li>● 心膜炎</li><li>● 腹膜炎</li><li>● 両側性の大量胸水</li><li>● 脊椎</li><li>● 腸管</li><li>● 泌尿器</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>● リンパ節</li><li>● 胸水（一側）</li><li>● 骨（脊椎を除く）</li><li>● 末梢関節</li><li>● 副腎</li></ul>

## 小児

小児は、分類3に分類されることが多い。肺結核の小児の多くは、塗抹陰性（小児は喀痰を出さないのので、正確には喀痰検査未実施）である。思春期に感染した者は、一次結核を発症する。これは、通常胸水または肺の小さな実質病変を示す。胸水が生じた思春期の者を無治療で経過観察すると、25%が肺結核を発症した。

## 9 結核患者の治療

### 9. 1 序文

#### 抗結核薬による治療の目的

##### 1. 結核患者の治療

2. 結核とその後遺症による死の予防
3. 結核の再燃の予防
4. 薬剤耐性の発生予防
5. 他者への結核感染の予防

### 臨床上のポイント

適切に抗結核薬を用いれば、上記の目的は達せられる。

### 効果的な結核治療＝適切な短期化学療法の実施

100年以上前に、結核は結核菌で生じることがわかり、50年ほど前に効果的な抗結核薬が得られている。しかし、世界の結核問題は今が最悪である。問題は効果的な治療法がないからではない。短期化学療法を適切に利用すれば、上記の治療目的は達成できる。問題は結核対策自身（短期化学療法をどのように用いるか）にある。答は、管理が行き届いた結核対策である。第2章に、効果的な国家結核対策の組織的な枠組みについて述べた。

### 標準化された化学療法方式

結核の治療方式には、様々なものがある。WHOとIUATLDは、標準化された結核治療方式を勧告している。各国の結核対策は、どの治療方式を用いるかを勧告している。適切に用いれば、これらの標準化された治療方式は上記の目的を達成する。治療方式は、入手可能である。世界銀行は、短期化学療法を全ての疾病対策の中で最も費用効果の高い対策の一つと認めた。世界薬剤ファシリテイ(GDF: The Global Drug Facility)は、低コストで品質が保証された抗結核薬の継続的な供給を確保する機構である。( <http://stoptb.org/GDF> )

### 一次抗結核薬

下表に一次抗結核薬とその作用、強さ、処方量を示す。処方量は成人と小児で同じである。

一次抗結核薬（略称）	作用	強さ	勧告された処方量（mg/kg 体重）	
			毎日	間欠（週3回）
イソニアジド（H）	殺菌的	強い	5	10
リファンピシン（F）	殺菌的	強い	10	10
ピラジナミド（Z）	殺菌的	弱い	25	35
ストレプトマイシン（S）	殺菌的	弱い	15	15
エタンブトール（E）	静菌的	弱い	15	（30）
チオアセタゾン（T）	静菌的	弱い	2.5	適応なし

これらの薬剤の剤型や合剤の有無は、国によって違う、自分の国の結核マニュアルに従う。

### 間欠療法

チオアセタゾンは、間欠療法では効果がない唯一の薬剤である。ともかく、HIV陽性または疑い例では、チオアセタゾンを使用してはいけない。エタンブトールの間欠療法について、効果は証明されていない。

### チオアセタゾン

チオアセタゾンを使用している国がまだある（通常はINHとの合剤である）。WHOは重症の副作用のリスク（特にHIV陽性者）のために、使用中止を推奨している。チオアセタゾンはエタンブトールに替えるべきである（特にHIV蔓延地域）。エタンブトールとの交替は費用面からも容易になりつつある。リファンピシンの価格は低下中である。また、GDFは低コストで品質が保証された抗結核薬が、多くの国で利用可能になるように活動中である。

チオアセタゾンをまだ使用しているならば、患者に重症の皮膚反応が生じる危険性を伝え

ることが重要である。患者には、もし掻痒や皮膚反応が生じたら、ただちにチオアセタゾンの服用を止め、保健医療機関に報告するように助言する。

## 9. 2 抗結核薬の作用機序

結核患者体内の結核菌の集団には以下の菌群が存在する。

- a)空洞内で活発に代謝し継続的に分裂する菌
- b)細胞内の菌（例 大食細胞）
- c)半休止菌（時に代謝を行う菌）
- d)休止菌：緩やかに消失し死滅する菌

抗結核薬により、作用する結核菌群が違う。

### 臨床上のポイント

半休止菌の殺菌は難しいため、抗結核薬の治療は時間がかかる。

### 殺菌性の薬剤(Bactericidal drugs)

イソニアジドは治療初期の数日間に90%の結核菌を殺菌する。これは、代謝が活発で持続的に分裂している菌に最も効果がある。

リファンピシンは、イソニアジドが殺菌できない半休止菌を殺菌できる。

ピラジナミドは、細胞内の酸性環境（大食細胞中）の菌を殺菌する。

### 滅菌的作用(Sterilizing action)

これは、全ての菌を殺菌することを指す。休止菌を殺菌することは難しい。全ての菌を殺菌する目的は、再発の予防である。リファンピシンは、最も効果的な滅菌的薬剤である。この薬剤の効果により、短期化学療法が可能となった。ピラジナミドは、細胞内に寄生している菌を殺菌するので、滅菌するのに良い薬剤である。

### 薬剤耐性の予防

結核薬に曝露したことがない結核菌でも、突然変異により自然発生した薬剤耐性菌が少数存在する。抗結核薬に曝露すると、以下の条件下ではこれらの薬剤耐性結核菌が薬剤感受性菌と入れ替わる。

- a)不適切な薬剤の組み合わせ
- b)不適切な薬剤の使用

イソニアジドとリファンピシンは、他薬剤の耐性を予防するのに最も有効である。ストレプトマイシンとエタンブトールは、やや効果が落ちる。

## 9. 3 結核治療の方式

治療方式は、初期（強化）治療と維持期治療に分かれる。初期は、活動的に分裂している菌と半休止菌の殺菌を、目的にしている。これは、感染性の期間の短縮を意味する。維持期は、まだ分裂している菌を殺菌し、失敗や再発を減らす。治療の原則は、全ての結核患者（成人と小児）に共通である。

### 9. 3. 1 新患者

#### 初期強化期（2ヶ月）

初期は、結核菌を迅速的に殺菌する。感染性の患者は、約2週間以内の治療で感染性は消失する。患者の状態は改善し症状は消失する。喀痰塗抹陽性肺結核患者の大半は、2ヶ月

以内に喀痰塗抹陰性になる。直接監視下治療（DOT）により、強化期における全ての服薬を確認することは、必須である。これはリファンピシンの薬剤耐性の予防になる。薬剤耐性のリスクは、結核菌がより多く存在する治療早期がより高い。

### 維持期（4-6ヶ月）

維持期は、結核菌数は少なく薬剤耐性菌が選ばれるリスクも少ない。よって、薬剤数も少なくてもよいが、残った結核菌を殺菌するために、必要な治療期間は長い。休止菌の殺菌は、治療終了後の再発を予防する。維持期にリファンピシンを使用しているならば、DOT実施が理想である。もしDOT実施ができない状況ならば、次善の策は可能な限り綿密な確認（例えば週1回の確認）である。

リファンピシンを含まない処方による維持期治療であれば、通常は1ヶ月分づつ薬剤を受け取り、自己服薬する。

### 9.3.2 再治療例

初期は3ヶ月間をDOT下で行い、維持期は5ヶ月間を綿密な確認下で行う。

### 9.3.3 結核治療方式の標準コード

結核の治療方式には標準コードがある。個々の結核薬には略称がある。個々の治療方式には、初期と維持期がある。個々の期の前にある数字は服用する月数を示す。略称の後に下付で示した数字（例<sub>3</sub>）は、1週間に服用する回数を示す。その数字がなければ、毎日服用を示す。代用薬は、括弧内に示す。

#### 例

**2SHRZ/6HE** よく利用される治療方式である。

初期は2SHRZである。治療期間は2ヶ月である。服用は毎日（文字の後に数字がないので）で、使用薬剤は、ストレプトマイシン(S)、イソニアジド(H)、リファンピシン(R)、ピラジナミド(Z)である。維持期は6HEである。治療期間は6ヶ月である。服用は毎日で、使用薬剤はイソニアジド(H)とエタンブトール(E)である。

**2SHRZ/4H<sub>3</sub>R<sub>3</sub>** 国によっては、初期だけではなくて維持期にもリファンピシンを用いる余裕がある。初期は2SHRZであり、前例と同じである。維持期は、4H<sub>3</sub>R<sub>3</sub>である。治療期間は4ヶ月であり、イソニアジドとリファンピシンを週3回（文字の後に3と下付で示す）服用である。

### 9.3.4 治療方式の勧告

利用可能な治療方式は、数種ある。勧められる治療方式の選択は、結核患者分類（第8章参照）に依る。表に、結核患者分類ごとの利用可能な治療方式を示す。自国の結核対策により勧告された治療方式に従うべきである。自国の結核対策マニュアルを参照されたい。

#### 結核患者分類ごとに勧告された治療方式

(WHO:Treatment of tuberculosis. Guidelines for national programme. Third edition. Geneva, 2003)(WHO/CDS/TB/2003.3/3)

結核患者分類	結核患者	治療方式	
		初期 (毎日または週3回) a	維持期 (毎日または週3回) a
I	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 新塗抹陽性患者</li> <li>● 新塗抹陰性肺結核で広範な病巣を持つ肺結核</li> </ul>	2HRZE <sub>b</sub>	4HR(または6HE毎日 c)



	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 重症の HIV 合併疾患を持つ者</li> <li>● 重症の肺外結核</li> </ul>		
II	結核既往のある喀痰塗抹陽性肺結核 <ul style="list-style-type: none"> <li>● 再発</li> <li>● 脱落後再治療</li> <li>● 治療失敗 d</li> </ul>	2HRZES/1HRZE	5HRE
III	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 新塗抹陰性肺結核（分類 I 以外）</li> <li>● 重症ではない肺外結核</li> </ul>	2HRZEE	4HR(または 6HE 毎日 c)
IV	慢性排菌または多剤耐性結核（服薬確認下の再治療後の喀痰陽性例） f	個々の事例に特別に合わせた治療か標準化した治療が勧められる。(current WHO TB treatment guidelines と第 5 章を参照)	

a):直接服薬確認は、塗抹陽性患者の初期と維持期（リファンピシンを含む場合）に必要である。

b):ストレプトマイシンがエタンブトールの代わりに使用できる。髄膜炎では、エタンブトールをストレプトマイシンに替えるべきである。

c):この治療方式は、維持期にリファンピシンを用いる 6 ヶ月療法によりも治療失敗や再発率が高いかもしれない。(current WHO TB treatment guidelines の第 4.8 章を参照)

d):可能ならば、失敗後の処方前に薬剤感受性検査を行う。多剤耐性と確認された患者では患者分類IVの処方を用いる。(current WHO TB treatment guidelines の第 5 章を参照)

e):初期のエタンブトールを除いても良い例としては、全剤感受性が分っており、HIV 陰性で塗抹陰性かつ空洞のない患者と小児の一次結核である。

f):多剤耐性結核患者の接触者であれば、急いで培養と薬剤感受性検査の実施を検討する。

特定の分類 I の患者（結核性髄膜炎、粟粒結核、神経所見のある脊椎結核）に対して、維持期治療を 7 HR にすべきとする専門家がいる。

合剤の使用を可能ならば採用すべきであり、特に維持期にリファンピシンを用いる場合や直接服薬確認が完全にはできない場合には有用である。

### 9. 3. 5 HIV 蔓延地域におけるストレプトマイシンの使用

- 結核と HIV の蔓延している地域では、結核病棟は満員である。職員の仕事量は多く、やる気は落ち、医療資源の供給は不十分である。その結果、ストレプトマイシンの治療に用いる針やシリンジの滅菌は不十分になる。十分な滅菌を行わないと、HIV やその他の血液由来感染症の感染が、患者間で生じるリスクがある。
- ストレプトマイシンの注射は、消耗した HIV 感染結核患者では痛みが強い。
- 多くの国の結核対策が、ストレプトマイシンをエタンブトールに入れ替えている。

### 9. 3. 6 小児における結核薬の使用

小児における治療方式と処方量は、成人と同じである。小児では結核薬によく耐え、重症な副作用の頻度は低い。チオアセタゾンを、HIV 感染した小児には使用しない。エタンブトールは、勧告された処方量を超えなければ、視力障害を訴えられないほど幼い子供でも安全である。剤型がシロップの抗結核薬は利用できないことが多いので、体重により錠剤を割って与えるようにする。

保健医療従事者は、子供の治療に責任を持つ保護者を特定すべきである。これは、いつも母親であるとは限らない。小児が HIV 感染している場合、親も発症していることが多い。子供の治療が終了する前に親が死亡すると、社会の崩壊が生じることが多い。例えば、家族は、その子供を都市部から農村部の他の家族の元へ送るかもしれない。これは、治療遵守の低下と治療成績の低下につながる。保健医療従事者は、子供の家族や社会的な周辺状況について知る必要があり、必要ならば結核治療の継続のために調整を行う必要がある。

#### 9. 4 治療方式：質問と答

##### なぜ初期に 4 剤使うのか？

- 初回耐性の頻度が高い集団がある。
- 3 剤使用では、薬剤耐性結核菌が生じるリスクを持つ。これは、大量排菌者、空洞のある肺結核、HIV 陽性者で特に起こりやすい。
- 4 剤併用により、薬剤耐性や治療失敗や再発のリスクは低下する。

##### なぜ初期にピラジナミドを用いるのか？

- ピラジナミドは、最初の 2 ヶ月間が滅菌効果が最も高い。
- 長期使用の利点が少ない。

##### 4 ヶ月の維持期治療は可能か？

- リファンピシンを用いれば可能である（4 SHRZ/4HR）。INH も RFP も強力な殺菌作用薬だからである。6 ヶ月の維持期療法（6 HE または 6 HT）では、強力な殺菌作用薬は INH だけである。

##### リファンピシンを治療期間を通じて用いるべき時は？

- いくつかの国で、リファンピシンの価格の高さが、これらの治療方式の導入を阻んでいる。しかし、価格は下がっているため、導入の可能性は高まっている。
- リファンピシンの服用は直接監視が必要なので、結核対策は直接監視の実行のために資源活用を必要とする。

##### なぜ、リファンピシン耐性化の予防は重要か？

- リファンピシンは最も効果的な抗結核薬である。近い将来に新しい抗結核薬が普及する可能性はない。もしリファンピシン耐性が広がったら、結核は効果的に治療することができない疾病になる。

##### リファンピシン耐性の予防方法は？

- 獲得耐性は様々な理由で発生する。それらには、不適切な結核対策、結核治療の服薬監視の欠如、臨床医の不適切な処方、HIV 感染者における吸収障害、リファンピシンの単剤使用がある。リファンピシン耐性予防の最善の方法は、国家結核対策の強化と可能な限りの DOT の導入である。リファンピシン単剤服用防止策の導入も重要である。その方法には、合剤の使用やブリスターパックによる供給がある。

##### 合剤の利点は？

- 服用量の勧告を単純化できる。体重による服用量の調整が容易である。よって、処方間違いが少なくなる。
- 服用する錠数が少なくなり、治療遵守の意欲が高まる。
- 患者は、服薬する薬の選り好みができなくなり、単剤服用による薬剤耐性発生のリスクが減る。

### 多剤耐性が生じるのはいかなる場合か？

- 多剤耐性結核は、適切に抗結核薬を服用できない場合に生じる。

### 多剤耐性結核の治療は？

- 多剤耐性結核の治療は、2次薬（エチオナミド、サイクロセリン、カナマイシン、カプレオマイシン、キノロン薬）で行う。これらの薬剤は、結核蔓延国の多くでは手に入らないか、大変高価である。

### 多剤耐性結核にはどのように対処するか？

- 問題の要因は、不適切な国家結核対策にあることが多い。対応策は、国の結核対策の改善のために、時間と労力と資源を活用することだ。国によっては、1・2カ所の専門医療機関に専門家と二次薬を配置して、多剤耐性結核の治療にあたっている。
- 多剤耐性結核が多い地域では、国が DOTS-Plus という試行プロジェクトを行っている。世界 DOTS-Plus 作業部会がこれらの試行プロジェクトを調整している。DOTS-Plus は、DOTS 戦略の枠組みの中で、二次薬導入の実行可能性と費用対効果の評価を目的としている。作業部会と交渉の末、製薬会社は適切な価格で DOTS-Plus に二次薬を提供することに同意した。作業部会の中に、Green Light Committee がある。この組織が、作業部会が支援するプロジェクトの中から、試行プロジェクト実施を希望する結核対策の評価を行う。DOTS-Plus 試行プロジェクトに関するガイドラインを参照されたい。参考文献参照。

## 9. 5 特別な状況に置ける抗結核薬の服用

### 妊娠

- 妊娠中のストレプトマイシンの使用は、子供に完全な難聴が生じる。
- 妊娠中はストレプトマイシンは用いない。代わりにエタンブトールを用いる。
- インソアジド、リファンピシン、ピラジナミド、エタンブトールは安全である。
- 二次薬（キノロン剤、エチオナミド、プロチオナミド）は、催奇形性があるので使用してはいけない。

### 授乳中の女性

- 授乳中も抗結核薬は服用できる。

### 腎不全

- リファンピシン、イソニアジド、ピラジナミドは通常の処方量で投与できる。重症の腎不全の場合には、イソニアジドにピリドキシンを併用し、末梢神経障害を予防する。
- エチオナミドとプロチオナミドも安全である。
- ストレプトマイシンは腎から排泄される。また、エタンブトールとチアゼタゾンの一部が腎排泄である。
- 他の選択肢があるならば、ストレプロマイシンとエタンブトールは避ける。さもなければ、減量し服用頻度を減らして用いる。
- チオアセタゾンは用いない。安全域と毒性域の間が狭いからである。
- 腎不全の患者に最も安全な処方法は、2HRZ/4HR である。

### 肝障害

- 多くの抗結核薬は、肝臓障害を起こしうるので、注意が必要である。
- ピラジナミドは最も肝毒性が高いので、使用しない。
- イソニアジドとリファンピシンに、1ないし2剤肝障害のない薬剤（ストレプトマイシン、エタンブトール）を用いて、8ヶ月療法を行う。
- 重症の肝障害がある患者では、初期はストレプトマイシンとイソニアジドとエタンブ

トールで治療し、維持期はイソニアジドとエタンブトールを用いて計 12 ヶ月の治療を行う。

- 勧告される治療方式としては、2SRHE/6HE または 2SHE/10HE である。

## 9. 6 ステロイドの補助療法の役割：質問と回答

### ステロイドの補助療法とは何か？

ステロイドの補助療法とは、抗結核薬に加えてステロイドを処方する方法である。HIV が登場する前に行われた研究では、ステロイドの効果は、結核性髄膜炎、胸膜炎および心膜炎で確認されている。ステロイドは、HIV 陽性の結核性心膜炎でも効果がある。

### ステロイド療法の適応は？

- 結核性髄膜炎（意識低下、神経障害、脊髄横断症状）
- 結核性心膜炎（心膜液貯留又は収縮性心膜炎）
- 結核性胸膜炎（胸水が大量で重症の時）
- 副腎機能不全（副腎結核）
- 喉頭結核（致命的な気道狭窄）
- 抗結核薬に対する重症のアレルギー反応
- 尿管結核（尿管の瘢痕狭窄の予防）
- 圧迫症状のある高度のリンパ節腫脹

### プレドニゾロンの使用量は？

リファンピシンは、ステロイドを代謝する肝酵素を活性化する。よって、作用するプレドニゾロンの量は、服用量の半分である。表にプレドニゾロンの処方量の勧告を示す。

対象疾患	プレドニゾン処方量（括弧内は小児用）
結核性髄膜炎	60mg(1-2mg/kg)を毎日（1 - 4 週）その後は数週間で漸減する。
結核性心膜炎	60mg(1-2mg/kg)を毎日（1 - 4 週）、30mg（0.5-1mg/kg）を毎日（5 - 8 週）、その後は数週間で漸減する。
結核性胸膜炎	30mg(0.5-1mg/kg)を毎日（1 - 2 週間）

### 結核/HIV 患者におけるステロイド治療の安全性

ステロイドは免疫抑制剤である。ステロイドは、HIV 陽性患者においてさらに免疫を抑制し、日和見感染のリスクを高める。しかし、結核/HIV 患者で上記の病態では、ステロイドの効果期待できる。

### 臨床上のポイント

喀痰塗抹陽性肺結核の治療結果の記録は、患者の治療結果と国の結核対策の効果を評価する上で必須である。（第 2 章参照）

## 9. 7 結核治療中の経過観察

全ての結核患者（小児も成人も）は、治療の経過観察が重要である。これは、個々の患者の治療結果と国の結核対策の評価をするためである。

細菌学的な経過観察は、喀痰塗抹陽性肺結核患者のみに利用可能である。成人と一部の年長児が対象となる。胸部 X 線写真による経過観察は、不要かつ資源の浪費である。

臨床症状の経過観察は、その他の病型の結核患者において、治療効果の評価に有用である。喀痰塗抹陰性肺結核患者と肺外結核患者と大半の小児が対象になる。

### 9. 7. 1 喀痰塗抹陽性肺結核患者の経過観察

経過観察する時機	8ヶ月療法	6ヶ月療法
診断時	喀痰塗抹	喀痰塗抹
初期治療終了時	喀痰塗抹	喀痰塗抹
維持期	喀痰塗抹（5ヶ月時）	喀痰塗抹（5ヶ月時）
治療の最終月	喀痰塗抹（8ヶ月時）	喀痰塗抹（6ヶ月時）

#### 初期治療終了時の喀痰塗抹検査

大多数の患者において、初期治療終了時の喀痰塗抹は陰性化している。もしその時点で塗抹陽性ならば、4剤による初期治療を4週間追加する。追加した治療の終了した時点で塗抹検査を再検しても、陽性は生じにくい。維持期治療を行う（4週間追加した時点で塗抹陽性であっても）。

#### 維持期治療における喀痰塗抹検査

8ヶ月療法では、5ヶ月時（または5ヶ月時以降）の喀痰塗抹陽性は治療失敗を意味する。6ヶ月療法でも、5ヶ月時（または5ヶ月時以降）の喀痰塗抹陽性は治療失敗を意味する。治療失敗の主要因は、結核対策が患者の治療遵守を確保できないことである。結核患者分類はⅡに変わり、再治療が始まる（9. 3. 3 結核治療方式の標準コード参照）

#### 治療終了時の喀痰塗抹検査

治療終了月の喀痰塗抹陰性と、以前に少なくとも1回の塗抹陰性が、細菌学的治癒の定義である。

### 9. 7. 2 治療結果の記録

喀痰塗抹陽性肺結核患者

個々の患者の治療終了時に郡結核担当官が治療結果を以下の分類で記録する。

治療結果	定義
治癒	治療終了時と、それ以前に少なくとも1回喀痰塗抹陰性の者
治療完了	治療は終了したが、治癒と失敗の定義外の者
治療失敗	治療5ヶ月時またはそれ以降に喀痰塗抹陽性の者
死亡	治療中に死亡した者（死因は問わない）
脱落（治療中断）	治療が続いて2ヶ月間以上中断した者
転出	他の管轄区に転出し、治療結果が不明の者

1. 治療成功とは、治癒と治療完了を合わせた数字である。
2. 培養検査が行われている国では、培養結果を基に治癒と失敗を分類することができる。

#### 喀痰塗抹陰性肺結核と肺外結核

上記の治療結果のうち4つの結果は利用可能である。それは、治療完了、死亡、脱落、転出であり、郡結核担当官が記録する。

治療開始時に塗抹陰性で治療終了時に塗抹陽性の場合は、治療失敗と記録する。

### 9. 7. 3 コホート分析：質問と回答

コホート分析とは何か？

コホートとは、ある一定期間（通常ある年のある四半期）に診断され登録された結核患者

群を言う。例えば、ある年の1月1日から3月31日までに登録された喀痰塗抹陽性肺結核患者全員は、その四半期のコホートになる。コホート分析とは、特定の指標を用いてコホートを統計的に分類することを意味する。その指標は、標準化された患者の定義と治療の分類（第8章参照）と治療結果よりなる。初回治療患者と再治療患者は別々に分析する。

#### 誰がどのくらいの頻度でコホート分析するのか？

コホート分析は継続的な作業である。郡結核担当官は、郡の結核登録者のコホート分析を各四半期と年末に行う。地方結核担当官は、その地方の結核登録者のコホート分析を行う。国の結核対策は、国全体における結核登録者のコホート分析を行う。

#### コホート分析の目的は？

コホート分析は、国の結核対策の効果を評価する重要な管理手段である。それを用いれば、郡、地方と国の担当官は、課題を抱える郡を見つけることができる。課題の例としては、低い治癒率、高い脱落率、予想より多い喀痰塗抹陰性および肺外結核、予想より低い患者発見率である。問題の発見により、結核対策が問題を解決し改善することが可能となる。

### 9.8 HIV陽性結核患者の抗結核薬への反応

#### 治療完了した患者の治療経過

治療完了した場合には、HIV感染の有無にかかわらず、臨床像、X線画像、細菌検査とも治療経過は同じである。例外は体重の増加であり、HIV陽性者は陰性者より少ない。

#### 死亡率

死亡率とは、一定期間（例 治療中）中に死亡した結核患者の割合である。HIV陽性結核患者は、HIV陰性者に比して、結核治療中およびその後の死亡率が非常に高い。サハラ以南のアフリカでは、HIV陽性の喀痰塗抹陽性肺結核患者の最大30%が、結核の治療終了前に死亡する。HIV陽性塗抹陰性肺結核患者は、HIV陽性塗抹陽性肺結核患者より予後が悪いという知見が集まってきている。結核/HIV患者の過剰死は、その要因の一部は結核自身であり、一部はHIV関連疾患である。それには、敗血症、下痢、肺炎、貧血、カポジ肉腫、クリプトコッカス性髄膜炎がある。

古い標準療法（1SHTまたはSHE/11HTまたはHE）よりも短期化学療法を行う方が、結核/HIV患者の死亡率は低率である。これは、短期化学療法がより効果的な結核治療であることと、リファンピシンが広い抗菌作用を持つことによる。よって、結核治療中にHIV関連の感染症による死亡を減らすのであろう。

二つの研究が、死亡予防にDOTの重要性を示唆している。HIV陽性結核患者において、自己服薬はDOTに比して高い死亡率を示している。この関連は、多変量解析を用いて、他の全ての因子を調整しても存在する。死亡を減らすには、抗結核治療を補助する治療が必要かもしれない。

#### 結核治療終了後の再発

##### 古い標準療法（初期は1SHTまたはSHE、維持期は11HTまたはHE）

再発率は、HIV陽性者がHIV陰性者より高い。ある研究では、再発とチオアセタゾンに対する皮膚反応に関連を見いだした。チオアセタゾンによる重症の副作用は、治療の中断とエタンブトールへの変更が必要となる。再発率の上昇とチオアセタゾンの反応の関係については、諸説ある。すなわち、治療中断、付随する治療の不遵守、免疫低下の進行、維持期（11か月）におけるHEへの変更である。

#### 短期化学療法

短期化学療法を完了した結核患者では、再発率は HIV 陽性者が HIV 陰性者より高いであろう。高い再発率を低下させる方法が二つ報告されているが、生命予後は不変であった。一つは治療期間を6か月から12か月に延ばすものであり、もう一つは治療終了後に予防内服（例としてはイソニアジド）を行うものである。広く普及する前に、さらなる研究が必要である。効果の評価、最適な治療方式（薬剤と服用期間）の確立および現場における実行可能性に関する研究が必要である。

### 再発：再燃もしくは再感染？

治癒後の再発には2つの可能性がある。

- a) 真の再燃（結核薬で殺菌されなかった休止菌の再燃）
- b) 再感染（別の感染源への再曝露）

再感染のリスクは、感染源への接触の程度による。

## 10 抗結核薬の副作用

### 10.1 序文

多くの結核患者は、重要な副作用なしに治療を完了する。しかし、一部の患者に副作用が生じる。よって、全ての結核患者について治療中の副作用の観察は重要である。生化学的検査をルーチンに行う必要はない。

医療従事者は、以下の方法で副作用を確認する。

- a) 患者やその家族によく起こる副作用の症状について説明しておき、もし該当する症状が生じたら報告するように伝えておく。
- b) 少なくとも月1回は外来受診時に副作用の有無について尋ねる。

### 10.2 副作用の予防

医療従事者は、特別な状態における薬剤の選択と使用量について知っておくべきである（第9章参照）

イソニアジドで生じる末梢神経炎は予防可能である。この神経炎は通常足の灼熱感から生じる。HIV 陽性者や飲酒者でよく起こる。該当する患者は、予防のためにピリドキシン 10mg を毎日服用すべきである。理想的には、可能な場合は、イソニアジドにピリドキシン 10mg を併用する。

### 10.3 どこで副作用に対処するか？

副作用	対処する場所
軽度のもの（例 消化器症状、関節痛）	外来で対応
重度のもの（例 黄疸、重症の発疹）	郡又は中央の病院に紹介する

### 10.4 抗結核薬を中止すべき時

軽微な副作用が出現した場合は、患者に状況を説明し、対症療法を行い、治療を継続するように支援する。重度の副作用が生じた時は、疑わしい薬剤を中止する。以下の反応を起こした患者では、該当する薬剤は再投与してはいけない。

副作用	責任薬剤
重症の皮疹、無顆粒球症	チオアセタゾン
聴力低下か平衡障害	ストレプトマイシン
視力障害（視力と色覚異常）	エタンブトール
腎不全、ショック、血小板減少症	リファンピシン
肝障害	ピラジナミド

## 10.5 抗結核薬の副作用

薬剤	よく起こる副作用	まれな副作用
イソニアジド	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 末梢神経炎</li> <li>● 肝障害（40歳以上）</li> <li>● 嗜眠傾向</li> </ul>	痙攣、ペラグラ、関節痛、無顆粒球症、ルポイド反応、皮膚発疹、急性精神病
リファンピシン	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 消化器症状（食欲不振、吐き気、嘔吐、腹痛）</li> <li>● 肝障害</li> <li>● 経口避妊薬の効果の低下</li> </ul>	急性腎不全、ショック、血小板減少症、皮膚発疹、フル症候群（間欠療法）、偽膜性腸炎、偽副腎不全、骨軟化症、溶血性貧血
ピラジナミド	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 関節痛</li> <li>● 肝障害</li> </ul>	消化器症状、皮膚発疹、鉄芽球性貧血
ストレプトマイシン	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 聴力と平衡神経の障害（胎児も冒す）</li> <li>● 腎障害</li> </ul>	皮膚発疹
エタンブトール	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 視神経炎</li> </ul>	皮膚発疹、関節痛、末梢神経炎
チオアセタゾン	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 皮膚発疹、粘膜にも進展すること多く、水疱形成も時に生じる。</li> </ul>	肝障害、無顆粒球症

### 臨床上のポイント

リファンピシンは経口避妊薬の効果を下げる。患者には別の避妊方法を助言する。

リファンピシンの服用により、体から出る全ての液（尿、涙、精液、汗）が赤色になることを、患者に伝えておく。

### 10.5.1 HIV陽性結核患者の抗結核薬への副作用

副作用は、HIV陰性結核患者よりHIV陽性結核患者によく起こる。副作用のリスクは免疫低下が進むほど高くなる。殆どの副作用は服用開始2か月以内に生じる。

#### 皮膚発疹

これは最もよくおこる副作用である。発熱はよく先行し、発疹と併発する。粘膜病変もよく見られる。チオアセタゾンが主な原因である。ストレプトマイシンとリファンピシンが時に原因となる。重症な皮膚反応は致命的であり、剥離性皮膚炎、スチーブンスージョンソン症候群、中毒性表皮壊死症がある。

#### 他の反応

最も頻度が多くて治療の変更が必要になるのは、消化器症状と肝障害である。リファンピシンによるアナフィラキシーショックと血小板減少症がある。

## 10.6 症状に応じた副作用対策

副作用	疑われる原因薬剤	治療
軽微な副作用		結核薬の服用継続
食欲不振、吐き気、腹痛	リファンピシン	就寝時の服用
関節痛	ピラジナマイド	アスピリンか他の非ステロイド系抗炎症薬の投与
足の灼熱感	イソニアジド	ピリドキシン(50-75mg)の毎日投与



尿が赤/オレンジに着色する	リファンピシン	副作用でないことの再確認
<b>重症の副作用</b>		<b>原因薬剤の服用中止</b>
皮膚の掻痒と発疹	チオアセタゾン	抗結核薬の中止（下参照）
難聴（耳垢の確認）	ストレプトマイシン	ストレプトマイシンの中止とエタンブトールへの変更
めまい（眩暈と眼振）	ストレプトマイシン	ストレプトマイシンの中止とエタンブトールへの変更
黄疸（他要因の鑑別）	多くの抗結核薬	黄疸が消失するまで抗結核薬は中止
嘔吐と混乱（薬剤性肝炎の疑い）	多くの抗結核薬	抗結核薬は中止、肝機能検査を迅速に実施する
視力障害	エタンブトール	エタンブトールの中止
ショックと紫斑	リファンピシン	リファンピシンの中止

### 10.7 皮膚の掻痒と発疹の管理

対応はチオアセタゾンの服用の有無に依る。結核/HIVが蔓延する地域では、チオアセタゾンが、皮膚反応を起こす頻度が最も多い原因薬剤である。

#### 臨床上のポイント

HIV陽性者では掻痒性の皮膚反応がよく見られるので、抗結核薬を開始する前に皮膚の所見の有無を検討する。

#### 10.7.1 チオアセタゾンを含んだ治療方式

もし、患者が痒みを訴え、他に明らかな原因（例 疥癬）がないならば、即座に抗結核薬を中止する。掻痒は、重症の皮膚反応の警鐘である。チオアセタゾンの中止は、皮膚反応を防ぐか軽減する。

もし、皮膚反応が重症で以下の所見が伴うなら、輸液する。

- a) 剥離性皮膚炎または中毒性表皮壊死症
- b) 粘膜病変
- c) 低血圧

効果について確証はないが、ステロイドを処方する医師は多い。典型的な処方は、毎日経口プレドニゾロン(60mg)を、改善が得られるまでである。患者の状態により、その後数日間に漸減する。もし初期に経口ができないならば、代わりにハイドロコルチゾン(100-200mg)を静注する。剥離性皮膚炎が生じた患者では、病巣の致命的な感染症を予防するために、抗生剤を投与する。回復したら、チオアセタゾンをエタンブトールに替えて抗結核薬治療を再開する。

#### 臨床上のポイント

チオアセタゾンの副反応が出た後は、チオアセタゾンの再投与はしない。

重症の副作用により、抗結核薬による治療が3-4週間中断される。重症の結核患者では、抗結核薬の中止により死亡する。そのような場合は、反応が改善するまで過去に用いていない抗結核薬を2剤ないしそれ以上投与する。それから、初期治療を再開する（チオアセタゾンはエタンブトールに替える）。

#### 10.7.2 チオアセタゾンを含まない治療方式

もし患者が痒みを訴えたら、他の要因を除外診断する。抗ヒスタミン剤で治療を試み、抗

結核薬は継続して、注意深く経過観察する。一部の例では、掻痒は改善する。一部の例では、発疹が生じる。その場合は、抗結核薬を中止する。発疹が消失するまで待つ。もし反応が重症ならば、上記のような補助的な治療が必要となる。

問題は、原因薬剤が不明の状況における結核治療の再開の方法である。下表は、薬剤の副作用後に抗結核薬を再開する標準的な方法である。

#### 薬剤副作用後における抗結核薬の再投与

薬剤	原因となる可能性	試行投与量		
		第1日	第2日	第3日
イソニアジド	少ない	50mg	300mg	300mg
リファンピシン		75mg	300mg	通常量
ピラジナミド		250mg	1g	通常量
エタンブトール	↓	100mg	500mg	通常量
ストレプトマイシン	多い	125mg	500mg	通常量

もし可能ならば、試行中は、以前に服用していない抗結核薬を2種類投与しておく。薬剤試行の目的は、反応の原因薬剤の特定である。薬剤試行は最も可能性の低い薬剤から開始する（例 イソニアジド）。少ない量から開始する。もし副反応が起きても、通常量よりも弱い反応で済むだろう。3日間で量を漸増する。この方法を繰り返して、一度に一剤ずつ試行していく。ある薬剤の投与により副反応が生じたら、その薬剤が副反応の原因薬剤と特定される。

もし、原因薬剤がピラジナミド、エタンブトールまたはストレプトマイシンならば、その薬剤を除いて結核治療を再開する。もし可能ならば、他の薬剤と取り替える。治療の延長が必要かもしれない。変更した治療の開始時点を治療の開始時点として考える。これは総治療期間は延長させるが、再発のリスクは低下する。

#### 臨床上のポイント

重症の副作用が生じた患者は専門医療機関に紹介する。

#### 10.8 減感作療法

まれに、患者が2つの主要薬剤（イソニアジドとリファンピシン）に過敏反応を起こす。この2剤は短期化学療法の本幹である。もし、HIV陰性結核患者がイソニアジドかリファンピシンに反応（重症ではない）を示したら、減感作することが可能かもしれない。しかし、結核/HIV患者では、重症の副作用が生じる危険性が高いので、非常に注意が必要である。

減感作には以下の方法が用いられる。まず通常量の10分の1の量から始める。その後10分の1ずつ通常量まで毎日増量する。減感作が終了したら、通常の治療方式の一部としてその薬剤を投与する。可能ならば、減感作中は、以前に服用していない抗結核薬を2種類投与しておく。これは、脱感作中に薬剤耐性が生じるリスクを避けるためである。

#### 10.9 肝障害の管理

抗結核薬の多くは肝障害を起こす。イソニアジドとピラジナミドが原因であることが多い。エタンブトールがまれに原因となる。結核治療中に肝障害が生じたら、その原因は抗結核薬かその他である。解明が難しいことも多い。肝障害が薬剤性であると判断する前に、他の要因の可能性を検討する。肝障害は、食欲低下、黄疸、そして肝腫脹がしばしば起こる。

もし、薬剤性肝障害と診断したら、抗結核薬は中止する。黄疸か肝障害の症状が消え肝酵素が正常に戻るまで待つ。もし肝酵素が測定できないならば、黄疸が消えてから2週間待ってから結核治療を再開することを勧める。

不思議だが幸運なことに、多くの事例では肝障害の再発無しに同じ抗結核薬を再開できる。これは、徐々にでも一度に（もし肝障害が中等度ならば）でもできる。もし、肝障害が生命を脅かすほど重症だったら、ストレプトマイシン、イソニアジド、エタンブトールの3剤の標準療法を用いる方が安全であろう。

重症な結核患者は、抗結核薬なしでは死亡するかもしれない。その場合は、肝障害の可能性が最も少ない2剤（ストレプトマイシンとエタンブトール）を用いる。肝障害が消失したら、通常の抗結核治療を再開する。重症の結核に対しては、フルオロキノロン（オフロキサシン）をストレプトマイシンとエタンブトールと併用して、一時的に肝毒性のない治療方式の利用を考慮する。

## 1 1 HIV 感染の治療に於ける抗ウイルス療法

### 1 1. 1 序文

抗ウイルス療法(ART)の急速な発展は、1996年に highly active antiretroviral therapy(HAART)療法の導入に結実した。これが HIV 感染の治療に革命を起こした。HAARTは、少なくとも3種類の抗ウイルス薬の多剤併用療法である。結核治療と同時に、抗ウイルス薬の多剤併用療法により、治療効果と薬剤耐性の予防が得られる。HAARTは HIV 感染の治療に於ける国際標準である。HIVは治癒しないが、HAARTは HIVの増殖をほぼ完全に抑制できる。治療は一生続けなければならない。

ARTは HIV 感染者の有病率と死亡率を劇的に改善した。ARTを効果的に使用するには、いくつかの必要条件がある。それは、一生続く治療に対するアドヒアランス維持の努力と、治療への反応、副作用および薬剤相互作用の経過観察である。

ARTの効果は大きいですが、投与は簡単ではない。薬剤の副作用に耐えられない HIV 感染者も多い。服用薬剤の多さと複雑な治療方式のため、アドヒアランスの維持は難しい。アドヒアランスが悪いと、薬剤耐性ウイルスが出現し、治療が非常に困難になる。治療効果を評価するために、注意深い観察が必要になる。

HAARTは治療の国際標準である。しかし、HIVの被害が最も大きい地域（サハラ以南のアフリカとアジア）において、この治療を受けられる者は非常に限られている。WHOは2002年の時点で、途上国において600万人にARTが必要と推定している。これらの中で、ARTを受けているのは230,000人に過ぎない（そのうち半分はブラジル一国で占めている）。資源が限られた状況下でも、ARTが利用できるようにしようと、国際的な努力が重ねられている。薬の値段（貧しい国における主要な障害の一つ）は急激に低下している。薬剤の特許法の改正により、資源の限られた国が安いジェネリック薬品を輸入できるようにする方向で検討されている。郡レベルにおける適切で安全な薬の投与と供給の試行案が検討されている。WHOの必須薬剤のモデルリストに、8種類の抗ウイルス薬が含まれている。WHOは資源が限られた状況下でも、ARTを普及させる公衆衛生的取り組みのガイドラインを出版した。これらの取り組みが、2005年までに途上国において300万人にARTを行うという目標の達成を促進するだろう。

ARTは途上国でも利用しやすくなるだろう。結核患者を治療する臨床医も、ARTの原則と実践に精通する必要がある。よって、本章は、TB/HIV患者の特別な治療を含むARTの簡単なガイドを提供する。ARTのより総合的なガイドについては、参考文献を参照されたい。

この分野は進歩が早いので、定期的に更新される最新ガイドを入手するには、国内や国際的な専門機関に助言を求める必要がある。WHOのサイトは、最新のガイドの便利な供給源である（<http://www.who.int/HIV>）。

### 1 1 . 2 抗レトロウイルス薬

ARTの薬剤は、大きく分けて2種類ある。

- a)逆転写酵素阻害薬(RTIs)
- b)プロテアーゼ阻害薬(PIs)

RTIsは3種類に分けられる。

- i)nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NsRTIs) 核酸系逆転写酵素阻害薬
- ii)non- nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) 非核酸系逆転写酵素阻害薬
- iii) nucleotide reverse transcriptase inhibitors (NtRTIs) 核酸系逆転写酵素阻害薬  
(訳者注：日本ではi)とiii)を併せて核酸系逆転写酵素阻害薬と分類している)

表に、WHOのEDL(model Lists of Essential Drugs)に2002年4月から採用されたARV薬（略称は括弧内）を示す。

NsRTIs	NNRTIs	PIs
ジドブジン(AZT,ZDV)	ネビラピン(NVP)	サキナビル(SQV)
ジダノシン(ddI)	エファビレンツ(EFV)	リトナビル(RTV)
サニルブジン(d4T)		インジナビル(IDV)
ラミブジン(3TC)		ネルフィナビル(NFV)
アバカビル(ABC)		ロピナビル/リトナビル(LPV/r)

EDLに含まれていない他の薬剤例を以下に示す。

核酸系逆転写酵素阻害薬 NsRTIs	ザルシタビン(ddC)
核酸系逆転写酵素阻害薬 NtRTI	テノホビル(TDF)
非核酸系逆転写酵素阻害薬 NNRTIs	デラビルジン(DLV)
プロテアーゼ阻害薬 PIs	アンプレナビル(APV)

### 1 1 . 3 ARTの原則

ARV薬は、HIVの増殖や機能に重要な酵素作用を阻害することで作用する。薬剤は標準化された組み合わせ（通常3剤併用）で用いなければならない。単剤治療は、薬剤耐性の発生を避けられないので、勧告されない。しかし、母子感染を予防するための特別な場合は、短期間の単剤治療が今だに勧告されている。2種類のヌクレオシド治療も、人口集団レベルではHIV関連死が減らないので、勧告されない。

### 1 1 . 4 公衆衛生的取り組みの原則

WHOは、結核対策と結核治療について標準化した取り組みや方式を勧告している。HIVも同様に、WHOは標準化した治療（標準化したART治療方式を含む）を勧告している。標準化し単純化したARTは、HIV治療プログラムの効果的な実施を促進する。効果的な実施は、個々の患者の利益の最大化と薬剤耐性リスクの最小化を意味する。資源が限られた郡レベルの状況におけるARTの経験は限られているが、各国は現在ARTを拡大しつつある。標準化した第1および第2治療方式から得られた経験が、今後のWHOガイドラインで示されるであろう。

## 臨床上のポイント

効果的で安全な処方を行うためには、ガイドライン（治療方式、処方量、副作用、相互作用）を参照する。WHO が 2003 年に改訂した「Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings」を参照されよ。

結核治療でも ART でも、公衆衛生上の手法に原則として変わりはない。ともに成功には以下の条件が必要となる。すなわち、政府の関与、患者の診断と登録、適切な患者管理のもとで行われる標準化された治療、安定した薬剤供給、登録患者と治療結果の記録報告をもとにした対策のモニタリングと評価である。

### 11.5 ART の開始

ART を開始する最適の時機については、議論がある。先進国の臨床医は、血中の HIV RNA 量と CD4+リンパ球数を用いて判断する。例えば、ウイルス量が多い（例：PCR でおよそ 30000RNA コピー/ml）と、ART 治療開始の適応となる。これらの高価な臨床検査は、HIV 感染のステージ分類と治療効果の観察に用いられる。WHO のガイドラインは、それらの検査が利用できない資源の限られた状況で利用できる。臨床ステージ（章 1, 2, 7 を参照）が ART 治療開始の基準として重要である。

#### 11.5.1 HIV 感染した成人と青年期

ART 開始の勧告

CD4 が検査できる場合	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ステージ 4 ならば、CD4 数に関係なく開始</li> <li>● ステージ 1 – 3 で CD4 数が 200/mm<sup>3</sup> 未満で開始</li> </ul>
CD4 が検査できない場合	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ステージ 3 – 4 ならば、総リンパ球数に関係なく開始</li> <li>● ステージ 2 なら総リンパ球が 1200/mm<sup>3</sup> 未満で開始</li> </ul>

治療開始の禁忌は、重症の腎または肝機能不全と不治の病の合併である。

#### 11.5.2 乳幼児と小児

ART 開始の勧告

CD4 検査	年齢	HIV 診断	治療の勧告
CD4 が検査できる場合	18 ヶ月未満	<p>HIV ウイルス検査陽性<sup>1</sup></p> <p>HIV ウイルス検査はできないが、HIV 抗体陽性または母親が HIV 陽性（注意：生後 18 ヶ月時に確定診断のために要再検）</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● WHO 小児ステージ 3（AIDS）ならば、CD4% に関係なく開始</li> <li>● WHO 小児ステージ 1（無症状）またはステージ 2 で CD4% が 20% 未満</li> <li>● WHO 小児ステージ 3（AIDS）で CD4% が 20% 未満</li> </ul>

	18ヶ月以上	HIV抗体陽性	<ul style="list-style-type: none"> <li>● WHO 小児ステージ3 (AIDS) ならば、CD4% に関係なく開始</li> <li>● WHO 小児ステージ1 (無症状) またはステージ2 で CD4% が 15% 未満</li> </ul>
CD4 が検査できない場合	18ヶ月未満	HIV ウイルス検査陽性	● WHO 小児ステージ3 <sup>2</sup>
		HIV ウイルス検査はできないが、HIV抗体陽性または母親がHIV陽性	● 治療は勧告しない
	18ヶ月以上	HIV抗体陽性	● WHO 小児ステージ3 <sup>2</sup>

1、HIV DNA PCR または HIV RNA または immune complex dissociated p24 antigen assay または HIV 培養

2、ARV の治療開始は、小児ステージ2 で以下の病態でも、CD4 数にかかわらず、検討できる。すなわち、乳児期以降において重症再発するか持続する口腔カンジダ症、体重減少、発熱、または再発する重症の細菌感染症である。

3、CD4% の減少率 (測定できるならば) は、判断材料にする。

4、WHO 小児ステージ2 と3 の疾患の臨床症状の多くは、HIV 感染に特異的ではなく、資源の限られた状況下では HIV 非感染の小児でも見られる。よって、ウイルス検査や CD4 数が測定できない場合は、18ヶ月未満で HIV に曝露した小児では、症状にかかわらず、ART を考慮すべきではない。

### 11.6 ARV 治療薬の処方量に関する勧告

#### 11.6.1 成人および青年に対して

ARV 治療薬の分野の発展は目覚ましい。臨床医は最新のガイド (処方量と治療内容) を必要とする。WHO のウェブサイト ([www.who.int/HIV](http://www.who.int/HIV)) が便利である。

薬剤	処方量 <sup>1</sup>
<b>NsRTI s</b>	
ジドブジン (ZDV)	300mg 毎日 2 回
サニルブジン (d4T)	40mg 毎日 2 回 (60kg 未満 : 30mg 毎日 2 回)
ラミブジン (3TC)	150mg 毎日 2 回
ジダノシン (ddI)	400mg 毎日 1 回 (60kg 未満 : 250mg 毎日 1 回)
アバカビル (ABC)	300mg 毎日 2 回
<b>NtRTI s</b>	
テノホビル (TDF)	300mg 毎日 1 回
<b>NNRTI s</b>	
エファビレンツ (EFV)	600mg 毎日 1 回
ネビラピン (NVP)	200mg 毎日 1 回を 14 日間、次に 200mg 毎日 2 回
<b>PI s</b>	
ネルフィナビル (NFV)	1250mg 毎日 2 回
インジナビル/リトナビル (IDV/r)	800mg/100mg 毎日 2 回 <sup>2、4</sup>
ロピナビル/リトナビル (LPV/r)	400mg/100mg 毎日 2 回

サキナビル/リトナビル(SQV/r)	(533mg/133mg 毎日2回を EFZ または NVP と併用) 1000mg/100mg 毎日2回 <sup>3, 4</sup>
--------------------	---

1. これらの処方量は通常量である。よく用いられる臨床的知見をもとにして選んだ。治療アドヒアランスを強化するために、一日に1回か2回とした。腎機能と肝機能が正常の成人を対象にしている。腎機能や肝機能障害の場合、または他の薬剤との相互作用を考慮した処方量の調整については、各薬物について情報を紹介する。

2. この処方量は、一般的な処方量である。他に、IDV/r の処方量としては、800mg/200mg 毎日2回から 400mg/100mg 毎日2回まで範囲があり、これらも臨床で用いられる。

3. SQV と RTV の合剤では、hard-gel と soft-gel の両方のカプセルが利用できる。

4. NNRTI と併用した場合の処方量の調整は指示されているが、現時点では正式の勧告にはなっていない。EFZ または NVP と併用する場合には、RTV を 200mg 毎日2回に増加する方法が考慮される。相互作用に関するさらなる研究が必要である。

### 11, 6, 2 小児

以下に小児に於ける ARV 薬の勧告された処方量を示す。

薬剤名	剤型	薬剤動態の情報	年齢（体重）と処方量	備考
<b>NsRTIs</b>				
ジドブジン(ZDV)	シロップ 10mg/ml カプセル： 100mg, 250mg 錠剤：300mg	全年齢	4週未満：4mg/kg 毎日2回 4週から13歳： 4mg/kg 毎日2回 最大量： 13歳以上：300mg 毎日2回	シロップは大量だと年長児では飲めない。 ガラスのジャーに入れて保存する光に反応する。 食物と共に与えて良い。 HIV 脳炎では 600mg/m <sup>2</sup> 毎日2回が必要。 D4Tと併用しない。 (競合作用がある)
ラミブジン(3TC)	経口水薬： 10mg/ml 錠剤：150mg	全年齢	30日未満：2mg/kg 毎日2回 30日以降 60kg まで： 180mg/m <sup>2</sup> 毎日2回 最大量： 60kg 以上：150mg 毎日2回	耐えやすい 食物と共に与えて良い。 水薬は室温保存できる(開封後1ヶ月以内)。 錠剤は少量の水や食物に混ぜた直後ならば摂取できる。
ZDV と 3TC の合剤	液体の剤型はない。 錠剤： 300mgZDV+	思春期から成人	最大量： 13歳以上または 60kg 以上：1錠毎日2回	錠剤は割ってはいけない。 錠剤は少量の水や食物に混ぜた直後

	150mg3TC			ならば摂取できる。 30kg未満の小児では錠剤では正確に投与することはできない。
ジダノシン (ddI:dideoxyinosine)	経口懸濁液小児用パウダー / 水 : 10mg/ml。 多くの国では制酸剤と合剤にしている。 咀嚼錠 : 25mg, 50mg, 100mg, 150mg, 200mg 腸溶性製剤 : 125mg, 200mg, 250mg, 400mg	全年齢	3ヶ月未満 : 50mg/m <sup>2</sup> 毎日2回 3ヶ月から13歳 : 90mg/m <sup>2</sup> 毎日2回または240mg/m <sup>2</sup> 毎日1回 最大量 : 13歳以上または60kg以上 : 200mg 毎日2回 または 400mg 毎日1回	懸濁液は冷蔵する。 30日保存可能。よく混ぜる。 空腹時に摂取する。少なくとも食事の30分前か2時間後。 腸溶性製剤は開けて食物に振りかけることができる。
サニルブジン(d4T)	経口水薬 : 1mg/ml カプセル : 15mg, 20mg, 30mg, 40mg	全年齢	30kg未満 : 1mg/kg 毎日2回 30-60kg : 30mg 毎日2回 最大量 : 60kg以上 : 40mg 毎日2回	水薬は大量 水薬は冷蔵する。 30日間保存可能。 よく混ぜる。 ガラス瓶に保存する。 カプセルを開けて少量の食物と混ぜて摂取できる(冷蔵していれば、水薬は24時間は安定している。) AZTと併用しない。 (競合作用あり)
アバカビル(ABC)	経口水薬 : 20mg/ml 錠剤 : 300mg	3ヶ月以上	16歳未満または37.5kg未満 : 8mg/kg 毎日2回 最大量 : 16歳以上または37.5kg以上 : 300mg 毎日2回	シロップは耐えやすい。錠剤を砕いても良い。食物とともに摂取できる。 親に過敏症について説明しておく。 過敏症が生じたら、以後禁忌である。
ZDV+3TC+ABCの合剤	液体の剤型はない。 錠剤 : ZDV300mg+3TC150mg+	思春期から成人	最大量 : 40kg以上 : 1錠 毎日2回	錠剤を割らない。 親に過敏症について説明しておく。 Trizavirは過敏症が生じたら、以後禁



	ABC300mg			忌である。 30kg未満の小児では、trizavirは正確には投与できない。
<b>NNRTI s</b>				
ネビラピン(NVP)	経口水薬： 10mg/ml  錠剤：200mg	全年齢	15-30日齢：5mg/kg 毎日1回2週間、その後 120mg/m <sup>2</sup> 毎日2回2週間、その後  200mg/m <sup>2</sup> 毎日2回 30日以降13歳まで： 120mg/m <sup>2</sup> 毎日1回2週間、その後 120-200mg/m <sup>2</sup> 毎日2回 最大量： 13歳以上：200mg 毎日1回2週間、その後 200mg 毎日2回	RFP服用時は使用を避ける。  室温保存できる。よく混和する。  <b>親には発疹について注意する。</b> 発疹が出たら増量しない。発疹が軽度/中等度ならば維持し、消失後に増量する。もし重症の発疹ならば、中止する。 薬剤相互作用あり。
エファビレンツ(EFV)	シロップ： 30mg/ml (シロップはカプセルより容量が多くなる。処方量表を参照) カプセル： 50mg, 100mg, 200mg	3歳以上	カプセル(液体) 3歳以上： 10-15kg:200mg(270mg=9ml)毎日1回 15-20kg:250mg (300mg~10ml)毎日1回 20-25kg:300mg (360mg=12ml)毎日1回 25-33kg:350mg (450mg=15ml)毎日1回 33-40kg:400mg (510mg=17ml)毎日1回 最大量 40kg以上：600mg 毎日1回	カプセルは開けられるが味は非常にからい。味をごまかすために、甘い物やジャムと混和できる。  食物と共に摂取できる(しかし、高脂肪食の後だと、50%吸収が高まるので避ける。) 中枢神経の副作用を避けるために、特に最初の2週間は就寝時に服用が最適である。 薬剤相互作用あり。
<b>PI s</b>				
ネルフィナビル(NFV)	経口パウダー(液体に溶かす)： 200mg/5ml のスプーン(50mg/1.25ml) 錠剤：250mg (半分にした)	全年齢：しかし、乳児では薬物動態が不定。 1歳以下では	1歳未満：40-50mg/kg 毎日3回または75mg/kg 毎日2回  1歳以上13歳未満： 55-65mg/kg 毎日2回  最大量： 13歳以上：1250mg 毎	パウダーは甘くて、かすかに苦い。砂のようで溶けにくい。水やミルクやプリンに入れても直ぐに元に戻ってしまう。酸性の食品に混ぜない(苦みが増す)

	い砕いたりできる。食物に混ぜたり水に溶かしてもよい。)	処方量が多くなる。	日 2 回	パウダーは使いにくいので、処方量が正しいならば砕いた錠剤の方が良い。両方とも室温保存できる。食事と共に摂取する。薬剤相互作用あり（リトナビルとの合剤より少ない）。
ロピナビル/リトナビル(LPV/r)	経口水薬： 80mg/ml ロピナビル +20mg/ml リトナビル  錠 剤： 133.3mg ロピナビル + 33.3mg リトナビル	6 か月以上	6 か月—13 歳： 225mg/m <sup>2</sup> ロピナビル /57.5mg/m <sup>2</sup> リトナビル 毎日 2 回  または体重により 7-15kg:12mg/kg ロピナビル + 3mg/kg リトナビル 毎日 2 回  15-40kg:10mg/kg ロピナビル + 2—5mg/kg リトナビル 毎日 2 回  最大量 40kg 以上：400mg ロピナビル + 100mg リトナビル（3 錠または 5 ml） 毎日 2 回	水薬と錠剤は冷蔵保存が望ましい。しかし 25 度で 2 ヶ月間なら室温保存できる。水薬は、量は少ないがにがい。カプセルは大きい。食事時に摂取する。薬剤相互作用あり。

体表面積の計算 (m<sup>2</sup>) : 身長 (cm) と体重 (kg) の積を 3600 で割った値の平方根。

### 11.7 ART 治療方式の選択

WHO は、効果的で広域な ART プログラムを支援する上で、標準化した単純な ART の治療方式を勧告している。各国は、国内の広い地域で使用できるように、1 つの第一選択の治療方式、そして少数の二次選択の治療方式を選ぶべきである。このマニュアルが、勧告された第一選択の治療方式のガイドを提供する。WHO のガイドライン(

Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings) に詳細 (二次選択の治療方式を含む) が掲載されている。臨床研究と薬剤耐性に関するサーベイランスの結果は、勧告する第一および第二選択の治療方式の方針に反映させる。

#### 11.7.1 成人

プロテアーゼ阻害薬を含まない勧告される治療方式

2 つの NsRTIs (例 ジドブジン、ラミブジン) + 1 つの NNRTI (ネビラピンまたはエファビレンツ)

または、

3 つの NsRTIs (アバカビルを含む) 例 ジドブジン、ラミブジン、アバカビル

代用できる NsRTI の組み合わせ (順不同)

ジドブジン+ジダノシン  
 サニルブジン+ラミブジンまたはジダノシン

ジドブジンとサニルブジンは、競合作用があるので、併用してはならない。ジダノシンとザルシタピンは神経毒性が加わるので、併用してはならない。

### プロテアーゼ阻害薬を含む勧告される治療方式

2つの NsRTIs+1つの PI (例 ジドブジン、ラミブジン、インデナビル)  
 これらは効果的な治療方式である。しかし、いくつか欠点 (複雑な服薬予定、リファンピシンとの薬剤相互作用、PIの長期服用による毒性の心配) がある。

### HIV 感染した思春期から成人における ARV の第 1 選択治療方式の勧告

治療方式*	妊娠時の対応	主な副作用
ZDV/3TC/EFZ または ZDV/3TC/NVP	妊娠中又は効果的な避妊法の実施が保証できない女性については、EFV を NVP に替える。	ZDV による貧血、EFZ による中枢神経症状と催奇形性の可能性。NVP による肝障害と重症発疹
ZDV/3TC/ABC	ABC の安全性については、情報が限られている。	ZDV による貧血、ABC による過敏症
ZDV/3TC/PI** または ZDV/3TC/NFV	LPV の安全性については、情報が限られている。 NFV: 安全であるとする情報が最も多い。	ZDV による貧血、NFV による下痢、IDV による腎結石症。PI による代謝性副作用。

\* ZDV/3TC は、第 1 選択治療方式における NsRTI の併用であり、合剤の効果、毒性、臨床経験、利便性を基にしている。他に代用できる NsRTI の併用としては、国にもよるが d4T/3TC、d4T/ddI、ZDV/ddI がある。ZDV/d4T の併用は競合作用があるので禁忌である。  
 \*\* PI には IDV、LPV、SQV を含む。

### 11.7.2 小児

小児の ART については、研究が少ない。それらによれば、多くの異なる治療方式が、代用指標において同じような改善を認めている。多くの成人に用いている治療薬は、小児でも、剤型や体表面積と体重による処方量の調整をすれば、利用可能である。小児への第 1 選択治療方式としては、ZDV/3TC に加えて、非核酸系の 1 剤 (NVP または EFZ) か ABC のどちらかである。3 歳未満の小児については、EFZ は至適量に関する情報がないので、避けるべきである。3 歳以上では、RFP を含む結核治療の終了前ならば、EFZ は ART 開始時の NNRTI の選択薬となる。

### 小児における ARV の第 1 選択治療方式の勧告<sup>1</sup>

治療方式	備考
ZDV/3TC <sup>2</sup> +ABC	結核治療中ならば好ましい
ZDV/3TC <sup>2</sup> +NNRTI	NNRTI の選択は <ul style="list-style-type: none"> <li>● 3 歳未満か 10kg 未満 : NVP</li> <li>● 3 歳以上か 10kg 以上 : NVP または EFV</li> </ul>

1 各国の事情等で治療方式を選択すべきである。  
 2 最も臨床経験が多い方式は ZDV/3TC であり、NsRTI 併用の第 1 選択になっている。他に代用できる NsRTI の併用としては、国にもよるが ZDV/ddI、d4T/3TC、d4T/ddI、ddI/3TC がある。ZDV/d4T の併用は競合作用があるので禁忌である。

### 11.8 ART の効果の評価

効果の評価は、以下の指標を用いる。

臨床的な改善

- 体重増加
- HIV 関連疾患（感染症と悪性腫瘍）の頻度と重症度の改善

総リンパ球の増加

HIV の生物学的な指標（可能であれば）の改善としては

- CD4+T リンパ球数
- 血漿中の HIV RNA レベル

### 11.9 副作用

全ての ARV 薬は、種類に特定の副作用がある。

- NsRTIs：肝臓の脂肪化、乳酸アシドーシス、長期使用によるリポジストロフィー
- PIs：リポジストロフィー、血中のコレステロールと中性脂肪の上昇、血糖値上昇、ヘモフィリア症患者の出血傾向
- NNRTIs：皮膚発疹、肝酵素異常・肝障害

乳酸アシドーシスは、細胞内ミトコンドリアに対する NsRTIs の毒性による。もし気づかないと、致命傷になりうる。もし患者が倦怠感、吐き気、嘔吐、腹痛を訴えたら、乳酸アシドーシスを疑うべきである。

リポジストロフィー症候群は、特徴的な外見を呈する。顔や四肢や臀部の脂肪は落ちる。脂肪は、腹部、胸部、頸部の背部に集積（いわゆるバッファローハンプ）する。頻度が多い合併症は、血中のコレステロール、中性脂肪および糖の上昇である。

他の特徴的な副作用は以下のとおり。

#### NsRTIs

ジドブジン：吐き気、頭痛、倦怠感、筋肉痛、筋炎、貧血、顆粒球減少症

ジダノシン：吐き気、下痢、神経炎、膝炎

ザルシタビン：神経炎、膝炎、口腔潰瘍

サニルブジン：神経炎、膝炎

ラミブジン：吐き気、頭痛、倦怠感、筋痛、貧血、顆粒球減少症

アバカビル：吐き気、倦怠感、不眠症、過敏症

#### NNRTIs

ネビラピン：発疹、肝炎

エファビレンツ：精神神経障害

デラビルジン：頭痛

#### PIs

サキナビル：吐き気、下痢

リトナビル：吐き気、下痢、筋力低下、皮膚過敏症、異味症、口囲の痺れ感

インジナビル：吐き気、腹痛、頭痛、腎結石

ネルフィナビル：下痢、吐き気、皮膚発疹

アムプレナビル：吐き気、嘔吐、下痢、異味症、気分障害、口囲の痺れ感

ロピナビル/リトナビル：腹痛、下痢、倦怠感、頭痛、吐き気、嘔吐、膝炎

ART の安全と耐用の評価は、臨床的な経過と臨床検査の結果による。臨床検査項目には、末梢血球数、肝酵素、血中アミラーゼ（膵炎）、血糖、中性脂肪、CPK（筋炎）を含む。ART によっては、個々に違った検査項目が必要となる。

### 11.10 ART 治療薬と日和見感染症の予防および治療薬の相互作用

ARV 薬と他の薬剤には多くの相互作用がある。よくある相互作用の 2 例は、1) ジドブジンとコトリモキサゾール、2) PIs とケトコナゾールまたはフルコナゾール。

- トリメトプリム-サルファメトキサゾールはジドブジンと併用すると、血液毒性が加わる。
- 抗真菌剤（ケトコナゾールとフルコナゾール）は PIs の代謝を阻害する。その結果 PIs の血中濃度が上昇し、毒性が生じるリスクが高まる。

### 11.11 ART 薬と結核治療

#### 11.11.1 薬剤相互作用

リファンピシンは、PIs と NNRTIs を代謝する肝酵素のチトクローム P450 を活性化する。これにより血中の PIs と NNRTIs の濃度を低下させる。PIs と NNRTIs はこの酵素系を促進したり阻害したりするので、リファンピシンの血中濃度を変化させる。薬剤相互作用により、ARV 薬や結核治療の効果が低下したり、薬剤の毒性が増加したりする。

イソニアジドは末梢性神経炎を起こしうる。NsRTIs（ジダノシン、ザルシタビン、サニルブジン）も末梢性神経炎を起こす。イソニアジドの追加投与により、毒性が増加する可能性がある。イソニアジドは、理論上はアバカビルとの相互作用がある。

#### 11.11.2 結核と HIV の合わせた治療

HIV 陽性の結核患者では、結核治療（特に塗抹陽性肺結核では感染予防のために）が優先される。しかし、もし注意深く管理するならば、HIV 陽性結核に対して ART 薬と抗結核薬を同時に開始することもできる。いつ ART を開始するかを判断するには、注意深い評価が必要である。例えば、結核治療中の死亡リスクが高い（例 播種性結核で CD4 数も 200mm<sup>3</sup> 未満）ならば、結核治療と同時に ART を始める必要がある。一方、塗抹陽性肺結核が HIV 感染の最初の臨床像で、死亡リスクが低い場合には、結核の初期治療が終わるまでは、ART はしない方が安全である。その方が、免疫再構築症候群の発生リスクと、リファンピシンと PI の相互作用のリスクを下げる。

#### 11.11.3 免疫再構築症候群

HIV 陽性結核患者が、結核治療を開始した後に、一時的な結核の悪化（症状、所見、画像）が見られることが時にある。この HIV 感染した結核患者に見られる逆説的な反応は、免疫の再構築によると考えられる。これは、ART 剤と抗結核薬の併用の結果として起こる。症状や所見としては、高熱、リンパ節炎、中枢神経系の病変の拡大と胸部 X 線写真の所見の悪化がある。総合的な評価には、同症候群と診断する前に、結核治療の失敗を含めて、除外診断が必要がある。重症の逆説的反応には、プレドニゾン（1-2mg/kg を 1-2 週、その後漸減）が有効とされるが、証拠はない。

#### 11.11.4 結核患者への ART における他の選択肢

結核患者に対する ART の他の選択肢は以下のとおり。

- 結核治療終了まで ART を行わない。
- 結核治療の初期終了までは ART は行わず、維持期はエタンブトールとイソニアジドを用いる。
- リファンピシンを含む結核治療方式とエファビレンツと 2 種類の NsRTI で治療する。

## **1 2 結核/HIV 患者における HIV 関連疾患の治療と予防**

### **1 2. 1 序文**

結核/HIV 患者の ART 剤服薬の有無にかかわらず、他の HIV 関連疾患に罹患することがある。本章では、郡病院レベルにおけるそれらの疾患管理に関して概説する。太字で示した治療薬は、殆どの郡病院で利用可能である。本章の最後に HIV 関連疾患の予防についてガイドを示す。WHO が出している **Guideline for the clinical management of HIV infection for adults and for children and Management of sexually transmitted infections** に、全ての内容が記されている。臨床医は常に処方量を確認すべきである。

### **1 2, 2 HIV 関連疾患の臨床範囲**

通常、病原体の病原性には高低がある。病原性が高いものは、免疫状態が正常の健常者でも発病する可能性がある。病原性が低いものは、通常免疫が低下した者で発病する。発症させる病原体と臨床像は、HIV 感染の進行度と免疫低下の程度に依存する。病原性の高いもの（例 肺炎球菌、非チフス性サルモネラ、結核菌）は HIV 感染のどのステージでも発病しうる。病原性の低いもの（例 カンジダ、クリプトコッカス、トキソプラズマ、サイトメガロウイルス、ニューモシスチスカリニ、非結核性抗酸菌）は、より進んだステージで発病する。播種性の感染症は、HIV 感染が進行し免疫低下が重症になると、生じやすくなる。WHO の HIV 感染症の臨床分類も、このような特徴を反映している。低い病原性のもによる発症や播種性感染症は、成人や思春期のステージ 4 であり小児のステージ 3 である。高い病原性のもによる感染症は、低い病原性のもによる感染症よりも、診断と治療がしやすい傾向がある。

HIV 陽性者の疾病状況は、地域により異なる。サハラ以南のアフリカにおける主な疾病は、高い病原性のも（細菌と抗酸菌）が多く（例 肺炎球菌、非チフス性サルモネラ、結核菌）、これらは蔓延しており、貧困と関連し、密集していて不衛生な環境で激しく感染する。結核は、HIV 感染の第 1 死因であり、世界の AIDS 関連死の 3 分の 1 を占める。HIV 感染とマラリア症の頻度との関連も、最近確認されつつある。この地域では、いくつかの病原性が低い日和見感染症の病原体（特にクリプトコッカスとトキソプラズマ）が重要であり、先進国で多いもの（ニューモシスチスカリニや非結核性抗酸菌）は比較的まれである。他の地域における HIV 感染者の臨床像は完全には解明されていないが、途上国では総じて同様の状況が見られる傾向がある。

HIV 陽性者の約 90% が、アフリカと東南アジアの途上国に住んでいる。よって、世界規模で見て、HIV 感染者の疾病は、限られた数の病原体で生じている。すなわち、結核菌、肺炎球菌、非チフス性サルモネラである。これらの感染症の診断は、通常の保健センターまたは郡病院レベルで可能である。これらは、安価で効果的な抗生剤により治療できる。例えば、結核治療は、ある地域ではたった 10 ドルかそれ以下である（サハラ以南のアフリカではそれより高い）。高い病原性のもによる HIV 関連疾患の診断と治療は、実施可能である。一般的な保健医療従事者がそれらの疾患を診療する能力を、強化する必要がある。これは、それらの病原体が HIV 関連疾患の罹患や死亡に及ぼしている影響を、劇的に減少させる可能性を持つ。WHO は頻度の多い HIV 関連疾患の治療薬リストを開発した。世界の大部分の地域では、HIV 関連感染症（単純ヘルペス、サイトメガロウイルス、非結核性抗酸菌）や悪性腫瘍（カポジ肉腫や非ホジキンリンパ腫）の治療はより高価であり、広く普及はしていない。

### **1 2. 3 性行為感染症**

安全ではない性交渉をする者は、各種の性行為感染症（Sexually Transmitted Infections:STIs）のリスクをもつ。一つの性行為感染症を持つ患者は、他の性行為感染

症を持つリスクも高くなる。HIVは通常性行為で感染する。HIV以外のSTIsは、TB/HIV患者によく見られる。本章では、性行為感染症の薬物治療について概説する。性行為感染症の治療を行う時は、患者教育、カウンセリング、コンドームの配布とパートナーへの対応も考慮すべきである。

### 12.3.1 症候群別治療

STIsの確定診断は、できないことも多い。WHOは症状と所見の組み合わせ（症候群）から、症候群別の治療方法を開発した。各症候群に対する勧告された治療により、その症候群を示す感染症の大半を治療できる。下表に、臨床検査ができない場合に、よく見られるSTIに関連する症候群に対する治療方針の勧告を示す。

症候群	治療計画
男性：尿道分泌物	淋病とクラミジアの治療
女性： 頸管炎 膣分泌物：	合併症のない淋病とクラミジアの治療 膣炎の治療（カンジダ、トリコモナス、細菌性） 頸管炎の治療（淋病とクラミジアの多い地域）
男性と女性： 性器の潰瘍 鼠頸部の横痃： 潰瘍あり： 潰瘍なし：	梅毒とカンクロイド（HSV-2が多い地域ではヘルペスも） 梅毒とカンクロイドの治療 鼠けいリンパ肉芽腫の治療

### 12.3.2 よく見られる性行為感染症の治療

下表によく見られる性行為感染症の治療方式を示す。

妊婦には、シプロフロキサシンとテトラサイクリンは使用しない。小児ではテトラサイクリンは使わない。

感染症	治療方式
淋病（合併症なし）	シプロフロキサシン 500mg 経口単回投与、またはセフトリアキソン 250mg 筋注単回投与、またはセフィキシム 400mg 経口単回投与、またはスペクチノマイシン 2g 筋注単回投与、またはトリメトプリム 80mg/サルファメトキサゾール 400mg(MP-SMX)10錠経口単回投与、ゲンタマイシン 240mg 筋注単回投与
クラミジア	ドキシサイクリン 100mg 経口毎日2回7日間、またはテトラサイクリン 500mg 経口毎日4回7日間、またはエリスロマイシン 500mg 経口毎日4回7日間
初期梅毒（下疳）	ベンザチンペニシリンG 240万単位筋注単回投与（半量ずつ2カ所に分けて投与する）、またはプロカインペニシリンG 120万単位筋注10日間連続、または（ペニシリンアレルギーの場合）テトラサイクリン 500mg 経口毎日4回15日間、またはドキシサイクリン 100mg 経口毎日2回15日間、またはエリスロマイシン 500mg 経口毎日4回15日間
カンクロイド	エリスロマイシン 500mg 経口毎日3回7日間、またはシプロフロキサシン 500mg 経口毎日2回3日間、またはセフトリアキソン 250mg 筋注単回投与、またはアジスロマイシン 1g 経口単回投与、またはTMP-SMX2錠毎日2回経口7日間
鼠けいリンパ肉芽腫	ドキシサイクリン 100mg 経口毎日2回14日間、またはテトラサイクリン 500mg 経口毎日4回14日間、エリスロマイシン 500mg 経口毎日1回14日間、またはサルファダイアジン 1g 経

	口毎日4回14日間
カンジダ症	ナイスタチン 10万単位経膣投与毎日1回14日間、またはミコナゾールまたはクロトリマゾール 200mg 膣内錠毎日1回3日間、またはクロトリマゾール 500mg 膣内錠
トリコモナス膣炎	メトロニダゾール 2g 経口単回投与、またはメトロニダゾール 400-500mg 経口毎日2回7日間
細菌性膣炎	メトロニダゾール 2g 経口単回投与、またはメトロニダゾール 400-500mg 経口毎日2回7日間

## 12.4 皮膚と口腔の疾病

HIV関連の皮膚と口腔の疾病の診断は、特徴的な臨床像を基にする。下表に診断と治療方法を示す。

### 皮膚の疾病

#### ● ウイルス感染症

感染症	局所治療	内服治療	
		成人	小児
単純ヘルペス（口腔と生殖器）	局所管理（清潔にし、細菌二次感染を防ぐ）	アシクロビル経口毎日	5回治癒まで
		200mg	2歳未満 100mg 2歳以降 200mg
帯状疱疹	局所管理（清潔にし、細菌二次感染を防ぐ）	鎮痛剤	
		アシクロビル	
		800mg 経口毎日5回 少なくとも7日間	20mg/kg（最大800mg）毎日4回5日間
肛門・生殖器の疣贅（ヒトパピローマウイルス）	20%ポドフィリン週に1-2回治癒まで トリクロアセチル酸凍結療法		
伝染性軟属腫	放置または針や鋭利な楊枝で破り、フェノールを塗布する。 トリクロアセチル酸凍結療法		

#### ● 真菌感染症

感染症	局所治療	内服治療	
		成人	小児
白癬（足、体部、股部）	Witfieldの軟膏またはcastellani溶液 局所用抗真菌剤 1%クロトリマゾール 2%ミコナゾール	治療に難渋する場合グリセオフルビン	
		500mg 経口毎日2回	10mg/kg 経口（毎日分割または1回）
カンジタ症	1%水溶性ゲンチアンバイオレットまたはナイスタチン軟膏		



	毎日2回治癒まで 局所用抗真菌剤		
皮膚クリプトコカス /ヒストプラズマ症		抗真菌剤全身投与	

● 細菌感染症

感染症	局所治療	内服治療	
		成人	小児
伝染性膿痂疹、せつ腫症		ペニシリン V 経口 毎日 4 回 1-2 週間	
		500mg	1 歳まで 62.5mg 1-5 歳 125mg 6-12 歳 250mg
		またはフルクロキサシリン経口 毎日 4 回 1-2 週間	
		500mg	2 歳以下：成人の 4 分の 1、 2-10 歳：成人の半量
		またはエリスロマイシン経口 毎日 4 回 1-2 週間	
		500mg	2 歳未満 125mg 2-8 歳 250mg 8 歳以上 250-500mg
子宮留膿症	外科的ドレナージ	抗生剤の追加（伝染性膿痂疹に同じ）	
細菌性血管腫 <i>Bartonella henselae</i> による。（病変はカボジ肉腫に似るので生検による確定診断が必要になる）		またはエリスロマイシン経口 毎日 4 回 8 週間	
		500mg	2 歳未満 125mg 2-8 歳 250mg 8 歳以上 250-500mg
		ドキシサイクリン経口 毎日 2 回 8 週間	
		100mg（妊婦や授乳中は禁忌）	12 歳以下の小児には禁忌

● その他

疾病	局所治療	内服治療	
		成人	小児
皮膚掻痒症（病変なし）	カラミンローション 抗ヒスタミン剤		
丘疹性毛囊炎（掻痒性丘疹皮膚炎、好酸球性毛囊炎）	カラミンローション 局所用抗真菌剤（1% ハイドロコルチゾン）、強力な局所用コ ルチコステロイド剤	抗ヒスタミン剤	
		メトロニダゾール 毎日 2 回 7-14 日間 250mg	7.5mg/kg 8 時間毎
脂漏性皮膚炎	抗真菌シャンプーま	もし重症ならば、ケトコナゾール経口	

	たはステロイド入り 局所用抗真菌剤また は局所用 1%ハイド ロコルチゾン 強力な局所用コルチ コステロイド剤	200mg 毎日 2 回	3mg/kg 毎日
魚鱗癬（乾燥した鱗 状の皮膚）	皮膚軟化薬（例 水 溶性クリーム）		
乾癬	通常の乾癬治療薬 （例 コールタール 入りサリチル酸塗布 役毎日 2 回）		
疥癬	安息香酸ベンジル 25%、リンデンロー ション	イベルメクチン 200 $\mu$ g/kg 1 回投与、軟膏薬 と併用	
カポジ肉腫	局所管理 放射線治療	化学療法	

● 口腔の疾病

疾病	局所治療	内服治療	
		成人	小児
口腔カンジタ症	抗真菌剤アンフォテ リシン口中錠、ナイ スタチントローチ 剤、ドロップ 100000 単位毎日 3 回、ナイ スタチントローチ 1 剤 4 時間毎、または ナイスタチン錠剤 500000 単位毎日 4 回。もし、ナイスタ チンが利用できない ならば、ゲンチアナ バイオレット 0.25-0.5%を使う。以 上全て 7-14 日間治 療する。予防内服し ないと再発多し。	耐性例ではケトコナゾール 14 日間	
		200mg 毎日 2 回	3mg/kg 毎日
		耐性例の代用療法（1 歳以下は除く）フルコ ナゾール 14 日間	
		100mg 毎日	2mg/kg 毎日
有毛性白板症	治療しない		
口角口唇炎	抗真菌剤（例 1%クロトリマゾール）		
歯肉炎/歯肉膿瘍		メトロニダゾール経口 7 日間	
		400mg 毎日 3 回	7.5mg/kg 8 時間毎
		そして/またはペニシリン V を 7 日間	
		500mg 毎日 4 回	1 歳まで 62.5mg 1-5 歳 125mg 6-12 歳 250mg

アフタ性口内炎	ステロイドとテトラサイクリンによる口腔洗浄、コルチコステロイド	口腔用プレドニゾロン 口腔用アシクロビル (難治例には、口腔用サリドマイド 200mg 毎日)
---------	---------------------------------	---

## 12.5 呼吸器疾患

### 12.5.1 成人の呼吸器疾患

結核/HIV患者の一部は、結核治療を行っても、改善しないか悪化する。すなわち、症状が持続したり、新しい呼吸器症状（咳、呼吸困難、胸痛）が出現する。最初に、服薬状況を確認する。次に以下の可能性を検討する。

元の診断名	可能性
喀痰塗抹陰性肺結核	誤診（例 他の病原体、心不全、COPD）
喀痰塗抹陽性肺結核	結核治療のアドヒアランスが低い。薬剤耐性結核、他の病原体の合併感染症

以下のフローチャートに、抗結核治療中に改善しないか悪化する HIV 陽性肺結核患者の管理方法を示す。

**対象：**抗結核治療中に改善しないか悪化する HIV 陽性肺結核患者

↓

**最初の対応：**喀痰採取（3-5%高張食塩水による喀痰誘発が有効である）と胸部 X 線写真を撮る。

↓

**喀痰検査結果により：**

- 1) 抗酸菌塗抹陽性の場合：治療開始5ヶ月後ならば治療失敗であり、再治療の治療を処方する。
- 2) 培養検査を行い、薬剤耐性結核ならば、専門機関に紹介する。
- 3) グラム陽性で他の細菌が培養陽性ならば、細菌性肺炎であり抗生剤（下記）を処方する。

↓

**胸部 X 線写真により：**

- 1) 瀰漫性間質性陰影（抗酸菌塗抹陰性）ならば、ニューモシスチスカリニ肺炎である。
- 2) 新しい空洞（抗酸菌塗抹陰性）ならば、ノカルジア症を疑う。

共に治療は、**TMP-SMX 4錠**を毎日4回3週間それから**2錠**を予防内服する。

下表は、塗抹陽性肺結核によく合併する細菌性肺炎の病原体と治療内容である。

病原体	治療
肺炎球菌	ペニシリンまたは <b>TMP-SMX</b>
ヘモフィリスインフルエンザ菌	アモキシシリンまたは <b>TMP-SMX</b>
黄色ブドウ球菌	フルクロキサシリンまたはクロラムフェニコール
グラム陰性菌	クロラムフェニコール（そして必要ならばゲンタマイシン）

### 12.5.2 小児の呼吸器疾患

結核を合併した HIV 陽性の小児も、他の呼吸器疾患が生じやすく、結核治療にかかわらず死亡しやすい。結核治療に反応しにくい重要な理由は、小児は肺結核が生じにくい点である。小児の肺結核の診断が難しいので、他の HIV 関連呼吸器疾患と混同する可能性がある

(第4章参照)。肺結核の治療を受ける小児の多くは、塗抹陰性である。結核治療に反応しない場合は、LIPや心疾患などの他疾患を考慮すべきである。全例について、治療に反応しない要因として、低い服薬アドヒアランスが影響しているか否かを検討する。

合併感染は、HIV感染小児の特別な病像である。結核の小児が、合併症として細菌性肺炎を発症することは多い。主な病原体は、上述した。治療は、Integrated Management of Childhood Illness(IMCI)ガイドラインに従う。もし重症な肺炎ならば、入院させクロラムフェニコール(25mg/kg)筋注または静注を毎日3回(必要ならば酸素療法)を行う。もし48時間以内に反応がなければ、ゲンタマイシン7.5mg/kg筋注毎日1回とクロキサシリン50mg/kg筋注または静注6時間毎に治療を変更する。

HIV感染した小児で結核合併と推定される者では、リンパ球性間質性肺炎を、鑑別すべき疾患または合併症として持つかもしれない。LIPは、急性細菌性肺炎と合併することも多い。LIPの臨床像は、全身性対称性のリンパ節腫脹、圧痛のない耳下腺腫脹、太鼓ばち指である。典型的な胸部X線画像は、両側性網粒状の間質性パターンとリンパ節腫脹である。LIPの小児が、持続的に呼吸困難を示すならば、プレドニゾロン(1-2mg/kg)毎日を2-4週間投与し、次いで2週間以上かけて漸減する。

## 12、6 消化器系の疾患

### 12、6、1 嚥下困難

様々なHIV関連疾患が、食道の炎症を起こす。それらは、嚥下時に痛みが生じる。食道のカンジタ症は、嚥下困難を起こすHIV関連疾患のうち最も多い。他の疾患の診断には、内視鏡、生検、そして適切な検査施設が必要である。

嚥下困難を示すHIV陽性患者を精査する施設がない場合には、経口抗真菌剤を用いて経験的な治療を行う。利用可能ならば、バリウム造影により、微細粘膜潰瘍による特徴的な画像が得られる。上部消化管内視鏡では白斑が見られ、生検により確定診断ができる。

下表に、嚥下困難の原因とその治療を示す。

嚥下困難の原因	治療	
	成人	小児
カンジダによる食道炎	ナイスタチン毎日4回1-14日間	
	50万単位(またはナイスタチンペッサリー10万単位4時間毎)	10万単位
	ケトコナゾール7-14日間	
	200mg毎日2回	3mg/kg毎日
	またはフルコナゾール7-14日間	
	100mg毎日	1歳以下不適 1-2mg/kg毎日
	予防内服は、ナイスタチン口内錠またはフルコナゾールを1生(生涯継続)	
単純ヘルペス	アシクロビル	
	800mg毎日5回7-10日間	20mg/kg(最大800mg)毎日4回5日間
サイトメガロウイルス	高価なため治療(ガンシクロビルかフォスカネットの静注)はできないことが多い。	
原因不明の潰瘍	プレドニゾロンを2週間その後漸減する。	
	40mg毎日	

## 12, 6, 2 成人の下痢症

### 序文

急性下痢、再発する下痢、慢性下痢はよく見られ、HIV陽性患者の60%は、経過中に経験する。よく合併する症状は、吐き気、嘔吐、腹痛、腹部膨満、体重減少と脱水である。

### 補液

下痢症の患者では、必ず脱水の有無を評価する。よく見られる軽度から中等度の脱水では、経口輸液療法を行う。頻度は少ないが、重度の脱水では、経静脈輸液が必要である。

### 検査

検査可能ならば、便を鏡検と培養検査に送る。適切な染色方法により、一部の病原体（クリプトスポリジウム、ヒトイソスポラ、マイクロスポリジア）は鏡検により診断できる。便培養により、サルモネラ、赤痢、クロストリジウム）の診断が可能となる。

### 治療

多くの事例で、原因は特定できない。よって、これらの事例に於ける治療は経験的治療になる。一部の患者（おそらくヒトイソスポラによる）では、TMP-SMXが有効である。他の患者（おそらくマイクロスポリジアによる）では、メトロニダゾールかアルベンダゾールが有効である。

下痢の原因が特定できることもある。衛生状態が悪い状況下では、治療可能な病原体による下痢が多い。下表に、特定の原因と治療を示す。

診断	治療
<b>細菌感染症</b>	
サルモネラ	トリメトプリム 80mg/サルファメトキサゾール 400mg(TMP-SMX) 2錠 毎日2回 7日間または、クロラムフェニコール 500mg 毎日4回 7日間 シプロフロキサシン 500mg 毎日2回 7日間
赤痢	トリメトプリム 80mg/サルファメトキサゾール 400mg(TMP-SMX) 2錠 毎日2回 7日間またはナリジクス酸 1g 毎日4回 7日間 シプロフロキサシン 500mg 毎日2回 3-7日間
キャンピロバクター ( <i>Campylobacter jejuni</i> )	エリスロマイシン 500mg 毎日4回 7日間 シプロフロキサシン 500mg 毎日2回 3-7日間
クロストリジウム ( <i>Clostridium difficile</i> )	メトロニダゾール 400mg 毎日3回 7-14日間 バンコマイシン 250mg 毎日2回 7-14日間
<b>原虫感染症</b>	
クリプトスポリジウム	対症療法のみ パラモマイシン（効果は下限に近い）
ヒトイソスポラ ( <i>Isospora belli</i> )	トリメトプリム 80mg/サルファメトキサゾール 400mg(TMP-SMX) 2錠 毎日2回 7-14日間
マイクロスポリジア ( <i>Enterocytozoon bienersi</i> または <i>Septata intestinalis</i> )	メトロニダゾール 400mg 毎日3回 7日間 アルベンダゾール 800mg 毎日2回 4週間
ジアルジア ( <i>Giardia lamblia</i> )	メトロニダゾール 2グラム 3日間 チニダゾール 2グラム 1回投与
赤痢アメーバ ( <i>Entamoeba histolytica</i> )	メトロニダゾール 800mg 毎日3回 7日間 次いで diloxanide furoate 毎日3回 10日間

	またはテトラサイクリン 500mg 毎日 4 回 10 日間
サイクロスポラ ( <i>Cyclospora cayetanensis</i> )	トリメトプリム 80mg/サルファメトキサゾール 400mg(TMP-SMX) 2 錠 毎日 2 回 3-7 日間

## 持続する下痢症

もし下痢が続き、原因が不明で、TMP-SMX、メトロニダゾール、アルベンダゾールに反応しない場合、対症療法を行う。対症療法としての止痢剤には、コデインとロペラミドが含まれるが、小児では使用すべきではない。

### 1 2, 6, 3 小児の下痢症

#### 急性下痢

HIV 陽性小児の急性水様下痢の治療は、HIV 陰性小児の脱水予防や輸液療法における注意点と似ている。重症の低栄養状態の患者では、脱水の評価はより難しく、輸液も注意深く行うべきである。

食物の摂取を禁止すべきではないが、栄養価の高いものを頻回に分けて少量ずつ摂るように助言する。母乳保育中ならば、継続すべきである。食物の摂取を禁止すると、継続的な下痢症になる可能性が高まる。

#### 赤痢

小児が赤痢（すなわち急性血性下痢で通常発熱と腹痛を伴う）の場合、抗生剤で 5 日間治療を行う。抗生剤の選択は、その地域の赤痢菌の薬剤感受性パターンによる。選択肢は、TMP4mg/kg/SMX20mg 毎日 2 回、ナリジクス酸 15mg/kg 毎日 4 回、またはシプロフロキサシン 10-15mg/kg 毎日 2 回を 5 日間である。

#### 持続性の下痢

これは 2 週間以上続くものを言う。時に、腸管寄生虫（ジアルジア、赤痢アメーバ）による場合がある。その場合には、経口メトロニダゾール 10mg/kg 毎日 3 回 5 日間を行う。治療上最も重要な点（かつ最も見逃される）は、栄養状態上のリハビリである。亜鉛、ビタミン A、葉酸などの栄養素は重要であり与えねばならない。栄養は、通常より頻繁に与え、適切な熱量と蛋白を含むべきである。ミルクまたは卵を原料とした料理が有用である。ヨーグルトも効果的である。

### 1 2, 7 成人の神経学的疾病

結核/HIV 患者では、様々な神経学的疾病が生じる。よく見られる病像は以下のとおりである。

- 1) 急性の錯乱状態
- 2) 慢性的な挙動の変化
- 3) 持続する頭痛
- 4) 歩行困難
- 5) 視力低下
- 6) 足の灼熱感

神経学的疾患は、診断が難しいと考えられていることが多い。実際には、**時間と注意を傾ければ**、他の疾患より難しいということはない。詳細な病歴を聴取し、適切な神経学的所見を取るのに、時間と注意を傾ければならない。通常は（全員ではないが）家族や友人から病歴に関する情報を集める必要がある。郡レベルでできる血液や髄液の検査が助けとなることが多い。

### 12, 7, 1 急性の錯乱状態

結核/HIV 患者が急に錯乱状態に陥った場合の鑑別診断を以下に示す。

- a) 急性の合併感染（例 敗血症、髄膜炎、マラリア）
  - b) 低酸素血症（例 自然気胸、肺炎、心不全、貧血）
  - c) 代謝障害（例 下痢に続発した病態、副腎機能低下症）
  - d) 薬剤の副作用（例 急性の錯乱状態が、薬剤性の劇症肝不全の初期症状の場合がある）
- 可能であればプロトロンビン時間は有効な検査である。

マラリア診断のために血液塗抹は必ず行う。もし患者が髄膜炎を示し、腰椎穿刺が安全ならば、腰椎穿刺すべきである。他の検査は、検査室の設備や診断にかかわる臨床的徴候による。

### 12, 7, 2 慢性的な挙動の変化

慢性的な挙動の変化（1ヶ月以上持続するもの）は、通常 AIDS 鬱病または進行性多発性白質脳症による。これらは、ART 療法が利用できないならば、治療できない。診断は臨床的にできるが、他の治療可能な疾患の除外が必要である。血液を採取して、梅毒血清検査とトリパノゾーマ症の鏡検（蔓延地区の場合）を行う。腰椎穿刺が可能ならば、慢性髄膜炎（例 クリプトコッカス、結核）の除外のために髄液検査を行う。

### 12, 7, 3 持続する頭痛

以下の表に、結核/HIV 患者が頭痛を訴えた場合の管理方法を示す。次の様な徴候は、頭痛を伴う。：意識レベルの低下、精神錯乱、けいれん

#### 結核/HIV 患者が持続する頭痛を訴えた場合の管理方法

対象：持続する頭痛

↓

初期対応：

- 1) 除外診断：副鼻腔炎、歯膿瘍
- 2) 血液検査：マラリア寄生虫、梅毒血清検査、トリパノゾーマ検査（蔓延地区）

↓

臨床診断：1) 占拠性病変、または2) 髄膜炎

- 1) 占拠性病変の存在確認（例 乳頭浮腫、巣状神経障害）

↓

占拠性病変の臨床診断（治療可能な疾病は、細菌、トキソプラズマ、ノカルジアによる脳膿瘍）

↓

経験的治療の実施：

デキサメサゾン 4mg 毎日3回かつ

クロラムフェニコール 1g 毎日4回（化膿性脳膿瘍）かつ

サルファドキシシン 500mg+ピリメタミン 25mg(S-P) 2錠毎日2回6週間（トキソプラズマ脳症またはノカルジア症）

S-P の維持は1錠毎週

通常は治療できない疾病：真菌性脳膿瘍、脳リンパ腫、脳カポジ肉腫

注：脳 CT と高度の検査設備がないと、占拠性病変の確定診断は通常不可能である。

## 2) 髄膜炎

↓

亜急性または慢性髄膜炎の臨床診断

↓

もし安全ならば腰椎穿刺

↓

髄液検査

- 白血球数と分画
- 蛋白と糖濃度
- 塗抹染色（グラム、チールニールセン、インデアインク）
- 細菌と真菌の培養
- 細胞診（もし利用可能ならば）

↓

- 1) クリプトコッカス（墨汁莢膜染色か培養で陽性）→抗真菌剤投与
- 2) 急性細菌性髄膜炎（例 肺炎球菌）（グラム染色か培養）→クロラムフェニコール 1g 毎日4回 7-14日
- 3) 悪性腫瘍（細胞診陽性）

結核患者が結核治療開始後に結核性髄膜炎を発症することは、まれだがあり得る。例として、脳結核腫がくも膜下腔に穿破し、抗結核薬で殺菌される前の結核菌が放たれる場合である。結核性髄膜炎の結核治療の勧告は、2SHRZ/7HR である。結核治療中の患者が急性の細菌性髄膜炎を起こすことはほとんど無いが、起こりうる。診断は、髄液検査に依る。

### クリプトコッカス性髄膜炎

予後は無治療ならば致命的であり、治療を行っても悪いことが多い。多くの国で、クリプトコッカス性髄膜炎の治療薬は高価であり、通常は利用できない。よって、治療は症状に対応した鎮痛薬と鎮静剤であることが多い。抗真菌剤を購入できる患者では、まずフルコナゾール 400mg を毎日 10 週間服用する。代用療法には、1) 静注アンフォテリシン B (毎日に 0.5mg/kg) を 14 日間、次いでフルコナゾール 400mg 毎日 8 週間、または 2) 静注アンフォテリシン B (毎日に 0.5mg/kg) を 14 日間、次いでイトラコナゾール 400mg 毎日 8 週間である。その後の一生に渡る維持治療（フルコナゾール 200mg 毎日）が、再発予防に必要である。

### 12, 7, 4 歩行困難

脊髄結核が歩行困難の原因になる。よって、最初に脊髄結核の合併の有無を、臨床検査や脊髄 X 線検査で確認する。

結核/HIV 患者の歩行困難の原因には、HIV 関連疾患（脊髄ミエロパチーと時に末梢神経炎）と関連していない疾患がある。歩行困難と HIV 性ミエロパチーのある患者では、通常痙攣性麻痺を示す。HIV に関連しない脊髄疾患を除外できた時にのみ、この確定診断ができる。下表に HIV に関連しない脊髄疾患の主な原因と診断方法を示した。HIV 関連の末梢神経炎では、運動障害よりも感覚障害が優位である。

脊髄疾患の原因	診断方法
頸椎骨粗しょう症	頸椎 X 線写真、脊髄造影
椎間板の逸脱	脊髄造影
硬膜外膿瘍	脊髄造影
治療可能な悪性腫瘍（神経繊維腫、髄膜腫）	脊髄造影
日本住血吸虫症	便、尿、直腸組織中の虫卵検査、脊髄造影
神経梅毒	梅毒の血清学的検査、髄液検査



脊髄の日本住血吸虫症は診断は難しいが、治療は容易である。もし、患者が日本住血吸虫症の蔓延する地区に居住しているならば、次の治療方針を検討しつつプラジカンテル（40mg/kg）単回投与による経験的な治療を行う。

## 12, 7, 5 視力障害

### 臨床上のポイント

もしエタンブトール服用中の患者が、「よく見えない、色が識別しにくい。」と訴えたら、エタンブトールを中止する。

サイトメガロウイルス網膜炎は、視力障害を起こすが、アフリカのエイズ患者ではまれである。診断は、眼底検査における特徴的な所見（血管周囲の出血と浸出を伴う壊死性網膜炎）による。ガンシクロビルとフォスカネットによる治療は非常に高価であり、多くの国では利用できない。

## 12. 7. 6 足の灼熱感

HIVは末梢神経炎を起こすことがあり、結核患者のイソニアジドの服用により、しばしば悪化する。主症状は、足の痛みを伴う灼熱感である。所見には、足関節の背屈不能を伴う末梢の筋力低下と筋萎縮がある。

### 予防

もし可能ならば、全ての結核患者はイソニアジドによる末梢神経炎予防のために、ピリドキシン（10mg）を毎日服用すべきである。または、HIV陽性の結核患者と飲酒する結核患者にのみピリドキシンによる予防内服を行う。

### 治療

確定したイソニアジドによる末梢神経炎の患者は、ピリドキシン（50-70mg）で治療する。アミトリプチリン（25-75mg 夜間）、フェニトイン（100-300mg 夜間）、またはカルバマゼピン（100-200mg 毎日2回）が、HIVによる神経炎の症状を軽減する。

## 12, 8 小児におけるよく見られる神経障害

発達障害や退行が、最もよく見られる神経障害である。発達障害は、慢性的な体調不良と栄養不良のある小児と、HIV感染して結核発症している小児のどちらでもよく見られる。HIVは脳に感染することもある。その場合には、様々な神経障害（退行、性格の変化、混迷、痙攣性疾患）を起こす。

小児と成人への対応に大きな違いはない。脳マラリアや髄膜炎などの他疾患を考慮することが重要である。HIV感染した小児では、クリプトコッカス性髄膜炎が起きうるが細菌性髄膜炎の方が多。時に、重症のHIV感染児が、結核治療開始1-2週間後に、急性の精神反応（混迷、攻撃的な行動、幻覚）を示すことがある。これはイソニアジドによることが多く、治療はイソニアジドの中止とピリドキシンの投与である。1週間を過ぎると治まるので、イソニアジドを再開できる。

## 12. 9 発熱

### 12. 9. 1 発熱へのアプローチ

発熱は通常結核治療開始後2-3週間以内に平熱化する。それ以上続く場合は、薬剤副作用か播種性感染症の所見かもしれない。下表に、継続する熱の治療方法を示す。

発熱に合併する所見	多い原因	対応
発疹	薬剤副作用	抗結核薬の中止
体重減少、進行する貧血か汎血球減少	播種性感染症	患者状態を精査する。 検査項目： ● マラリア（血液塗抹） ● トリパノゾーマ（血液塗抹） ● 血液培養 ● 髄液検査を検討する。 敗血症を疑って抗生剤で治療しても反応しない場合は、マラリアの経験的治療を考慮する。

## 12, 9, 2 播種性感染症

播種性感染症の致命率が高い。下表に、結核/HIV患者に播種性感染症を起こす病原体を示す。

### 結核/HIV患者に播種性感染症を起こす病原体

細菌	抗酸菌	ウイルス	その他
非チフス性サルモネラ	結核菌	サイトメガロウイルス	クリプトコッカス
肺炎球菌	<i>M. avium complex</i> (MAC)		ヒストプラズマ
緑膿菌			リーシュマニア
黄色ブドウ球菌			<i>Penicillium marneffei</i>
他のグラム陰性菌			

### 細菌性の敗血症

非チフス性サルモネラ (*S. typhimurium*, *S. enteritidis* として *Spneumococcus*) がサハラ以南における HIV 陽性成人と小児の敗血症の最も多い病原菌である。*S. typhimurium* の菌株の多くは、複数の抗生剤に耐性を持っている。もし、敗血症を疑うならば、クロラムフェニコールかアンピシリン+ゲンタマイシンで治療する。

### 播種性の MAC 症

MAC 症は、サハラ以南のエイズ患者では、他地域よりも頻度が少ない。検査設備や治療（例 クラリスロマイシン+エタンブトール+リファブチン）は、郡病院や中央病院でも通常準備されていない。

## 12, 10 他の HIV 関連疾患

### 腫瘍

#### カポジ肉腫 (KS)

カポジ肉腫は、多くの部位に発生しうるが、通常は皮膚と口腔が侵され、時に肺、胸膜、消化管、心膜が冒される。臨床的所見は、通常明白である。カポジ肉腫により、顔面や足にしばしば浮腫が生じる。診断が難しい場合は、ケロイド、ハンセン氏病、サルコイドーシス、黒色腫、*Bartonella henselae* による細菌性血管腫である。疑わしい場合（特に、エリスロマイシンとドキシサイクリンで治療可能な細菌性血管腫（12.4 の皮膚疾患を参照）、生検診断が有用である。組織像は、典型的な紡錘体細胞と小血管の増殖が見られる。

カポジ肉腫の結核/HIV患者では、結核治療中の胸水か進行性の肺浸潤は、おそらくカポジ肉腫の病変である。

多くの国では、カポジ肉腫の治療の資源は限られている。治療は、不十分であることが多い。非ステロイド系の抗炎症剤（NSAIDs）は疼痛対策に有効である。化学療法（例 ビンクリスチン）と放射線療法が、中央病院で利用可能かもしれないが、治療効果は不良である。

### リンパ腫

AIDS 患者は、非典型的な進行性リンパ腫のリスクが高い。化学療法を行っても、予後不良である。

### 貧血

結核/HIV 患者の貧血は、結核、HIV 性骨髄抑制、合併感染、薬剤の副作用のどれかで起こりうる。治療は、補助的治療で、鉄と葉酸の投与、必要なら輸血を行う。マラリアの蔓延地区ならば、血液塗抹でマラリア原虫の検査を行う。

### 血小板減少症

主な理由は、HIV による自己免疫性血小板減少症と薬剤副作用である。もし出血傾向があり血小板数が低い（ $20 \times 10^9$  個/L 以下）ならば、ステロイド大量療法が有効かもしれない。

### 腎疾患

HIV 性腎炎は、ネフローゼ症候群と進行性腎障害を起こす。特別な治療はない。通常の方法で、尿路感染症を治療する。

### 鬱血性心筋炎

心不全の鑑別診断では、HIV 性鬱血性心筋炎を考慮する。通常の方法で心不全を治療する。

### 関節症

ピラジナミドは、しばしば関節痛を起こすが関節炎はまれである。HIV 性関節症は通常小関節を冒す。NSAIDs が疼痛対策に有効である。

### 副腎皮質機能低下症

サイトメガロウイルスが壊死性副腎炎を起こすことがある。これは、副腎結核や偽性副腎クリーゼ（リファンピシン）との鑑別が難しい。治療は、ステロイドの補充療法である。

### 軟部組織感染症、（例 膿性筋炎、副鼻腔炎）

これらは、HIV 陽性患者ではよく見られる。通常の方法で診断治療する。

## 12, 11 HIV 関連日和見感染症の予防

### 12, 11, 1 一般的な方法

HIV 陽性患者の特定の病原体への曝露を減らす一般的な方法がある。

病原体	方法
ニューモシスチスカリニ	カリニ肺炎の患者と濃厚接触しない。
トキソプラズマ	加熱不十分の赤い肉は食さない。猫と接触しない。
クリプトスポロジウム	地方では難しい選択だが、生水を飲まない。小動物を飼わない。
ヒストプラズマ	蔓延地域では、洞窟（コウモリ）や鳥小屋を避ける。

## 12, 11, 2 予防接種

不活化したワクチンは、免疫抑制状態の者にも安全である。

### 成人

一般的に、HIV陽性の患者は生きた菌またはウイルスのワクチン（例 ポリオ、麻疹、水痘、流行性耳下腺炎、そして黄熱ワクチン）接種を受けるべきではない。HIV陽性者への肺炎球菌、B型肝炎、インフルエンザのワクチンは勧告されることが多い。しかし、費用面の理由から、資源が少ない国では公衆衛生策としての実施はまれである。また、ウガンダの研究では、HIV-1陽性成人への23価の肺炎球菌多糖ワクチン接種は無効だった。

### 小児

無症候性 HIV 感染またはその疑いのある小児には、全ての拡大予防接種計画の予防接種を行うべきである。（14, 4章を参照）

## 12, 11, 3 成人の一次予防内服

### 先進工業国

表に、先進工業国に於ける日和見感染症と一次予防内服のための適応と処方内容を示す。一次予防内服とは、HIV感染者の初めての発病を防ぐ治療を指す。一次予防内服は、ヘルペスウイルス（単純ヘルペス、帯状疱疹、サイトメガロウイルス）と真菌については、通常勧告されていない。

### 先進工業国に於いて勧告されている一次予防内服

病原体	適応	処方内容(第1選択)
ニューモシスチスカリニ	CD4+リンパ球<200/mm <sup>3</sup> 口腔カンジタ症の既往 理由不明の体重減少 AIDS 特定疾患（例結核） 不明熱	トリメトプリム 80mg/サルファメトキサゾール 400mg(TMP-SMX)2錠毎日
トキソプラズマ	CD4+リンパ球<100/mm <sup>3</sup>	トリメトプリム 80mg/サルファメトキサゾール 400mg(TMP-SMX)2錠毎日
マイコバクテリウムアビウム (MAC)	CD4+リンパ球<50/mm <sup>3</sup>	アジスロマイシン 1200mg 週1回 または クラリスロマイシン 500mg 毎日2回

### サハラ以南のアフリカ

サハラ以南のアフリカの殆どの病院では CD4+リンパ球の測定をできる設備を持っていない。MACによる感染はまれである。UNAIDSは、アフリカの HIV/AIDS 感染者（成人と小児）が TMP-SMX を服用することを、最小限のケアの一部として暫定的勧告をしている。UNAIDSのこれらの勧告は、先進国に於ける知見とコートジボアールにおける研究（HIV陽性結核患者と結核症のない有症状の HIV陽性者を対象）をもとにしている。TMP-SMXは、各種の感染症（細菌：肺炎球菌、チフス菌、寄生虫：トキソプラズマ、イソスポラ、マラリア、真菌：ニューモシスチスカリニ）を二次予防する。

以下の HIV 陽性成人は TMP-SMX を毎日2錠服用すべきである。

- 有症状の HIV 感染者
- CD4+リンパ球が 500/mm<sup>3</sup>以下の無症状の者

- 第1トリメスター（妊娠最初の3ヶ月間）を過ぎた妊婦

### 12, 11, 4 小児に於ける一次予防内服

HIVに曝露した小児へのTMP-SMXの使用は生後6週からであり、以下の基準を用いる。

- 妊娠中のART治療の有無にかかわらず、HIV感染した女性から生まれた小児
- 生後1年以内にHIV感染と診断（PCR、HIV血清学的検査、またはWHOガイドラインもしくは各国のガイドラインに基づく臨床的診断）された小児
- 生後15か月以降の小児で、ニューモシスチスカリニ感染症、有症状のHIV感染、AIDS診断またはCD4+リンパ球が15%以下の者。

処方量は、1m<sup>2</sup>当たり150mgTMP/750mgSMXを週3回投与する。コトリモキサゾールのシロップは入手できない場合（生後6週の乳児）、コトリモキサゾールの錠剤（トリメトプリム80mg/サルファメトキサゾール400mg）の半分を月曜日、水曜日、金曜日に投与する。

暫定的な勧告が出されており、さらに研究が必要な分野として、各種の条件における費用効果、治療開始の最適な時期、治療期間と利用可能な他の選択肢が挙げられている。

### 12, 11, 5 成人の二次予防内服

最初の治療が成功しても、HIV感染者は重症で致命的な日和見感染を再発する頻度が高い。一生に渡る二次予防内服が勧告されている。下表に、成人の二次予防内服の勧告された治療方法を示す。

病原体	処方内容（第一選択）
ニューモシスチスカリニ	トリメトプリム 80mg/サルファメトキサゾール 400mg(TMP-SMX)2錠毎日
トキソプラズマ	サルファダイアジン 500mg 毎日4回＋ピリメタミン 25mg 毎日 または トリメトプリム 80mg/サルファメトキサゾール 400mg(TMP-SMX)2錠毎日
マイコバクテリウムアビウムコンプレックス (MAC)	クラリスロマイシン 500mg 毎日2回＋エタンブトール 15mg/kg 1回毎日 または アジスロマイシン 500mg 毎日1回＋エタンブトール 15mg/kg 毎日1回
クリプトコッカス	フルコナゾール 200mg 毎日1回
ヒストプラズマ	イトラコナゾール 200mg 毎日2回
サイトメガロウイルス	ガンシクロビル
サルモネラ敗血症（非チフス性）菌血症	シプロフロキサシン 500mg 毎日2回 6-8か月間

## 13 様々な状況下における治療の調整

### 13.1 序文

結核/HIV患者は、様々な状況下で治療を受ける。それらには、患者の自宅、地方保健センター、郡病院、紹介先の3次医療施設などがある。施設間の治療内容の調整により、患者への治療の継続が促進される。結核対策のスタッフと一般保健医療スタッフは、多くのHIV陽性結核患者が、結核の治療中に他のHIV関連疾患を発症することを、知っておく必要がある。日和見感染の頻度を減らす方法（例 コトリモキサゾールの予防内服、ART治療）の実施には、HIV/AIDS対策との連携が必要である。

結核/HIV患者は、HIV陽性と知った後に結核発症することがある。結核発症後にHIV陽性と判明する方が多い。どちらにしても、結核対策は、HIV陽性者に支援と治療を行っている機関と密に連携する必要がある。結核/HIV患者を治療する臨床医は、患者に適切なサービスを紹介する重要な位置にいる。

### 13, 2 結核/HIV問題への新しい取り組みの展望

HIVは結核の蔓延を悪化させるので、HIV対策と結核対策は関心事項を共有している。HIVの予防は、結核対策の優先課題であり、結核治療と予防はHIV/AIDS対策の優先課題である。最近まで、HIV感染者に対する結核対策は、主にDOTS戦略の実施に焦点を当てていた。感染性の結核患者の発見と治癒により、結核感染の鎖を切るのが戦略である。

HIVが蔓延している集団への新しい結核対策の取り組みは、結核への介入とHIVへの介入（よって間接的には結核対策になる）からなる。結核への介入には、強化した患者発見、治療と予防内服が含まれる。HIVへの介入（間接的には結核対策）には、コンドームの普及、性行為感染症の治療と予防内服、ARTが含まれる。かつては結核対策とHIV/AIDS対策は互いに別の道を歩んでいた。しかし、一般保健医療従事者への支援においては、双方の関心事については、連携する必要がある。結核/HIV患者の治療を継続するために、HIV/AIDSと結核対策の統合した体制で、利用可能な保健医療従事者を活用する。

### 13, 3 地域のHIV/AIDS治療機関への紹介

成功している国家結核対策の要素の一つは、結核対策の一般保健医療への統合である（第2章参照）。それは、郡や一次保健医療レベルにおいて、一般の保健医療従事者が国家結核対策ガイドラインに従って結核患者を管理することを意味する。国家結核対策従事者は、支援を行う。

一般保健医療従事者と国家結核対策従事者は、HIV陽性患者に対する地域におけるHIV/AIDS診療の内容を知る必要がある。保健省は、HIV/AIDS診療の提供者について資格認定を行うことがある。提供者には、政府機関、非政府機関、地域組織、私的医療機関、労働者保健サービス機関が含まれる。患者を、直接それらのHIV/AIDS診療機関に直接紹介できる場合も多い。

HIV/AIDS診療機関への紹介を、結核/HIV患者が断る場合もある。患者の希望と秘密保持を尊重することが重要である。多くの郡に、HIV/AIDSの調整担当者がある。郡の国家結核対策担当者は、郡のHIV/AIDS調整担当者と連携し、結核/HIV患者のHIV/AIDS診療機関への紹介を促進する。

今や都市部の多くに、HIVカウンセリングと自発的な検査を行う施設が存在する。これらの施設を利用する者の一部に結核患者が存在する。ウガンダのカンパラにおける研究では、HIVカウンセリングと自発的検査センターの利用者の6%が未診断の結核患者であった。国家結核対策とこれらのセンターの連携が重要である。センターの職員は、利用者に慢性的な咳の有無を尋ね、結核疑い者は紹介して喀痰検査を行うべきである。

### 13, 4 地域のHIV/AIDS診療機関からの支援の利点

活用できるHIV/AIDS診療機関は、地域により様々である。それらには、一般保健医療体制内のHIV/AIDS診療機関、地域のHIV/AIDS支援団体、HIV/AIDSの在宅診療体制も含む。結核/HIV患者は、地域のHIV/AIDS診療支援体制から、以下の恩恵を得られる。

- 自発的なカウンセリングとHIV検査の利用。
- 安全な性行動とコンドーム使用に関する知識

- HIV 関連の日和見感染症の予防治療（例 トリメトプリム-サルファメトキサゾール TMP-SMX）
- 性行為感染症を含めて、新しい感染症の早期診断と治療
- 終末期疾患の対症療法
- 精神的な支援
- 家族への支援
- ART の利用

### 1 3, 5 結核対策と連携した HIV/AIDS 診療の枠組

保健医療体制の中の各レベルにおいて、異なった分野の保健診療従事者間の密な連携が必要である。それにより、“治療の継続性”に沿った患者の紹介を促進する。

#### 1 3, 5, 1 在宅と地域での診療

地域における対応には、家族、隣人、地域組織が係わる。彼らには、HIV/AIDS を地域の関心事とする責任がある。HIV 陽性者を支援する地域介入には、結核患者の治療完了の支援が含まれる。HIV 感染者の一部は、結核を AIDS の不吉な徴候とみなす。結核発症のより楽観的な考え方は、治療可能な疾病の治療を求める機会である。より健康的な生活への期待を展望する。対象を選んだ IEC(情報、教育、疎通)による介入により、より楽観的な考え方を強化できる。

一般保健医療従事者は、患者を直接 HIV/AIDS 診療施設に紹介できる。地域に於ける診療とは、患者が自宅のなるべく近くで治療を受けられることを意味する。HIV/AIDS 診療機関の一部は、AIDS 患者の自宅で診療提供している。自宅で診療する担当者は、保健医療従事者か地域ボランティアである。詳細は、WHO の AIDS home care handbook を参照されよ。

在宅診療だけでは結核/HIV 患者には十分ではない。結核患者は抗結核薬の治療を継続する必要があり、訓練を受け監督下の在宅診療従事者による直接面接治療が必要である。この研修と監督には、HIV/AIDS 対策の在宅診療体制と国家結核対策の連携が必要である。また、HIV/AIDS 在宅診療従事者は、結核治療の問題を発見し、国家結核対策に患者を紹介することができる。

#### 1 3, 5, 2 一次診療

HIV 関連疾患の診断治療のための一次診療には、感染性（喀痰塗抹陽性肺結核）結核の診断と治療が含まれる。一次診療従事者は、健診か有症状受診により結核患者を見つける必要がある。最も重要な症状は、持続する咳である。感染性の結核患者を発見するには、信頼できる喀痰顕微鏡検査体制が必要である。人々が集まる状況（例 刑務所、保健医療施設）や VCT（自発的カウンセリングおよび検査）センターの利用者では、特に注意が必要である。

よくみられる HIV 関連疾患の予防のために、一次診療で利用可能とすべき予防内服には 2 種類ある。イソニアジドは結核の予防に効果的である。コトリモキサゾールは一般細菌感染症を予防する。

保健医療従事者と HIV 感染者は、保健医療施設内で結核に曝露するリスクにたびたび遭遇する。保健医療機関は、施設内における結核感染リスクを減らす責任がある。また、保健医療従事者に対する HIV への職業的感染リスク対策も行うべきである。

感染症サーベイランス情報は、一次医療レベルから管轄する郡レベルに伝えられる。これ

には結核患者の登録と治療結果の記録がある。結核以外の HIV 関連疾患のサーベイランスシステムは、現状ではどの診療レベルでも欠落しているか脆弱である。結核サーベイランスは、これらのシステム確立の足がかりとなる。

結核診療が一般保健医療活動に統合されていると結核対策が効果をあげる(第2章を参照)。よって、一次保健医療従事者は、結核治療中と治療終了後に生じる HIV 関連疾患の診療を行うのに好位置にいる。一般保健医療従事者と HIV/AIDS 診療従事者の良好な連携は、結核/HIV 患者の治療継続に重要である。

WHO が開発した IMCI(Integrated Management of Childhood Illness)戦略では、罹患小児の管理ガイドラインを提供している。外来診療における同戦略の目標は、小児疾患の診断治療の改善である。IMCI は、家庭内における小児保健について複数の目標(適切な受診行動、栄養改善と予防的治療、処方された薬剤の服薬確認)を持つ。

### 1 3, 5, 3 二次診療

二次診療レベルでできる診療は、一次診療レベルに上乗せされたものである。HIV 関連疾患の診療活動では、喀痰塗抹陰性肺結核と肺外結核の診断治療が含まれる。診断には、二次診療レベルでしか利用できない検査(X線検査と生検)が必要となる。

一次診療従事者は、保健センターや薬局において、多くの HIV 関連疾患を管理可能である。時に結核/HIV 患者が、一次診療レベルでは対応できない診断治療を必要とする病態になる。その場合は郡病院に紹介し、外来治療か入院が行われる。治療後に患者を一次診療レベルか地域レベルに戻すこともよくある。連携が良好ならば、治療の継続も促進される。

IMCI 戦略には、郡レベルにおける HIV 関連疾患を持つ小児の管理ガイドライン(参考文献参照)もある。

### 1 3, 5, 4 三次診療

三次診療レベルでできる診療は、二次診療レベルに上乗せされたものである。それには、頻度の多い HIV 関連疾患の合併症の診断と治療が含まれる。結核の難しい病型(例 腹膜や心膜の結核)の専門的治療は、通常三次診療レベルでしか利用できない。

郡レベルの診療従事者は、診断や治療上難しい症例に遭遇する。三次診療レベルの病院への紹介が、適切かもしれない。通常、患者を輸送する前に電話で助言をもらおうと良い。患者紹介の妥当性の確認を、専門医から得られるからである。

下表に、保健医療体制の各レベルにおいて統合された HIV/AIDS と結核診療内容を示す。診療内容は、個々の国の経済状況に依る。

診療レベル	低収入	中等度の収入	高収入
在宅と地域	広報と教育 コンドーム 母乳保育 緩和ケア 支援団体	左記事項に加えて a) 専門技術による終末期ケア b) 調合乳による栄養補助	左記に加えて a) 高度の技術による終末期ケア b) HIV 関連疾患の在宅治療
一次診療(保健センター)	自発的カウンセリングと検査 HIV 感染予防 高頻度の HIV 関連疾患の診療(例 結核)	左記に加えて a) 母子感染予防のための ART b) 真菌感染の予防	左記に加えて 臨床像と検査を用いた HIV 進行の経過観察



	高頻度の HIV 関連疾患の予防 疼痛治療 結核の患者発見強化 疾患サーベイランス (例 結核) 院内感染予防と保健 医療従事者保護		
二次診療 (郡病院)	一次診療に加えて a)血液安全管理 b)入院患者の終末期 ケア c)ART 療法	左記に加えて 低頻度の HIV 関連疾患の疾病サーベイランス	左記に加えて a)合併症のない HIV 関連疾患の診療 b)ART 療法 c)曝露後予防内服

### 13, 6 私的医療機関

私的医療機関には、私的開業医と伝統医がいる。患者の多くはどちらかに行く。

#### 13, 6, 1 私的開業医

理想的には、私的開業医と国家結核対策の密な連携が必要である。結果として国家結核対策ガイドラインによる結核患者管理の改善が得られる。私的開業医は、地域住民を診療し、国家結核対策ガイドラインに従うことにより、結核患者管理の改善が確信できる。私的開業医は、結核患者を登録し、患者管理を共有できる。私的開業医は、患者を国家結核対策に完全に受け渡す必要はない。結核/HIV 患者の一部は、秘密保持を理由に私的開業医受診を希望する。国家結核対策が良好に機能している国では、患者の多くが私的開業医よりも国家結核対策を好む。多くの国で、私的開業医に対して結核と HIV/AIDS 対策担当者としての研修と資格認定を行う取り組みを導入中である。

#### 13, 6, 2 伝統医

結核は伝統医には難しい疾患である。多くの者は、結核について理解しておらず、治療法も知らず、適切な治療薬も知らない。一般保健医療サービスが、伝統医と連携することができる。例として、伝統医が結核疑い者を発見し、紹介することができる。伝統医は、HIV 感染者の健康状態が悪化した時には、患者支援など重要な役割を担うことが多い。

### 13, 7 結核と HIV/AIDS の予防・診療の統合の推進を目的とした実践的研究

結核と HIV 対策は、上記の対策の枠組みの中で、介入方法の実施において連携する必要がある (13, 5 章参照)。その中には、結核対策に関連する HIV 対策事業と HIV 対策に関連する結核対策事業がある。結核と HIV 対策は、通常業務の一部として、これらの事業を進める必要がある。結核対策と HIV 対策(予防と診療)を統合した事業を改善するために、実践的研究が必要である。

#### 13, 7, 1 より良い結核診療の導入部としての、自発的カウンセリングと HIV 検査の推進

HIV 対策としての自発的カウンセリングと検査の推進には、多くの利点がある (第 6 章参照)。ひとつの大きな利点は、様々な HIV 対策 (予防と診療) の利用の促進であり、結核対策も含まれる。WHO が提唱する、proTEST(Promote HIV voluntary counseling and TESTING)戦略は、HIV/AIDS と結核診療の統合への実践的研究の一つである。この戦略の目標は、HIV が蔓延する地域で、自発的な HIV 検査を促進し、結核対策への集中的対応の鍵とすることにある。ProTEST という名前は、自発的な HIV 検査の促進を意味し、HIV と結核の予防と診療への導入部とする狙いがある。この戦略は、複数の地域で郡レベルで

の試みを行っている。これらの地域では、結核と HIV の合わさった被害を減らすために、HIV と結核対策の努力を統合している。地域における成果が、統合した保健医療サービス提供のための郡レベルのモデル開発に活かされるであろう。統合された保健医療サービスの提供者には、全ての保健医療提供者（例 政府、NGO、地域と私的機関）が含まれる。もし、効果が示されて実施可能性が示されるならば、実践で得られた成果と情報が、政策ガイドライン開発にもたらされ、モデル拡大に活かされるであろう。

### 1 3, 7, 2 肺の健康の実践的アプローチ

強化された一般保健医療サービスでは、HIV 感染者にとって、高頻度の HIV 関連疾患の治療を受けやすくなることが重要である。それらには、HIV 関連疾患の大きな部分を占める呼吸器疾患を含む。症候群別対応の利用は、一般保健医療従事者による一般的な呼吸器疾患患者の診療を改善するかもしれない。この肺の健康に関する実践的試み（Practical Approach to Lung Health）は、その推進のためにガイドラインとアルゴリズムの開発に WHO が貢献している。

## 1 4 HIV 感染者の結核予防

### 1 4, 1 序文

公衆衛生的見地では、結核予防の最善の方法は、感染性結核患者に効果的な治療を提供することである。この方法が感染の鎖を断ち切る。良い治療プログラムが、最善の予防プログラムでもある。HIV 感染者は、結核菌感染の感受性が高く発病リスクも高い。保健医療施設内で、HIV 感染者を結核曝露から守る方法は何か？BCG の役割は何か？結核に既感染の HIV 感染者は、活動性結核発症のリスクが高い。リスクを減らすために何ができるのか？本章はこれらの疑問に答える。

### 1 4, 2 HIV 感染者の結核曝露予防

HIV 感染者と保健医療従事者は、保健医療施設内で、毎日結核への曝露に直面している。曝露リスクが最も高いのは、肺結核患者が多数入院している成人病棟と結核病棟である。病棟は、混雑し換気が悪いことが多い。リスクの大きさは未解明である。

保健医療従事者に対する感染予防策の研修は、感染対策実施を促進する。喀痰塗抹陽性肺結核患者の迅速な診断と治療は、結核への曝露軽減に寄与する。外来患者の中の肺結核の迅速な診断と治療は、入院を防止する。これは、病棟内に於ける結核曝露を減らす利点がある。国によっては、治療方針を入院による集中的な治療から外来治療に転換している。

### 1 4, 2, 1 環境管理

良好な換気は、室内の結核感染を減らす。日光は、紫外線（結核菌を殺菌する）を含む。よって、理想的には、病棟に大きな窓を設置する。喀痰の抗酸菌検査を行う検査室では、検査技師の結核感染を最小限にするために、既存のガイドラインを遵守する。

## 臨床上のポイント

病棟、外来、採痰室、細菌検査室、手術室、剖検室では、部屋のドアは閉めて窓は開ける。

### 1 4, 2, 2 マスク

マスクをつけた者から他者への感染リスクは減る。よって、結核患者（結核疑い例を含む）が、院内で移動する時は、可能ならばマスクをすべきである。医療従事者が、結核病棟内で、結核感染予防のためにマスクをすることが多い。しかし、飛沫核の吸入の防止には、マスク着用はあまり効果的ではない。例外は、医療従事者が、患者に咳を誘発する検査（例気管支鏡検査、高張食塩水を用いた喀痰誘発）を行う時である。HEPA(high efficiency particulate)マスクは微小な飛沫核の吸入も防止できる。しかし、HEPA マスクには難点も

ある。大変高価で、正しく装着しないと効果がなく、定期的に交換しなければならない。

#### 1 4, 2, 3 患者教育

保健医療従事者は、結核患者（疑い例含む）に対して結核感染リスクを減らす簡単な方法を教えるべきである。それらには、咳するときは手で口を被う、蓋のある採痰容器を使うを含む。検査者は、結核患者（疑い者を含む）を検査する時には、患者が検査者に直接咳しないように、患者の顔の向きを指示する。

#### 1 4, 2, 4 肺結核疑い患者

肺結核の疑い患者の多くは、外来で診療を受ける。疑い患者の一部は、入院する必要がある。可能ならば、他患者と別の病棟に収容する。多くの場合、肺結核疑い患者を他の患者から隔離する施設はない。少なくとも、肺結核疑い患者を他の患者から離れた所で管理するように努力する。もし天気が良いければ、日中は病棟の外で過ごすように促す。塗抹検査のための喀痰は、なるべく早く採取する。検査室は、喀痰検査を迅速かつ効率的に行う。医療機関は、塗抹検査の結果が出てから病棟への報告までの時間が、最短になるようにする。結核疑いの小児に付き添っている成人も、結核を発症している感染源かもしれない。

#### 1 4, 2, 5 喀痰塗抹陽性肺結核患者

理想的には、喀痰塗抹陽性肺結核患者は、塗抹検査結果が判明後すぐに結核治療を開始すべきである。多くの国では、喀痰塗抹陽性肺結核患者の初期強化治療（全期間または一部）は、入院して行われる。これらの患者を結核病棟に隔離することは、他者への結核曝露リスクを低減する。結核診断が確立するまでは、患者を結核病棟には入院させない。HIV 感染し結核への感受性が高い結核疑い患者を、結核曝露させてはならない。それらの患者が、結核ではない可能性があるからだ。

#### 1 4, 2, 6 多剤耐性結核患者

多剤耐性結核を予想したり診断することはできないことが多い。また、薬剤耐性の情報は得られない国も多い。しかし、多剤耐性と判明した患者は、高次の病院で特別な治療を必要とする。これらの患者は、感染性の期間が長いことがある。よって、非結核患者または多剤耐性ではない結核患者との接触は最小限にする必要がある。かれらは、施設内の隔離した区画（できれば換気が良い個室が良い）に収容すべきである。もし不可能ならば、多剤耐性結核患者用の病棟か区画を設置する必要がある。

#### 臨床上のポイント

多剤耐性結核患者は、HIV 感染者から隔離しなければならない。多くの国で、多剤耐性結核の集団感染は、AIDS 患者用病棟で非常に急速に広がった。

#### 1 4, 3 HIV 感染者における BCG による結核予防の役割

##### 1 4, 3, 1, 背景

BCG (Bacille Calmette-Guérin) は、*M. bovis* 由来の生ワクチンである。接種場所は、皮内である。通常の接種量は、新生児と3ヶ月未満の乳児では 0.05ml、それ以後は 0.1ml である。WHO は、結核が蔓延する国に対して、新生児への BCG 接種を勧告している。

BCG の効果は、小児に於ける播種性の重症結核（例 結核性髄膜炎と粟粒結核）の予防である。BCG は、成人の肺結核を減少させる効果は小さいか無い。

##### 1 4, 3, 2 HIV 感染小児における BCG の結核予防

小児における BCG の予防効果に対する HIV 感染の影響は、不明である。HIV 感染した小児では、BCG 後のツベルクリン反応検査の陽転率が低下することが示されている。この知

見の結核予防への影響は不明である。

#### 1 4, 3, 3 HIV 感染小児への BCG の安全性

HIV 感染した小児に BCG 接種後、接種局所の副反応や播種性 BCG 感染症の報告が少数ある。しかし、HIV 感染者と非 HIV 感染者に BCG した場合の前向き研究では、副反応のリスクに差はなかった。よって、多くの場合、BCG は安全である。

#### 1 4, 3, 4, BCG と HIV に関する WHO の勧告

WHO の勧告は、以下のように、その国の結核蔓延度に依る。結核高蔓延国では、BCG で得られうる便益が、生じうる不利益に勝る。

その国の結核蔓延状況	WHO の勧告
高い	BCG は全小児（標準的な方法）ただし、HIV 疾患/AIDS の症状がある者は除く。
低い	HIV 感染した小児には BCG は禁忌

結核の低蔓延の定義は、

- a) 過去 3 年間の塗抹陽性肺結核の平均結核登録率が人口 10 万対 5 以下。
  - b) 過去 5 年間の 5 歳以下の小児の結核性髄膜炎の平均結核登録率が人口 100 万対 1 以下。
- そして
- c) 年間結核感染危険率は 0.1% 以下である。

#### 1 4, 4 拡大予防接種計画 EPI(expanded programme on immunization)の役割

拡大予防接種計画の中では、BCG は、小児結核を予防する唯一のワクチンではない。麻疹と百日咳は、小児の結核に対する免疫を低下させる。よって、小児結核を診療する時は、予防接種記録を参照する。もし、予防接種を予定通りには受けていないなら、結核の症状改善後に予防接種を受けるように母親を促す。WHO は UNICEF と連携して予防接種ガイドラインを作成した。その勧告に依れば、無症状の HIV 感染者は、国の計画に基づいて、EPI の全ての予防接種を受けるべきである。

#### 1 4, 5 予防内服

結核の予防内服は、初回又は再発の結核症のリスクを低下させる。初回の結核発症は、感染曝露した者か潜在感染状態の者の一部に生じる。結核症の再発は、結核既往のある者の一部に生じる。

##### a) 初回の結核発症のリスク低下を目指す場合

結核発症のリスクが高い者に対する予防内服は、公衆衛生対策としての結核対策よりも、治療を受けた本人自身への利益がある。例えば、WHO は長年に渡って、INH による予防内服(IPT)を、感染性結核患者に家族内で接触した小児で結核症を除外診断された者を対象とするように、勧告してきた。

WHO と UNICEF は、HIV 感染したが結核症はなくツベルクリン反応検査陽性の小児に 6 ヶ月間の INH による予防内服を勧告した。しかし、ツベルクリン反応検査が利用できない場合でも、結核感染リスクの高い HIV 感染児への、INH による予防内服は有用であろう。HIV 感染者に対する、INH の予防内服による結核発症リスク低減の機序は 2 つある。一つは、最近の感染からの進展リスクの低減であり、もう一つは潜在結核感染からの再燃のリスク低減である。結核が蔓延している集団では、6 ヶ月間の INH による予防内服終了後の効果期間は、限られている（最大 2.5 年間）。これはおそらく、持続する結核菌への曝露によると考えられる。予防期間は、服用期間に依る。

## b)結核の再発リスク低下を目指す場合

短期化学療法を終了した結核患者では、再発率は、HIV 非感染者よりも HIV 感染者の方が高い。結核治療後の予防内服（例えば INH）は、HIV 感染者における結核再発リスクは低減できるが生命予後は延長しなかった。結核再発リスクの低減を目的とした治療を勧告する前に、効果、最適な処方（薬剤と服用期間）、実施可能性に関して、さらに研究が必要である。

### 1 4, 5, 1 予防内服の対象

INH（5mg/kg）の毎日投与による6ヶ月間の予防内服は、結核感染から結核症への進展の予防に効果がある。しかし、結核感染した者全員への勧告ではない。結核感染者を全員特定することは不可能である。結核症は、感染者の10%のみに生じる。よって、10%の結核症患者を予防するために、感染者全員を診断治療することは、費用効率が低い。しかし、結核感染から結核症に進展するリスクが高い集団を特定することは可能である。それらの高リスク集団に選択的に予防内服を行うことは費用効率が高いであろう。小児はリスクが高く、特に HIV 感染者は高い。成人および小児の HIV 感染は、結核感染から結核症に進展する重大な要因である（第1章参照）。

### 肺結核の母親の乳児

肺結核の母親による母乳保育は、結核感染及び結核発症の高リスク因子である。乳児は、BCG 接種後、INH による6ヶ月間の予防内服を行うべきである。その他の方法としては、3ヶ月間 INH 服用後のツベルクリン反応検査の実施である。もしツベルクリン反応検査陰性ならば、INH を中止し BCG 接種を行う。もし、ツベルクリン反応検査が陽性ならば、3ヶ月間の INH 服用を追加した後に BCG 接種を行う。

### 5歳以下の小児

喀痰塗抹陽性肺結核患者の同居家族（小児）の健診は重要である（第4章参照）。健診では、5歳以下の症状のない小児を特定し、INH による6ヶ月間の予防内服を行う。5歳以下の小児が有症状の場合には、結核症について検査する。もし結核症ならば、結核症の治療を行う。もし結核症が除外できたら、INH による予防内服を行う。

### HIV 感染した個人

対照群を設けた臨床研究では、HIV と結核の感染を合併した個人に INH による予防内服を行うと、結核症リスクの低下が得られる。結核感染の証拠は、ツベルクリン反応検査の陽性である。HIV 感染者では、結核発症のリスク低下による加えての利益は、HIV 感染の進行の軽減である。

### 1 4, 5, 2 HIV 陽性の個人に対する INH による予防内服の役割

INH による予防内服の理論的な効果は魅力的である。表に、考えられる不利益と必要な注意点を示す。

可能性のある不利益	必要な注意点
薬剤副作用のリスク（特に肝障害）	慢性疾患患者や持続的に過剰飲酒する者には処方しない
薬剤耐性の発生（患者が結核を発症しており、結核感染のみではない場合）	全例について胸部 X 線検査で結核症を除外する。3週間以上咳がある者では、喀痰検査を行う。
国家結核対策の資源活用の分散	国家結核対策以外の予算を利用する（例 AIDS 対策、ボランティア機関） または、国家結核対策の予算を増やす。

### 14, 5, 3 HIV感染者への結核の予防内服に関するWHO/UNAIDSの勧告 予防内服を準備する前に必要なサービス

予防内服を考慮する前に、以下の体制が存在しなければならない。

- HIV カウンセリングの十分な体制（結核に関する情報、教育、対話も含む）
- 適切な訓練を受けたスタッフ
- HIV 診療と結核対策の連携
- 良好な結核対策（治癒率が高く、脱落/失敗率の和が 10%未満）

#### 予防内服の関する勧告

- 結核の予防内服は、HIV/AIDS 患者診療の一部でなければならない。
- 予防内服を行うには、結核症の除外診断と治療経過の観察が出来ることが条件となる。
- 結核と予防内服に関する情報が、HIV 感染者に利用可能でなければならない。
- 予防内服は、自発的カウンセリングと検査を行う施設内で行うべきである。
- 結核対策の優先課題は、変わらず感染性結核患者の発見と治癒である。
- 薬剤耐性の発生を予防するために、政府による抗結核薬の購入と供給は安定していなければならない。

#### 予防内服実施の手順

HIV 陽性の者は以下の対応を受ける。

結核のカウンセリング	
結核症の除外診断	患者に咳の有無を尋ねる。 咳がある者は結核の有無を検査する。 咳がない者は胸部 X 線検査を行う。 もし、胸部 X 線検査で異常なしなら次へ。
予防内服の利益が大きい者を選出する。	予防内服は、ツベルクリン反応検査陽性の HIV 感染者で、結核症が除外された者が対象である。ツベルクリン反応検査が出来ない状況では、HIV 感染者が以下の条件の場合に予防内服を考慮する。 a)結核高蔓延地区の居住者 b)保健医療従事者 c)結核患者に同居している接触者 d)刑務所に収容されている者 e)炭坑夫
結核症が除外された者に予防内服を処方する。	イソニアジド(5mg/kg 最大 300mg)毎日の 6ヶ月間の自己服薬が、勧告されている。患者は月 1 回経過観察を受け、1 月分の処方を受ける。
服薬状況と副作用の経過観察を受ける	服薬中断した者は経過観察を受ける。目標は、1 年間の中で少なくとも 6 ヶ月間服用することである。結核症または肝障害の症状や所見を示した者は服薬を中止する。
治療結果の評価	予防内服の効果を定期的に評価する(外来受診、服薬状況、副作用、中止、服薬完了)

#### 結論

INH による予防内服は、結核対策における DOTS 戦略の代用にはならない。しかし、HIV 感染者に予防内服することにより、多くの結核症の発症を予防する機会が得られる。結核高蔓延の状況下にいる HIV 感染者に、予防内服を提供する機会を増やすための体制作りが

必要である。同時に、国家結核対策の質の低下を避けることも必須である。

1  **SUGGESTIONS FOR FURTHER READING**  1

### **TUBERCULOSIS**

Crofton J, Horne N, Miller F. *Clinical tuberculosis*. Second edition. London, MacMillan Press Limited, 1999.

Schlossberg D, ed: *Tuberculosis and nontuberculous mycobacterial infections*. Fourth edition. Philadelphia, WB Saunders, 1998.

International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. *Tuberculosis guide for low income countries*. Fifth edition. Paris, 2000.

Reider HL. *Epidemiologic basis of tuberculosis control*. Paris, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 1999.

World Health Organization. *Tuberculosis handbook*. Geneva, 1998 (WHO/TB/98.253).

World Health Organization. *Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. WHO report 2003*. Geneva, 2003 (WHO/CDS/TB/2003.316).

### **HIV/AIDS**

Fauci AS. The AIDS epidemic. Considerations for the 21st century. *New England Journal of Medicine*, 1999, 341: 1046–1050.

Royce RA, Sena A, Cates Jr, W Cohen, MS. Sexual transmission of HIV. *New England Journal of Medicine*, 1997, 336: 1072–1078.



World AIDS series. *Lancet*, 2000, 355:WAI-WA40.

Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). *Report on the global HIV/AIDS epidemic: July 2002*. Geneva, (contains country-specific estimates).

Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). *AIDS epidemic update: December 2002*. Geneva, 2002.

## **CLINICAL STAGING SYSTEM FOR HIV AND HIV-RELATED DISEASE**

World Health Organization. *Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings. Guidelines for a public health approach*. Geneva, 2002.

## **AIDS CASE DEFINITIONS FOR SURVEILLANCE**

Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). WHO/CDC case definition for AIDS. *Weekly epidemiological record*, 1986, 61: 69-73. (WHO clinical case definitions for AIDS in children where HIV testing is not available).

Centers for Disease Control and Prevention. 1994 revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. *Morbidity and mortality weekly report*, 1994; 43 (No. RR-12): 1-10. (Case definition for AIDS in children where HIV testing is available).

WHO case definitions for AIDS surveillance in adults and adolescents. *Weekly epidemiological record* 1994, 69: 273-275.

## **HIV-RELATED TUBERCULOSIS**

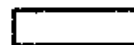
Corbett EL, Watt CJ, Walker N, Maher D, Williams BG, Raviglione MC, Dye C. The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic. *Archives of internal medicine*, 2003, 163: 1009-1021.

Raviglione MC, Harries AD, Msiska R, Wilkinson D, Nunn P. Tuberculosis and HIV: current status in Africa. *AIDS*, 1997, 11 (suppl B): S115 - S123.

Ya Diul M, Maher D, Harries A. Tuberculosis case fatality rates in high HIV prevalence populations in sub-Saharan Africa. *AIDS*, 2001, 15: 143-152.

World Health Organization. *A strategic framework to decrease the burden of TB/HIV*. Geneva, 2002 (WHO/CDS/TB/2002.296; WHO/HIV\_AIDS/2002.2).

World Health Organization. *Guidelines for collaborative TB and HIV programme activities*. Geneva, 2003, (WHO/CDS/TB/2003.319; WHO/HIV/2003.01).



International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. *Tuberculosis guide for low income countries*. Fifth edition. Paris, 2000.

Maher D, van Gorkom JLC, Gondrie P, Raviglione MC. Community contribution to tuberculosis care in countries with high tuberculosis prevalence: past, present and future. *International journal of tuberculosis and lung disease*, 1999, 3: 762–768.

World Health Organization. *Guidelines for the management of drug-resistant Tuberculosis*. Geneva, 1997, (WHO/TB/96.210 - Rev.1).

World Health Organization. *What is DOTS? A guide to understanding the WHO-recommended TB control strategy known as DOTS*. Geneva, 1999, (WHO/CDS/CPC/TB/99.270).

World Health Organization. *Anti-tuberculosis drug resistance in the world. Report No.2. Prevalence and trends*. Geneva, 2000 (WHO/CDS/TB/2000.278).

World Health Organization. *The WHO/IUATLD Global Project on anti-tuberculosis drug resistance surveillance*. Geneva, 2000.

World Health Organization. *Guidelines for establishing DOTS-Plus pilot projects for the management of multidrug-resistant TB*. Geneva, 2000 (WHO/CDS/TB/2000.279).

World Health Organisation. *An expanded DOTS framework for effective tuberculosis control*. Geneva, 2002, (WHO/CDS/TB/2002.297).

World Health Organization. *A strategic framework to decrease the burden of TB/HIV*. Geneva, 2002, (WHO/CDS/TB/2002.296).

World Health Organisation. *Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes*. Third edition. Geneva, 2003, (WHO/CDS/TB/2003.313).

World Health Organization. *Community contribution to TB care: practice and policy*. Geneva, 2003, (WHO/CDS/TB/2003.312).

World Health Organization. *Guidelines for collaborative TB and HIV programme activities*. Geneva, 2003, (WHO/CDS/TB/2003.319, WHO/HIV/2003.01).

Crofton J, Horne N, Miller F. *Clinical tuberculosis*, second edition. London, MacMillan Press Limited, 1999.

Harries AD, Maher D, Nunn P. An approach to the problems of diagnosing and treating adult smear-negative pulmonary tuberculosis in high-HIV-prevalence settings in sub-Saharan Africa. *Bulletin of the World Health Organization*, 1998, 76: 651–662.

International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. *Technical guide. Sputum examination for tuberculosis by direct microscopy in low-income countries*. Fifth edition. Paris, 2000.

Toman K. *Tuberculosis. Case finding and chemotherapy*. Geneva, WHO, 1979.

World Health Organization. *Tuberculosis handbook*. Geneva, 1998, (WHO/TB/98.253).

4  
[ ] **SUGGESTIONS FOR FURTHER READING** [ ] 4

Chaulet P et al. *Childhood tuberculosis, still with us*. Paris, International Children's Centre, 1992.

Crofton J, Home N, Miller F. *Clinical tuberculosis, second edition*. London, MacMillan Press Limited, 1999.

Donald PR, Fourie PB, Grange JM. *Tuberculosis in childhood*. Pretoria, JL van Schaik, 1999.

Graham SM, Coulter JBS, Gilks CF. Pulmonary disease in HIV-infected African children. *International journal of tuberculosis and lung disease*, 2001, 5: 12-23.

Hesseling AC, Schaaf HS, Gie RP, Starke JR, Beyers N. A critical review of diagnostic approaches used in the diagnosis of childhood tuberculosis. *International journal of tuberculosis and lung disease*, 2002, 6: 1038-1045.

International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. *Tuberculosis guide for low income countries*. 5<sup>th</sup> edition, Frankfurt, pmi Verlagsgruppe, 2000.

Miller FJW. *Tuberculosis in children*. New Delhi, Churchill-Livingstone, 1986.

Mukadi YD, Wiktor SZ, Coulibaly I-M, et al. Impact of HIV infection on the development, clinical presentation, and outcome of tuberculosis among children in Abidjan, Cote d'Ivoire. *AIDS*, 1997, 11: 1151-1158.

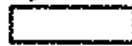
Osborne CM. The challenge of diagnosing childhood tuberculosis in a developing country. *Archives of diseases in childhood*, 1995, 72: 369-74.

Palme IB, Gudetta B, Bruchfeld J, Muhe L, Giesecke J. Impact of human immunodeficiency virus 1 infection on clinical presentation, treatment outcome and survival in a cohort of Ethiopian children with tuberculosis. *The pediatric infectious disease journal*, 2002, 21: 1053-1061.

Reider HL. *Epidemiologic basis of tuberculosis control*. Paris, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 1999.

Schaaf HS, Beyers N, Gie RP, et al. Respiratory tuberculosis in childhood: the diagnostic value of clinical features and special investigations. *The pediatric infectious disease journal*, 1995, 14: 189-194.

Van Beekhuizen HJ. Tuberculosis score chart in children in Aitape, Papua New Guinea. *Tropical doctor*, 1998, 28: 155-160.



Crofton J, Horne N, Miller F. *Clinical tuberculosis*. second edition. London, MacMillan Press Limited, 1999.

Donald PR, Fourie PB, Grange JM. *Tuberculosis in childhood*. Pretoria, JL van Schaik, 1999.

Harries AD, Maher D, Nunn P. An approach to the problems of diagnosing and treating adult smear-negative pulmonary tuberculosis in high HIV prevalence settings in sub-Saharan Africa. *Bulletin of the World Health Organization*, 1998, 76, (6): 651-662.

Maher D, Harries AD. Tuberculous pericardial effusion: a prospective clinical study in a low-resource setting – Blantyre, Malawi. *International Journal of Tuberculosis lung Disease*, 1997, 1 (4): 358-364.

Miller FJW. *Tuberculosis in children*. New Delhi, Churchill-Livingstone, 1986.

*Toman's tuberculosis case detection, treatment and monitoring: questions and answers*. Edited by T Frieden, second edition. World Health Organization, Geneva, 2004. ISBN 92 4 154603 4. (WHO/HTM/TB/2004.334).

UNAIDS *policy on HIV testing and counselling*. Geneva, Joint UN Programme on HIV/AIDS, 1997.

UNAIDS *Technical Update. HIV testing methods*. Joint UN Programme on HIV/AIDS, Geneva, 1997, UNAIDS Best Practice Collection.

Joint UN Programme on HIV/AIDS, World Health Organization. *Operational characteristics of commercially available assays to determine antibodies to HIV-1 and/or HIV-2 in human sera. Report 11*. Geneva, 1999. WHO/BTS/99.1; UNAIDS/99.5.

UNAIDS *Technical Update. Voluntary counselling and testing (VCT)*. Geneva, 2000, Joint UN Programme on HIV/AIDS, Best Practice Collection.

Volberding PA. HIV quantification: clinical applications. *Lancet*, 1996, 347: 71-73.

World Health Organization. Revised recommendations for the selection and use of HIV antibody tests. *Weekly epidemiological record*, 1997, 72: 81-83.

World Health Organization. The importance of simple and rapid tests in HIV diagnostics: WHO recommendations. *Weekly epidemiological record*, 1998, 73: 321-328.

World Health Organization. *Increasing access to knowledge of HIV status: conclusions of a WHO consultation, 3-4 December 2001*. WHO/HIV/2002.09.

World Health Organization. *Testing and counselling*. Geneva, 2002 <http://www.who.int/hiv/topics/vct/testing> (accessed 8 May 2003).



Lepage P, Spira R, Kalibala S, et al. Care of human immunodeficiency virus-infected children in developing countries. *The pediatric infectious disease journal*, 1998, 17: 581–586.

Marum LH, Tindyebwa D, Gibb D. Care of children with HIV infection and AIDS in Africa. *AIDS*, 1997, 11 (Supplement B): S125-S134.

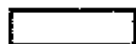
Joint UN Programme on HIV/AIDS. *Provisional WHO/UNAIDS Secretariat recommendations on the use of cotrimoxazole prophylaxis in adults and children living with HIV/AIDS in Africa*. Geneva, 2000. (Available at <http://www.unaids.org>).

Temmerman M, Ndinya-Achola J, Ambani J, Piot P. The right not to know HIV-test results. *Lancet*, 1995, 345: 969–970.

Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, *AIDS epidemic update: December 2002*. Geneva.

World Health Organization, *Counselling for HIV/AIDS: a key to caring*. Geneva, 1995.

World Health Organization, *Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings. Guidelines for a public health approach*. Geneva, 2002 (includes a clinical staging system for HIV and HIV-related disease).

**SUGGESTIONS FOR FURTHER READING**

World Health Organization. *Treatment of tuberculosis. Guidelines for national programmes*. Third edition. Geneva, 2003 (WHO/CDS/TB/2003.313).

International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. *Management of tuberculosis. A guide for low-income countries*. Fifth edition. Paris, 2000.

World Health Organization. *Tuberculosis handbook*. Geneva, 1998 (WHO/TB/98.253).

World Health Organization. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Royal Netherlands Tuberculosis Association. Revised international definitions in tuberculosis control. *International journal of tuberculosis and lung disease*, 2001, 5 (3): 213–215.

Alzeer AH, Fitzgerald JM. Corticosteroids and tuberculosis: risks and use as adjunct therapy. *Tubercle and lung disease* 1993; 74: 6–11.

Graham SM, Daley HM, Banerjee A, Salaniponi FM, Harries AD. Ethambutol usage in tuberculosis - time to reconsider? *Archives of diseases in childhood*, 1998, 79: 274–278

Horne NW. *Modern drug treatment of tuberculosis*. 7th edition. London, Chest, Heart and Stroke Association, 1990.

Reider HL. *Interventions for tuberculosis control and elimination*. Paris, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2002.

Stop TB Partnership. *Global TB Drug Facility prospectus*. Geneva, World Health Organization, 2001 (WHO/CDS/TB/2001.10a)

World Health Organization. *Tuberculosis handbook*. Geneva, 1998 (WHO/TB/98.253).

World Health Organization. *Guidelines for establishing DOTS-Plus pilot projects for the management of multidrug-resistant tuberculosis*. Geneva, 2003 (WHO/CDS/TB/2000.279).

World Health Organization. *Treatment of tuberculosis. Guidelines for national programmes*. Third edition, Geneva, 2003 (WHO/CDS/TB/2003.313).

World Health Organization, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Royal Netherlands Tuberculosis Association. Revised international definitions in tuberculosis control. *International journal of tuberculosis and lung disease*, 2001, 5 (3): 213–215.

Ya Diul M, Maher D, Harries A. Tuberculosis case fatality rates in high HIV prevalence populations in sub-Saharan Africa. *AIDS*, 2001, 15: 143–152.

Crofton J, Horne N, Miller F. *Clinical tuberculosis*. Second edition. MacMillan Press Limited, London, 1999.

Horne NW. *Modern drug treatment of tuberculosis*. Seventh edition, London, The Chest, Heart and Stroke Association, 1990.

Mitchell I, Wendon J, Fitt S, et al. Anti-tuberculosis therapy and acute liver failure. *Lancet*, 1995, 345: 555–556.

Reider HL. *Interventions for tuberculosis control and elimination*. Paris, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2002.

Bartlett JG, Gallant JE. *Medical management of HIV infection*. Baltimore, MD, Johns Hopkins University School of Medicine, 2000–2001.

Carr A, Cooper DA. Adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet*, 2000, 356: 1423–1430.

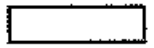
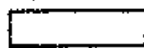
Harrington M, Carpenter CCJ. World AIDS Series: Hit HIV-1 hard, but only when necessary. *Lancet*, 2000, 355: 2147–2152.

Pozniak AL, Miller R, Ormerod LP. The treatment of tuberculosis in HIV-infected persons. *AIDS*, 1999; 13: 435–445.

World Health Organization. *Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings: treatment guidelines for a public health approach*. 2003 revision. Geneva. ([www.who.int/hiv](http://www.who.int/hiv)).

Harries AD, Nyangulu DS, Hargreaves NJ, Kaluwa O, Salaniponi FM. Preventing antiretroviral anarchy in sub-Saharan Africa. *Lancet*, 2001, 358: 410–14.

Harries AD, Hargreaves NJ, Chimzizi R, Salaniponi FM. Highly active antiretroviral therapy and tuberculosis control in Africa: synergies and potential. *Bulletin of the World Health Organization*, 2002, 80: 464–469.



Bartlett JG , Gallant JE. *Medical management of HIV infection*. Baltimore, MD, Johns Hopkins University School of Medicine, 2000-2001.

French N, Nakiyingi J, Carpenter LM, et al. 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in HIV-1 infected Ugandan adults: double-blind, randomised and placebo controlled trial. *Lancet*, 2000, 355: 2106–2111.

World Health Organization. *Improving child health. IMCI: the integrated approach*. Rev.2. Geneva (WHO/CHD/97.12) ([www.who.int/child-adolescent-health](http://www.who.int/child-adolescent-health)) 1997.

Kovacs JA, Masur H. Prophylaxis against opportunistic infections in patients with human immunodeficiency virus infection. *New England journal of medicine* 2000, 342: 1416–1429.

World Health Organization. *Management of the child with a serious infection or severe malnutrition. Guidelines for care at the first-referral level in developing countries*. Geneva, 2000 (WHO/FCH/CAH/00.1).

*Provisional WHO/UNAIDS secretariat recommendations on the use of cotrimoxazole prophylaxis in adults and children living with HIV/AIDS in Africa*. Geneva, 2000, WHO/UNAIDS.

Wiktor SZ, Sassan-Morokro M, Grant AD, et al. Efficacy of trimethoprim-sulphamethoxazole prophylaxis to decrease morbidity and mortality in HIV-1-infected patients with tuberculosis in Abidjan, Cote d'Ivoire: a randomised controlled trial. *Lancet*, 1999, 353: 1469–1475.

World Health Organization. *Guidelines for the clinical management of HIV infection in adults*. Geneva, 1991.

World Health Organization. *Guidelines for the clinical management of HIV infection in children*. Geneva, 1993.

World Health Organization. *AIDS in Africa: a manual for physicians*. Geneva, 1992.

World Health Organization. *Guidelines for the management of sexually transmitted infections*. Geneva, 2003.

World Health Organization. *Improving child health. IMCI: the integrated approach*. Geneva, 1997 (WHO/CHD/97.12 Rev. 2)

Gilks C, Floyd K, Haran D, Kemp J, Squire B, Wilkinson D. *Care and support for people with HIV/AIDS in resource-poor settings*. London, UK Department for International Development, 1998 (Health and Population Occasional Paper).

Godfrey-Faussett P, Maher D, Mukadi YD, Nunn P, Perriens J, Raviglione M. How can HIV voluntary testing contribute to a more coherent response to tuberculosis in high HIV prevalence settings? *Bulletin of the World Health Organization*, 2002, 80: 939-945.

World Health Organization. *Provision of HIV/AIDS care in resource-constrained settings. Report of a meeting*. Geneva, 1994.

World Health Organization. *A strategic framework to decrease the burden of TB/HIV*. Geneva, 2002 (WHO/CDS/TB/2002.296).

World Health Organization. *Improving child health. IMCI: the integrated approach. Rev.2*. Geneva, 1997 (WHO/CHD/97.12) ([www.who.int/child-adolescent-health](http://www.who.int/child-adolescent-health)).

World Health Organization. *Management of the child with a serious infection or severe malnutrition. Guidelines for care at the first-referral level in developing countries*. Geneva, 2000 (WHO/FCH/CAH/00.1).

World Health Organization. *Guidelines for collaborative TB and HIV programme activities*. Geneva, 2003 (WHO/CDS/TB/2003.319; WHO/HIV/2003.01).

World Health Organization. *AIDS home care handbook*. Geneva, 1993.

World Health Organization. *Report of the first international review meeting. Practical Approach to Lung Health Strategy, 4–6 September 2002, Rabat, Morocco*. Geneva, 2003 (WHO/CDS/TB/2003.324).

World Health Organization. *Community contribution to TB care: practice and policy*. Geneva, 2003 (WHO/CDS/TB/2003.312).

**SUGGESTIONS FOR FURTHER READING**

Harries AD, Maher D, Nunn P. Practical and affordable measures for the protection of health care workers from tuberculosis in low-income countries. *Bulletin of the World Health Organization*, 1997, 75: 477–489.

Reider HL. *Interventions for tuberculosis control and elimination*. Paris, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2002.

World Health Organization. *Childhood tuberculosis and BCG vaccination. BCG - gateway to EPI*. Geneva, 1989.

World Health Organization. *Global Programme for Vaccines and Immunization. Immunization Policy*. Geneva, 1995.

World Health Organization. *Guidelines for the management of drug-resistant tuberculosis*. Geneva, 1996 (WHO/TB/96.210, Rev.1).

World Health Organization. Preventive therapy against tuberculosis in people living with HIV. *Weekly epidemiological record*, 1999, 74: 385–400.

World Health Organization. *Guidelines for the prevention of tuberculosis in health care facilities in resource-limited settings*. Geneva, 1999 (WHO/TB/99.269).