

った。

#### 対照群-2：出産前クリニック受診者と対照群-3：妊産婦

1990年以來、チェンライ病院は、初めての産前診療受診時と、妊娠第3期に、HIV カウンセリングと検査を実施し、さらに1997年からは周産期のZidovudine療法を提供している[17]。HIV陽性妊婦は、効果的な避妊法または卵管結索を提供され、その多くがこれらを受けている[18]。よって出産歴のある妊婦(multigravidae)では、HIV既感染率は、初回妊娠(primigravidae)よりも低く出るので、分析は初回の出産に絞っておこなった。また初回受診のHIV検査結果を採用した。チェンライ県の毎年の15,000から16,000の出生の約3分の1はチェンライ病院で行われる。ルーティンのHIVカウンセリングとHIV検査は1990年に始まり、ほとんど全ての妊産婦がHIV検査を受けた。病院で出産する女性は、出産前クリニック受診者よりも、幅広い社会背景をもっている。例えば産婦の3分の1は、私的医療施設から産前診療を受けている。妊婦の場合と同様に、分析は初回の妊娠(primigravidae)に絞った。

#### 対照群-4：外科病棟患者

1990年から1997年までは、HIV検査はチェンライ病院の外科入院患者の全てにたいして行われていた。1997年以降、HIV検査はハイリスク要因が疑われる患者に選択的に行われるようになったため、分析は1990年から1997年の間に絞って行った。HIVに関連していると思われる臨床症状(様々な感染症)を持つ患者と、診断名に関する情報がない患者は除外した。臨床症状による除外の決定は、患者のHIV感染の有無を、判断者には知らせずにおこなった。

#### 対照群-5：男性徴集兵

男性徴集兵の情報はタイ国軍のルーティンのサーベイランスから得た。男性は21歳の誕生日に徴兵の対象になり、住民登録に基づいて毎年無作為に選ばれる[19-21]。徴兵免除は、大学生、技能労働者、ハンディキャップを持つもの、ある宗教の信者、軍事教育のコース(ほとんどの中等教育で提供される)または他の軍事業務に参加した経験があるものに対して行われる[19,22]。徴集兵は、社会経済的みて5階層のうち下の4層の国民男性を代表する[23]。HIV感染、薬物使用、性的嗜好は徴兵免除の理由にはならない。分析では、徴兵前の2年間のほとんどの時間をチェンライで過ごしたものをだけに絞り、小数見られた24歳以上のものを除外した。

#### データ管理と統計的解析：

コンピュータ化されたデータベースを、結核患者、献血者、妊産婦で利用した。出産前クリニック受診者及び外科病棟入院患者については、元の病棟診療録から情報を得た。データは、2人のデータ入力員が独立して入力し、比較して入力ミスを防ぐ方法をとった。徴集兵に関するデータは、ロイヤル・タイ軍から提供された1991年から1998年の間の個々の記録を活用した。データは、Stata第5版及びEpi Info第6.02版を利用し行った。まず分析は、症例と上述した対照との間でHIV陽性率を比較した。HIVと結核の関連について、オッズ比を、それぞれの対照群ごとに別々に算出した。多変量解析及び、HIVと結核の関連について年齢と診断時暦年の間の効果の修飾(interaction)の有無を調べるにロジスティック解析を使用した。年

齡、暦年、居住地（県の中心地の郡とその他の郡）、交絡因子としても考慮した。男と女の対照群は異なるバイアスがあるため、男と女で分けて分析した。もっともバイアスが少ないと考えられる対照群を用いて計算したオッズ比を用いて、人口において HIV に起因すると考えられる結核患者の割合、すなわち人口寄与割合 (population attributable fraction: PAF) を計算した。男性については、徴集兵は、一般人口からくじ引きで選ばれるため、徴集兵がオッズ比のもっともバイアスの少ない推定値が得られると考えられた。女性については、性的な活動があり、最初の妊娠が稀でない年齢に絞った出産前クリニック受診者をもっともバイアスの少ない対照群と考えられた。この年齢は 20 歳から 29 歳を採用した（出産前クリニックよりも妊産婦でより多くの女性が含まれるが、HIV とそれに関連した状態が、妊娠後期の流産を来たしうる[24]し、HIV 感染がわかったあと、人口妊娠中絶を選択する可能性(24)があるため、妊産婦は、出産前クリニックよりもバイアスがある可能性がある。）年齢別の対象人口における HIV 感染率の正確性が重要であり、対象人口における HIV 感染率が急速に変化したため、PAF を  $[PAF = p'(RR-1)/RR]$  の式にて計算した。ここで、 $p'$  は症例における暴露割合（この場合は、HIV 陽性）、RR は相対危険度で、この研究では稀な疾患の仮定に基づきオッズ比を RR とした。研究対象期間で結核患者（症例）における年齢構成が変化しているため（研究対象期間の後半では若年者の割合が増加している）、年齢調整 PAF を計算した[27]。

## 結果

### 結核症例における HIV 陽性率

症例と対照群の特徴は表 2 にまとめた。

1990年から1998年にかけて、4,412例の結核症例がチェンライ病院で診断された。そのうち4,113例（93.2%）がチェンライ県に居住していた。さらにこのうちの4,031例（98.0%）が15歳以上であった。年間の症例数は1990年の198例から1998年の747例と増加している。この期間の初期は約90%の症例が肺結核に分類されていたが、この割合は1994年より継続的に低下しており1998年には66.8%になっている。肺結核と診断された症例の54%は喀痰塗抹陽性であった。

症例に占める HIV 陽性率は、全結核症例、肺結核症例、塗末陽性肺結核症例間で差は見られないため、分析には全結核症例を利用した。全結核症例における HIV 陽性率は上昇し1998年には70%に達していた。また陽性率は女よりも男で高く、特に HIV 流行の初期でその傾向が強く観察された（図 1）。最も高い陽性率は、20から29歳の年齢層で観察され、後期には HIV 陽性率の最も高い年齢層は年齢が高いほうへ移動している。

### 対照群の HIV 陽性率

上述した数種の対照群での HIV 陽性率を図 2 にまとめた。HIV 陽性率のピークは、男に比し、女で低く、且時期が遅れている。男では1990年代初期には20-24歳の年齢層で最も高い陽性率が観察され、後期では25-29歳で陽性率のもっとも高かった。女では、陽性率は25-29歳よりも20-24歳で若干高い状態が維持されている。HIV 陽性率は、他の対照群に比し献血者で最も低かった。外科病棟入院患者での陽性率はこれに比し高かったが病棟毎に差が見られた。外科病棟入院患者から HIV 感染に関連している可能性がある患者を除外しても、陽性率はほとんど変わらなかった。女では、初産の出産前クリニック受診者で HIV 陽性率のもっとも高く、ついで妊産婦で高かった。出産前クリニック受診者と妊産婦ので高かった。出産前クリニック受診者と妊産婦の中では、多

産婦はHIV陽性率は初産婦よりも低かった。(例えば20-24歳の産前クリニック受診者では、HIV陽性率は初産婦で11.4%、妊娠経験のあるもので6.6%であった。)

#### HIV感染と結核の関連

各対照群を活用したHIVとTBの関連のオッズ比を表3、4に示した。男・女とも訂正オッズ比は暦年が上がるとともに上昇していた。一方年齢層別のオッズ比は45歳以下では一定の傾向が見られなかったが、比較の仕方によっては45歳以上におけるオッズ比よりは低かった。暦年で層別したとき、年齢別オッズ比は一定の傾向は見られなかった。

#### 人口寄与割合 (PAF)

HIVと結核の間の関連は、年齢により異なることを示す論拠が認められなかったため、PAFの計算では、全ての年齢層に対するひとつのオッズ比を採用した。男では、徴集兵を対照としたオッズ比、女では20-29歳の出産前クリニック受診者を対照として年齢を補正したオッズ比を使用した。結果は結核患者が非常に少ない15-19歳の年齢層を除き、PAFは暦年とともに増加していた。

#### 考察：

全ての対照群を利用した HIV と結核の関連を示すオッズ比は、経時的に増加していることが示された。一方年齢層別のオッズ比に明らかな違いは観察されなかった。結核の内 HIV 感染に寄与すると推定される割合 (PAF：人口寄与割合) は、若年層では 1996 年で 50%以上、1996 年で 80%以上に達していた。それ故、HIV の直接的なインパクトが、この対象人口で観察された結核患者の増加の全てを説明しうる。

途上国における HIV の結核に対する影響についての症例対照研究 (全てサハラ以南アフリカ) では、本研究で観察されたオッズ比よりもかなり低いオッズ比が報告されている。全新発生結核症例と一般住民対照と比較した研究では、オッズ比は、1989-1990 年のケニアで 4.9 (95%CI:2.6-6.8) [6]、1990-1995 年のマラウイの地方で 7.4 (95%CI:4.4-12.4) [28]、1991 年のタンザニアで 8.3(95%CI:6.4-11.0)である。1985-1990 年の期間に献血提供者を対照とした研究では、オッズは 11.8(95%CI:7.9-18.3)、1990-1994 年の期間に出産前クリニック受診者と比較したケニア人の研究では、オッズ比は 5.6(95%CI:4.5-6.9)であった[9,29]。本研究では、HIV と結核の関連を示すオッズ比は、いずれの対照群を活用した場合で、研究期間後半で上昇していた。

HIV 流行の初期の時代は、多くが初期感染例のため HIV の結核への影響は殆ど無いと考えられる。このことは、チェンライ県の女性で 1990-1991 年の期間では、オッズ比が 1 に近いことに表れている。HIV 流行が進行するに従って、HIV に感染後数年が経過し免疫が低下した者の割合が増加するため、HIV と結核の関連を示すオッズ比は増加する[30]。チェンライ県では、オッズ比の増加はさらに HIV 感染率の劇的な減少により増強している。研究期間の後半では、対照中の HIV 陽性率は低い、新発生結核患者における HIV 陽性率は数年前の人口における HIV の新感染を反映している。このように HIV 感染率が減少している状況では、全ての HIV 陽性者のうち最近 HIV に感染した者の割合は HIV 新感染が安定または上昇している状況下に比べて下がっている。従ってオッズ比は、アフリカのような HIV 感染率が依然上昇しているか

減少しない状況で観察されるよりも高くなる。

アフリカで観察されたよりも高いオッズ比は、HIV と結核人口における分布の違いが関与している可能性もある。結核は一般的に見て低い社会経済階層の病気である。アフリカでは HIV は社会経済的及び教育レベルの高い階層で、より既感染率が高いが、タイではむしろ社会経済的、教育レベルの低いグループで高い[20,31,32]。さらに、チェンライ県では静脈薬剤常習者が HIV と関連しており、静脈薬剤常習者は結核感染に暴露する可能性が高い可能性がある。しかしチェンライでの最近の研究では HIV 陽性結核患者の割合は 5%未満であることが示されている (TB/HIV 研究プロジェクトからの未発表データ)。

病院対照を使用することは理想的でないが、徴兵者以外で、一般人口における HIV 陽性率の情報を後ろ向きに得ることは不可能であり、本研究の強調点は HIV と結核の関連の経時的変化である。理想的な対照群がないため、本研究では複数の対照群を利用した。いずれの対照群を利用しても、同様の経時的変化が観察されている事実は、観察結果の確かさを支持している。徴兵者は、タイにおける HIV 流行についての情報源として広く活用されてきた。教育水準の高い者や他の徴兵免除対象となる一部の人口階層の除外を除き、バイアスはない[19,22]が、単一の年齢層の男の情報しか得られない。

出産前クリニック受診者のデータは、一般人口の HIV 既感染率の指標として HIV サーベイランスでよく利用されている。アフリカでの研究では、この数値は性的活動のある女性に限られるため、もっとも若年層の女性人口における HIV 陽性率が過大評価されるが、HIV と不妊とに関連があるため、総合的に見ると HIV 陽性率は過小評価されることが示されている[24]。タイでは状況は異なる。20-24 歳の女性人口において、性的活動の経験があるものは 60%しかないため、より年齢が上の女性においても、出産前クリニック受診者における HIV 陽性率の過大評価は残ると思われる[33]。HIV 陽性であることを知っている女性で避妊術と避妊が多く行われるという事実は、初産婦におけるデータだけが信頼できることを意味する。一方、殆どの初産は 30 歳以下のため、この制限はより年齢が上の女性についてのデータの信頼性を下げる。本研究で PAF の計算に利用した 20-29 歳の年齢層では、人口のある割合の人口が性的活動が無いことによりおこる HIV 陽性率の過大評価は、HIV と不妊との関連により相殺されている可能性がある。

献血者と外科病棟入院患者対照を他の年齢層における HIV 陽性率を得るために利用した。献血者は広い年齢層を含んでいるが、行動歴に基づく献血延期基準による選別[34]と献血するに十分健康と言えるヘモグロビンと体重の基準を満たす必要があるため、献血者から得られる HIV 陽性率は人口における HIV 陽性率を過小評価することになる。よって献血者で HIV 陽性率が最も低く、その結果献血者を対照としたオッズ比がもっとも高かったことは当然のことと言える。外科病棟入院患者からは、HIV 感染と関係していると考えられる疾患を持つものを除外した場合、一般人口の HIV 陽性率のある程度適切な情報が得られるはずである。しかしながら HIV 陽性の有無が入院患者の一部でしか分からず、この HIV 検査結果があるものは、入院の理由が HIV に関連したものか、または関連した要因による可能性がある。

チェンライ病院で診断された全ての新結核患者が本研究に含まれている。しかし結核患者は、当該地域の他の病院でも診断されている。チェンライ病院は高次機能病院のため、典型的な病院とはいえないかもしれない。しかしながらチェンライ病院における結核患者中の HIV 陽性率は HIV 検査が行われている他の少数の病院での陽性率に非常に近い。HIV 感染の有無が不明

な患者を陰性者と分類したが、結核患者中の陽性率を過小評価している可能性があるため、感染有無の不明者が増加した研究期間後期には、これを利用したオッズ比は過小に評価されることになる。

我々は、分析に際し感染率を年齢、性、居住地で標準化した。居住地データは徴兵者では得られなかった。しかし、過去の研究では、他の地域では差が認められたが、タイ北部地域では都市部と農村部で HIV 陽性率に有意な差は示されていない[20]。本研究で男女間で、HIV と結核の関連を比較することは不可能である。献血者と外科病棟入院患者は男女を含んでいるが、病棟により患者の構成が異なり、また献血者では、献血延期基準は、男性に広く適用されたが、献血可能基準（ヘモグロビン、体重）は、多くの女性献血希望者を除外していると思われる。広い年齢層を含む対照群の制限、異なるバイアスがそれぞれの年齢層で存在する可能性から、年齢間のオッズ比の比較も同様に困難である。比較によっては、45 歳以上の年齢層でオッズ比が他の年齢層に比べ低かったが、他の年齢層間では同様の傾向は見られなかった。オッズ比が若年成人で他の年齢層に比して高いことが過去にも幾つかの研究で報告されている[5-10]。

オッズ比が年齢層が異なっても類似しているのことは、意外な結果である。若年成人では、HIV 感染は最近起こった可能性が高いため、HIV との関連で若年で結核を発症するものは少数のはずである。よって、若年結核患者での HIV 陽性率は低いはずで、オッズ比は年齢が上の層に比して、より低く出ることが予想された。しかしながら、これは観察されず、若年成人におけるオッズ比は、より年齢が上の成人と同じであり、また 1998 年までに 20-24 歳の男女において、結核患者中の HIV 陽性率は 80%以上に達していたことは、HIV の影響は若年成人で、より年齢が上の成人に比して、大きい可能性を示唆している。もし HIV 感染による結核発症のリスクが再燃や再感染に比して初感染結核で大きいとすると、これは説明可能である。

研究期間後半の非常に高いオッズ比は非常に高い PAF につながっている。HIV 感染率が減少しており、結核発症までの長期のタイムラグがあるとすると、横断的に求めたオッズ比と PAF の解釈は複雑になる。それらは、全ての HIV 陽性患者が免疫不全を呈しているときに観察されるオッズ比、PAF に近づく傾向をもつ。もし対照群で免疫不全を呈しているものの代表性が下がっている場合は、さらに過大評価につながる。免疫不全を呈する者に対するセレクションバイアスは、HIV 陽性者に占める免疫不全者の割合が増加する研究期間後半で、より重要になる。このセレクションバイアスは、一般人口における HIV 陽性率の過小評価につながり、オッズ比の過大評価につながる。

実際上の問題として、HIV 感染と結核発症までの時間的な差は、1993 年からの男性人口における HIV 陽性率の減少、1995 年から 1996 年の女性人口における減少があるにもかかわらず、結核問題は依然減少の兆しを見せていないことを意味する。HIV 感染に起因する結核を制圧する直接的な手段を HIV 感染コントロールにて加える必要がある。これらの手段には、HIV カウンセリング及び検査クリニックでの結核患者の接触者に対する結核スクリーニング、HIV 陽性者に対する INH 予防内服、抗ウイルス薬治療が含まれる[35]。

#### 結核とエイズの同時蔓延に対する研究開発と対策

このような HIV・結核流行の現状を踏まえ、様々な対策を研究開発（広義の介入研究）の形態で進めている。当プロジェクトではタイ保健省倫理委員会に計画書を提出し審査を受け、ているが厳しく公衆衛生上の有用性とタイへの国際協力活動としてのものも問われる。

プロジェクトでは県保健局と協力して、死亡統計や結核とエイズのサーベイランスを電算化（例：県全域の結核患者登録を1987年まで遡って入力）し、様々な項目を追加、結核エイズ発生動向を評価している。1996年より当プロジェクトは県内で登録される全ての塗抹陽性患者を対象とした薬剤耐性結核サーベイランスを開始した。このシステムにより薬剤耐性の頻度の経時的監視及び様々なリスクファクターの分析が可能となっている。このサーベイランス結果から、1996年から1998年の時期では、HIV陽性結核患者でイソニアジド耐性、かつリファンピシン耐性の多剤耐性菌頻度は6.3%、HIV陽性者でオッズ比2.1 [95%信頼区間1.1-3.8]と高率である事が示された[36]。結核の臨床研究では、薬剤耐性例の臨床経過を詳細に長期フォローアップし、多剤耐性結核患者の2年死亡率はHIV陽性者で94%、HIV陰性者で33%と高いことを報告した[37]。症状発現より治療までの遅れの臨床的な免疫状態のマーカーとして、治療前のCD4陽性細胞数を測定している。1996年の薬剤耐性サーベイランスの開始以来、菌株はタイ保健省結核課に保存されており、試験済みの結核菌のRFLP(restriction fragment length polymorphism)分析を活用しての、結核菌の感染ルート解明が望まれる。チェンライ県はタイ国最北端で住民移動や他県の医療機関への受診が少なく、理想的な疫学フィールドである。

研究活動が、タイ社会や保健システムに適したものとなるように、タイ人医療人類学者を研究フェローとして迎え、エイズおよび結核に関する受療行動の量的研究と認識に関する質的研究のような社会科学研究も進めている。この研究の中で、エイズ濃厚感染地域では結核とエイズの関連が高く認識されるあまり、HIV陰性の結核患者までエイズ患者と見なされるといった新たな蔑視(stigma)が生まれていること[38]、同時に患者の受診の遅れ(Delay)が起きやすいこと等の社会的問題を明らかにした[39]。またこのような状況における結核対策としての直接監視下投薬プログラム(DOTS)の導入改善に参加的研究開発を行った[40-41]。死亡率(1995-99年の治療後6ヶ月後のコホート分析で、HIV陽性結核患者で49.9%、HIV陰性結核患者で15.1%)も高く、エイズ孤児などの社会的問題を引き起こしている[42]。HIV感染者において、より早期に結核の発症を予防するために、イソニアジドによる科学予防に1993年以来取り組んでいる[43-46]。また、積極的な接触者検診の活用も行っている[47]。

チェンライ県病院内では病院職員数名の結核発症事例が相次いで確認されており、院内感染が強く疑われている。1996年以来毎年、病院職員のツベルクリン反応検査(ツ反)を実施している。1996年時の全職員に行った断面研究は、ツ反陽性率は66%(1010名中672)と高く、病院勤務年数、患者接触の度合いとの相関を示した。1回目ツ反で陰性(硬結10mm未満)であった病院職員を1週間後に再度ツ反陰性を確認(ブースター効果除外)の後、1997年のフォローアップでは、99名の陰性者のうち、10mm以上ツ反が大きくなった者(陽転と定義)は13人(13.1%)と高率であった。専門家による包括的な院内感染対策のリスク・アセスメントを実施し、病院職員、患者、環境の3つの対象で対策を講じた後、どこまでが対策によるか議論はあるが、ツ反陽転率が1998年には9.5%、1999年には2.2%と低下した[48-49]。

発展途上国でのフィールド研究には、とりわけ倫理的・社会的配慮が必要である。同時にその条件下で、圧倒的な蔓延状況にある感染症に対して介入を行い、予算をはじめ限られた医療資源の中でかなりの改善を得ることも可能である。欧米諸国の研究機関は、途上国のこのような疫学的特徴に注目している。たとえば、米国ジョンスホプキンス大学はバングラディッシュに国際下痢研究所のような場所に研究フィールドを維持して、ORS(経口補液療法)や麻疹ワクチンの野外試験を進め、ユニセフやWHOによる子供の健康世界戦略をたてた。米国CDC

の HIV 国際共同研究プロジェクトは、バンコク市での 5 年間の準備と事前コホート研究の後、1999 年に世界初の HIV ワクチンの第 3 相臨床試験を開始している。本研究も、患者研究のみではなく、母集団である地域住民をコホートとして把握し、チェンライのエイズ・結核罹患率、死亡率と薬剤耐性結核菌の頻度の改善、薬剤・ワクチン開発等の大きな研究開発を他の機関の協力も得て実施できるフィールド・プログラムに進化させたい。

## 文献

1. Siriarayapon P, Yanai H, Glynn JR, Yanpaisarn S, Uthavivoravit W. The evolving epidemiology of HIV infection and tuberculosis in Northern Thailand. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002; 31(1):80-89
2. Raviglione MC, Snider DE, Kochi A. Global epidemiology of tuberculosis. *JAMA* 1995; 73: 220-226.
3. Glynn JR. Resurgence of tuberculosis and the impact of HIV infection. *British Medical Bulletin*. 1998; 54: 579-593.
4. Wood R, Maartens G, Lombard CJ. Risk factors for developing tuberculosis in HIV-1 infected adults from communities with a low or very high incidence of tuberculosis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 23: 75-80.
5. Long R, Scalcini M, Manfreda J, et al. Impact of human immunodeficiency virus type 1 on tuberculosis in rural Haiti. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 69-73.
6. Orege PA, Fine PM, Lucas SB, et al. A case control study on human immunodeficiency virus-1 (HIV-1) infection as a risk factor for tuberculosis and leprosy in Western Kenya. *Tuber Lung Dis* 1993; 74: 377-381.
7. Van Den Broek J, Borgdorff MW, Pakker NG, et al. HIV-1 infection as a risk factor for the development of tuberculosis: a case-control study in Tanzania. *Int J Epidemiol* 1993; 22: 1159-1165.
8. Houston S, Ray S, Mahari M, et al. The association of tuberculosis and HIV infection in Harare, Zimbabwe. *Tuber Lung Dis* 1994; 75: 220-226.
9. Van Cleeff MR, Chum AH. The proportion of tuberculosis cases in Tanzania attributable to human immunodeficiency virus. *Int J Epidemiol* 1995; 24: 637-642.
10. Chum HJ, O'Brien RJ, Chonde TM, Graf P, Rieder HL. An epidemiology study of tuberculosis and HIV infection in Tanzania 1991-1993. *AIDS* 1996; 10: 299-309.
11. Akarasewi P, Pokaew P, Sriyabhai S, et al. HIV-1 infection and associated risk factors among tuberculosis patients, Chiang Mai [abstract 116-117]. *9<sup>th</sup> National Seminar on Epidemiology*. Bangkok, Thailand, August 1991.
12. Wiriyakitjar D, Rattanadilok Na Bhuket T, Rienthong D, Kowathana K. Surveillance of HIV infection among tuberculosis patients in Bangkok Central Chest Clinic. *Thai AIDS Journal* 1992; 4: 14-19. [in Thai]
13. Iboishak Singh I. HIV infection amongst tuberculosis patients at tuberculosis hospital, Chingairong, Manipur [abstract OP 48]. *17<sup>th</sup> Eastern Regional Conference on Tuberculosis and Respiratory Disease of the IUATLD, Eastern region*. Bangkok, Thailand, November, 1993.
14. Mohanty KC, Sundarani RM, Pasi RB. Changing trend of HIV infection in tuberculosis and pulmonary diseases patients, since 1988, at Bombay [abstract OP 49]. *17<sup>th</sup> Eastern Regional Conference on Tuberculosis and Respiratory Disease of the IUATLD, Eastern region*. Bangkok, Thailand, November, 1993.
15. Kilmarx PH, Supawitkul S, Wankraioj M, et al. Explosive spread and effective control of human immunodeficiency virus in northernmost Thailand: the epidemic in Chiang Rai province, 1988-99. *AIDS* 2000; 14: 2731-2740.
16. Chiang Rai Provincial Public Health Office. *Annual Report 1997*. Chiang Rai: Thai Ministry of Public Health,

1998.

17. Thaineua V, Siriniran P, Tanbnjong A, Lallemand M, Soucat A, Lamboray JL. From efficacy to effectiveness: routine prevention of mother-to-child HIV transmission by a short course of zidovudine in Northern Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1998; 29: 429-442.
18. Wiwatwongwana P. Factors influencing decisions for immediate postpartum permanent or semi-permanent contraception among HIV-infected women in Chiang Rai. *Journal of Health Science* 1996; 5: 505-511. [in Thai]
19. Mason CJ, Markowitz LE, Kitsiripornchai S, *et al.* Declining prevalence of HIV-1 infection in young Thai men. *AIDS* 1995; 9: 1061-1065.
20. Sirisopana N, Torugsa K, Mason CJ, *et al.* Correlates of HIV-1 seropositivity among young men in Thailand. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1996; 11: 492-498.
21. Celentano DD, Bond KC, Lyles CM, *et al.* Preventive intervention to reduce sexually transmitted infection: a field trial in the Royal Thai Army. *Arch Intern Med* 2000; 160: 535-540.
22. Celentano DD, Nelson KE, Suprasert S, *et al.* Dynamic of risk behavior for HIV infection among young Thai men. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1995; 10: 477-483.
23. Weninger BG, Limpakarnjanarat K, Ungchusak K, *et al.* The epidemiology of HIV infection and AIDS in Thailand. *AIDS* 1991; 5 (suppl 2): S71-S85.
24. Zaba B, Gregson S. Measuring the impact of HIV on fertility in Africa. *AIDS* 1998; 12 (suppl 1): S41-S50.
25. Bunnell RE, Yanpaisan S, Kilmarx PH, *et al.* HIV-1 seroprevalence among childbearing women in northern Thailand: monitoring a rapidly evolving epidemic. *AIDS* 1999; 13: 509-515.
26. Rockhill B, Newman B, Weinberg C. Use and misuse of population attributable fractions. *Am J Public Health* 1998; 88:15-19
27. Schlesselman JJ. In: *Case-control studies: Design, conduct, analysis*. New York: Oxford University Press, 1982: 220-226.
28. Glynn JR, Warndorff DK, Fine PEM, Msiska GK, Munthali MM, Ponnighaus JM. The impact of HIV on morbidity and mortality from tuberculosis in sub-Saharan Africa: a study in rural Malawi and review of the literature. *Health Trans Rev* 1997; 7 (suppl 2): 75-87.
29. Van Gorkom J, Kibuga S, Adallah J, *et al.* HIV sero-prevalence among tuberculosis patients in Kenya. *East Afr Med J* 1999; 76: 452-456.
30. Corbett EL, Churchyard GJ, Clayton TC, *et al.* HIV infection and silicosis: the impact of two potent risk factors on the incidence of mycobacterial disease in South African miners. *AIDS* 2000; 14: 2759-2768.
31. Nelson KE, Celentano DD, Suprasert S, *et al.* Risk factors for HIV infection among young adult men in northern Thailand. *JAMA* 1993; 270: 955-960.
32. Hargreaves JR, Glynn JR. Educational attainment and HIV-1 infection in developing countries: a systematic review. *Trop Med Intl Hlth* (in press).
33. Ungchusak K, Saengwanloey A, Rujiviput V, *et al.* National sentinel behavior-surveillance in factory workers: Result of the 1<sup>st</sup> round, Thailand 1995. *Wkly Epidemiol Surv Rep (Thailand)* 1996; 27: 253-270.
34. Sawanpanyalert P, Uthavivoravit W, Yanai H, Limpakarnjanarat K, Mastro TD, Nelson KE. Donation deferral criteria for human immunodeficiency virus positivity among blood donors in northern Thailand. *Transfusion* 1996; 36: 242-249.
35. De Cock KM, Chaisson RE. Will DOTS do it? A reappraisal of tuberculosis control in countries with high rates



- of HIV infection. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3: 457-465.
36. Yoshiyama T, Supawitkul S, Kunyanone N, Riangthong D, Yanai H, Abe C, Ishikawa N, Akarasewi P, Payanandana V, Mori T. Prevalence of drug-resistant tuberculosis in an area with human immunodeficiency virus epidemics in northern Thailand. *the International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 2001; 5:32-39.
  38. Ngamvithayapong J, Winkvist A, Diwan V. High AIDS awareness may cause tuberculosis patient delay: results from an HIV-epidemic area, Thailand. *AIDS* 2000. 14:1413-1419.
  39. Ngamvithayapong J, Yanai H, Winkvist A, Diwan V. Health seeking behavior and diagnosis for pulmonary tuberculosis in an HIV epidemic and mountainous area of Thailand. *the International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 2001; 5 (11) 1013-1020.
  40. Ngamvithayapong J, Yanai H, Winkvist A, Saisorn S, Diwan V. Feasibility of home-based and health center-based DOT: perspectives of TB care providers and clients in an HIV epidemic area, Thailand. *the International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 2001;5:741-745.
  41. Ngamvithayapong J, Uthaiworavit W, Sawanpanyalert P, Ngamvithayapong A, Yanai H. Participatory Development of Counseling Media for Asymptomatic HIV-infected Persons. *Thai AIDS Journal* 1994 6: 32-37.
  42. Saisorn S, Changchit T, Yanai H. Improving Tuberculosis Services in Chiang Rai province: Challenge to control dual epidemic on TB and HIV. *Journal of Communicable Disease* 1999; 25(4): 407-413
  43. Piyaworawong S, Yanai H, Nedsuwan S, Akarasewi P, Moolphate S, Sawanpanyalert P. Tuberculosis Preventive Therapy as Part of a Care Package for People Living with HIV in a District of Thailand. *AIDS* 2001;15:1739-1741
  44. Yanai H, Uthaiworavit W, Mastro TD, Limpakarnjanarat K, Sawanpanyalert P, Morrow RH, Nieburg P. Utility of Tuberculin and Anergy Skin Testing in Predicting Tuberculosis Infection in HIV-infected Persons in Thailand. *the International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 1997; 1:427-434
  45. Ngamvithayapong J, Uthaiworavit W, Yanai H, Akarasewi P, Sawanpanyalert P. Adherence to tuberculosis preventive therapy among HIV-infected persons in Chiang Rai, Thailand. *AIDS* 1997; 11:107-112
  46. Yanai H, Uthaiworavit W, Panich V, Sawanpanyalert P, Chaimanee B, Akarasewi P, Limpakarnjanarat K, Nieburg P, Mastro TD. Rapid Increase in HIV-Related Tuberculosis, Chiang Rai, Thailand, 1990-1994. *AIDS* 1996; 10:527-531
  47. Suggaravetsiri P, Yanai H, Chongsuvivatwong V, Akarasewi P, Ngamvithayapong J. Integrated counseling and screening on tuberculosis and HIV among household contacts of tuberculosis patients in epidemic area of HIV infection: Chiang Rai, Thailand *the International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 2003; in press.
  48. Yanai H, Limpakarnjanarat K, Uthaiworavit W, Mastro TD, Mori T, Tappero JW. Risk of *Mycobacterium tuberculosis* infection and disease among health care workers, Chiang Rai, Thailand. *the International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 2003;7(1) in press.
  49. Uthaiworavit W, Yanai H, Tappero JW, Limpakarnjanarat K, Srsmith R, Mastro TD, Mori T Impact of enhanced tuberculosis laboratory results notification to minimize treatment delay, Chiang Rai Hospital, Northern Thailand. *the International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 2003; 7(1) in press.

表 1: 過去に発展途上国より発表された結核と HIV-1 感染の相関関係数値化に関する文献のまとめ  
 Review of published studies from developing countries which have measured the association of tuberculosis and HIV-1 infection

1) コホート研究

場所/年	被暴露集団 Exposed Group	非被暴露集団 Non Exp. Group	結核 転機 TB Outcome	HIV 有病率 prevalence in pop.	結果 Result	コメント
ザイール 1987-1989 (Bruan et al. 1991) [3]	大きな公的病院 で出産した HIV 陽性の母 (周 産期 HIV 感染ブ ロジクエクトよ り)	- 同病棟の HIV 陰 性の母 - 年齢 (2 年以 内)、出産経 歴、入院日でマ ッチング	- 確定診断された肺 結核 (喀痰塗抹陽 性) 又は臨床診断 された結核、肺外 結核も含む	6% (妊産婦中)	全肺結核 Rate HIV 陽性女性 = 3.1/100PY HIV 陰性 = 0.12/100PY Rate ratio = 26 (5-125) 確定診断された肺結核 Rate HIV 陽性女性 = 1.2/100PY HIV 陰性 = 0.12/100PY Rate ratio = 10 (1.5-47)	- 子供が死んだ場合、母親は、参加後一年目はフオ ローアープに訪れる動機が非常に低かった。この グループは免疫機能が落ちるリスクが他より高 く、おそらく結核のリスクも他より高い。 - 結核の診断基準に培養や生検は含まれておらず、 本研究での結核は診断基準が明確化されていない ので、他の日和見感染と誤分類(misclassification bias)されていた可能性がある。 - 研究デザインは後ろ向き (参加後 1 年目) と前向 き (2 ヶ月毎身体所見によるフオローアープ 2 年 間) コホートの混合である。後ろ向きスタディか ら 80 名の HIV 陽性者、27 名の HIV 陰性者が フオローアープ中止。データ収集前に結核により 死亡した HIV 陽性者が含まれていれば、これは Rate Ratio を低く見積もるバイアスになりうる。
キガリ、ルワ ンダ 1988-1990 (Allen et al. 1992) [4]	地域病院の小 児、周産期ケア に通院している 17~38 歳の 女性、HIV 感染 の罹患率測定 と、自然予後測 定のための前向 きコホートとし て	- 同じコホートの HIV 陰性女性 HIV 陽性者グル ープと同年齢に 限定、しかしマ ッチングはされ ていない	- 臨床及び確定診断 された結核 (培養 又は喀痰陽性)、肺 外結核を含む	32% (1988, 妊産 婦中)	Rate HIV 陽性 = 2.4/100PY HIV 陰性 = 0.1/100PY Rate ratio = 21.8 (5.1-92.9) Risk HIV 陽性 = 5.0% HIV 陰性 = 0.2% Risk ratio = 22.9 (5.4-97.6)	- 結核の転機の測定は、より前述の研究より正確で あるが、臨床診断ケースと治療反応ケースを含ん でいる。 - フオローアープ脱落者の割合が低い。HIV 陽性者の 6% (24/425)、HIV 陰性者の 8% (78/995)

場所/年	被暴露集団 Exposed Group	非被暴露集団 Non Exp. Group	結核 転機 TB Outcome	HIV有病率 prevalence in pop.	結果 Result	コメント
キガリ、ルワ ンダ 1989-1993 (Leroy et al 1995) [5]	- 同じ病院での第 2研究として、 研究対象グルー プは出産時に登 録 - 登録基準は、生 児出生、市内永 住者	- 同病棟の HIV 陰 性の母 - 精神年齢、出産 歴、同じ居住市 でマツチンダ	- 臨床と細菌学的確 定診断による結核 診断(喀痰塗抹、 又は培養陽性)、肺 外結核も含む	32% (論文はこの データを発 表せず、し かしおそら く上記の研 究と近いと 思われる)。	<b>Rate</b> HIV 陽性 = 2.86/100PY HIV 陰性 = 0.16/100PY  <b>RR</b> = 18.2 (2.4-137.0)	- 176/431 女性が 4 年を終了前にフォローアップ中 止。この論文はこのグループの HIV 感染状況によ る違いの分析を行わなかった。
南アフリカ 1986-1996 (Wood et al. 2000) [7]	- 2つの高次機能 病院の HIV クリ ニックに通院し ている成人	- 研究地域の一般 人口の結核罹患 率を対照集団と して使用	- 結核診断は3段 階：①確定 definite (培養陽性 または剖検所 見)、②おそらく probable (塗抹また は組織診)、③可 能性あり possible (薬治療に対する 反応)、肺外結核を 含む。	7% (1995, 出産 前検診出席 者)	<b>Rate</b> HIV 陽性 = 10.4/100PY  <b>RR (WHO の HIV ステージング* より)</b> <u>WHO I&amp;2</u> <u>3&amp;4</u> 白人            140    304 有色人種       10.1   64.4 アフリカ人    10.3   81.5	- 結核の診断は受動的に行われており、本研究は元 来コホート研究としてはデザインされておらず、 が、病院ベースの HIV クリニックをコホートと している。よって来院しなかったり死亡した患者 のフォローのシステマがなかつた。おそらく結核 発生率が低く予測されているだろう。 - 本研究は一般人口結核罹患率を RR の算出に用い た。それは年齢、性別等の交絡因子 confounding factors を標準化していない。 - このためにある全研究中、本研究が最も高い HIV 陽性患者の結核罹患率を示した。これは報告 例のなかでも最も高い値である。

II) 地域政策でのケース=コントロール研究

場所/年	ケース	コントロール	HIV有病率 prevalence in pop.	結果	コメント
マラウイの 1988-1995 (Glynn et al. 1997) [7]	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 結核発症例、能動的、受動的に診断された14歳以上の肺と肺外結核</li> <li>- 結核は確定 certain と疑い probable (肺結核には培養陽性又は塗抹陽性、肺外結核には生検又は培養陽性)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 年齢 (35歳までは5年以内、それ以上は10年以内)、性別、居住地区をマッチング</li> <li>- 過去の調査データベースからランダムに選択 (1986-1989).</li> </ul>	1988/1989年 3.0% 1990/1991年 5.3% 1992/1999年 10.8% (一般人口からのサンプリング)	<b>Matched OR</b> 全タイプ = 7.4 (4.4-12.4) 肺型、AFB陽性 = 6.3 (3.6-11.0)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- コントロールの選択は HIV 有病率を低く偏らせているかもしれない、なぜなら、研究地域に長く在住し(過去の研究 1986-1989 から本研究期間まで)、調査を拒まなかった人々に基づいているからである。</li> <li>- コントロールでの急激な HIV 有病率の増加のため、一方ケースでは暴露から発症まで時間差があるため、本研究での OR は現状を低く見積っているかもしれない。</li> </ul>
マラウイの 1989 (Ponnighaus et al. 1991) [8]	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 15歳以上の地方で診断され、地方病院に入院した全肺結核新規発症例</li> <li>- 顕微鏡的または培養陽性結核症例のみ含めた</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- コンピューターデータベースよりランダムに選択 (ハンセン氏病ケースにマッチさせた)</li> <li>- 分析は年齢、性別と地域で標準化して実施</li> </ul>	2.4% (コントロールより)	<b>OR</b> 肺型 = 7.4 (3.3-16.7)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 本研究地域では HIV 有病率は上昇しており、ケースにおける HIV 感染と結核の進展の時間差のため実際よりも低く見積もられているかもしれない。</li> <li>- 肺結核のみが含まれており、結核と HIV の関連は実際よりも低く予測されているかもしれない。</li> <li>- コンピューターにて選択されたコントロールのうち 27%は見つけられず、または、血液の提供を拒否した。</li> </ul>
ケニア 1989-90 (Orege et al. 1993) [9]	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 新たに医療機関で診断された、年齢 14~44 歳の、研究地域に研究期間に在住している肺結核</li> <li>- 結核の診断は 2 段階: ① 確実 certain (複数の塗抹陽性、又は培養陽性) ② 可能性あり possible (スクリーンニングのいかなる時点でも 1 回のみ塗抹陽性)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 近隣のハウスホルドより選択</li> <li>- 年齢、性別をマッチング</li> <li>- 慢性咳嗽歴のある者、ケースに性的関係のあるものは除外</li> </ul>	17% (マッチされたコントロールから)	<b>Matched OR</b> 全体 = 4.9 (2.6-6.8) 男性 10-29 = 8.1 (2.9-22.3) 29-49 = 2.6 (0.9-7.5) 女性 10-29 = 2.8 (1.1-7.1) 29-49 = 19.6 (2.5-154)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 本研究でのオッズ比は、全タイプ結核をケースとして取り扱ったものよりも低いはずである、なぜなら HIV 陽性結核症例は肺外結核や塗抹陰性であることがより多いからである。</li> <li>- 本研究での年齢別グループの幅は実に広く (20 年)、年齢のオッズ比への影響があるとすれば、それをマスキュルしてしまうか、薄めてしまうかもしれない。</li> <li>- 結果にみられる年齢の幅 (10-49 歳) は登録基準の年齢と一致していない (15-44 歳)。</li> </ul>

場所/年	ケース	コントロール	HIV有病率 prevalence in pop.	結果	コメント
タンザニア 1991 (Van Den Broek et al. 1993) [10]	- 新しく診断された結核 例、ムワンザ地域の全9 病院から。再発例も含む 年齢 15~54歳のムワンザ 在住者	- 都市、道路沿い集落、地 方と層化されたクラスト ーサンプルから算出した 一般人口、マッチングな し	3.4% 道路沿い 7.2% 都市 12.1%	オッズ比 OR 15-24 = 5.7 (3.1-10.4) 25-34 = 13.4 (8.8-20.7) 35-44 = 7.3 (4.1-13.2) 45-54 = 2.9 (1.0-7.9) 全体オッズ比 Overall OR = 8.3 (6.4-11.0) 男性 = 8.9 (6.1-12.9) 女性 = 7.7 (5.1-11.7)	- ケース定義には臨床的疑い結核も入っており、非 結核 HIV 陽性例もケースに含まれている可能性が ある。また、再発例も入っており、HIV感染が再 発のリスクを増加させるとすると、オッズ比 OR の予想を高く偏らせるかもしれない。

III) 他のケース=コントロール研究

場所/年	ケース	コントロール	HIV有病率 Prevalence in pop.	結果	コメント
タンザニア 1985-1990 (Van Cleeff and Chum 1995) [11]	<ul style="list-style-type: none"> <li>16歳以上の新しく登録された全結核患者</li> <li>4グループに分類               <ul style="list-style-type: none"> <li>①新塗沫陽性肺結核</li> <li>②新塗沫陰性肺結核</li> <li>③肺外結核</li> <li>④再発例</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>研究期間にケースと同地方で献血をしている献血者</li> </ul>	1987年 3% 1990年 6% (15歳以上の一般人口より予測)	<b>OR</b> 全結核症例 全年齢 = 11.8 (7.9-18.3) 15-24 = 5.7 (2.1-15.2) 25-34 = 22.6 (11.8-46.2) 35-44 = 13.4 (5.2-34.7) 45+ = 4.2 (1.1-16.2)  塗沫陽性肺結核 全年齢 = 8.1 (4.4-16.3) 15-24 = 6.6 (1.3-31.6) 25-34 = 11.7 (4.2-33.3) 35-44 = 16.3 (3.3-76.7) 45+ = 1.3 (1.3-11.6)	<ul style="list-style-type: none"> <li>ケースは発症症例に限定されていなかった。献血者の HIV 有病率は年齢、性別によって有意に異なるということはなかった。これは本研究地区での献血者対策は一般人口を代表してはいなかったことを示唆する。</li> </ul>
ハイチの地方 1988 (Long et al. 1991) [12]	<ul style="list-style-type: none"> <li>研究地域の地方病院にて治療された全肺結核患者、全年齢</li> <li>塗沫または培養陽性患者に限定、1年以内に抗結核薬を投薬されたものは除く</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>活動型結核と AIDS を除く全診断名の OPD 症例</li> <li>年齢 (±5年)、性別、住居でマッチング</li> </ul>	3.0% (一般人口)	<b>Matched OR</b> , 20-39 = 15.7 (4.8-50.0) 40-59 = 3.0 (0.8-11.1)	<ul style="list-style-type: none"> <li>ケースは新たに診断された症例に限らなかったため、オッズ比の予測はおそらくバイアスがかかっているだろう。</li> <li>肺結核症例に限って言えば、細菌学的確定を採用していることで、同様の結核を取り扱った研究と比較すべきである。</li> <li>病院をコントロールとして採用しており、一般人口よりも HIV 有病率は高くなっているだろう。</li> </ul>

場所/年	ケース	コントロール	HIV有病率 Prevalence in pop.	結果	コメント
ジンバブエ 1988-89 (Houston et al. 1994) [13]	<ul style="list-style-type: none"> <li>研究地域の結核治療をにな っている全施設で治療を受 けた全患者</li> <li>ケースは全タイプの子核を 含み、臨床診断症例と細菌 学的確定診断の両方を含む (塗抹または組織、しかし培 養はなし).</li> <li>年齢制限はないが、分析は 15歳以上に制限</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>出産前クリニッ ク、高血圧クリ ニック、外傷 科、職員健康診 断より、年齢、 性別をマッチ もし、活動型結 核、またはSTD 症状を呈してい たら除外</li> </ul>	<p>HIV有病率</p> <p>8.8%: 始めの6ヶ月 10.1%: 第二6ヶ月 24.6%: 第三6ヶ月 (コントロール)</p>	<p>re-calculated OR (unmatched)</p> <p>15-24 = 4.8 (2.5-9.4) 25-34 = 7.2 (4.8-10.8) 35-44 = 8.3 (4.3-16.3) 45-54 = 6.0 (2.1-17.9) 55+ = 1.3 (0.5-3.6)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>本研究は matched case-control のデザインである が、リスク比 Risk Ratio をつかって分析されてい る。与えられたデータからオッズ比計算したが、 matched analysis を行うことができず、</li> <li>これらの病院のコントロールは、一般人口よりも 高い HIV 有病率を呈していると考えられる (出船 前クリニックを除く)、よって OR はもう少し低く 見積もることができる。</li> <li>コントロールの急激な HIV 有病率の上昇は、実際 のコントロール群の HIV 感染状況を反映している のか、各期間のコントロールの選択におけるバイ アスなのか。</li> <li>ケースは初回診断に限っておらず、再発ケースは HIV 陰性であることが多いとデータに示されてい る。</li> </ul>
コート・ジボ アール 1989-90 (De Cock et al. 1991) [14]	<ul style="list-style-type: none"> <li>アビジャンの2つの結核治 療センターの全結核患者</li> <li>結核は3タイプに分類: ① 確定した肺結核 (塗抹陽性) ② 疑い肺結核 (臨床及びレ ントゲン)、肺外結核。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ボランティア献 血者</li> </ul>	<p>8.5%</p> <p>(コントロール)</p>	<p>OR*</p> <p>全タイプ = 5.9 (0.5-65.6) 肺 = 5.3 (4.3-7.2) 塗抹陽性肺結核 20-29 = 6.45 (4.6-9.1) 30-39 = 5.5 (3.5-8.8) 40-49 = 2.5 (1.1-5.9) 50-59 = 3.6 (0.4-81)</p> <p>*この表の全ての ORs は、素 (crude) OR で、HIV と HIV1&amp;2 一緒にまとめた論文の データから計算されている</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>初回診断ケースに限定はしていない。</li> <li>献血者の HIV 有病率は実際より低めに偏っている だろう。</li> </ul>

場所/年	ケース	コントロール	HIV有病率 Prevalence in pop.	結果	コメント
ケニア 1990-1994 (Van Gorkom et al. 1999) [15]	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 新しい結核症例(全タイプ)と、地方結核登録より塗沫陽性再発症例</li> <li>- 年齢15歳以上</li> <li>- 難民、転入・治療再開・治療失敗として登録されているものは除外</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ケースと同じ地方の出産前クリニックの患者</li> </ul>	HIV有病率 3.5% 1990年 5.7% 1993年 (推定成人HIV陽性率)	オッズ比 (4.5-6.92) = 5.58 (-15-44歳の結核の女性患者と出産前クリニックの女性のHIV有病率を使って算出。 -ORはデータ不足のため、年齢で調整されていない)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- このORは年齢で調整されていない。出産前クリニック通院者は、結核患者より低年齢である。</li> <li>- 周産期クリニック通院者は一般人口の同年代よりもHIV有病率が低い傾向がある。</li> <li>- コントロールはおそらく都市化による偏り (urban bias) がある(地方の中でも)一般人口の中で、HIV有病率が上昇の傾向がある。</li> <li>- 結核発症症例に限定していない。</li> <li>- オッズ比ではなくRelative riskが用いられており、呈示されているデータは再計算にも不十分である。</li> <li>- 各地域でのケースのHIVテスト施行状況が28-83%(平均52%)と、ばらつきが大きい。HIV有病率のバイアスになりうる。</li> <li>- 肺結核の検査のために、喀痰検査が1回のみというのは塗沫陽性症例を低く見積もらせ、misclassification.の確率を高くする。</li> <li>- ケースは発症症例に限定されていない。</li> </ul>
タンザニア 1991-1993 (Chum et al. 1996) [16]	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 新しい全結核症例(全タイプ)と再発症例(塗沫陽性肺結核)、年齢15歳以上。</li> <li>- 全国の全地域から、3年の研究期間内に6ヶ月間データを収集。</li> <li>- ケースは、ボランテイアとして頼まれて研究に参加。</li> <li>- 肺結核症例は、登録時に喀痰を1サンプル提出。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 1991-1993の全国からの献血者のデータ。</li> </ul>	4.3% 1992年 (予測一般人口のHIV有病率)	RR* 新塗沫陽性症例 = 7.1 (6.6-7.5) 性別にて有意差なし RR 25-34歳 男性 = 9.6 女性 = 9.3 他の年齢群と比べて優位に高値 *RRではなく、ORであるべき	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 結核発症症例に限定していない。</li> <li>- オッズ比ではなくRelative riskが用いられており、呈示されているデータは再計算にも不十分である。</li> <li>- 各地域でのケースのHIVテスト施行状況が28-83%(平均52%)と、ばらつきが大きい。HIV有病率のバイアスになりうる。</li> <li>- 肺結核の検査のために、喀痰検査が1回のみというのは塗沫陽性症例を低く見積もらせ、misclassification.の確率を高くする。</li> <li>- ケースは発症症例に限定されていない。</li> </ul>
南アフリカ, 金鉱夫 1993-96 (Corbett et al. 1999) [17]	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 塗沫陽性結核 初回エピソード、金鉱会社が指定する3次医療を提供する病院を受診している患者</li> <li>- 過去にHIVテストを受けた患者は除外</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- HIV感染とは関係なく、外傷、外科で同病院に入院した患者</li> <li>- HIVテスト結果を記録</li> <li>- 過去にHIVテストを受けた患者は除外</li> </ul>	5.6% コントロール	オッズ比 数年通じ、調整 = 4.5 (2.12-9.57) OR by year* 1993 = 1.11 1994 = 2.23 1995 = 3.46 1996 = 3.29 (*論文の入手可能なデータより計算、未調整)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ケースは培養陽性に限定</li> <li>- コントロールはHIVテスト結果がある者のみ選択、よって他の患者と違いがあるかもしれない。</li> <li>- 病院のコントロール、特に病人を用いることによりHIV有病率が高く見積もられるかもしれない。</li> <li>- 人口のHIV有病率は急速に上昇しており、ORを低く見積もっているかもしれない。</li> <li>- 過去にHIVテストを受けたことのない男性に限定しているため、HIV陽性男性を含まず、selection biasを作り出している。ケース、コントロールともにHIV有病率を低く見積もっているだろう。</li> </ul>



表 2: 結核症例群と対照群の特徴と除外基準, チェンライ, タイ, 1990-1998

Study group	Number		Reasons for Exclusion <sup>1</sup>	Mean age (SD)	Gender (% male)	Residence (% living in Muang district)	Year of study
	Total	After exclusion of some data					
<i>Cases</i>							
TB patients	4,412	4,031	Patients with previous TB	41.6 (16.9)	71.4%	45.4%	1990-1998
<i>Controls</i>							
Blood donors	148,782	39,167	Repeat donors	29.3 (9.5)	73.3%	23.7%	1990-1998
Antenatal clinic attendees (ANC)	10,628	4,417	Multigravida Age >44 years	22.4 (4.7)	0%	61.1%	1990-1998
Delivery	43,326	15,454	Multigravida Age >44 years	22.9 (4.5)	0%	44.0%	1990-1997
Surgical							1991-1997
- Female orthopedic	5,599	3,859	Patients diagnosed with HIV-related conditions	48.5 (20.8)	0%	28.3%	
- Female general surgery	10,868	7,029		47.8 (17.6)	0%	25.4%	
- Male general surgery 1 (MS1) <sup>2</sup>	13,952	2,702	Patients without diagnosis information <sup>3</sup>	35.0 (15.8)	100%	30.9%	
- Male general surgery 2 (MS2) <sup>2</sup>	12,688	8,758		47.0 (17.9)	100%	26.7%	
Conscripts	6,340	6,310	Age > 24 years	21.1 (0.5)	100%	Not available	1991-1998

1. この群の中で、15歳以下の者とチェンライ県外に居住する者は除外した。

2. MS1 =男性一般外科病棟1。病棟は脳外科患者と形成外科患者も含む。

MS2 =男性一般外科病棟2。病棟は感染合併症例を高率に含む。

3. 診断名に関する情報がない理由の多くは、入院台帳の紛失による。

図 3.1: 異なる対照群を用いた男性における HIV と結核の相関に対するオッズ比, タイ国, 1990-1998

	Blood donors	Conscripts <sup>1</sup>	MS1 <sup>2</sup>	MS2 <sup>2</sup>
Crude OR	18.5 (16.9-20.3)	19.7 (14.7-26.3)	14.4 (12.1-17.2)	12.7 (11.3-14.3)
Adjusted for age, year, district	34.8 (30.7-39.3)	19.7 (14.7-26.3)	19.6 (15.9-24.1)	11.6 (10.2-13.3)
By year, adjusted for age, district				
- 1990/1991	4.8 (3.1-7.5)	1.4 (0.3-6.8)	-	3.3 (1.8-6.3)
- 1992/1993	17.6 (13.4-23.3)	6.5 (3.4-12.4)	12.5 (8.1-19.1)	8.6 (6.5-11.2)
- 1994/1995	35.4 (27.9-44.9)	28.5 (15.7-52.0)	16.1 (10.1-25.6)	12.2 (9.7-15.3)
- 1996/1997	79.5 (61.1-103.4)	41.9 (25.0-70.0)	28.2 (20.9-37.9)	16.2 (12.8-20.7)
- 1998	206.8 (130.3-327.9)	139.8 (55.7-350.8)	-	-
By age, adjusted for year, district				
- 15/19	32.1 (14.4-71.3)	-	26.5 (6.4-109.0)	10.0 (3.7-27.0)
- 20/24	32.0 (23.2-44.1)	27.2 (20.0-37.0)	19.6 (11.4-33.5)	11.8 (7.9-17.7)
- 25/29	37.8 (28.0-48.7)	-	24.0 (15.8-36.4)	10.2 (7.5-13.7)
- 30/34	54.3 (41.8-70.7)	-	15.5 (10.1-23.9)	15.0 (10.9-20.7)
- 35/44	37.0 (28.9-47.2)	-	22.7 (14.4-35.8)	15.4 (11.6-20.3)
- 45+	15.5 (9.3-25.7)	-	22.9 (9.9-53.2)	7.6 (5.7-10.0)

調整は以下のように、年と年齢群を用いて行った。

1. 軍の徴兵者のデータは、群に関する情報は含まれず、また、ほとんどの徴兵者は 21 歳である。20-24 歳の年齢群と比較を行い、年齢、群に対する調整は行っていない。

MS1 = 男性一般外科病棟 1。病棟は脳外科患者と形成外科患者も含む。

MS2 = 男性一般外科病棟 2。病棟は感染合併症例を高率に含む。

図 3.2: 異なる対照群を用いた女性における HIV と結核の相関に対するオッズ比, チェンライ, タイ国, 1990-1998

	Blood donors	ANC <sup>1</sup>	Delivery <sup>1</sup>	General surgery	Orthopedic
Crude OR	61.1 (48.7-76.5)	13.0 (10.8-15.5)	15.3 (12.9-18.3)	32.0 (25.7-39.9)	31.4 (22.2-44.4)
Adjusted for age, year, district	92.1 (71.0-119.7)	14.4 (11.7-17.8)	17.7 (14.4-21.8)	22.2 (17.3-28.4)	29.2 (19.8-43.2)
By year, adjusted for age, district					
- 1990/1991	1.2 (0.1-13.8)	0.1 (0.0-1.2)	0.7 (0.1-5.2)	-	-
- 1992/1993	59.3 (31.1-113.1)	10.3 (5.9-17.8)	12.9 (8.0-20.8)	-	32.6 (17.9-59.2)
- 1994/1995	55.9 (33.9-92.0)	12.3 (7.9-19.1)	13.1 (9.0-19.1)	18.1 (12.3-26.8)	28.3 (16.8-47.8)
- 1996/1997	180.0 (108.5-298.6)	23.8 (16.0-35.3)	35.6 (25.3-50.2)	25.8 (18.6-35.8)	-
- 1998	283.8 (122.5-657.4)	22.5 (14.1-35.9)	-	-	-
By age, adjusted for year, district					
- 15/19	64.7 (29.5-141.9)	4.2 (2.3-7.6)	5.9 (3.0-11.4)	38.7 (11.1-134.5)	28.5 (9.3-87.8)
- 20/24	66.1 (40.3-108.3)	17.0 (12.0-24.2)	19.1 (13.3-27.3)	22.0 (12.5-38.6)	26.3 (12.0-57.3)
- 25/29	77.4 (47.3-126.6)	17.8 (12.1-26.2)	21.9 (15.2-31.6)	24.5 (14.2-42.1)	19.1 (8.9-40.8)
- 30/34	237.7 (112.4-502.9)	26.2 (12.9-53.3)	21.0 (12.4-35.5)	40.8 (20.4-81.3)	45.7 (15.5-134.2)
- 35/44	126.9 (62.5-257.5)	9.8 (3.7-25.9)	16.4 (7.2-37.2)	17.4 (10.1-30.0)	37.9 (13.3-108.5)
- 45+	13.8 (4.1-46.2)	-	-	14.4 (7.8-26.7)	113.9 (14.0-926.3)

調整は以下のように、年と年齢群を用いて行った。

1. ANC: 出産前クリニック出席者。比較は、15-44歳の女性と行った。

表 4: 結核の HIV 感染症への相関の比率 (PAF: population attributable fraction), チェンライ, タイ国, 1990-1998

Year	Males <sup>1</sup>					Females <sup>2</sup>									
	OR	PAF by age group				Adjusted PAF	OR	PAF by age group				Adjusted PAF			
		15-19	20-24	25-29	30-34			35-44	45+	15-19	20-24		25-29	30-34	35-44
1990/91 <sup>3</sup>	1.4	0	10.7%	8.8%	8.5%	4.3%	1.0%	3.5%	-	-	-	-	-	-	
1992/93	6.5	25.4%	54.1%	59.5%	52.4%	38.0%	12.4%	32.7%	12.6	52.6%	57.5%	51.1%	27.6%	24.2%	5.4%
1994/95	28.5	32.2%	69.2%	75.8%	75.0%	56.7%	17.0%	50.0%	13.9	37.1%	58.6%	50.8%	51.2%	25.3%	5.4%
1996/97	41.9	15.0%	65.9%	84.3%	79.2%	62.3%	22.1%	59.8%	34.4	34.7%	77.7%	79.1%	74.4%	57.0%	19.1%
1998	139.8	28.4%	80.0%	86.0%	89.4%	69.9%	31.1%	72.0%	42.9	43.4%	83.3%	73.3%	79.9%	60.1%	34.5%

1. HIV と結核の相関に対するオッズ比(OR)と軍の徴兵者を対照群として用いて計算。
2. HIV と結核の相関に対するオッズ比(OR)と 20-29 歳の出産前クリニック出席者を対照群として用いて計算。
3. 女性の 1990-1991 年の PAF は計算不能、20-29 歳女性の結核患者中の HIV 陽性者は 1 名のみであったため。