

13. Ochoa M.T., Stenger S., Sieling P.A., Thoma-Uszynski S., Sabet S., Cho S., Krensky A.M., Rollinghoff M., Sarno E.N., Burdick A.E., Rea T.H., Modlin R.L. (2001) T-cell release of granulysin contributes to host defense in leprosy. *Nat Med* 7: 174–9.
14. Sahiratmadja E., Alisjahbana B., Buccheri S., Di Liberto D., de Boer T., Adnan I., van Crevel R., Klein M.R., van Meijgaarden K.E., Nelwan R.H.H., van de Vosse E., Dieli F., Ottenhoff T.H.M. (2007) Plasma granulysin levels and cellular interferon- γ production correlate with curative host responses in tuberculosis, while plasma interferon- γ levels correlate with tuberculosis disease activity in adults. *Tuberculosis* 87: 312–21.
15. Di Liberto D., Buccheri S., Caccamo N., Meraviglia S., Romano A., Di Carlo P., Titone L., Dieli F., Krensky A.M., Salern A. (2007) Decreased serum granulysin levels in childhood tuberculosis which reverses after therapy. *Tuberculosis* 87: 322–8.
16. Andersson J., Samarina A., Fink J., Rahman S., Grundstro S. (2007) Impaired expression of perforin and granulysin in CD8+ T cells at the site of infection in human chronic pulmonary tuberculosis. *Infect Immun* 75: 5210–22.
17. Serbina N.V., Flynn J.L. (1999) Early emergence of CD8+ T cells primed for production of Type 1 cytokines in the lungs of *Mycobacterium tuberculosis*-infected mice. *Infect Immun* 67: 3980–8.
18. Dlugovitzky D., Torres-Morales A., Rateni L., Farroni M.A., Largacha C., Molteni O., Bottasso O. (1997) Circulating profile of Th1 and Th2 cytokines in tuberculosis patients with different degrees of pulmonary involvement. *FEMS Immunol Med Microbiol* 18: 203–7.
19. Hmama Z., Gabathuler R., Jefferies W.A., De Jong G., Reiner N.E. (1998) Attenuation of HLA-DR expression by mononuclear phagocytes infected with *Mycobacterium tuberculosis* is related to intracellular sequestration of immature class II heterodimers. *J Immunol* 161: 4882–93.
20. Semple P.L., Watkins M., Davids V., Krensky A.M., Hanekom W.A., Kaplan G., Ress S. (2011) Induction of granulysin and perforin cytolytic mediator expression in 10-week-old infants vaccinated with BCG at birth. *Clin Dev Immunol* 2011: 438–63. Epub 2010 Dec 28. doi:10.1155/2011/438463. PubMed PMID: 21234358; PubMed Central PMCID: PMC3018618.
21. Canaday D.H., Wilkinson R.J., Li Q., Harding C.V., Silver R.F., Boom W.H. (2001) CD4+ and CD8+ T cells kill intracellular *Mycobacterium tuberculosis* by a perforin and Fas/Fas ligand-independent mechanism. *J Immunol* 167: 2734–42.
22. Serbina N.V., Lazarevic V., Flynn J.L. (2001) CD4+ T cells are required for the development of cytotoxic CD8+ T Cells during *Mycobacterium tuberculosis* Infection. *J Immunol* 167: 6991–7000.

Elevated anti-tuberculous glycolipid antibody titres in healthy adults and tuberculosis patients in Thailand

U. R. Siddiqi,^{*†} W. Punpunich,[‡] C. Chuchottaworn,[§] S. Jindakul,[‡] Y. Ashino,^{*} H. Saitoh,^{*} M. Okada,[¶] T. Chotpittayasunondh,[‡] T. Hattori^{*}

^{*}Division of Emerging Infectious Diseases, Graduate School of Medicine, Tohoku University, Sendai, Miyagi, Japan; [†]Department of Physiology, Khulna Medical College, Khulna, Bangladesh; [‡]Queen Sirikit National Institute of Child Health, Department of Paediatrics, College of Medicine, Rangsit University, Bangkok, [§]Chest Disease Institute, Bangkok, Thailand; [¶]Clinical Research Center, National Hospital Organization Kinki-Chuo Chest Medical Center, Osaka, Japan

SUMMARY

OBJECTIVE: To evaluate immunoglobulin G (IgG) and immunoglobulin A (IgA) responses to tuberculous-glycolipid antigen (TBGL-IgG and -IgA) in pulmonary tuberculosis (TB) patients and healthy controls in Thailand.

DESIGN: Anti-TBGL antibody titres and other TB related markers were measured in the serum samples of 24 adults with pulmonary TB (PTB), 28 healthy adults (HA), 23 children with TB and 24 healthy children.

RESULT: Both TBGL-IgG and -IgA titres were significantly higher only in adult PTB cases compared to controls ($P < 0.001$ for all). TBGL-IgG was highly sensitive (92%) in PTB patients, but frequent positive proportions of TBGL-IgG (46%) and -IgA (36%) in HAs were the cause of low specificities of TBGL-IgG (54%) and

-IgA (64%); that of TBGL-IgG+IgA (75%) was the highest. Antibody titres were positively correlated in TBGL-IgG+IgA double-positive HAs (HA+, 7/28, $P < 0.01$), but not in HA- ($P > 0.05$). Serum IgG and IgA levels were not correlated with TBGL-IgG or -IgA levels ($P > 0.05$). KL-6 and leptin levels were normal and were not different between HA+ and HA-, indicating absence of active TB in HAs.

CONCLUSION: Enhanced TBGL-IgG+IgA responses in HAs could indicate latent TB infection. Careful follow-up studies in HAs could clarify the significance of elevated TBGL antibodies as early disease markers.

KEY WORDS: anti-tuberculosis glycolipid IgG; TBGL; IgA; TB-endemic country; latent TB infection

MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS is a leading global health problem that caused an estimated 9.27 million new cases of tuberculosis (TB) infection and more than 2 million deaths worldwide in 2007.¹ The alarming increase in the incidence of multidrug-resistant TB, particularly among human immunodeficiency virus (HIV) infected patients,¹ and the development of the immune reconstitution syndrome after the initiation of highly active antiretroviral treatment (HAART),² have rendered the situation more critical. Conventional microscopy, which has a variable range of sensitivity of 20–60% in detecting tubercle bacilli, is widely used by resource-limited countries,³ which harbour more than 90% of the world's TB infection.¹ However, approximately 20% of TB cases are not microbiologically proven, even with the more expensive fluorescence microscopy.^{3,4} Moreover, a bacteriologically confirmed diagnosis of TB in paediatric groups is much more difficult, as children seldom produce sputum. There is therefore an urgent need to develop an early diagnostic approach to identify both paediatric and adult TB patients.

Cord factor (trehalose-6-6-dimycolate; TDM), which composes a major part of the mycobacterial cell wall, has been identified as the most immunogenic glycolipid; it is produced mainly by virulent *M. tuberculosis* as well as by atypical mycobacteria.^{5,6} Tuberculous-glycolipid antigen (TBGL) consists of purified TDM from H37Rv.⁷ The immunoglobulin G (IgG) response to TBGL antigen (TBGL-IgG) has been proposed as a useful tool for TB serodiagnosis (sensitivity and specificity >80%) in Japan, a non-TB-endemic country (incidence rate 20 per 100 000 population).^{7,8} Although IgG and immunoglobulin A (IgA) responses to purified TB antigens and a commercial serological assay were demonstrated to have limited significance for the serodiagnosis of pulmonary tuberculosis (PTB) in a meta-analysis and systemic review by Steingart et al., of the lipid antigens, cord factor showed particularly high reactivity.^{9,10} IgA responses against the mycobacterial fusion protein MT10.3: MPT64 was recently demonstrated to have higher sensitivity for the diagnosis of extra-pulmonary TB in a TB-endemic country.¹¹ Although the diagnostic efficacy

Correspondence to: Toshio Hattori, Division of Emerging Infectious Diseases, Graduate School of Medicine, Tohoku University, 1-1 Seiryō-cho, Aoba-ku, Sendai, Miyagi, Japan, 980-8574. Tel: (+81) 22 717 8220. Fax: (+81) 22 717 8221. e-mail: hattori286@yahoo.co.jp

Article submitted 16 December 2010. Final version accepted 10 October 2011.

of TBGL-IgA was not evaluated in prior studies, a significant association between TBGL-IgG and -IgA was reported in active TB patients.¹² However, IgG or IgA responses against TBGL antigen have not been evaluated for their diagnostic ability in TB-endemic countries.

As TBGL-IgG titres were found to be associated with C-reactive protein and cavity formation,¹² other markers related to TB pathology, including KL-6 and leptin, could have some role in promoting inflammation in PTB. A high-molecular-weight mucinous glycoprotein expressed on type-II pneumocytes, KL-6 was reported to be elevated in the serum of patients with interstitial pneumonia¹³ and PTB with extensive radiographic changes.¹⁴ Leptin, a cytokine-like hormone produced by the bronchial epithelial cells and type-II pneumocytes in addition to adipose tissue,¹⁵ was reported to be low in the serum of PTB patients.¹⁶

The purpose of the present study was to evaluate IgG and IgA antibody (Ab) responses to the TBGL antigen in adult and children TB patients and healthy controls in Thailand. The relationship of TBGL antibodies to KL-6 and leptin was also assessed.

MATERIALS AND METHODS

Subjects

A case-control study was conducted between April 2007 and October 2008. Adult cases (age >16 years) were 24 newly diagnosed active PTB patients receiving care at the Chest Disease Institute (CDI), Nonthaburi, who were enrolled before or within 2 weeks of receiving anti-tuberculosis treatment. All of the PTB patients were positive for sputum acid-fast bacilli (AFB) stain and culture for *M. tuberculosis*.

Twenty-three children (age ≤12 years) diagnosed with TB and receiving care at the Queen Sirikit National Institute of Child Health (QSNICH), Bangkok, were enrolled as child TB cases (CTB) before receiving anti-tuberculosis treatment. They were diagnosed with active TB based on the presence of two or more features suggestive of probable TB, including history of close TB contact, positive tuberculin skin test (TST) response (>10 mm diameter), chest X-ray (CXR) findings suggestive of TB, and histopathological features related to TB according to the diagnostic criteria of the World Health Organization (WHO) provisional guidelines for the diagnosis of paediatric TB.¹⁷ Diagnosis was confirmed by positive culture of tubercle bacilli.

Subjects with underlying malignancy, metabolic disorders, HIV/AIDS (acquired immune-deficiency syndrome) or other active pulmonary diseases were excluded from the study.

Healthy adult individuals with no concomitant pulmonary symptoms, normal CXR and negative HIV serology were recruited from among blood donor subjects as healthy adult controls (HA). Volunteer healthy child controls (HC) were selected from among paediatric

patients without respiratory symptoms and with normal CXR from the surgical department of the QSNICH.

Blood samples were collected from all enrolled participants. Serum samples were separated and stored in -20°C for further study.

This study was approved by the ethics committees of all the participating institutes in Thailand and Japan. Written informed consent was obtained from all enrolled participants. The study was conducted according to the recommendations of the Helsinki Declaration.

TBGL antibodies

TBGL-IgG and -IgA titres were measured using the Determiner TBGL-antibody ELISA kit (Kyowa Medex, Tokyo, Japan), an in vitro enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kit for the quantitative measurement of TBGL-IgG and -IgA in serum or plasma. Antibody titres for both antibodies were expressed as U/ml. Samples were classified as TBGL-IgG-positive if TBGL-IgG serum levels were ≥2 U/ml.⁷ An arbitrary cut-off value of ≥2 U/ml for TBGL-IgA was used as per the unpublished data of our previous study.¹²

ELISA assay

Serum leptin and sIL-2R α levels were determined by sandwich ELISA using the Quantikine Human Leptin Immunoassay kit and the Quantikine Human IL-2 sR α Immunoassay kit (both from R&D Systems, Minneapolis, MN, USA) for the quantitative determination of the human leptin and sIL-2R α concentrations respectively in serum or plasma according to the manufacturer's guidelines. Serum KL-6 levels were measured using an ELISA kit (Sanko-junyaku, Tokyo, Japan).

Measured laboratory markers

We assessed the whole blood profile as well as the serum levels of IgG and IgA and hepatic enzymes (aspartate amino-transferase [AST] and alanine amino-transferase [ALT]).

Statistical analysis

Data were analysed using Statcel 2 (OMS Publishing Inc, Saitama, Japan). We compared sensitivity and specificity using the χ^2 test for proportions. Values are presented as median and range. Differences in titres of different variables between two groups were analysed using the Mann-Whitney *U*-test. Correlations between each variable were evaluated using Spearman's rank correlation coefficient. A two-tailed *P* < 0.05 was considered significant.

RESULTS

Subjects

The demographic and clinical characteristics of the enrolled case participants are shown in Table 1.

Table 1 Demographic and clinical characteristics of study participants

Variable	Adult PTB cases (n = 24) n (%)	Healthy adults (n = 28) n (%)	Child TB patients (n = 23) n (%)	Healthy child controls (n = 24) n (%)
Male:female*	23:1	19:9	12:11	19:9
Age, years, median [range]	36.5 [20–50]	35.5 [21–52]	2 [0.5–12]	3.5 [0.6–12]
TST responses (>10 mm/<10 mm/0–5 mm)	ND	ND	19/1/3	ND
Sputum AFB stain and culture positive	24 (100)	ND	1 (4)	ND
Chest X-ray				
Normal	—	28 (100)	—	24 (100)
Pulmonary infiltration	8 (33.3)	—	11 (47)	—
Infiltration+fibrosis	1 (4.1)	—	—	—
Miliary infiltration	—	—	2 (8.6)	—
Hilar lymphadenopathy	—	—	9 (39)	—
Consolidation/cavity/calcification	1/1/1 (4 in each)	—	0/0/3 (13)	—
Diagnosis				
PTB	24 (100)	—	21 (91)	—
EPTB	—	—	2 (9)	—

* Frequency.

PTB = pulmonary tuberculosis; TST = tuberculin skin test; ND = not done; AFB = acid-fast bacilli; EPTB = extra-pulmonary TB.

Among the 58 adult participants screened, 24 microbiologically confirmed PTB cases with male predominance (96%) and 28 age-matched HA subjects (male 68%) were included in the analysis; six PTB cases were eventually excluded due to HIV co-infection. In contrast, *M. tuberculosis* infection was not confirmed in 23 CTB cases except one; 19 (83%) children had positive TST responses (>10 mm diameter), including 12 who had a history of TB contact through family members. Although the TST response was <10 mm (range 0–10 mm) in the other four cases, they also had a history of TB contact. On CXR, 21 had pulmonary infiltration and/or hilar lymphadenopathy and other abnormalities relevant to PTB. Two others

had massive pleural effusion and features of non-necrotising granulomatous pruritis suggestive of extra-pulmonary TB. Twenty-four age-matched children with no TB-related symptoms and normal CXR findings were enlisted for analysis as controls (HC).

Anti-TBGL antibodies and their correlations

In the adult participants, the TBGL-IgG and -IgA titres were elevated in respectively 22/24 (92%) and 17/24 (63%) PTB cases and 13/28 (46%) and 10/28 (36%) HAs. TBGL-IgG and -IgA titres were significantly higher in the PTB group than in the controls ($P < 0.001$ for both; Figure 1A, Table 2). The sensitivities of the TBGL-IgG and -IgA assay were 92% and 63%

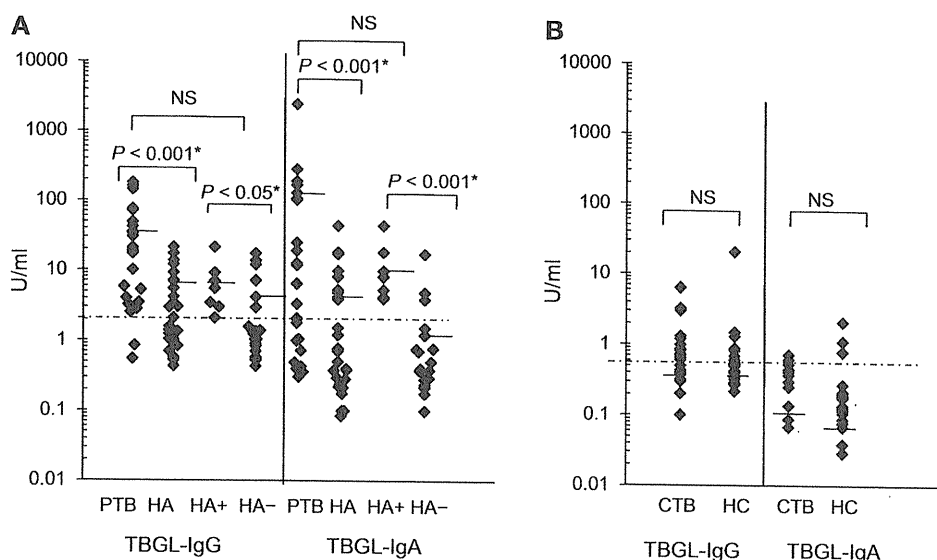


Figure 1 TBGL-IgG and TBGL-IgA titres in **A**) adult and **B**) child participants. Dashed lines indicate the cut-off value of ≥ 2 U/ml for both antibodies. Solid bars indicate mean values. * Indicates significant difference. NS = not significant; PTB = adult pulmonary TB patients; HA = healthy adult controls; HA+ = HAs with high TBGL-IgG and -IgA titres; HA- = HAs with low TBGL-IgG or -IgA titres or both; TBGL = tuberculous glycolipid; Ig = immunoglobulin; CTB = child TB patients; HC = healthy child controls.

Table 2 Measured parameters and comparison between adult PTB patients and healthy adult controls

Parameter	Adult PTB cases median [range]	Healthy adults median [range]*	P value
TBGL-IgG, U/ml	18.7 [0.5–179]	1.5 [0.4–21.4]	<0.001
TBGL-IgA, U/ml	4.9 [0.3–2448]	0.7 [0.08–43.7]	<0.001
Serum IgG, mg/dl	1961 [1433–2835]	1441 [1032–2051]	<0.01
Serum IgA, mg/dl	519 [411–695]	223 [143–861]	<0.01 [†]
KL-6, U/ml	530 [231–1897]	225 [129–592]	<0.001 [†]
Leptin, ng/ml	0.63 [0.13–5.3]	7.7 [0.3–21.6]	<0.001 [†]
sIL-2R α , ng/ml	2.8 [0.81–15.5]	0.54 [0.1–0.9]	<0.001 [†]
Haemoglobin, gm/dl	12.5 [9.2–14.9]	13.1 [11.1–17.1]	<0.01 [†]
WBC, 10 ³ / μ l	10 [6.8–16.4]	7 [4.6–10.2]	<0.001 [†]
Neutrophil, 10 ³ / μ l	7.08 [5.04–13.78]	3.7 [2.07–6.9]	<0.001 [†]
Lymphocyte, 10 ³ / μ l	1.74 [0.88–3.2]	2.46 [1.85–3.6]	<0.01 [†]
Monocyte, / μ l	580 [248–1096]	393 [222–684]	<0.01 [†]
AST, U/ml	25 [15–158]	21 [15–55]	NS
ALT, U/ml	18.5 [7–67]	15.5 [7–75]	NS

*Healthy adults with high titres of both TBGL-IgG and -IgA.

[†]Significant difference between the two groups ($P < 0.05$).

PTB = pulmonary tuberculosis; TBGL = tubercular-glycolipid; Ig = immunoglobulin; WBC = white blood cells; AST = aspartate aminotransferase; NS = not significant; ALT = alanine aminotransferase.

Table 3 Comparison between TBGL-IgG, TBGL-IgA and combined TBGL-IgG+IgA for their utility in the diagnosis of active pulmonary TB in adults

	TBGL-IgG %	TBGL-IgA %	TBGL-IgG+IgA %	P value*
Sensitivity	92	63	63	0.019 [†]
Specificity	54	64	75	0.057

*Statistical difference between TBGL-IgG and TBGL-IgG+IgA groups.

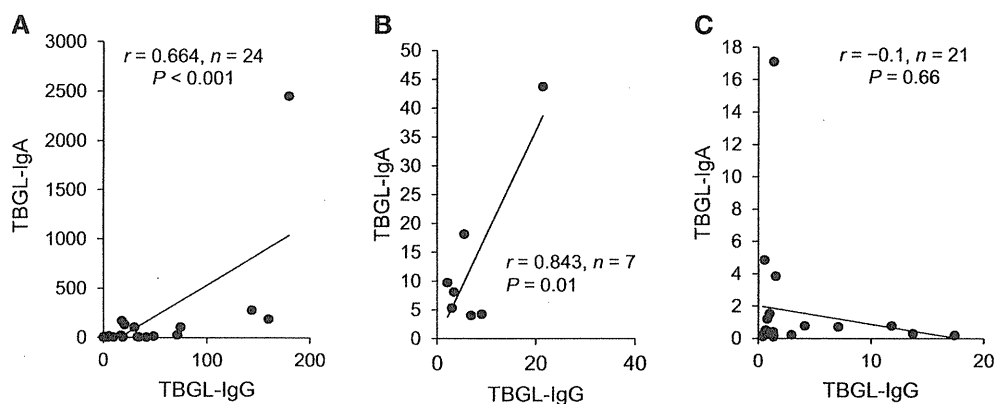
[†]Significant difference.

TBGL = tuberculous glycolipid; Ig = immunoglobulin.

for the diagnosis of active TB, and the specificities were 54% and 64% (Table 2). Simultaneous detection of both TBGL-IgG and -IgA improved specificity (75%, $P = 0.057$), although sensitivity was significantly lower ($P = 0.019$) than for TBGL-IgG alone (Table 3). To elucidate the cause of high TBGL antibodies in HAs, we therefore further categorised them into two groups: HAs positive for both TBGL-IgG and -IgA (HA+ 7/28, 25%) and others (HA- 21/28, 75%).

TBGL-IgG and -IgA titres in the HA+ group were significantly higher than in the HA- group ($P < 0.05$ and $P < 0.01$, respectively) and were not different from those in the PTB groups ($P > 0.05$ for all, Figure 1A). The levels of two antibodies were positively correlated in the HA+ subjects ($r = 0.843$, $P = 0.01$) and among the PTB patients ($r = 0.664$, $P < 0.0005$), but not in the HA- group (Figure 2). TBGL-IgG and -IgA titres were not correlated with those of serum IgG and IgA in the PTB, HA or HA+ groups ($P > 0.05$ for all). No correlation was observed between TBGL-IgG/IgA levels and KL-6 or leptin levels in patients or controls.

In contrast, among the paediatric subjects, only 3/23 (13%) CTB cases and 1/28 (3%) HC had high TBGL-IgG titres, demonstrating the very limited sensitivity (10%) of the assay for the diagnosis of paediatric TB patients. Neither TBGL-IgG nor -IgA titres were significantly different between paediatric cases and controls (Figure 1B).

**Figure 2** Correlation between TBGL-IgG and -IgA titres. An association was found in **A**) adult PTB patients and **B**) HA+ subjects (healthy adults with high TBGL-IgG and -IgA titres), but not in **C**) HA- subjects (healthy adults with low TBGL-IgG or -IgA titres or both). TBGL = tuberculous glycolipid; Ig = immunoglobulin

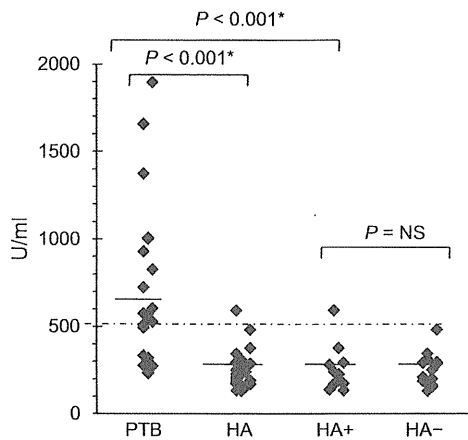


Figure 3 KL-6 titres in adult participants. Dashed line indicates the cut-off value of ≥ 500 U/ml. Solid bars indicate mean values. *Indicates significant difference ($P < 0.05$). NS = non-significant; PTB = adult PTB patients; HA = healthy adult controls; HA+ = HAs with high TBGL-IgG and -IgA titres; HA- = HAs with low TBGL-IgG or -IgA titres or both; TBGL = tuberculous glycolipid; Ig = immunoglobulin.

KL-6, leptin and sIL-2R α serum levels, and various laboratory markers

Serum KL-6 levels were significantly higher in PTB cases than in HAs ($P < 0.01$; Figure 3, Table 2) and were elevated (> 500 U/ml) in 14/24 (58%) PTB patients. In contrast, significantly lower leptin titres were found in PTB patients than in HA subjects ($P < 0.001$). Serum IgG, IgA, sIL-2 α levels and white blood corpuscle and monocyte counts were significantly higher, whereas the lymphocyte count was significantly lower in PTB cases than in HAs (Table 2). There were no significant differences in measured serum IgG, IgA, KL-6, leptin or other parameters between the HA+ and HA- groups (Table 4).

DISCUSSION

We evaluated TBGL-IgG and -IgA levels in paediatric and adult TB patients and healthy controls in Thailand, a TB-endemic country (TB incidence rate 142/100 000 population).¹

Poor TBGL-IgG and -IgA reactivity was observed in the paediatric TB patients, consistent with previous findings of low antibody responses among child TB suspects against protein antigens, including purified protein derivative (PPD), 38kDa and HSP60.¹⁸ Low TBGL-Ab titres cannot be explained by low serum IgG or IgA, as these were significantly higher in the CTB than in the HC group (data not shown). Although *M. tuberculosis* infection was not confirmed in most of the CTB cases, their clinical and radiological findings were strongly suggestive of active TB, and all responded well to anti-tuberculosis treatment. The cause of the low antibody responses in children is not clear. However, the underdeveloped immune system in young children might play a vital role against the development of specific adaptive immune responses against TB.

In contrast, TBGL-IgG detection in adult PTB patients was revealed to be highly sensitive (92%), in line with a previous report from Japan.⁸ However, increased proportions of positive TBGL-IgG in HAs were accountable for the low specificity (54%), and therefore diminished its usefulness as an active TB diagnostic marker in Thailand. The diagnostic ability of TBGL-IgA was also inadequate, showing lower sensitivity and specificity in the current study. However, the specificity was higher than that of TBGL-IgG. Julean et al. also demonstrated high IgA specificity against four trehalose-containing mycobacterial lipid antigens, including cord factor, in a clinical study.¹⁹

Table 4 Comparison of clinical and laboratory markers between HA+ and HA-

Parameter	HA+ (n = 7) median [range]	HA- (n = 21) median [range]	P value
Male:female*	5:2	14:7	—
Age, years	38 [23–49]	33 [21–51]	—
TBGL-IgG, U/ml	5.5 [2.1–21.4]	1.3 [0.4–17.4]	< 0.05 [†]
TBGL-IgA, U/ml	8 [3.9–43.7]	0.3 [0.08–17.1]	< 0.001 [†]
Serum IgG, mg/dl	1367 [1281–1943]	1465 [1032–2051]	—
Serum IgA, mg/dl	192 [166–370]	238 [143–861]	—
KL-6, U/ml	227 [132–592]	223 [129–480]	—
Leptin, ng/ml	8.7 [1.14–19.9]	7.5 [0.3–21.6]	—
sIL-2R α , ng/ml	0.53 [0.1–0.77]	0.55 [0.1–0.9]	—
Haemoglobin, g/dl	13.1 [12.2–5]	13.7 [11.1–17.1]	—
WBC, $10^3/\mu\text{l}$	6.4 [5.5–8.1]	7.3 [4.6–10.2]	—
Neutrophil, $10^3/\mu\text{l}$	3.46 [2.3–4.5]	4.1 [2–6.9]	—
Lymphocyte, $10^3/\mu\text{l}$	2.5 [2–3.1]	2.4 [1.8–3.6]	—
Monocyte, μl	402 [384–486]	360 [222–684]	—
AST, U/ml	17 [15–23]	21 [15–55]	—
ALT, U/ml	14 [9–24]	16 [7–75]	—

*Frequency.

[†]Significant difference between the two groups ($P < 0.05$).

HA+ = healthy adults with high titres of both TBGL-IgG and -IgA; HA- = healthy adults with low titres of either TBGL-IgG or -IgA or both; TBGL = tuberculous glycolipid; Ig = immunoglobulin; WBC = white blood cells; AST = aspartate aminotransferase; ALT = alanine aminotransferase.

Elevated TBGL-IgA titres may therefore reflect infection more specifically.

Elevated TBGL-IgG levels were also found in healthy older (>40 years, 17%) and younger adults (<40 years, 5%) in Japan (a non-endemic country); the possibilities of latent TB infection (LTBI) in the TBGL-IgG positive group have already been described by Maekura et al.⁸ In this study in Thailand, positive proportions of TBGL-IgG were higher in healthy adults (46%, mean age 34 years) and that of TBGL-IgA was also high (36%). As TBGL-IgG and -IgA titres were not associated with those of serum IgG and IgA, high TBGL antibody titres in endemic HAs cannot be explained by non-specific hyperglobulinaemia. Moreover, none of the HAs had a history of TB. Cross-antibody reactions to other respiratory infections can be excluded, as the HAs were free from respiratory symptoms and had normal CXR findings at the time of enrolment, and bacille Calmette-Guérin vaccination status does not influence antibody production against TDM in adults.²⁰ It was considered that non-tuberculous mycobacteria (NTM) infection may be responsible for the elevated TBGL-Ab titres in HAs. However, TBGL-IgG titres were reported to increase only in active NTM diseases.⁸ Although leptin titres were low in some HAs, none of the TB-related markers, including leptin, KL6 and sIL-2R α , were different between the HA+ and HA- groups, indicating absence of active disease in HA+. Significant elevations of sensitive TBGL-IgG ($P < 0.05$) and specific TBGL-IgA titres ($P < 0.01$) in HA+ compared to HA- subjects, and the correlation between TBGL-IgG and -IgA titres only in the former group, might be suggestive of the enhancement of TB-specific antibody responses in that group. Although we could not confirm LTBI in HA+ individuals by PPD or an interferon gamma (IFN- γ) release assay (IGRA), a significant association between the QuantiFERON®-TB Gold assay (one of the IGRAs) and the TBGL-IgG assay in healthy adults was documented in our very recent study in the Philippines.²¹

Of note, an increased risk of progression to active TB was correlated with high antibody reactivity to some TB antigens in HIV patients^{22,23} and with elevated IFN- γ production to early secreted antigenic target-6 in those with household TB contacts,²⁴ as the adaptive immune system can recognise antigens produced by early *M. tuberculosis* replication that are thought to be initiated months before the development of active TB.^{22,23} However, no follow-up study was undertaken in our HA+ subjects to elucidate risk of active TB.

Taken together, we found that reduced specificity of TBGL-Ab in adult TB patients is due to enhanced humoral immune responses against TBGL in HAs, and that the high TBGL-IgG+IgA reactivity in HA+ controls might be specific and indicative of LTBI. Further extensive evaluation of control subjects from

different population groups, including healthy subjects and patients with other pulmonary diseases, and careful follow-up studies, may clarify whether HA+ subjects are at greater risk of development of active TB than in HA- subjects. This might be helpful for the identification of potential markers for early TB diagnosis and the prevention of progressive disease.

Acknowledgements

The authors express their sincere thanks to M Kawamura, Kyowa Medex Co Ltd, Japan, for measuring the TBGL-Ab titres in our samples. This study was supported by a Health and Labour Science Research Grant from the Ministry of Health, Labour and Welfare (H11-shinko-2, H14-shinko-1, H17-shinko-5, H20-shinko-14), international collaborative study grants from the Human Science Foundation and Grant-in-Aid for Scientific Research (B) from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology, Japan.

References

- 1 World Health Organization. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing: WHO report 2009. WHO/HTM/TB/2009.411. Geneva, Switzerland: WHO, 2009.
- 2 Chagan Y H, Saitoh H, Ashino Y, et al. Persistent elevation of plasma osteopontin levels in HIV patients despite highly active antiretroviral therapy. *Tohoku J Exp Med* 2009; 218: 285–292.
- 3 Steingart K R, Henry M, Vivienne Ng, et al. Fluorescence versus conventional sputum smear microscopy for tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2006; 6 (Review): 570–581.
- 4 Lima S S, Clemente W T, Palaci M, Rosa R V, Antunes C M, Serufo J C. Conventional and molecular techniques in the diagnosis of pulmonary tuberculosis: a comparative study. *J Bras Pneumol* 2008; 34: 1056–1062.
- 5 Hunter R L, Armitage L, Jagannath C, Actor J K. TB research at UT-Houston—a review of cord factor: new approaches to drugs, vaccines and the pathogenesis of tuberculosis. *Tuberculosis (Edinb)* 2009; 89 (Suppl 1): S18–S25.
- 6 Verma R K, Jain A. Antibodies to mycobacterial antigens for diagnosis of tuberculosis, FEMS Immunol Med Microbiol 2007; 51 (minireview): 453–461.
- 7 Kishimoto T, Moriya O, Nakamura J, Matsushima T, Soejima R. Evaluation of the usefulness of a serodiagnosis kit, the determiner TBGL antibody for tuberculosis: setting reference value. *Kekkaku* 1999; 74: 701–706. [Japanese]
- 8 Maekura R, Okuda Y, Nakagawa M, et al. Clinical evaluation of anti-tuberculous glycolipid immunoglobulin-G antibody assay for rapid serodiagnosis of pulmonary tuberculosis. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 3603–3608.
- 9 Steingart K R, Dendukuri N, Henry M, et al. Performance of purified antigens for serodiagnosis of pulmonary tuberculosis: a meta-analysis. *Clin Vaccine Immunol* 2009; 16: 260–276.
- 10 Steingart K R, Henry M, Laal S, et al. Commercial serological antibody detection tests for the diagnosis of pulmonary tuberculosis: a systematic review. *PLoS Med* 2007; 4: e202.
- 11 Araujo L S, Moraes R M, Trajman A, Saad M H. Assessing the IgA immunoassay potential of the *Mycobacterium tuberculosis* MT10.3:MPT64 fusion protein in tuberculosis pleural fluid. *Clin Vaccine Immunol* 2010; 17: 1963–1969.
- 12 Mizusawa M, Kawamura M, Takamori M, et al. Increased synthesis of anti-tuberculous glycolipid immunoglobulin G (IgG) and IgA with cavity formation in patients with pulmonary tuberculosis. *Clin Vaccine Immunol* 2008; 15: 544–548.
- 13 Kobayashi J, Kimura S. KL-6: a serum marker for interstitial pneumonia. *Chest* 1995; 108: 311–315.

- 14 Inoue Y, Nishimura K, Shiode M, et al. Evaluation of serum KL-6 levels in patients with pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 1995; 76: 230–233.
- 15 Margalet V S, Romero C M, Alvarez J S, Goberna R, Najib S, Yanes C G. Role of leptin as an immunomodulator of blood mononuclear cells: mechanisms of action. *Clin Exp Immunol* 2003; 133 (Review): 11–19.
- 16 Crevel R V, Karyadi E, Netea M G, et al. Decreased plasma leptin concentrations in tuberculosis patients is associated with wasting and inflammation. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 758–763.
- 17 World Health Organization. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. WHO/HTM/TB/2006.371. Geneva, Switzerland: WHO, 2006.
- 18 Araujo Z, de Waard J H, de Larrea C E, et al. Study of the antibody response against *Mycobacterium tuberculosis* antigens in Warao Amerindian children in Venezuela. *Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro* 2004; 99: 517–524.
- 19 Julián E, Matas I, Pérez A, Alcaide J, Lançelle M A, Luquin M. Serodiagnosis of tuberculosis: comparison of immunoglobulin A (IgA) response to sulfolipid I with IgG and IgM responses to 2, 3-diacetylthreose, 2, 3, 6-triacetylthreose, and cord factor antigens. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 3782–3788.
- 20 Nabeshima S, Murata M, Kashiwagi K, Fujita M, Furusyo N, Hayashi J. Serum antibody response to tuberculosis-associated glycolipid antigen after BCG vaccination in adults. *J Infect Chemother* 2005; 11: 256–258.
- 21 Siddiqi U R, Leano S A, Chagan-Yasutan H, et al. Frequent detection of anti-tubercular glycolipid IgG and IgA antibodies in the health care workers with latent tuberculosis infection in the Philippines. *Dev Clin Immunol* 2012 [In press].
- 22 Jacqueline M A, Avital E J, Yu X, et al. Antibodies against immunodominant antigens of *Mycobacterium tuberculosis* in subjects with tuberculosis suspects in the US: a comparison by HIV status. *Clin Vaccine Immunol* 2010; 17: 384–392.
- 23 Singh K K, Zhang X, Patibandla A S, Chien P J R, Laal S. Antigens of *Mycobacterium tuberculosis* expressed during preclinical tuberculosis: serological immunodominance of proteins with repetitive amino acid sequences. *Infect Immun* 2001; 69: 4185–4191.
- 24 Doherty T M, Demissie A, Olobo J, et al. Immune responses to the *Mycobacterium tuberculosis*-specific antigen ESAT-6 signal subclinical infection among contacts of tuberculosis patients. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 704–706.

III. 結核 免疫抑制患者の結核発症と予防

HIV/エイズ患者

藤田 明

Tuberculosis in HIV/AIDS patients

Akira Fujita

Department of Pulmonary Medicine, Tokyo Metropolitan Tama Medical Center

Abstract

The recent literatures and guidelines of TB/HIV were reviewed. The Japanese research survey revealed that 0.37% of active TB patients were estimated to be HIV-positive. Over 60% of the HIV-infected patients with TB disease were diagnosed as having TB and being HIV-positive almost simultaneously. All HIV-infected patients with diagnosed active TB should be started on TB treatment immediately and active TB patients but not yet on antiretroviral therapy (ART) should be treated with ART within 2 to 8 weeks of starting TB treatment depending on CD4 status. All HIV-infected persons are recommended to receive the test for LTBI and also active TB disease could be prevented by application of WHO three 'I's.

Key words: HIV, tuberculosis (TB), latent tuberculosis infection (LTBI)

はじめに

HIVが米国で初めて報告されてから約30年が経過した今、全世界で2009年の新規HIV感染者が260万人、そして合計では3,330万人の感染者がいる(UNAIDSレポート)。新規HIV感染者数は世界全体では2001年から25%以上減少しているにもかかわらず、日本においては、2010年(速報値)の新規HIV感染者は1,050件で過去3位、新規エイズ患者は453件で過去1位と、流行に歯止めがかかっていない状況である。凝固因子製剤による感染者を加えると累積で2万人に達する数となった。そして、HIV感染者では結核発病の相対リスクは20-37倍といわれる¹⁾。

1. 世界と日本の疫学

HIV感染症は結核発病の最大の危険因子であり、特にサハラ以南のアフリカ諸国ではHIVと結核の重感染は社会問題にまで発展している。世界的には2008年の結核患者のうち15%の約140万人がHIV陽性であり、HIV/エイズによる死亡例の23%は結核死とされている(2007年)。

一方、日本では結核患者のうちの正確なHIV感染者数を把握するシステムは構築されていないが、2008年の結核入院患者調査研究においてHIV陽性率は0.37%と報告されている²⁾。また、HIV感染症の側面からみると、エイズ動向委員会報告におけるエイズ指標疾患件数のうち活動性結核は第5位で、6.5%、外国人におい

東京都立多摩総合医療センター 呼吸器科

ては第3位, 14.8%を占めている(1985-2009年累計). 安岡らによる医療機関対象アンケート調査では, 2008年までの活動性結核の累計数はエイズ指標疾患中第4位, 9.2%を占めている³⁾.

2. HIV合併結核の臨床

全国HIV感染合併結核症アンケート調査報告(2003-06年経験例)²⁾と, 都立2病院における検討(1997-2007年経験例)⁴⁾によると, 結核診断時にHIVが同時期に診断される‘いきなりエイズ’例が約6割を占めていた. 外国人の比率は比較的多いものの, 上記報告例の7割以上は日本人であったことにも留意したい.

HIV合併結核の発病形式には, 過去に結核菌に感染したものがHIV感染による免疫機能低下により発病する場合と, 小児結核のように初感染からそのまま結核発病に至る場合がある. 更に, 免疫再構築症候群(immune reconstitution inflammatory syndrome: IRIS)とって, 抗HIV薬を開始した後に免疫機能が回復しつつある状態で結核を発症あるいは悪化するものがある. 結核治療は継続し, 非ステロイド系消炎剤やステロイド薬を投与して対処する.

HIV合併結核はエイズ日和見感染症の代表であるニューモシスチス肺炎と比較して, CD4陽性リンパ球(CD4)数が減少していなくとも発病する点に注意が必要である. CD4数によって結核の臨床像は異なる. CD4数が200(count/mm³)以下に減少している患者では, 初感染結核に類似した臨床像を呈し, また, リンパ節結核(図1)・粟粒結核など肺外結核も起こしやすく, 空洞を呈しにくい. 結核としての経過も早いことがあるので, 症状経過が早いからといって鑑別診断上で結核を除外してはならない. 画像上陰影の拡がりの割に排菌量が多い患者もいるので院内感染対策上も注意が必要である. 一方, CD4数が500以上と比較的保たれている患者では臨床像は非HIV感染者とほぼ同様と考えてよい.



図1 HIV合併結核患者(喀痰抗酸菌塗抹陽性, CD4数50)の胸部造影CT写真
縦隔リンパ節の著明な増大を認め, リング状に造影されている.

3. HIV合併結核の治療

治療の3原則は, ①直ちに結核治療を開始する, ②抗HIV療法(antiretroviral therapy: ART)を併用し, HIV治療例ではARTを継続し, 未治療例では結核治療開始後の適切なタイミングでARTを始める, ③IRISを発症しても結核治療とARTを継続する(ステロイド併用を推奨)ことである.

結核治療についてはHREZによる標準治療に準ずる. 全治療期間は6-9カ月間とされるが, 肺外結核・粟粒結核では治療期間は9カ月間(以上)必要で, 最近のメタ解析によると6カ月間では8カ月以上の治療例よりも再発が多い傾向であることが指摘されている⁵⁾.

HIV未治療患者において結核治療開始後にARTをどのタイミングで開始するかについては, 抗結核薬および抗HIV薬の副作用, 薬物相互作用, IRIS発症の可能性, 患者管理の観点から, 議論が繰り返されてきた. ガイドラインの発行時期や国・地域によってART開始時期に関する記載が異なっている. 南アフリカにおける喀痰塗抹陽性のHIV感染結核患者(CD4数500未満)を対象とした無作為比較試験によると, 結核治療開始後2カ月以内あるいは2カ月後の可及的早期にARTを開始した群と, 結核治療終了後にARTを開始した群に分けて予後

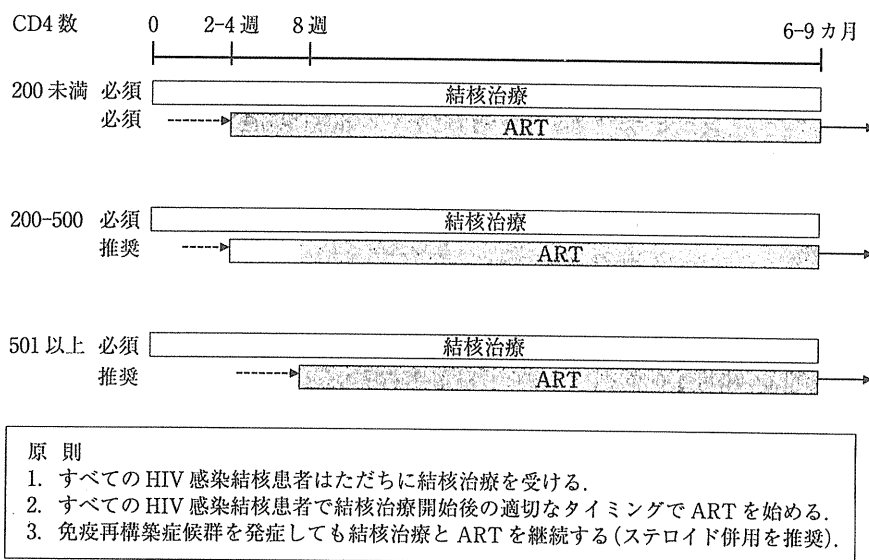


図2 HIV未治療の結核患者における治療原則と抗HIV薬開始の時期(文献⁷⁾より改変)
 --->この時期の開始も可, →以降継続.

を比較すると、後者の方が結核治療開始後2年までの予後は悪かった(p=0.003)が、副作用については差がなかった⁶⁾。近年はHIV感染症の治療という意味において早期のART開始が推奨されており、米国DHHSの2011年1月のガイドライン⁷⁾ではCD4数に応じてその時期(200未満では結核治療開始後2-4週までに、200-500では遅くとも8週までに、501以上では8週までに)が提示されている(図2)。日本のHIV感染症‘治療の手引き’第14版(2010年12月発行)では、‘HIVと結核に対する治療の同時開始は勧められない。抗結核療法開始後の抗HIV療法の開始期間については議論が多い’⁸⁾と記載されている。

リファンピシン(RFP)はキードラッグであるが、抗HIV薬と相互作用が多いので注意が必要である。RFPはCYP3A4とCYP2C8/9の酵素誘導作用が強く、多くのプロテアーゼ阻害薬(PI)のAUCを約75%以上低下させる。リファブチン(RBT)は同じリファマイシン系薬剤でありながら酵素誘導がかなり弱いので、RFPが使用できない場合はRBTに置き換える(表1)。RBT特有の副作用としてぶどう膜炎が報告されており、HIV感染結核では、エタンブトールによる視神

経障害やサイトメガロウイルス網膜炎などの鑑別が必要となる。

しかしながら、抗HIV薬のロピナビル/リトナビルとRBTを推奨用量にて投与したがRBTの血中濃度が上がらない例もあるという⁹⁾。また、RFPと併用可能な抗HIV薬エファビレンツ投与においてCYP2B6のジェノタイプによってはエファビレンツの代謝が低下する結果も報告されている⁹⁾。したがって、結核治療中に感受性菌であるにもかかわらず菌陰性化が遅れる場合や抗HIV薬の副作用出現やウイルス学的効果不十分の場合には、薬剤の血中濃度測定を依頼するのも一つの方法である。

4. HIV感染者に対する結核発病の予防

WHOは3つの‘I’s’戦略すなわち、intensified case finding(患者発見)、infection control(感染管理)、isoniazid preventive therapy(INH化学予防)を提唱しているが、HIV感染者に対してはこの戦略を積極的に適用することが勧められる。

潜在性結核感染症(LTBI)の診断にinterferon- γ release assays(IGRAs)が普及しつつある。米国のHIV感染者の日和見感染予防治療ガイドラインでは、①ツベルクリン反応またはIGRAs

表1 抗結核薬(RFP, RBT)と相互作用がある抗 HIV 薬と併用禁忌の例(文献⁹⁾より改変)

抗 HIV 薬	RFP	RBT	備 考
プロテアーゼ阻害剤 (リトナビル併用を推奨)	×併用禁忌	150mg 隔日投与	RBTの血中濃度モニターを推奨
エファビレンツ	投与可*	450-600mg 1日1回	*体重60kg以上ではエファビレンツ800mg1日1回, の意見あり
ネビラピン	×併用禁忌	併用注意	
エトラビルン	×併用禁忌	300mg 1日1回 プロテアーゼ阻害剤 併用時は禁忌	
ラルテグラビル	併用注意	投与可	RFP使用時にはラルテグラビル1回800mgを1日2回
マラビロク	×推奨しない	投与可	RBTとCYP3A強阻害剤併用時にはマラビロク1回150mgを1日2回

検査を行う。②ハイリスク者、すなわち集団生活者など活動性結核患者との接触危険度が高い場合、社会的・地域的リスクが高い場合には、毎年検査する、と記載されており、LTBI治療レジメは9カ月間のINH投与でビドキサール併用も推奨されている。

しかし、HIV感染者においては免疫反応性の低下やリンパ球数減少のために、偽陰性や判定不能となる可能性がある。著者らの検討¹⁰⁾ではCD4数が50以上の例においてクオンティフェロン(QFT)は結核感染診断として利用可能であることが示された。しかし、CD4が50未満例においては今後課題が残されている。

結核接触者健診においてHIV感染者は‘ハイリスク接触者’として定義されており、健診の優先度は高い。都市部などHIV感染者数が多い地域では健診の機会にもHIV検査を勧めたい。一方、HIV感染者自身は結核接触者健診の際にHIV陽性を申告しないことも想定されるので、HIV感染者にかかわる医療関係者や機関は、周囲に結核患者が発生した場合にはハイリスク者として健診を受けて必要な措置を受けることを、HIV感染者には情報提供しておくよう望まれる。

米国ガイドラインでは、HIV感染者で結核患者に接触した場合、QFTなどが陰性であっても結核発病がないことを確認後、LTBIの治療を行うことを推奨している¹¹⁾。

結核感染管理の詳細は他の稿に譲るが、HIV感染者が通院・入院する医療機関においては結核感染予防対策に配慮がより求められる。そして、HIV陽性率が高い男性同性愛者の集まる店舗への結核予防啓発、結核ハイリスクであるホームレスや留置場・刑務所などでもHIV感染者が存在することを前提とした対策が必要となりつつある。HIV感染症以外にも糖尿病、アルコール多飲、胃切除後などの結核発病危険因子を有する患者は‘スーパーハイリスク者’として対応すべきであろう。

おわりに

HIV未治療結核合併患者におけるART開始時期については、臨床試験の新たな結果が公表されると更新される可能性がある。HIV感染症治療の分野は年々進歩しているため、HIV合併結核患者の診療の際には最新のガイドラインを参照されたい。

■ 文 献

- 1) WHO: Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. WHO Report 2009, 2009.
- 2) 加藤誠也: 日本における HIV 合併結核に関する調査. 厚生労働科学新興・再興感染症研究費事業「結核菌に関する研究」平成 20 年度総括・分担研究報告書, p191-201, 2009.
- 3) 安岡 彰: HIV 感染症に伴う日和見感染の全国実態調査 2008 年—全国 HIV 診療拠点病院アンケート調査—. 平成 21 年度厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業報告書, p16-26, 2010.
- 4) 村松 崇ほか: HAART 時代の HIV 合併結核に関する検討. 日エイズ会誌 11: 502, 2009.
- 5) Khan FA, et al: Treatment of active tuberculosis in HIV-coinfected patients: A systematic review and meta-analysis. Clin Infect Dis 50(9): 1288-1299, 2010.
- 6) Abdool Karim SS, et al: Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy. N Engl J Med 362: 697-706, 2010.
- 7) DHHS Panel on antiretroviral guidelines for adults and adolescents—A working group of the office of AIDS Research Advisory Council(OARAC): Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents, p116-120, 2011.
- 8) Boulanger C, et al: Pharmacokinetic evaluation of rifabutin in combination with lopinavir-ritonavir in patients with HIV infection and active tuberculosis. Clin Infect Dis 49: 1305-1311, 2009.
- 9) Kwara A, et al: Pharmacokinetics of efavirenz when co-administered with rifampin in TB/HIV co-infected patients: Pharmacogenetic effect of CYP2B6 variation. J Clin Pharmacol 48: 1032-1040, 2008.
- 10) Fujita A, et al: Performance of a whole-blood interferon-gamma release assay with *Mycobacterium* RD1-specific antigens among HIV-infected persons. Clin Dev Immunol pii: 325295, 1-6, 2010.
- 11) Kaplan JE, et al: CDC: Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. MMWR Recomm Rep 58(RR-4): 19-28, 2009.

症例報告

ST 合剤の減感作療法後に Toxic Epidermal Necrolysis を発症した
肺結核合併 AIDS の 1 例

阪下健太郎¹⁾, 宮本 牧¹⁾, 村田 研吾¹⁾, 和田 暁彦¹⁾, 高森 幹雄¹⁾,
藤田 明¹⁾, 藤川 貴浩²⁾, 天野 寛之³⁾, 畠山 修司⁴⁾, 味澤 篤⁵⁾

¹⁾東京都立多摩総合医療センター呼吸器科, ²⁾同 救急診療科, ³⁾千葉大学大学院医学研究院呼吸器内科学,
⁴⁾東京大学医学部附属病院感染症内科, ⁵⁾がん感染症センター都立駒込病院感染症科

緒言: HIV 感染患者は, ST 合剤や抗結核薬による薬疹の頻度が高い。ST 合剤にて皮疹を認め、減感作療法中に Toxic Epidermal Necrolysis (以下 TEN) を発症した 1 例を報告する。

症例: 60 歳女性。HIV 感染症と診断後, CD4 陽性 T リンパ球は 350/μL 以上のため, 経過観察中に肺結核を発症した。結核発症後より CD4 が減少し, 日和見感染症予防目的で ST 合剤内服を開始した 8 日目に皮疹が出現した。減感作療法中に TEN を発症した。大量 γ グロブリン療法が奏功した。各種抗結核薬での皮疹も認め, 治療に難渋した。

考察: ST 合剤による皮疹には, 減感作療法が有効とされるが, 重症型薬疹のリスクも高い。HIV 感染患者の TEN 発症率は非 HIV 感染患者の約 3 倍である。HIV 感染患者は, 結核治療と日和見感染症予防や治療を同時に開始することもあるが, 抗結核薬による薬疹頻度も高いため, 慎重な薬剤調整が必要である。

キーワード: ST 合剤, 減感作療法, TEN, 重症薬疹, 抗結核薬

日本エイズ学会誌 13: 145-150, 2011

緒 言

HIV 感染患者における日和見感染症の予防と治療において, Trimethoprim-Sulfamethoxazole (以下 ST 合剤とする) は有用な薬剤である。しかし HIV 感染患者では, 本剤による薬疹が多く, Steven-Johnson Syndrome (以下 SJS とする) や, Toxic Epidermal Necrolysis (以下 TEN とする) 等の重症型薬疹を起こす頻度も非常に高い。さらに, 肺結核を合併した HIV 感染患者では, 抗結核薬に対しても非 HIV 感染患者と比較し, 薬疹の頻度が有意に高い。我々は, 肺結核を発症後に CD4 の低下を認めた HIV 感染患者に対して, 日和見感染症予防目的で ST 合剤を投与した後に皮疹が出現したため, 減感作療法により再投与を行ったところ, 減感作療法開始 3 日目に Toxic Epidermal Necrolysis (以下 TEN とする) を発症した。ステロイドパルス療法を施行したが奏功せず, 大量 γ グロブリン療法を施行した後に軽快が得られた。その後も, 肺結核治療中に各種抗結核薬により皮疹を認め治療に難渋した。長期間の薬剤調整の末, 日和見感染症予防と肺結核治療を継続することが可能となった。HIV 感染患者において頻度が高い ST 合剤

と抗結核薬に伴う重症薬疹に関して, 若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例: 60 歳女性。

主訴: 胸部異常陰影。

現病歴: 48 歳時に, HIV 感染症と診断されたが, CD4 477/μL 以上であったため, HAART は導入せず, 経過観察中であった。60 歳時の検診の胸部 X 線写真で左上肺野に結節影を指摘され精査を施行した結果, 喀痰にて抗酸菌塗抹 集菌蛍光法 3+, 結核菌 PCR 陽性と判明したため, 肺結核と診断され当院入院となった。

既往歴: 48 歳 TEN タイ在住中に発症し現地の病院で診断。蚊が原因と推測された。51 歳, TEN (詳細不明)。

生活歴: 嗜好歴: 喫煙歴なし, 機会飲酒のみ。職業歴: 工場勤務。明らかな結核患者との接触歴なし。

HIV 感染経路: 異性間。

家族歴: 特記事項なし。

常用薬: なし。

アレルギー歴: ロキソニン[®], アスベリン[®] にて皮疹あり。

入院時現症: 体温: 35.5°C, 血圧: 147/89 mmHg, 脈拍: 90 bpm 整, 呼吸数: 12/min, SpO₂: 98% (室内気下), 結

著者連絡先: 阪下健太郎 (〒183-8524 東京都府中市武蔵台 2-8-29 東京都立多摩総合医療センター呼吸器科)

2011 年 3 月 15 日受付; 2011 年 7 月 25 日受理

膜：貧血，黄疸なし。口腔：白苔なし。頸部：リンパ節腫脹なし。胸部：呼吸音清明 crackle なし。心音：S1 (→) S2 (→) 過剰心音なし。腹部：平坦，軟，圧痛なし。肝脾腫なし。四肢：浮腫なし。神経学的所見：異常なし。体表：皮膚，粘膜に異常なし。

入院時検査所見：血算，生化学検査において明らかな異常は認めず，当院入院時 CD4 陽性 T リンパ球は 192/μL，HIV-RNA 定量は 50 copies/mL 未満であった。

QFT-2G[®] は，ESAT-6 7.14 IU/mL，CFP-1- 0.01 IU/mL であり陽性判定であった (表 1)。

入院時胸部 X 線写真：胸部 X 線写真において左上肺野に長径 2cm の空洞病変と周囲に気道撒布陰影を認めた (図 1)。日本結核病学会分類 I II 2。

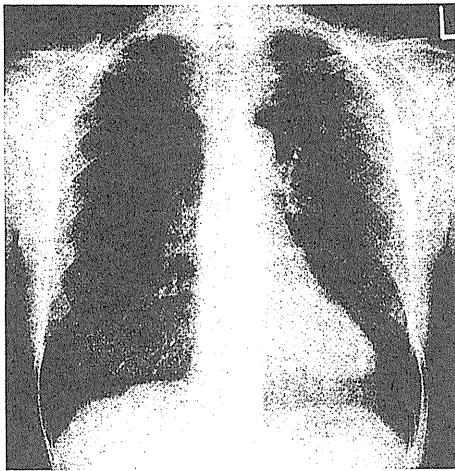


図 1 入院時胸部 X 線写真

細菌学的検査：<喀痰一般細菌検査>グラム染色 グラム陽性球菌 3+ 培養。常在菌のみ陽性。

<喀痰抗酸菌検査>集菌蛍光法 塗抹 1+ 液体培養 (MGIT[®]) 12 日陽性。小川培養 35 日陽性。50 コロニー。二次抗結核薬を含む全ての抗結核薬に感受性あり。

臨床経過

入院時，CD4 192/μL と低値であったため，抗結核薬イソニアジド (以下 INH と略)，リファンピシン (以下 RFP と略)，ピラジナマイド (以下 PZA と略)，エタンブトール (以下 EB と略) の内服開始と同時に，ニューモシスチス肺炎の予防として ST 合剤 1 錠の連日内服を開始した。

内服開始 7 日目より，全身に皮疹が出現し徐々に増悪を認めた。このため，内服 14 日目に ST 合剤を含む全薬剤の内服を中止した。薬剤中止のみで皮疹は消退を認めた。このため内服中止 7 日後から，抗結核薬内服は中止のまま，ST 合剤を 1 日目 0.005 g，2 日目 0.01 g，3 日目 0.02 g と漸増し減感作療法を開始した。投与 3 日目に，再度全身に皮疹が出現したため即座に内服を中止した。内服中止後，39℃ 台の発熱と全身の表皮剝離が出現したため，皮膚科にコンサルトを行った結果，広範囲にわたる表皮剝離の所見 (図 2，図 3) より TEN と診断された。皮疹出現前後での白血球や好酸球の増多は認めず，発熱と発疹の原因として感染症を検索する目的で血液培養や熱源の検索を行ったが，明らかなフォーカスは認めなかったため，ST 合剤の減感作療法後に発症した TEN と診断した。

メチルプレドニゾロン 500 mg を 3 日間投与によるステロイドパルス療法を施行し，後療法としてプレドニゾロン (以下 PSL) 40 mg/日の内服を行うも，皮疹の軽快は乏し

表 1 入院時検査所見

血算		生化学		感染症・免疫検査	
WBC	4,700/μL	TP	7.8 g/dL	CD4+	192/μL
Neut.	65%	Alb	3.3 g/dL	CD8+	779/μL
Lymph.	26%	AST	18 IU/L	CD4/8	0.30
Mono.	5%	ALT	9 IU/L	HIV-RNA	<50 copies/mL
Eosino.	3%	LDH	208 IU/L		
Baso.	0%	Na	141 mEq/L	HBs-Ag	(-)
RBC	348 × 10 ⁴ /μL	K	3.8 mEq/L	HCV-Ab	(-)
Hb	10.3 g/dL	Cl	110 mEq/L	RPR	(-)
Plt	35 × 10 ⁴ /μL	Ca	9.3 mg/dL	QFT-TB2G [®] ESAT-6	
		BUN	19.6 mg/dL		7.14 IU/mL
		Cre	0.6 mg/dL		CFP-10
		Glu	122 mg/dL		0.01 IU/mL
		CRP	0.2 mg/dL		陽性判定



図 2 入院 42 日目 (皮疹出現時)

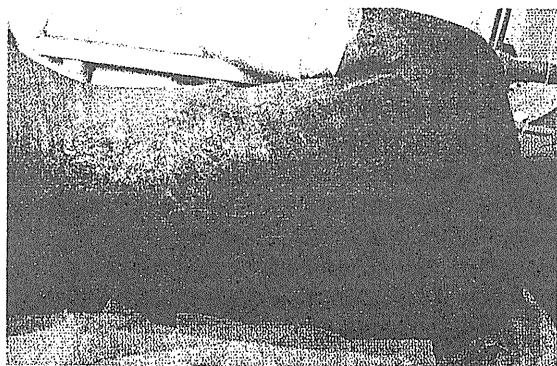


図 3 入院 49 日目, TEN 発症時 (皮疹出現 7 日目)

く解熱を認めなかった。このため、TEN に有効とされる大量 γ グロブリン療法を施行した。発症 7 日目より、1 日 20 g の γ グロブリンを 3 日間投与した。その後、表皮剝離は徐々に改善を認め、発症から 3 週間でほぼ完全に治癒を認めた。臨床経過を (図 4) に示す。

TEN の軽快後、INH 150 mg/日とレボフロキサシン (以下 LVFX) 300 mg/日にて抗結核薬の内服を再開したが、内服開始 8 日目に全身に皮疹が出現し、PSL 30 mg/日の内服を開始した。2 剤の皮疹の頻度を相対的に比較して、INH による皮疹と判断した。その後皮疹は軽快し PSL 10 mg/日へ減量した時点で、RFP 少量と LVFX 300 mg/日の 2 剤から内服を再開した。RFP を 300 mg/日まで増量したが、皮疹やその他の有害事象は認めず、EB を 125 mg/日を追加した。その 4 日後に再度全身に皮疹が出現、全薬剤をいったん中止した。皮疹出現のタイミングから EB が皮疹の被疑薬と考えられた。PSL 50 mg/日からの内服開始により、皮疹は軽快した。

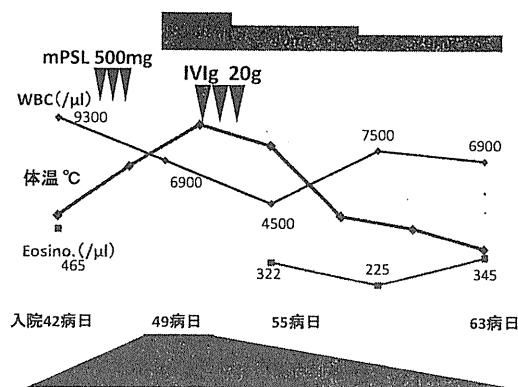


図 4 臨床経過 ①

PSL を短期間で 30 mg に減量し、RFP 300 mg/日と、ストレプトマイシン (以下 SM) 500 mg の隔日投与を開始した。その後、LVFX 300 mg/日を追加投与したが、皮疹は認めず、この 3 剤にて肺結核の治療が継続可能となった。

皮疹軽快後も、CD4 陽性 T リンパ球は 150/ μ L 前後とさらに低値を推移したが、結核の治療導入ができていない時点での HAART 導入は免疫再構築症候群の発症が危惧され、結核治療がさらに先延ばしになる可能性が考えられたため、結核治療が軌道に乗った時点での HAART 導入を考慮した。肺結核治療調整中には、日和見感染症予防として、ST 合剤の代替として、ペンタミジン吸入を行ったが、ペンタミジン吸入時の嘔気や咳嗽が強く十分な吸入ができなかった可能性が高く、経過中にニューモシスチス肺炎を発症した。これに対しては、PSL 60 mg/日と抗ヒスタミン薬の投与を行いながら、ペンタミジン点滴静注にて治療を行った。ペンタミジン点滴静注開始 10 日目に皮疹が出現したため、アトバコン内服に切り替えて治療を継続した。十分な治療期間の後に本剤を予防投与へ切り替え、有害事象なく経過した。その後、肺結核に関しては、排菌が陰性化し外来通院へと切り替えることができた。臨床経過を図 5 にまとめた。

考 察

HIV 感染患者では、ST 合剤による皮疹を始めとした有害事象の発現頻度が高い。HIV 患者での ST 合剤による過敏反応は、44~83% との報告がされており、一般人口での発現率 10% を大きく上回る¹⁾。また、皮疹の出現時期は多くの症例で、投与開始 7 日目前後である²⁾。ST 合剤による皮疹の発症機序は、いまだに明らかにはされていないが、特異体質、遅延型過敏反応の関与が推測されている³⁾。HIV 患者における ST 合剤による TEN の発症には、CD4 陽性 T リンパ球 $>20/\mu$ L, CD4/CD8 比 <0.10 , ST 合剤の

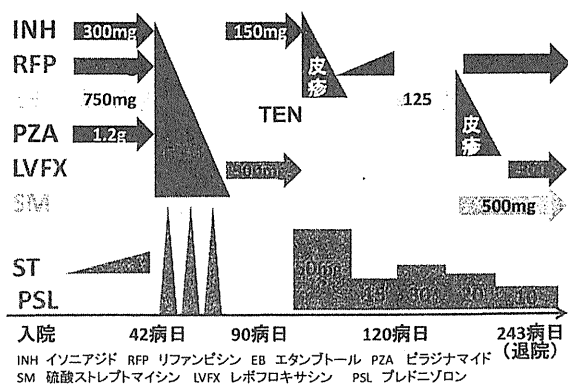


図5 臨床経過 ②

14日以下の投与期間、肝酵素が Slow acetylation phenotype であること、男性、梅毒の既往歴、血清総蛋白高値がリスク因子として報告されている⁴⁾。

ニューモシスチス肺炎を始めとした日和見感染症の予防と治療に、ST合剤は非常に有効な薬剤である。このため、内服開始により一度皮疹が出現した後も、休薬により皮疹が軽快すれば、再投与を試みることもある。再投与の方法としては、皮疹が出現した同用量での再投与と比較して、減感作療法での再投与が有効である。減感作療法は、80~100%で継続内服が可能になるとされ、成功率が非常に高いことが報告されている⁵⁾。減感作療法の有効性については詳細な検討がされている。ST合剤内服開始から6ヵ月後の投与中止例について比較した3つの論文の Meta-analysis では、再投与群は、128例中52例が投与中止されたのに対し、減感作療法群では140例中36例が投与中止されており、Risk Ratio 0.64 (95% CI: 0.45~0.91) と有効性が示唆されている⁶⁾。減感作療法については様々な方法が推奨されているが、それらについて詳細に比較検討はされておらず優劣を示した報告はない。

ST合剤の減感作療法が有効という知見を踏まえ、ST合剤の初回投与で皮疹が出現したが、本剤の中止により皮疹が軽快を認めたため、減感作療法を試みた。結果として、漸増中に再度皮疹が出現しST合剤の投与を中止したが、急速に皮疹が重症化しTENを発症した。過去に2回TENの既往がある患者への減感作療法の適応については、もう少し慎重になるべきであったと考えられる。

成人におけるST合剤でのTEN発症率は非HIV感染患者で10万人中2.6人に比し、HIV感染患者では、10万人に8.4人と有意に高いことが報告されている⁷⁾。本症例はTENに対して重症熱傷に準じた皮膚科的処置と大量γグロブリン療法を施行し、寛解が得られた。TENの軽快後に開始した各種抗結核薬に対しても次々と皮疹を発症し、

治療に難渋した。HIV感染患者に発症した結核症では、抗結核薬に関しても、皮疹を代表とした有害事象の頻度が非常に高く、非HIV感染患者に比較し、その頻度は、修正ハザード比3.8 (95% CI, 1.05~13.4) と報告されている。SJS/TEN等の重症型薬疹の発症率は、修正ハザード比5.1 (95% CI, 1.02~27) とさらに頻度が高いと報告されている⁷⁾。

HIV感染患者では、抗結核薬のなかでも、RFPが関与した有害事象は最も頻度が高く、非HIV感染患者におけるRFPによる有害事象に比較し、相対リスクは8.0と報告されている⁸⁾。SJS/TENに代表される重症型薬疹に関しては、PZAで最も頻度が高いことが報告され、INH、RFPはこれに次いでいる⁸⁾。しかし本例では、その後ストレプトマイシン耐性が判明し外来でPZAをやむを得ず1年1ヵ月使用したが大きな問題は生じなかった。

TENの重症度は、2000年に発表されたSCORTEN (スコアテン) が広く利用されている。SCORTENは、以下に示す項目について各項目について評価する。(1) 40歳以上、(2) 心拍数>120bpm、(3) 悪性腫瘍を基礎疾患に持つ、(4) 表皮剥離面積が、1日目に10%を超える、(5) BUN \geq 28 mg/dL、(6) 血糖 \geq 252 mg/dL、(7) $\text{HCO}_3^- \leq$ 20 mEq/L。各項目1点として計算し、発症24時間以内と、発症3日後にスコアリングをする。スコア別での死亡率については、0もしくは1点では3.2%、2点では12.1%、3点では35.3%、4点もしくは5点で58.3%、5点以上では90%とされている。SCORTENは予後と非常に良く相関し有用であると多数の報告がある⁹⁾。

TENの治療については、被疑薬の中止は当然のこと、熱傷に準じた局所治療と全身管理が必要であり、ICUの熱傷専門ユニットでの治療が推奨されている。いかに早期に熱傷専門の治療ユニットにて経験のある医師らによって治療が行われるか否かが予後と正の相関を示す^{10~13)}。当院では、熱傷専門医はおらず、結核治療中断による結核悪化が懸念されたため、結核病棟で治療を行うこととなった。

本症例は、皮疹が重症化したさいに、メチルプレドニゾンによるステロイドパルス療法を施行した。しかし、改善に乏しかったため、大量γグロブリン療法を施行した。TENにおける、ステロイドパルス療法の有効性は現在まで議論が分かれており、欧州では積極的に推奨されていないが、本邦においては、TENを発症した場合、初期治療としてステロイドの投与が推奨されている¹³⁾。TENに対する標準的な薬物治療とされている大量γグロブリン療法の有効性については、発症頻度が少なく、症例数が得られないため、大規模なランダム化比較試験は現時点では行われてはおらず、TENの標準治療とはされていない。しかし、有効性を示した症例報告や、コントロール群のない

症例検討では有効性が報告されており、他の治療法と並行して行うことを推奨する専門家もいる¹⁴⁾。

TEN においては、皮膚免疫機構の破綻により、体表から容易に感染を来し、蜂窩織炎、敗血症に至る頻度が高く致死性となるため、TEN の病態に対する直接の効果とは別に、 γ グロブリン補充による液性免疫の増強が二次感染症を予防する効果もあると考えられている。これも積極的な投与が奨められている理由の一つである¹⁵⁾。本症例は、大量 γ グロブリン療法施行後より、皮膚所見が著明に改善を認め、TEN からの寛解を得た。

HIV 感染患者では、CD4 陽性 T リンパ球が少ない状態で結核症が診断されることが少なくなく、日和見感染症の予防もしくは治療を、結核症の治療とほぼ同時期に開始しなければならないことがある。ST 合剤は日和見感染症の予防と治療に非常に有用な薬剤であるが、HIV 感染患者は、本剤による皮疹の頻度が高いだけでなく、重症薬疹へ移行する率も高いことを知っておく必要がある。そして、ST 合剤初期投与により皮疹が出現した場合は、本症例のように他剤でも薬疹歴がある患者では特に、ST 合剤の再投与のリスクを冒さず、早期に代替薬であるペンタミジンの吸入やアトパコン内服等へ変更することが重要であったと考えられた。さらに、HIV 感染患者は、抗結核薬による薬疹の頻度が高く、重症例も多いため、HIV 感染患者の結核治療では薬剤調整に十分な注意が必要である。

結 語

ST 合剤の減感作療法中に TEN を発症した HIV 感染肺結核患者の 1 例を経験した。HIV 感染患者は、ST 合剤、抗結核薬による皮膚有害事象が有意に多く、重症化しやすいことを周知し、これらの薬剤投与に関しては細心の注意を払う必要があると考えられた。

文 献

- 1) Joint Task Force on Practice Parameters, the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, and the Joint Council of Allergy : Asthma and Immunology. Executive summary of disease management of drug hypersensitivity : A practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 83 : 665-700, 1999.
- 2) Reilly TP, Ju C : Mechanistic perspectives on sulfonamide-induced cutaneous drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2 : 307-315, 2002.
- 3) Neuman MG, Malkiewicz IM, Phillips EJ, Rachlis AR, Ong D, Yeung E, Shear NH : Monitoring adverse drug reactions to sulfonamide antibiotics in human immunodeficiency virus-infected individuals. *Ther Drug Monit* 24 : 728-736, 2002.
- 4) Carla MD, Willian TS : Diagnosis and management of HIV drug hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 121 : 826-832, 2008.
- 5) Koopmans PP, Burger DM : Managing drug reactions to sulfonamides and other drug in HIV infection : Desensitization rather than re-challenge. *Pharm World Sci* 20 : 253-257, 1998.
- 6) Lin D, Li WK, Rieder MJ : Cotrimoxazole for prophylaxis or treatment of opportunistic infections of HIV/AIDS in patients with previous history of hypersensitivity to cotrimoxazole. *Cochrane Database of Systematic Review Issue 2*. Art. No. : CD005646. DOI : 10.1002/14651858.CD005646.pub2, 2007.
- 7) Knowles SR, Shear NH : Recognition and management of severe cutaneous drug reactions. *Dermatol Clin* 25 : 245-253, 2007.
- 8) Gail T : Adverse cutaneous drug eruptions and HIV clinician's perspective. *Dermatol Clin* 24 : 459-472, 2006.
- 9) Trent JT, Kirsner RS, Romanelli P, Kerdel FA : Analysis of intravenous immunoglobulin for the treatment of toxic epidermal necrolysis using SCORTEN. *Arch Dermatol* 139 : 39-43, 2009.
- 10) McGee T, Munster A : Toxic epidermal necrolysis syndrome : Mortality rate reduced with early referral to regional burn center. *Plast Reconstr Surg* 102 : 1018-1022, 1998.
- 11) Palmieri TL, Greenhalgh DG, Saffle JR, Spence RJ, Peck MD, Jeng JC, Mazingo DW, Yowler CJ, Sheridan RL, Ahrnholz DH, Caruso DM, Foster KN, Kagan RJ, Voigt DW, Purdue GF, Hunt JL, Wolf S, Molitor F : A multicenter review of toxic epidermal necrolysis treated in U.S. burn centers at the end of the twentieth century. *J Burn Care Rehabil* 23 : 87-96, 2002.
- 12) Ellis MW, Oster CN, Turiansky GW, Blanchard JR : A case report and a proposed algorithm for the transfer of patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis to a burn center. *Mil Med* 167 : 701-704, 2002.
- 13) Frederick AP, Adarsh VM, David MR : Toxic epidermal necrolysis. *Am Acad Dermatol* 56 : 181-200, 2007.
- 14) Harr T and French LE : Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 5 : 39, 2010.
- 15) Craven NM : Toxic epidermal necrolysis : Intravenous Immunoglobulin in Dermatology. London, Martin Dunitz, pp. 79-92, 2003.

2. 結核の現状と問題点—エイズ学会から

東京都立多摩総合医療センター呼吸器科 藤田 明

はじめに

演者は日本エイズ学会から本シンポジウム演者の推薦

を受け、エイズ診療領域から結核の現状と問題点について報告した。口演内容は過去の学会発表や勧告等をもとに構成したものであり、ここでは概要としてまとめさせ

ていただく。

新規HIV感染者数は世界全体では2001年から09年で25%以上減少しているにもかかわらず、日本においては、2010年の新規HIV感染者は1,075件で過去3位、新規エイズ患者は469件で過去最多と、世界と逆行した傾向が続いている。

潜在性結核感染症から結核を発病する相対リスクは未治療の進行HIV感染症患者では9.5~9.9といわれている²⁾。一方、活動性結核は日本におけるエイズ指標疾患の中で4番目に多い。日本において、結核全体の中ではHIV感染症合併例は数としてはまだ目立たないが、重要な課題となりつつある。

日本エイズ学会学術集会における最近の発表の紹介

国内では最近、HIV感染合併結核症例に関してまとまった調査報告が3本報告されている。2009年の第23回日本エイズ学会学術集会では村上らによる全国HIV感染合併結核症アンケート調査報告(2003~2006年に診療された患者、33施設から105例)³⁾と、村松らによる都立2病院における検討(1997~2007年に結核を発症した71例)⁴⁾、さらに2010年の第24回日本エイズ学会学術集会では国立国際医療研究センターの千葉らによる検討(1996~2010年に経験された129例)⁵⁾がある。一部に重複症例があると思われる。

発表内容についての詳細はここでは記載しないが、結核診断時にHIVが同時期に診断される「いきなりエイズ」が60~67%と、依然として多く占めていることが示された。従って、結核患者を診察する場合にはHIV感染リスクなども踏まえて積極的にHIV検査を実施すべきである。喀痰塗抹陽性は40~55%で、多剤耐性結核は全国アンケート調査では4例報告されている。外国人の比率は比較的多いものの、上記報告例の71~83%は日本人であったことにも留意したい。抗HIV療法(antiretroviral therapy: ART)開始後に免疫再構築症候群を発症する頻度は7~8%であった。

治療ガイドラインと臨床試験結果について

HIV結核診療において最大の課題は、HIV未治療患者において結核治療開始後にARTをいつのタイミングで開始するか、である。近年はHIV感染症の治療という意味においては、早期のART開始が推奨されている。しかし、結核合併例においては、薬剤の副作用、薬物相互作用、免疫再構築症候群の可能性の観点から、ART開始時期について議論が続いている。

米国DHHSの2011年1月のガイドラインにおいて、CD4陽性リンパ球数(CD4数)200未満では結核治療開

始2~4週以内にART開始が必要で、200~500では遅くとも8週までに推奨するとしている⁶⁾。

南アフリカにおける喀痰塗抹陽性のHIV感染結核患者(CD4数500未満)を対象としたART開始時期に関する無作為比較試験(SAPIT試験)によると、結核治療開始後2カ月以内あるいは2カ月後の可及的早期にART開始した群と、結核治療終了後にART開始した群に分けて予後と比較すると、後者のほうが結核治療開始後2年までの予後は悪かった($p=0.003$)が、副作用については差がなかった⁷⁾。2011年の「レトロウイルスと日和見感染症会議(CROI)」で報告されたところによると、SAPIT試験の早期ART群を解析したところCD4数50未満の例では2カ月以内にARTを開始したほうがエイズ発症または死亡リスクが低い傾向にあった。

今後ガイドラインは更新されると思われるが、実地臨床においてはまず結核治療を開始してから、CD4、抗結核薬の副作用、患者の状態、などの経過をみたくうえで、遅滞なくARTを開始することが妥当であろう。

結核発病の予防とThree I's

HIV感染者からの新たな結核発症を防ぐ手段の一つは、潜在性結核感染症(LTBI)の早期発見・治療である。CDCやWHOはHIV感染者に対しての結核スクリーニングを推奨している。WHOによるThree I's(患者発見強化、INHによる予防治療、結核感染コントロール)を適用することが重要である。

発病予防の観点について、演者は2009年の第84回日本結核病学会総会ミニシンポジウム「ハイリスク者の結核発病予防 4. HIV感染症からの結核発病予防について」において報告している⁸⁾。また、臨床の現場においてはインターフェロング遊離試験(IGRAs)が普及しつつあるが、HIV感染者における反応性低下の問題、最近の第3世代による検討結果については、第86回日本結核病学会総会ミニシンポジウム「IGRAの新しい展開」において述べたので本稿では割愛する。

おわりに

HIV感染合併結核への対応については上述の内容以外にも、免疫再構築症候群を含む治療上の課題、医療機関における診断と院内感染対策、多剤耐性結核への警戒、などの重要な課題がある。また、ガイドラインは毎年更新されるので、最新のガイドラインを参照してほしい。

まとめ

HIV感染は結核発病リスクを著しく高める。最近の国内報告においても、結核診断時にHIVが同時期に診断される例が依然として多い現状であった。結核治療開始後