

## 特 集

HIV 診療医にむけて  
AIDS 発症困難症例に対するアプローチ

## Clinical Approach to the HIV-Infected Patient with Complicated Symptoms

村松 崇<sup>1)</sup>, 青木 眞<sup>2)</sup>Takashi MURAMATSU<sup>1)</sup> and Makoto AOKI<sup>2)</sup><sup>1)</sup> 東京医科大学病院臨床検査医学科, <sup>2)</sup> 感染症コンサルタント<sup>1)</sup> Department of Laboratory Medicine, Tokyo Medical University Hospital,<sup>2)</sup> Infectious Diseases Consultant

日本エイズ学会誌 19: 103-109, 2017

## はじめに

HIV 感染症の診療は AIDS 発症をはじめ他の感染症診療と異なる点が多く、難渋する症例を経験するが、一方で診療における原則は変わらない点も多い。診療経験の豊富な指導医が研修医に指導する状況において、HIV 感染症の診療と他の感染症診療との類似点・相違点について明確に説明されている情報は乏しい。本稿ではさまざまな症状を呈する AIDS 発症症例において、病歴・身体所見・各種検査などのアプローチについて教育的な視点を含めた症例検討を紹介する。

## 症 例

## 症例 1

50 代, 男性。

主訴: 頭痛・嘔気。

現病歴: 入院 10 カ月前に頭痛・嘔気あり。近医を受診したが、特に異常は指摘されず自然軽快した。受診 4 週前に頭痛を再び認め食思不振がみられるようになった。受診 1 週間前には頭痛と嘔気が強く、歩行困難となり近医に救急搬送された。血液検査で異常所見に乏しく睡眠剤を処方され帰宅した。症状はやや改善したが、その後も頭痛・嘔気が強くなり近医を再度受診した。待合室で全身間代性痙攣、右共同偏視を認めたため救命センターに搬送となり、HIV 抗体陽性が判明した。

HIV 感染症に限定せず、感染症診療においては以下の原則が重要となる。

- ① 臓器・解剖
- ② 原因微生物の検討
- ③ ①, ②の整理に基づく治療薬の選択
- ④ 適切な治療効果の判定

感染症の診療では「どの臓器・解剖がどの微生物により感染症を起こしているのか」を検討し、「想定する臓器・解剖に移行性の良い、対象となる微生物をスペクトラムにおさめている治療薬を使用する」ということが重要である<sup>1)</sup>。HIV 感染症など免疫不全が背景にある場合はどのような種類の免疫不全であるか考える必要がある。HIV 感染症のみであれば好中球は正常に機能した状態であるため *Candida* による病変は粘膜に限局することが多く、好中球減少症の場合のような播種性感染や深部感染を起こすことは少ない。

感染症診療を行ううえでは、これらの情報が整理されたうえで明確に説明できる形で行われなければならない。また、治療効果の判定については発熱や白血球数、CRP といった指標は診療医を裏切ることもある。一度体温や CRP、白血球数というパラメータから自由になり、責任臓器を決定する際に用いたパラメータが改善しているかを検討する必要がある。

本症例の頭痛という主訴の場合は中枢神経のみに限局せず考慮する必要がある。腎盂腎炎のような症例でも頭痛を主訴とすることはある。50 代の男性であることから、発熱などの炎症反応を起こすことはできる状態と考える。かりに糖尿病を合併している場合では発熱や頰脈といった免疫反応が弱くなっている可能性がある。

時間的な経過としては、本症例は受診の 4 週前から頭痛を呈している。感染症は一般的に 1 カ月以内の時間経過で発症することが多い。10 カ月前の症状に関しては今回の経過に関連があるかもしれないが、別のエピソードであった

著者連絡先: 村松 崇 (〒160-0023 東京都新宿区西新宿 6-7-1 東京医科大学病院臨床検査医学科)

2016 年 12 月 19 日受付

可能性もある。4週経過して医療機関を受診しているにもかかわらず診断が確定できていない点は着目すべきである。大腸菌や黄色ブドウ球菌による感染症は1, 2週程度の経過で診断に至る決定的な所見がでるはずである。この時間経過はやや不明熱的な経過であると認識すべきである。

Petersdorfは不明熱を「通常38℃を越す体温が3週間以上続き、1週間にわたる病院内での原因検索にもかかわらず熱の原因が不明であるとき、これを不明熱とする」と定義している<sup>2)</sup>。3週は急性の発熱性疾患を除外するためであり、多くのウイルス性疾患はこの期間で軽快する。現在の医療事情を考慮すると、外来診療で精査が行われていても1週間以上経過して診断が確定しない場合は、不明熱的であると認識してよいだろう。確定できるおもな原因としては、①感染症、②膠原病のような非感染性炎症疾患、③悪性腫瘍の3つに大別できる(表1)。HIV感染症に限定すればHIV感染症自身による発熱・サイトメガロウイルス(CMV)感染症・結核・非結核性抗酸菌症・サルモネラ症・クリプトコッカス症・ニューモシスチス肺炎初期・薬剤熱・リンパ腫があげられる。血流感染を起こす病原体であれば血液培養を、膿瘍を疑うなら画像検索を行う、など検査に関する戦略もこの時点で立てることができる。

一般的に感染症の経過はcrescendoあるいはdecrecendo(改善するか増悪するかのいずれか)である。本症例のような経過は免疫反応に影響を与える病態があることや、緩徐

に発症する感染症(結核や真菌)が原因である可能性を示唆している。かりに肺に腫瘤影があったとしても、緩徐な発症であれば呼吸数の変化や呼吸困難は目立たないかもしれない。細胞性免疫不全の症例において考慮すべき代表的な病原体を以下に示す(表2)。これらのなかで中枢神経に影響を与える疾患としては、ウイルス性疾患ではHSV, VZVはあるが急性な発症であり今回の経過としては否定的である。CMVやEpstein-Barr Virus (EBV)による悪性リンパ腫は鑑別となるだろう。クリプトコッカスは急性な経過をとることもあるが慢性的に発症する場合もあり、時間的な経過に幅があることが特徴的である。細菌性疾患には血液培養・髄液培養による評価を考慮する。抗酸菌の関与も考えるため、培養には抗酸菌も追加する。居住していた地域にもよるが、糞線虫症も免疫不全症例では播種性感染によりグラム陰性桿菌による敗血症や髄膜炎を繰り返す症例も見受けられる。トキソプラズマ脳症は鑑別として重要であり脳の画像検査が必要となる。

**症例 2**

既往歴：40代, B型肝炎, 帯状疱疹(3回発症), 胆嚢炎, 50代, 舌の良性腫瘍摘出術(詳細不明)。

生活歴：機会飲酒, 喫煙20本/day, 30歳より, 近年の渡航歴なし, 動物曝露歴：猫飼育あり, 性的指向：MSM。

Review of Systems

表 1 不明熱の原因疾患

比較的よくみられる疾患	
感染症：	肺外結核・粟粒結核・腹腔内膿瘍・骨盤内静脈炎
膠原病/血管炎：	成人発症 Still 病・側頭動脈炎/リウマチ多発性筋痛症
悪性腫瘍：	悪性リンパ腫・肝腫瘍
その他：	薬剤性
時にみられる疾患	
感染症：	心内膜炎・HIV感染症・サイトメガロウイルス感染症・腸チフス・腎内膿瘍・腎周囲膿瘍
膠原病/血管炎：	結節性多発動脈炎
悪性腫瘍：	肝細胞癌・膵臓癌・大腸癌
稀にみられる疾患(感染症)	
	歯根先端部膿瘍・慢性副鼻腔炎・脳膿瘍・慢性髄膜炎・深在性真菌症・EBV感染症など

文献1より抜粋。

表 2 細胞性免疫障害の際に問題となる微生物

ウイルス：	HSV, VZV, CMV, EBV, アデノウイルスなどの呼吸器ウイルス
細菌：	<i>Listeria</i> , <i>Legionella</i> , <i>Mycobacterium</i> , <i>Nocardia</i> , <i>Salmonella</i>
真菌：	<i>Pneumocystis jirovecii</i> , <i>Aspergillus</i> spp., <i>Cryptococcus</i> spp., <i>Histoplasma capsulatum</i> , <i>Coccidioides</i> spp., <i>Penicillium marneffei</i>
原虫・寄生虫：	<i>Toxoplasma gondii</i> , <i>Strongyloides stercoralis</i> , <i>Cryptosporidium</i> sp., <i>Isospora belli</i>

陽性：頭痛，食欲低下，嘔気，嘔吐，くしゃみ，けいれん（診察時には認めず）。

陰性：発熱，悪寒，咽頭痛，鼻汁，咳，痰，呼吸困難感，腹痛，下痢，排尿時痛，体重減少（測定していないため詳細不明）。

Review of systems からは中枢神経系の疾患であることが示唆される。しかし呼吸困難がないことのみで呼吸器疾患を除外することはできない。緩徐に発症する肺疾患の場合は呼吸困難を自覚しないこともある。特に HIV 感染者や高齢者では重要である。局在診断を進めていくうえでは、このようないわば「中腰」で取り組む姿勢が重要である。

既往歴として B 型肝炎については性感染症としての認識が重要であり、繰り返す帯状疱疹は HIV 感染症などの細胞性免疫不全の病態を示唆する。舌の良性腫瘍については詳細な情報が得られていないが、カポジ肉腫であった可能性も考えられる。喫煙者に頻度が高い病原体としてはインフルエンザ菌・肺炎球菌・緑膿菌などがあげられる。結核やレジオネラなども注意が必要である。渡航歴も詳細に聴取する必要がある。渡航に関連して性感染症に罹患する場合も多い。渡航先とともにどのような活動をしたか聴取する。動物飼育歴では猫の飼育がありトキソプラズマ症は鑑別となる。バルトネラ症も鑑別にあげられ、免疫正常者では猫ひっかき病が有名であるが、HIV 感染者では *Bacillary angiomatosis* というカポジ肉腫に似た皮疹や内臓の結節を形成する疾患も知られている。

#### 身体所見

##### Vital signs

意識：JCS-1, GCS E4V5M6, 血圧 159/85 mmHg, 脈拍 66/min, 整。

呼吸数 30/min, SpO<sub>2</sub> : 90% (室内気), 体温 37.2°C。

##### 身体所見

身長：164 cm, 体重：67 kg, BMI : 24.9。

頭頸部：眼瞼結膜貧血 (-), 眼球結膜黄染 (-), 咽頭扁桃特記事項なし, 口腔内白苔あり, 頸部リンパ節触知せず。

胸部：呼吸音清, 心雑音 (-)。

腹部：平坦・軟, 圧痛 (-)。

四肢：両上下肢ともに MMT 5, 左上下肢に痺れ感の訴えあり。

関節：疼痛/腫脹/発赤 (-)。

脳神経学的所見：頭痛時にやや難聴訴えあり, その他特記事項なし。項部硬直 (+), Kernig 徴候 (+)。

脈拍が 66/min であることは頭蓋内病変による頭蓋内圧上昇による影響も考えられる（本症例は既往として原因不

明の徐脈が指摘されていたためその影響も考えられた）。中枢神経系病変を示唆する所見を認めるが他は陰性所見である。身体所見も多くは免疫反応によって臓器症状を呈する側面があるため、徴候がないことから除外することはできない。クリプトコッカス症は cryptic な（所見が隠れた）発症の仕方をすることがある。ニューモシスチス肺炎は HIV 感染者の日和見疾患では最も頻度が高く聴診で異常は指摘されなくても否定はできない。

血液検査を解釈する際には白血球数や赤血球数を予想することも重要である。低酸素血症があり発熱をしている病態では白血球数の増加を想定する。重症感染症の場合は敗血症として低下している可能性もある。赤血球数は喫煙者であれば上昇、脱水であることから上昇が想定される。ここで正常な値であれば、たとえば消化管にカポジ肉腫があり出血をしている病態があることも想定される。このような複数の病態が組み合わさることにより、見かけ上「正常値」となることがある (Abnormally normal な所見となる)。病態の理解に基づかない検査データの解釈は意味がないものとなる。一見正常のようにみえる検査においても、背景にある病態を想定した解釈をする姿勢が重要である。

採血結果を (図 1) に示す。

白血球数・血小板数の上昇はなくストレスがかかるような病態としては矛盾している。背景に白血球減少・血小板減少があることを示唆しており、未治療の HIV 感染症で特徴的な所見である。総蛋白の上昇は HIV 感染症に伴うポリクローナルなガンマグロブリン血症のためアルブミン値に比し上昇が目立つ。血性膠質反応の上昇は健診などで HIV 感染症が診断される契機となることもある。CK の上昇も HIV 感染者でみられることがあり、自然軽快することが多い<sup>3)</sup>。説明のつかない白血球減少・血小板減少・総蛋白上昇・CK 上昇などは HIV 感染症が背景にあることを示唆する所見である。一般採血検査においても HIV 感染症を示唆する所見は潜んでいる。

ALP の上昇は肉芽腫性疾患の可能性を示唆する。播種性 *Mycobacterium avium-intracellulare* complex (MAC) 感染症でも上昇がみられる。LD が上昇する疾患としては HIV 感染者ではニューモシスチス肺炎・悪性リンパ腫・結核・トキソプラズマ症が代表的である。 $\beta$ -D グルカンも特異性に乏しい血清検査であるが、HIV 感染者で AIDS 発症例のようなニューモシスチス肺炎を強く疑う場合には役立つ検査といえる。

画像診断を行う際には以下の点に注意する必要がある。

- ① 複数の病原体が関与している可能性がある。
- ② 小さな病変を無視しない。
- ③ 組織検査を重視する。

CD4 数が低下したエイズ発症例の場合には PCP に結核

血算			生化学			感染症		
WBC	8900	/ $\mu$ L	Na	141	mEq/L	Cryptococcus 抗原	>512	倍
Neut	76.9	%	K	3.7	mEq/L	喀痰培養	常在菌のみ	
Lymp	16.6	%	Cl	105	mEq/L	血液培養	(-)	
RBC	589	$10^4$ / $\mu$ L	BS	153	mg/dL	抗酸菌培養	血液・喀痰とも陰性	
HGB	16.2	g/dL	CRP	4.0	mg/dL	動脈血液ガス(リザーバー O <sub>2</sub> 10L/分)		
Hct	45.4	%	$\beta$ -DG	94.4	pg/mL	pH	7.488	
PLT	17.8	$10^4$ / $\mu$ L	感染症			PaO <sub>2</sub>	57.7 Torr	
生化学			TPLA	3043	mIU/mL	PaCO <sub>2</sub>	27.2 Torr	
TP	7.1	g/dL	RPR	500	R.U.	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	20.2 mEq/L	
Alb	3.7	g/dL	HBs抗原	(-)		BE	-1.5 mEq/L	
LDH	492	IU/L	HBs抗体	529.7	mIU/mL	AaDO <sub>2</sub>	621 Torr	
AST	53	IU/L	HBc抗体	86.1	COI	尿検査		
ALT	65	IU/L	HCV抗体	(-)		尿蛋白	(±)	
T.Bil	1.65	mg/dL	HA抗体	(-)		尿糖	(-)	
ALP	474	IU/L	CD4細胞数	12	/ $\mu$ l	尿潜血	(-)	
$\gamma$ -GTP	55	IU/L	HIV-RNA	330000	copies/ml	尿ケトン体	(-)	
BUN	24.2	mg/dL	C7HRP	37/50000		尿白血球	(-)	
Cr	0.72	mg/dL						
CK	424	IU/L						

図 1 各種検査結果

を合併しているような症例もあり、カポジ肉腫、悪性リンパ腫などが併存していることもある。画像診断のみで診断を行うことは危険である。小さな病変であったとしても免疫不全の症例では、時間経過とともに急激に増大することもある。特に HIV 感染者では ART 開始後に免疫再構築症候群により急激に増悪する病変も考えられるため、注意する必要がある。血清診断や画像診断は免疫不全症例では偽陰性となる可能性も高く、培養検査のように抗生剤への感受性の情報も得られない。培養や生検などによる検査を優先して行うべきである。

症例経過

胸部 CT を実施した (図 2)。両肺野にすりガラス陰影を認め、血清  $\beta$ -D グルカンの上昇からニューモシスチス肺炎と診断し ST 合剤による治療を開始した。低酸素血症が著明でありステロイドを併用した。髄膜炎を想定し頭蓋内占拠性病変がないことを確認し腰椎穿刺を実施した。初圧 36 cmH<sub>2</sub>O、細胞数：16 (単核球 100%)、蛋白：81 mg/dL、糖：51 mg/dL。髄液の墨汁染色で酵母様真菌を認め、クリプトコッカス髄膜炎と診断した。頭部 MRI では脳に結節影は認めず、白質病変を認め HIV 脳症が考えられた (図 3)。



図 2 胸部 CT

両肺野にすりガラス陰影を認め、一部嚢胞あり。ニューモシスチス肺炎に合致する所見。

正しい治療を行っていても治療直後に症状が悪化する感染症は複数あり、肺疾患であれば肺炎球菌肺炎・レジオネラ肺炎・ノカルジア症・結核・ニューモシスチス肺炎が代表的である。ニューモシスチス肺炎の場合は低酸素血症が高度な場合はステロイドの併用が重要である。AIDS という病態は Acquired immunodeficiency syndrome の略であるが、immune dysfunction と捉えてもよい。免疫応答が完全に欠如するわけではなく過剰な応答が起きることもあるため、ステロイドが効果的である状況も多い。

髄液圧が上昇する疾患としてクリプトコッカスは代表的である。ただし髄液所見の解釈には注意が必要である。細胞数が増加していないことは必ずしも髄膜炎を否定する所

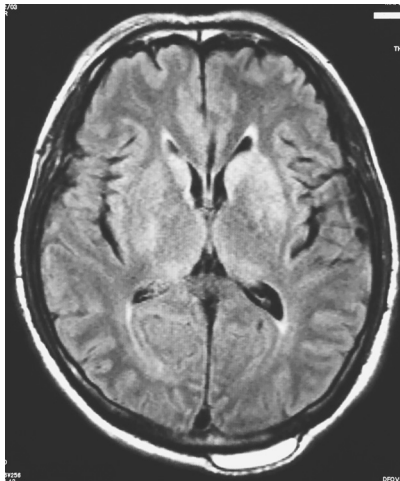


図 3 頭部 MRI 画像

左基底核に T2 強調画像/FLAIR で高信号域あり。造影増強効果は認めず HIV 脳症の診断。

見にはならない。細菌性髄膜炎においても細胞数が低下している状態は予後不良である。無菌性髄膜炎のような軽度～中等度の細胞数増加、蛋白増加は細菌性髄膜炎でも重症の場合に起こり得る所見である。クリプトコッカス髄膜炎の予後不良因子としては病原体の量、免疫反応の欠如、意識障害の程度の3つの要素がある。たとえば、墨汁染色で強陽性、髄液クリプトコッカス抗原価の上昇（1,024 倍以上）、と並んで髄液細胞数の低下（<20 cells/ $\mu$ L）は予後

不良因子である<sup>4,5)</sup>。

治療経過

クリプトコッカス髄膜炎に対しリポソームアムホテリシン B とフルシトシンによる治療を開始した。腰椎穿刺を適宜繰り返し髄圧のコントロールを行い、頭痛や嘔気は改善傾向となった。ニューモシチス肺炎として治療を開始し、低酸素血症が著明であり、ステロイドを併用し ST 合剤による治療を行った。アムホテリシン B による腎機能障害や骨髄抑制を引き起こすフルシトシンを使用せざるを得ないため、呼吸数や低酸素血症の改善を確認し ST 合剤からアトバコンに変更した（図 4）。

ニューモシチス肺炎に対する治療は副作用が多いものの ST 合剤が第 1 選択となる。治療効果の高さとしては ST 合剤を優先させたいが、骨髄抑制やクレアチニン値の上昇、肝障害など副作用が多い薬剤でもある。治療効果の高い薬剤であることも重要であるが、合併症の状態（腎機能障害など）に応じて治療方針を決定していく必要がある。

治療開始後 1 週で経口摂取が改善するとともに水様性下痢を認め、大腸内視鏡検査を実施し潰瘍性病変が散在した。生検により CMV 大腸炎と診断された。バルガンシクロビルによる治療を実施し症状は改善した。

下痢の場合は一般的には小腸型・大腸型に分類し鑑別を行う（表 3）。入院して 1 週経過しているため急性の細菌性

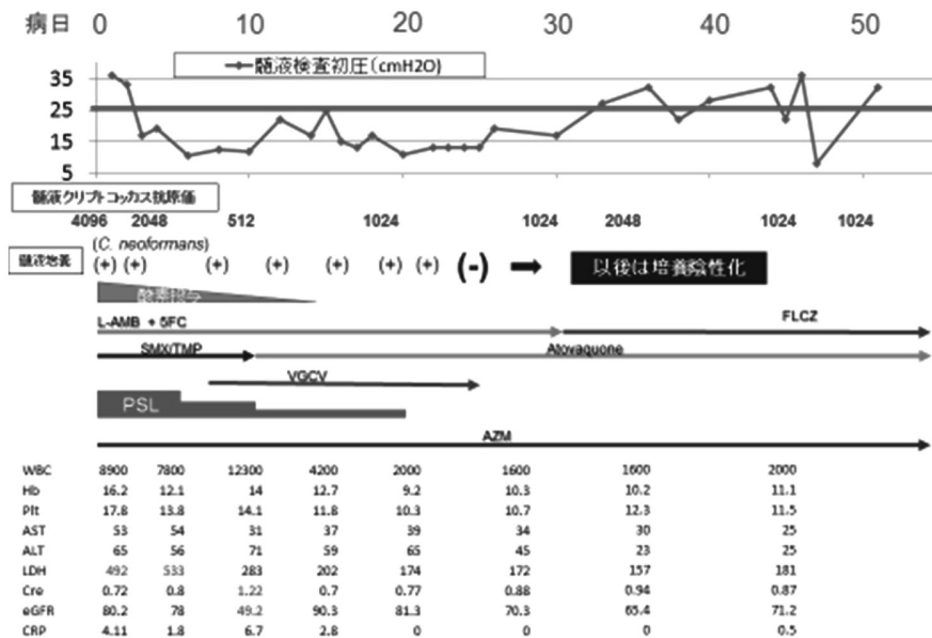


図 4 治療経過

L-AMB, liposomal amphotericin B ; 5FC, 5-flucytosine ; FLCZ, fluconazole ; SMX/TMP, sulfamethoxazole/trimethoprim ; VGCV, valganciclovir ; PSL, prednisolone ; AZM, azithromycin.

表 3 下痢症の分類

大腸型 (少量・頻回・粘血便・発熱あり)	小腸型 (大量・水様便・発熱や腹痛は軽度)
<i>Shigella</i> sp.	<i>Vibrio cholera</i>
<i>Clostridium difficile</i>	<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Salmonella</i> sp.	Enterotoxigenic <i>E. coli</i>
<i>Entamoeba histolytica</i>	原虫疾患 ( <i>Giardia</i> , <i>Cryptosporidium</i> )
Enteroinvasive <i>E. coli</i>	<i>Campylobacter jejuni</i> (大腸病変もあり)
MSM の場合に考慮する病原体	
HSV, <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	
<i>Chlamydia trachomatis</i> , 梅毒	

文献 1 より抜粋。

下痢はほぼ否定できる。HIV 感染症の下痢はさまざまな鑑別疾患があがるが、AIDS 発症例では CMV と MAC が重要である。感染性下痢の場合に大腸内視鏡検査が必要とされることは多くないが、MSM でよくみられる直腸炎 (HSV, 淋菌, クラミジア, 梅毒) や大腸炎 (赤痢菌・赤痢アメーバ), AIDS 発症例の場合 (CMV・HSV・非結核性抗酸菌・原虫性疾患などが疑われる) の診断の際には必要となる。CMV は血清抗原検査のみで診断は困難であり、網膜や消化管などを直接観察することによって診断することが重要である。また一方で HIV 感染者は原因の特定できない下痢を発症することもあり (HIV enteropathy と呼ばれる), ART により回復する場合もある。

第 30 病日頃より前腕・体感・眼球結膜に暗紫色の結節性病変を認め、皮膚生検を実施しカポジ肉腫と診断した。第 49 病日に上部消化管内視鏡検査を実施したところ、胃に多発性の腫瘍性病変を認め、生検でカポジ肉腫と診断された。

カポジ肉腫は全例が化学療法による治療適応とは限らない。内臓病変 (特に気道病変, 窒息する危険もある) がある場合に全身化学療法の適応となる。皮膚病変のみの場合は ART のみで改善することも多い。

近年の傾向としては日和見疾患を合併したエイズ症例においても早期の ART 開始が推奨されてきている<sup>6,7)</sup>。しかしクリプトコッカス髄膜炎の合併例では明確な方針が定まっていない。ART 開始後の免疫再構築症候群は発症の程度によっては致命的となることもある。発展途上国で行われた臨床試験では髄膜炎治療が 5 週以上経過した段階で ART 開始した群の生命予後が良好であったとする報告がある<sup>8)</sup>。一方、先進国での研究ではクリプトコッカス髄膜炎診断後 2 週以内での ART 開始も生命予後は悪くないという報告もある<sup>9)</sup>。免疫再構築症候群を発症したとしてもステロイド使用により治療を継続するため早期に ART を

開始するという考え方が主流であるが、個々の症例に応じて判断する必要も多く、専門家と相談したほうがよいだろう。

本症例はカポジ肉腫に対し pegylated liposomal doxorubicin (ドキシル<sup>®</sup>) による治療を 1 回実施した。上部・下部消化管内視鏡検査を再検し活動性病変がないことを確認し、髄膜炎の活動性として頭痛や髄液圧が改善し安定する状態を待ち、第 80 病日にアバカビル・ラミブジン、ラルテグラビルによる抗ウイルス療法を開始した。ART 開始後に頭痛の増悪あり、一時的にリボソーマルアムホテリシン B に変更したが、その後症状は改善し安定した経過となり退院した。

## おわりに

HIV 診療において複数の日和見疾患を合併するエイズ発症例は診断・治療に難渋することが多い。病歴や身体所見・検査においても免疫不全の症例では非典型的な所見をとることが多く、背景にある免疫不全を想定したうえでの病態の解釈が必要である。本稿では実際の症例を検討しながら、AIDS 発症例の診療の考え方を解説した。複雑な病態に対しても、感染症診療の原則を踏まえたアプローチによって適切な診断・治療を行うことが可能である。

**利益相反:** 本研究において利益相反に相当する事項はない。

## 文 献

- 1) 青木眞: レジデントのための感染症診療マニュアル, 第 3 版, 医学書院, 2015.
- 2) Petersdorf RF, Beeson PB: Fever of unexplained origin: report on 100 cases. *Medicine (Baltimore)* 40: 1-30, 1961.
- 3) Authier FJ, Chariot P, Gherardi RK: Skeletal muscle involvement in human immunodeficiency virus (HIV)-

- infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy (HAART). *Muscle Nerve* 32 : 247–260, 2005.
- 4 ) Anekthananon T, Manosuthi W, Chetchotisakd P, Kiertiburanakul S, Supparatpinyo K, Ratanasuwan W, *et al* : Predictors of poor clinical outcome of cryptococcal meningitis in HIV-infected patients. *Int J STD AIDS* 22 : 665–670, 2011.
  - 5 ) Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, Goldman DL, Graybill JR, Hamill RJ, *et al* : Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease : 2010 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis* 50 : 291–322, 2010.
  - 6 ) Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents : Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. 2016. Available at : <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf/>
  - 7 ) European AIDS Clinical Society : The EACS Guidelines ver. 8.1 2016. Available at : <http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html>
  - 8 ) Boulware DR, Meya DB, Muzoora C, Rolfes MA, Huppler Hullsiek K, Musubire A, *et al* ; COAT Trial Team : Timing of antiretroviral therapy after diagnosis of cryptococcal meningitis. *N Engl J Med* 370 : 2487–2498, 2014.
  - 9 ) Ingle S, Sterne J, May M, Miro J : Impact of ART on mortality in cryptococcal meningitis patients : high-income settings. The Annual Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2015 poster #837.