



2013年7月17日放送

## 「免疫再構築症候群」

東京医科大学八王子医療センター 感染症科教授  
藤井 毅

### はじめに

免疫再構築症候群とは、HIV 感染症/AIDS 患者に対して抗 HIV 療法（以下、Anti-Retroviral Therapy : ART）を開始したのちに、日和見感染症をはじめとする様々な疾患が顕在化する病態に対して提唱されるようになった概念です。近年、“広義”の免疫再構築症候群として、ステロイドや免疫抑制剤の減量・中止後にみられる日和見感染症や、薬剤性過敏性症候群（DIHS）といった病態などに対しても用いられておりますが、今回は HIV 感染症に関連した病態についてお話し致します。

### 免疫再構築症候群の概念

免疫再構築症候群は、英語では immune reconstitution inflammatory syndrome と表記されることが多く、IRIS “アイリス” という略称で一般に呼ばれています。これを日本語に直すと免疫再構築 “炎症性” 症候群となります。すなわち、ART を開始することによって、HIV 感染症の進行に伴い機能不全に陥っていた単球・マクロファージや NK 細胞などの機能が回復したり、CD4 細胞数が増加したりすることによって患者の免疫能が再構築された結果、体内の病原微生物などに対する過剰な免疫応答が誘導されて生じる炎症反応が、本症候群の本態であると言えます。

HIV 感染症診療の世界では、免疫再構築症候群は広く認識されている疾患概念ですが、今のところ確立した診断基準はありません。いくつかの定義が提唱されておりますが（図表 1）、その除外基準となっている、他の新たな感染症や既存の感染症の臨床経過を厳密に鑑別することは、しばしば困難です。現実的には、“免疫不全状態にある HIV 感染者に対して ART を新規に開始、もしくは、有効な治療に変更した後、数ヶ月以内に日和見感染症などの疾患が発症・再発・再増悪した場合には免疫再構築症候群として対応する” ということになります。免疫再構築症候群として発症する疾患は感染症が中心ですが、膠原病や腫

瘍、刺青の過敏症、サルコイドーシスまで多くの病態が報告されています（図表2）。

### 免疫再構築症候群の定義 図表1

Shelburneらの診断基準(2006年)

- 1) HIV感染
- 2) 抗HIV療法を実施
  - 治療前値よりもHIV-RNA量が減少
  - 治療前値よりもCD4細胞数が増加
- 3) 炎症反応に矛盾しない症候
- 4) 臨床経過が以下のことで説明できないこと
  - 既に診断されている日和見感染症で予測される経過
  - 新たに診断される日和見感染症として予測される経過
  - 薬剤の副作用

J Antimicrob Chemother 57: 167-170, 2006

---

Frenchらの診断基準(2004年)

- 大基準2つ、あるいは大基準1つ+小基準2つで診断
- 大基準
  - ① 抗HIV療法が奏功している症例における日和見感染症・腫瘍の非典型的な経過
  - ② 抗HIV療法開始前に改善傾向にあった病変や臓器障害が再燃
  - ③ 薬剤の副作用や新規感染(日和見疾患)が除外されている
- 小基準
  - ① 抗HIV療法開始後のCD4数の増加
  - ② 免疫反応増強を示す所見:ツベルクリン反応の陽転化など
  - ③ 抗HIV療法の継続のみで自然軽快すること

AIDS 18: 1615-1627, 2004

### 免疫再構築症候群として報告されている疾患 図表2

<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 抗酸菌                             <ul style="list-style-type: none"> <li>結核症 ⊙</li> <li>非結核性抗酸菌症 ⊙</li> </ul> </li> <li>■ ヘルペスウイルス                             <ul style="list-style-type: none"> <li>サイトメガロウイルス感染症 ⊙</li> <li>単純ヘルペス</li> <li>帯状疱疹 ⊙</li> <li>EBウイルス感染症</li> <li>カポジ肉腫</li> </ul> </li> <li>■ 肝炎ウイルス                             <ul style="list-style-type: none"> <li>B型肝炎</li> <li>C型肝炎</li> </ul> </li> <li>■ 進行性多巣性白質脳症 ⊙</li> <li>■ その他のウイルス                             <ul style="list-style-type: none"> <li>パピローマウイルス</li> <li>バルボウイルスB19</li> <li>BKウイルス</li> </ul> </li> <li>■ 原虫・真菌感染                             <ul style="list-style-type: none"> <li>トキソプラズマ症</li> <li>ミクロスポリジウム症</li> <li>リーシュマニア症</li> <li>クリプトコッカス症 ⊙</li> <li>ニューモシスチス肺炎 ⊙</li> <li>ヒストプラズマ症</li> </ul> </li> <li>■ その他の感染症                             <ul style="list-style-type: none"> <li>バルトネラ・ヘンゼレ</li> <li>クラミジア・トラコマチス</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 皮膚疾患                             <ul style="list-style-type: none"> <li>疣贅</li> <li>好酸球性毛嚢炎</li> </ul> </li> <li>■ 腹腔内感染症                             <ul style="list-style-type: none"> <li>虫垂炎</li> <li>胆嚢炎</li> <li>脾臓炎</li> </ul> </li> <li>■ キランパレー症候群</li> <li>■ 自己免疫疾患                             <ul style="list-style-type: none"> <li>SLE</li> <li>血管炎</li> <li>ライター症候群</li> <li>関節リウマチ</li> <li>多発性筋炎</li> <li>グレーブス病</li> <li>全身性脱毛症</li> </ul> </li> <li>■ アレルギー反応                             <ul style="list-style-type: none"> <li>刺青の過敏症</li> </ul> </li> <li>■ 新生物                             <ul style="list-style-type: none"> <li>カポジ肉腫</li> <li>悪性リンパ腫</li> <li>非定型リンパ増殖性疾患</li> </ul> </li> <li>■ その他                             <ul style="list-style-type: none"> <li>無菌性骨壊疽</li> <li>女性化乳房</li> <li>サルコイドーシス</li> <li>動脈硬化</li> </ul> </li> </ul>
---	---

Stoll et al. Curr Infect Dis Rep 5: 266-276, 2003を改変

⊙IFIは発現頻度が高く、臨床工作上重要と考えられる疾患

## 発症様式

ART 開始から免疫再構築症候群が発症するまでの期間は様々です。国内の研究班による調査（免疫再構築症候群 診療のポイント Ver.3：無償でダウンロード可）によると、その中央値は、帯状疱疹で 119 日（4～640 日）、非結核性抗酸菌症で 17.5 日（4～187 日）、サイトメガロウイルス感染症で 47 日（6～412 日）、ニューモシスチス肺炎で 10 日（7～49 日）、結核症で 21 日（4～35 日）と報告されています。

免疫再構築症候群は、その発症様式によって“unmasking IRIS”と“paradoxical IRIS”に分類されています。前者は ART を開始した時点では認識されていなかった疾患が ART 開始後に顕在化する病態を示し、後者は ART を開始時に既に認識されていた疾患が再発ないし悪化する病態を示します。例えば、ART 開始後に新たに帯状疱疹やサイトメガロウイルス網膜炎などを発症した場合が unmasking IRIS であり、一方、抗菌療法によってある程度軽快していた結核やクリプトコッカス髄膜炎などが ART 開始後に増悪した場合が paradoxical IRIS となります。同じ疾患が両方の様式で発症し得ます。unmasking IRIS では偶然その時期になって発症した疾患なのか、paradoxical IRIS では ART 開始後に現疾患に対する治療が無効となったのか、という鑑別が困難な場合も少なくありません。

unmasking IRIS の症例を提示します（図表3）。52 歳の男性で、HIV-RNA 量が >760,000 コピー/mL、CD4 細胞数が 41 / $\mu$ L の状態でニューモシスチス肺炎を発症した患者です。ニューモシスチス肺炎の治療終了後に ART を開始し、約 4 ヶ月後の外来受診時に胸部レントゲンを撮影したところ右上肺野に孤立結節影が新たに出現していました。この時点で HIV-RNA 量は 64 コピー/mL、CD4 細胞数は 154 / $\mu$ L でした。その後、結節影が増大傾向を示して悪性腫瘍も否定できなかったため、胸腔鏡下に肺部分切除をおこないました。

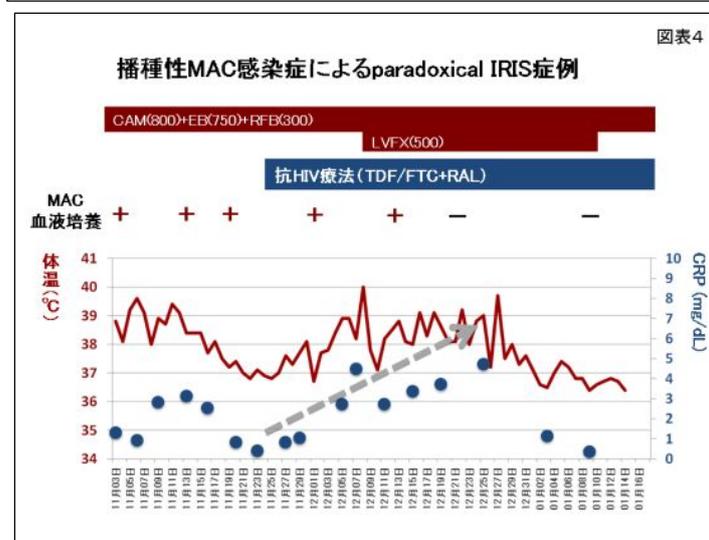
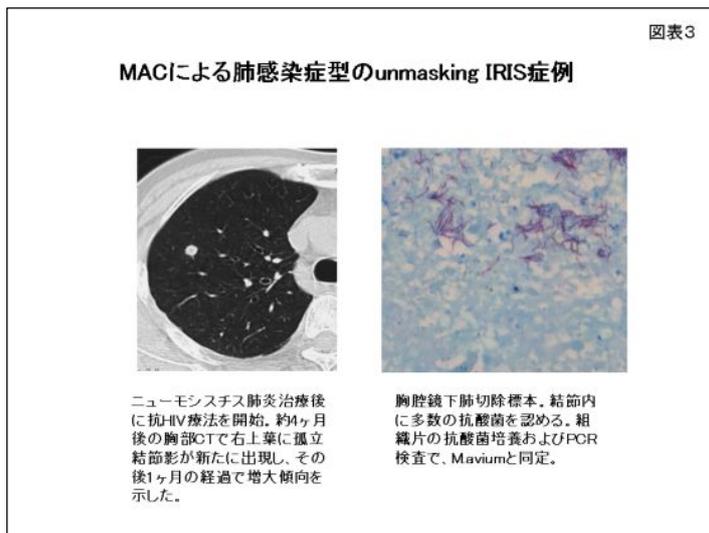
病理標本では結節内に多数の抗酸菌を認め、組織片の培養および PCR 検査で *Mycobacterium avium* (MAC) と同定され、MAC による unmasking IRIS と診断しました。

次に、同じ非結核性抗酸菌症によって paradoxical IRIS を呈した症例を提示します(図表4)。32歳の男性で持続する発熱を主訴に入院となった患者です。入院時の HIV-RNA 量は 44,000 コピー/mL、CD4 細胞数は 4/μL であり、血液培養から MAC が検出されました。播種性 MAC 感染症として抗菌薬を開始し、約2週間後に症状が改善傾向となった時点で ART を開始したところ、再び発熱および CRP の上昇がみられました。MAC による paradoxical IRIS と考えて抗菌薬と ART を継続したまま NSAIDs による対症療法をおこ

ない、約1ヶ月の経過で軽快しました。本症例は比較的順調に経過しましたが、症例によってはステロイドの併用や ART の一時的な中断を余儀なくされる場合もあります。

### 発症頻度

免疫再構築症候群の発症頻度は疾患によって異なります。54報のコホート研究に対するメタ解析の結果では (Müller M, et al. Lancet Infect Dis. 10:251-261, 2010)、全体の頻度は 16.1% であり、疾患別ではサイトメガロウイルス網膜炎が 37.7%、クリプトコッカス髄膜炎が 19.5%、進行性多巣性白質脳症が 16.7%、結核が 15.7%、帯状疱疹が 12.2%、カポジ肉腫が 6.4% と報告されています。国内の研究班による調査では、帯状疱疹が最も多く、次いで非結核性抗酸菌症、サイトメガロウイルス感染症、ニューモシスチス肺炎、結核症などの順であったと報告されています。但し、ART による免疫能の回復が唯一の治療法である進行性多巣性白質脳症では、ART 開始後の免疫再構築症候群による症状の増悪はほぼ必発であり、必ずしもこれらの頻度が実臨床に即していない点もあるかと思われ



## 発症リスク因子と対策

免疫再構築症候群の発症リスク因子についても多くの検討がなされており、ART 開始時の CD4 細胞数が低く、HIV-RNA 量が高いほど発症リスクが高いという見解が示されています。特に、CD4 細胞数が  $50/\mu\text{L}$  未満、HIV-RNA 量が 10 万 コピー/mL 以上の場合は、日和見疾患に関する十分な検索をおこなうとともに、ART 開始後の数ヶ月間は注意して経過観察することが重要です。また、一次予防が推奨されているニューモシスチス、非結核性抗酸菌、トキソプラズマなどの病原微生物については、ART を開始する前に適切な予防をおこなうことによって、免疫再構築症候群をある程度予防することができると考えられます。以前に経験した症例ですが、ART 開始 1ヶ月前までの CD4 細胞数が  $300/\mu\text{L}$  程度であったため通常通り外来で ART を開始したところ、その 5 日後にニューモシスチス肺炎を発症しました。CD4 細胞数が  $200/\mu\text{L}$  未満の場合には、通常、免疫機能不全の身体障害者認定がおりるまでの 1〜2ヶ月間、ST 合剤などによるニューモシスチス肺炎の予防をおこないません。この患者では、ART 開始当日の CD4 細胞数が  $95/\mu\text{L}$  と急に低下していたことが判明し、恐らく予防投与がなされていなかったために、ニューモシスチス肺炎の unmasking IRIS を発症したのではないかと考えています。

AIDS 指標疾患を発症している患者に対していつから ART を開始するかについては、今のところ明確な結論は出ていません。従来は、免疫再構築症候群の発症を回避するために体内の病原体の抗原量を十分に減らしてから ART を開始するという意見が多かったのですが、最近の海外からの報告では、日和見感染症発症後の早期に ART を開始しても免疫再構築症候群の発症率に差がなく、生命予後も良いという結果が示されています。米国 DHHS のガイドラインでも、CD4 細胞数が  $50/\mu\text{L}$  未満の結核患者では抗結核治療開始後 2 週間以内に ART を開始することを推奨しています。しかしながら、実際に HIV 診療に従事してきた国内の医師の間では、早期に ART を開始することに対して慎重な意見も少なくありません (図表 5)。免疫再構築症候群を恐れて、いたずらに ART の開始を遅らせることは望ましくありませんが、迷った場合には経験の豊富な医師の意見を聞いて、個々の症例ごとに対処しても良いのではないかと考えます。

