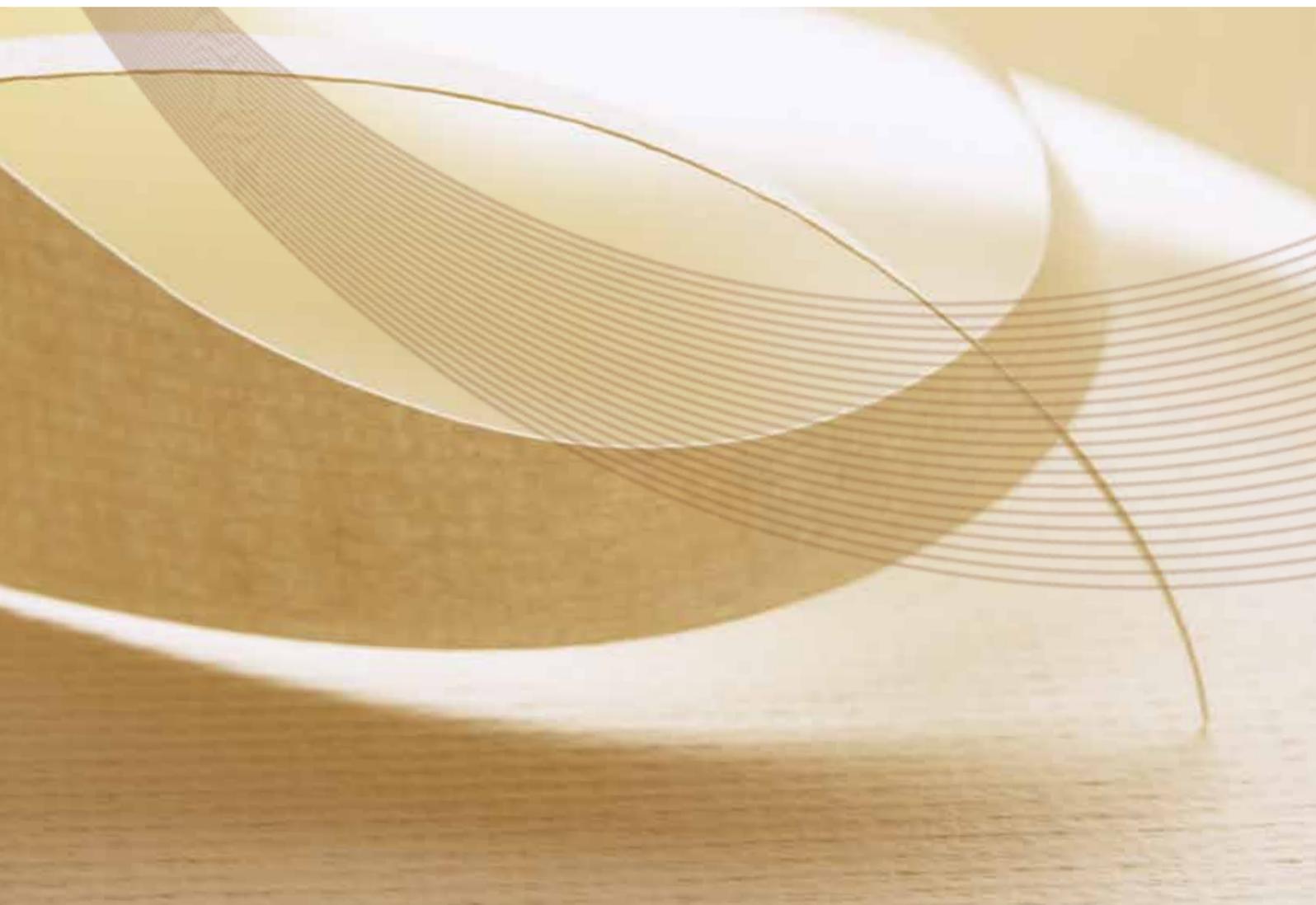


# 免疫再構築症候群

診療のポイント Ver.4  
(改訂版)

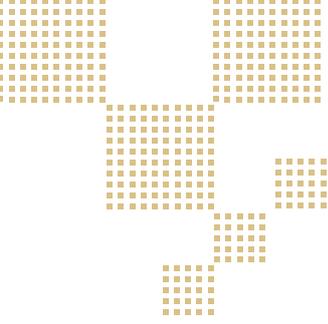




# 目 次

はじめに	1
免疫再構築症候群の発症機序	2
免疫再構築症候群の診断	4
免疫再構築症候群の発症率	6
免疫再構築症候群の発症時期	10
免疫再構築症候群の発症リスク	12
各疾患の臨床像・診断について	16
(1) 帯状疱疹	
(2) 非結核性抗酸菌症	
(3) サイトメガロウイルス感染症	
(4) ニューモシスチス肺炎	
(5) 結核症	
免疫再構築症候群の経過	26
<i>Mycobacterium avium</i> complex による免疫再構築症候群について	28
免疫再構築症候群発症時の対応	30
免疫再構築症候群の予防	32
日和見感染症治療と抗 HIV 治療の開始時期	34
免疫再構築症候群症例の実際	40
参考文献	59





## はじめに

有効な抗 HIV 治療（ART：antiretroviral therapy）を行うことが可能となり、HIV 感染症の予後は著明に改善しました。しかし一方で、有効な ART を行うことによって、当初は認識していなかった様々な合併症が明らかになってきました。免疫再構築症候群（IRIS：immune reconstitution inflammatory syndrome）もその一つで、ART による治療計画を妨げることにもなり、臨床上重要な問題となっています。

2006 年に厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業「HAART 時代の日和見合併症に関する研究」班（代表研究者：安岡 彰）で「“免疫再構築症候群”診療のポイント」を作成しました。その後2度改訂版を作成しましたが、この度、厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業「ART 早期化と長期化に伴う日和見感染症への対処に関する研究」班（代表研究者：安岡 彰）では「“免疫再構築症候群”診療のポイント Ver.4」として再度改訂しました。

まだまだエビデンスが少ない領域であり、不十分な内容ですが、先生方の診療に少しでもお役に立てれば幸いです。また、本冊子の作成にあたり、多大なご協力を賜りました方々に深謝申し上げます。

奈良県立医科大学健康管理センター  
古西 満

## 免疫再構築症候群の発症機序

免疫不全が進行した状態で ART を開始した後に、日和見感染症などが発症、再発、再増悪することが経験されます。これは、日和見感染症の病原体などに対する免疫が急激に回復し、過度な炎症が惹起されるために生じると考えられ、**免疫再構築症候群 (IRIS)** と呼ばれています。

ART 開始後に CD4 陽性細胞は、抗原によって活性化されていたメモリー T 細胞がリンパ組織に再分配され、その後に抗原に刺激されていないナイーブ T 細胞が徐々に増えていく 2 段階の過程で増加していきます。IRIS はどちらの時期にも発症するとされています。

IRIS の発症機序にはさまざまな要因が指摘されています。免疫担当細胞数や機能の改善、リンパ球の再分配、免疫調節機能 (制御性 T 細胞) の不全、Th1/Th2 バランスの変化、アポトーシス過程の調整、遺伝学的な感受性 (HLA 型、TNF- $\alpha$  の遺伝子多型など)、病原体等の抗原量などが関与しているのではないかと考えられています。

また、IRIS の病態に関わる分類として表 1 のような分け方がされています。したがって、IRIS としての疾患も日和見感染症に限定されたものではなく、自己免疫疾患などさまざまなものが IRIS として報告されています (表 2)。

**表1** 免疫再構築症候群(IRIS)の病態に関わる分類

分類	対象となる抗原	実 例
感染性(unmasking)	無治療の微生物	クリプトコックス髄膜炎の顕在化
感染性(paradoxical)	治療中の微生物	治療中の結核の悪化
自己免疫	宿主の抗原	Graves病
悪性腫瘍	腫瘍/発癌病原体	カポジ肉腫
その他の炎症	さまざま	刺青の過敏症、サルコイドーシス

**表2** IRISとして報告されている疾患

■ **抗酸菌**

結核症  
非結核性抗酸菌症

■ **ヘルペスウイルス**

サイトメガロウイルス感染症  
単純ヘルペス  
带状疱疹  
EBウイルス感染症  
カポジ肉腫

■ **肝炎ウイルス**

B型肝炎  
C型肝炎

■ **ウイルス**

進行性多巣性白質脳症  
パルボウイルスB19  
HIV脳症

■ **真菌・原虫感染**

クリプトコックス症  
カンジダ症  
ニューモシスチス肺炎  
トキソプラズマ症  
ミクロスポリジウム症  
レーシュマニア症

■ **腹腔内感染症**

虫垂炎  
胆嚢炎  
脾臓炎

■ **ギラン-バレー症候群**

■ **自己免疫疾患**

SLE  
血管炎  
ライター症候群  
関節リウマチ  
多発性筋炎  
Graves病  
全身性脱毛症

■ **アレルギー反応**

刺青の過敏症

■ **新生物**

カポジ肉腫  
悪性リンパ腫

■ **その他**

サルコイドーシス  
リンパ球性間質性肺炎  
疣贅  
好酸球性毛嚢炎

## 免疫再構築症候群の診断

IRISの明確な定義や診断基準は未だに確立されていません。しかし最近では、IRISの診断基準や定義のために考慮すべきポイントなどが提案されています(表3・4)。いずれの提案もIRISの概念を理解するための助けとなりますが、実際の症例を診断する際には、新たな疾患の発症や既往疾患の増悪などを除外することは容易ではないと考えます。加えて、IRISの診断に有用なバイオマーカーも見出されておらず、確定診断が困難な一要因となっています。

したがって、現時点では、免疫不全のあるHIV感染者に対して新規に**ARTを開始**、もしくは効果不十分な治療を**有効なARTに変更**後、**数ヵ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**IRIS**と考えて対応するのが妥当ではないかと考えます。この際も、ARTが有効であることを確認すること(血中HIV-RNA量の低下)やARTなどの副作用は除外する必要があります。

表3 ShelburneらによるIRISの診断基準(2006)

- 1) HIV (+)
- 2) ART を行っている
  - ・ HIV-RNA 量の減少
  - ・ CD4 陽性細胞の増加 (HIV-RNA 量の減少より遅れてもよい)
- 3) 炎症過程に矛盾しない臨床症候がある
- 4) 以下の臨床経過を除外
  - ・ 既に診断された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

表4 HaddowらによるIRISの診断基準(2009)

#### Paradoxical IRIS

- 臨床基準
- 1) 経時的関係:ART開始が臨床的悪化よりも先行
  - 2) 以下の1つを満たす
    - a.適切な治療で臨床的効果を認めた後、ARTを開始してから出現・継続する感染性/炎症性病態の増悪
    - b.重症度、炎症反応、発症の速さや局在性に関して臨床的、組織学的あるいは画像の所見が非典型的か誇張された増悪
    - c.頻度、重症度や治療反応性に関してART開始1年以内の病状より悪く、一時的な感染性/炎症性病態の繰り返し
- 除外基準 増悪を以下のことで説明できない
- 1) 適切な治療を行った上で予測される基礎疾患の臨床経過
  - 2) 薬物の副反応
  - 3) 他の感染症や炎症性病態
  - 4) 従前の有効な治療の中止
  - 5) ARTの失敗:アドヒアランス不良・耐性(ウイルス学的に確認)

#### Unmasking IRIS

- 臨床基準
- 1) 経時的関係:ART開始が臨床的悪化よりも先行
  - 2) ART開始後に感染性/炎症性病態の新たな症候の出現
  - 3) ART開始時に存在したであろう病原体・抗原と矛盾しない
  - 4) 次のいずれかを満たす
    - a.ART開始後3ヵ月以内の発症
    - b.重症度、炎症反応、発症の速さや局在性に関して非典型的か誇張された臨床的、組織学的あるいは画像の所見
- 除外基準 出来事を以下のことで説明できない
- 1) 他の病態で予測される臨床経過
  - 2) 薬物の副反応
  - 3) 病歴や他の証拠で確定された新たな感染症
  - 4) ARTの失敗:アドヒアランス不良・耐性(ウイルス学的に確認)

## 免疫再構築症候群の発症率

IRIS の発症頻度に関して、研究班でアンケート調査を行いました。1997～2003年にARTを行なった症例でのIRIS発症率とIRISの疾患について質問し、8医療機関からの回答を集計しました。

ARTを受けた2018例中176例(8.7%)にIRISを発症していましたが、施設によってその発症率に差を認めています(図1)。これは、施設ごとに診療している症例背景やIRISの捉え方に違いがあったために生じたものと考えています。

IRISの疾患としては、14の疾患が回答され、**帯状疱疹、非結核性抗酸菌(NTM)症、サイトメガロウイルス(CMV)感染症、ニューモシスチス肺炎、結核症**の順に多くみられています(図2)。

また、日和見感染症を起こした症例に限ってみると、IRISの発症率は、さらに高率になります。各疾患ごとの報告を表5に示します。

また、奈良県立医科大学で2000年から2014年に初回ARTもしくは効果不良でARTを変更したHIV感染者160名・ART189回において、IRISの発症率を後方視的にみました。ART実施症例数をベースとしたIRIS発症率は14.4%、ART回数に対する発症率は14.8%、AIDS症例では23.5%、CD4陽性細胞数が50/ $\mu$ L未満の症例では26.9%でした。IRISの疾患は、帯状疱疹が9例、NTM症・CMV感染症が4例などでした(表5)。

図1 IRIS の発症率

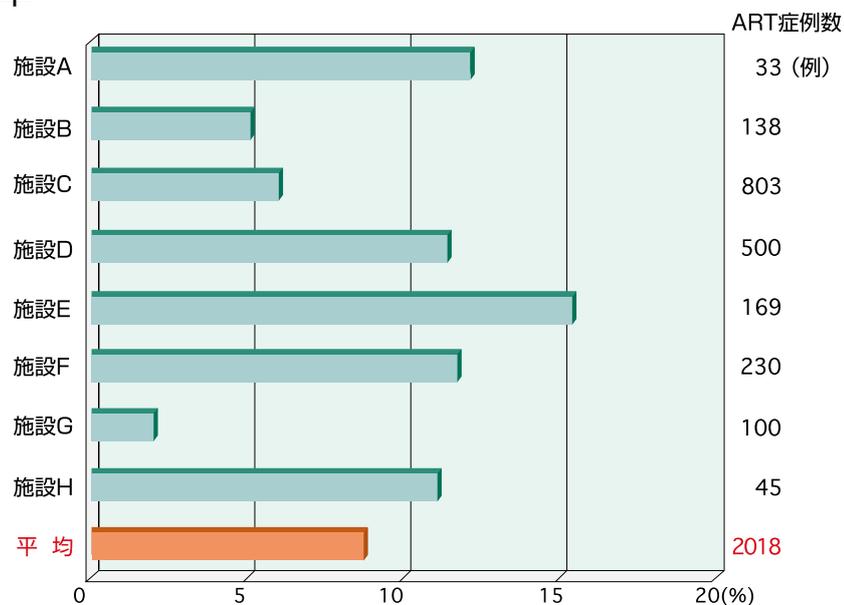


図2 IRIS としてみられた疾患

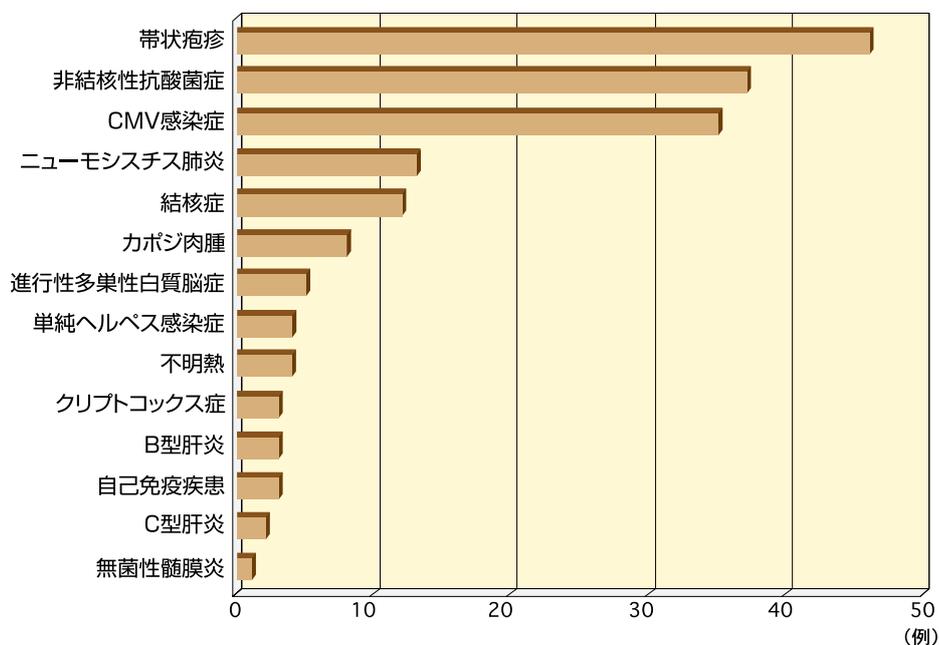


表5 発症した IRIS の疾患

带状疱疹	9 (32%)
非結核性抗酸菌 (NTM) 症*	4 (14%)
サイトメガロウイルス (CMV) 感染症**	4 (14%)
Graves 病	3 (11%)
免疫性血小板減少症 (ITP)	2 ( 7%)
結核性リンパ節炎	2 ( 7%)
ニューモシスチス肺炎	1 ( 4%)
進行性多巣性白質脳症 (PML)	1 ( 4%)
慢性 B 型肝炎	1 ( 4%)
虫垂炎	1 ( 4%)

\* 肺 MAC 症 2、播種性 MAC 症 1、肺 *M. kansasii* 症 1

\*\* CMV 網膜炎 3、CMV 腸炎 1

Müller らは、54 のコホート研究を用いた**メタ解析**で IRIS の発症率について検討しています (Lancet Infect Dis 2010; 10: 251-261)。その結果、ART を開始した HIV 感染者 **13,103 名中 1,699 名**に IRIS を発症した (**13.0%**) と報告しています。IRIS の疾患を結核症、クリプトコックス髄膜炎、サイトメガロウイルス網膜炎、帯状疱疹、カポジ肉腫、進行性多巣性白質脳症、何らかの IRIS に分けて、それぞれの発症率を解析しています (表 6)。

また、21 研究のメタ回帰解析で ART 開始時の CD4 陽性細胞数中央値と IRIS 発症率についても分析しています。その結果事前の日和見疾患とは関係なく、**CD4 陽性細胞数が低いほど IRIS 発症率が高くなる**ことを指摘しています (図 3)。

IRIS 発症率に関する検討の多くは、後方視的研究となっています。Murdoch らは、CD4 陽性細胞数  $200/\mu\text{L}$  未満か AIDS 発症例に初回 ART 導入して**前方視的試験**を実施したところ、6 ヶ月以内に IRIS を発症した症例は 423 例中 44 例 (**10.4%**) であったと報告しています (AIDS 2008; 22: 601-610)。Grant らは、結核症以外の AIDS 関連日和見感染症発症後に ART を導入した 262 例の**前方視的研究**で、IRIS 発症率が **7.6%**であったと述べています (PloS ONE 2010; 5: e11416)。

Lodi らは、欧米での unmasking IRIS の発症率を検討するために ART の有無で疾患の発症率を分析しています。結核症・MAC 症以外は先進国では unmasking IRIS として一般的でないと報告しています (AIDS 2014; 28: 2461-2473) (表 7)。

表6 IRIS発症率に関するメタ解析

IRISの種類	報告の発症率	観察症例数	IIRIS発症率(95%CrI)
結核症	2~43%	17~1731 例	15.7% ( 9.7-24.5)
クリプトコックス髄膜炎	2~50%	10~412 例	19.5% ( 6.7-44.8)
サイトメガロウイルス網膜炎	18~63%	10~43 例	37.7% (26.6-49.4)
帯状疱疹	12%	115 例	12.2% ( 6.8-19.6)
カポジ肉腫	7%	29~150 例	6.4% ( 1.2-24.7)
進行性多巣性白質脳症	8~23%	12~53 例	16.7% ( 2.3-50.7)
何らかのIRIS	4~39%	23~2330 例	16.1% (11.1-22.9)

(Müller M et al: Lancet Infect Dis 10: 251-261, 2010 改変)

図3 抗HIV治療(ART)開始時のCD4+数によるIRIS発症率

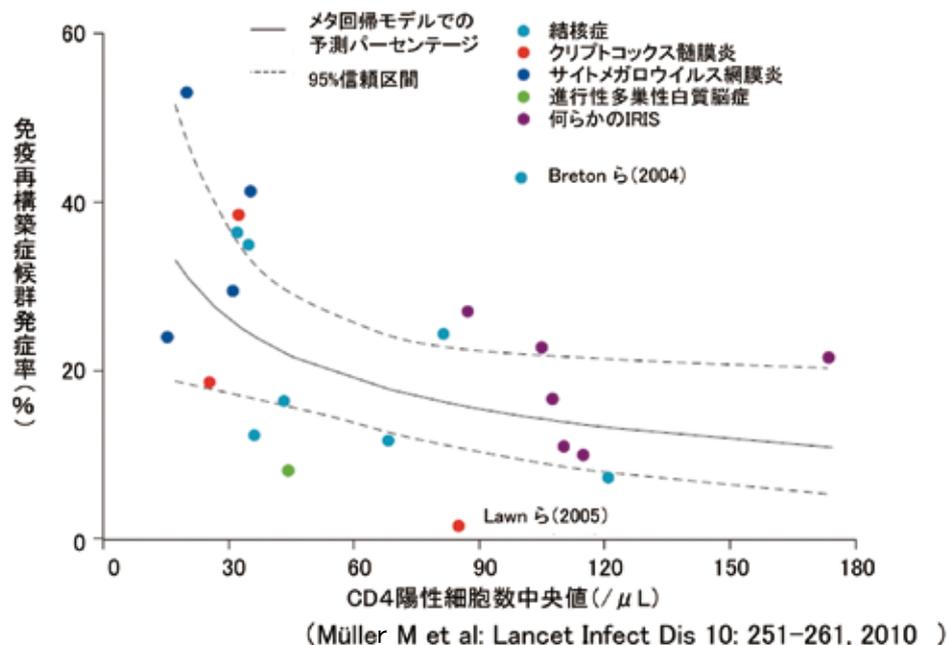


表7 unmasking IRISの発症率

	発症率(/1000人・年)		ハザード比(95%CI)
	ARTなし	ART3カ月以内	
結核症	2.9	10.5	1.21 (0.90-1.63)
非結核性抗酸菌症(MAC)	0.3	4.0	2.61 (1.05-6.49)
クリプトコックス症	0.4	2.3	1.11 ( 0.56,2.18)
サイトメガロウイルス網膜炎	0.2	1.3	1.17 ( 0.34,4.08)
カポジ肉腫	2.8	10.3	1.18 (0.87-1.75)
進行性多巣性白質脳症	0.3	2.0	1.18 (0.62-2.26)

(Lodi S et al: AIDS 28: 2461-2473 2014 改変)

## 免疫再構築症候群の発症時期

研究班では、IRISの疾患として頻度の高かった帯状疱疹、非結核性抗酸菌 (NTM)症、サイトメガロウイルス (CMV)感染症、ニューモシスチス (PC) 肺炎、結核症について、その臨床病態について調査をしました。

この5疾患は、初回の ART 時に発症することが多かったが、治療変更時にも起こることがありました (図4)。

また、ART開始(または変更)からIRIS発症までの期間は、疾患によって異なりました。その中央値では、帯状疱疹が **119日**、NTM症が **17.5日**、CMV感染症が **47日**、PC肺炎が **10日**、結核症が **21日**でした。しかし、いずれの疾患も早い場合は、ART開始後**数日**でIRISを発症していました(図5)。

図4 IRIS発症時の治療状況

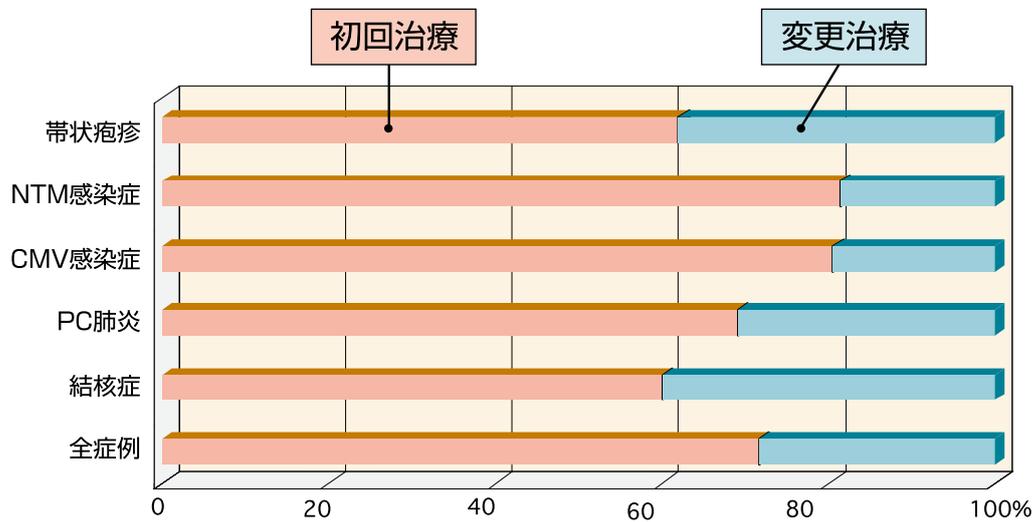
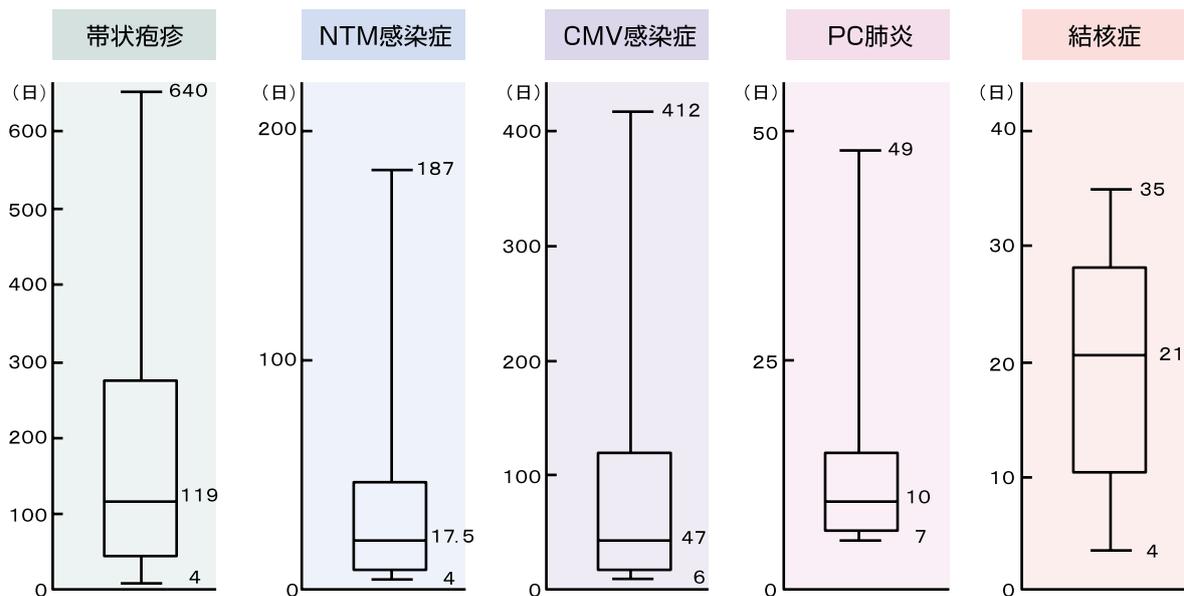


図5 IRISの発症までの期間



## 免疫再構築症候群の発症リスク

IRISの発症を予測することが可能であれば、臨床医にとっては有意義なことと考えます。

研究班では、IRIS発症例 66 名と未発症例 162 名の臨床データを比較して、IRIS 発症に関連した臨床指標について検討しました。

単変量解析でみると、IRIS発症例では、①年齢が高く、②AIDS 例が多く、③ART 開始前の CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>数が低く、HIV-RNA 量が高く、④ART 開始前のヘモグロビン値が低く、⑤ART 1 ヶ月後の CD4<sup>+</sup>数の増加率が高いことが認められました(表8)。さらに、多変量解析(ロジスティック解析)を行うと①ART 開始前の CD4<sup>+</sup>数 50/ $\mu$ L 未満、②ART 開始 HIV-RNA 量  $1.0 \times 10^5$  コピー/mL 以上が IRIS 発症と関連する有意な臨床的因子でした(表9)。

表8 IRIS 発症に関連する臨床的因子

臨床的因子	IRIS発症 (n=66)	IRIS未発症 (n=162)
年齢 <sup>#</sup>	43.0±10.9	39.6±1.0
性別 (男性/女性)	58/8	153/9
AIDS/AC <sup>##</sup>	55/11	76/86
ART前 CD4 <sup>+</sup> 数(/μL) <sup>##</sup>	18(1-227)*	102(3-639)*
CD8 <sup>+</sup> 数(/μL) <sup>##</sup>	249(9-2,933)*	536(38-2,499)*
HIV-RNA量(コピー/mL) <sup>##</sup>	1.5×10 <sup>5</sup> (1.0×10 <sup>4</sup> - 4.1×10 <sup>5</sup> )	5.7×10 <sup>4</sup> (1.9×10 <sup>2</sup> -1.3×10 <sup>5</sup> )
白血球数(/μL)	3,354±1,940	4,071±1,877
ヘモグロビン値(g/dL) <sup>##</sup>	10.9±2.0	12.8±2.1
ART1ヵ月 ΔCD4 <sup>+</sup> 数(倍) <sup>##</sup>	8.1±12.9	3.3±3.7
ΔCD8 <sup>+</sup> 数(倍)	2.2±1.8	1.9±3.1
logΔHIV-RNA量(コピー/mL)	2.2±0.8	2.0±0.7
HIV-RNA量<400(コピー/mL)	22	74

# p<0.05 ,## p < 0.001 ,\* 中央値(最小-最大)

表9 多変量 (ロジスティック) 解析による結果

	p値	オッズ比 (95% CI)
年齢	n.s.	1.316 (0.949 ~1.826)
性別 (男性/女性)	n.s.	0.439 (0.126 ~1.523)
AIDS/AC	n.s.	1.878 (0.764 ~4.617)
ART前 CD4 <sup>+</sup> 数<50(/μL)	p<0.001	5.780 (2.381~14.084)
HIV-RNA量≥1.0×10 <sup>5</sup> (コピー/mL)	p<0.05	3.096 (1.383 ~6.929)
ヘモグロビン値<11.0(g/dL)	n.s.	1.745 (0.840 ~3.623)
ART1ヵ月 ΔCD4 <sup>+</sup> 数(倍)	n.s.	1.032 (0.972 ~1.095)
log ΔHIV-RNA量(コピー/mL)	n.s.	1.435 (0.820 ~2.513)

海外の検討では、IRIS発症に関連する臨床的因子は表10のようなものが報告されています。

したがって、現時点ではART開始前のCD4+数が低値(50/ $\mu$ L未満)、HIV-RNA量が高値( $1.0 \times 10^5$ コピー/mL以上)の症例で、AIDSや日和見感染症の既往がある場合には、IRISの発症に注意しながら、ART後の経過観察することが望ましいと考えます。

表10 IRIS 発症に関連する臨床的因子

報告者	臨床的因子	報告誌
Frenchら	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 抗HIV治療開始時のCD4<sup>+</sup>数が低値</li> <li>● 抗HIV治療開始時のHIV-RNA量が高値</li> </ul>	HIV Medicine 1, 2000
Shelburneら	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 男性</li> <li>● 抗HIV治療でHIV-RNA量が急速に減少</li> <li>● 日和見感染症診断時に抗HIV治療が未実施</li> <li>● 日和見感染症治療と抗HIV治療開始の間隔が短期間</li> </ul>	AIDS 19, 2005
Ratnamら	<ul style="list-style-type: none"> <li>● より若年</li> <li>● 抗HIV治療開始時のCD4<sup>+</sup>%が低値</li> <li>● 抗HIV治療開始時のCD4/8比が低値</li> </ul>	Clin Infect Dis 42, 2006
Robertsonら	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 日和見感染症の既往が多数</li> <li>● 抗HIV治療開始時のCD8<sup>+</sup>数が高値</li> <li>● 抗HIV治療開始時のALTが低値</li> <li>● 抗HIV治療開始時のヘモグロビンが低値</li> </ul>	Clin Infect Dis 42, 2006
Meintjesら	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 結核-IRIS ( paradoxical) 症例について</li> <li>● 抗HIV治療開始時のCD4<sup>+</sup>数が低値</li> <li>● 播種性・肺外結核症</li> <li>● 抗結核治療と抗HIV治療開始の間隔が短期間</li> <li>● 抗HIV治療の反応性が良好</li> </ul>	Lancet Infect Dis 8, 2008
Grantら	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 抗HIV治療開始時のCD4<sup>+</sup>数が低値</li> <li>● 抗HIV治療開始時のHIV-RNA量が高値</li> <li>● IRIS発症時のCD4<sup>+</sup>数がより増加</li> <li>● IRIS時のHIV-RNA量がより低下</li> <li>● ニューモシスチス肺炎以外の真菌感染症発症</li> </ul>	PLoS ONE 5, 2010

## 各疾患の臨床像・診断について(1)

---

### 帯状疱疹

帯状疱疹は、56例が限局型、2例が汎発型、1例が限局型に髄膜炎を合併していました。臨床症状は一般の帯状疱疹と同様でしたが、**限局型の20%の症例で38℃以上の発熱**を認めていた点はIRISとして特徴的でした(表11)。

ARTを受けていないHIV感染者に比べてARTを受けているHIV感染者では、帯状疱疹の発症率が2～7倍高くなると報告されています。

帯状疱疹の診断は、59例中54例で皮膚所見などからの臨床診断でした。3例でペア血清での抗体検査、1例で髄液のPCR法が実施されていました。

帯状疱疹の診断方法を表12に示します。特殊な症例を除けば、臨床像による診断で十分と考えます。

表11 IRIS としての帯状疱疹の病型・症状

病型 症状	限局型 (55例)	汎発型 (2例)	限局型+髄膜炎 (1例)
疼痛	53例	2例	1例
帯状疱疹後神経痛	5例	0例	1例
知覚鈍麻	2例	0例	0例
発熱 38℃未満	2例	0例	0例
38℃以上	11例	2例	1例

表12 帯状疱疹の診断方法

- ① 臨床像からの診断
- ② IFA、NT、EIA などの血清抗体検査
- ③ 水疱内容でのウイルス抗原の証明
- ④ PCR 法によるウイルス DNA の証明
- ⑤ ウイルス分離

## 各疾患の臨床像・診断について(2)

---

### 非結核性抗酸菌症

非結核性抗酸菌 (NTM) 症の病型は、**播種型、リンパ節炎型、肺感染症型**がほぼ同頻度で認められました(表 13)。肺感染症型が意外に多くみられた点が、IRIS の特徴かと考えます。

播種型・リンパ節炎型では 38℃ 以上の発熱があり、播種型の 1/3 の症例で消化器症状、リンパ節炎型の半数の症例で疼痛を伴っていました。**肺感染症型の 1/2 の症例では自覚症状に乏しく、胸部画像検査が重要でした** (表 13)。

NTM 症の診断は、40 例中 12 例が臨床診断でしたが、約半数の症例で培養陽性、13 例で PCR 陽性でした。2 例では生検組織の病理所見で診断していました。菌種同定ができた症例では、1 例が *Mycobacterium kansasii* でしたが、他の症例は *Mycobacterium avium* complex (MAC) でした。

NTM 症の診断方法を表 14 に示します。菌種を決定するためには、培養同定法が重要となります。**病型によって、採取すべき検体が異なる**ため、CT などの画像診断で病型を診断する必要があります。PCR 法 (アンプリコマイコバクテリウム) では、*M. avium* と *M. intracellurae* の判定が可能です。

HIV 非感染者では肺 MAC 症の血清診断として、抗 GPL core IgA 抗体を測定する方法 (キャピリア MAC 抗体) の有用性が示されています。しかし照屋らは、HIV 合併 MAC 症では陽性になる症例が少ないと報告しています。

表13 IRIS) としての非結核性抗酸菌症の病型・症状

症状 \ 病型	播種型 (14例)	リンパ節炎 (13例)	肺感染症 (13例)
発熱 38℃未満	1例	2例	3例
38℃以上	13例	9例	2例
盗汗	4例	1例	0例
疼痛	4例	6例	1例
消化器症状	5例	1例	1例
呼吸器症状	0例	0例	6例

表14 非結核性抗酸菌症の診断方法

- ① CT などの画像診断
- ② 喀痰や膿汁などの Ziehl - Neelsen 染色標本鏡検
- ③ 培養同定：固形培地（小川培地）、液体培地（MGIT）
- ④ PCR 法：*M. avium* と *M. intracellulare* のみ
- ⑤ 生検組織の病理所見

## 各疾患の臨床像・診断について(3)

---

### サイトメガロウイルス感染症

サイトメガロウイルス (CMV) 感染症の病型は、**26 例が眼病変**でしたが、腸炎、肝炎、肺炎の病型もみられました。眼病変は網膜炎のほかに、硝子体炎、網膜浮腫、ぶどう膜炎も認め、半数の症例で視覚障害を自覚していました(表15)。

CMV 感染症の診断は、33 例中17例で眼底所見などによる臨床診断でした。9 例では CMV アンチゲネミアが陽性であり、3 例では大腸などの生検組織の病理所見で診断していました。

CMV 感染症の診断方法を表 16 に示します。CMV 網膜炎の眼底所見は特徴的であり、それのみで診断が可能です。**CMV アンチゲネミアは簡便な検査法**ですが、CMV 網膜炎では陰性のこともあり、総合的な診断が必要となります。消化管の潰瘍性病変では、生検が必要なことも多く、潰瘍底と潰瘍辺縁とで生検を行ない、生検検体 (10 検体) が多いほど診断率が高くなると言われています。

表15 IRIS としてのサイトメガロウイルス感染症の病型・症状

病型 \ 症状	眼疾患 (26例) 網膜炎 19例 硝子体炎 7例 網膜浮腫 3例 ぶどう膜炎 1例	腸炎 (3例)	肝炎 (2例)	肺炎 (2例)
発熱 38℃未満	3例	0例	2例	1例
38℃以上	1例	2例	0例	1例
視覚障害	13例	0例	0例	0例
疼痛	1例	1例	0例	0例
消化器症状	1例	3例	1例	0例
呼吸器症状	0例	0例	0例	2例

表16 サイトメガロウイルス感染症の診断方法

- ① 眼底検査、消化管内視鏡、CT などの所見
- ② CMVpp65 抗原（アンチゲネミア）
- ③ PCR 法
- ④ ウイルス分離：シェル・バイアル法など
- ⑤ 生検組織の病理所見：owl-eye 型核内封入体、in situ hybridization 法

## 各疾患の臨床像・診断について(4)

---

### ニューモシスチス肺炎

ニューモシスチス(PC)肺炎の病型は、**全例が肺炎**でした。

12例で38℃以上の発熱があり、呼吸器症状も伴っていることが多い傾向を認めました。

PC肺炎の診断は、13例中10例で臨床像と胸部画像所見などによる臨床診断でした。気管支肺胞洗浄(BAL)を実施し、2例でPCR陽性、1例でグロコット染色でシストを確認していました。免疫再構築症候群(IRIS)では、BALを実施しても病原体を証明できないこともしばしば経験します。

PC肺炎の診断方法を表18に示します。PC肺炎の胸部CT所見は、モザイク状のGGO(ground glass opacity)が特徴的ですが、しばしば非特異的な所見を示すこともあります。PC肺炎では血清**β-D-グルカン**値が上昇することが多く、特異性はありませんが、スクリーニング検査として有用であると考えます。確定診断はBALなどで*Pneumocystis jirovecii*を証明することで、染色標本鏡検とPCR法とがあります。

表17 IRIS としてのニューモシスチス肺炎の病型・症状

症状 \ 病型	肺炎 (13例)
発熱 38℃未満	1例
38℃以上	12例
咳嗽	7例
喀痰	3例
呼吸困難	5例

表18 ニューモシスチス肺炎の診断方法

- ① CT などの画像診断
- ② 血清β-D- グルカン、KL-6
- ③ 気管支肺胞洗浄液 (BALF) などの Grocott 染色：シストを検出
- ④ BALF などの Diff-Quik 染色：栄養型を検出
- ⑤ PCR 法

## 各疾患の臨床像・診断について(5)

---

### 結核症

結核症の病型は、肺感染症型が3例、リンパ節炎型が3例、播種型が2例、胸膜炎型が2例でした(表 19)。

いずれの病型でも 38℃以上の発熱を認めることが多く、リンパ節炎型では、非結核性抗酸菌症と同様に疼痛を伴っていました。

結核症の診断は、10 例中 5 例で臨床像や画像所見による臨床診断でした。4例で培養陽性、3例で PCR 陽性でした。2例でツベルクリン反応が強陽性であり、2例で生検組織の病理所見で診断していました。

結核症の診断方法を表 20 に示します。結核症の診断も非結核性抗酸菌症と同様ですが、同定方法に結核菌の分泌蛋白(MPB64 蛋白)を検出する**キャピリア TB 法**があります。また、ツベルクリン反応やインターフェロン $\gamma$ 遊離試験(IGRA)も結核症の補助診断に利用されますが、IRIS での診断意義について今後の検討が必要であると考えます。特に、**IGRA (QuantiFERON-TB Gold、T-spot TB)**は、結核菌特異抗原刺激に対するインターフェロン $\gamma$ 応答を定量する検査であり、結核症の病状を示す IRIS の診断への応用が期待されます。

表19 IRIS としての結核症の病型・症状

病型 症状	肺感染症型 (3例)	リンパ節炎型 (3例)	胸膜炎型 (2例)	播種型 (2例)
発熱 38℃未満	0例	0例	0例	0例
38℃以上	2例	2例	2例	2例
盗汗	0例	0例	0例	1例
疼痛	0例	2例	0例	1例
消化器症状	0例	1例	0例	0例
呼吸器症状	2例	0例	0例	1例
倦怠感	0例	0例	0例	1例

表20 結核症の診断方法

- ① CT などの画像診断
- ② ツベルクリン反応
- ③ インターフェロン $\gamma$ 遊離試験：QuantiFERON-TB GOLD、T-spot TB
- ④ 喀痰や膿汁などの Ziehl-Neelsen 染色標本鏡検
- ⑤ 培養同定：固形培地（小川培地）、液体培地（MGIT）
- ⑥ PCR 法
- ⑦ 生検組織の病理所見

## 免疫再構築症候群の経過

---

研究班で実施した調査結果では、IRIS への対応は、いずれの疾患でも抗微生物薬の開始・追加・変更が主体となっていました。しかし、非結核性抗酸菌 (NTM) 感染症の 1/3 の症例では、**副腎皮質ステロイド薬の併用**や **ART の中止**が必要でした (表21)。

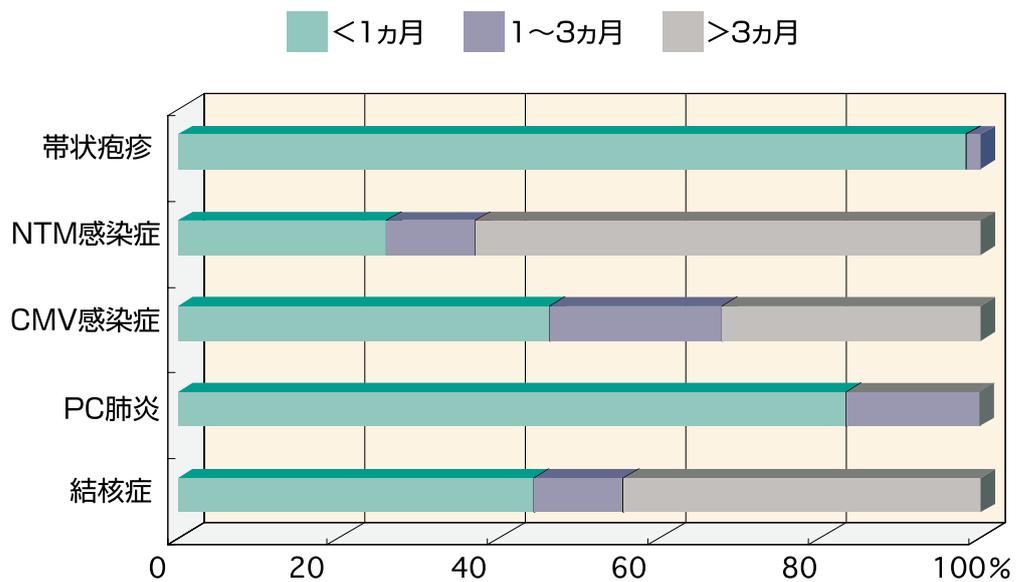
IRIS の転帰では、ニューモシスチス肺炎 1 例が死亡していましたが、他の症例は軽快または治癒していました。IRIS 治癒症例において、治癒までの期間は **NTM 感染症・サイトメガロウイルス感染症・結核症**で **3 カ月以上**を要する症例が多い傾向を認めました (図 6)。

したがって、私どもが調査した 5 疾患の中では、**NTM 感染症が最も対応に難渋する IRIS である**と考えます。

表21 IRIS への対応法の実際

	抗微生物薬の開始・変更	NSAIDs	ステロイド薬の併用	ARTの中止	経過観察のみ
带状疱疹	58例	0例	0例	1例	0例
NTM感染症	32例	1例	9例	13例	0例
CMV感染症	28例	0例	9例	1例	2例
PC肺炎	13例	0例	4例	1例	0例
結核症	9例	0例	3例	1例	1例

図6 IRISの治癒までの期間



# *Mycobacterium avium* complex 症による 免疫再構築症候群について

---

わが国では、前述したように非結核性抗酸菌（NTM）症は発症頻度が高く、治療に難渋しやすい IRIS の疾患です。NTM 症の主な菌種は *Mycobacterium avium* complex (MAC) であるため、MAC 症による IRIS の臨床像・経過について追加調査を実施しました。

MAC 症による IRIS 症例 60 例の病型は、播種型・リンパ節炎型・肺感染型がほぼ同数であり、消化管型がわずかにみられました。IRIS 発症時の CD4<sup>+</sup> 数は、ART 前の 22/ $\mu$ L から 111/ $\mu$ L に増加していました（表 21）。ART 開始から IRIS 発症までの期間は、70%の症例が 30 日以内、88%の症例が 90 日以内でした（図 7）。**42%の症例では IRIS の対応にステロイド薬投与が必要**であり（表 21）、リンパ節炎型を中心に **23%の症例で2年以上にわたる IRIS への対応を必要**としていました（表 22）。

海外での MAC 症による IRIS 症例の報告と比較すると、病型の内訳には差異がありましたが、ステロイド薬の使用頻度や難治化の比率はほぼ同程度でした（表 21）。

表21 研究班調査結果と Riddell らの報告との比較

	Riddellら*	研究班報告
症例数 (例)	20	60
平均年齢 (歳)	40	40
性別 (男性/女性)	17/3	57/3
病型 (播種/リンパ節/肺/消化管)	3/15/0/7	18/19/17/4
CD4 <sup>+</sup> 数の変化 (ART前→IRIS時)	24→100	22→111
ステロイドの使用 (%)	40	42
難治例 (%)	20	23

\*J Transl Med 2007, Oct 15; 5: 50

図6 抗HIV治療開始からIRIS発症までの期間

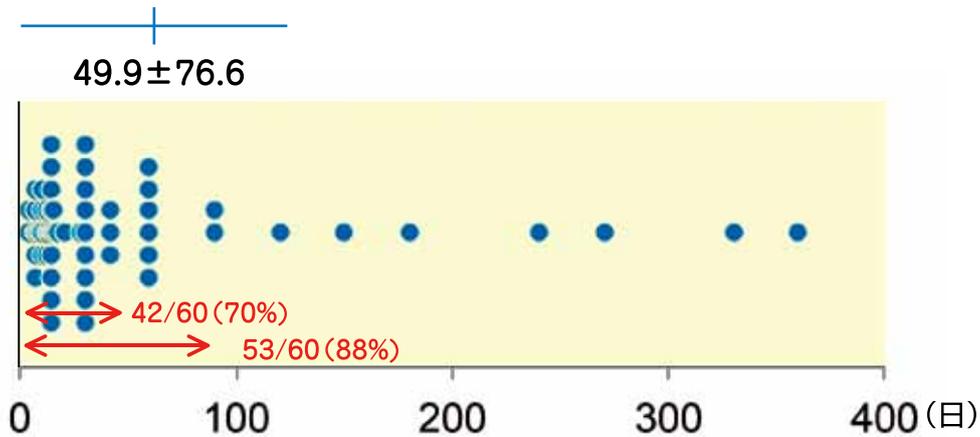


表22 IRIS への対応を要した期間

	播種	リンパ節	肺	消化管
1年以上のIRIS対応	4 / 18	8 / 19	5 / 17	1 / 4
18 / 60 ( 30%)	(22%)	(42%)	(29%)	(25%)
2年以上のIRIS対応	2 / 18	7 / 19	4 / 17	1 / 4
14 / 60 ( 23%)	(11%)	(37%)	(24%)	(25%)

## 免疫再構築症候群発症時の対応

---

IRIS 発症時の対処法についても十分に確立されたものではありませんが、現時点では以下のような方針で対応しています。

IRIS を発症しても有効な ART を可能な限り継続することが基本となります。

次に、IRIS の疾患に対する治療の開始、強化あるいは変更を行います。

それでも IRIS の改善がみられなければ、過剰な炎症をコントロールする目的で NSAIDs やステロイド薬を併用します。特に、ステロイド薬の投与は、臓器の機能障害が重篤な場合、生命の危機がある場合、他の方法が無効な場合などに考慮します。投与量や投与期間などについても課題が残っていますが、重篤な症例では、プレドニゾンで 1 mg/kg/日 で開始し、1~2週間継続後に減量する方法が行なわれています。経過に応じて、数週から数ヶ月間以上継続することになります。

最終的に IRIS をコントロールできない時には、ART の中止を考慮します。これにも確立した基準はありませんが、ART を継続することで IRIS によって生命が脅かされる場合、重篤な後遺症をきたしそうな場合、ステロイド薬が無効な場合などが該当します。

表22 免疫再構築症候群発症時の対処法

- IRISを発症しても有効なARTの継続が基本
- IRISの疾患に対する治療
- 過剰な炎症のコントロール
  - ☑ NSAIDs
  - ☑ 副腎皮質ステロイド薬
- 最終手段としてARTの中止

表24 主な疾患による IRIS への対処・注意点

疾患	病型	対処や注意点
結核症	肺結核 リンパ節炎 脳結核腫 髄膜炎	<ul style="list-style-type: none"> <li>・多剤耐性結核についても考慮</li> <li>・診断・症状緩和目的でリンパ節の切開、排膿</li> <li>・抗結核治療</li> <li>・中等症以上の中枢神経系結核にはプレドニゾロン(1mg/kg)を併用</li> </ul>
MAC症	リンパ節炎 肺MAC症	<ul style="list-style-type: none"> <li>・診断・症状緩和目的でリンパ節の切開、排膿</li> <li>・標準的な抗MAC治療</li> <li>・重篤であればプレドニゾロン(1mg/kg)を併用</li> </ul>
クリプトコックス症	髄膜脳炎 肺感染症 リンパ節炎	<ul style="list-style-type: none"> <li>・抗真菌治療</li> <li>・重篤もしくは改善がなければプレドニゾロン(1mg/kg)を併用</li> </ul>
ニューモシスチス肺炎	肺炎	<ul style="list-style-type: none"> <li>・標準的な抗PCP治療</li> <li>・状況に応じてステロイド治療の追加</li> </ul>
サイトメガロウイルス感染症	ぶどう膜炎 硝子体炎	<ul style="list-style-type: none"> <li>・抗CMV治療</li> <li>・状況に応じて局所的または全身的ステロイド治療</li> <li>・硝子体黄斑牽引が生じれば硝子体切除術が必要</li> </ul>

## 免疫再構築症候群の予防

---

IRISを予防する方法はまだ十分論議されていません。そのため、この項目は私見であり、今後の研究成果が待たれます。しかし**最も大切なことは、HIV感染症を早期に診断して、免疫能があまり低下しないうちにARTを導入すること**につきると考えます。

ART開始前にどのようなことを行うべきか、その対応でIRIS発症を抑制できるのかなどについても、未だ十分な検討はされていません。ART開始前の対応として、表25のような項目が考えられます。

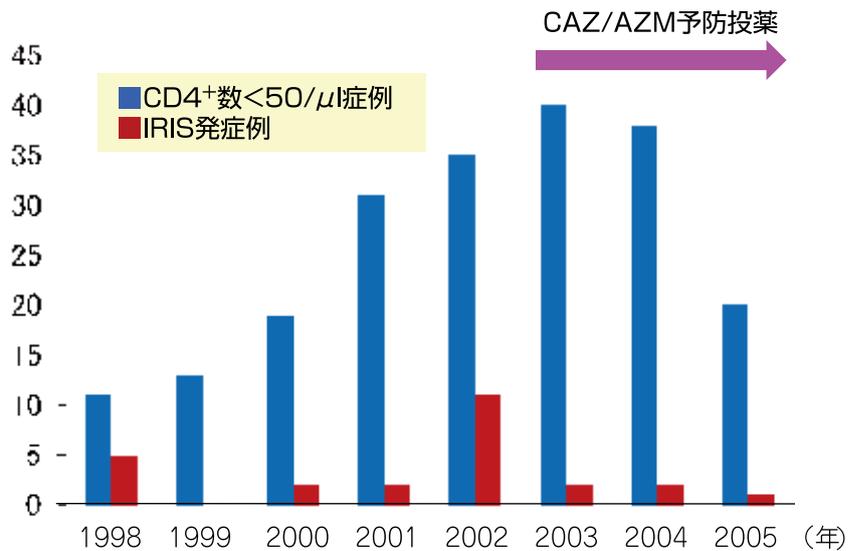
ARTを開始後に合併症がIRISとして顕在化する可能性があります(unmasking型)。照屋らのデータでは、MAC感染症予防でMAC感染症のIRISが減少することが示されており(図8)、予防によってIRISの発症率を低下させる可能性があります。また、発症した日和見感染症に対して適切な治療をすることは、IRISの過剰な免疫応答の対象となる抗原量を減らすことにつながると考えます。

また、免疫機構の調整してIRISを予防する薬剤の検索も行われ始めています。しかし、まだ十分な効果を示す薬剤は見出されておらず、今後の研究成果を待つ必要があります。

表25 ART 開始前の対応

- ① 顕在化していない日和見合併症の評価  
 例えば、免疫不全進行例(CD4+数<50 $\mu$ L)  
 $\beta$ -Dグルカン、CMV抗原、クリプトコックス抗原、  
 IGRA、眼底検査、胸腹部CT、脳MRIなど
- ② 対象となる日和見感染症の予防  
 ニューモシスチス肺炎、MAC感染症など
- ③ 発症した日和見感染症の適切な治療

図8 MAC感染症予防のIRIS発症率への影響



IRIS発症率		
1998–2002	20例(18.3%)	
2003–2005	5例( 5.1%)	(p=0.008)

(照屋勝治ら：重篤な日和見感染症の早期発見と最適治療に関する研究班平成19年度報告書, 2008)

## 日和見感染症治療と抗HIV治療の開始時期

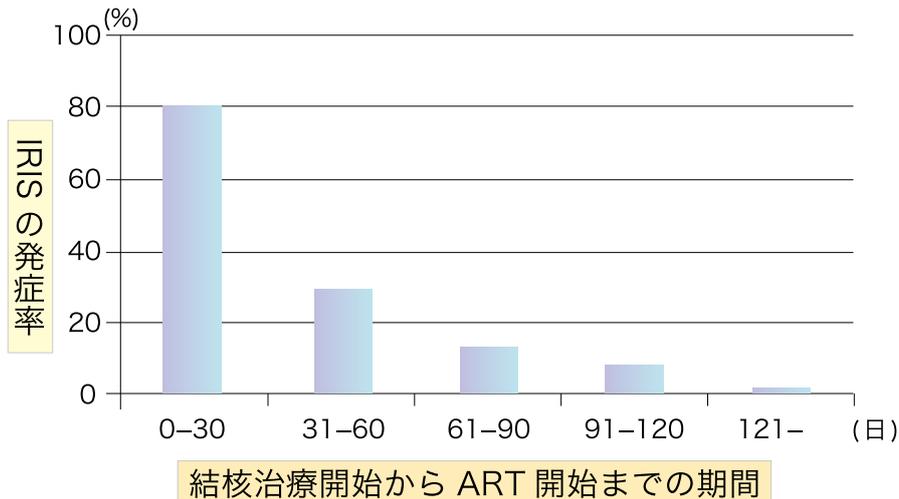
---

日和見感染症を合併した症例では、IRISを予防するためには日和見感染症治療を十分に行った後にARTを開始することが望ましいと考えられます。実際に、**CD4+数が100/ $\mu$ L未満で結核症を合併した症例で、抗結核治療開始後ARTを早期に開始するほどIRISの発症率は高い**ことが報告されています(図9)。

照屋らは、ニューモシスチス肺炎(PCP)発症からART開始までの期間が短いほどIRISの発症率が高く、一方ART開始が遅くなるとPCP以外の日和見疾患を発症することが多くなると報告しています(表26)。この結果から、PCPの場合は治療終了2~4週後にARTを開始することが適切ではないかと提案しています。

安岡らは、研究班でPCP治療からART開始までの期間と転帰について調査し、早期にARTを導入した症例の方が死亡率が高いことを指摘しています(表27)。しかし、この調査は無作為比較試験ではなく、病状が重篤で早期にARTを開始せざる得ない症例が早期群に多いという偏りが存在する可能性もあり、今後の検討が必要であると考えます。

図9 免疫再構築症候群発症と結核治療からART開始期間の関係



(Lawn SD et al: AIDS 21: 335-341, 2007 改変)

表26 ニューモシスチス肺炎発症から ART 開始までの期間と IRIS および日和見疾患の発症頻度

PCP発症→ART開始 (日)	IRIS発症	日和見疾患発症
0 - 21 (n=7)	2 (28.6%)	0 (0.0%)
22 - 35 (n=26)	4 (15.4%)	1 (3.8%)
36 - 49 (n=54)	1 (1.9%)	5 (9.3%)
50 - 63 (n=77)	1 (1.3%)	13 (16.9%)
64 - (n=120)	0 (0.0%)	28 (23.3%)

(照屋勝治ら：ART 早期化と長期化に伴う日和見感染症への対処に関する研究班平成 24 年度報告書，2013)

表27 ニューモシスチス肺炎治療から ART 開始までの期間と転帰

	同時～14日以内	15日以降
死亡	7例 (11.5%)	14例 (2.3%)
死亡以外	54例 (88.5%)	605例 (97.7%)

(安岡 彰ら：ART 早期化と長期化に伴う日和見感染症への対処に関する研究班平成 25 年度報告書，2014)

Zolopa らが、結核症以外の日和見感染症では ART 開始時期で IRIS 発症率に差がなく、CD4<sup>+</sup> 数が 50/ $\mu$ L 未満の症例では ART 待機群では ART 早期群に比べ AIDS の進行や死亡率が有意に高いと報告しています。その後日和見疾患治療開始後の ART 開始時期に関する比較試験の結果が報告されるようになっていきます。特に結核症に関する報告が多く、CD4<sup>+</sup> 数が 50/ $\mu$ L 未満の症例で早期に ART を導入することが死亡率や AIDS への進行を低下させるという報告が多くなっています (表 28)。それらの結果から、**DHHS ガイドライン (2014 年版) では、結核合併 HIV 感染者は早期に ART を開始する内容になっています。特に CD4<sup>+</sup> 数が 50/ $\mu$ L 未満の症例では、抗結核治療開始後 2 週以内に ART を始めることを A I レベルで推奨しています。**IAS-USA Panel ガイドライン (2014 年) でも日和見感染症合併症例では出来れば 2 週以内の早期に ART を導入することを勧め (A I)、結核合併症例については DHHS ガイドラインとほぼ同様の内容となっています (A I)。ただし、**クリプトコックス髄膜炎、結核性髄膜炎の症例では慎重に対応**することが記載されています。

**表28** 日和見感染症(OI)治療と ART 開始時期に関する比較試験

報告者(報告年) 実施国	日和見感染症	ART開始時期	結果	IRIS発症率(%)	
				早期	待機
Zolopa (2009) 米国・南アフリカ	PCP(63%)、細菌性 感染症(12%)、 クリプトコックス髄膜炎 (12%)	14日以内ART 開始 vs OI治療 後ART開始	早期ARTはAIDS 進展/死亡を減少 (OR:0.51)	5.7	8.5
Blanc(2011) カンボジア	塗抹検査抗酸菌 陽性結核症 CD4+<200	TB治療開始2週後 開始 vs TB治療 8週後開始	早期群(18%)は 待機群(27%)に 比べ死亡が減少 (OR:0.62)	33.1	13.7 (HR :2.51)
Abdool Karim(2011) 南アフリカ	塗抹検査陽性 肺結核	TB治療開始4週 以内ART vs TB 治療2ヵ月実施 後4週以内ART	CD4+<50症例で 早期ARTはAIDS 進展/死亡を減少 (8.5例/100人年 vs 26.3例/100人年)	20.1	7.7 (全症例) 46.8 9.9 ( CD4+<50)
Havlir (2011) アフリカ・南アフリカ・ アジア・北アメリカ	結核菌陽性または 臨床診断 結核症 CD4+<250	TB治療開始2週 以内開始 vs TB 治療8~12週後 開始	CD4+<50で早期 群(15.5%)は 待機群(26.6%)に 比べ死亡率が低下 (p=0.02)	11	5 (P=0.002)
Laureillard (2013) カンボジア	塗抹検査陽性 結核症(肺70%、 肺外13%、播種性 17%)CD4+<200	TB治療開始2週後 開始 vs TB治療 8週後開始	TB-IRIS以外死亡 に有意差なし (3.6% vs 2.2%)	35.7	15.6 (HR :2.61) IRIS関連死 5.5% 0%
Makadzange (2010) ジンバブエ	髄液塗抹/抗原陽性 クリプトコックス 髄膜炎	診断72時間以内 ART開始 vs FLCZ 10週治療後 ART開始	早期ARTでは死亡 が上昇(HR:2.85)		>
Boulware(2014) ウガンダ・南アフリカ	髄液塗抹/抗原陽性 クリプトコックス髄膜炎	診断1~2週で ART開始 vs 診断 5週でART開始	早期ARTでは死亡 が上昇(HR:1.73)	19.5	13.0 (P=0.32)

研究班では、CD4<sup>+</sup>数が50/ $\mu$ L未満の症例で日和見疾患を合併した場合に日和見疾患治療開始後のART導入時期について調査しています。2014年の調査では、わが国のHIV診療医76名から回答を得ています。

非結核性抗酸菌症・CMV感染症・ニューモシスチス肺炎・結核症は4週以内にARTを開始する考えと病状が安定してからARTを開始する考えがほぼ同じくらいでした。クリプトコックス症については病状の安定を待ってARTを開始する考えが多く、カポジ肉腫は速やかにARTを開始する考えが多い傾向にありました(図10)。

2005年・2011年に実施した同じ調査の結果と比較すると、病状が安定してからARTを開始する考え方が徐々に減っている傾向にありました(図11)。

実際には、症例毎に病態(病原体、感染部位、免疫不全の状態、重症度など)、副作用、薬物相互作用、アドヒアランス等を考慮した上でART開始時期を判断し、可能な範囲で早期にARTを導入することが現実的であると考えます。

図10 HIV診療医76名のART開始時期に関する考え方

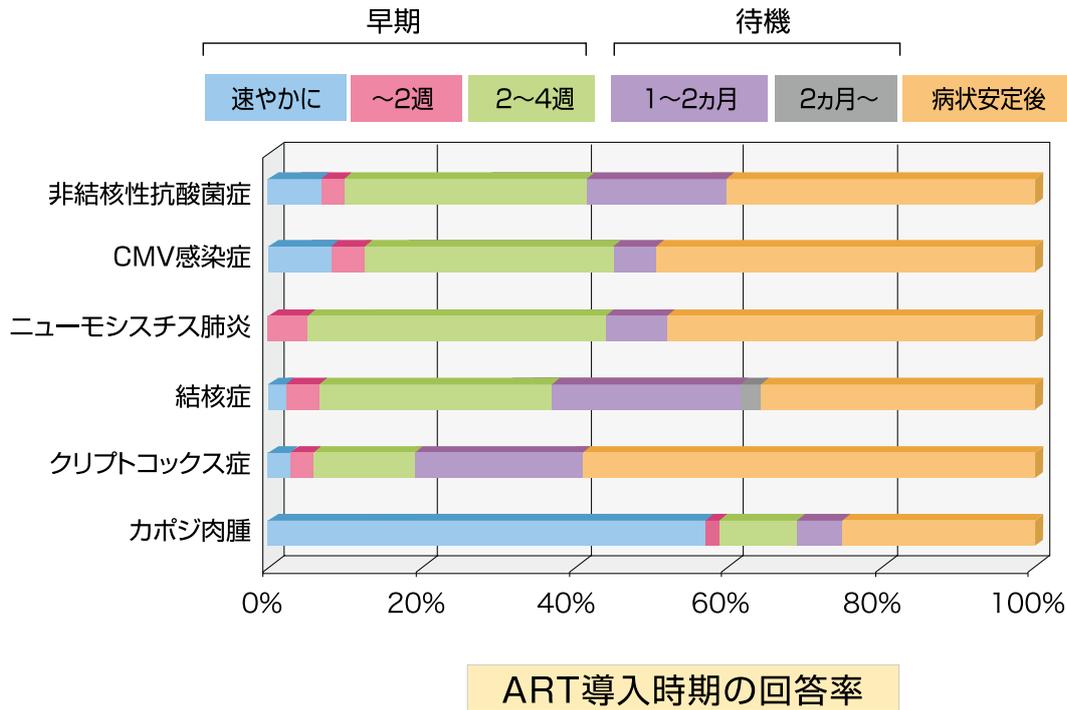
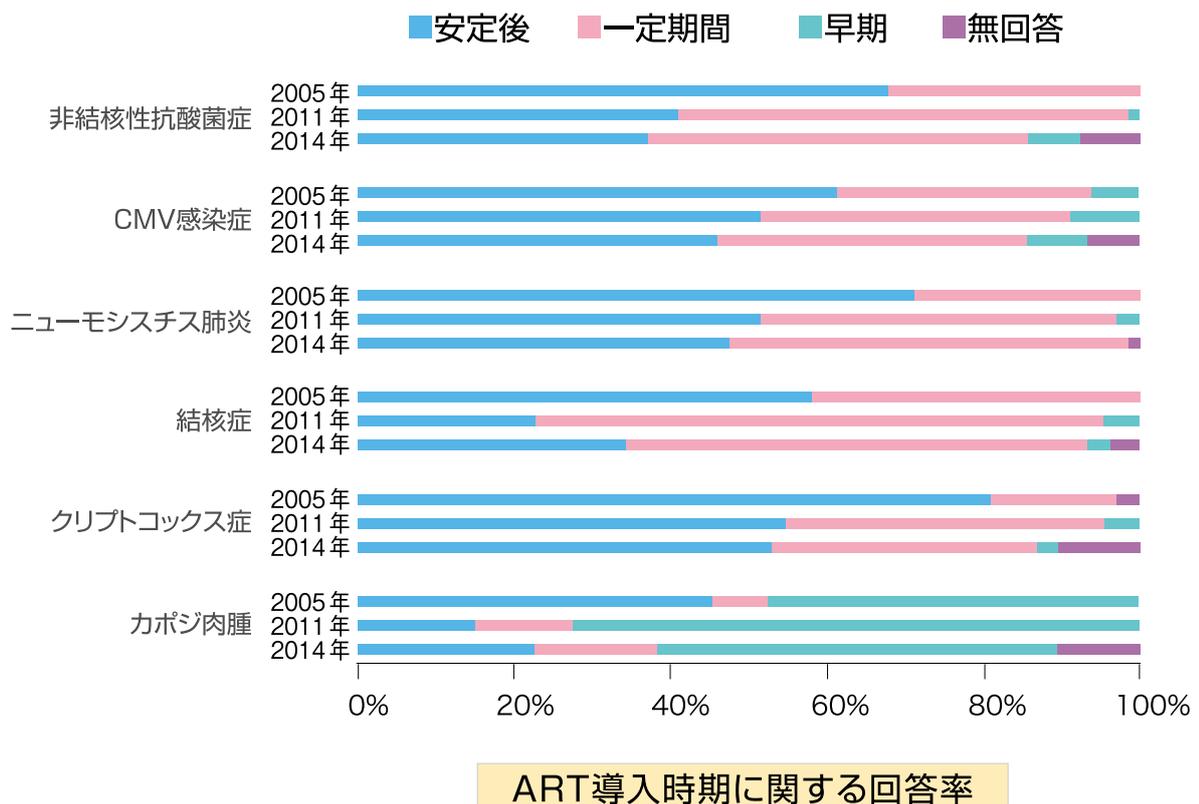


図11 HIV診療医のART開始時期に関する考え方の変化



## 免疫再構築症候群症例の実際

---

IRIS の症例経過をお示しします。

治療中あるいは治療後の日和見合併症がART開始後に再増悪する場合 (paradoxical) とART前に認識 (診断) でできなかった日和見合併症を発症する場合 (unmasking) とがあります。また、自己免疫疾患がIRISとして発症することもあります。IRISの経過は難渋することもあり、HIV感染者を臨床的に管理していく上でIRISが重要な課題であることが理解できるのではないのでしょうか。

## ■ 症例概要

- 3月にニューモシスチス肺炎を発症し、それを契機に HIV 感染が判明
- 4月26日より d4T+3TC+NFV による ART を開始 (開始時 CD4<sup>+</sup>数 22/ $\mu$ L)
- 5月3日より右頸部の痛みを自覚するようになり、37°C台の発熱も出現。5月13日に外来を受診。有痛性の頸部リンパ節腫脹から化膿性リンパ節炎と診断し、経口抗菌薬を処方
- 以後、頸部のリンパ節腫脹は次第に増悪していたが、放置。39°Cの発熱がみられるようになったため、5月31日に外来を受診。右頸部に発赤を伴う著明な腫瘤を認め、穿刺にて黄色膿性の液体を吸引 (写真)。吸引液の抗酸菌染色ではガフキー 8 号。最終的に培養で、*M. avium* を分離
- ステロイド投与による炎症のコントロールを試みたが、病変部の自壊が見られたため、ART を中断せざるを得なかった。CAM/EB/RFB による抗 MAC 治療を行い頸部病変の改善を確認後、8ヶ月後に ART を再導入したが、2度目の導入では IRIS は見られなかった



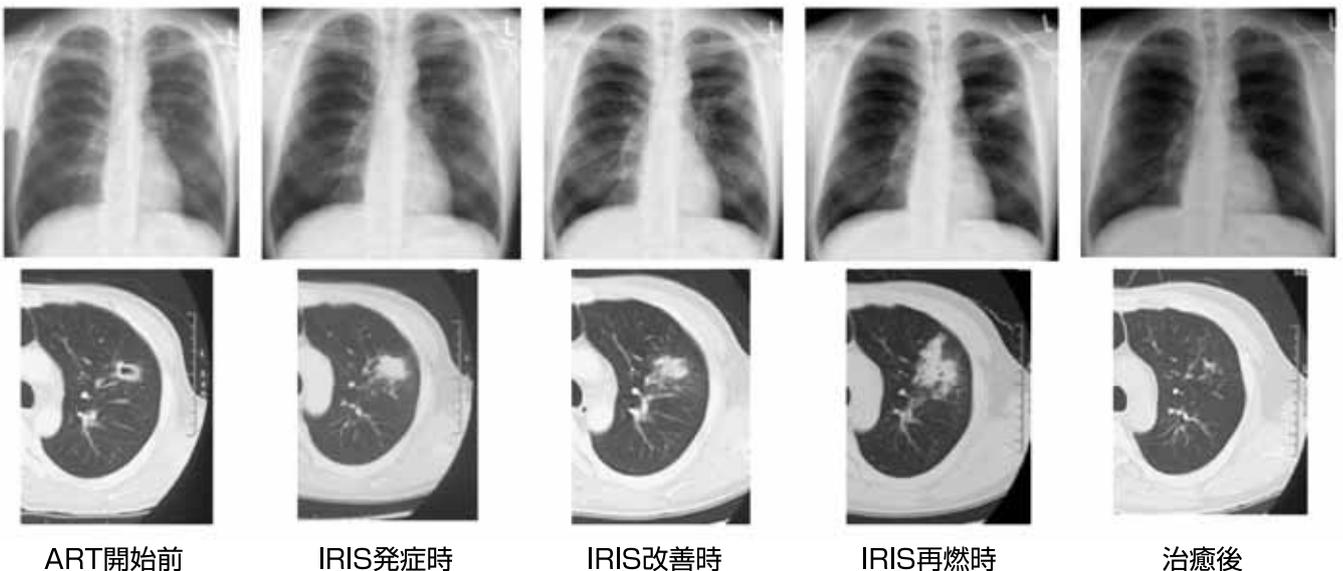
## ■ コメント

- MAC の IRIS は表在リンパ節炎での発症が多い。CD4<sup>+</sup>数が低値例での ART 導入では、注意が必要である
- 表在リンパ節炎は一旦発症するとしばしばコントロールが困難である。ART 導入前の CAM や AZM による MAC 予防は、たとえ 1-2ヶ月程度の短期であっても IRIS の発症頻度を劇的に減少させる (ACC データ)

## ■ 症例概要

- 回盲部膿瘍と肺 MAC 症の発症を契機に発見された AIDS 症例 (CD4<sup>+</sup>数:11/μL)
- 肺 MAC 症に対し CAM/EB/RFB/CPFX/AMK による治療を開始
- 同治療を開始後 2 ヶ月後に ART (AZT+3TC+NFV) を開始
- ART 開始 4 週目に発熱、左上葉の浸潤影が増強
- 症状出現時の CD4<sup>+</sup>数 93/μL、HIV-RNA 量 8.0×10<sup>2</sup> コピー /mL
- 喀痰から多量の MAC が確認され、他の要因も否定されたので、IRIS と判断したが、ART・抗菌薬ともに変更せず、経過観察のみで解熱、陰影も改善
- 経過良好のため AMK を中止し、退院したが、4 週目に再び発熱、血痰が出現し、胸部画像所見が増悪、喀痰の抗酸菌塗沫陽性であり、IRIS の再燃と判断
- AMK 静注を再開し、解熱、血痰の消失、画像所見の改善が認められた

	AZT+3TC+NFV				
ART	→				
抗酸菌治療	CAM/RFB/EB/CPFX/AMK	CAM/RFB/EB/CPFX	AMK追加	CAM/RFB/EB/CPFX	
HIV-RNA	1 × 10 <sup>5</sup>	8 × 10 <sup>2</sup>	50	<50	<50
CD4 <sup>+</sup>	11	93	125	106	103
CD8 <sup>+</sup>	210	327	502	417	395

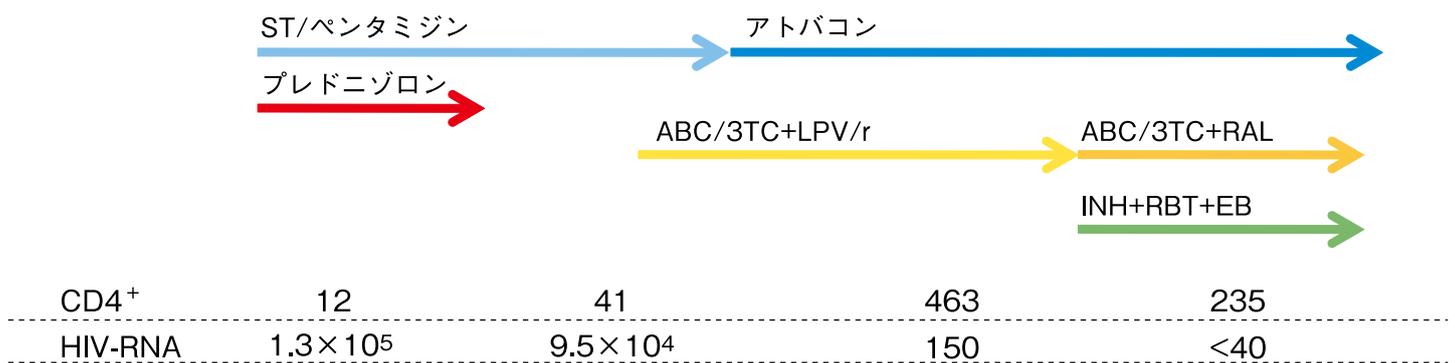


## ■ コメント

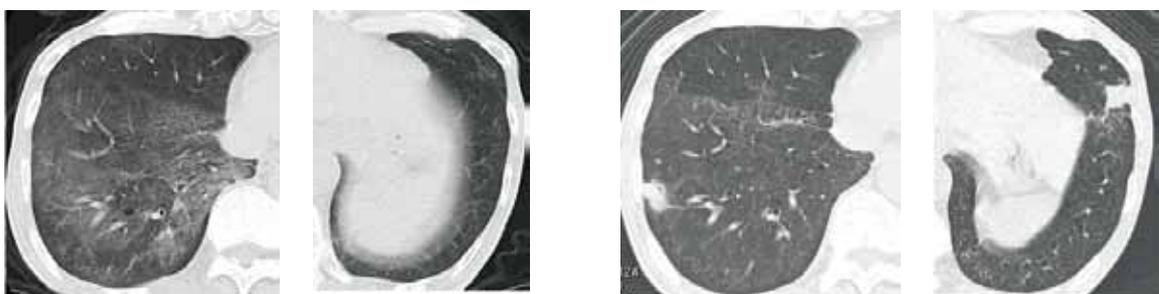
- 肺MAC症の十分な治療後にARTを開始してもIRISは発症しうる
- ART・抗酸菌治療の変更なく、ステロイドも使用せずコントロールできることもある
- IRISの再燃も起こりうる

## ■ 症例概要

- 発熱、呼吸困難で他院から転院し、HIV 抗体陽性、ニューモシスチス肺炎と診断
- ST 合剤・ペンタミジン点滴 および副腎ステロイド療法を行い軽快
- 入院第 45 日目から ART (ABC/3TC+LPV/r) を開始
- ART 開始前の CD4+数 41/ $\mu$ L、HIV - RNA 量  $9.5 \times 10^4$  コピー /mL
- ART 開始 1 ヶ月後に CD4+数 463/ $\mu$ L、HIV - RNA 量 150 コピー /mL と良好な経過
- 同時期にフォローのため撮影した胸部 CT では、スリガラス影は改善していたが、右下葉と左舌区に新たな小斑状影が出現
- 喀痰塗抹検査で抗酸菌が陽性であったが、結核菌・MAC PCR は陰性
- ART を ABC/3TC+RAL に変更し、INH+RBT+EB による治療を開始
- 特に自覚症状を呈することもなく、胸部 CT 所見も改善
- 抗酸菌培養で *M.kansasii* と同定され、同菌による IRIS と診断



喀痰検査 塗抹 G-II号 培養 *M.kansasii*



PCP発症時

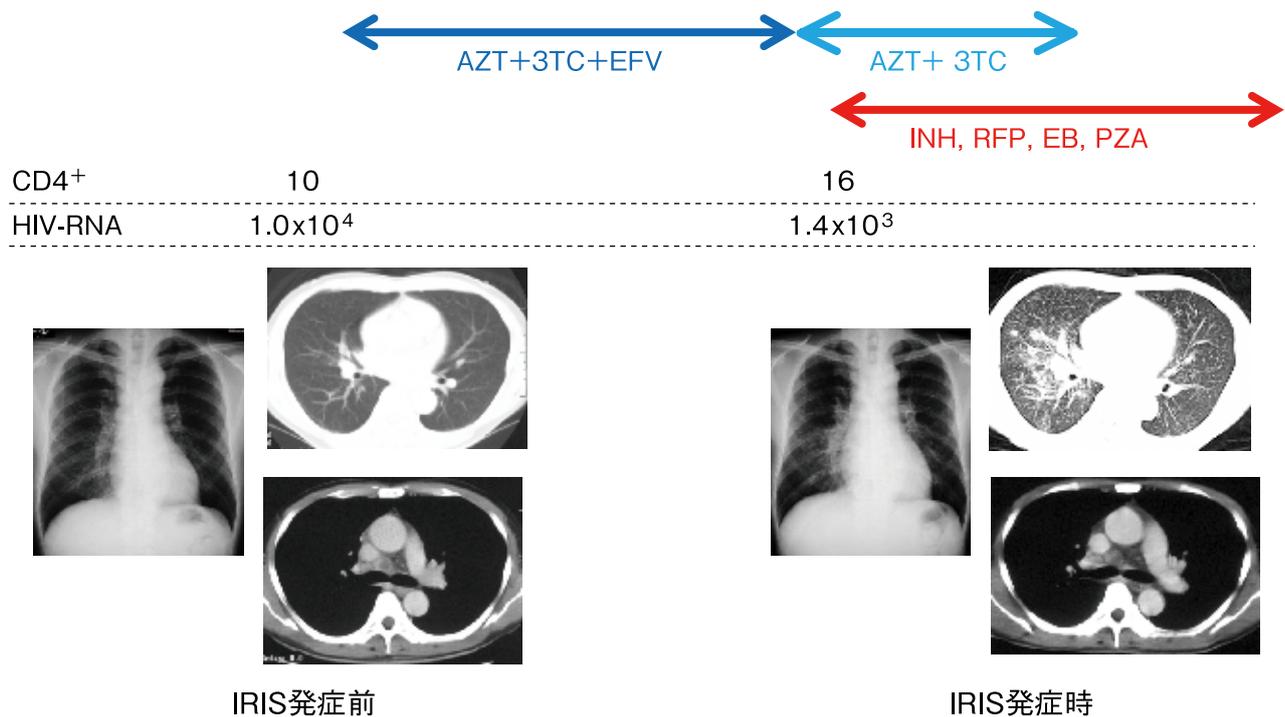
IRIS発症時

## ■ コメント

- 非結核性抗酸菌症のIRISはMACによることが大半であるが、時には*M.kansasii* によることもある
- 抗酸菌塗抹検査が陽性で、PCR検査で結核・MACが陰性の時は*M.kansasii* の可能性も考慮する

## ■ 症例概要

- 不明熱にて近医へ2ヵ月間通院後、頸部リンパ節腫脹の出現を契機に HIV 感染症が判明して前医へ入院
- 入院時検査にて CD4<sup>+</sup>数 10/ $\mu$ L, HIV-RNA 量  $1.0 \times 10^4$  コピー /mL
- ART (AZT+3TC+EFV) を開始したところ、1週間後に頸部リンパ節の増大と高熱が出現し、新たに肺野の粟粒影と浸潤影が出現
- ART 開始前の CD4<sup>+</sup>数 32/ $\mu$ L、HIV - RNA 量  $4.2 \times 10^4$  コピー /mL
- 生検にて結核性頸部リンパ節炎と診断され、転院
- 喀痰検査で結核菌を検出し(塗抹-)、粟粒結核および肺結核と診断
- 症状が強いため前医にて EFV を中止され、EFV 中止後2週目に AZT・3TC を中止 (EFV に対する耐性獲得の予防目的)
- INH 300 mg/日, RFP 450 mg/日, EB 750 mg/日, PZA 1.2 g/日を開始
- IRIS の症状に対して副腎皮質ステロイドは使用せず、NSAIDs を使用



## ■ コメント

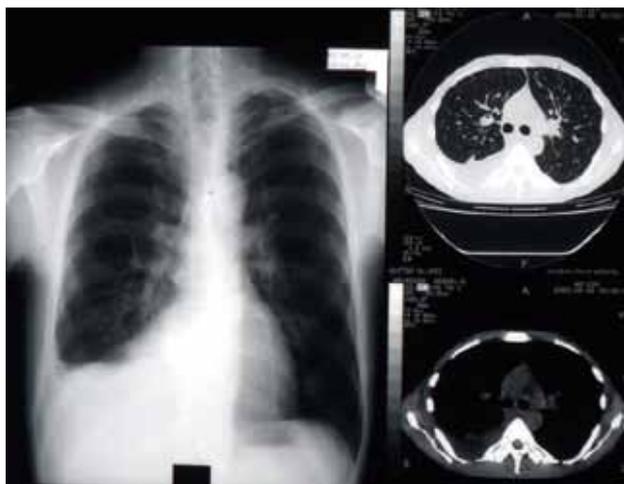
- ART 導入前にリンパ節病変がみつかった場合には、抗酸菌感染症を鑑別しなければならない  
表在性には認められず、縦隔や腹腔内リンパ節腫脹のみの場合もある
- 結核の IRIS においては、ART を中断せずに副腎皮質ステロイドを併用することで IRIS 症状を抑えることができる場合が多い

## ■ 症例概要

- 9ヵ月前より乾性咳嗽、6ヵ月前より盗汗、1ヵ月前に水様性下痢・腹痛が出現し、近医に入院
- 胸部X線写真より粟粒結核が疑われ、胃液より抗酸菌検出、HIV 陽性も判明
- INH・RFP・EB・PZA を開始し、1ヵ月治療を行うも病状改善せず、当院へ転院
- 著明なやせ、頸部・腋窩・鼠径部リンパ節の腫大し、皮膚に黒色調の腫瘍
- 汎血球減少、CD4<sup>+</sup>数 52/ $\mu$ L、HIV-RNA 量  $3.7 \times 10^5$  コピー/mL
- AIDS、粟粒結核、結核性胸膜炎、カポジ肉腫（皮膚、リンパ節、腸管）と診断
- 結核の治療開始後 43 日目に、ART(d4T+3TC+EFV) を開始
- ART 開始後 14 日目に呼吸困難出現、胸部X線写真にて胸水の増加を認めた
- 胸腔鏡にて壁側胸膜に多発性の白色結節を確認し、生検にて類上皮細胞性肉芽腫と内部に少数の抗酸菌を認めた
- 胸腔ドレーンを挿入後 500mL/日以上の排液があり、挿入 5 日目に 1120mL/日となったため、prednisolone (40mg/日) を 5 日間投与
- その後排液は減少し、胸水増加から 1 ヶ月後にドレーンを抜去

INH・RFP・EB・(PZA)

d4T+3TC+EFV



入院時胸部X線・CT写真

CD4 <sup>+</sup>	52	88
HIV-RNA	$3.7 \times 10^5$	$6.6 \times 10^2$
PPD反応	0×0	13×15/16×18



ART 開始前



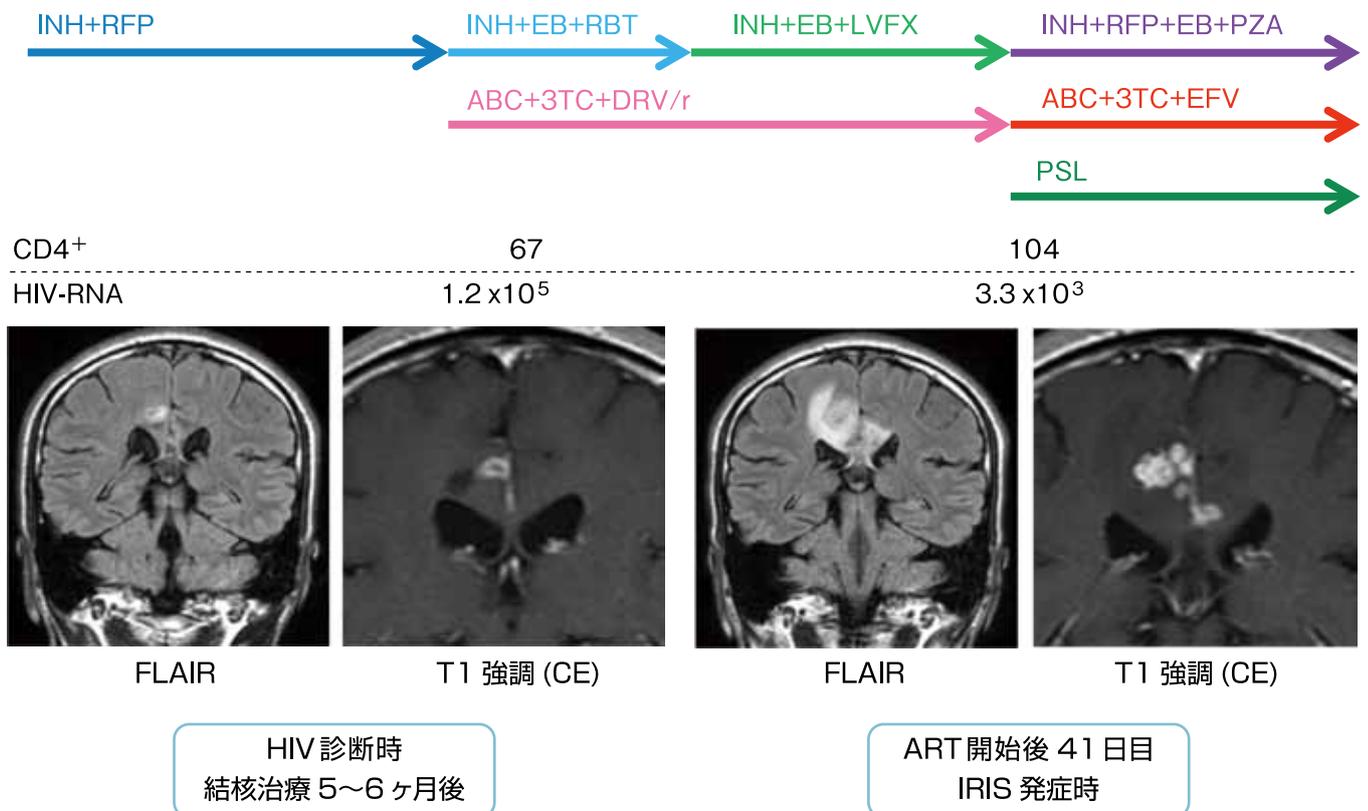
IRIS 発症時

## ■ コメント

- 結核の治療開始後 2 ヶ月以内にART を開始すると、IRISを起こす可能性があると言われていたので、注意が必要である
- 重症のIRISにはステロイド投与が有効なこともある

## ■ 症例概要

- 他院で肺結核・左上腕筋内結核性膿瘍と診断し、抗結核治療（2HRZE/4HR）を開始
- わずかな呂律困難の出現を伴ったが、頭部の検索は行われなかった
- 5ヶ月後に帯状疱疹の発症を契機に HIV 陽性が判明し、当院紹介受診
- 頭部 MRI で右頭頂葉にリング状の造影効果を示す 10mm 大の病変を指摘
- ART（ABC+3TC+DRV/r）を開始し、抗結核薬（INH+RBT+EB）を継続
- 無症状であったが、ART 開始後 41 日目の頭部 MRI で病変の増大とリング状の造影効果を伴う小結節の集簇を認めた
- 脳生検を施行し、病理所見は周囲に炎症細胞浸潤を伴った非特異的肉芽腫像を認め、抗酸菌塗抹陽性・結核菌 PCR 陽性（後に抗酸菌培養陰性が判明）
- 脳結核腫の IRIS と診断し、プレドニゾロン（60mg/日から）を開始
- その後の頭部 MRI では病変部の周辺の浮腫は消失し、結節も大部分は消失・縮小したが、一部の結節は造影効果を伴い 20ヶ月以上にわたり残存した

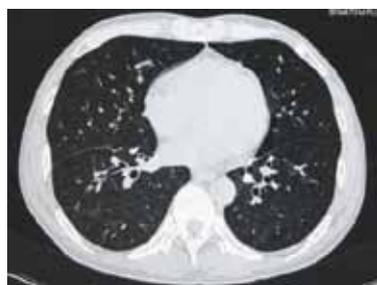
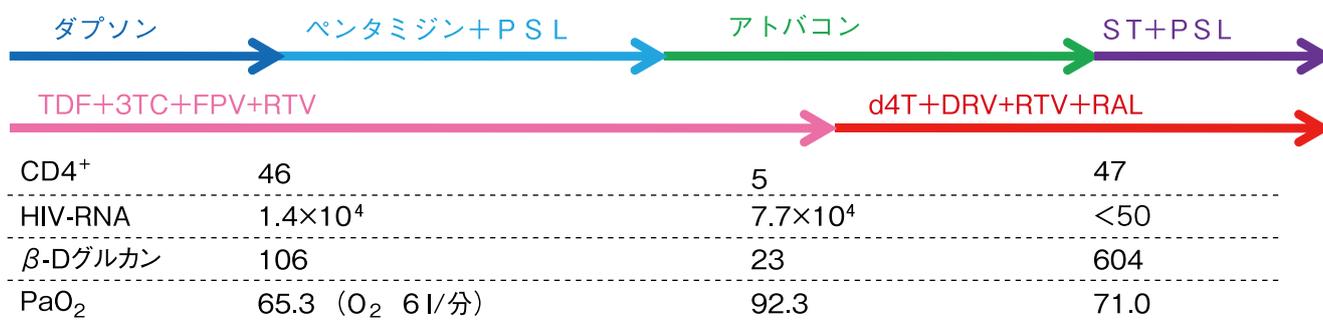


## ■ コメント

- 生菌だけではなく、死菌に対しても IRIS が発症することがある
- 中枢神経系の結核症の IRIS ではステロイドの使用が推奨されている

## ■ 症例概要

- 服薬が不規則で多くの薬剤に耐性が出現
- CD4<sup>+</sup>数も減少し、ニューモシスチス肺炎 (PCP) を発症
- PCP 治療終了 2 ヶ月後、ART を d4T+DRV+RTV+RAL に変更
- ART 変更前の CD4<sup>+</sup>数 5/μL、HIV - RNA 量 7.7×10<sup>4</sup> コピー /mL
- ART 変更 2 カ月後に発熱、労作時呼吸困難が出現
- 症状出現時の CD4<sup>+</sup>数 47/μL、HIV - RNA 量 50 コピー /mL 未満
- 胸部画像とβ-D グルカン高値から PCP と考え、ST 合剤 (減感作療法で導入) とプレドニゾン (60mg/日から) を投与
- 速やかに症状は消失し、胸部画像所見は改善



PCP発症時

PCP治療後

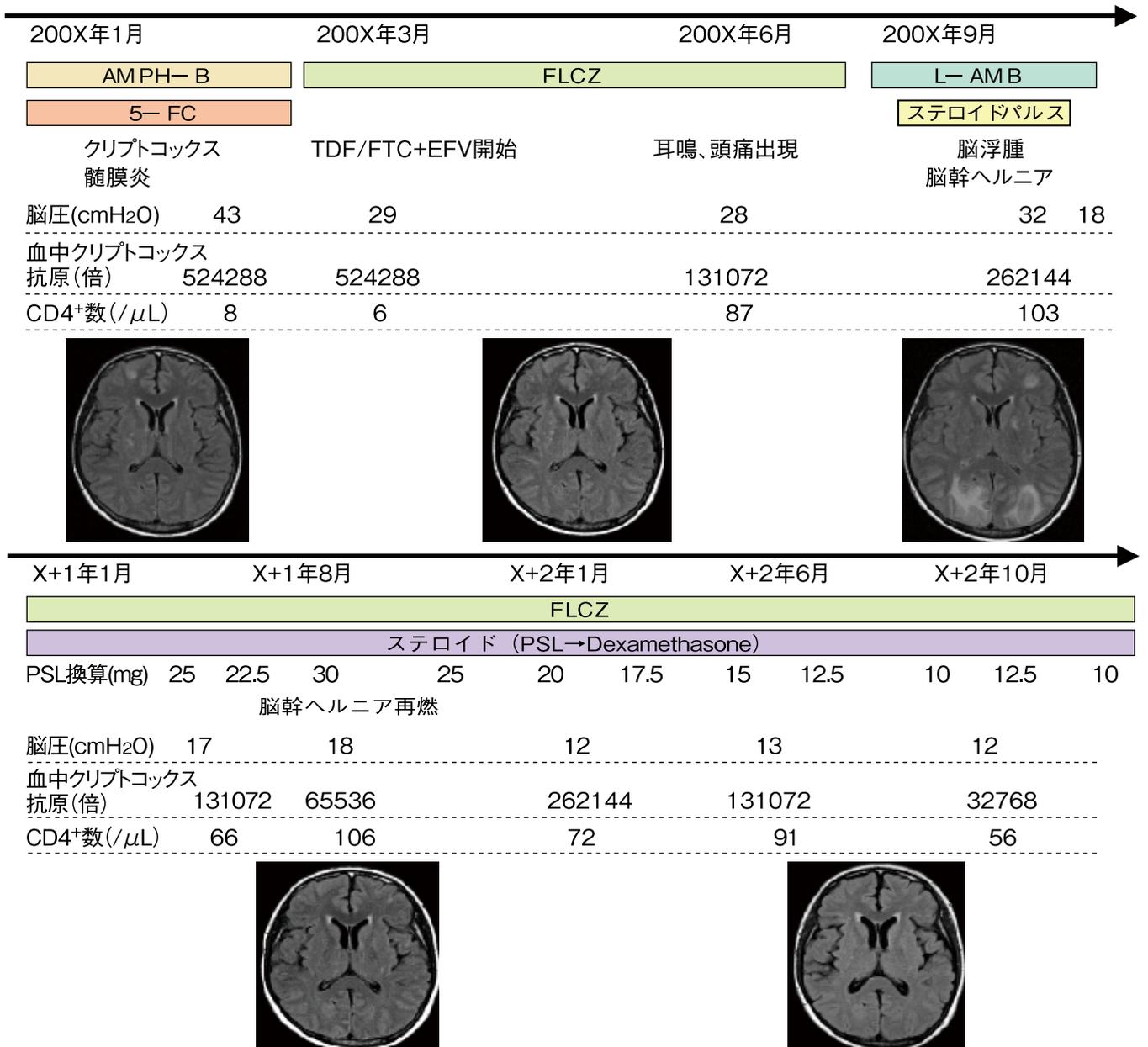
IRIS発症時

## ■ コメント

- IRIS としての PCP は予防中でも発症する
- β-D グルカン値が補助診断に役立つ可能性がある

## ■ 症例概要

- 複視、けいれんを主訴に来院 (CD4<sup>+</sup>数 8/μL、HIV-RNA量 1.8×10<sup>4</sup> コピー/mL)
- 髄液検査で脳圧が亢進し (43cmH<sub>2</sub>O)、クリプトコックスを検出したので、治療開始
- クリプトコックス髄膜炎治療後約 2 ヶ月で、ART(TDF/FTC+EFV) を開始
- ART 開始 3 ヶ月後に耳鳴、頭痛が増悪、頭部 MRI で新規病変の出現
- ART 開始 6 ヶ月後に脳浮腫、脳幹ヘルニアを発症し、ステロイドパルスを施行
- 症状出現時の CD4<sup>+</sup>数 103/μL、HIV-RNA量 50copies/mL 未満
- 症状は軽減し、ステロイドを漸減しているが、再燃を繰り返している



## ■ コメント

- クリプトコックス髄膜炎では約半数で IRIS を発症し、初発時の脳圧やクリプトコックス抗原価が高値の症例では IRIS 発症のリスクが高いとされる
- IRIS 発症時にはステロイドを使用することが多く、治療も長期化する傾向があるため、他の日和見感染症の早期発見・早期治療に十分注意する

## ■ 症例概要

- カポジ肉腫で AIDS と診断され、転院
- CD4<sup>+</sup>数 21/μL、HIV-RNA 量  $1.7 \times 10^5$  コピー/mL、CMV 抗原陽性 (2/31000)
- 眼底検査にて網膜炎所見を認め、バルガンシクロビルで治療
- リポゾーマルドキソルビシンの投与、ART (d4T+3TC+LPV/r) を開始
- ART 開始前の CD4<sup>+</sup>数 10/μL、HIV-RNA 量  $1.7 \times 10^4$  コピー/mL
- ART 開始前の眼底所見は安定していたが、ART 開始 2 週後の眼底所見は悪化 (CMV 抗原は陰性)
- 眼底所見悪化時の CD4<sup>+</sup>数 34/μL、HIV-RNA 量  $1.4 \times 10^3$  コピー/mL
- バルガンシクロビルを維持量から治療量に変更し、眼底所見は改善



CD4 <sup>+</sup>	21	10	34
HIV-RNA	$1.7 \times 10^5$	$1.7 \times 10^4$	$1.4 \times 10^3$
CMV抗原	+(2/31000)	—	—



CMV網膜炎発症時



CMV網膜炎改善時



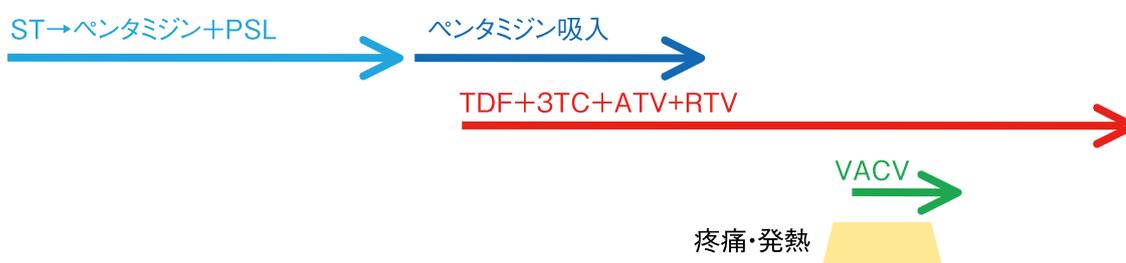
IRIS発症時

## ■ コメント

- CMV 網膜炎の初期は自覚症状が乏しく、定期的な眼底検査で早期発見する必要がある
- CMV 感染症の IRIS は予防中であっても発症するので注意を要する
- CMV 網膜炎の悪化時でも CMV 抗原は陰性のことがある

## ■ 症例概要

- ニューモシスチス肺炎で AIDS を発症
- ST 合剤、プレドニゾロンで治療を始め、発熱のためペンタミジン点滴に変更
- PCP 治療終了約 3 週後から ART (TDF+3TC+ATV+RTV) を開始
- ART 開始前の CD4<sup>+</sup>数 53/ $\mu$ L、HIV-RNA 量  $2.1 \times 10^5$  コピー /mL
- ART 開始約 6 カ月後に左頸部から肩の疼痛・発疹と 38℃前後の発熱が出現
- 症状出現時の CD4<sup>+</sup>数 346/ $\mu$ L、HIV-RNA 量 50 コピー /mL 未満
- 帯状疱疹と考え、バラシクロビル (3000mg/日) を投与し、1 週間で軽快
- VZV IgG 抗体 (EIA) は、30.2 から 128.0 以上に上昇



CD4 <sup>+</sup>	55	53	346
HIV-RNA	$3.6 \times 10^5$	$2.1 \times 10^5$	<50
$\beta$ -Dグルカン	86.2	<6.0	
PaO <sub>2</sub>	55.2	94.3	VZV IgG抗体 30.2 $\geq 128.0$



PCP発症時



IRIS発症時

## ■ コメント

- IRISとしての帯状疱疹ではしばしば高熱を伴うことがある
- 治療経過は良好であることが多い

## ■ 症例概要

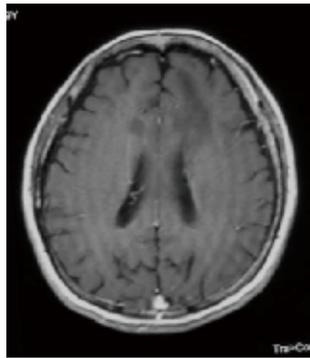
- 意識障害のため近医に入院。症状は失語と右半身不全麻痺があり、頭部 MRI 検査では左前頭葉白質を中心に T2 強調像で高信号を認めた
- 髄液検査で JC virus が検出されたので、PML と診断され、HIV 感染症も判明したので、転院
- CD4+数 27/ $\mu$ L, HIV-RNA 量  $3.3 \times 10^5$  コピー /mL
- ART (d4T+3TC+NFV) を開始したところ、3 週間後に意識レベルの低下、右半身完全麻痺と新たに左半身不全麻痺が出現
- 症状増悪時の CD4+数 106/ $\mu$ L、HIV - RNA 量  $1.3 \times 10^4$  コピー /mL
- 頭部 MRI 検査では PML 病変の増悪と病変周囲の造影効果を認めた
- Dexamethasone 20mg/ 日の併用により症状は IRIS 前の状態まで回復
- ART を継続しながら副腎皮質ステロイドは漸減し、3 ヶ月後に副腎皮質ステロイドは中止



CD4+	27	106
HIV-RNA	$3.3 \times 10^5$	$1.3 \times 10^4$



T2



T1 Gd 造影



T2



T1 Gd 造影

PML発症時

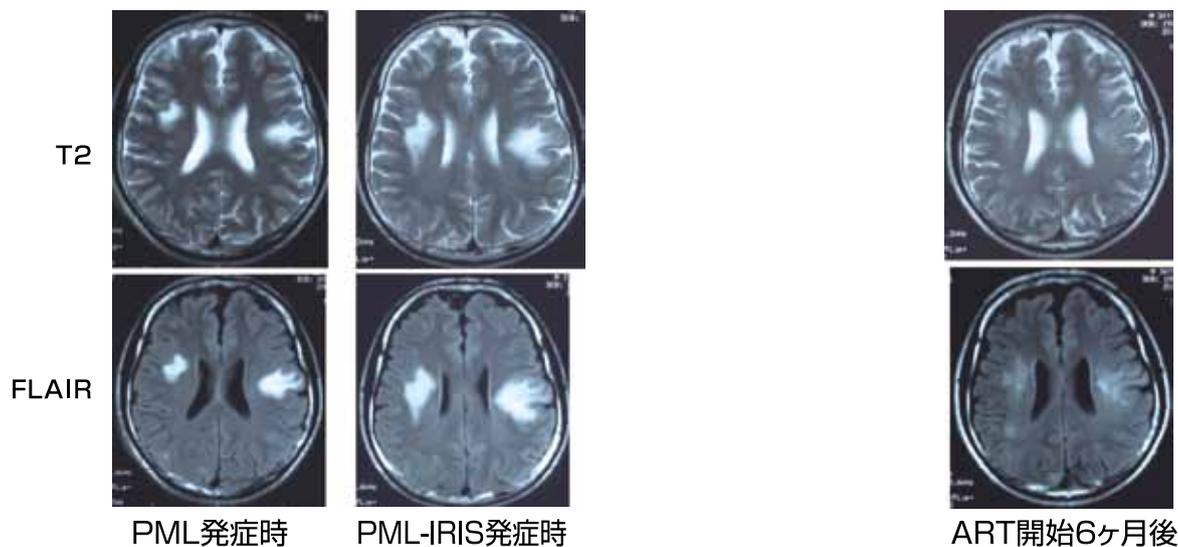
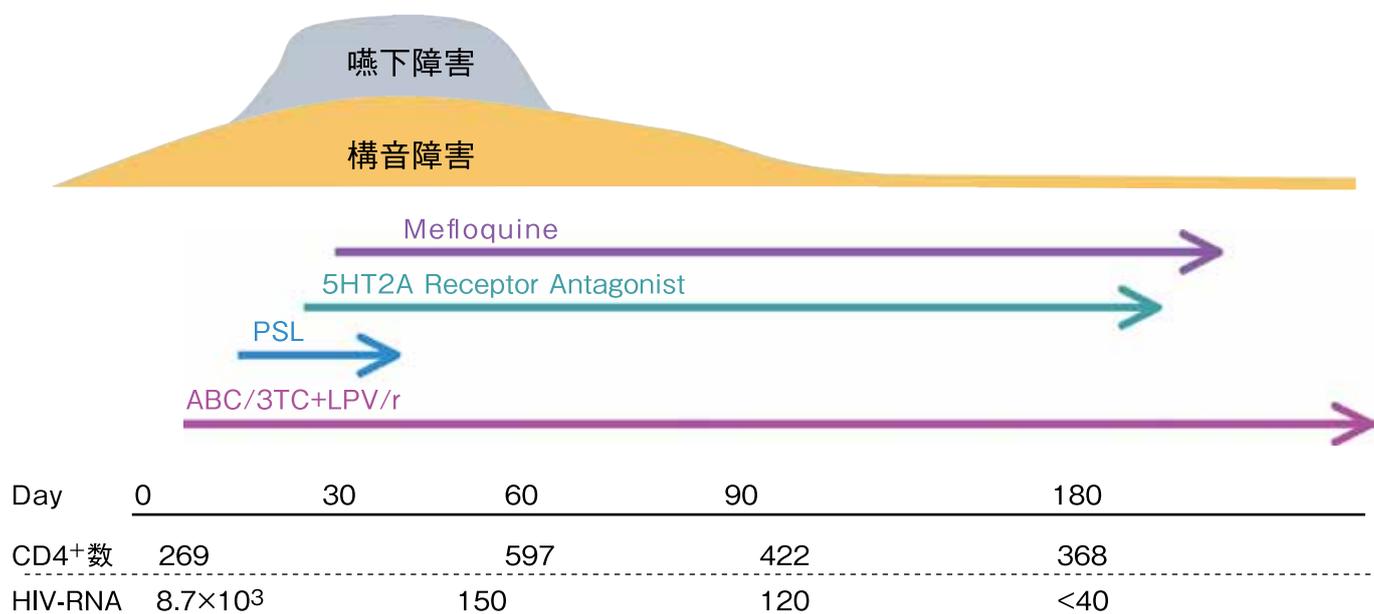
IRIS発症時

## ■ コメント

- PML の IRIS の診断には画像所見のほか髄液検査が有用である
- PML の IRIS に副腎皮質ステロイドが有効なことがあると報告されている

## 症例概要

- ART 未施行の HIV 感染者。CD4 数は 400/ml 前後で推移していた
- 呂律障害が出現し頭部 MRI で両側前頭葉を中心に多発異常信号域を認め、PML と診断。診断時の CD4<sup>+</sup> 数は 269/μL、HIV-RNA は 8700 コピー /mL
- PML の診断直後から ART(ABC/3TC+LPV/r) を開始したが、構音障害は増悪し、ART 開始約 2 週間後には嚥下困難も出現
- 増悪時の頭部 MRI で病変部位に造影効果を認めたため、免疫再構築症候群と診断し、PSL30mg/日 から開始
- 症状の改善は見られず、PSL は漸減→中止し、メフロキンと ART を併用
- 症状は徐々に改善し、ART 開始約 90 日後に退院



## コメント

- ART とメフロキンの併用は、PML および PML-IRIS の改善に有効である場合がある

## ■ 症例概要

- 1月に細菌性肺炎のため入院。その際、皮膚に褐色の隆起疹を認め、カポジ肉腫 (KS) が疑われ、それを契機に HIV 感染が判明
- 皮膚病変の生検病理で、KS と診断。KS 病変は、皮膚に数カ所認められるのみで、消化管内視鏡検査や胸腹部 CT 検査では深部内臓病変を認めなかったが、2月時点で咽頭後壁に盛り上がりのない、色調が褐色で径 1cm 程度の斑状領域を認めていた
- 4月8日より d4T+3TC+EFV による ART を開始 (開始時 CD4+数 75/μL)
- 4月24日夜間、突然の呼吸困難を自覚し、パニック状態で当院救急外来を受診。診察にて咽頭後壁に KS と思われる腫瘍性病変を認めた (写真)。咽頭違和感出現に伴う不安感から、過換気発作を誘発したものと考えられた。2月時点で認められた皮膚病変もすべて増大が見られ、免疫再構築症候群 (IRIS) による KS 病変の悪化と診断
- liposomal doxorubicin を 1 回点滴投与し、咽頭 KS 病変は縮小。以後は経過観察のみで病変の消失が得られた

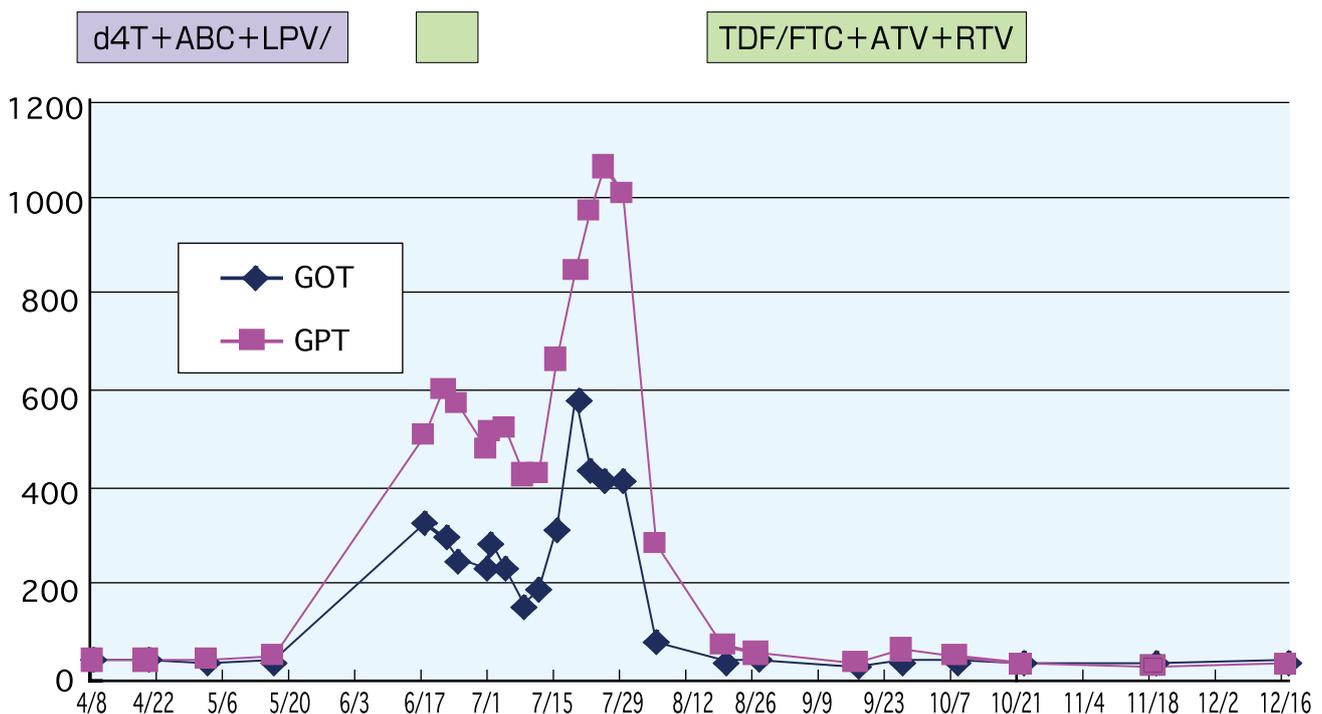


## ■ コメント

- ACCのKS自験例90例では、26%でART後にIRISを認めた
- 特に口腔内病変は腫瘍増大による気道閉塞のリスクがあるため、ART開始前に病変の有無についての注意深い評価が必要である

## ■ 症例概要

- X年8月に HIV 感染が判明し、外来で経過観察中であった。初診時より HBeAg 陽性の慢性 B 型肝炎の状態であった
- しばらく CD4+数は 300/ $\mu$ L で安定していたが、肺結核発症に伴い急激な CD4+数の低下が見られたため、X+3年4月より d4T+ABC+LPV/r による ART を開始した (開始時 CD4+数 15/ $\mu$ L) ART は抗 HBV 作用のない薬剤を選択
- ART 開始後、2ヵ月目で肝酵素の急激な上昇を認め、IRIS による慢性 B 型肝炎の増悪と考えられた
- 肝酵素の低下をみて、抗 HBV 作用を持つ TDF/FTC+ATV+RTV による ART を再導入したが、再び著明な肝炎の増悪を認めたため、再度中断。3回目の導入で IRIS を起こすことなく ART の導入に成功
- ART 導入後、HBeAg の抗原価は徐々に減少し、ART 導入後7ヵ月目に HBeAb  $\rightarrow$  seroconversion を認めた (X+4年4月)

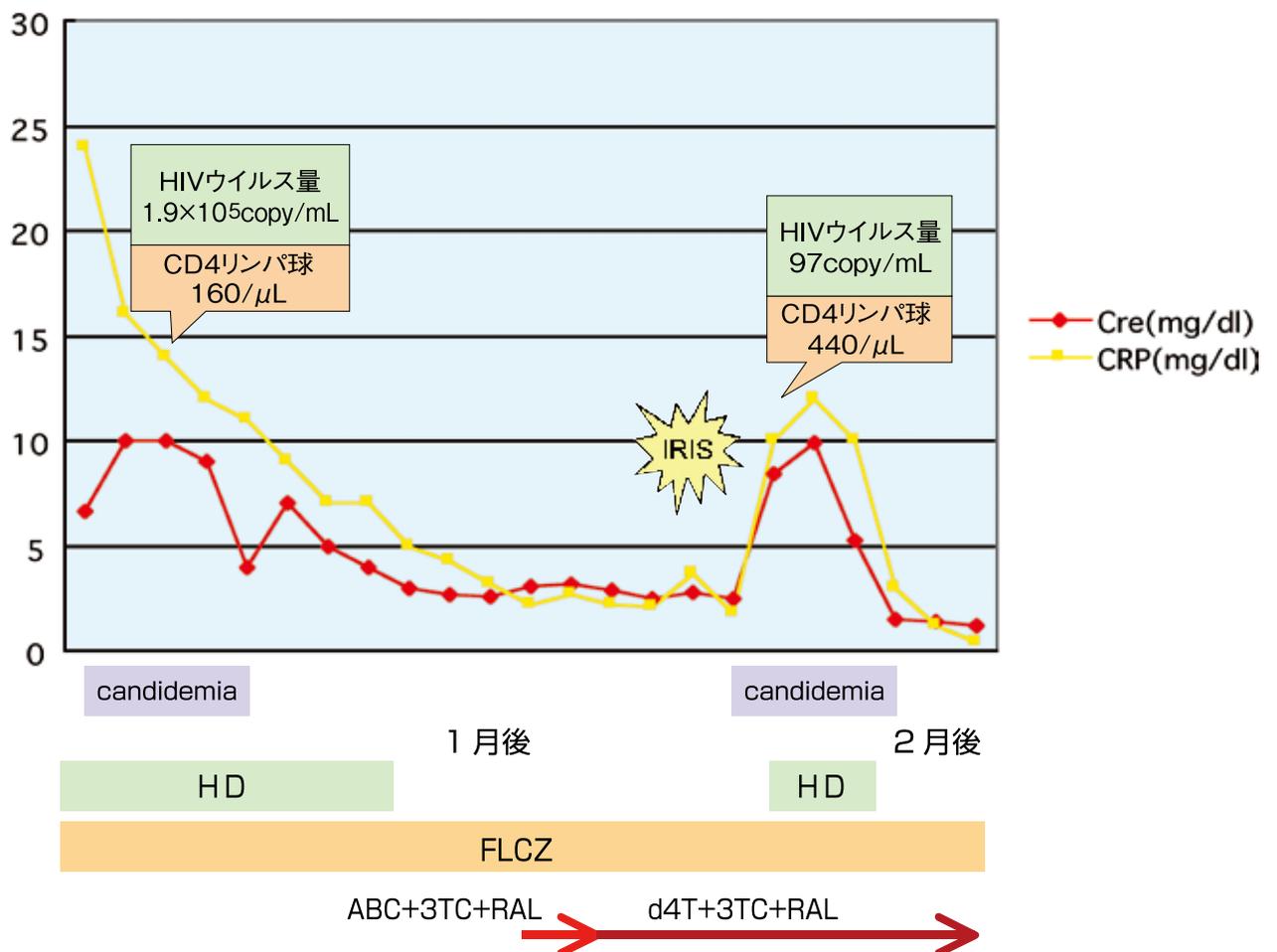


## ■ コメント

- 慢性 B 型肝炎は高率に IRIS を起こし、しばしば重篤な肝炎を起こすため、ART 継続が困難になることがある。IRIS に対する適切な対応についてはまだコンセンサスが得られていない
- 特に抗 HBV 作用を持つレジメンを含んだ ART を中断せざるを得ない場合には、HBV のリバウンドによる肝炎悪化のリスクもあることを忘れてはならない

## 症例概要

- HIV 感染不明で救急受診時、糖尿病はコントロール不良で HbA1c 10.7%
- カンジダ血症、カンジダ眼内炎、脳膿瘍、腎不全があり、HIV 感染が判明し AIDS 発症と診断
- FLCZ 治療 1 ヶ月後、ART を ABC+3TC+RAL で開始
- ART 開始前の CD4+数 160/ $\mu$ L、HIV - RNA 量 190000 コピー /mL
- ART 開始 8 日目より ABC の副作用あり d4T に変更
- ART 開始 21 日目に発熱、腎機能悪化、血液培養より一旦消失していたカンジダを再度検出し、透析再導入
- 症状出現時の CD4+数 440/ $\mu$ L、HIV - RNA 量 97 コピー /mL
- FLCZ は継続し、プレドニン (20mg/日) を投与
- 速やかに症状は消失し、透析から再離脱



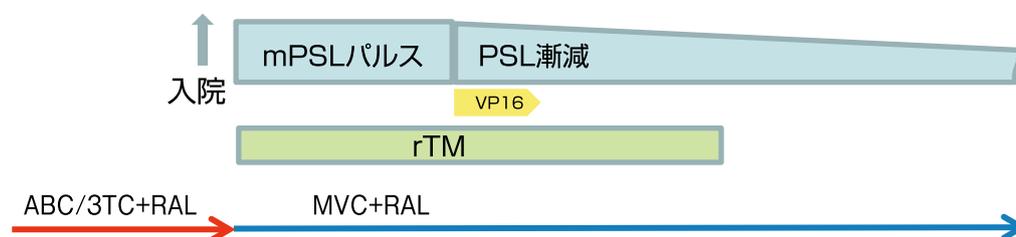
## コメント

- まれではあるが重症カンジダ感染もIRISの原因となる
- 他のIRIS同様、適切な診断と治療により症状の改善が期待できる

## 症例概要

- 無症候キャリア (CD4+数が 372/ml、HIV-RNA 量  $2.3 \times 10^4$  コピ /ml.) の状態で ART を開始した (ABC/3TC+RAL)
- ART開始 10 日後より発熱と両側頸部リンパ節の軽度腫大を認め、入院となった
- 入院日夕方に体幹部に皮疹が出し、ABC/3TC を MVC に変更した
- 入院翌日より急激な血圧低下、尿量低下、汎血球減少、フィブリノーゲン減少、フェリチンの激増、D-dimer の上昇、クレアチニンの上昇が認められた
- 骨髄穿刺にて貪食細胞の過剰活性を認め、血球貪食症候群に DIC 合併と診断し、パルス療法 (mPSL1g) を行い、その後 etoposide (150mg) 単回投与を行った
- その後、緩徐に臨床所見、検査データとも改善を認め、入院 30 病日 (ART 開始 43 日目) に退院となった
- 血中の EB ウイルスは低値陽性 ( $9.7 \times 10$  copy/ $10^6$  cell : ART15 日目) であり、HHV6、HHV8、CMV は陰性であった

ART開始後	6	13	14	15	16	17	18	19	22	26	30	42
LDH	155	302		920	1136	1292	1461	1564	813	341	258	241
CRP	0	4.5		11.4	17.8	17.1	21.2	16.7	3.9	1.3	0.4	0.0
血小板	18.1	12.9		5	7.2	7.3	6.2	5.6	5.2	2.5	8.2	42
Fib.		284		189	262	174	156	85	60	247	239	
FDP				782			346	353	25.5	5.6		
D-dimer				485	339.2		192.7	202.3	13.3	2.69	1.7	
Creat.		1.1		2.61	3.22	3.52	3.59	2.72	1.43	1.05	1.17	1.05
Ferritin				11638						359		203

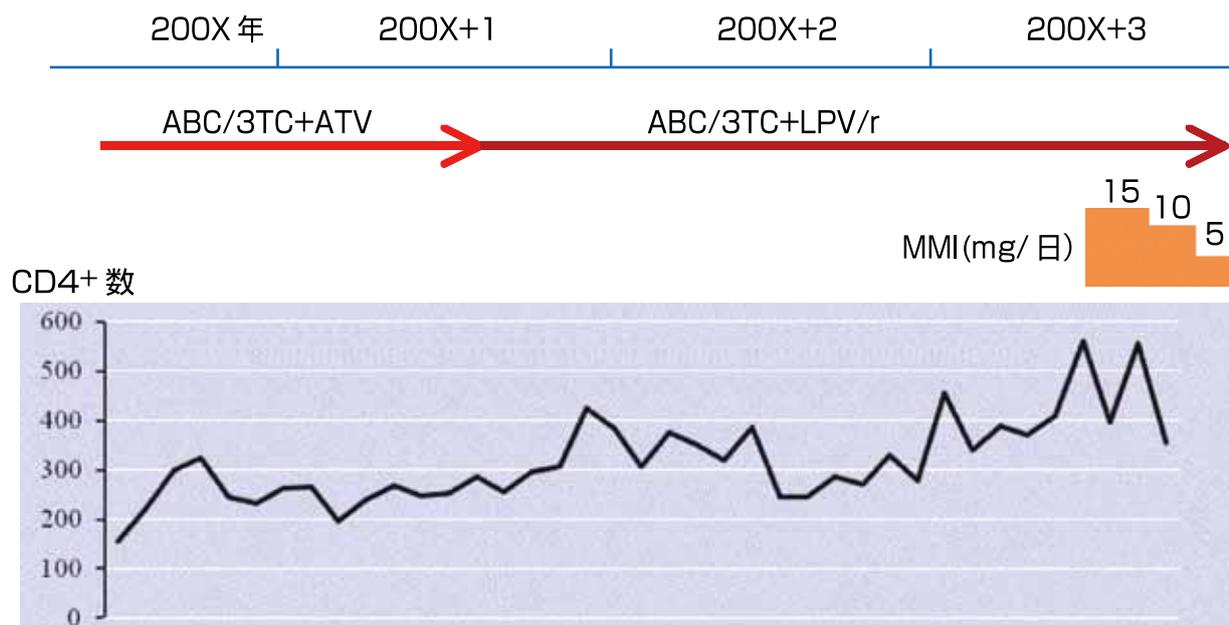


## コメント

- ART 開始後に高熱と汎血球減少を認めた場合、感染症だけでなく、HPS も考えるべきである
- HPS は致命的経過をとることがあるが、早期の診断、治療が予後を改善しうると考えられる

## ■ 症例概要

- 配偶者の HIV 感染が判明したため、パートナー検診を行い、HIV 感染が判明
- 無治療で徐々に CD4+数が低下したため、ART (ABC/3TC+ATV) を開始
- ART 開始前の CD4+数 208/ $\mu$ L、HIV - RNA 量  $7.1 \times 10^4$  コピー /mL、甲状腺機能は正常
- 9ヵ月後に黄疸のため、ART を ABC/3TC+LPV/r に変更
- 治療経過は良好であったが、ART 開始 33 ヶ月目に動悸・体重減少が出現
- 甲状腺の軽度腫脹を認め、TSH  $0.03 \mu$ U/mL 未満 $\downarrow$ 、FT3  $3.39 \text{pg/mL}$  $\uparrow$ 、FT4  $13.5 \text{ng/mL}$  $\uparrow$ 、抗 TSH 受容体抗体  $33.6 \text{IU/L}$  (+)
- CD4+数  $562/\mu$ L、HIV - RNA 量 検出限界未満
- IRIS として発症した Graves 病と診断し、チアマゾール (MMI)  $15 \text{mg/日}$  の投与開始
- 自覚症状は改善、甲状腺機能も正常化、抗 TSH 受容体抗体も低下しており、MMI を減量中



HIV-RNA	$7.4 \times 10^4$	<40	検出せず	→
TSH	4.33			<0.03    0.30
FT3	3.49			13.5    2.00
FT4	1.06			3.39    0.56
TRAb	<1.0			33.6    16.1

## ■ コメント

- IRISとしてのGraves病はART開始後1年以上経過して発症することが多いので、注意が必要である
- まずはARTを継続し、抗甲状腺治療(MMI)を行なう

## ■ 症例概要

- 200X年にHIV感染が判明したため、当科を紹介・受診
- 初診時は、血小板数  $27.3 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 、CD4+数  $462 / \mu\text{L}$ 、ウイルス量  $2.7 \times 10^4$  コピー / mL
- 無治療で経過観察し、徐々にCD4+数が低下するとともに、血小板数も減少し、200X+2年は  $18.7 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 、200X+3年は  $11.7 \times 10^4 / \mu\text{L}$  であった
- 200X+4年にCD4+数が低下したため、ART (TDF/FTC+RAL) を開始
- ART開始前の血小板数  $10.1 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 、CD4+数  $145 / \mu\text{L}$ 、HIV-RNA量  $2.0 \times 10^5$  コピー / mL
- ART開始1ヵ月後のCD4+数  $283 / \mu\text{L}$ 、HIV-RNA量  $2.5 \times 10^2$  コピー / mL、血小板数  $4.9 \times 10^4 / \mu\text{L}$  となったが、明らかな出血傾向はなかった
- PA-IgGは  $127 \text{ ng} / 10^7 \text{ cell}$ 、ピロリ菌抗体は  $19.0 \text{ U} / \text{mL}$  とともに陽性であった
- ARTは継続し、ピロリ菌除菌を行う前に、血小板数は徐々に回復し、3ヵ月後には  $12.0 \times 10^4 / \mu\text{L}$  となった



	ITP-IRIS			带状疱疹			
血小板数 ( $\times 10^4 / \mu\text{L}$ )	10.1	4.9	9.5	12.0	15.9	16.0	24.0
CD4+数 ( $/ \mu\text{L}$ )	145	283	330	349	358	294	371
ウイルス量 (コピー / mL)	200000	250	80	81	<20	<20	<20
PA-IgG (ng/ $10^7$ cell)			127	50			
抗核抗体			—				
ピロリ菌抗体 (U/mL)				19.0			
VZV IgG				11.6	90.5		

GIF  
 萎縮性胃炎  
 ピロリ菌 (+)

## ■ コメント

- ART開始後の血小板減少はIRISの可能性も考慮する
- 海外ではプレドニゾンやTPO受容体作動薬の投与が必要であったITP-IRISの症例報告があるので、注意が必要である

## 参考文献

---

1. 古西 満, 源河いくみ, 中村哲也, 他: 免疫再構築症候群の発症状況調査. 厚生労働科学研究エイズ対策事業「HAART時代の日和見合併症に関する研究」平成15年度報告書. 82-87, 2004.
2. 中村哲也, 岡 慎一, 永田洋一, 他: CMV感染症における免疫再構築症候群の臨床的検討. 厚生労働科学研究エイズ対策事業「HAART時代の日和見合併症に関する研究」平成16年度報告書. 40-42, 2005.
3. 古西 満, 源河いくみ, 中村哲也, 他: 免疫再構築症候群の臨床像に関する調査. 厚生労働科学研究エイズ対策事業「HAART時代の日和見合併症に関する研究」平成16年度報告書. 84-92, 2005.
4. 小河原光正, 坂谷光則, 木村 剛: 日和見疾患合併 HIV感染症の多剤併用療法に関する研究. 厚生労働科学研究エイズ対策事業「多剤併用療法服薬の精神的、身体的負担軽減のための研究」平成17年度研究報告書. 69-77, 2006.
5. 照屋勝治, 田沼順子, 立川夏夫: HIV感染者における免疫再構築症候群(サイトメガロウイルス網膜炎)発症予防に関する研究. 厚生労働科学研究エイズ対策事業「重篤な日和見感染症の早期発見と最適治療に関する研究」平成19年度報告書. 34-38, 2008.
6. 古西 満, 照屋勝治, 永井英明, 他: 免疫再構築症候群の発症に関する臨床的因子. 厚生労働科学研究エイズ対策事業「重篤な日和見感染症の早期発見と最適治療に関する研究」平成19年度報告書. 51-58, 2008-38, 2008.
7. 照屋勝治, 田沼順子, 青木孝弘, 他: エイズ関連日和見疾患の最適治療に関する研究. 厚生労働科学研究エイズ対策事業「日和見感染症の診断 / 治療およびそれを端緒とする HIV感染者の早期発見に関する研究」平成22年度報告書. 38-41, 2011.
8. 宇野健司, 善本英一郎, 古西 満: 免疫再構築症候群に関する情報収集と提供. 厚生労働科学研究エイズ対策事業「日和見感染症の診断 / 治療およびそれを端緒とする HIV感染者の早期発見に関する研究」平成22年度報告書. 54-63, 2011.

9. 照屋勝治, 青木孝弘, 渡辺恒二, 他: エイズ関連日和見疾患の最適治療に関する研究. 厚生労働科学研究補助金エイズ対策事業「ART 早期化と長期化に伴う日和見感染症への対処に関する研究」平成 24 年度報告書. 40-43, 2013.
10. 安岡 彰, 塚本美鈴, 栗原慎太郎, 他: HIV 感染症に伴う日和見合併症の全国実態調査 2012 年—全国 HIV 診療拠点病院アンケート調査—. 厚生労働科学研究補助金エイズ対策事業「ART 早期化と長期化に伴う日和見感染症への対処に関する研究」平成 25 年度報告書. 14-33, 2014.
11. 古西 満, 宇野健司: 免疫再構築症候群 (IRIS) に関する臨床的検討と冊子作成. 厚生労働科学研究補助金エイズ対策事業「ART 早期化と長期化に伴う日和見感染症への対処に関する研究」平成 26 年度報告書. 印刷中, 2015.
12. Jacobson M, Zegans M, Pavan P, et al: Cytomegalovirus retinitis after initiation of highly active antiretroviral therapy. *Lancet* 349 1443-1445, 1997.
13. Race EM, Adelson-Mitty J, Kriegel GR, et al: Focal mycobacterial lymphadenitis following initiation of protease inhibitor therapy in patients with advanced HIV-1 disease. *Lancet* 351: 252-255, 1998.
14. French MA: Antiretroviral therapy immune restoration disease in HIV-infected patients on HAART. *AIDS Reader* 9: 548-562, 1999.
15. French MA, Lenzo N, John M, et al: Immune restoration disease after the treatment of immunodeficient HIV-infected patients with highly active antiretroviral therapy. *HIV Medicine* 1: 107-115, 2000.
16. Shelburne III SA, Hamill RJ, Rodriguez-Barradas, et al: Immune reconstitution inflammatory syndrome Emergence of a unique syndrome during highly active antiretroviral therapy. *Medicine* 81: 213-227, 2002.

17. Shelburne III SA, Hamill RJ: The immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS Rev* 5: 67–79, 2003.
18. Stoll M, Schmidt RE: Immune restoration inflammatory syndromes: The dark side of successful antiretroviral treatment. *Curr Infect Dis Rep* 5: 266–276, 2003.
19. Hirsch HH, Kaufmann G, Sendi P, et al: Immune reconstitution in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 38: 1159–1166, 2004.
20. Shelburne SA, Visnegarwala F, Darcourt J, et al: Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome during highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 19: 399–406, 2005.
21. Shelburne III SA, Darcourt J, White Jr AC, et al: The role of immune reconstitution inflammatory syndrome in AIDS-related *Cryptococcus neoformans* disease in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 40: 1049–1052, 2005.
22. Michailidis C, Pozniak AL, Mandalia S, et al: Clinical characteristics of IRIS syndrome in patients with HIV and tuberculosis. *Antivir Ther* 10: 417–422, 2005.
23. Goebel FD: Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS)—Another new disease entity following treatment initiation of HIV infection. *Infection* 33: 44–45, 2005.
24. Ratnam I, Chiu C, Kandala NB, et al: Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome in an ethnically diverse HIV type 1-infected cohort. *Clin Infect Dis* 42: 418–427, 2006.

25. Robertson J, Meier M, Wall J, et al: Immune reconstitution syndrome in HIV: Validating a case definition and identifying clinical predictors in persons initiating antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 42: 1639-1646, 2006.
26. Manabe YC, Campbell JD, Sydnor E, et al: Immune reconstitution inflammatory syndrome Risk factors and treatment implications. *J Acquir Immune Defic Syndr* 46: 456-462, 2007.
27. Murdoch DM, Venter WDF, Rie AV, et al: Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS): review of common infectious manifestations and treatment options. *AIDS Res Ther* 4: May 8; 4:9, 2007.
28. Murdoch DM, Venter WDF, Feldman C, et al: Incidence and risk factors for the immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV patients in South Africa: a prospective study. *AIDS* 22: 601-610, 2008.
29. Dhasmana DJ, Dheda K, Ravn P, et al: Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy. *Drugs* 68: 191-208, 2008.
30. Müller M, Wandel S, Colebunders R, et al: Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 10: 251-261, 2010.
31. Haddow LJ, Easterbrook PJ, Mosam A, et al: Defining immune reconstitution inflammatory syndrome: Evaluation of expert opinion versus 2 case definitions in a South African cohort. *Clin Infect Dis* 49: 1424-1432, 2009.

32. Riddell J IV, Kaul DR, Karakousis PC, et al: Mycobacterium avium complex immune reconstitution inflammatory syndrome: Long term outcomes. *J Transl Med*, Oct 15: 5: 50, 2007.
33. Lawn SD, Myer L, Bekker L, et al: Tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory disease: Incidence, risk factors and impact in an antiretroviral treatment service in South Africa. *AIDS* 21: 335-341, 2007.
34. Martin-Blondel G, Cuzin L, Delobel P, et al: Is maraviroc beneficial in paradoxical progressive multifocal leukoencephalopathy-immune reconstitution inflammatory syndrome management? *AIDS* 23: 2545-2546, 2009.
35. Zolopa AR, Andersen J, Komarow L, et al: Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: A multicenter randomized strategy trial. *PLoS ONE* 4, e5575, 2009.
36. Grant PM, Komarow L, Andersen J: Risk factor analyses for immune reconstitution inflammatory syndrome in a randomized study of early vs. deferred ART during an opportunistic infection. *PLoS ONE* 5, e11416, 2010.
37. Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, et al: Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy. *N Engl J Med* 362: 697-706, 2010.
38. Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, et al: Integration of antiretroviral therapy with tuberculosis treatment. *N Engl J Med* 365: 492-501, 2011.

39. Piggott DA, Karakousis PC: Timing of antiretroviral therapy for HIV in the setting of TB treatment. *Clin Dev Immunol* 2011, 103917, 2011.
40. Makadzanger AT, Ndlovu CE, Takarinda K, et al: Early vs delayed initiation of antiretroviral therapy for concurrent HIV infection and cryptococcal meningitis in Sub-Saharan Africa. *Clin Infect Dis* 50: 1532-1538, 2010.
41. Lawn SD, Meintjes G: Pathogenesis and prevention of immune reconstitution disease during of antiretroviral therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther* 9: 415-430, 2011.
42. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-infected Adults and Adolescents (米国DHHS, updated May1, 2014. <http://www.aidsinfo.nih.gov/>).
43. Sexton DJ, Pien B: Immune reconstitution inflammatory syndrome. UpToDate® Topic 3762 Version 13.0 Dec 02, 2014.
44. Blanc F-X, Sok T, Laureillard D, et al: Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *N Engl J Med*.365: 1471-1481, 2011.
45. Havlir DV, Kendall MA, Ive P, et al: Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis. *N Engl J Med*.365: 1482-1491, 2011.
46. Laureillard D, Marcy O, Madec Y, et al.: Paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome after early initiation of antiretroviral therapy in a randomized clinical trial. *AIDS* 27: 2577-2586, 2013.

47. Boulware DR, Meya DB, Muzoora C, et al: Timing of antiretroviral therapy after diagnosis of cryptococcal meningitis. *N Engl J Med.* 370: 2487-2498, 2014.
  
48. Lodi S, Amo J, Moreno S, et al: Opportunistic infections and AIDS malignancies early after initiating combination antiretroviral therapy in high-income countries. *AIDS* 28: 2461-2473, 2014.
  
49. Günthard HF, Aberg JA, Eron JJ, et al: Antiretroviral treatment of adult HIV infection 2014 Recommendations of the International Antiviral Society-UAS Panel. *JAMA.* 312: 410-425, 2014.

代表研究者	市立大村市民病院内科 安岡 彰
分担研究者	奈良県立医科大学健康管理センター 古西 満  国立国際医療研究センターエイズ治療・研究開発センター 照屋勝治  国立病院機構東京病院呼吸器センター 永井英明  国立病院機構九州医療センターAIDS/HIV総合治療センター、免疫感染症内科 山本政弘
研究協力者	奈良県立医科大学感染症センター 宇野健司、善本英一郎  がん・感染症センター都立駒込病院感染症科 今村顕史  東京大学医科学研究所附属病院感染免疫内科 鯉淵智彦  東京医科大学臨床検査医学科 村松 崇  横浜市立市民病院感染症内科 立川夏夫  国立病院機構東埼玉病院呼吸器科 堀場昌英  国立病院機構名古屋医療センターエイズ治療開発センター 横幕能行  京都大学大学院医学研究科血液・腫瘍内科 高折晃史  京都第一赤十字病院呼吸器内科、感染制御部 弓場達也(呼吸器内科)、大野聖子(感染制御部)  国立病院機構大阪医療センター感染症内科 伊熊素子、矢嶋敬史郎、渡邊 大、上平朝子  大阪市立総合医療センター感染症センター 後藤哲志  田附興風会医学研究所北野病院血液内科 吉永則良、有馬靖佳  兵庫医科大学血液内科 日笠 聡  国立病院機構九州医療センター免疫感染症内科 高濱宗一郎  琉球大学大学院医学研究科感染症・呼吸器・消化器内科学 原永修作、健山正男  北海道大学病院血液内科 遠藤知之  滋賀医科大学消化器・血液内科 小泉祐介  帝京大学医学部内科学講座 古賀一郎