

免疫再構築症候群

奈良県立医科大学感染症センター講師 古西 満

HIV 感染者の予後は、1990 年代後半から可能となった強力な抗 HIV 治療、いわゆる HAART の導入によって劇的に改善してきています。これは HAART による HIV 増殖の抑制と、それに引き続く CD4 陽性細胞数の回復に起因しています。しかし、HAART 開始後の免疫不全の改善過程で強い炎症所見を伴った日和見感染症を発症してくることがしばしば経験されるようになり、この現象は **paradoxical reaction**、あるいは免疫再構築症候群と呼ばれています。

免疫再構築症候群の発症機序

免疫再構築症候群の発症機序は、いまだ十分に解明されてはいませんが、現在のところ、次のように考えられています。

HIV 感染症が進行すると、細胞性免疫応答で排除されていた病原体への認識・応答能が低下し、これらの病原体が免疫応答にさらされずに生体内に存在する状態が発生すると考えられます。そこに HAART を開始すると、HIV 増殖が抑制され、機能不全に陥っていた単球、マクロファージ、NK 細胞の機能回復や CD4 陽性細胞数の増加によって、病原体に対する免疫応答能が急速に回復するため、急激な炎症が惹起され、日和見感染症を発症すると推定されています。

免疫再構築症候群の発症頻度

では、免疫再構築症候群の発症頻度はどの程度なのでしょうか。私どもが厚生労働省研究班で集計したところ、調査した 8 医療機関すべてで免疫再構築症候群を経験し、その頻度は 2~15.4%、平均で 8.7% でした。欧米でも免疫再構築症候群の発症率は 10~30% であると報告されており、HAART を行う上で重要な問題となっていることがわかりいただけると思います。

免疫再構築症候群の疾患

また研究班の調査によると、免疫再構築症候群として認識された疾患は、帯状疱疹、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、結核症などでした。しかし、免疫再構築症候群の概念は日和見感染症のみにとどまらず、B 型・C 型肝炎

の増悪、カポジ肉腫などの悪性腫瘍、SLE などの自己免疫疾患、サルコイドーシス、動脈硬化等さまざまな疾患にまで及び、いまだ混沌とした状況にあるとも言えます。今後、免疫再構築症候群の研究が進展していく過程で、これらの疾患については再検討され、的確なものに集約されていくものと考えます。

免疫再構築症候群の臨床病態

次に、免疫再構築症候群として多かった帯状疱疹、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、結核症の5疾患について、その臨床病態を解析しましたので、お話しいたします。

まず、HAART 開始から免疫再構築症候群発症までの期間は、中央値で帯状疱疹が 119 日、非結核性抗酸菌症が 17.5 日、サイトメガロウイルス感染症が 47 日、ニューモシスチス肺炎が 10 日、結核症が 21 日であり、疾患ごとに発症時期に差が見られています。これは各病原体に対する免疫機構の回復時期が微妙に異なり、このような差を生じているものと推察されます。しかし、いずれの疾患でも、早い場合には HAART 開始後数日で免疫再構築症候群を発症しており、臨床においては、HAART 開始直後から免疫再構築症候群を念頭に置いた対応が必要であることを示しています。

HAART 開始時には、CD4 陽性細胞数が $50/\mu\text{L}$ 未満、HIV-RNA 量が 10 万コピー/mL 以上である症例がいずれの疾患においても多いことがわかりました。同様のことは欧米からも報告されており、こうした条件に当てはまる場合には、HAART 開始後に免疫再構築症候群を発症するリスクが高いと考えられます。

また、免疫再構築症候群を発症したときは、HAART 開始時に比べ、CD4 陽性細胞数は有意に増加し、HIV-RNA 量は $1/100$ ほどに有意な低下を示していることが認められています。しかし、個々の症例を見ると、CD4 陽性細胞数が変化しないうちに免疫再構築症候群を発症していることもあり、その病態の複雑さを示しているものと思われる。

免疫再構築症候群として見られた帯状疱疹の病型は、59 例中 56 例が皮疹の限局した病型でした。しかし、一般の限局型の帯状疱疹では見られない 38 度以上の発熱を 20% の症例で伴っており、この点が免疫再構築症候群に特徴的な現象であったと考えます。

一般にエイズ患者に見られる非結核性抗酸菌症、特に *Mycobacterium avium* Complex(いわゆる MAC 症)は播種型であることが多く、多臓器に感染病巣を形成し、血液や骨髄の抗酸菌検査が陽性となります。一方、免疫再構築症候群としての非結核性抗酸菌症の病型は、播種型、リンパ節炎型と肺感染症型がほぼ同頻度で認められました。このように免疫再構築症候群では、肺非結核性抗酸菌症を発症することがしばしばあることに注意する必要があります。私どもが経験した症例では、ニューモシスチス肺炎で AIDS を発症し、その治療後に右上肺野に 1 cm ほどの小結節影が残存していましたが、原因が特定できぬまま HAART を開始しました。HAART 開始時の CD4 陽性細胞数は $10/\mu\text{L}$ 、HIV-RNA 量は 3 万コピー/mL でした。HAART 開始後、約 1 カ月後に右上肺野の陰影が増大し始めましたが、自覚症状はありませんでした。その後の CD4 陽性細胞数は $70/\mu\text{L}$ 、HIV-RNA

量は 1,000 コピー/mL でした。その後も陰影が増大してきたため、肺生検を行ったところ、組織所見で肉芽腫の形成と抗酸菌を認め、培養検査で MAC を分離しました。このように免疫再構築症候群としての肺非結核性抗酸菌症では、約半数の症例では自覚症状に乏しく、胸部画像検査を実施することが重要であることが研究班の調査結果からもわかりました。

免疫再構築症候群としてのサイトメガロウイルス感染症の病型は大半が眼病変でしたが、網膜炎だけでなく硝子体炎や網膜浮腫なども認めました。眼病変以外にも腸炎、肝炎、肺炎の病型がありました。免疫再構築症候群でも血液中のサイトメガロウイルスアンチゲネミアが診断に有用であることが多い一方で、網膜炎などで陰性のこともあり、総合的な診断が必要となります。

ニューモシスチス肺炎の病型は免疫再構築症候群でも全例が肺炎でした。急性発症で 38 度以上の発熱と呼吸器症状を伴うことが多く、見過ごされることはありませんが、胸部画像所見は典型的なスリガラス影よりも浸潤影の要素が強い傾向があります。気管支肺胞洗浄を実施しても病原体を証明できないこともあり、免疫再構築症候群の診断の困難さを示している事例と考えます。

結核症の病型は、肺感染症型、リンパ節炎型、胸膜炎型、播種型がほぼ同頻度で見られました。診断ではツベルクリン反応を実施した症例で強陽性反応を認め、皮膚局所においても免疫の再構築が起こっていることが示され、興味深い事実であると思います。

免疫再構築症候群への対処法

最後に免疫再構築症候群への対処法についてお話ししますが、この点についても確立されたものはでき上がっていません。疾患が感染症である場合には、抗微生物薬の開始、追加、変更が必要です。Hirsch らは、微生物の増殖がなければ、抗微生物薬は不要であると述べていますが、臨床的に微生物の増殖がないことを証明することは難しく、抗微生物薬の使用は現実的であると考えます。また、過剰な炎症を抑制するために、NSAIDs やステロイド薬の投与が行われます。ステロイド薬は他の方法が無効な場合などに考慮しますが、その投与量や投与期間についても課題が残っています。

そして、HAART の継続で免疫再構築症候群が生命を脅かす場合やステロイド薬が無効な場合には HAART の中止が必要となります。免疫再構築症候群の中では、非結核性抗酸菌症が最も難渋することが多く、1/3 の症例でステロイド薬の併用や HAART の中止が必要であり、病状が安定するまでにしばしば 3 カ月以上を要していました。

まとめ

これまでお話ししましたように、免疫再構築症候群は臨床上重要な症候群ですが、その発症機序、病態には解明すべき課題が多く残されています。したがって、今後のさらなる研究成果によつて的確な診断法や対処法が確立するものと期待されます。