

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

(聞き手 池田志孝)

免疫再構築症候群についてご教示ください。

<兵庫県開業医>

池田 藤井先生、免疫再構築症候群、なかなか難しい名前の症候群ですけども、これはどういったことから概念が広がってきたのでしょうか。

藤井 もともと免疫再構築症候群というのは、エイズ患者やCD4陽性Tリンパ球の数が低下したHIV感染者に対して、有効な抗HIV療法を開始した後に、日和見感染症を中心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。

池田 そんなに古い概念ではないのですね。

藤井 そうですね。

池田 以前はあまり特異的なHIVの治療法がありませんでしたね。

藤井 米国で最初にエイズ患者が報告されたのは1981年ですが、抗HIV療法が確立したのが1996～1997年ぐらいですから、今から約20年前から言われ

るようになってきた症候群だといっていると思います。

池田 これは、どういった概念なのでしょう。

藤井 基本的には有効な治療によって機能不全に陥っていた免疫担当細胞、CD4陽性Tリンパ球を中心として、単球、マクロファージやNK細胞など、そういったものの機能が回復することによって患者の免疫能が再構築された結果、体内に潜伏していた病原体などに対して過剰な免疫応答を惹起することが本態だろうと考えられています。

池田 患者さんにとっては不都合な反応であるというらえ方なのですね。

藤井 そうですね。不都合な反応であることは間違いありません。

池田 最近、皮膚科領域でもステロイドの影響がおさまった後とか免疫抑制薬の中止後という概念も広がってい

るようですが、これもやはり同じような考えなのでしょうか。

藤井 広い意味で言うと、似たような病態だろうと思います。最近、リウマチ領域でいわゆる生物学的製剤を中止して免疫の抑制がとれた後にいろいろな病態が増悪するということが言われていますし、そういったことも含めて、広い意味で免疫再構築症候群と呼ばれるようになっていたのだと理解しています。

池田 最近は少し拡大されてきている概念ということですが、原点に立ち戻って、HIV患者さんの治療から派生した免疫再構築症候群の概念についてうかがいたいと思います。欧米ではこれはどのような呼ばれ方をしているのでしょうか。

藤井 immune reconstruction inflammatory syndromeで、IRIS（アイリス）と呼ばれたり、途中のinflammatoryをとってIRSと呼ばれています。国内のHIV診療に関わっている人間はだいたいIRISという呼び名で言うことが一般的かと思います。

池田 先ほどの話にもありましたが、免疫状態が正常化しつつあったところで、炎症が起こらない状態から炎症を起こしうる状態に移っていると考えていいのですね。

藤井 はい。

池田 先生が経験されているHIVの治療中で起こるIRISというのは、どの

ような疾患があるのでしょうか。

藤井 まずIRISを考えるときに、大きく2つに分類します。一つは、unmasking IRISといって、それまで全く見られていなかった病気が新たに出現する病態です。例えば、抗HIV療法を始めた後に結核を発症するとか、带状疱疹が生じるとか、そういったものがunmasking IRISと呼ばれています。

池田 unmaskingという考えは、すでにそこに病原体が入っていたけれども、免疫が反応できないので見えなかったという考えでしょうか。

藤井 そのとおりです。マスクされていたものが抗HIV療法を始めることによってあらわになったというかたちです。

池田 免疫が再構築されて免疫系が攻撃できるから炎症が起こる。そして目に見えるということなのですね。

藤井 はい。

池田 もう一つ、ほかにあるのでしょうか。

藤井 もう一つがparadoxical IRISというものです。この病態のほうが少し理解が難しいのですが、例えば結核でエイズ発症した患者に対して結核の治療を先行して、結核の症状が随分落ち着いてきたところで抗HIV療法を始めると、また結核の症状が悪化してしまうことがあります。また別の例としては、クリプトコックス髄膜炎でエイズを発症した場合、クリプトコックス

髄膜炎の治療をまず先行させて落ち着いてきていても、抗HIV療法を開始すると、また髄膜炎の症状が悪化する、髄液圧が上がる、髄液の細胞数が増えるというようなことが起こる場合もあります。そういったもともと表に現れていて治療をして、少し落ち着いていた疾患自体が、抗HIV療法を始めることによって増悪したり、再発したりといったものに対して、paradoxical IRISという呼び方をします。

池田 その考え方としては、最初の治療によって病原体の生きている数はおそらく減っているけれども、蛋白質だとかDNAが残っているために、免疫系が回復してくるとさらに炎症を起こしてしまうのですね。

藤井 はい。病原体の一部が残っているのか、遺伝子断片だけなのか、そこまではわかりませんが、その残っているものに対して体の炎症作用が攻撃することで起こっていると理解しています。

池田 例えば、髄膜炎の炎症が強くなると、致死적입니다ので、やはりそこは対処が必要になるのですね。

藤井 おっしゃるとおりで、結核であれば、免疫再構築症候群が起こっても、抗HIV療法と結核の治療と並行しながら、場合によってはNSAIDsなどで対症療法を行って乗り切れることが多いのですが、例えば真菌性のクリプトコックス髄膜炎等であれば、その炎

症が強ければ致死的になることがあるので、そのときは一時的に抗HIV療法を中断したり、場合によってはステロイド等で炎症を抑えることが必要になることもあります。

池田 難しい症例ですね。こういう話を聞くと、最初にIRISという概念ができたのも非常に理解しやすいですね。それまでは患者さんは無反応であったので、いろいろと努力していたら今度は過剰反応し始めて、その過剰反応にもブレーキをかけなければいけないという。

藤井 そうですね。現在、抗HIV療法は非常に薬も進化していて、副作用も少なく簡便に服薬できるようになっていますが、免疫再構築症候群はHIV、エイズの治療を行ううえで注意を払うべき問題点として残っている部分かと思えます。

池田 そのほかにもいろいろな免疫再構築症候群が報告されていますが、例えば自己免疫性疾患やアレルギー反応、そういったものも、やはり免疫が回復してきて、従来反応していなかった免疫ターゲットに対して反応し始めるという考えなのでしょうか。

藤井 そのようなことだと思います。我々が実際の臨床の中で経験するのは、結核であるとか、サイトメガロウイルス感染症などの日和見感染症ですが、文献的には先生がおっしゃったようないろいろな自己免疫疾患、例えばサル

コイドーシスのような肉芽腫性疾患とか、いろいろなものが報告されていて、これもそれらの疾患における何らかの病原因子に対する生体の反応なのだろうと思います。

池田 HIVの治療があまりなかった時代から、今はいろいろな方法もあって免疫が回復できる状態になっている。皆さん喜んでいたと思うのですが、免疫が復活してくることによって思わぬものが出てきますね。免疫というHIV治療でアクセルを踏みながら、また違うものが出てくるとそれに対するブレーキも踏まなければいけない。そんなイメージでとらえてよいでしょうか。

藤井 特にparadoxical IRISに関しては先生がおっしゃるとおりだと思います。最初に申し上げたunmasking IRISはいきなり出てくるので、我々も驚くことがあるのですが、そのときは出たものに対して並行して治療をやらなければいけないと思います。

池田 unmaskingはそうなのですが、paradoxicalはおそらくもっとたくさんの種類のリアクションが出てきたり、思わぬ方向に移っている場合

にはまた違う治療法も組み合わせなければいけないのでしょうか。

藤井 ブレーキというか、ステロイドであるとか、そういうものを使って免疫を抑制することが一つ。また、先ほども申し上げたように、抗HIV療法をいったん中断すると、すぐにHIVは体内でまた増えてきますから、それによって免疫状態を落として過剰免疫反応を抑えるような方法が取られることもあります。

池田 HIV治療も新しい局面に移りつつあるということですね。

藤井 そうですね。HIV治療を始めるときにはそういったことが起こる可能性を常に認識してあたらなければいけないと思います。例えば、CD4陽性リンパ球の数がだいたい200/ μ Lを切っているような低い人に新たに抗HIV療法を始めると、思いがけずunmasking IRISとして結核やニューモシスチス肺炎を発症してしまうこともあります。そのときにあわてずに、これはIRIS、免疫再構築症候群だと理解して、きちんと正しい対応を取れるようにしなければいけないと考えています。

池田 ありがとうございます。