

マルホ皮膚科セミナー

2010年4月29日放送

第73回日本皮膚科学会東部支部学術大会 シンポジウム1より

「免疫再構築症候群」

杏林大学 皮膚科 教授
塩原 哲夫

はじめに

日和見感染というと、免疫が落ちているから生ずると考える方が多いことでしょう。しかし、実際には日和見感染は、しばしば免疫が回復してくる過程で起こる事が分かってきたのです。それに関連して、感染症に対する治療法も大きく変わり、ステロイドが積極的に使われる時代になってきたのです。この様な変化の根底には、日和見感染が起こるのは必ずしも免疫が落ちている時ではないという認識が確立したことが大きいように思います。今日お話しする免疫再構築症候群の考え方こそ、感染症に対する考え方を根底から変える契機になったのです。しかし、残念ながらそのようなインパクトの割には、この言葉自体が一般化しているとは言い難いのも事実です。この概念は臨床家が治療を考える際に、極めて有用であり、私自身この概念を頭に入れて治療した御蔭で、どれだけ助かったか分かりません。

疾患概念

それではまず、この概念とはどういうものかについて述べてみます。この概念が提唱されたキッカケは、HIV 感染症に対して HAART 療法が行われたことにあります。この治療法のおかげで、重篤な日和見感染症は少なくなってきましたが、HAART 療法を開始して数週から数ヶ月後に、沈静化していたはずの日和見感染が再び悪くなったり、新たな感染症が引き起こされることも分かってきました。HAART 療法により免疫が回復してきたのに、何故か感染症が悪化するのです。この現象を理解するためには、ウイルス感染に際して我々の体はどのように反応するのかを考えてみる必要があります。例えば麻疹の場合を考えてみましょう。ウイルスに感染後ウイルス血症になっても、通常激しい臨床症状は示しません。何となく全身がだるく微熱がある程度です。高熱が出て全身に皮

疹を生ずるようになって、我々は初めて麻疹になったと認識出来るわけです。麻疹ウイルスに対して強い細胞性免疫が生じた結果として、そのような臨床症状が出現したのです。つまり生体がウイルス特異的な免疫反応を起こし始めた時、我々はウイルス感染症独特の臨床症状に気づき、其の時点で初めて診断出来ることになります。我々が臨床症状として捉えているのはウイルスの増殖そのものの反映ではなく、ウイルスに対する免疫反応の反映であるということなのです。このことを理解すれば、何故 HAART 療法により免疫反応が回復してくる過程で感染症の症状が再燃してきたのかがお分かりいただけるのではないかと思います。我々が陥りやすい考え方として、高熱があり様々な皮疹や肝障害を生じていると、それは病原体そのものが増殖している結果ではないかと思ってしまうのです。しかし、これは正しくありません。そのような臨床症状は生体がその病原体を排除するために自ら起こしている反応の反映なのです。ですから、免疫が完全に抑制されてしまうと、いくら病原体が増えていても感染を疑わせるような臨床症状は出ないのです。HIV 感染症の際には、CD4⁺T 細胞が低下する結果、ウイルスを始めとする様々な病原体が増殖します。しかし、その際には高熱などの激しい臨床症状は出ないのです。それが HAART 療法により免疫が回復してくる過程で、そのような病原体に対する免疫反応が回復する結果として、様々な臨床症状が出てくるのです(図 1)。これは先ほど述べた麻疹の皮疹が出てくる過程と似ています。このような免疫の回復に伴う感染症の症状の程度は、免疫の回復が急激であればあるほど激しくなります。

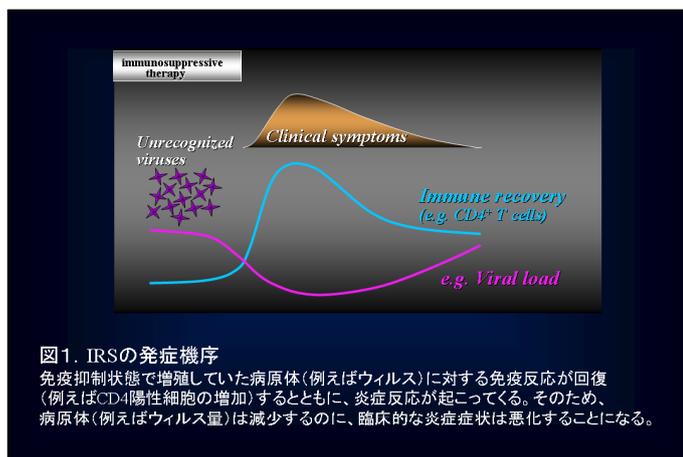


図1. IRSの発症機序
免疫抑制状態で増殖していた病原体(例えばウイルス)に対する免疫反応が回復(例えばCD4陽性細胞の増加)するとともに、炎症反応が起こってくる。そのため、病原体(例えばウイルス量)は減少するのにも、臨床的な炎症症状は悪化することになる。

つまり、HAART 療法の抗ウイルス効果が良ければ良い程強くなるのです。

このような HAART 療法に伴う日和見感染の発症頻度は 15〜25%とされており、かなり高率です。その日和見感染のなかには、帯状疱疹、非結核性抗酸菌症、サイトメガロウイルス(CMV)感染症などが含まれます(表 1)。

HAART療法開始後に認めるIRSと、その発症時期

- ◆ Mycobacterium avium complex : 12〜90日
Lymphadenitis, cutaneous lesion, colitis
- ◆ Mycobacterium tuberculosis : 10〜180日
Pulmonary, lymphadenopathy
- ◆ Cryptococcus neoformans : 10〜270日
Lymphadenitis, meningitis
- ◆ Cytomegalovirus : 20〜40日
Retinitis, Pneumonitis
- ◆ Herpes zoster : 120日
- ◆ Sarcoidosis : 60〜300日
Pulmonary, erythema nodosum : 60〜300日

1) この際の対象となる抗原としてはウイルスや細菌、真菌だけではなく、腫瘍や外傷、入れ墨などが含まれており、その対応抗原により多彩な臨床症状を呈します。例えば、子供の頃の外傷部位が、

何十年もたって炎症を起こすサルコイドーシスなどもその代表的な例²⁾³⁾と言えます。

免疫再構築症候群は、immune reconstitution syndrome (IRS)と略されますが、他に immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS)、immune restoration disease (IRD)などとも呼ばれます。IRS の診断基準として確立されたものはありませんが、いくつかの診断ポイントが提唱されています。1つは、免疫の回復に伴い逆に臨床症状が増悪するというものです。しかし、これは経時的に CD4⁺T 細胞数などをしっかり測定していないとなかなか分かりません。好中球の回復に伴って生じてくる場合もあり、その場合には通常の検査でも比較的良く分かります。第二に、臨床症状が増悪しているのに、病原体が見つかってこないという点です。これも余程細かく検査をしないと、分からない場合が多いようです。つまり、十分な検査をしていなければ、単に免疫が低下しているために生じた日和見感染症と判断されてしまいかねない場合が殆どなのです。

概念の拡大

IRS を HIV 感染症に対する HAART 療法後に生じてくる病態とだけ考えていると、重要な点を見逃すこととなります。IRS はむしろ HIV 感染症以外で見られることが多い³⁾⁴⁾という認識を持つことが重要なのです。IRS を生じやすい条件として最も重要なのは、免疫抑制剤の減量、中止後です。例えば内服ステロイドの減量中に見られる日和見感染症はその代表です。重症薬疹に対してステロイドの大量投与を行い、減量中に消化管出血を起こした場合、多くの人はステロイドの副作用と考えるでしょう。しかし、我々が経験した最近の例はいずれも、IRS の一症状として生じてきた消化管の CMV 潰瘍からの出血だったのです。従来の考え方なら、この場合ステロイドの減量を早めることになるでしょうが、IRS の考え方に従えば、ステロイドは減量せずにそのままの量で維持し、CMV 感染症に対する治療を行うこととなります。実際我々はそのような考えのもとに治療した結果、患者さんを救命し得た⁵⁾のです。このような考え方があるからこそ、結核に対してもステロイドの全身投与が行われることも稀ではなくなってきたのです。同様の例は、ステロイドだけでなく他の免疫抑制剤の中止、減量の際にも見られます。化学療法終了後にもしばしばみられますし、最近広く使われるようになり出した生物学的製剤の投与中や中止後にもみられます。今後ますます免疫抑制療法が広く行われるようになると、このような IRS としての日和見感染が増えていくことでしょう。

実際の症例

次に、日常診療でしばしばみられるような IRS の具体例をお示しすることにします。この例は 51 歳女性です。癌に対する化学療法終了後 1 ヶ月ほどして帯状疱疹を生じてきました。臨床的には一見ごく当たり前の帯状疱疹のように見えますが、発症までの検査結果の推移(図 2)を見ると、帯状疱疹の発症は白血球(好中球、リンパ球)の回復に伴って生じており、帯状疱疹発症に伴い急速に減少しているのが分かります。リンパ球の

うちでも、とくに CD8⁺T 細胞の増加が著明であり、抗ウイルス免疫反応が高まっているはずなのに帯状疱疹を生じているのが分かります。この時興味深いのは、帯状疱疹ウイルスの抗体価には有意な上昇がみられなかった点です。恐らくこのような症例は、この症例のように細かく検査していなければ、免疫抑制に伴う帯状

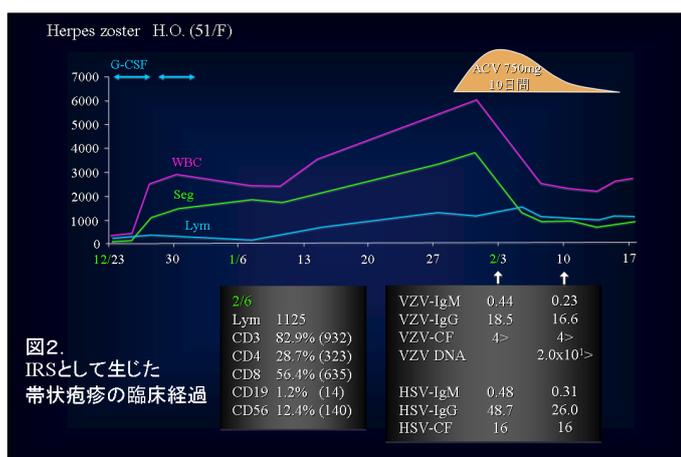


図2. IRSとして生じた帯状疱疹の臨床経過

疱疹として片付けられていたことでしょう。IRSとして生ずる帯状疱疹は手術痕や放射線照射部位の近傍に生じやすく、化学療法終了1〜2ヶ月後に生じやすいことも分かってきました。此の場合の治療は、抗ウイルス剤のみで経過は良いのですが、なかにはかなり重篤となり遷延化する場合があります。化学療法終了後にみられる水痘も、IRSとして生じた帯状疱疹が汎発化したものである可能性もあるのです。

重症薬疹の一つである薬剤性過敏症候群 (drug-induced hypersensitivity syndrome; DIHS)は、IRS そのものと考え³⁾⁴⁾ことができます。この薬疹はウイルスの再活性化が関与する病態と考えられていますが、何故か急性期にはウイルスが見つかってこないのです。しかも発症時には著明なγグロブリンの低下、B細胞の減少が見られるのです。このDIHSの原因薬として報告されている薬剤が共通して持っている作用が、B細胞の分化を抑制する作用であることを考えると、DIHSでは原因薬剤中止後にしばしば著明な臨床症状の増悪がみられるのも、IRSの一症状であると考えると理解しやすいでしょう。興味深いことにDIHSでは、経過中にCMVだけでなく、帯状疱疹、クリプトコッカス症などの日和見感染が見られます。この場合、これらの感染症がIRSかどうかを診断する上で有用と思われるのが、HAART療法開始後にみられるIRSの発症時期(表1)³⁾⁶⁾です。例えばCMV感染症は20〜40日に起こりやすいとされていますが、DIHSでは発症30〜50日後に発症しやすいのです。この発症時期は骨髄移植後のCMV感染症の発症時期とも一致しており、骨髄移植後にみられる日和見感染もIRSとして捉えるべきなのかもしれません。

おわりに

IRSの概念を知る前と後では、日和見感染に対する考え方は一変しました。この概念を知る前に経験した様々な症例を振り返ってみる時、苦い思いを抱かれる先生方はきっと少なくないはずです。かく言う私も、あの時免疫抑制による日和見感染だとばかり考えてステロイドを急いで減量したことが、かえって重症化させてしまったかもしれないと思いつく症例が少なくありません。もしそのような症例を全く思いつかない方がおら

れたら、IRS の概念をまだ十分に理解しておられないのかもしれませんが。

文献

- 1) Shelburne III, S.A., et al.: Immune reconstitution inflammatory syndrome. Emergence of a unique syndrome during highly active antiretroviral therapy. *Medicine*, 2002;81:213-227.
- 2) Lenner, R., et al.: Recurrent pulmonary sarcoidosis in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Chest*, 2001;119:978-981.
- 3) 平原和久、塩原哲夫：免疫再構築症候群。臨皮、印刷中。
- 4) Shiohara, T., et al.: Drug-induced hypersensitivity syndrome and viral reactivation. Pichler, W.J. ed. *Drug Hypersensitivity*, Basel, Karger; 2007, pp.251-266.
- 5) Asano, Y., et al.: Cytomegalovirus disease during the course of severe drug eruptions: report of two cases and retrospective study of 18 patients with drug-induced hypersensitivity syndrome. *Arch Dermatol* 2009;145:1030-1036.
- 6) Jevtovic, D.J., et al.: The prevalence and risk of immune restoration disease in HIV-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy. *HIV Med*, 2005;6:140-143.