

Table 2 Shelburne らによる IRIS の診断基準⁹⁾

<ul style="list-style-type: none"> ・ HIV 陽性 ・ HAART 治療中 <ul style="list-style-type: none"> HIV ウイルス量が低下 CD 4 陽性リンパ球数が上昇 (HIV ウイルス量低下より遅れてもよい) ・ 炎症の臨床症状 ・ 以下の臨床症状を除外 <ul style="list-style-type: none"> 既に診断されている日和見感染症で予測される臨床経過 予測可能な新たな日和見感染症 薬剤の副作用
--

Table 3 Robertson らによる HIV 感染関連 IRIS の診断基準¹²⁾

<p>必須項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 炎症, 感染症状の増悪 ・ HAART 開始と時期的に一致する ・ 新たに獲得した感染症や疾患, 以前に獲得した疾患の通常経過として説明困難な症状 ・ 血中 HIV ウイルス量の $1 \log_{10}$ 以上の低下 <p>補助項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ CD 4 陽性リンパ球数の $25 \text{ 個}/\text{mm}^3$ 以上の上昇 ・ 生検での肉芽腫性炎症所見または過度の炎症反応

れていたメモリーT細胞がリンパ組織に再分配される形で増加する第一段階が1~2週間あった後, まだ抗原に刺激されていないナイーブT細胞が徐々に増加する第二段階が出現して, 長期間かけて血中のCD4陽性リンパ球数が増加する。IRISはどちらの段階でも出現し得るが, 第一段階では, IRISとは異なる日和見感染が出現する可能性もある⁹⁾。

IRISの発症率は報告によって異なり, 今後定義の確立や大規模な検討が必要と考えられる。ShelburneらはHAARTを開始した患者の15~25%で, 治療開始後2, 3カ月以内に出現すると報告している⁹⁾。彼らの180例での検討では, HAART開始からIRIS診断までの平均日数は46日(3~658日)であった¹⁰⁾。危険因子については, 種々の報告が認められるが, HAART開始時にCD4陽性リンパ球が低値であること, HIVウイルス量が多いこと, HAART開始後のHIVウイルス量の低下が急速であること, 日和見感染出現とHAART開始の時期が近いこと, HAART開始前に多種の日和見感染が認められること, などが挙げられる⁵⁻¹²⁾。また細胞障害性T細胞に分化するCD8陽性リンパ球数が増加していると, 持続的に抗原を刺激する作用によってIRISが出現しやすくなる可能性があり, HAART開始時のCD4/CD8 ratioが低いこともriskに挙げられている^{13,14)}。このほか, サイトカイン遺伝子の多型性やHLA抗原など, 宿主側の遺伝子素因が関係しているとの報告もある¹⁵⁻¹⁷⁾。

HAART開始後に日和見感染が増悪したり新たに出現した場合, それがIRISによるものか, 治療効果が不十分であるなど別の原因によるかの鑑別は, その後の治療方針を決定するうえで重要である。IRISの明確な定義はいまだ確立されていないが, Shelburneらは, Table2のような診断基準を提唱している⁹⁾。また, Riedelらは, 第1に患者はHIV感染者かAIDSである, 第2にHAARTによりHIVウイルス量が減少している, 第3に症状はHAART開始後出現した感染症か炎症に合致する, 第4に新たに獲得した感染症や, 予測される新たな日和見感染, 薬剤の副作用などで説明できない症状が認められる, という基準を提唱している⁸⁾。これは, Shelburneの診断基準(Table2)と大部分で一致するが, CD4陽性リンパ球数の上昇は免疫能の回復より遅延する場合があるとして, 診断基準から除かれている。またRobertsonらはHIV感染症の専門家によるこれまでの症例の分析から, 病理組織学的炎症所見を補助項目に加えた診断基準を提唱している(Table3)¹²⁾。中枢神経系のIRISについては, RiedelらがTable4の診断基準を提唱している⁸⁾。中枢神経系のIRISで認められる浸潤T細胞は大部分がCD8陽性の細胞障害性T細胞で, 病態や予後に関与している可能性が考えられる¹⁴⁾。

KnyszらはIRISについてのこれまでの提言を下記のようにまとめた¹⁸⁾。

- ・ IRISの出現とHAARTの開始が時期的に合致する
- ・ 非典型的な臨床症状(日和見感染, 腫瘍, 自己免疫疾

Table 4 Riedel らによる中枢神経系 IRIS の診断基準⁹⁾

・神経症状の悪化
・新たな神経所見の出現
・血中 HIV ウイルス量の $1 \log_{10}$ 以上の低下
・新たに獲得した疾患や、以前に獲得した疾患として説明困難な症状の存在
・病理組織で T 細胞の浸潤が認められる

Table 5 IRIS として報告のある主な病原体と疾患

抗酸菌	結核, 非定型抗酸菌症
ヘルペスウイルス	サイトメガロウイルス感染症 単純ヘルペス感染症 帯状疱疹 EB ウイルス感染症 カポジ肉腫 (HHV-8)
肝炎ウイルス	B 型肝炎 C 型肝炎
JC ウイルス	進行性多巣性白質脳症
真菌, 原虫	クリプトコッカス症 ニューモシスチス肺炎 トキソプラズマ症 ヒストプラズマ症
皮膚疾患	疣贅, 好酸球性毛のう炎
消化管感染症	虫垂炎, 胆のう炎, 脾臓炎
ギラン・バレー症候群	
自己免疫疾患	SLE 関節リウマチ 血管炎 グレーブス病(甲状腺機能亢進症)
アレルギー反応	
腫瘍	カポジ肉腫 リンパ腫

EB : Epstein-Barr, HHV-8 : human herpesvirus-8, SLE : systemic lupus erythematosus

- 患) : 局所症状, 非典型的な過度の炎症反応, 既存の症状の増悪など
- ・組織学的に著明な細胞性免疫反応が認められる
 - ・HAART 治療開始後 3 カ月間に血中 HIV 量が $1 \log_{10}$ 以上低下
 - ・CD 4 陽性リンパ球数の $25 \text{ 個}/\text{mm}^3$ 以上の上昇
ただし免疫能が回復しても血中 CD 4 陽性リンパ球数の上昇がすぐに現れないこともあり, IRIS による局所の炎症は全身の免疫反応に相関しない
 - ・抗原に対する皮膚の過敏反応の回復 : *in vitro* で抗原に対する T 細胞増殖反応が増加している
 - ・薬剤抵抗性, 薬剤の副作用, 薬剤の相互作用, 服薬不良, 新たな疾患の出現などを除外できる

IV. IRIS の臨床的特徴と治療

IRIS が発現する疾患は, 日和見感染症の他, 自己免疫疾患やリンパ腫なども含まれる (Table 5)^{11,17,19)}。IRIS を起こしやすい日和見感染症としては, 抗酸菌 (結核および非定型抗酸菌) 感染症, クリプトコッカス症, サイトメガロウイルス感染症の報告が多い。中枢神経系では, クリプトコッカス髄膜炎, 進行性多巣性白質脳症の報告が多く, サイトメガロウイルス感染症では網膜炎が IRIS を起こしやすい。トキソプラズマ症は AIDS 患者の中枢神経系の日和見感染症として最も頻度が高く, IRIS の報告も認められるが²⁰⁾, 他の日和見感染症と比較すると IRIS の発症は稀である⁷⁾。局在病巣が認められる場合, 日和見感染とリンパ腫の鑑別が必要である。

IRIS の予防や出現したときの対処法については, いまだ明確な治療指針はなく, 個々の症例で対応が検討されているのが現状である。中枢神経の日和見感染症によって AIDS と診断された場合, CD 4 陽性リンパ球数は通常 $100 \text{ 個}/\text{mm}^3$ 未満であり, HAART によって HIV 感染の増悪を中断させることは重要である。特に PML のように日和見感染に対する有効な治療法がない場合は, HAART を開始することによってしか病状を改善させることができない。一方治療可能な日和見感染症を合併している場合, HAART を開始することによって感染症が改善するか, IRIS によって増悪するかは予測が困難で, 大規模な無作為試験による検討も行われていない。米国の治療指針では, 結核を合併している場合は, 結核の治療を 4~8 週間行ってから HAART を開始することを薦めている²¹⁾。HAART 開始後 IRIS による日和見感染が再燃あるいは新たに出現した場合は, 原則として HAART を継続しながら日和見感染の治療を開始する^{6,8,22)}。また HAART の効果が不十分である可能性もあり, 服薬状況や耐性 HIV ウイルスについても検討し, HAART の薬剤変更も考慮する必要がある。炎症反応に対して軽症例では非ステロイド抗炎症薬の投与も推奨されているが¹⁸⁾, 日本ではあまり試みられていない¹⁹⁾。ステロイドの全身投与についても方針は確立していないが, 一部に有効であったとの報告がある²³⁻²⁶⁾。IRIS は軽度であれば HAART を継続して良好な治療効果を得られることが多いが, 炎症反応が著明となって IRIS を発症したために死に至ることもある。生命に危険がある場合にはいったん HAART を中止せざるを得ないこともあるが^{6,11,18)}, 個々の疾患, 患者の状態により対応は異なり, どのような場合に中止が妥当であるか, いつごろ再開す

ることが適切であるかなどの判断を具体的に示した報告はなく、まとまった知見もまだ得られていない。各疾患ごとに HAART の開始時期、ステロイド全身投与の適応などを含めた治療指針の確立が早急に必要と考えられる。

1. クリプトコッカス症

AIDS に伴うクリプトコッカス症は、中枢神経系では髄膜炎として発症することが多い。AIDS による免疫不全の状態ではクリプトコッカス髄膜炎において髄液の細胞数があまり増加していないことも多く、髄液中の菌体陽性、抗原陽性、髄液培養、血液培養などによって診断される。クリプトコッカス症による IRIS では、HAART 開始前にクリプトコッカス症を発症していることが多いが、HAART 開始前には明らかな発症のなかった症例も認められる。感染から HAART までの期間が短いと(特に2カ月以内)IRIS の危険が高まる^{8,24,27)}。クリプトコッカス症による IRIS では、通常の AIDS に伴うクリプトコッカス感染に比べて細胞数の上昇や髄液圧の上昇を認めることが多い²⁷⁾。髄液中に抗原は残存しているが、菌体は培養されない⁸⁾。抗真菌剤に加えてステロイドの全身投与が有効との報告があるが²⁴⁾、他の日和見感染合併の報告もある²⁵⁾。日本ではクリプトコッカス症にて AIDS と診断された場合、IRIS の合併を防ぐため、クリプトコッカスの治療を先行させ、抗原量などを指標に治癒したと判断されてから HAART を開始するのが一般的である¹⁹⁾。

以下に自験例を提示する。

<症例 1> 35 歳, 男性

2 カ月ほど発熱が持続したのち頭痛、髄膜刺激症状が出現し他院を受診した。髄液の細胞数 $1/\text{mm}^3$ 、蛋白 51 mg/dl 、糖 39 mg/dl 、墨汁染色でクリプトコッカスが検出され、クリプトコッカス髄膜炎の診断で同院に入院した。入院後の検査で HIV 抗体陽性、HIV ウイルス量 1.7×10^5 コピー、CD4 陽性リンパ球数 $12\text{ 個}/\text{mm}^3$ で AIDS と診断され、当院に転院した。非定型抗酸菌症も合併しており、約 2 カ月治療を先行させ、髄液クリプトコッカス抗原量 256 倍にて抗真菌剤などによる治療を継続しながら HAART を開始したが、開始 2 週間後発熱頭痛が出現した。同時期の HIV ウイルス量 6.0×10^3 コピー、CD4 陽性リンパ球数 $63\text{ 個}/\text{mm}^3$ と HIV ウイルス量の急激な低下と CD4 陽性リンパ球数の増加が認められた。IRIS を考えプレドニゾロンの内服を開始したが、症状出現 2 日後の髄液細胞数 $130/\text{mm}^3$ (単核 116, 多核

14)、蛋白 228 mg/dl 、糖 47 mg/dl 、クリプトコッカス抗原量 2,048 倍となった。髄液圧は $38\text{ cmH}_2\text{O}$ まで増加し、意識レベルの低下が認められたため HAART を中止し、髄液ドレナージを施行した。その後症状は徐々に改善し、髄液クリプトコッカス抗原量は 128 倍、IRIS 発症 2 カ月後の髄液細胞数 $3/\text{mm}^3$ (単核 3) 蛋白 43 mg/dl 、糖 46 mg/dl となり、今後 HAART を再開する予定で抗真菌剤を継続している。

2. 進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy : PML)

JC ウイルスの持続感染によって中枢神経系に多巣性の脱髄病変が出現する疾患で、AIDS 以外の免疫不全でも稀に出現し、遅発性ウイルス感染症として知られていた。AIDS では頻度が高く、中枢神経系のウイルスによる日和見感染としてサイトメガロウイルスに次いで多い。診断確定には病理学的検索が必要だが、頭部 MRI 所見と髄液 PCR での JC ウイルス DNA 検出により補助診断が可能である。HAART により予後は改善したが、IRIS を起こして病巣が拡大することがある。HAART 後に初めて PML を発症することも少なからずある。PML による IRIS では、これまで PML では認められないとされていた炎症所見をきたし、頭部 MRI でガドリニウムによって造影される。病理学的には血管周囲に CD8 陽性 T リンパ球の著明な浸潤があり、免疫染色で JC ウイルスが確認される⁸⁾。CD4 陽性リンパ球はほとんど認められず、この CD8/CD4 陽性 T リンパ球の不均衡により、十分な CD4 陽性リンパ球の反応がない状態で、CD8 陽性細胞障害性 T リンパ球による脳実質への浸潤が出現していることが、IRIS による組織障害の病態と考えられる²⁸⁾。治療として、cidofovir などの抗ウイルス剤やステロイドが試みられているが、効果は不定で、いったん発症すると、救命できた場合でも後遺症を残すことが多い。

以下に自験例を提示する。

<症例 2> 42 歳, 男性

38 歳時にニューモシスチス肺炎、HIV 感染症が診断され入院加療を行った。HAART 導入 1 年後 CD4 リンパ球数は $448\text{ 個}/\text{mm}^3$ と経過は良好であったが、治療を自己中断して転居、HAART 中止 2 年後左不全片麻痺、左半盲が出現し再入院した。入院時 CD4 陽性リンパ球数は $31\text{ 個}/\text{mm}^3$ であった。頭部 MRI にて右後頭葉を中心に白質病変が認められ (Fig. 1 A, D)、髄液より JC ウイルスが検出されたため PML と診断、HAART を開始

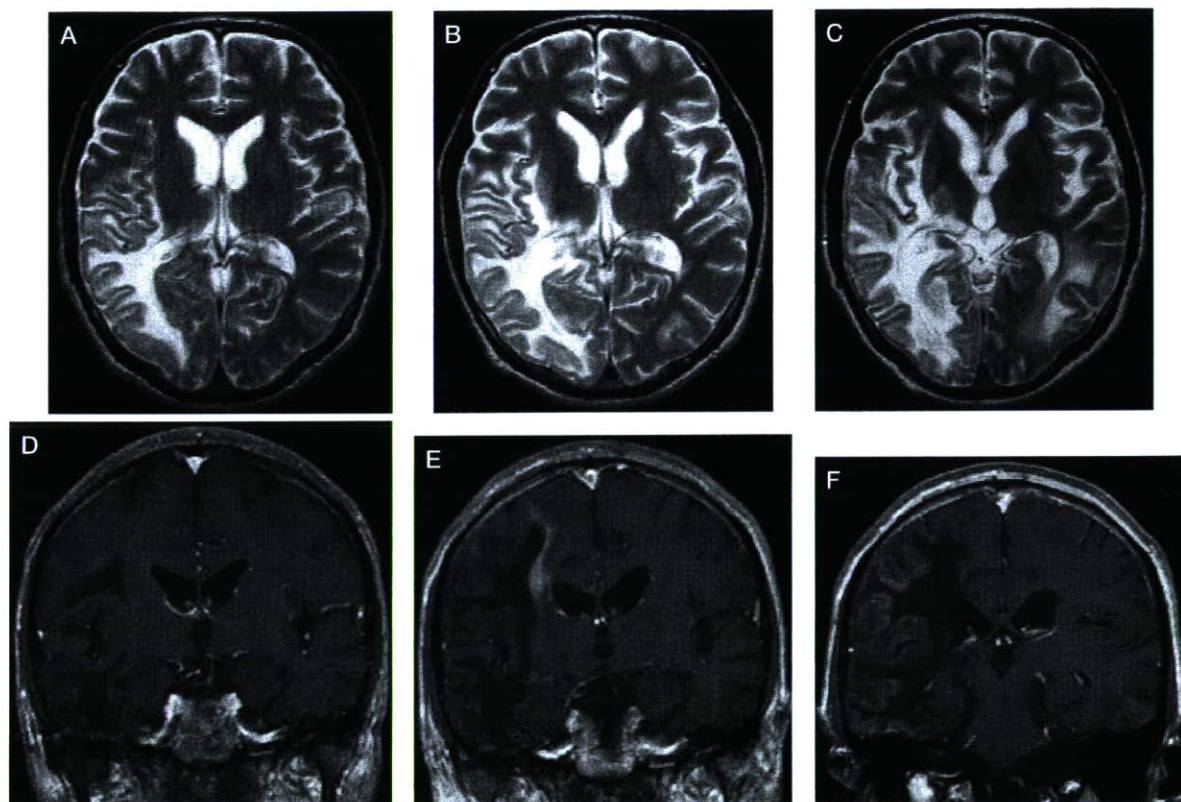


Fig. 1 AIDS 患者に発症した PML (A-C: T₂ 強調画像, D-F: ガドリニウム造影画像)

右後頭葉を中心に病巣が認められる (A, D)。HAART 開始後 IRIS を合併し、病巣の拡大と造影効果が認められる (B, E)。IRIS 発症 2 カ月後、病巣はさらに拡大し、造影効果も持続している (C, F)。

したが、約 1 カ月後より左片麻痺が増悪し、失認、失読が出現した。頭部 MRI では病巣の拡大とガドリニウムでの造影効果が認められ (Fig. 1 B, E)、IRIS を合併したと考えられた。プレドニゾロンの経口投与を開始したところ、症状の進行がなくなり漸減し 2 カ月あまりで中止した。痙攣発作も認められたが、抗痙攣剤にてコントロールされた。頭部 MRI では病巣は左側にも拡大し、ガドリニウムによる造影効果も持続していた (Fig. 1 C, F)。経過中口腔内カンジダ症、ヘルペス食道炎、带状疱疹なども合併したが治療により改善した。HAART を継続したが、その後症状は固定し、食事摂取は自力で可能だが歩行困難があり日常生活に介助が必要な状態で、入院から 6 カ月後に転院した。転院時の CD4 陽性リンパ球数は 134 個/mm³ であった。

3. 抗酸菌感染症

結核の治療開始時に IRIS 様の病態が出現することは、HIV 感染者以外でも以前から知られている。HIV 感染症に合併する IRIS として、結核や非定型抗酸菌症の頻度は高いが、中枢神経合併症は比較的稀である⁹⁾。結核

による中枢神経系の IRIS は他の部位よりも遅れて出現する傾向があり¹¹⁾、HAART 開始後、粟粒結核から脳内に結核腫をきたした症例や²⁹⁾、HAART 開始後全身性の結核、結核性髄膜炎をきたし抗結核剤を投与していたにもかかわらず結核種が出現した症例などの報告がある³⁰⁾。このような経過は HIV 感染に加え、結核感染にも IRIS を起こす要因があることと関係している可能性がある。

4. サイトメガロウイルス感染症

サイトメガロウイルス感染症による IRIS は網膜炎で起きやすく、非活動性網膜炎のあった患者で HAART 開始後硝子体炎やぶどう膜炎を起こしてることがある¹¹⁾。失明の危険があり、ステロイドの局所投与などが行われる。他の中枢神経系の IRIS は比較的少ないが、脳室脳炎の報告がある³¹⁾。

5. HIV 脳症

HIV 脳症は、HIV そのものによる中枢神経の持続感染による中枢神経合併症で、認知力低下、無関心などの

行動異常、動作緩慢などの運動障害が認められる。HAART が導入されてから重症例は少なくなったが、軽症例は増加している^{32,33)}。HAART によって他の感染に対する免疫反応は改善しても、HIV 自体の脳に対する病態を防げないことから、生命予後が改善され長期生存が可能となって頻度が増したといえる³²⁾。HIV 脳症も HAART により IRIS を起こすことがあり、PML による IRIS と同様に脳内血管周囲に CD 8 陽性細胞障害性 T リンパ球が増加しているが、CD 4 陽性 T リンパ球はほとんど認められない^{14,34)}。ステロイドの全身投与が有効であった報告がある²⁵⁾。

おわりに

HAART が導入されたことにより、HIV 感染症の治療は飛躍的に進歩したが、免疫不全が進行した状態で治療を開始した場合、IRIS という新たな問題が出現した。今後この病態のさらなる解明と診断、治療方針の確立が必要であると考えられる。またその一方で、IRIS は免疫不全が進行する以前に HIV 感染症が診断され、適切な時期に HAART が開始できれば防げる病態であり、HIV 感染者が増加している現状を踏まえて予防の観点から HIV 抗体検査の必要性を再度認識することも重要であるといえる。

文 献

- 1) Cheng VC, Ho PL, Lee RA, Chan KS, Chan KK, et al: Clinical spectrum of paradoxical deterioration during antituberculosis therapy in non-HIV-infected patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **21**: 803-809, 2002
- 2) Cheng VC, Yuen KY, Chan WM, Wong SS, Ma ES, et al: Immunorestitution disease involving the innate and adaptive response. *Clin Infect Dis* **30**: 882-892, 2000
- 3) Ingram PR, Howman R, Leahy MF, Dyer JR: Cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome following alemtuzumab therapy. *Clin Infect Dis* **44**: e115-e117, 2007
- 4) 厚生労働省エイズ動向委員会: 平成 18 年エイズ発生動向年報, 平成 19 年 5 月 22 日
- 5) French MA, Price P, Stone SF: Immune restoration disease after antiretroviral therapy. *AIDS* **18**: 1615-1627, 2004
- 6) Hirsch HH, Kaufmann G, Sendi P, Battegay M: Immune reconstitution in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* **38**: 1159-1166, 2004
- 7) Manzardo C, Del Mar Ortega M, Sued O, Garcia F, Moreno A, et al: Central nervous system opportunistic infections in developed countries in the highly active antiretroviral therapy era. *J Neurovirol* **11** (Suppl 3): 72-82, 2005
- 8) Riedel DJ, Pardo CA, McArthur J, Nath A: Therapy insight: CNS manifestations of HIV-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *Nat Clin Pract Neurol* **2**: 557-565, 2006
- 9) Shelburne SA, Montes M, Hamill RJ: Immune reconstitution inflammatory syndrome: more answers, more questions. *J Antimicrob Chemother* **57**: 167-170, 2006
- 10) Shelburne SA, Visnegarwala F, Darcourt J, Graviss EA, Giordano TP, et al: Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome during highly active antiretroviral therapy. *AIDS* **19**: 399-406, 2005
- 11) Murdoch DM, Venter WD, Van Rie A, Feldman C: Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS): review of common infectious manifestations and treatment options. *AIDS Res Ther* **4**: 9, 2007
- 12) Robertson J, Meier M, Wall J, Ying J, Fichtenbaum CJ: 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
- 13) Ratnam I, Chiu C, Kandala NB, Easterbrook PJ: 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
- 14) Gray F, Bazille C, Adle-Biassette H, Mikol J, Moulignier A, et al: Central nervous system immune reconstitution disease in acquired immunodeficiency syndrome patients receiving highly active antiretroviral treatment. *J Neurovirol* **11** (Suppl 3): 16-22, 2005
- 15) Price P, Keane NM, Stone SF, Cheong KY, French MA: MHC haplotypes affect the expression of opportunistic infections in HIV patients. *Hum Immunol* **62**: 157-164, 2001
- 16) Price P, Morahan G, Huang D, Stone E, Cheong KY, et al: Polymorphisms in cytokine genes define subpopulations of HIV-1 patients who experienced immune restoration diseases. *AIDS* **16**: 2043-2047, 2002
- 17) Stoll M, Schmidt RE: Immune restoration inflammatory syndromes: the dark side of successful antiretroviral treatment. *Curr Infect Dis Rep* **5**: 266-276, 2003
- 18) Knysz B, Gładysz A: Immune reconstitution diseases: is it possible to establish recommendations? *Postepy Hig Med Dosw* (online) **61**: 220-225, 2007
- 19) 安岡 彰: 免疫再構築症候群 診断のポイント. 厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業「HAART 時代の日和見感染症に関する研究」, 2005 年
- 20) Tsambiras PE, Larkin JA, Houston SH: Toxoplasma

- encephalitis after initiation of HAART. *AIDS Read* 11: 608-616, 2001
- 1) The U.S. Department of Health and Human Services: Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. October 10, 2006
 - 2) Skiest DJ, Hester LJ, Hardy RD: Cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome: report of four cases in three patients and review of the literature. *J Infect* 51: e289-e297, 2005
 - 3) Nuttall JJ, Wilmshurst JM, Ndong AP, Yeats J, Corcoran C, et al: Progressive multifocal leukoencephalopathy after initiation of highly active antiretroviral therapy in a child with advanced human immunodeficiency virus infection: a case of immune reconstitution inflammatory syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 23: 683-685, 2004
 - 4) Lortholary O, Fontanet A, Mémain N, Martin A, Sitbon K, et al: Incidence and risk factors of immune reconstitution inflammatory syndrome complicating HIV-associated cryptococcosis in France. *AIDS* 19: 1043-1049, 2005
 - 5) Venkataramana A, Pardo CA, McArthur JC, Kerr DA, Irani DN, et al: Immune reconstitution inflammatory syndrome in the CNS of HIV-infected patients. *Neurology* 67: 383-388, 2006
 - 26) Martinez JV, Mazziotti JV, Efron ED, Bonardo P, Jordan R, et al: Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with PML in AIDS: a treatable disorder. *Neurology* 67: 1692-1694, 2006
 - 27) Shelburne SA III, Darcourt J, White AC Jr, Greenberg SB, Hamill RJ, 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
 - 28) Vendrely A, Bienvenu B, Gasnault J, Thiebault JB, Salmon D, et al: Fulminant inflammatory leukoencephalopathy associated with HAART-induced immune restoration in AIDS-related progressive multifocal leukoencephalopathy. *Acta Neuropathol (Berl)* 109: 449-455, 2005
 - 29) Crump JA, Tyrer MJ, Lloyd-Owen SJ, Han LY, Lipman MC, et al: Miliary tuberculosis with paradoxical expansion of intracranial tuberculomas complicating human immunodeficiency virus infection in a patient receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 26: 1008-1009, 1998
 - 30) Dautremer J, Pacanowski J, Girard PM, Lalande V, Sivignon F, et al: A new presentation of immune reconstitution inflammatory syndrome followed by a severe paradoxical reaction in an HIV-1-infected patient with tuberculous meningitis. *AIDS* 21: 381-382, 2007
 - 31) Janowicz DM, Johnson RM, Gupta SK: Successful treatment of CMV ventriculitis immune reconstitution syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76: 891-892, 2005
 - 32) Torre D, Speranza F, Martegani R: Impact of highly active antiretroviral therapy on organ-specific manifestations of HIV-1 infection. *HIV Med* 6: 66-78, 2005
 - 33) Ghafouri M, Amini S, Khalili K, Sawaya BE: HIV-1 associated dementia: symptoms and causes. *Retrovirology* 3: 28, 2006
 - 34) Miller RF, Isaacson PG, Hall-Craggs M, Lucas S, Gray F, et al: Cerebral CD8+ lymphocytosis in HIV-1 infected patients with immune restoration induced by HAART. *Acta Neuropathol (Berl)* 108: 17-23, 2004.

MEDICAL BOOK INFORMATION

医学書院

神経科学-形態学的基礎 間脳[2]

視床上部、視床下部、視覚系

佐野 豊

●B5 頁496 2007年
 定価26,250円(本体25,000円+税5%)
 [ISBN978-4-260-00303-2]

神経研究の揺籃期から今日に至るまでの歩みを書きとめた歴史的大家の待望の続刊がついに発行。本巻では視床下部の富髄性領域についての記述が補足され、視床上部、視床下部、視床後部および視覚系が収められている。歴史的基盤に立脚し、形態学的事実を生理学、生化学、分子生物学、分子遺伝学などの知見と融合させて詳細に解説。膨大な文献を記載し、研究の発想や進展に必要なオリエンテーションをつけるのに有用な書籍。

実地病理医に必要な神経病理Ⅱ 変性・炎症・小児
【炎症・感染】
中枢神経系HIV感染症の病理：近年の動向

新宅雅幸

病理と臨床・別刷
2007 vol. 25 no. 11
東京／文光堂／本郷

【炎症・感染】

中枢神経系HIV感染症の病理：近年の動向

新宅雅幸*

I. 緒 言

HIV (human immunodeficiency virus) の感染症である AIDS が人類の前に姿を現してから四半世紀が過ぎた。この期間に急速に成し遂げられたウイルス学、病理学、臨床医学の数々の進歩の中で、特筆されるものの一つは HAART (highly active antiretroviral therapy) の導入 (1995 年) であろう。逆転写酵素阻害剤と protease 阻害剤を組み合わせるこの強力な治療法の出現により、HIV の増殖は抑えられ、AIDS は発症後数年以内にほとんど死に至る病から、ある程度コントロール可能な、生涯持続する慢性感染症へと劇的に変貌した。これは患者にとって大きな福音であるが、他方先進国における AIDS 剖検例の激減により、特に中枢神経系病変を病理学的に検索しうる機会が少なくなり、ひいては脳病変の pathomechanism の解明や薬物治療効果の正確な検証が困難になるという問題も生じている。それに代って近年 SIV (simian immunodeficiency virus) を感染させたサルや、HIV を感染させたヒト末梢血単核細胞を移植した SCID (severe combined immunodeficiency) マウスなどのモデル動物が開発され、人体病理学と並行して今後は実験的研究の分野においても成果が期待されている。

AIDS 患者に発生する中枢神経系病変は、日和見感染症、HIV の直接感染により生じる HIV 脳炎 (HIV 関連脳病変の中核を成す疾患)、悪性リンパ腫、血管傷害性病変の 4 種に大別されるが、それらの病理組織所見について筆者は既に詳細な総説を發表している¹⁾、本稿では HIV 脳炎の病理の一般的な記述は最小限にとどめ、近年注目されている幾つかの問題について述べる。AIDS の神経病理に関する文献の蓄積は膨大な量にのぼるので、そのうちで筆者の目にとまった

トピックスに限られた記述になってしまうかもしれないが、ご寛恕を願いたい。文献は 1995 年以降のものを主体とするので、病理組織像の古典的文献については筆者の総説を参照していただければ幸いである。

II. HIV 脳炎の神経病理の概説

HIV 脳炎 (HIV encephalitis) は免疫不全に伴う神経系の単なる合併症ではなく、全身の免疫系の病変とは独立して、HIV により直接的に惹起される疾患単位である。臨床的に AIDS 患者の約 3 割にみられ、その発症、重症度は髄液中あるいは脳内ウイルス量と相関する。HIV 脳炎で最もよくみられる病変の神経病理像を一言で要約すれば、大脳白質に主座を有し、軸索、髄鞘の傷害を伴う散在性、亜急性性脳炎であり、炎症性病変に比して軸索、髄鞘のびまん性変性が強い場合は HIV leukoencephalopathy の名称で呼ばれる。主として小血管周囲に macrophage/microglia が浸潤、増殖し、またそれらの細胞の融合により生じる多核巨細胞が出現することが疾患特異性の高い組織所見であるが (図 1)、グリア結節 (microglial nodule) の形成も稀ならずみられる¹⁾。HIV は白質の主要な構成細胞である oligodendrocyte や astrocyte にはほとんど感染しないが²⁾、白質を「病変の場」として炎症が生じるため、軸索、髄鞘はその巻き添えを食う形で広範に傷害される (innocent bystander effect)。その過程においては、さまざまな cytokine の作用とそれによる血液脳関門の破綻が重要な役割を果たすと考えられている^{3,4)}。

これとは別に、大脳皮質や基底核、視床、脳幹部などの灰白質に、神経細胞の脱落と astrocyte, microglia の増殖を主体とし、炎症性細胞の浸潤が乏しく、変性疾患を思わせる組織像を呈する病型が存在し、diffuse poliodystrophy と呼ばれる (図 2)。両者の病型は一つの脳の中で共存もしくは移行するようにみえる場合もあるが、基本的に異なった pathogenesis によ

*大阪赤十字病院病理部

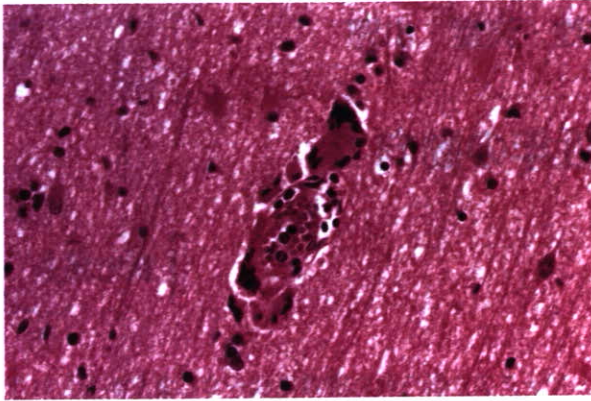


図1 HIV 脳炎(後頭葉白質) 小血管周囲に多核巨細胞の浸潤を認めることが特徴的な所見である。

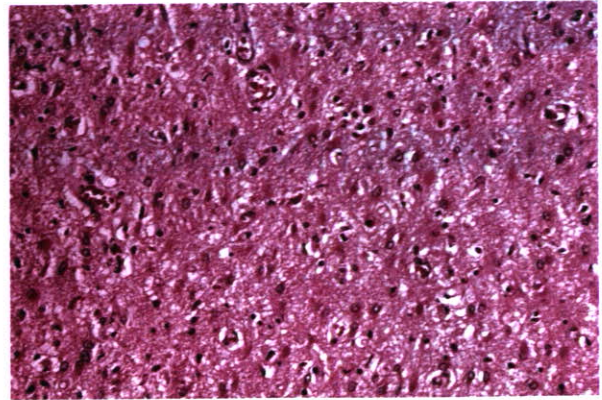


図2 diffuse poliodystrophy(尾状核) 神経細胞の脱落と astrocytosis が高度であるが、炎症性変化は乏しく、変性疾患を思わせる組織像を示す。

り発生するとの考えが近年提唱されており、白質の炎症性病変と灰白質の変性病変の pathogenesis の相違を HIV の感染指向性の相違によって説明する説が、主として SIV 感染サルを用いた実験を基にして唱えられている⁵⁾。すなわち HIV や SIV には macrophage/microglia に主に感染する strain と CD4 リンパ球に指向性を有する strain とがあり、それぞれが細胞への侵入に際して利用する細胞表面の CD4 以外の co-receptor が異なる。白質病変の発生に密接な関わりを有するとされるのは前者の strain であり⁵⁾、co-receptor は chemokine receptor の一つである CCR5 である²⁾。この strain は主として HIV 感染の初期に見出される。これに対して灰白質病変は、CXCR4 を co-receptor とする CD4 リンパ球指向性 strain により惹起されると言われ⁵⁾、この strain は感染末期に優勢となる。HIV 脳炎における灰白質神経細胞傷害の機序は、現在精力的な研究が展開されつつある領域であり、その詳細については次項で述べる。また脊髄では vacuolar myelopathy という、白質に空胞形成をきたす病変がよく知られている。

HIV 脳炎の pathogenesis を解明するうえで重要なものが、AIDS 発症以前の潜伏期の段階でみられる脳の初期病変である。HIV が感染の初期段階で既に中枢神経系内に入り込んでいることはさまざまな検査所見から明らかであるが、AIDS 発症前の脳病変の病理は、その研究材料を得ることが困難な分野である。深部白質のびまん性の髄鞘淡明化を伴う macrophage/microglia の浸潤と astrocyte の増殖、小血管周囲や髄膜における T リンパ球の浸潤、血管炎などの所見が報

告されている⁶⁾。この時期には中枢神経系内における HIV の局在を免疫組織化学的に証明することは困難とされているが^{6,7)}、*in situ* PCR 法により、主として大脳白質において HIV-DNA が macrophage/microglia, astrocyte, 血管内皮細胞などに証明されている⁸⁾。この時期に既にグリア細胞の apoptosis が観察され、軸索の傷害も証明されることから⁹⁾、臨床的に AIDS を発症していない時期においても、既に中枢神経系病変の進行が始まっていると考えられ、詳細な神経心理学的、神経放射線学的、電気生理学的検査によって、軽微な異常を見出しようとする報告がある。

III. HIV 脳炎における神経細胞傷害のメカニズム

HIV 脳炎研究の初期から、本疾患において大脳白質病変の程度と臨床像の重症度が必ずしも相関しないことが指摘され、灰白質における神経細胞の細胞体(perikaryon)に対する直接的な傷害が想定されていた。HIV 脳炎において、基底核や視床などの深部灰白質のみならず、大脳皮質においてもかなり強い神経細胞脱落が白質病変とは独立して生じることがその後明らかにされたが¹⁰⁾、HIV が神経細胞に感染することはほとんどなく²⁾、たとえ感染したとしてもそのほとんどは細胞傷害を直接惹起しない latent infection にとどまるため、HIV 脳炎における神経細胞傷害の機序については研究の進展が比較的遅れていた。これには神経細胞脱落の程度、synapse や樹状突起の変化を特に量的に取り扱うことが困難であるという研究手段上の制約もあった。

HIV脳炎における神経細胞の傷害には、macrophage/microgliaを介する間接的な傷害とHIVそのものによる直接的な傷害の2つの機構が存在するが、前者においては、活性化されたmacrophage/microgliaから産生されるTNF- α 、IL-6、IL-1 β などをはじめとするさまざまなcytokineやnitric oxide (NO)、prostaglandin、蛋白分解酵素、アミノ酸などにより神経細胞にapoptosisが誘導されると考えられ¹¹⁾、特にその過程においては、神経細胞表面に存在するglutamate receptorの過剰な活性化によって細胞の異常な興奮が起こり、その結果細胞内にcalcium ionが流入することが重要な役割を果たすと考えられている¹²⁾。またPetitoら¹³⁾はCD4リンパ球が神経細胞と直接に接触する像を見出し、リンパ球が直接的に神経細胞を損傷する可能性について論じている。反面、macrophage/microgliaはHIV脳炎においてexcitatory amino acid transporterを強く発現するが、これは、それらの細胞が細胞外のglutamateを除去することにより神経細胞を損傷から保護することを示しているとする仮説が近年提唱されている¹⁴⁾。

他方、HIV envelopeの糖蛋白gp120は神経細胞やastrocyteの表面に存在するchemokine receptorと結合して神経細胞のapoptosisを誘導し、あるいはNO産生を介して神経細胞を傷害する¹²⁾。またgp120はvasoactive intestinal peptide¹⁵⁾やneuroleukin¹⁶⁾などとアミノ酸配列に相同性があるため、これらの物質と拮抗的に作用することにより神経細胞に傷害を与える可能性も考えられている。このようなウイルス蛋白特にgp120による神経細胞の直接的傷害とさまざまなcytokineを介する間接的傷害とは互いに相乗的に作用し、それにより傷害が一層強められていくと考えられる¹²⁾。神経細胞におけるapoptosisの誘導に関しては、その他にp53のリン酸化を介する経路も作用していると考えられており¹⁷⁾、また感染macrophage/microgliaが発現するTNF-related apoptosis-inducing ligandも重要視されている¹¹⁾。

HIVにより惹起される神経細胞傷害については、上記のさまざまな機序に基づく細胞のapoptosis、脱落に加えて、細胞死には至らない程度の樹状突起の損傷¹⁸⁾やその表面のsynapseの脱落¹⁹⁾なども確認されており、それらによる神経細胞の機能障害をもたらす影響も無視できない。神経細胞の傷害、脱落には選択性があり、全ての神経細胞が均等に傷害されるわけではない²⁰⁾。さらには白質における軸索変性に伴うretrograde degenerationの結果、神経細胞が脱落する可能

性も考えられる。また近年astrocyteにもpersistent infectionの形でHIVが感染しうることが示唆されており^{21,22)}、それによるastrocyteの機能障害やapoptosisの結果、二次的にsynapseの機能が障害される可能性も考えられる。Geigerら²³⁾の最近の研究によれば、HIV脳炎においては各種のグリア細胞ならびに神経細胞に広範囲にapoptosisが生じている。また正常脳のastrocyteと上皮細胞に発現することが知られているactin結合性蛋白の一つであるezrinは、HIV脳炎においてその発現が高度に増強しており、ezrinとgp120との相互作用により神経細胞にapoptosisがもたらされると考えられている²³⁾。

HIV脳炎における神経細胞の傷害は、以上述べたように多数の原因、メカニズムの複合により生じる極めて多様かつ複雑な病態である。これら諸因子の作用の仕方や病変の局在は、当然個々の患者によりさまざまであるはずで、それがHIV脳炎における臨床病理相関の解釈を極めて困難なものにしている原因の一つである。それら諸因子の少なくとも一部は可逆性と考えられ、近い将来に治療、予防に結びつくことが期待される。

IV. HAART導入後のHIV関連脳病変の変貌

HAARTの導入によりAIDS患者の中樞神経系病変も変貌した。すなわち血中ウイルス量の激減による免疫能の回復に伴って、日和見感染症の多くは頻度が減少すると共に軽症化した^{24,25)}。しかし仔細に検討すると、cytomegalovirus脳炎やtoxoplasmosisは著しく減少しているのに対して、進行性多巣性白質脳症progressive multifocal leukoencephalopathy (PML)は経過の慢性化と生存期間の延長を示すものの、頻度自体は明らかな減少を示しておらず、またvaricella-zoster virus脳炎は増加傾向にあるなど、感染症の種類ごとにそれぞれ特徴がみられる²⁵⁾。脳原発悪性リンパ腫については、減少しているとする報告が多い²⁵⁾。

他方、HAARTで用いられる抗ウイルス剤とくにprotease阻害剤の中樞神経系への浸透が脳血液関門により制限されるため、脳はHIVにとって一種の避難所となる。したがってHIV脳炎に対しては日和見感染症に対するほど劇的な治療効果は上がっておらず、重症例は確かに減少したものの、患者の長期生存に伴いmilder cognitive and motor disordersと称される臨床病態の増加が新たな問題として浮かび上がってきている^{12,19,26)}。この病態に対応する病理像の解明は今

後の課題であるが、特に神経細胞突起あるいはneuropilのより微細な変化の解析が重要となるであろう¹⁹⁾。また抗ウイルス剤に耐性を有するHIVのnew strainの出現も問題であり、これらstrainには神経系への侵襲性がより強く、内皮細胞への感染性を獲得して血液脳関門を傷害するものもみられていることから、それに応じて今後神経病理像にも変化が生じてくる可能性がある。

HIV脳炎の組織像そのものもHAARTの導入により多少の修飾が加わってきている。すなわち、治療効果と生存期間の延長に対応して、いわゆる“burnt-out form”と称される、炎症反応が消退して神経細胞の脱落と広範囲に及ぶ軸索、髄鞘の損傷、astrocytosis、小血管壁の線維化のみが残存するような組織像を呈する症例が増加している²⁵⁾。このような病変の診断にあたっては、原疾患が日和見感染症(特にPMLとtoxoplasmosis)であったのかHIV脳炎であったのか、組織所見のみからでは鑑別困難で、免疫組織化学のほかにISH(*in situ* hybridization)やPCRなどを用いた検索が必要となる場合もある。中枢神経系は他臓器と異なり再生能が低く、また炎症反応が消退しても神経線維の二次変性は持続、進行する場合があるので、病理学的な“burnt-out lesion”は必ずしも臨床像の改善を意味しない。

またHAARTを受けた症例において、多数のHIV感染macrophage/microgliaやリンパ球の浸潤と白質の広範な破壊を示す劇症型の急性白質脳炎の発生が少数ながら報告されている^{25,27,28)}。そのpathogenesisについては、HIVの変異による薬剤耐性の獲得、神経毒性の強いnew strainの出現、抗ウイルス剤による内皮細胞の傷害と血液脳関門の破壊、薬剤によるastrocyteの傷害、患者の長期生存によるウイルスへの曝露期間の延長などの問題と共に、次項で述べる“immune reconstitution”の関与など、多種の因子を考慮に入れた検討が必要である²⁸⁾。

最後にHAARTには高脂血症、lactic acidosis、mitochondria機能障害などさまざまな副作用の発生が報告されており、HAARTによってHIV感染者の生命予後が改善すると共に、これらの副作用が次第に顕在化しつつある。高脂血症をはじめとする脂質代謝の障害は脳の血管系に影響を及ぼす。またmitochondria機能障害はmyopathyを惹起することが既に報告されているが、脳の機能にどの程度の影響を及ぼすかは未だ不明である²⁸⁾。

V. immune reconstitutionに伴う中枢神経系病変の修飾

HAARTにより血中ウイルス量が激減して免疫能が急速に回復すると、活発な炎症反応、免疫応答が復活し、そのためかえって逆説的に一過性の組織傷害ひいては病状悪化をきたすことがある。症例によっては自己免疫現象が誘発されることすらある。これは“immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS)”(免疫再構築症候群)と呼ばれ、近年AIDS診療において注目されている現象の一つである。治療法としてはステロイド投与が一般的である。IRISによるHIV脳炎の修飾としては、白質を中心として小血管周囲ならびに実質内にmacrophage/microgliaの浸潤に加えて、CD8優位のリンパ球の強い浸潤とそれによる軸索、髄鞘の傷害が報告されており、髄膜炎を生じることもある^{25,27,29,30)}。IRISに伴う中枢神経系病変修飾のpathogenesisには未だ不明の点が多いが、CD4リンパ球数の急速な回復を受けてcytotoxic CD8リンパ球が急激に脳内に流入することが主因と考えられている^{29,30)}。IRISによる病変の修飾はHIV脳炎のみならず、PMLなど日和見感染症に対しても起こりうる³¹⁾。

最後に、我々は銘記しておかなければならないであろう。地球上の六千万人を超えるとみられるHIV感染者(WHOによる2000年時点での推計)のうちで、HAARTをはじめとする先進的医療の恩恵を受けることのできるのはいまお10%以下にすぎず、90%以上のHIV感染者(その大半はアジア、アフリカ在住)は、ほとんど神経系病変を併発する暇もないほどに過早な死に至っているということ。

文 献

- 1) 新宅雅幸：AIDSの神経病理。日和見感染症とHIV脳症を中心に。脳と神経1997, 49:5-17
- 2) Bissel, S.J., Wiley, C.A.: Human immunodeficiency virus infection of the brain. Pitfalls in evaluating infected/affected cell populations. Brain Pathol 2004, 14:97-108
- 3) Tyor, W.R., Glass, J.D., Griffin, J.W. et al.: Cytokine expression in the brain during the acquired immunodeficiency syndrome. Ann Neurol 1992, 31:349-360
- 4) Petito, C.K., Cash, K.S.: Blood-brain barrier abnormalities in the acquired immunodeficiency syndrome. Immunohistochemical localization of

- serum proteins in postmortem brain. *Ann Neurol* 1992, **32** : 658-666
- 5) Xing, H.Q., Moritoyo, T., Mori, K. et al. : Simian immunodeficiency virus encephalitis in the white matter and degeneration of the cerebral cortex occur independently in simian immunodeficiency virus-infected monkey. *J Neurovirol* 2003, **9** : 508-518
 - 6) Gray, F., Lescs, M.C., Keohane, C. et al. : Early brain changes in HIV infection. Neuropathological study of 11 HIV seropositive, non-AIDS cases. *J Neuropathol Exp Neurol* 1992, **51** : 177-185
 - 7) Bell, J.E., Busuttill, A., Ironside, J.W. et al. : Human immunodeficiency virus and the brain. Investigation of virus load and neuropathologic changes in pre-AIDS subjects. *J Infect Dis* 1993, **168** : 818-824
 - 8) An, S.F., Groves, M., Gray, F. et al. : Early entry and widespread cellular involvement of HIV-1 DNA in brains of HIV-1 positive asymptomatic individuals. *J Neuropathol Exp Neurol* 1999, **58** : 1156-1162
 - 9) An, S.F., Giometto, B., Groves, M. et al. : Axonal damage revealed by accumulation of β -APP in HIV-positive individuals without AIDS. *J Neuropathol Exp Neurol* 1997, **56** : 1262-1268
 - 10) Wiley, C.A., Masliah, E., Morey, M. et al. : Neocortical damage during HIV infection. *Ann Neurol* 1991, **29** : 651-657
 - 11) Miura, Y., Misawa, N., Kawano, Y. et al. : Tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand induces neuronal death in a murine model of HIV central nervous system infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003, **100** : 2777-2782
 - 12) Kaul, M., Garden, G.A., Lipton, S.A. : Pathways to neuronal injury and apoptosis in HIV-associated dementia. *Nature* 2001, **410** : 988-994
 - 13) Petit, C.K., Adkins, B., McCarthy, M. et al. : CD4+ and CD8+ cells accumulate in the brains of acquired immunodeficiency syndrome patients with human immunodeficiency virus encephalitis. *J Neurovirol* 2003, **9** : 36-44
 - 14) Vallat-Decouvelaere, A.V., Chrétien, F., Gras, G. et al. : Expression of excitatory amino acid transporter-1 in brain macrophages and microglia of HIV-infected patients. A neuroprotective role for activated microglia? *J Neuropathol Exp Neurol* 2003, **62** : 475-485
 - 15) Brenneman, D.E., Westbrook, G.L., Fitzgerald, S.P. et al. : Neuronal cell killing by the envelope protein of HIV and its prevention by vasoactive intestinal peptide. *Nature* 1988, **335** : 639-642
 - 16) Lee, M.R., Ho, D.D., Gurney, M.E. : Functional interaction and partial homology between human immunodeficiency virus and neuroleukin. *Science* 1987, **237** : 1047-1051
 - 17) Nardacci, R., Antinori, A., Larocca, L.M. et al. : Characterization of cell death pathways in human immunodeficiency virus-associated encephalitis. *Am J Pathol* 2005, **167** : 695-704
 - 18) Masliah, E., Heaton, R.K., Marcotte, T.D. et al. : Dendritic injury is a pathological substrate for human immunodeficiency virus-related cognitive disorders. *Ann Neurol* 1997, **42** : 963-972
 - 19) Everall, I.P., Heaton, R.K., Marcotte, T.D. et al. : Cortical synaptic density is reduced in mild to moderate human immunodeficiency virus neurocognitive disorder. *Brain Pathol* 1999, **9** : 209-217
 - 20) Masliah, E., Ge, N., Achim, C.L. et al. : Selective neuronal vulnerability in HIV encephalitis. *J Neuropathol Exp Neurol* 1992, **51** : 585-593
 - 21) Tornatore, C., Chandra, R., Berger, J. et al. : HIV-1 infection of subcortical astrocytes in the pediatric central nervous system. *Neurology* 1994, **44** : 481-487
 - 22) Thompson, K.A., Churchill, M.J., Gorry, P.R. et al. : Astrocyte specific viral strains in HIV dementia. *Ann Neurol* 2004, **56** : 873-877
 - 23) Geiger, K.D., Stoldt, P., Schlote, W. et al. : Ezrin immunoreactivity reveals specific astrocyte activation in cerebral HIV. *J Neuropathol Exp Neurol* 2006, **65** : 87-96
 - 24) Masliah, E., DeTeresa, R.M., Mallory, M.E. et al. : Changes in pathological findings at autopsy in AIDS cases for the last 15 years. *AIDS* 2000, **14** : 69-74
 - 25) Gray, F., Chrétien, F., Vallat-Decouvelaere, A.V. et al. : The changing pattern of HIV neuropathology in the HAART era. *J Neuropathol Exp Neurol* 2003, **62** : 429-440
 - 26) Bell, J.E. : An update on the neuropathology of HIV in the HAART era. *Histopathology* 2004, **45** : 549-559
 - 27) Langford, T.D., Letendre, S.L., Marcotte, T.D. et al. : Severe, demyelinating leukoencephalopathy in AIDS patients on antiretroviral therapy. *AIDS* 2002, **16** : 1019-1029
 - 28) Langford, T.D., Letendre, S.L., Larrea, G.J. et al. : Changing patterns in the neuropathogenesis of HIV during the HAART era. *Brain Pathology* 2003, **13** : 195-210
 - 29) Miller, R.F., Isaacson, P.G., Hall-Craggs, M. et al. : Cerebral CD8+ lymphocytosis in HIV-1 infected patients with immune restoration induced by HAART. *Acta Neuropathol* 2004, **108** : 17-23
 - 30) Venkataramana, A., Pardo, C.A., McArthur, J.C. et al. : Immune reconstitution inflammatory syndrome in the CNS of HIV-infected patients. *Neurology* 2006, **67** : 383-388
 - 31) Vendrely, A., Bienvenu, B., Gasnault, J. et al. : Fulminant inflammatory leukoencephalopathy associated with HAART-induced immune restoration in AIDS-related progressive multifocal leukoencephalopathy. *Acta Neuropathol* 2005, **109** : 449-455