

## 症例報告

抗 HIV 療法開始後 22 カ月経過してから顕在化した  
クリプトコックス脳髄膜炎の免疫再構築症候群の 1 例

山本 雄大, 水野 友貴, 関 雅之, 葛城有希子, 入交 重雄, 倭 正也  
地方独立行政法人りんくう総合医療センター総合内科・感染症内科

**症例**：57 歳男性。22 カ月前に抗 HIV 療法（ART）開始，治療開始後は安定して経過していた。2 週間前に交通事故を起こして前医に搬送され，頭部 CT 画像を撮像されたところ，異常を認めなかった。しかし，その後も意識障害が持続するために当院に転院となった。

**経過**：来院時，傾眠であり，見当識障害，手指振戦を認めた。血清クリプトコックス抗原陽性であり，胸部 CT 画像にて新規肺結節影，頭部造影 MRI にて脳表に広く造影効果を認めた。免疫再構築症候群にて顕在化したクリプトコックス脳髄膜炎（CM-IRIS）が強く疑われ，肺癌，癌性髄膜炎，ウイルス性髄膜炎などの可能性も考えられた。抗真菌薬を含めた髄膜炎治療を開始したところ，治療効果は不十分であった。経気管支肺生検にて肺結節よりクリプトコックスの菌体を認め，肺癌の合併を認めず，CM-IRIS と判断して副腎皮質ステロイドの投与を行った。ステロイド治療開始後，症状は改善を認め，最終的には独歩で退院した。

**考察**：CM 患者は高率に IRIS を発症することが知られている。ART 開始後，長期間経過してから発症する症例もあり，診断や治療に苦慮する場合がある

**キーワード**：HIV，クリプトコックス脳髄膜炎，免疫再構築症候群

日本エイズ学会誌 26：31-37，2024

## 序 文

クリプトコックス症の患者では，ART により免疫再構築症候群（IRIS）を発症しやすいことが知られており，ART 開始以前には認識されていなかった無症候性クリプトコックス感染の顕在化（unmasking IRIS）や抗真菌薬治療により軽快していた既知のクリプトコックス症の逆説的な悪化（paradoxical IRIS）を認めることがある<sup>1)</sup>。ART 開始からの 6 カ月間を追跡した研究ではクリプトコックス症を含めたすべての IRIS の発症までの日数の中央値は 48 日（29～99 日）であったと報告されている一方で，クリプトコックス症に限ってみると IRIS 発症までの期間が 6 カ月より長期になる可能性があることも知られている<sup>2,3)</sup>。今回，ART 開始後 1 年以上安定して経過していた HIV 感染者において，意識障害を呈して顕在化したクリプトコックス脳髄膜炎の免疫再構築症候群（CM-IRIS）と考えられた症例を経験したため報告する。

## 症 例

57 歳，男性。

著者連絡先：山本雄大（〒598-0048 泉佐野市りんくう往来北 2-23 地方独立行政法人りんくう総合医療センター総合内科・感染症内科）

2023 年 2 月 16 日受付；2023 年 11 月 7 日受理

主訴：意識障害。

現病歴：1 年 10 カ月前（22 カ月前）に呼吸困難のために他院に搬送され，ニューモシスチス肺炎，AIDS と診断されて加療された。発症時の CD4 陽性 T リンパ球数（CD4 数）は 55/μL，HIV-RNA 量は 63,000 copies/mL であった。クリプトコックス抗原定性検査で陽性であったものの，一次予防は行われていなかった。ART 開始のために当院紹介となり，ラルテグラビル（RAL）+テノホビルアラフェナミド（TAF）/エムトリシタピン（FTC）にて ART を開始した。抗ウイルス効果は良好であり，治療開始 1 カ月後には，CD4 数は 100/μL を超え，HIV-RNA 量は 40 copies/mL であった。その後，外来にて抗 HIV 療法を継続した。外来通院中，CD4 数は 200～300/μL，HIV-RNA 量は検出感度未満～100 copies/mL で推移した。2 カ月前の定期受診時には普段と変わらない様子であった。服用の簡便さの観点から抗 HIV 薬をビクテグラビル（BIC）/TAF/FTC に変更した。2 週間前に乗用車を運転中に崖から 5 m 下に転落して他院に救急搬送された。外傷は擦過傷程度であり，頭部 CT 画像検査では異常を指摘されなかったものの，傾眠，見当識障害，歩行困難，手指振戦と言った症状がみられ，精査加療のために当院に転院となった。

身体所見：身長 173 cm，体重 69.4 kg，GCS E3V4M5，体温 36.7 度，血圧 141/80 mmHg，呼吸数 18/分，SpO<sub>2</sub>：98%（室内気），眼：瞳孔 2.5/2.5 mm 正円同大，対光反射

両側迅速，口腔特記所見なし，正常肺胞音，心音整，心雑音なし，表在リンパ節触知せず，皮疹なし，不随意運動なし，感覚異常なし，四肢MMT5で左右差なし。

検査所見：

血液検査：WBC 5,890/ $\mu$ L (Neut 80.6%, Lymph 10.5%), RBC  $433 \times 10^4$ / $\mu$ L, Hb 14.1 g/dL, Plt  $32.3 \times 10^4$ / $\mu$ L, TP 8.1 g/dL, Alb 4.7 g/dL, CPK 73 U/L, T-Bil 0.5 mg/dL, AST 31 U/L, ALT 25 U/L, LDH 156 U/L,  $\gamma$ -GTP 24 U/L, BUN 12.7 mg/dL, Cre 0.96 mg/dL, Glu 112 mg/dL, Na 141 mmol/dL, K 4.0 mmol/dL, Cl 103 mmol/dL, Ca 9.5 m/dL, CRP 0.02 mg/dL, CD4陽性リンパ球数 224/ $\mu$ L, HIV-RNA量 33 copies/mL, T-SPOT 陰性, クリプトコックス抗原定性陽性・定量陰性, C7-HRP 陰性, トキソプラズマ IgG 陰性, CEA 1.6 ng/mL, SCC 20 U/mL, CYFRA 1.0 ng/mL, ProGRP 29.0 pg/mL, 可溶性 IL-2 受容体 405 U/mL。

髄液検査：初圧 20 cmH<sub>2</sub>O, 無色透明, 細胞数 78 個/ $\mu$ L (単核球 72 個, 多核球 6 個), 蛋白定量 311 mg/dL, 糖定量 42 mg/dL, ADA 9.2 U/L, クリプトコックス抗原陰性, JC ウイルス-DNA 定性陰性, 結核 PCR 陰性, FTA-ABS 定量陰性, TPHA 定量陰性, HSV-DNA 定性陰性, VZV-DNA 定性陰性, HIV-RNA 量 38 copies/mL, 髄液塗抹培養陰性, 墨汁染色陰性, 髄液細胞診異型性のある細胞を認めず。

胸部単純 CT 画像：左下葉背側に径 15 mm 程度の辺縁不整な結節影を 1 カ所認める (図 1)。

頭部造影 MRI 画像：脳表に沿って広い範囲に abnormal enhancement の散在を認める (図 2)。

## 臨床経過

入院時の検査にて単核球優位の細胞数増多があり，頭部造影 MRI 画像でも髄膜炎を示唆する所見を認めた。髄液からはクリプトコックスは証明されなかったものの，血清クリプトコックス抗原定性検査陽性であり，新規肺結節影も認めており，クリプトコックス脳髄膜炎，肺クリプトコックス症の可能性を考えた。クリプトコックス症の場合，免疫再構築症候群による顕在化 (unmasking-IRIS) をあげて副腎皮質ステロイドの使用を検討したが，ART 開始より 20 カ月以上経過しており，新規のクリプトコックス感染である可能性や肺癌を含めた悪性腫瘍，癌性髄膜炎，単純ヘルペスウイルス髄膜炎など他の疾患の可能性も否定できないと考えた。抗真菌薬や抗ウイルス薬の投与を先行させて反応を見ながら精査を進める方針とした。

入院後，リボソーマルアムホテリシン B (L-AMB) 200 mg/日 + フルシトシン (5-FC) 4,000 mg/日 + アシクロビル (ACV) 1,500 mg/日の投与を開始した。髄液 HSV, VZV-DNA 陰性を確認して ACV は終了した。治療効果は不十分であり，意識障害や見当識障害などの症状は残存し，寝たきりの状態が続いていた。寛解導入療法を継続してもこれ以上の改善はないと判断して，入院 28 日目より地固め療法のフルコナゾール (FLCZ) 400 mg/日に変更した。肺結節の診断確定のために経気管支肺生検を行う方針として，入院 54 日目に気管支鏡検査が施行可能な他院に転院となった。転院先の病院にて経気管支肺生検を施行さ

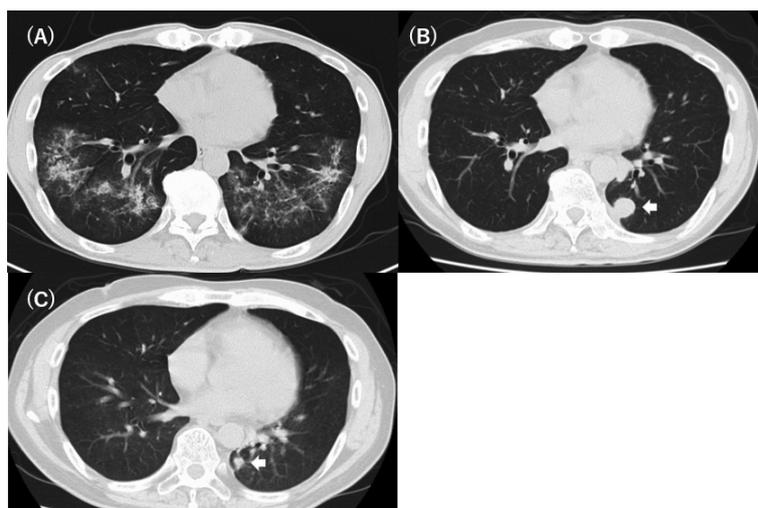


図 1 胸部 CT 画像

- (A) 入院 22 カ月前。両側肺野にニューモシスチス肺炎によるすりガラス影，浸潤影を認める。結節影は認めない。  
 (B) 入院時。左下肺葉背側に短径 15 mm 程度の結節影を認める (白矢印)。  
 (C) 退院後 1 カ月。左下肺葉背側結節影の縮小を認める (白矢印)。

れ、当院での加療継続のため、68日目に当院に再度転院となった。

肺結節の組織からクリプトコックスの菌体が確認された。新規感染を完全に否定することはできないものの、発症前より血清クリプトコックス抗原が陽性であり、血液・

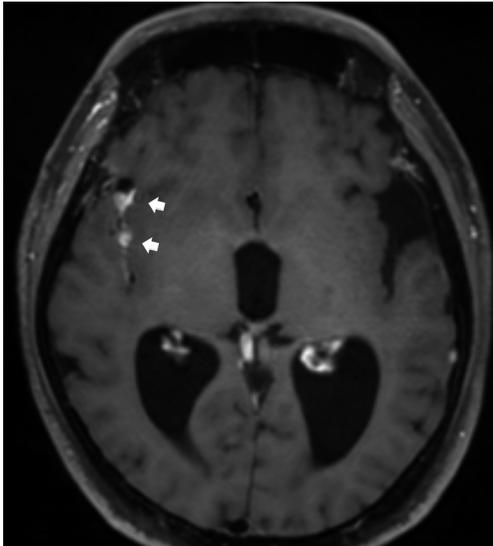


図 2 入院時の造影頭部 MRI 画像 (T1 強調画像) 右シルビウス裂などに脳表に沿った造影効果を認める (白矢印)。

髄液培養陰性、抗原量低値であるが肺生検でクリプトコックス菌体が確認できたこと、髄液/喀痰細胞診や肺生検、培養検査にて他の疾患が示唆されなかったこと、CM に対する標準的な抗真菌薬治療に十分な反応が得られなかったことを総合的に考慮して CM の unmasking IRIS と判断した。治療については、すでに CM として抗真菌薬の投与を開始しているものの治療効果は不十分であるため、副腎皮質ステロイドを併用する方針とした。米国感染症学会の 2010 年のガイドラインにて、投与量や期間については明確な根拠はないものの、初回治療としてプレドニゾロン換算で 0.5~1 mg/kg/日×2~6 週間が提案されており、メチルプレドニゾロン 60 mg/日から開始して治療の反応性を見ながら 1~2 週ごとに減量することとした。

CM-IRIS として副腎皮質ステロイドを開始する予定であったが、当院転院時に発熱、酸素化低下があり、胸部レントゲン/CT 撮像したところ、左肺炎像を認め、気管支鏡検査の合併症として肺炎を発症したと考えられ、ステロイド投与の前に肺炎の治療を優先する必要があると考えてピペラシリン/タゾバクタム (PIPC/TAZ) の投与を開始した。肺炎は抗菌薬投与にて軽快し、79 日目よりメチルプレドニゾロン 60 mg/日の投与を開始した。ステロイド投与開始後、意識状態は改善して、手指振戦も消失、会話もスムーズになり、独歩可能となった。84 日目には経口摂取可能となり、プレドニゾロン 40 mg/日内服に変更、89 日目にはプレドニゾロン 20 mg/日に減量した。この間、たび

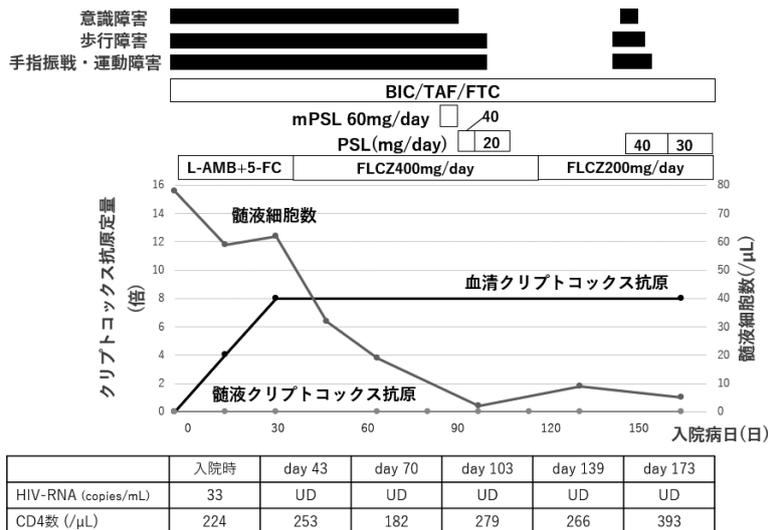


図 3 入院時から退院までの症状経過、治療、血清および髄液クリプトコックス抗原定量値、髄液細胞数、HIV-RNA 量、CD4 陽性 T リンパ球数の推移 BIC/TAF/FTC, bictegravir/tenofovir alafenamide/Emtricitabine ; mPSL, methylprednisolone ; PSL, prednisolone ; L-AMB, liposomal-amphotericin B ; 5-FC, flucytosine ; FLCZ, fluconazole ; UD, undetectable.

たび発熱があり、肺炎像の再燃や膿尿を認め、PIPC/TAZ 投与により軽快した。短期間で細菌感染症を繰り返しており、消耗により ADL の低下が著しいことから、98 日目にプレドニゾロンの投与をいったん中止した。中止後は発熱なく経過して PIPC/TAZ を終了、117 日目よりクリプトコックス症の治療を維持療法の FLCZ 200 mg/日に変更した。その後は退院に向けてリハビリテーションを継続していた。

140 日目頃より意識変容、両手指の動かさにくさ、歩行不安定性と言った症状が再度出現した。髄液検査では細胞数および蛋白量が再度上昇を認め、頭部 MRI では新規病変を認めなかった。CM-IRIS の再燃と考えると、副腎皮質ステロイドの再投与を行う方針とした。前回メチルプレドニゾン 60 mg/日で治療反応は良好であるものの、細菌感染症を繰り返した点からプレドニゾン 40 mg/日に減量、期間については約 3 週間で終了して再燃したので、反応性や検査結果をみながらより長期間の投与を行う方針とした。147 日目よりプレドニゾン 40 mg/日の内服を再開した。プレドニゾン内服再開後は意識清明となり、手指のこわばり、歩行不安定性は改善した。プレドニゾンを徐々に漸減する方針として、160 日目より 30 mg/日、173 日目より 20 mg/日に減量した。同日、独歩で退院となった。

## 考 察

本邦において HIV 関連の播種性クリプトコックス症の発症は年間 10 例前後で推移している。2018 年に AIDS 発症で HIV 感染症が判明した HIV 患者において、AIDS 指標疾患全体に占める本症の割合は 1.0%と比較的少ない<sup>4)</sup>。死亡率は ART 以前の 1995~1997 年は 39.3% (11/28 例)であったのが、ART 後の 1998~2003 年には 29.8% (14/47 例)、2004~2009 年には 17.6% (12/68 例)、2010~2016 年には 9.1% (7/77 例)と低下傾向にある。

クリプトコックス症は、結核や非結核性抗酸菌症、サイトメガロウイルス感染症などと同様に、高頻度に IRIS を発症することが知られている。CM-IRIS はフルコナゾール投与の有無にかかわらず、ART 開始後、CM 患者の 8~50%が IRIS を経験するという報告がある<sup>2)</sup>。IRIS のリスクとしては真菌血症、CD4 低値、ART 未導入、治療開始 2 週間後に髄液中の真菌培養陽性、ART での HIV ウイルス量の急激な低下などがあげられる<sup>5)</sup>。クリプトコックス症以外の疾患の IRIS は ART 開始後 8 週以内に多く発症するとされている。一方、AIDS 患者における CM-IRIS を調べた研究によると ART 開始から CM-IRIS 発症までの期間の中央値は 9.9 カ月 (95% 信頼区間: 3.9~17.9)、症例の 25%は 8.6 カ月、75%は 21.0 カ月までに発症すると報告されており、他の疾患と比較して発症までの期間が長い傾向

にある<sup>2)</sup>。Paradoxical IRIS としては本症例よりも長く、ART 開始 41 カ月後に発症した例が報告されている<sup>6)</sup>。本症例は unmasking IRIS と考えており、ART 開始から 22 カ月以上経過してから発症した unmasking IRIS の症例の報告は PubMed および医中誌を用いた検索では見つけられなかった。

AIDS 患者における CM に対するクリプトコックス抗原検査は感度、特異度ともに非常に高く、髄液検体を用いたラテックス凝集法および ELISA 法での検査において感度 93~100%、特異度 93~98%と報告されている<sup>7)</sup>。しかしながら、本症例では入院時の検査において、血液・髄液検体ともにクリプトコックス抗原定量検査は陰性となっていた。入院 1 カ月後に再検したところ、血清クリプトコックス抗原は半定量 4 倍で陽性になったが、髄液検体では陰性のままであった。ART 導入前に診断された CM と続発した paradoxical IRIS の症例を比較した研究では、髄液中クリプトコックス抗原量がおのおの中央値 2,048 (四分位範囲: 1,024~2,048) 倍、256 (128~448) 倍と CM 診断時と比較して CM-IRIS 症例で約 8 倍低下していたとする報告もある<sup>8)</sup>。Unmasking IRIS における抗原量については検討されていないものの、paradoxical IRIS と同様に CM と比較してクリプトコックス抗原がより低値になっている可能性が考えられた。

HIV 感染者に対して欧米や日本など有病率の低い地域での一律のフルコナゾール投与による一次予防は推奨されていない。一方、有病率が 3%を超える地域では、CD4 数 <100/μL (特に CD4 数 <50/μL) の患者に対して、クリプトコックス抗原をスクリーニングして治療を行う pre-emptive therapy が勧められている。クリプトコックス抗原陽性が判明した場合は、髄膜炎を疑う症状がなかったとしても 34% (31/91 例)で脳髄膜炎が診断され、症状が頭痛のみであった場合でも 90% (70/78 例)で脳髄膜炎が診断されたとする研究もあり<sup>9)</sup>、クリプトコックス抗原陽性例では、全例に髄液検査を行って脳髄膜炎を除外すべきとされている。脳髄膜炎を除外できても CD4 数 >100/μL かつ HIV-RNA 量が低いレベルに抑えられて 3 カ月経過するまでフルコナゾール 400 mg/日の投与を検討することが勧められている<sup>10,11)</sup>。本症例においても ART 開始時より血清クリプトコックス抗原陽性が判明しており、フルコナゾールの投与を検討すべきであったと考える。

HIV 感染者におけるクリプトコックス脳髄膜炎の治療は、非 HIV 感染者におけるクリプトコックス脳髄膜炎治療と同じく、開始 2 週間以上かつ髄液培養陰性化までの導入治療、ひき続いて行う 8 週間以上の地固め治療、治療終了の基準を満たすまで継続する維持治療の 3 段階に分かれる。本症例でも当初は新規感染の可能性を否定できなかった。

たため、導入治療としてL-AMB+5-FCにて治療を開始し、地固め療法としてFLCZ 400mg/日、最終的には維持療法としてFLCZ 200mg/日に変更して継続する標準的な治療を行った。

ほとんどの日和見感染症に対しては診断から2週間以内にARTを開始することが勧められている。しかし、結核性髄膜炎とともにクリプトコックス脳髄膜炎は、早期にARTを開始することで重篤な免疫再構築症候群を発症するリスクが上昇すると報告されている<sup>12,13</sup>。アフリカの2施設で行われた、クリプトコックス髄膜炎の患者に対して早期(1~2週間以内:中央値8日)にARTを開始する群と診断後5週間(中央値36日)後にART開始を遅らせる群の比較では、早期にARTを開始した群において6カ月後の死亡率が有意に上昇した(45% vs 30%,  $p=0.03$ )。最初の8~30日目の死亡率の差が顕著であり( $p=0.07$ )、髄液細胞数 $<5\text{ cells}/\mu\text{L}$ の患者で死亡率の差が最も大きかった( $p=0.008$ )<sup>14</sup>。こうした知見からparadoxical IRISによる死亡リスクを低減するために、クリプトコックス髄膜炎の患者においては寛解導入療法の終了する2週間後から地固め療法の終了する10週間後までの間にART導入を検討されることが勧められている。

CM-IRISの治療に関しては確立した方法が存在しないものの、paradoxical IRIS, unmasking IRISともに導入治療の開始または再開、ARTの中止、副腎皮質ステロイドの投与が選択肢となる。ステロイドの投与に関しては、プレドニゾロン0.5~1mg/kg/日で開始して2~6週かけて減量する方法や同等の力価のデキサメタゾンを使用する方法がある<sup>10</sup>。しかし一方でクリプトコックス脳髄膜炎の導入治療開始時よりデキサメタゾンを併用してもparadoxical IRISの発症リスクは低下せず、髄液中のクリプトコックスの排除が遅延したり、死亡率が上昇したりする可能性があるという報告もあり、副腎皮質ステロイド薬の投与については使用時期を慎重に検討する必要がある<sup>15</sup>。本症例では、血清、髄液中にクリプトコックスが同定されなかったことや抗原量が低値で推移したことなどからCM-IRIS(unmasking IRIS)の可能性が高いと考えていたものの、新規感染の可能性や他の疾患の可能性も否定できないと考え、ARTの中止や初期の段階での副腎皮質ステロイドの併用は行わず、導入治療の開始のみを行った。

本症例では、AIDS発症時より血清クリプトコックス抗原陽性が判明していた。今回のエピソードでは、抗真菌薬投与前に採取した各種培養で菌が検出できなかったこと、経過中に抗原量が低値であったことなどを考慮して一元的にunmasking CM-IRISの経過であったと考えられる。ART開始後に新規感染したクリプトコックス症およびその治療中に発症したparadoxical IRISの可能性もあげられたもの

の、抗真菌薬投与前に採取した血液、髄液検体からはクリプトコックスが証明されず、血清・髄液中の抗原量も低値で推移しており、新規感染は否定的と考えられた。今回のエピソードを通じてHIV-RNA量は低値であり、CD4数も変動はあるものの $300/\mu\text{L}$ 以上で推移しており、免疫状態に大きな変化を認めなかったため、paradoxical IRISを発症したとする根拠にも乏しいと考えられた。肺病変については経気管支鏡的肺生検を行い、クリプトコックス症と病理学的に証明された。一方で中枢神経病変については全身状態が不良であり、全身麻酔下での生検が選択できなかった。そのため、中枢神経病変に関してはステロイド投与が有効な他疾患を合併していた可能性は否定できない。ステロイド投与が治療として有効な髄膜炎、硬膜炎、脳炎を来す疾患としては血管炎を含む膠原病が第一にあげられる。しかし本症例では、発熱、関節炎、CRP上昇といった全身性の炎症を反映する所見やクリプトコックス症以外の肺病変、腎病変は認めず、特定の膠原病を疑う所見を認めなかった。

## 結 語

ART開始後、22カ月以上経過してから発症したCM-IRISの症例を経験した。ART導入後に長期間安定して経過している患者において発症したため診断や治療に苦慮した。クリプトコックス症のIRISはART開始後、数カ月以上経過してからも発症する可能性があることに留意する必要がある。

**利益相反:** 本研究における利益相反に相当する事項はない。

## 文 献

- 1) Meya DB, Manabe YC, Boulware DR, Janoff EN: The immunopathogenesis of cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome: understanding a conundrum. *Curr Opin Infect Dis* 29: 10-22, 2016.
- 2) Sungkanuparph S, Jongwutiwes U, Kiertiburanakul S: Timing of cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome after antiretroviral therapy in patients with AIDS and cryptococcal meningitis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 45: 595-596, 2007.
- 3) Murdoch DM, Venter WD, Feldman C, Van Rie A: Incidence and risk factors for the immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV patients in South Africa: a prospective study. *AIDS* 22: 601-610, 2008.
- 4) 日本医療研究開発機構: エイズ対策実用化研究事業「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. <http://after-art.umin.jp/> (2020年1月)

8 日閲覧)

- 5) Lortholary O, Fontanet A, Mémain N, Martin A, Sitbon K, Dromer F ; French Cryptococcosis Study Group : Incidence and risk factors of immune reconstitution inflammatory syndrome complicating HIV-associated cryptococcosis in France. *AIDS* 19 : 1043-1049, 2005.
- 6) Hashimoto H, Hatakeyama S, Yotsuyanagi H : Development of cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome 41 months after the initiation of antiretroviral therapy in an AIDS patient. *AIDS Res Ther* 12 : 33, 2015.
- 7) Tanner DC, Weinstein MP, Fedorciw B, Joho KL, Thorpe JJ, Reller L : Comparison of commercial kits for detection of cryptococcal antigen. *J Clin Microbiol* 32 : 1680-1684, 1994.
- 8) Bicanic T, Meintjes G, Rebe K, Williams A, Loyse A, Wood R, Hayes M, Jaffar S, Harrison T : Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-associated cryptococcal meningitis : a prospective study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 51 : 130-134, 2009.
- 9) Wake RM, Britz E, Sriruttan C, Rukasha I, Omar T, Spencer DC, Nel JS, Mashamaite S, Adelekan A, Chiller TM, Jarvis JN, Harrison TS, Govender NP : High cryptococcal antigen titers in blood are predictive of subclinical cryptococcal meningitis among human immunodeficiency virus-infected patients. *Clin Infect Dis* 66 : 686-692, 2018.
- 10) Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, Goldman DL, Graybill JR, Hamill RJ, Harrison TS, Larsen RA, Lortholary O, Nguyen MH, Pappas PG, Powderly WG, Singh N, Sobel JD, Sorrell TC : Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease : 2010 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis* 50 : 291-322, 2010.
- 11) 一般社団法人日本医真菌学会 : クリプトコックス症の診断・治療ガイドライン, 2019.
- 12) Saag MS, Gandhi RT, Hoy JF, Landovitz RJ, Thompson MA, Sax PE, Smith DM, Benson CA, Buchbinder SP, Del Rio C, Eron JJ Jr, Fätkenheuer G, Günthard HF, Molina JM, Jacobsen DM, Volberding PA : Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV infection in adults : 2020 recommendations of the International Antiviral Society-USA panel. *JAMA* 324 : 1651-1669, 2020.
- 13) Department of Health and Human Services : Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Available at <https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/adult-adolescent-arv/guidelines-adult-adolescent-arv.pdf> (Accessed on October 7, 2022)
- 14) Boulware DR, Meya DB, Muzoora C, Rolfes MA, Huppler Hullsiek K, Musubire A, Taseera K, Nabeta HW, Schutz C, Williams DA, Rajasingham R, Rhein J, Thienemann F, Lo MW, Nielsen K, Bergemann TL, Kambugu A, Manabe YC, Janoff EN, Bohjanen PR, Meintjes G ; COAT Trial Team : Timing of antiretroviral therapy after diagnosis of cryptococcal meningitis. *N Engl J Med* 370 : 2487-2498, 2014.
- 15) Beardsley J, Wolbers M, Kibengo FM, Ggayi AB, Kamali A, Cuc NT, Binh TQ, Chau NV, Farrar J, Merson L, Phuong L, Thwaites G, Van Kinh N, Thuy PT, Chierakul W, Siriboon S, Thiansukhon E, Onsanit S, Supphamongkhonchaikul W, Chan AK, Heyderman R, Mwinjiwa E, van Oosterhout JJ, Imran D, Basri H, Mayxay M, Dance D, Phimmason P, Rattanavong S, Lalloo DG, Day JN ; CryptoDex Investigators : Adjunctive dexamethasone in HIV-associated Cryptococcal meningitis. *N Engl J Med* 374 : 542-554, 2016.

## A Case of HIV-Associated Cryptococcal Meningitis That Manifested as Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome 22 Months after Initiation of Anti-retroviral Therapy

Yudai YAMAMOTO, Tomoki MIZUNO, Masayuki SEKI,  
Yukiko KATSURAGI, Shigeo IRIMAJIRI and Masaya YAMATO

Department of General Internal Medicine and Infectious Diseases,  
Rinku General Medical Center

**Background** : A 57-year-old man was diagnosed with HIV infection and started antiretroviral therapy (ART) 22 months before admission. His condition was stable thereafter. He was in a traffic accident 2 weeks before and transferred to a hospital. Head CT scan did not show any abnormality, but disturbance of consciousness persisted. He was referred to our hospital for further examination and treatment.

**Progress** : The patient presented with drowsiness, disorientation, and hand tremor. Blood tests were positive for cryptococcal antigen. His chest CT scan showed a previously absent lung nodule. Contrast-enhanced head MRI revealed a diffuse contrast effect on the brain surface. Cryptococcal meningitis-immune reconstitution inflammatory syndrome (CM-IRIS) was strongly suspected, but viral or carcinomatous meningitis could not be excluded. Although broad-spectrum antibacterial and antifungal medication was initiated, it was not very effective. *Cryptococcus* was proven by transbronchial lung biopsy; therefore, he was finally diagnosed with CM-IRIS and started corticosteroids. His symptoms improved and he was eventually discharged in a stable condition.

**Conclusion** : Patients with cryptococcosis have a high incidence of IRIS. Nevertheless, diagnosing CM-IRIS is sometimes difficult, because it can manifest long after initiation of ART.

**Key words** : HIV, cryptococcal meningitis, immune reconstitution inflammatory syndrome