

一地方エイズ中核拠点病院において 20年間に発症した免疫再構築症候群

古西 満^{1,2)}・宇野 健司^{2,3)}・福盛 達也²⁾・笠原 敬²⁾

¹⁾ 奈良県立医科大学健康管理センター*

²⁾ 同 感染症センター

³⁾ 南奈良総合医療センター感染症内科

受付日：2021年9月2日 受理日：2021年9月17日

抗 HIV 治療 (antiretroviral therapy : ART) 導入後に免疫再構築症候群 (immune reconstitution inflammatory syndrome : IRIS) を発症する症例は今でも認められている。これまでに IRIS の発症状況に関する調査報告はあるが、わが国のものは少ない。そこで、本研究では一地方エイズ中核拠点病院において 20 年間に発症した IRIS を調査し、HIV 感染症診療における IRIS の臨床的インパクトを明らかにする。

1997 年 1 月から 2016 年 12 月までに新規、中断後の再開もしくは前治療が効果不良で薬剤を変更して ART を実施し、その治療がウイルス学的に有効であった HIV 感染者を対象として、IRIS の発症率、発症疾患、発症状況、経過について調査した。

調査対象となった症例は 172 名であった。IRIS を発症した症例は 27 名 (15.7%)・31 エピソード (17.1%) であった。1999 年に最初の症例を経験し、2009 年から 2014 年に症例が集中していた。発症した疾患は 12 疾患あり、帯状疱疹が 10 例と最も多く、非結核性抗酸菌症、サイトメガロウイルス感染症、Graves 病がおのおの 3 例などであった。80.6% は ART 開始から 3 カ月以内に IRIS を発症していたが、Graves 病は発症まで 2 年以上経過していた。Paradoxical な発症形態は 10 エピソードであり、IRIS の発症と ART 薬の種類には特徴的な傾向は見出せなかった。IRIS による後遺症を認める症例は 3 例、治療を継続している症例は 3 例であった。

われわれの施設では IRIS の発症率は 15% ほどであり、HIV 感染症診療において比較的遭遇する可能性が高い病態であると考えられる。IRIS として発症した疾患は多彩であり、後遺症や長期の治療が必要な事例もあるので、ART 導入後には IRIS の発症リスクを忘れないように診療することが必要である。

Key words: HIV infection, immune reconstitution inflammatory syndrome, herpes zoster, cytomegalovirus infection, nontuberculous mycobacterial infections

はじめに

現在では抗 HIV 治療 (antiretroviral therapy : ART) の有効性は高く、わが国における治療導入症例の 90% 以上が血中ウイルス量の検出限界未満を達成できている¹⁾。ART 薬の忍容性や服薬利便性の改善に加え、治療が予防効果を発揮すること

(treatment as prevention : T as P) が明らかになり²⁾、現在では診断後早期の治療導入が推し進められている。一方で、ART 導入後には一定数の有害事象が発生しており、その 1 つに免疫再構築症候群 (immune reconstitution inflammatory syndrome : IRIS) も存在する。IRIS は ART による免疫不全からの回復過程で病原体などの抗原に対する過剰な炎

*奈良県橿原市四条町 840

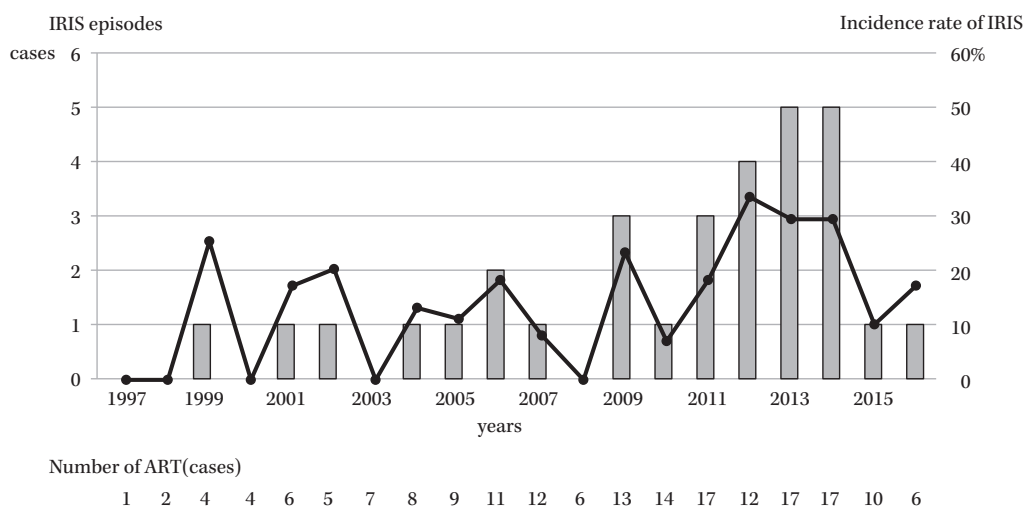


Fig. 1. Twenty-year annual trends in the number of cases and incidence of immune reconstitution inflammatory syndrome

症を来す病態として認識されている³⁾。IRISにはART後に顕在化してくる場合(unmasking)と治療によって改善・治癒していたものがART後に再増悪する場合(paradoxical)があり、その臨床像は感染症だけではなく、自己免疫疾患や悪性腫瘍など多彩である⁴⁾。

IRISの発症率や発症疾患、発症リスクなどに関する報告は多数ある⁵⁻⁷⁾が、多くは短期間での集計であり、特にわが国からの報告は少ない⁸⁾。そこで、本研究では一地方エイズ中核拠点病院において20年間に発症したIRISの発症率・発症疾患・治療経過などを調査し、HIV感染症診療におけるIRISの臨床的インパクトを明らかにする。

1. 対象と方法

1. 対象

1997年1月から2016年12月までの20年間に奈良県立医科大学附属病院(以下、当院)において、新規、前治療が効果不良で変更、もしくは中断後の治療再開でARTを実施し、そのARTが有効であったHIV感染者172名・181回のARTを対象とした。対象の性別は男性が156名、女性が16名であった。ARTは新規治療が168回、効果不良による変更が12回、中断後の再開が1回であった。

2. 方法

IRISの診断は、Shelburneら⁹⁾の定義を参考にして2名の医師で行った。Shelburneらの定義は、①HIV感染症の診断、②有効なARTの実施、③ART

開始後に出現した感染症(あるいは自己免疫疾患)に矛盾しない症候、④前記症候が新たな感染症、すでに認識されている感染症の予測されうる臨床経過や治療の副作用では説明できないことの4点を満たした症例をIRISとする。

IRISの発症率、発症時期、発症疾患、IRIS発症時のART薬の組合せ、IRIS発症例でのART開始前とIRIS発症時のCD4陽性細胞数・血漿中ウイルス量の変化、臨床経過について後方視的に調査した。

本研究は、奈良県立医科大学医の倫理審査委員会による承認(受付番号:1989)を受け、実施した。

II. 結果

IRISは27名(15.7%)、31エピソード(17.1%)に発症し、発症時の平均年齢は43.1歳(24~72歳)、男性が25名、女性が2名であった。1999年に最初のIRIS症例を経験し、2009~2014年の期間にIRISの発症が多かった。また、年ごとのIRIS発症率は、0~33%と差があった(Fig. 1)。

発症疾患は帯状疱疹が10例と最も多く、サイトメガロウイルス感染症・非結核性抗酸菌症・Graves病が各3例、結核症・ニューモシスチス肺炎・単純ヘルペス・自己免疫性血小板減少症が各2例など12疾患に及んだ。ART開始(変更)からIRIS発症までの期間は25エピソード(80.6%)が3カ月以内であったが、Graves病のみが26~65カ月と遅れて発症していた(Fig. 2)。

IRIS発症時に使用していたART薬は核酸系逆転

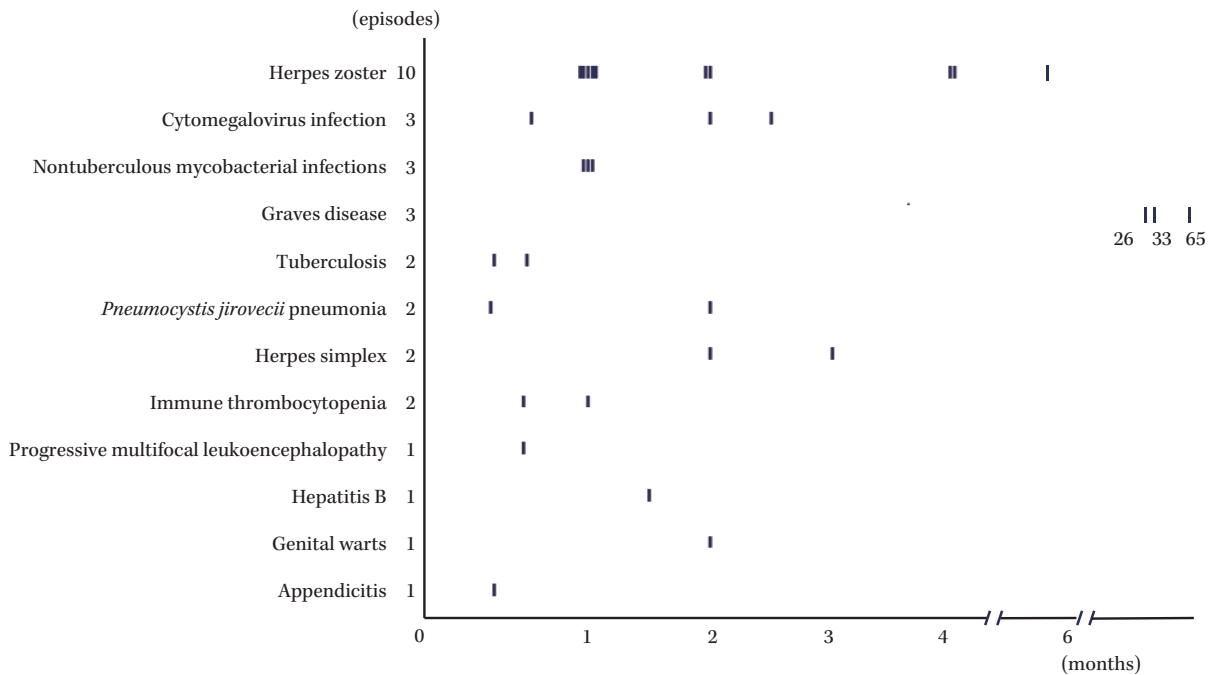


Fig. 2. Onset time after the start of antiretroviral therapy for each disease of immune reconstitution inflammatory syndrome

写酵素阻害薬（nucleoside reverse transcriptase inhibitor：NRTI）とプロテアーゼ阻害薬（protease inhibitor：PI）との組合せが15エピソード、NRTIとインテグラーゼ阻害薬（integrase strand transfer inhibitor：INSTI）との組合せが12エピソードなどであった。unmasking IRISが21エピソード、paradoxical IRISが10エピソードであった（Fig. 3）。ARTはPIベースが97回、INSTIベースが61回、非核酸系逆転写酵素阻害薬（nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor：NNRTI）ベースが15回、PI+INSTIベースが5回、その他が3回であった。IRISの発症率は、PIベースでは104回中17エピソード（16.3%）、INSTIベースでは66回中14エピソード（21.2%）であり、統計学的には有意差を認めなかった（ $p=0.42$ ）。

CD4陽性細胞数はART開始（変更）時に比べIRIS発症時では有意に増加し、ウイルス量はART開始（変更）時に比べIRIS発症時では有意に減少していた（Fig. 4）。

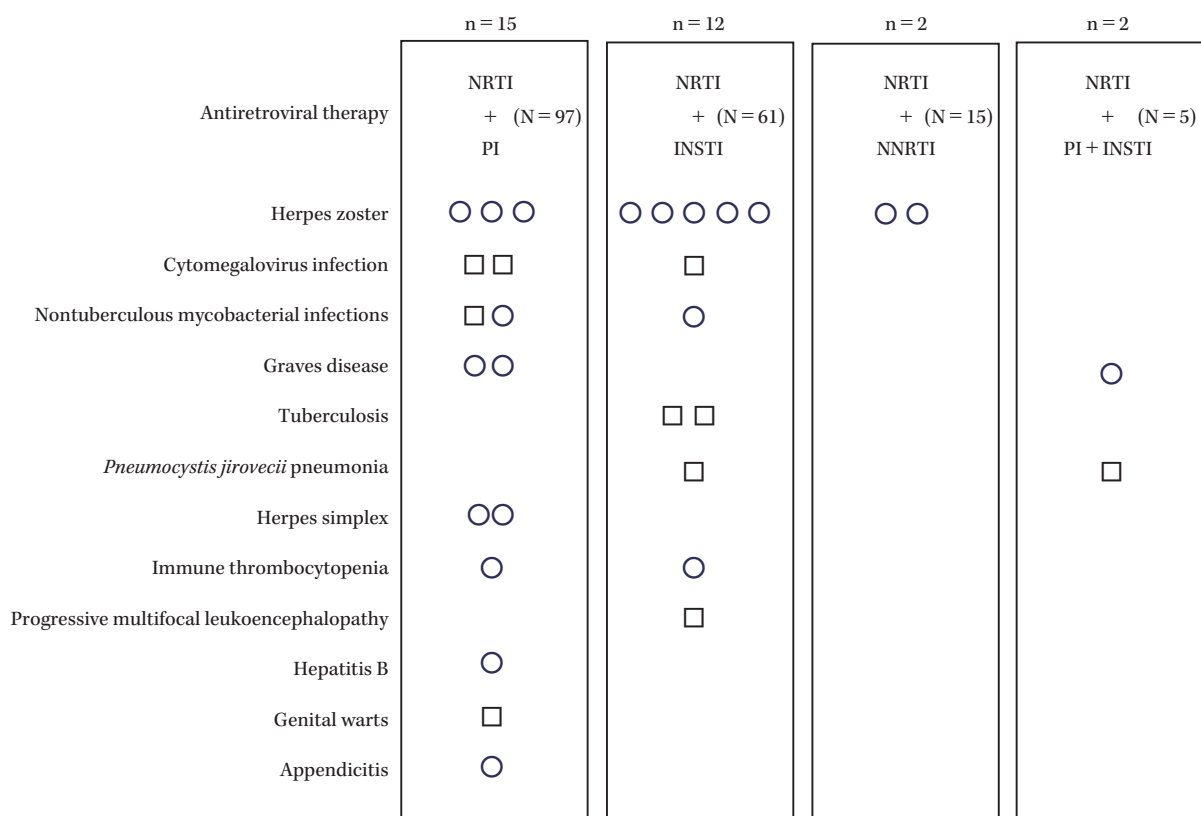
IRISへの対処としては、発症疾患に対する抗微生物治療などの治療を27エピソードに実施し、副腎皮質ステロイド薬を5エピソードで使用した。サイトメガロウイルス網膜炎の2名と進行性多巣性白

質脳症の1名に後遺症が残り、Graves病の2名と結核症の1名ではIRISに伴った治療が継続されている（Table 1）。現在までに死亡例は認めなかった。

III. 考察

IRISの症例報告はzidovudine単剤治療の時代から存在する¹⁰⁾が、より強力なARTが可能になってきた1990年代後半から注目されるようになってきた¹¹⁾。IRISは、ARTのHIV増幅抑制によって免疫不全が回復する過程で制御性T細胞の機能回復が遅れるため、体内に存在する病原体などの抗原に対する免疫応答が過剰に誘導されて発症することが想定されている¹²⁾。したがって、IRISは今でもART導入時における有害事象の一つとして重要なものである。

IRIS発症率は報告によって差異がみられるが、Müllerら⁵⁾は54のコホート研究をメタ解析して、ART開始後13,103名中1,699名（13.0%）にIRISを発症したと報告している。また、IRISの発症疾患を結核症、クリプトコックス髄膜炎、サイトメガロウイルス網膜炎、帯状疱疹、カポジ肉腫、進行性多巣性白質脳症、何らかのIRISに分けて、それぞれの発症率を解析し、カポジ肉腫の6.4%からサイトメガロウイルス網膜炎の37.7%と発症疾患に



○ : unmasking IRIS, NRTI: nucleoside reverse transcriptase inhibitor, PI: protease inhibitor, □ : paradoxical IRIS, NNRTI: non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, INSTI: integrase strand transfer inhibitor

Fig. 3. Onset status of immune reconstitution inflammatory syndrome diseases according to the combination of antiretroviral drugs used

よって差があることを指摘している。国別の IRIS 発症率は、報告の調査期間や調査患者数など違いがあり単純には比較することはできないが、先進国では 10% 前後であるのに対して途上国では 20~30% 台であり、地域によって IRIS 発症率に差が生じている^{6,13,14}。IRIS 発症率に関する報告の多くは、後方視的研究であるが、Murdoch ら¹⁵は、CD4 陽性細胞数が 200/ μ L 未満であるか、AIDS を発症した症例に初回 ART を導入し、IRIS 発症率を前向きに検討している。その結果、6 カ月以内に IRIS を発症した症例は 423 例中 44 例 (10.4%) であったと報告している。

わが国では IRIS 発症率に関する報告は少ない⁸。われわれは、厚生労働省研究班や日本医療研究開発機構 (AMED) 研究班で IRIS 発症率のアンケート調査を 3 度行っている。1 回目は 1997~2003 年、2 回目は 2007~2011 年、3 回目は 2012~2016 年に ART を受けた症例を対象として実施している。IRIS

の発症率は、それぞれ 2,018 例中 176 例 (8.7%)、3,216 例中 246 例 (7.6%)、3,866 例中 276 例 (7.1%) と低下傾向にある¹⁶が、先進国で報告されている IRIS 発症率に類似した値になっている。当院での IRIS 発症率は、症例ベースで 15.7%、エピソードベースで 17.1% であり、わが国の調査結果や先進国のものよりは高いが、途上国のものよりは低い。IRIS の発症は、ART 開始時の CD4 陽性細胞数・ウイルス量、日和見合併症合併の有無、合併症治療から ART 開始までの期間などが関連する⁶ため、IRIS 発症率は各医療機関の HIV 診療状況が影響し、差が出るものと考えられる。

Lawn ら¹⁷が結核症症例では抗結核治療開始後早期に ART を開始するほど IRIS を発症しやすいと報告しており、ART を開始するまでの日和見感染症治療の期間に関する情報は IRIS 発症率を比較する際に重要である。DHHS (Department of Health and Human Services) ガイドラインではニューモ

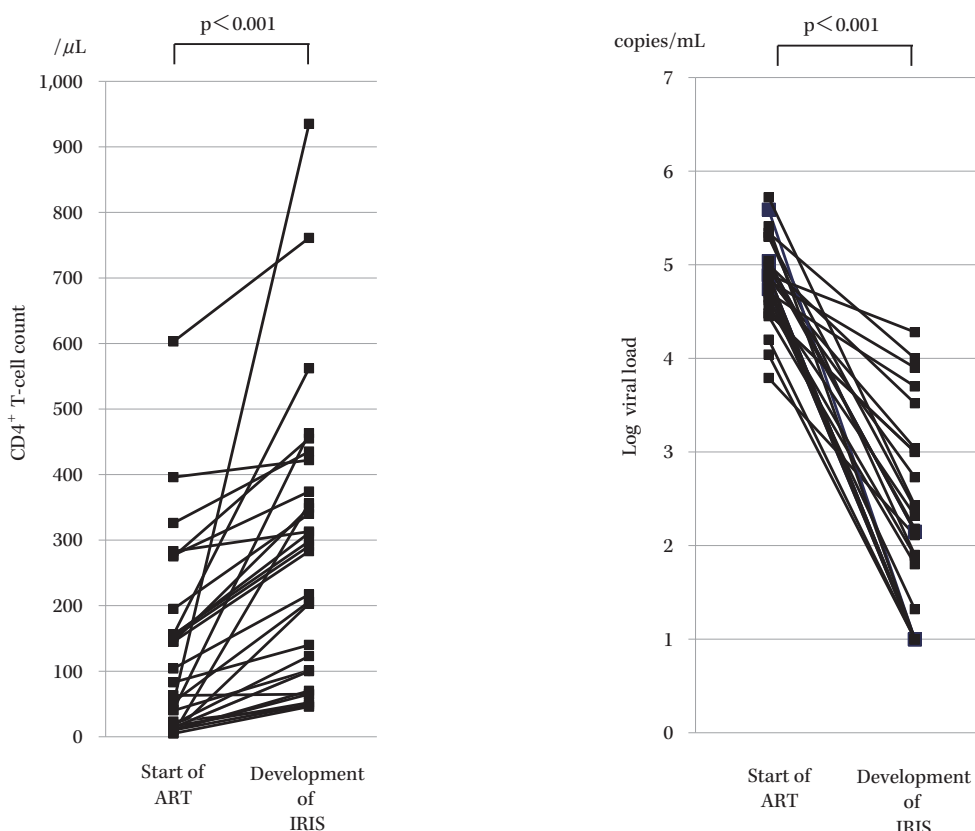


Fig. 4. Changes in the CD4-positive T-cell count and viral load between the start of antiretroviral therapy and onset of immune reconstitution inflammatory syndrome

Table 1. Treatment and prognosis for immune reconstitution inflammatory syndrome

IRIS	n	treatments	outcome
Herpes zoster	10	antiviral therapy: 10	cure: 10
CMV infection	3	antiviral therapy: 3	cure: 1, sequelae: 2
NTM	3	anti-NTM therapy: 2, observation: 1	cure: 3
Graves disease	3	antithyroid therapy: 3	cure: 1, under treatment: 2
Tuberculosis	2	anti-tuberculosis therapy + steroid: 2	cure: 1, under treatment: 1
PCP	2	anti-PCP therapy + steroid: 2	cure: 2
Herpes simplex	2	antiviral therapy: 2	cure: 2
ITP	2	<i>Helicobacter pylori</i> eradication: 1, observation: 1	cure: 2
PML	1	steroid + mefloquine + SSRI: 1	sequelae: 1
Hepatitis B	1	glycyrrhizin: 1	cure: 1
Genital warts	1	antiviral external medicine: 1	cure: 1
Appendicitis	1	operation + antimicrobial therapy: 1	cure: 1

CMV: cytomegalovirus, NTM: nontuberculous mycobacterial infections, PCP: *Pneumocystis jirovecii* pneumonia, ITP: immune thrombocytopenia, PML: progressive multifocal leukoencephalopathy, SSRI: selective serotonin reuptake inhibitor

シスチス肺炎やサイトメガロウイルス感染症は2週以内、結核症はCD4陽性細胞数が50/μL未満の場合では2週以内、50/μL以上の場合では8週以内にARTを開始することを推奨している¹⁸⁾。しかし当院では、ニューモシスチス肺炎やサイトメガロウ

イルス感染症は治療を終えた3週後、結核症は治療が安定する1カ月後にARTを開始していることが多い。渡邊ら¹⁹⁾はCD4陽性細胞数が50/μL未満のHIV感染症合併結核患者18例のうち2週以内にARTを開始できた症例は3例(16%)のみであっ

たが、ARTの遅れが予後に与える影響は少なかったと報告している。

最近のARTにおいて中心的な役割を担っているINSTIは強力な抗HIV活性を有しており、IRIS発症に影響するのには気になるところである。INSTIベースのARTではIRIS発症リスクに差があること²⁰⁾や入院を要する重篤なIRIS発症リスクが高いこと(オッズ比2.43, 95%CI: 1.45~4.07)²¹⁾が報告されている一方で、キードラッグがraltegravirとNNRTIの2群での無作為比較試験ではIRISの発症率に有意差を認めなかったという報告がある²²⁾。本検討でもPIベースとINSTIベースにおいて実施時のIRIS発症率には有意差を認めなかったが、今後も薬剤選択がIRIS発症に関与するのかどうかを注意して見ていく必要がある。

IRISの発症疾患は多彩であり、感染症以外に自己免疫疾患や悪性腫瘍、炎症性疾患なども報告されている⁴⁾。わが国の研究班による3回目の調査でも28疾患が集計されている。いずれの調査とも上位の5疾患は同一で、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、結核症であったと報告されている¹⁵⁾。本検討でもIRISの疾患は12疾患に及び、頻度の高い疾患は研究班の報告と類似している。しかし、研究班の調査ではB型肝炎、進行性多巣性白質脳症、自己免疫疾患が増加傾向にあると指摘されており、わが国における今後の動向には注意が必要である。

IRISの多くは自然治癒傾向をもつ病態ではあるが、中枢神経系に合併する結核症によるIRIS(central nervous system tuberculosis-IRIS: CNS TB-IRIS)などは重症化し、死亡例や後遺症例を認めることが指摘されている²³⁾。本検討ではIRISによる死亡例はなかったが、後遺症例やIRISに対する治療を中止できない例などがあり、IRISはHIV診療において避けることができるのであれば避けるべき病態とも考えられる。わが国で発症数の高い帯状疱疹-IRISに対する抗ヘルペス薬や不活化ワクチンによる予防的介入は、検索しえた範囲では報告されていない。しかしIRISの予防的介入として、唯一Meintjesら²⁴⁾が結核症のparadoxical IRISに対するプレドニゾロンの予防効果は無作為二重盲検試験(対照はプラセボ)で評価している。その試験では予防効果を認め、重篤な副反応や感染症発症はみら

れなかったと報告している。今後はこのようなIRISの予防方法が確立することが強く望まれる。

HIV感染症の早期発見・早期治療が、IRIS発症リスク軽減の一つに役立つと考えられる。しかし、コロナ禍によってHIV感染症の検査件数減少や受診控えがみられるようになり、何年か後に免疫不全が進行してからHIV感染症が判明する症例が増加する可能性が危惧されている。その時にはIRIS発症リスクが高まる可能性がある。わが国でのIRISに関する集計は少なく、一地方エイズ中核拠点病院の検討ではあるが、IRISのもつ臨床的インパクトを考慮すると地道にその実態を検討していくことには意義があり、診療医はART導入後にはIRISの発症リスクを忘れないように診療することが必要であると考えられる。

謝辞

本研究は、日本医療研究開発機構(AMED)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(研究開発代表者:照屋勝治, 課題管理番号:20fk0410016h0003)の研究開発の一部として実施した。

利益相反自己申告:申告すべきものなし。

文献

- 1) Iwamoto A, Taira R, Yokomaku Y, Koibuchi T, Rahman M, Izumi Y, et al: The HIV care cascade: Japanese perspectives. *PLoS One* 2017; 12: e 0174360. doi.org / 10.1371 / journal.pone.0174360
- 2) Cohen M S, Chen Y Q, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour M C, Kumarasamy N, et al: Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *New Engl J Med* 2011; 365: 493-505
- 3) Armstrong W S: The immune reconstitution inflammatory syndrome: A clinical update. *Curr Infect Dis Rep* 2013; 15: 39-45
- 4) Dhasmana D J, Dheda K, Ravn P, Wilkinson R J, Meintjes G: Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy: pathogenesis, clinical manifestations and management. *Drugs* 2008; 68: 191-208
- 5) Müller M, Wandel S, Colebunders R, Attia S, Furrer H, Egger M, et al: Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2010; 10: 251-61
- 6) Walker N F, Scriven J, Meintjes G, Wilkinson R J: Immune reconstitution inflammatory syn-

- drome in HIV-infected patients. *HIV AIDS* 2015; 7: 49-64
- 7) Manzardo C, Guardo A C, Letang E, Plana M, Gatell J M, Miro J M: Opportunistic infections and immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-1-infected adults in the combined antiretroviral therapy era: A comprehensive review. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2015; 13: 751-67
 - 8) 光本富士子, 村田昌之, 志水元洋, 迎 はる, 豊田一弘, 小川栄一, 他: 当院の HIV 感染者における免疫再構築症候群の現状。日エイズ会誌 2013; 15: 454
 - 9) Shelburne S A, Montes M, Hamill R J: Immune reconstitution inflammatory syndrome: more answers, more questions. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57: 167-70
 - 10) French M A, Mallal S A, Dawkins R L: Zidovudine-induced restoration of cell-mediated immunity to mycobacteria in immunodeficient HIV-infected patients. *AIDS* 1992; 6: 1293-7
 - 11) French M A, Lenzo N, John M, Mallal S A, McKinnon E J, James I R, et al: Immune restoration disease after the treatment of immunodeficient HIV-infected patients with highly active antiretroviral therapy. *HIV Med* 2000; 1: 107-15
 - 12) Lawn S D, Meintjes G: Pathogenesis and prevention of immune reconstitution disease during antiretroviral therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2011; 9: 415-30
 - 13) Pérez-Rueda M, Hernández-Cabrera M, Francés-Urmeneta A, Angel-Moreno A, Pisos-Álamo E, Jaén-Sánchez N, et al: Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected immigrants. *Am J Trop Med Hyg* 2017; 97: 1072-7
 - 14) Thambuchetty N, Mehta K, Arumugam K, Shekarappa U G, Idiculla J, Shet A: The epidemiology of IRIS in Southern India: An observational cohort study. *J Int Assoc Provid AIDS Care* 2017; 16: 475-80
 - 15) Murdoch D M, Venter W D F, 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* 2008; 22: 601-10
 - 16) 古西 満, 照屋勝治, 宇野健司, 菱矢直邦, 小川 拓, 笠原 敬, 他: 免疫再構築症候群の発症率・発症疾患に関する調査結果。感染症誌 2020; 94: 412
 - 17) Lawn S D, Myer L, Bekker L G, Wood R: Tuberculosis-associated immune reconstitution disease: Incidence, risk factors and impact in an antiretroviral treatment service in South Africa. *AIDS* 2007; 21: 335-41
 - 18) DHHS: Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections Adults and Adolescents with HIV. Aug. 18, 2021 updated, Apr. 14, 2021 review http://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/Adult_OI.pdf
 - 19) 渡邊かおる, 永井英明, 河野史歩, 加藤貴史, 渡邊直昭, 鈴木純子, 他: HIV 感染症合併結核患者における抗レトロウイルス療法開始時期と予後の検討。結核 2017; 92: 623-8
 - 20) Wijting I E A, Wit F W N M, Rokx C, Leyten E M S, Lowe S H, Brinkman K, et al: Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV infected late presenters starting integrase inhibitor containing antiretroviral therapy. *EClinicalMedicine* 2019; 17: 100210. doi: 10.1016/j.eclinm.2019.11.003
 - 21) Dutertre M, Cuzin L, Demonchy E, Puglièse P, Joly V, Valantin M A, et al: Initiation of antiretroviral therapy containing integrase inhibitors increases the risk of IRIS requiring hospitalization. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2017; 76: e23-6
 - 22) Kityo C, Szubert A J, Siika A, Heyderman R, Bwakura-Dangarembizi M, Lugemwa A, et al: Raltegravir-intensified initial antiretroviral therapy in advanced HIV disease in Africa: A randomised controlled trial. *PLoS Med* 2018; 15: e1002706. doi: 10.1371/journal.pmed.1002706
 - 23) Török M E, Yen N T B, Chau T T H, Mai N T H, Phu N H, Mai P P, et al: Timing of initiation of antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus (HIV)-associated tuberculous meningitis. *Clin Infect Dis* 2011; 52: 1374-83
 - 24) Meintjes G, Stek C, Blumenthal L, Thienemann F, Schutz C, Buyze J, et al: Prednisone for the prevention of paradoxical tuberculosis-associated IRIS. *N Engl J Med* 2018; 379: 1915-25

Immune reconstitution inflammatory syndrome: report of a 20 years' experience at a local AIDS core hospital

Mitsuru Konishi^{1,2)}, Kenji Uno^{2,3)}, Tatsuya Fukumori²⁾ and Kei Kasahara²⁾

¹⁾ Center for Health Control, Nara Medical University, 840 Shijo, Kashihara, Nara, Japan

²⁾ Center for Infectious Diseases, Nara Medical University

³⁾ Department of Infectious Diseases, Minami-Nara General Medical Center

Some patients with HIV infection have been reported to develop paradoxical worsening of pre-existing infectious/inflammatory processes, the so-called immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS), after the initiation of antiretroviral therapy (ART). While some reports have been published previously on the incidence of IRIS, the precise incidence in Japan has not yet been fully explored. In this study, we investigated the incidence of IRIS in HIV-infected patients treated at a local AIDS core hospital over a period of 20 years, with the aim of determining the impact of IRIS on the clinical practice in path adopted for HIV-infected patients.

This study was conducted in HIV-infected patients in whom ART was initiated (or resumed), or previous therapy was switched to ART due to poor response, between January 1997 and December 2016, and was virologically effective. The incidence of IRIS, the diseases encountered as IRIS, disease status, and clinical course of the patients with IRIS were investigated.

A total of 172 patients were included in the analysis. Twenty-seven patients (15.7%) developed IRIS, with a total of 31 events. The first case of IRIS was encountered in 1999. Cases were predominantly encountered between 2009 and 2014. A total of 12 diseases occurred as IRIS in the patients: the most frequent was herpes zoster (10 patients), followed by nontuberculous mycobacterial infections (3 patients), cytomegalovirus infection (3 patients), and Graves disease (3 patients). IRIS developed within 3 months of initiation of ART in 80.6% of patients, except for Graves disease, which developed 2 years or more after the initiation of ART. Development of paradoxical IRIS was observed in 10 patients. There were no characteristic relationships between the development of IRIS and the class of anti-HIV drugs used. Sequelae of IRIS were observed in 3 patients. Therapy for IRIS was continued in 3 patients.

The incidence of IRIS at our hospital was approximately 15%, indicating that IRIS is a relatively commonly encountered pathologic condition in HIV clinical practice. Various diseases were encountered as IRIS events. Some patients had sequelae or required long-term treatment. Clinicians should be aware of the risk of development of IRIS after the initiation of ART.