

## AIDS 患者に発症したサイトメガロウイルス網膜炎に 対するガンシクロビル硝子体注射療法

藤野雄次郎<sup>1)</sup>, 永田 洋一<sup>1)</sup>, 三好 和<sup>2)</sup>, 小野 綾子<sup>2)</sup>  
岡 慎一<sup>3)</sup>, 岩本 愛吉<sup>3)</sup>, 木村 哲<sup>4)</sup>, 望月 學<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>東京大学医学部眼科学教室, <sup>2)</sup>久留米大学医学部眼科学教室

<sup>3)</sup>東京大学医科学研究所感染症研究部, <sup>4)</sup>東京大学医学部感染制御学教室

### 要 約

後天性免疫不全症候群(AIDS)に合併したサイトメガロウイルス(CMV)網膜炎 16例 25眼に対して行ったガンシクロビル硝子体注射療法の有効性と安全性について検討した。10例 14眼の活動性病変に対し、計 23コースの初期導入療法を行った。いずれも網膜病巣の鎮静化が得られ、3～7回の硝子体注射、すなわち治療開始後 21～42日目に鎮静化した。維持療法として週 1回の注射を 6週間以上連続して行った 8例 10眼中 7例 9眼で、その期間中に病巣の再発はなかった。全例で延べ 354回の硝子体注射を行ったが、眼合併症として 1眼に網膜剝離、1眼に細菌性眼内炎が発症した。この治療中に 12例中 3

例で全身の CMV 感染症の発症が疑われ、片眼罹患の 7例中 3例で健眼に CMV 網膜炎が発症した。ガンシクロビル硝子体注射療法は CMV 網膜炎に対して有効な治療法であるが、眼合併症を防ぐために慎重に処置を行い、治療期間中は他眼および全身の CMV 感染症の発症に注意する必要がある。(日眼会誌 100: 634-640, 1996)

キーワード：サイトメガロウイルス網膜炎、ガンシクロビル、硝子体注射、後天性免疫不全症候群、合併症

## Intravitreal Injection of Ganciclovir in AIDS Patients with Cytomegalovirus Retinitis

Yujiro Fujino<sup>1)</sup>, Yoichi Nagata<sup>1)</sup>, Mutsubu Miyoshi<sup>2)</sup>,  
Ayako Ono<sup>2)</sup>, Shinichi Oka<sup>3)</sup>, Aikichi Iwamoto<sup>3)</sup>,  
Satoshi Kimura<sup>4)</sup> and Manabu Mochizuki<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Ophthalmology, University of Tokyo School of Medicine

<sup>2)</sup>Department of Ophthalmology, Kurume University School of Medicine

<sup>3)</sup>Department of Infectious diseases, Institute of Medical Science, University of Tokyo

<sup>4)</sup>Department of Infection Control and Prevention, University of Tokyo School of Medicine

### Abstract

The therapeutic effects and safety of intravitreal ganciclovir injection were evaluated in 16 acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) patients with cytomegalovirus (CMV) retinitis. The induction therapy was done in a total of 23 courses, i.e., in 14 eyes of 10 patients. Active lesions of CMV retinitis were suppressed by 3 to 7 injections over 21 to 42 days after the initiation of the induction therapy. Intravitreal injections once a week for maintenance suppressed the reactivation of the lesions for at least 6 weeks in 9 eyes of 7 patients among 10 eyes of 8 patients. As for the safety of intravitreal ganciclovir injections in the 16 AIDS patients with CMV retinitis, a total of 354 injections were given and two serious complications, that is, endophthalmitis

and retinal detachment were observed in one eye each. During the course of intravitreal injection, 3 of 7 patients developed CMV retinitis in the contralateral eye and systemic CMV infections were suspected in 3 of 12 patients. Intravitreal injection of ganciclovir is thought to be effective for the treatment of CMV retinitis in AIDS patients, but careful procedure and examinations are needed. (J Jpn Ophthalmol Soc 100: 634-640, 1996)

Key words: Cytomegalovirus retinitis, Ganciclovir, Intravitreal injection, Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), Complications

別刷請求先：113 東京都文京区本郷 7-3-1 東京大学医学部眼科学教室 藤野雄次郎  
(平成 7 年 11 月 17 日受付, 平成 8 年 4 月 20 日改訂受理)

Reprint requests to: Yujiro Fujino, M.D. Department of Ophthalmology, University of Tokyo School of Medicine,  
7-3-1, Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113, Japan

(Received November 17, 1995 and accepted in revised form April 20, 1996)

## I 緒 言

後天性免疫不全症候群(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS)患者は、その経過中に様々な微生物による重篤な日和見感染に罹患する。眼科領域で最も高頻度にみられる日和見感染はサイトメガロウイルス(CMV)網膜炎であり、AIDS患者の約1/3に発症する<sup>1)~4)</sup>。CMV網膜炎は放置すれば失明を来す恐れが強く、AIDS患者の quality of lifeの向上を計る意味からもその治療は非常に重要である。CMV網膜炎の治療に用いられている抗ウイルス薬にガンシクロビルとフォスカルネットがあるが、現在我が国で認可されているのはガンシクロビルのみである。これらの治療薬は一般的に全身投与で用いられるが<sup>5)~9)</sup>、その作用機序は静ウイルス作用であり、投与を中止すると再発を起こすため、治療を継続する必要がある。しかし、AIDS患者はもともと白血球数が少ない上、ガンシクロビルは副作用として可逆性の顆粒球減少や血小板減少などを来すため、投与を中止せざるを得ない患者が30~40%に及ぶ<sup>7)8)</sup>。このような患者に対し、ガンシクロビル硝子体注射の有効性が欧米で報告<sup>10)~17)</sup>されている。これまでの報告<sup>13)~15)</sup>では、活動性のCMV網膜病変に対して初期導入療法として週2回の硝子体注射を3週間または病変が鎮静化するまでを行い、以後は再発予防のために維持療法として週1回行うとしている。1回の注射量は通常200 $\mu$ g<sup>10)~14)</sup>または400 $\mu$ g<sup>15)</sup>である。

今回、顆粒球減少のためにガンシクロビルの全身投与ができない患者、または外来通院を希望するCMV網膜炎を合併したAIDS患者16例25眼に対してガンシクロビル硝子体注射療法を行ったので、この治療の有効性および合併症について報告する。

## II 対象と方法

1989年10月から1995年6月までに東京大学医科学研究所附属病院感染免疫内科および眼科を受診したCMV網膜炎を発症したAIDS患者のうち、ガンシクロビルの硝子体注射を行ったすべての症例を解析の対象とした。硝子体注射の適応は、①顆粒球減少、血小板減少があり、ガンシクロビルの全身投与が困難な患者、②内科的検査で、全身の他の臓器に治療すべきCMV感染症の臨床症状を欠く患者で、生活または仕事の都合上、週1回の外来通院を希望する患者である。なお、ガンシクロビル硝子体注射療法を開始した後に、全身的に他の疾患が発症したために入院を必要とする場合はガンシクロビルの全身投与を優先した。CMV網膜炎は、その特徴的な眼底所見、すなわち、しばしば網膜出血を伴う進行性の白色滲出性網膜病変から診断し、補助診断としてアンチゲネミア法を用いた。

ガンシクロビルの硝子体注射は以下のごとく行った。

ガンシクロビル(500 mg含有、デノシン®)を生理食塩水に溶解し、濃度を4 mg/mlまたは8 mg/mlに調整した。調整したガンシクロビルを0.22 $\mu$ mのミリポアフィルター(Sterivex-GS, Millipore Corporation, Bedford, MA, USA)に通して1 mlのシリンジに入れた。4%キシロカインの点眼で十分眼球表面を麻酔した後、眼瞼および眼球表面を0.02%グルコン酸クロルヘキシジン(ヒビテン®)で消毒した。角膜輪部から4 mm離れた強膜から30ゲージ針を刺入し、400 $\mu$ gの量(4 mg/ml溶液を100 $\mu$ lまたは8 mg/ml溶液を50 $\mu$ l)を硝子体内に注入した。注射後、眼底検査し、硝子体出血などのないことを確認した。術後は抗菌剤を点入し、30分安静を取らせた。また、注射期間中は毎日4回抗菌剤の点眼を行った。

硝子体注射は、初期導入療法では週1回ないし2回、維持療法では週1回または2週に1回とした。なお、硝子体注射によりCMV網膜炎が鎮静化し、種々の事情で注射を中断した後にCMV網膜炎が再発することがあり、再度ガンシクロビル硝子体注射を開始した症例もある。このように、一度ガンシクロビル硝子体注射を開始し、病巣が鎮静化するまでをCochereauら<sup>15)</sup>は1コースと呼んでいるので、ここでも1コースと呼ぶこととした。

眼底検査とカラー眼底撮影を治療日ごとに行い、網膜活動性病変の大きさを網膜白色滲出斑の大きさの視神経乳頭に対する比で表した。白色病変が消失した場合を鎮静化と定義した。治療期間中は少なくとも月1回の内科受診を行い、全身状態を調べた。また、ガンシクロビルの全身投与または他の抗CMV薬との同時併用は行わな

表1 ガンシクロビル眼内注射を行った患者のプロファイル

症例	年齢	性	CMV $\diamond$ 発症年月		CD4 $\diamond\diamond$ /CD8	CD4 $\diamond\diamond\diamond$ (/ $\mu$ l)
			右眼	左眼		
1	40	男	92'1	92'4	0.01	4
2	47	男	92'6	92'2	0.05	8
3	18	男	93'3	—	0.03	3
4	38	男	—	93'12	0.02	5
5	45	女	94'5*	94'1	0.08	11
6	49	男	94'4*	94'1	0.03	9
7	27	女	94'4	94'6*	0.07	23
8	32	男	**	94'8	0.03	3
9	35	男	94'9	94'9	0.06	8
10	30	男	94'10	—	0.02	18
11	46	男	95'1	95'1	0.07	10
12	28	男	—	95'4	0.03	3
13	24	男	95.5	—	0.01	9
14	54	男	94.10	—	0.06	13
15	36	男	94.9	94.9	0.05	22
16	27	男	93.6	93.6	不明	不明

$\diamond$ : CMV: サイトメガロウイルス

$\diamond\diamond$ : CMV網膜炎発症時の末梢血中T細胞CD4/CD8比

$\diamond\diamond\diamond$ : CMV網膜炎発症時の末梢血T細胞数

\*: 他眼CMV網膜炎に対し硝子体注射療法中に発症

\*\* : 原因不明の眼内炎のため既に失明

かった。

硝子体注射施行にあたっては、患者にその内容を十分に説明し、同意を得てから行った。

### III 結 果

期間中に CMV 網膜炎を発症した AIDS 患者は 26 例であり、そのうち、硝子体注射療法を行ったのは 16 例であった。16 例の CMV 網膜炎の発症時期は 1992 年 1 月から 1995 年 5 月、発症時の年齢は 18~49 歳、平均 35.4 歳であった。CMV 網膜炎発症時の末梢血 T リンパ球の CD 4/CD 8 比は不明の症例 16 を除き、全例 0.1 以下(平均 0.04)で、CD 4 陽性 T リンパ球数は全例 25 個/ $\mu$ l 以下で、平均 9.2 個/ $\mu$ l であった(表 1)。その内訳は、両眼の CMV 網膜炎 9 例 18 眼、片眼の 7 例 7 眼の計 16 例 25 眼であった。なお、両眼性の患者のうち 3 例(症例 5, 6, 7)は硝子体注射療法開始時は片眼性であったが、治療中に他眼にも発症したものである。

ガンシクロビル硝子体注射の治療効果は 12 例 17 眼(症例 1~12)で検討した。残りの 6 例 8 眼、すなわち、症例 6 の右眼と症例 13~16 の 5 例 7 眼は硝子体注射回数が 4 回以下と少ないこと、また、症例 5 の左眼は連続的な硝子体注射療法をしていないことから硝子体注射の効果

判定ができず、治療効果の判定からは除外した。したがって、硝子体注射療法期間中に起きた全身の合併症についても症例 1~12 の 12 例で検討した。

#### 1. 初期導入療法

初期導入療法を 10 例 14 眼(症例 1~4, 症例 6~11)の活動性病変に対して計 23 コース行った(表 2, 図 1)。活動性病変が鎮静化した場合を有効、鎮静化しなかった場合を無効としたところ、いずれの場合も活動性病変を鎮静化させることができ、治療効果ありと判断された。週 1 回の硝子体注射を行ったのは 7 例 10 眼 15 コースで、症例 1 の左眼、症例 4, 6 では第 1 週のみ週 2 回、症例 7 では最初の 2 週間を週 2 回行った。症例 3 は維持治療中、何度も再発を起し、その都度、初期導入療法を行ったため計 5 コースの初期導入療法を行ったが、週 1 回の注射に反応したのは最初の 1 回のみで、以後は週 2 回の眼内注射を約 3 週行うことにより、4 度網膜炎の鎮静化が得られた。ほとんどの症例が治療後 14 日で検眼鏡的に白色滲出性病変の減少縮小傾向がみられ、早い症例で 3 回 21 日、遅い例で 7 回 42 日で滲出性病変が消失し病巣が鎮静化したと判断された。それぞれの CMV 網膜炎の白色滲出性病変の大きさは 0.5~12 乳頭大であったが、病巣の大きさと鎮静化にかかる注射回数や日数とは大きな相

表 2 ガンシクロビル硝子体注射療法の効果

症例	初 期 導 入 療 法				維 持 療 法					
	患眼	病変の◇ 大きさ	効果	病巣の癒痕化までの 注射回数と期間	週 1 回の注射			10 日または 2 週に 1 回の注射		
					患眼	効果	観察期間	患眼	効果	観察期間
1	右	3	有効	3 回 21 日						
	左	4	有効	4 回 21 日*						
2	右	0.5	有効	4 回 28 日 (1 コース目)						
	右	2	有効	5 回 35 日 (2 コース目)						
	左	4	有効	4 回 28 日 (1 コース目)						
	左	8	有効	5 回 35 日 (2 コース目)						
3	右	5	有効	4 回 28 日 (1 コース目)	右	無効	4 週間で再発			
	右	8	有効	6 回 21 日 (2 コース目)***						
	右	6	有効	5 回 21 日 (3 コース目)***						
	右	8	有効	5 回 25 日 (4 コース目)***						
	右	6	有効	5 回 25 日 (5 コース目)***						
4	左	5	有効	5 回 28 日*				左	無効	2 週おき 2 回の 2 週後再発
5					右	有効	6 週間再発なし	右	無効	2 週おき 2 回の 2 週後再発
6	左	1	有効	4 回 21 日*						
7	右	10	有効	7 回 35 日**	左	有効	7 週間再発なし	右	無効	10 日おき 2 回の 10 日後再発
8	左	1	有効	4 回 33 日	左	有効	6 週間再発なし			
9	右	2	有効	6 回 40 日 (1 コース目)	右	有効	8 週間再発なし	右	無効	2 週おき 2 回の 2 週後再発
	右	10	有効	5 回 28 日 (2 コース目)	左	有効	8 週間再発なし	左	無効	2 週おき 2 回の 2 週後再発
10	左	0.5	有効	4 回 30 日 (1 コース目)						
	左	10	有効	5 回 28 日 (2 コース目)						
11	右	12	有効	4 回 28 日 (1 コース目)	右	有効	14 週間再発なし	右	無効	2 週おき 2 回の 2 週後再発
	右	6	有効	3 回 21 日 (2 コース目)						
12	右	7	有効	7 回 42 日	右	有効	7 週間再発なし			
	左	7	有効	7 回 42 日	左	有効	7 週間再発なし			

◇：病変の大きさは視神経乳頭の面積を 1 とし、それとの面積比で表した

\*：第 1 週のみ週 2 回以後週 1 回の硝子体注射，\*\*：最初の 2 週のみ週 2 回以後週 1 回，\*\*\*：週 2 回，無印は週 1 回のみ

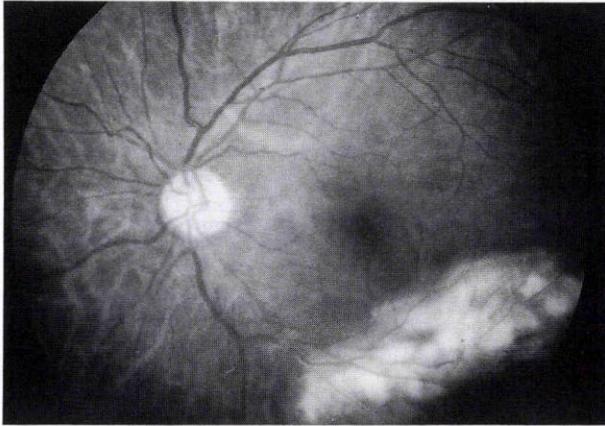


図 1 a 症例 1 左眼.

黄斑部下耳側に血管に沿った帯状の白色滲出斑がみられる。



図 1 b 症例 1 左眼.

ガンシクロビル硝子体注射 4 回施行後 21 日目, 白色病変は消褪しており, 病巣の鎮静化がみられる。

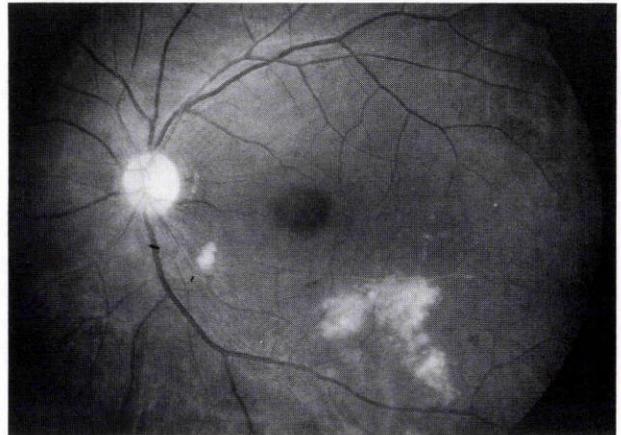


図 1 c 症例 2 左眼.

ガンシクロビル硝子体注射療法により, いったん網膜炎は鎮静化していたが, 治療中止後 5 週間目に黄斑部下方に白色滲出性病変が出現し, 病巣の再発がみられていた。

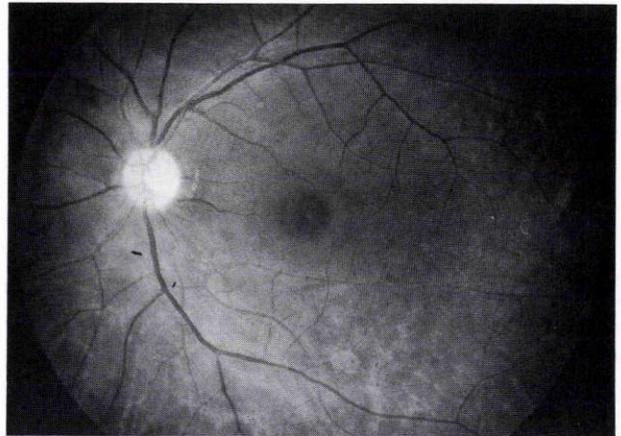


図 1 d 症例 2 左眼.

再度ガンシクロビルの硝子体注射療法を 5 回施行後 35 日目の眼底写真, 白色滲出斑は完全に消褪している。

関はなかった(図 2)。治療後の視力については, もともと視力の良い症例が多かったが, 全例において治療前の視力を維持できた。

### 2. 維持療法

維持療法, すなわち鎮静化した病変の再発予防の効果は, 週 1 回の注射とそれ以上の間隔をあけて注射した場合とに分けて検討した(表 2)。その効果判定は, 5 週間以上治療を継続できた症例で, その治療期間中に病変に再発を起こさなかった場合を有効とし, その経過中または 5 週間以内でも再発が起きた場合を無効とした。鎮静化した病変に対し週 1 回の硝子体注射を 5 週間以上継続した 8 例 10 眼では, その期間中再発を起こしたのは症例 3 の 1 例 1 眼だけで, 他の 7 例 9 眼では治療期間中は鎮静化の維持効果ありと判断された。すなわち, 2 例 2 眼は 6 週間, 3 例 4 眼は 7 週間, 1 例 2 眼が 8 週間, 1 例 1 眼で 14 週間鎮静化を維持できていた。症例 3 は前述したごとく, 週 1 回の維持療法では 4 週間以内に何度も再発を起こしており, 維持療法の効果はなかった。一方, 1 週間以

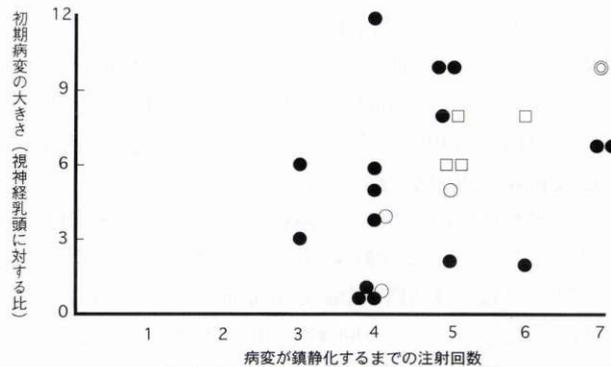


図 2 初期導入療法における病変の大きさと硝子体注射回数.

硝子体注射の方法, ●: 週 1 回, ○: 最初の 1 週のみ週 2 回以後週 1 回, ◎: 最初の 2 週のみ週 2 回以後週 1 回, □: 週 2 回の注射(同一症例(症例 5))

表3 ガンシクロビル硝子体注射の回数, 合併症および患者の転帰

症例	注射回数		硝子体注射による 眼合併症	治療期間中の 全身合併症	注射の期間 (延べ)	転帰 (CMV 発症後) (1995年6月末現在)
	右	左				
1	6	7			2か月	死亡 (15か月後)
2	14	13			4か月	死亡 (8か月後)
3	110	/			22か月	生存 (25か月)
4	/	13		CMV 副腎不全疑い	5か月	生存 (8か月後)
5	13	6	網膜剥離	他眼発症	5か月	死亡 (10か月後)
6	1	9		他眼発症	4か月	死亡 (8か月後)
7	19	16	一過性高眼圧による嘔吐	他眼発症	5か月	生存 (12か月)
8	/	12		CMV 腸炎疑い	3か月	生存 (9か月)
9	22	20		CMV 腸炎疑い	6か月	生存 (8か月)
10	25	/			5か月	生存 (8か月)
11	14	14			3か月	生存 (6か月)
12	/	7			2か月	生存 (3か月)
13	4	/				生存 (1か月)
14	2	/				死亡 (5か月後)
15	3	2				死亡 (4か月後)
16	1	1	細菌性眼内炎			生存 (2か月)

上治療間隔をあけた治療は、いずれも鎮静化を維持することはできず、治療効果なしと判断された。すなわち、4例5眼(症例4, 5, 9, 10)では2週間おきの注射2回でその2週間後に再発がみられ、10日おき2回の注射でも1例1眼(症例7)でその10日後に再発がみられた。

### 3. 合併症

各眼に対するガンシクロビル硝子体注射回数は、少ないもので1回、多い例で110回で、16例25眼に対する硝子体注射の総計は354回であった。重篤な眼合併症としては、網膜剥離(症例5)と細菌性眼内炎(症例16)がそれぞれ1例ずつあった(表3)。網膜剥離はCMV網膜炎癒痕病巣がある周辺部網膜に生じたが、その周囲に網膜光凝固が予め施行されていたため、剥離は進展せず、観血的手術は行わなかった。注射部位と方向を同じくするため、硝子体注射が原因と考えられた。細菌性眼内炎を生じた症例は、注射後2日目に充血、眼痛、視力低下を自覚した。硝子体手術が行われたが、視力は術前0.3が指数弁に低下した。結膜拭い液、前房水、硝子体液の培養により、いずれも $\alpha$ 溶血性連鎖球菌が検出されたことから、これが原因菌と考えられた。他の合併症として、1例で術後一過性の高眼圧のため、頭痛、嘔吐を来したことがあった(症例7)。その他には重篤な合併症はなかったが、注射部位に軽微な結膜下出血が時々みられた。

この治療期間中に生じた全身合併症について検討した症例1~12のうち、片眼発症患者7例中3例(症例5, 6, 7)で他眼にCMV網膜炎が発症した。また、全身のCMV感染症として、1例(症例4)に副腎不全、2例(症例8, 9)に腸炎の発症が疑われた。経過中死亡した患者は5例で、CMV網膜炎発症後の生存期間は8~15か月、平均10か月であった。そのうち症例1を除き、生存期間の約半分を硝子体注射療法で治療された。

## IV 考 按

ガンシクロビルの硝子体注射の治療成績については、Cantrillら<sup>13)</sup>が10例の患者に行い、初期導入療法によく反応したこと、また、Heinemann<sup>14)</sup>が、5例に14週間(18回)から56週間(58回)、平均23.5週間治療をしたところ、初期にはよく反応したことを報告している。Cocheureauら<sup>15)</sup>は44例64眼に、53クルルの週2回の初期導入療法を行い、1クルルを除き病巣の鎮静化が得られ、鎮静化までの注射回数は平均6.6回であったと報告している。また、全身投与のみでは治療の困難な症例に対しても、硝子体注射の併用により、CMV網膜炎の改善が得られたと報告<sup>11)17)</sup>されている。1回の注射量については、200 $\mu$ gと400 $\mu$ gの量では治療効果に大きな差はないとの報告<sup>15)</sup>がある。我々の症例では、当初から週1回の硝子体注射を行った症例が多かったが、全例とも検眼鏡的には病変の改善が2週間後からみられ、その後、遅くとも7週間で完全な鎮静化が得られており、週1回の間隔でも十分効果が得られると考えられた。実験的にはガンシクロビル200 $\mu$ gの1回注射による半減期は13.3時間で、CMVに対するID50以上の硝子体薬物濃度は約60時間持続すると報告<sup>10)</sup>されている。しかし、実際には週1回の注射で効果がみられるので、網膜内濃度はより長く保たれる可能性があると考えられた。

維持療法、すなわち再発予防のための週1回の注射では、Cantrillら<sup>13)</sup>は10例中5眼で再発が起きたこと、Cocheureauら<sup>15)</sup>は8週間での再発率が53%であったと報告している。ガンシクロビル全身投与における維持治療では30.4%に再発がみられたと報告<sup>9)</sup>されており、基本的には全身投与の維持治療でも再発を防ぐことはできないという意見もある。我々の症例では、維持療法期間中に本人の都合や発熱などで来院できず治療が継続できな

かったり、入院により点滴治療に切り替えたなどの理由で、再発までの期間を十分に調べることはできなかったが、検討できた8例10眼中7例9眼で6週間以上、最長14週間の鎮静化維持が確認でき、再発予防効果のあることが示されたと考える。2週間に1回の注射では、4例5眼で再発を起こし、また、10日間に1回の注射でも再発を起こしているの、維持治療として少なくとも週1回の治療が必要である。

我々の症例では重篤な眼合併症として、1例に網膜剝離、1例に細菌性眼内炎が起きた。これまでの報告では、網膜剝離は7%<sup>14)</sup>、8%<sup>15)</sup>、11%<sup>11)</sup>の症例に起きている。また、Cocheraeuら<sup>15)</sup>は合計710回行い、5例の網膜剝離、2例の硝子体出血が起きたと報告している。しかしながら、静脈投与でもその治療期間中に23%<sup>5)</sup>、19%<sup>15)</sup>の頻度で起きているので、すべての原因を硝子体注射に求めることはできないと思われる。今回の網膜剝離症例は、その位置から推測すると硝子体注射が原因である可能性が高く、CMV網膜炎瘢痕病巣のある場所には注射しないこと、また、万一起きた場合を考えて眼球の下半分を選んで行うなどの配慮が必要と思われた。また、細菌性眼内炎の頻度については、0%<sup>15)</sup>、0.4%<sup>13)</sup>、0.6%<sup>14)</sup>などの報告がある。我々も全部で354回の注射を行ったが、眼内炎は1例0.3%の頻度であった。これらのことから、硝子体注射による眼内炎の発症頻度は、免疫能の極度に低下しているAIDS患者にもかかわらず極めて低いが、いったん発症した場合はその予後が極めて不良であるため、本治療を行うに際しては慎重に処置を行い、両眼性の場合と同じ日に両眼に注射はしないようにすること、また、不幸にして細菌性眼内炎を起こした場合は迅速な対処が必要である。

ガンシクロビルの硝子体注射単独では、有効なガンシクロビルの血中濃度を得ることはできないので、全身投与と比較して、他眼のCMV網膜炎の発症や他臓器でのCMV感染、延いてはCMV発症後の生存期間にも違いがあることが指摘されている。片眼のCMV網膜炎でガンシクロビル全身投与中に他眼に発症した者については、Jabsら<sup>7)</sup>はガンシクロビル非投与群では60%、投与群では1例もなかったと報告しており、また、Grossら<sup>18)</sup>は15%と報告している。一方、硝子体注射では、Cocheraeuら<sup>15)</sup>は11%、Cantrillら<sup>13)</sup>は10例中4例で他眼の発症をみている。我々の症例では、片眼発症7例中、ガンシクロビル硝子体注射療法中に他眼へ発症したのは3例であった。また、硝子体注射療法中に他臓器でのCMV病変が16%に起きたと報告<sup>15)</sup>されており、我々の症例では12例中3例に全身のCMV感染症が疑われた。これらの結果から、硝子体注射療法中は他眼のCMV網膜炎、他臓器のCMV感染症の発症する可能性があり、この点に関して注意が必要である。

我々の施設での硝子体注射療法の適応は、ガンシクロ

ビルの全身投与が困難な患者以外に、全身の他の臓器に治療すべきCMV感染症の臨床症状を欠く患者で外来通院を希望する患者とした。後者については、我が国では欧米と違い静脈注射を在宅ですることが困難なために本治療を選択したが、何らかの理由で入院する時はガンシクロビルの全身投与を優先した。これは、生命予後に関して、Moletら<sup>19)</sup>は22例の硝子体注射療法のみを受けた患者の平均生存期間は30週であり、全身投与での結果と差はないと報告しているものの、Hollandら<sup>20)</sup>のガンシクロビルの全身投与を受けた患者の平均予命7か月に対して非投与者では2か月であったとする報告、またJabsら<sup>7)</sup>のガンシクロビルによく反応する患者の平均予命10か月に対して反応の悪い患者では2.3か月であったとする報告があることによる。このような治療方針により、すでに死亡している患者5例では、その生存期間も全例8か月以上で、報告されているガンシクロビル全身投与による生命予後7か月<sup>20)</sup>、8か月<sup>21)</sup>、10か月<sup>7)</sup>と差がなく、かつ、症例1を除き、CMV網膜炎発症から死亡までの期間の半分を硝子体注射療法で治療することができていた。すなわち、ガンシクロビル硝子体注射療法は注意深く全身管理を行えば生命予後にも影響は少ないと考えられ、また、通院治療のできることから、quality of lifeの点からも価値あるものと思われる。

今後、AIDS患者が増加することは確実であり、また、AIDS患者に対する全身管理の進歩によりAIDS発症後の生存期間が延長し、日和見感染を起こす率が高くなることが考えられるので、眼科医がCMV網膜炎を治療する機会も増加することは間違いない。現在、欧米では硝子体埋め込み型のガンシクロビル徐放製剤<sup>22)23)</sup>、ガンシクロビルの内服<sup>24)</sup>、シドフォビルの硝子体注射<sup>25)</sup>、CMVに対するanti-sense薬<sup>26)</sup>などの試みが報告されている。今後、我が国でもこれら薬剤の使用が望まれるが、現時点ではガンシクロビルの硝子体注射はCMV網膜炎に対する1つの有効な治療法であると考えられる。

#### 文 献

- 1) Palestine AG, Rodrigues MM, Macher AM, Chan CC, Lane HC, Fauci AS, et al: Ophthalmic involvement in acquired immunodeficiency syndrome. *Ophthalmology* 91: 1092-1099, 1984.
- 2) Holland GN, Pepose JS, Pettit TH, Gottlieb MS, Yee RD, Foos RY: Acquired immune deficiency syndrome, ocular manifestations. *Ophthalmology* 90: 859-873, 1983.
- 3) Jabs DA, Green WR, Fox R, Polk BF, Bartlett JG: Ocular manifestations of acquired immunodeficiency syndrome. *Ophthalmology* 96: 1092-1099, 1989.
- 4) Nagata Y, Fujino Y, Matsumoto S, Nishi M, Ono A, Mochizuki M, et al: Ocular manifestations in Japanese patients with human immunodeficiency virus infection. *Jpn J Ophthalmol* 37:

- 275—281, 1993.
- 5) **Felsenstein D, D'Amico DJ, Hirsch MS, Neumeier DA, Cederberg DM, de-Miranda P, et al:** Treatment of cytomegalovirus retinitis with 9-[2-hydroxy-1-(hydroxymethyl) ethoxymethyl] guanine. *Ann Int Med* 103 : 377—380, 1985.
  - 6) **Palestine AG, Stevens G, Lane HC, Masur H, Fujikawa LS, Nussenblatt RB, et al:** Treatment of cytomegalovirus retinitis with dihydroxy propoxymethyl guanine. *Am J Ophthalmol* 101 : 95—101, 1986.
  - 7) **Jabs DA, Newman C, De Bustros S:** Treatment of cytomegalovirus retinitis with ganciclovir. *Ophthalmology* 94 : 824—830, 1987.
  - 8) **Holland GN, Sidikaro Y, Kreiger AE, Hardy D, Sakamoto MJ, Frenkel LM, et al:** Treatment of cytomegalovirus retinopathy with ganciclovir. *Ophthalmology* 94 : 815—823, 1987.
  - 9) **Henderly DE, Freeman WR, Causey DM, Rao NA:** Cytomegalovirus retinitis and response to therapy with ganciclovir. *Ophthalmology* 94 : 425—434, 1987.
  - 10) **Henry K, Cantrill HL, Fletcher C, Chinnock BJ, Balfour HH Jr:** Use of intravitreal ganciclovir (Dihydroxy propoxymethyl guanine) for cytomegalovirus retinitis in a patient with AIDS. *Am J Ophthalmol* 103 : 17—23, 1987.
  - 11) **Ussery FM III, Gibson SR, Conklin RH, Piot DF, Stool EW, Conklin AJ:** Intravitreal ganciclovir in the treatment of AIDS-associated cytomegalovirus retinitis. *Ophthalmology* 95 : 640—648, 1988.
  - 12) **Harris ML, Mathalone MBR:** Intravitreal ganciclovir in CMV retinitis: Case report. *Br J Ophthalmol* 73 : 382—384, 1989.
  - 13) **Cantrill HL, Henry K, Merloe NH, Knobloch WH, Ramsay RC, Balfour HH:** Treatment of cytomegalovirus retinitis with intravitreal ganciclovir. Long-term results. *Ophthalmology* 96 : 367—374, 1989.
  - 14) **Heinemann MH:** Long-term intravitreal ganciclovir therapy for cytomegalovirus retinopathy. *Arch Ophthalmol* 107 : 1767—1772, 1989.
  - 15) **Cochereau-Massin I, LaHoang P, Lautier-Fraum M, Zazoun L, Marcel P, Robinet M, et al:** Efficacy and tolerance of intravitreal ganciclovir in cytomegalovirus retinitis in acquired immunodeficiency syndrome. *Ophthalmology* 98 : 1348—1355, 1991.
  - 16) **Baudouin C, Gastaud P:** A modified procedure for intravitreal injections of ganciclovir in the treatment of cytomegalovirus retinitis. *Ophthalmology* 99 : 1183, 1992.
  - 17) **Young SH, Morlet N, Heery S, Hollows FC, Coroneo MT:** High dose intravitreal ganciclovir in the treatment of cytomegalovirus retinitis. *Med J Aust* 157 : 370—372, 1992.
  - 18) **Gross JG, Bozzette SA, Mathews WC, Spector SA, Abramson IS, McCutchan JA, et al:** Longitudinal study of cytomegalovirus retinitis in acquired immune deficiency syndrome. *Ophthalmology* 97 : 681—686, 1990.
  - 19) **Molet N, Young SH, Coroneo MT:** Ganciclovir intraocular device and patient survival. *Arch Ophthalmol* 112 : 1404, 1994.
  - 20) **Holland GN, Sison RF, Jatulis DE, Haslop MG, Sakamoto MJ, Wheeler NC, et al:** The UCLA Retinopathy Study Group: Survival of patients with the acquired immune deficiency syndrome after development of cytomegalovirus retinopathy. *Ophthalmology* 97 : 204—211, 1990.
  - 21) **Studies of Ocular Complications of AIDS Research Group, in Collaboration with the AIDS Clinical Trials Group:** Mortality in patients with the acquired immunodeficiency syndrome treated with either foscarnet or ganciclovir for cytomegalovirus retinitis. *New Engl J Med* 326 : 213—220, 1992.
  - 22) **Sanborn GE, Anand R, Torti RE, Nightingale SD, Cal SX, Yates B, et al:** Sustained release ganciclovir therapy for treatment of cytomegalovirus retinitis, Use of an intravitreal device. *Arch Ophthalmol* 110 : 188—195, 1992.
  - 23) **Martin DF, Park DJ, Mellow SD, Ferris FL, Walton RC, Remaley NA, et al:** Treatment of cytomegalovirus retinitis with an intraocular sustained-release ganciclovir implant, a randomized controlled clinical trial. *Arch Ophthalmol* 112 : 1531—1539, 1994.
  - 24) **Jacobson MA:** Current management of cytomegalovirus disease in patients with AIDS. *AIDS-Res-Hum-Retroviruses* 10 : 917—923, 1994.
  - 25) **Kirsch LS, Arevalo JF, De Clerco E, de la Paz EC, Munguia D, Garcia R, et al:** Phase I/II study of intravitreal cidofovir for the treatment of cytomegalovirus retinitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Ophthalmol* 119 : 466—476, 1995.
  - 26) **Palestine AG, Cantrill E, Ai E, Lieberman R:** Treatment of cytomegalovirus (CMV) retinitis with ISIS 2922. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 36 (Suppl): 818, 1995.