

AIDS 患者のサイトメガロウイルス網膜炎に対する 徐放性ガンシクロビル硝子体内挿入療法

望月 學¹⁾, 池田 英子¹⁾, 吉村 浩一¹⁾, 疋田 直文¹⁾, 永田 洋一²⁾
岩本 愛吉²⁾, 藤野雄次郎³⁾, 江口秀一郎³⁾, 岡 慎一⁴⁾, 木村 哲⁵⁾

¹⁾久留米大学医学部眼科学教室, ²⁾東京大学医科学研究所感染症研究部, ³⁾東京大学医学部眼科学教室

⁴⁾国立国際医療センター AIDS 治療開発研究センター, ⁵⁾東京大学医学部感染制御学教室

要 約

徐放性ガンシクロビルの硝子体内挿入を, 活動性サイトメガロウイルス (CMV) 網膜炎を合併した後天性免疫不全症候群 (以下, AIDS) 患者 9 名 15 眼に対し複数回の挿入を含め 19 件行った。2 か月以上 8 か月までの観察期間中に CMV 網膜炎の再発を抑制した有効例は 19 件中 15 件 (78.9%) であった。3 件は無効であったが, いずれも挿入前に行ったガンシクロビル治療に抵抗性を示したものであった。1 件は判定不能であった。視力は, 1 眼を除き 0.5 以上の良好な視力が移植後も長期間維持された。合併症としては, 硝子体出血が 5 件, 前房出血, 術後

乱視と白内障が 2 件ずつあったがいずれも軽度であり, 網膜剥離は 1 件もなかった。本治療中に片眼罹患の 5 名中 2 名の僚眼に CMV 網膜炎が発病した。1 名に他臓器に CMV 感染症を疑わせる病巣が発病した。以上から, 徐放性ガンシクロビル硝子体内挿入は AIDS 患者の CMV 網膜炎の治療に有用と考えられた。(日眼会誌 102: 515—521, 1998)

キーワード: サイトメガロウイルス網膜炎, AIDS, 徐放性ガンシクロビル, 硝子体内挿入

Treatment of Cytomegalovirus Retinitis in AIDS with an Intraocular Sustained-release Ganciclovir Implant

Manabu Mochizuki¹⁾, Eiko Ikeda¹⁾, Koichi Yoshimura¹⁾, Naofumi Hikita¹⁾, Yoichi Nagata²⁾, Aikichi Iwamoto²⁾, Yujiro Fujino³⁾, Shuichiro Eguchi³⁾, Shinichi Oka⁴⁾ and Satoshi Kimura⁵⁾

¹⁾Department of Ophthalmology, Kurume University School of Medicine

²⁾Department of Infectious Diseases, Institute of Medical Science, University of Tokyo

³⁾Department of Ophthalmology, University of Tokyo School of Medicine

⁴⁾AIDS Clinical Center, International Medical Center of Japan

⁵⁾Department of Infection Control and Prevention, University of Tokyo School of Medicine

Abstract

Active cytomegalovirus (CMV) retinitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) was treated with an intraocular sustained-release ganciclovir implant. A total number of 19 implants were performed in 15 eyes of 9 AIDS patients. The intraocular sustained-release ganciclovir was effective in preventing reactivation of CMV retinitis in 15 of the 19 implants, ineffective in 3, and undetermined in 1. All ineffective cases had been resistant to ganciclovir therapy before the implants. Vision after the therapy was maintained at better than 0.5 except for one eye. There were no serious ocular complications caused by the therapy. Among 5 pa-

tients with unilateral CMV retinitis, 2 unaffected eyes developed CMV retinitis during this therapy. In addition, another patient developed presumed CMV infection in other systemic organs. Based on these data, the intraocular sustained-release ganciclovir implant was considered to be useful for the treatment of CMV retinitis in AIDS. (J Jpn Ophthalmol Soc 102: 515—521, 1998)

Key words: Cytomegalovirus retinitis, AIDS, Sustained-release ganciclovir, Intravitreal implant

別刷請求先: 830-0011 福岡県久留米市旭町 67 久留米大学医学部眼科学教室 望月 學
(平成 9 年 12 月 26 日受付, 平成 10 年 3 月 13 日改訂受理)

Reprint requests to: Manabu Mochizuki, M.D. Department of Ophthalmology, Kurume University School of Medicine, 67 Asahi-machi, Kurume-shi, Fukuoka-ken 830-0011, Japan

(Received December 26, 1997 and accepted in revised form March 13, 1998)

I 緒 言

後天性免疫不全症候群(acquired immunodeficiency syndrome: 以下, AIDS)は, human immunodeficiency virus(HIV)の感染により CD4⁺リンパ球が破壊されるために免疫不全を来し, 様々な日和見感染症や悪性腫瘍を生じる予後不良の疾患である. HIV 感染症に対する有効な治療法は未だ確立されていないため, 合併する日和見感染症や悪性腫瘍に対する治療が臨床的に重要である. AIDS では眼にも多彩な合併症が生じる. 中でも, AIDS にみられるサイトメガロウイルス(CMV)網膜炎は, 末梢血 CD4⁺リンパ球数が 50 個/ μ l 以下に低下した重篤な AIDS 患者の 20~40% に生じ^{1)~3)}, 進行性の網膜壊死を来し, 適切な抗 CMV 療法をしなければ高度の視覚障害に陥る.

現在, CMV 網膜炎の治療薬としてガンシクロビルとホスカルネットが用いられている^{4)~7)}. いずれの薬剤も有効であるが, 静ウイルス作用しかないため, 免疫不全が長期にわたり持続する AIDS 患者では長期間の治療が必要である. これらの抗 CMV 薬を全身的に投与した場合, ガンシクロビルでは骨髄抑制, ホスカルネットでは腎障害などの重篤な副作用が生じ, 長期間の継続治療が困難となる場合が多く, 用量を減量すれば CMV 網膜炎の再発や増悪を招き, AIDS 患者の CMV 網膜炎の治療を困難にしている.

全身的副作用を避け有効な眼内薬物濃度を得るためにガンシクロビルの硝子体注射も用いられ, その有効性が報告⁸⁾⁹⁾されている. しかし, この場合は週 1 回の硝子体注射が必要で, その都度眼内感染のリスクが伴う. CMV 網膜炎に対する現在の治療法のこれらの問題点に対して, 最近米国で徐放性ガンシクロビル製剤が開発され, これを硝子体に挿入する治療法が報告^{10) 11)}されている.

徐放性ガンシクロビルは, エチルビニルアセテートの

非透過ポリマーとポリビニルアルコールの透過ポリマーの二重膜構造の中にガンシクロビルが 6 mg 含有されたもので, これを硝子体に挿入した場合の薬物放出率は 1 μ g/hr であり, ヒト CMV ウイルス複製 50% 阻止濃度(ID 50)以上の眼内薬物濃度が約 8 か月間維持される¹²⁾. 米国における臨床試験^{12)~15)}では, AIDS 患者の CMV 網膜炎の治療および再発防止に有効で全身的副作用はなく, 患者の quality of life(QOL)向上に有用との結果が報告され, 米国の Food and Drug Administration(FDA)で承認された. 今回, 本製剤を米国から輸入し AIDS 患者の CMV 網膜炎の治療に使用したので, その成績を報告する.

II 対象と方法

1. 対象患者

本治療研究は, 事前に学内倫理委員会で承認を受け, また, 患者からインフォームド・コンセントを得て行われた. 対象患者は, 1995 年 3 月~1997 年 8 月までに久留米大学病院, 東京大学附属病院および東京大学医科学研究所附属病院感染免疫内科(以下, 医科研内科)を受診した AIDS 患者で活動性 CMV 網膜炎を合併し, 徐放性ガンシクロビル硝子体内挿入を受けた 9 名の患者である. 原則として, 他臓器に顕性 CMV 感染症がないことを条件とした.

対象患者(表 1)はすべて男性, 挿入時の年齢は 21~49 歳, その内訳は血友病で血液製剤による HIV 感染が 4 名, また, 性交渉による HIV 感染が 5 名であった. 本治療開始時の罹患眼は, 両眼罹患が 4 名, 片眼罹患が 5 名であった. 各症例の CMV 網膜炎発病から本製剤挿入までの推定罹病期間は, 1~12 か月であった. この間に行われた従来の治療に対する CMV 網膜炎の反応性は, 症例 1 と 4 が不良であった他は良好であった.

表 1 対象患者の背景

症例	性	年齢 (歳)	HIV ¹⁾ 感染経路	挿入前の CMV ²⁾ 網膜炎				
				罹患眼	推定罹病期間 (月)	抗 CMV 薬		
						全身投与	硝子体注射	効果
1	男	23	血液製剤	両	12, 12	○	○	不良
2	男	35	血液製剤	両	7, 7	○	○	良
3	男	25	血液製剤	片	1		○	良
4	男	21	血液製剤	片*	2	○		不良
5	男	35	性交渉	両	7, 5	○	○	良
6	男	28	性交渉	両	7, 2	○	○	良
7	男	49	性交渉	片	2		○	良
8	男	37	性交渉	片*	3	○	○	良
9	男	41	性交渉	片	2	○		良

¹⁾ HIV: human immunodeficiency virus, ²⁾ CMV: サイトメガロウイルス

*: 症例 4 と 8 は当初片眼罹患であったが, 本製剤を罹患眼に挿入して経過観察中に僚眼にも CMV 網膜炎が発病し, この眼にも挿入を行った. しかし, この表では本治療開始時の状態として片眼罹患に分類した.

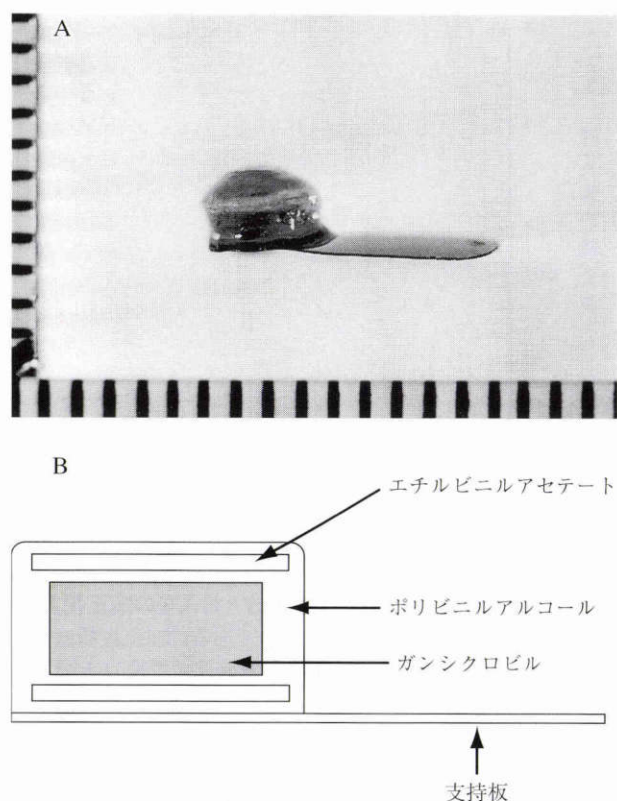


図1 徐放性ガンシクロビル製剤(A:実物の写真,スケール・バーは1 mm. B:断面模式図).

エチルビニルアセテート(非透過ポリマー)とポリビニルアルコール(透過ポリマー)の二重構造の中に6 mgのガンシクロビルが含有されている。縫着用の支持板を術中に適当な長さに切り、穴をあけて8-0ナイロン両端針を通糸し、強膜に縫着する。

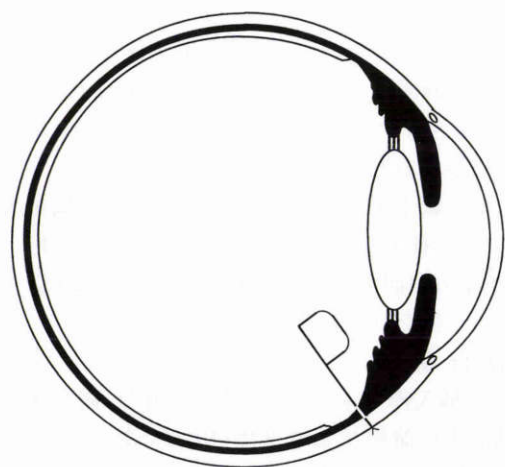


図2 徐放性ガンシクロビルの眼内挿入模式図。

2. 徐放性ガンシクロビル製剤

米国 Chiron 社から徐放性ガンシクロビル(Vitrasert®)(図1)を直接購入し、厚生省薬務局監視指導課に対し所定の手続きを行い輸入し使用した。

3. 挿入方法

本製剤を以下の手術方法により久留米大学病院眼科、東京大学附属病院眼科、あるいは同分院眼科において移植した。手術は、球後麻酔下で行われ、耳側下方の角膜輪部から4 mm離れた強膜に、輪部と平行に幅6.5 mmの強膜切開創をV-ランスナイフ(20 G, アルコン社)により作製した。強膜切開創から脱出してきた硝子体だけを1,000 オキュトーム(アルコン社)の硝子体カッターで切除した。あらかじめ縫着用の支持板に8-0ナイロン両端針を通糸しておいた徐放性ガンシクロビル製剤を、凸面が前方(水晶体側)に向くようにして硝子体中に挿入し、支持板の8-0ナイロン両端針で創口中央の強膜に縫着した(図2)。その後、強膜を連続縫合し、最後に結膜を縫合して手術を終了した。なお、同一眼への2回目の挿入は鼻下側に行った。

4. 経過観察および評価

本製剤挿入後は、原則としてCMV網膜炎の再発が確認されるまで他の抗CMV治療の併用は行わずに経過観察した。手術後数日間は入院し、その後は外来において手術後1か月目までは1~2週間に1回、それ以後は月に1回、下記の項目について経過観察した。すなわち、①視力、②前眼部炎症、③CMV網膜炎の再発の有無、④眼合併症の有無、⑤片眼罹患の場合の非罹患眼におけるCMV網膜炎発病の有無、⑥他臓器のCMV病巣発病の有無などである。CMV網膜炎の再発の判定は、本製剤挿入後に新たなCMV網膜炎病巣が出現した場合とした。

III 結 果

1. 症例報告

代表的な1例(表1, 2の症例3)について症例報告をする。

症 例：25歳、男性、血友病A。

現病歴：血液製剤によるHIV感染者として医科研内科外来で月1回の経過観察中に、1995年5月25日の眼科検診において左眼のCMV網膜炎の発病が発見された。病巣は左眼下耳側静脈に沿った比較的小さい病巣で(図3)、視力は1.2であった。患者は遠隔地に住み、勤務の継続を容易にするために、徐放性ガンシクロビル硝子体内挿入を希望した。このため、挿入術までは週1回のガンシクロビル硝子体注射を行い、同年6月20日に久留米大学病院において左眼に対し耳側下方の強膜から本製剤を硝子体内に挿入した。挿入後、CMV網膜炎病巣は徐々に縮小し、2か月後には完全に消退した(図4)。他の抗CMV治療を併用することなく、術後11か月間はCMV網膜炎は寛解していたが、1996年6月3日に同眼にCMV網膜炎が再発した。この時、患者は高熱を伴う原因不明の呼吸器感染症を発病していたため本製剤の挿入術を施行できず、ガンシクロビルとホスカルネットの全身投与とガンシクロビルの硝子体注射が行われた。全身状

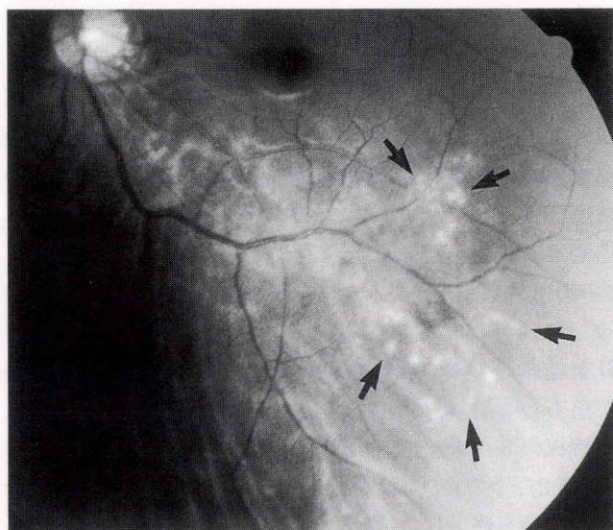


図3 症例3(25歳,男性)の左眼眼底写真(治療前).
下耳側静脈に沿って顆粒状の網膜白斑(矢印)が散在して認められた.

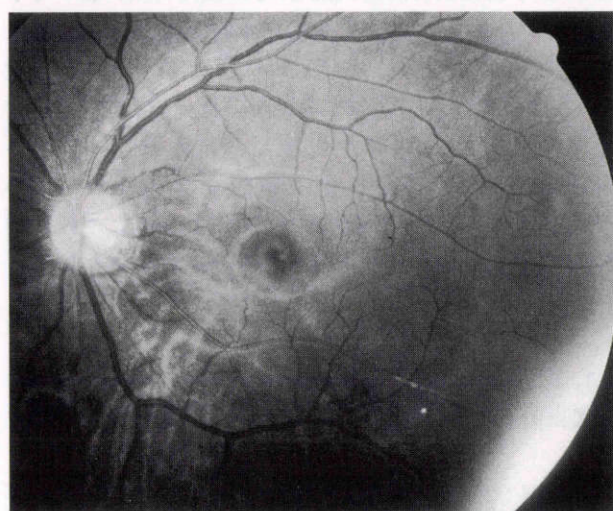


図4 症例3左眼の眼底写真(徐放性ガンシクロビル挿入2か月後).
図3でみられた顆粒状の網膜白斑は完全に消失した.

態が回復した1996年10月15日,左眼に対し鼻側下方に2回目の本製剤の硝子体内挿入が行われた.その後,2回目の挿入から約9か月後の1997年7月29日に,CMV網膜炎の再発はなかったが全身状態が良好だったので3回目の挿入を行った.この時は最初に挿入した本製剤を取り出して,その部位に挿入した.左眼のCMV網膜炎の発病から2年5か月後の現在まで同眼のCMV網膜炎の進行はなく,矯正視力は1.0を保ち,重篤な眼合併症もなく経過良好であり,右眼は正常である.

2. 徐放性ガンシクロビル製剤のCMV網膜炎に対する効果

9名15眼のAIDS患者のCMV網膜炎に対し,複数回

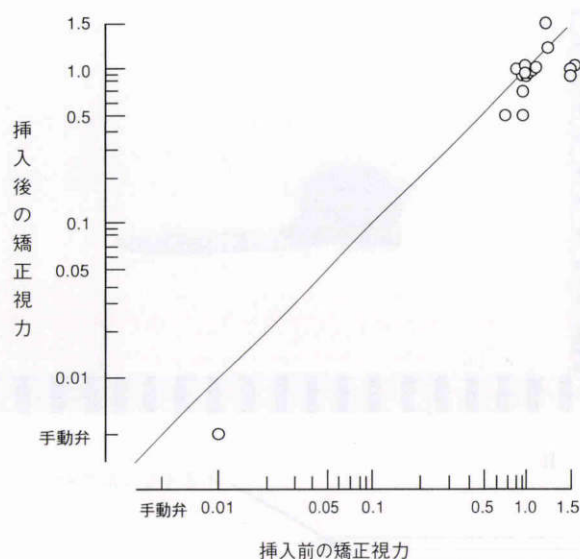


図5 徐放性ガンシクロビル挿入前と挿入後の矯正視力.
挿入後の視力は最終受診日のものである.また,複数回の挿入をした眼については,各挿入の前後での視力を記した.

の挿入術を行ったものも含めて19件の挿入が行われた(表2).このすべてが挿入後2か月以上経過観察されていたので,全対象で有効性を評価した.有効の判定基準は,挿入後2か月以上8か月までの観察期間中に本治療によりCMV網膜病変が消退または鎮静化し再発が抑えられたものとした.表2に示すごとく,19件の挿入中15件(78.9%)が有効であった.無効であった3件は,症例1の両眼と症例4の右眼に対する初回の挿入であったが,いずれも本製剤挿入前のガンシクロビル治療に抵抗性を示していた.本製剤の挿入が無効であった症例に対しては,ガンシクロビルの点滴静注,硝子体注射,ホスカルネットの点滴静注が行われた.判定不能の1件は,挿入後1か月をすぎて全身状態が悪化し眼科受診ができなくなり判定不能であったもの(症例9)であった.

挿入前の矯正視力と挿入後の最終受診日の矯正視力を図5に示す.挿入後の視力は,視力の軽度の低下例はあるが,症例1の右眼(手動弁)を除くすべてで,0.5以上の良好な視力が保たれていた.

3. 眼合併症

19件の挿入術でみられた術中合併症は,硝子体出血が5件(26.3%),前房出血が2件(10.5%)あったが(表2),いずれも軽度で術後間もなく消退した.原因として,強膜の創口からの眼外への出血の流入,強膜の創口の出血,また,前房出血では強膜縫合時に毛様体組織を傷つけた可能性が考えられた.術後合併症としては,1Dを超える術後乱視が2か月以上残存したものが19件中2件(10.5%)あった.また,軽度の白内障が2件(10.5%)あった.白内障は,挿入したガンシクロビル製剤の表面が水晶体後囊にわずかに接触したために生じた後囊の軽い混濁で,

表 2 徐放性ガンシクロビル製剤硝子体内挿入の術後成績

症例	挿入眼	観察期間 (月)	有効性	合併症	他の CMV 病巣発病		転帰
					僚眼*	他臓器	
1	右	4	無効	硝子体出血		—	死亡
	左	4	無効	白内障		—	
2	右	3	有効	乱視		肺, 副腎	死亡
	左	3	有効	乱視			
3	左①	16	有効	白内障	—	—	
	左②	9	有効	—	—	—	
	左③	3	有効	—	—	—	
4	右①	9	無効	—	+	—	
	左	6	有効	—		—	
	右②	3	有効	—		—	
5	右	11	有効	硝子体出血		—	
	左	7	有効	—		—	
6	右	4	有効	—		—	
	左①	8	有効	—		—	
	左②	2	有効	—		—	
7	左	9	有効	前房出血, 硝子体出血	—	—	
8	右	5	有効	硝子体出血	+	—	
	左	3	有効	前房出血, 硝子体出血		—	
9	左	3	判定不能	—	—	—	

*：片眼罹患症例(症例 3, 4, 7, 8, 9)についてのみ記した。

その後進行はしていない。また、網膜剥離の合併は 1 件もなかった。

4. 本治療中の僚眼と他臓器の CMV 感染症の発病

本製剤による治療中に、片眼罹患の 5 名のうち、2 名(症例 4 と 8)に当初非罹患であった僚眼に CMV 網膜炎が発病した(表 2)。症例 4 では罹患眼への挿入の 4 か月後に、症例 8 では 1 か月後に、非罹患の僚眼に CMV 網膜炎が発病した。これらの CMV 網膜炎を発病した眼に対しても本製剤の挿入が行われた。さらに、本治療中に他臓器に CMV 感染症を発病したと疑わせる例が 1 名(症例 2)あった。

対象患者 9 名の転帰は、症例 1 と 2 が、それぞれ挿入後 4 か月目と 3 か月目に全身状態悪化のため死亡した。

IV 考 按

CMV 網膜炎は免疫不全患者に生じる日和見感染症で、その治療の原則は、①免疫不全の治療と、②抗 CMV 薬による CMV 網膜炎自体の治療とである。最も望ましいのは、この両者の治療が効果的になされて、抗 CMV 薬の投与を中止しても CMV 網膜炎の寛解が得られることである。実際に、臓器挿入後や悪性腫瘍の患者に生じた CMV 網膜炎は、免疫抑制剤を中止したり悪性腫瘍が寛解すれば、免疫不全が改善されて、抗 CMV 薬の投与を中止しても CMV 網膜炎の寛解が得られる例もある。一方、AIDS では、有効な抗 HIV 療法がないために患者の免疫不全は終生にわたり持続すると考えられている。しかし、最近、HIV のプロテアーゼ阻害剤が開発され¹⁶⁾、これを従来の抗 HIV 薬である azidothymidine (AZT) および

dideoxyinosine (ddI) あるいは dideoxycytidine (ddC) などと用いる三者併用療法により、AIDS 患者の末梢血中の HIV のウイルス量の減少と CD4⁺リンパ球数の増加が得られたとの報告¹⁷⁾がある。もし、このような治療で長期にわたり AIDS 患者の免疫不全の病態が改善されれば、CMV 網膜炎の長期の寛解も可能となり、さらには AIDS 患者における CMV 網膜炎の合併そのものも減少し、望ましいことと考えられる。しかし、この抗 HIV 治療の長期にわたる臨床評価には、まだ時間と慎重な検討が必要である。したがって、現時点では、AIDS 患者に合併した CMV 網膜炎に対しては、抗 CMV 治療を長期間継続する必要がある。

現在行われている CMV 網膜炎の治療法は、①活動性 CMV 網膜炎の治療を目的とする初期導入療法と、②鎮静化した CMV 網膜炎の再発を予防するための維持療法に分けられる。抗 CMV 薬としては、ガンシクロビルとホスカルネットがあり、これらを全身投与(点滴静注、経口)、あるいは、局所投与(硝子体注射、徐放性製剤の眼内挿入)により用いている。AIDS 患者の CMV 網膜炎の治療では、以下の点の考慮が必要である。すなわち、①眼内の薬物動態、②CMV 網膜炎への長期間にわたる効果、③安全性、④QOL を含む患者の受ける利益などである。

第一の薬物動態については、ガンシクロビルの点滴静注、硝子体注射、徐放性ガンシクロビル製剤の硝子体内挿入のそれぞれについて、患者の硝子体中薬物濃度が報告されている。それらによると、ガンシクロビル 5 mg/kg の点滴静注後 24 時間以内のガンシクロビル硝子体濃度の平均は 3.6 μM ¹⁸⁾、200 μg のガンシクロビルを硝子体

注射した場合の硝子体中薬物濃度は51時間後に4.6 μM 、97時間後で0.4 μM と報告¹⁹⁾されている。Martinら¹²⁾は、徐放性ガンシクロビルを硝子体内に挿入したAIDS患者の再挿入時にガンシクロビルの硝子体濃度を測定し、平均16.4 μM であったと報告している。このように徐放性ガンシクロビル製剤硝子体内挿入では、従来の投与法の約4倍の眼内濃度が安定して約8か月間維持される。

CMVに対するガンシクロビルのID 50は、0.4~11.0 μM と報告²⁰⁾されており、本製剤の硝子体内挿入で得られる眼内薬物濃度はこれを十分に上回るものである。CMV網膜炎に対する効果、安全性、患者の受ける利益については、海外における本製剤のAIDS患者のCMV網膜炎に対する臨床成績^{12)~15)}によれば、1回の挿入により、6~8か月間のCMV網膜炎の安定した再発抑制効果が認められ、術後合併症として網膜剥離の発生が少数例にみられ、また、非罹患眼にCMV網膜炎の発病、あるいは、他臓器のCMV感染症の発病も報告されている。

このように、本治療は、長期間の治療が必要となるAIDS患者のCMV網膜炎に対し、1回の挿入術により約8か月という長期間のCMV網膜炎再発予防が得られ、網膜剥離の術後合併症を除けば重篤なものはなく、術後は原則として外来通院による経過観察を行うだけでよいために、QOLの向上を含めて患者の利益は大きいと考えられる。

今回、本製剤を9名のAIDS患者のCMV網膜炎の治療に用い、症例数は少ないながら、海外の成績とほぼ同等の治療成績が得られたと考える。すなわち、2か月以上の経過観察をした15眼19件の挿入術のうち、15件(78.9%)でCMV網膜炎の再発防止が達成された。有効であった15件のうち、症例4の2件をのぞく13件は、いずれも挿入前に行ったガンシクロビルの全身投与や硝子体注射が有効であったものである。一方、術前のガンシクロビル治療が無効であった症例1の両眼と症例4に行った3件の挿入のうち、1件では本製剤の治療効果もなかった。症例4については、挿入前のガンシクロビル治療が無効であった右眼に対し徐放性ガンシクロビルを挿入し、初回は無効であった。しかし、治療中に発病した左眼、および右眼の2回目の挿入ではCMV網膜炎に対し有効であった。なぜ、同一患者の左右眼で、あるいは、同一眼でも初回と2回目で、治療効果が異なったのかは不明である。しかし、これらのことから、ガンシクロビルの全身療法に抵抗性を示すCMV網膜炎に対しては、徐放性ガンシクロビル硝子体内挿入が無効の可能性もあり、適応を慎重に検討すべきと考えられた。

今回の症例では、網膜剥離を含め重篤な眼合併症はなく、軽度の硝子体出血、前房出血、術後乱視、白内障が少数例に認められたにすぎなかった。問題点として、本治療は、あくまでも局所治療であるために、海外でも報告され

ているごとく、今回の症例でも片眼罹患の5名中2名(40%)の非罹患の僚眼にCMV網膜炎が、また、全対象患者のうち1名(11%)に他臓器のCMV感染症を疑わせる病変が発病した。このことから、本治療中は僚眼や全身他臓器のCMV病巣の発病に十分注意するとともに、CMVのアンチゲネミア(抗原血症)を定期的に検査し、もし、アンチゲネミアが陽性になれば、抗CMV薬の全身投与を予防的に行うことも必要と考えられる。本治療を受けた患者の大半が、現在挿入されている製剤のガンシクロビルが放出し終わった後も、本製剤の再挿入を希望している。このように多数回の挿入をしなければならない眼に対し、何回まで安全に再挿入が行えるかなど不明な点があり、今後の課題と考える。

今回の我々の経験で、本治療の適応となるのは、AIDS患者の活動性CMV網膜炎で、ガンシクロビルに感受性があり、他臓器に顕性CMV感染症がないものと考えられた。中でも良い適応と考えられるのは、抗CMV薬の全身投与の副作用が強くその継続投与が困難なもの、HIVに対する治療薬による顆粒球減少症などの全身的副作用がすでにあり抗CMV薬の全身投与が難しいもの、悪性リンパ腫などを併発したAIDS患者で化学療法が必要であるが副作用の点で抗CMV薬の投与が躊躇されるものなどであろうと考える。現在、徐放性ガンシクロビル製剤は、我が国では臨床試験が未だなされておらず、厚生省の承認も得られていない。今回の使用経験で、AIDS患者のCMV網膜炎に対して本製剤は有用と考えられたので、今後早急に、我が国でも承認に向けて臨床試験を行うことが望まれる。

本治療研究は、厚生省厚生科学研究費補助金エイズ対策研究推進事業「エイズと日和見感染症に関する臨床研究」(班長：木村 哲)、ならびに、ヒューマンサイエンス振興財団健康保持増進のための健康管理・免疫低下防止研究事業「HIV感染症の合併症・諸障害研究班」(代表者：木村 哲)からの研究助成を受けた。

文 献

- 1) Hoover DR, Peng Y, Saah A, Semba R, Detels RR, Rinaldo CR Jr, et al: Occurrence of cytomegalovirus retinitis after human immunodeficiency virus immunosuppression. Arch Ophthalmol 114: 821-827, 1996.
- 2) Spector SA, McKinley GF, Lalezari JP, Samo T, Andruczk R, Follansbee S, et al: Oral ganciclovir for the prevention of cytomegalovirus disease in persons with AIDS. N Engl J Med 334: 1491-1497, 1996.
- 3) 望月 學, 三好 和, 永田洋一, 藤野雄次郎, 岡 慎一, 木村 哲, 他: AIDSの眼日和見感染症に関する臨床研究. 厚生省厚生科学研究費補助金エイズと日和見感染症に関する臨床研究平成6年度研究報告

- 書: 31—37, 1994.
- 4) **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.
 - 5) **CMV 研究会:** サイトメガロウイルス感染症に対する 9-[(2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethoxy)methyl] guanine (ガンシクロビル) の効果. *臨床とウイルス* 16: 523—543, 1988.
 - 6) **Holland GN, Levinson RD, Jacobson MA:** The AIDS Clinical Trials Group Protocol 915 Team: Dose-related difference in progression rates of cytomegalovirus retinopathy during foscarnet maintenance therapy. *Am J Ophthalmol* 119: 576—586, 1995.
 - 7) **Studies of Ocular Complications of AIDS Research Group:** Mortality in patients with the acquired immunodeficiency syndrome treated with either foscarnet or ganciclovir for cytomegalovirus retinitis. *N Engl J Med* 326: 213—220, 1992.
 - 8) **Cochereau-Massin I, LeHoang P, Lautier-Frau M, Zazoun L, Marcel P, Robinet M, et al:** Efficacy and tolerance of intravitreal ganciclovir in cytomegalovirus retinitis in acquired immune deficiency syndrome. *Ophthalmology* 98: 1348—1355, 1991.
 - 9) 藤野雄次郎, 永田洋一, 三好 和, 小野綾子, 岡 慎一, 岩本愛吉, 他: 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. *日眼会誌* 100: 634—640, 1996.
 - 10) **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.
 - 11) **Anand R, Nightingale SD, Fish RH, Smith TJ, Ashton P:** Control of cytomegalovirus retinitis using sustained release of intraocular ganciclovir. *Arch Ophthalmol* 111: 223—227, 1993.
 - 12) **Martin DF, Parks 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.
 - 13) **Charles NC, Steiner GC:** Ganciclovir intraocular implant. A clinicopathologic study. *Ophthalmology* 103: 416—421, 1996.
 - 14) **Malley DS, Barone R, Heinemann MH:** Treatment of bilateral cytomegalovirus retinitis with sustained-release ganciclovir implants in a child. *Am J Ophthalmol* 122: 731—732, 1996.
 - 15) **Musch DC, Martin DF, Gordon JF, Davis MD, Kuppermann BD, The Ganciclovir Implant Study Group:** Treatment of cytomegalovirus retinitis with a sustained-release ganciclovir implant. *N Engl J Med* 337: 83—90, 1997.
 - 16) **Ho DD, Neumann AU, Perelson AS, Chen W, Leonard JM, Markowitz M:** Rapid turnover of plasma virions and CD 4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature* 373: 123—126, 1995.
 - 17) **Collier AC, Coombs RW, Schoenfeld DA, Bassett RL, Timpone J, Baruch A, et al:** Treatment of human immunodeficiency virus infection with saquinavir, zidovudine, and zalcitabine. *N Engl J Med* 334: 1011—1017, 1996.
 - 18) **Kuppermann BD, Quiceno JL, Flores-Aguilar M, Connor JD, Capparelli EV, Sherwood CH, et al:** Intravitreal ganciclovir concentration after intravenous administration in AIDS patients with cytomegalovirus retinitis: Implications for therapy. *J Infect Dis* 168: 1506—1509, 1993.
 - 19) **Henry K, Cantrill H, Fletcher C, Chinnock BJ, Balfour HH Jr:** Use of intravitreal ganciclovir (dihydroxypropoxymethyl guanine) for cytomegalovirus retinitis in a patient with AIDS. *Am J Ophthalmol* 103: 17—23, 1987.
 - 20) **Plotkin SA, Drew L, Felsenstein D, Hirsch MS:** Sensitivity of clinical isolates of human cytomegalovirus to 9-(1,3-dihydroxy-2-propoxymethyl) guanine. *J Infect Dis* 152: 833—834, 1985.