

後天性免疫不全症候群患者のサイトメガロウイルス網膜炎に対する定期的眼科検査の有用性

北川真由美¹⁾, 永田 洋一²⁾, 藤野雄次郎³⁾, 望月 學⁴⁾

¹⁾東京大学医学部眼科学教室, ²⁾国立国際医療センター眼科, ³⁾東京厚生年金病院眼科

⁴⁾東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科視覚応答調節学

要 約

目 的：後天性免疫不全症候群(以下, AIDS)患者のサイトメガロウイルス(CMV)網膜炎に対する定期的眼科検査の有用性を検討する。

方 法：末梢血 CD4 陽性 T リンパ球が 50/μl 以下の AIDS 患者で, 月 1 回の眼科定期検査により発見された CMV 網膜炎の臨床像について, 定期検査以外で発見された CMV 網膜炎と比較検討した。

結 果：定期検査で発見された CMV 網膜炎は, 非定期検査群と比べ, 発見時の自覚症状, 前眼部所見に乏しかった。定期検査群の発見時眼底病変のほとんどは 2 乳頭径以下と小さく, かつ, 乳頭黄斑領域に及ぶことが少な

かったが, 非定期検査群では 10 乳頭径を超える病変が多く, かつ, 乳頭黄斑領域に及ぶ症例の割合が有意に多かった。また, 定期検査群の方が視力予後が良好であった。

結 論：AIDS 患者で, 末梢血中 CD4 陽性 T リンパ球が 50/μl 以下に減少した AIDS 患者に対しては毎月 1 回の眼科検査を行い, CMV 網膜炎の早期発見に努めることが重要である。(日眼会誌 105: 31—36, 2001)

キーワード：サイトメガロウイルス網膜炎, 後天性免疫不全症候群(AIDS), 眼科定期検査

Usefulness of Routine Ophthalmologic Examination for Cytomegalovirus Retinitis in Acquired Immunodeficiency Syndrome Patients

Mayumi Kitagawa¹⁾, Yoichi Nagata²⁾, Yujiro Fujino³⁾ and Manabu Mochizuki⁴⁾

¹⁾Department of Ophthalmology, The University of Tokyo, Graduate School of Medicine

²⁾Department of Ophthalmology, International Medical Center of Japan

³⁾Department of Ophthalmology, The Tokyo Kosei Nenkin Hospital

⁴⁾Department of Ophthalmology and Visual Science, Tokyo Medical and Dental University Graduate School

Abstract

Purpose : To evaluate the usefulness of routine ophthalmologic examinations for cytomegalovirus retinitis in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) patients.

Methods : Clinical symptoms of cytomegalovirus (CMV) retinitis in patients with AIDS who had circulating CD4+T lymphocytes 50/μl or less and received monthly ophthalmological examinations (examined group) were compared with those of the patients detected by non-routine ophthalmological examinations (unexamined group).

Results : The patients in whom early CMV retinitis was detected by monthly ophthalmological examinations had no subjective symptoms or iritis. The size of CMV retinitis was smaller than 2 disc diameters and it did not extend to the papillomacular area

in a majority of the patients. On the other hand, the size of CMV retinitis in the unexamined group was larger than 10 disc diameters and it extended to the papillomacular area in most cases. The visual prognosis of the examined group was better than that of the unexamined group.

Conclusions : To protect visual acuity, it is important to conduct monthly ophthalmological examinations in patients with AIDS whose serum CD4+T lymphocyte counts are 50 cells/μl or less. (J Jpn Ophthalmol Soc 105: 31—36, 2001)

Key words : Cytomegalovirus retinitis, Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), Periodical ophthalmological examination

別刷請求先：113-8655 東京都文京区本郷 7-3-1 東京大学医学部眼科学教室 北川真由美
(平成 11 年 12 月 28 日受付, 平成 12 年 6 月 20 日改訂受理)

Reprint requests to: Mayumi Kitagawa, M.D. Department of Ophthalmology, The University of Tokyo, Graduate School of Medicine, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8655, Japan

(Received December 28, 1999 and accepted in revised form June 20, 2000)

I 緒 言

サイトメガロウイルス(CMV)網膜炎は, acquired immunodeficiency syndrome(AIDS)患者の約30~45%に発症する日和見感染症で, 末梢血中CD4陽性Tリンパ球数(CD4)が $50/\mu\text{l}$ 以下に減少した極度の免疫抑制状態において発症しやすい^{1)~4)}. CMV網膜炎は, 病理学的にはCMVの網膜への直接侵襲による網膜壊死であり, 適切な治療を行わなければ失明する. したがって, CMV網膜炎を早期に発見し, 速やかに治療を開始することが重要である. しかしながら, どのような患者にどのような検査をすれば早期発見できるのか, さらに, 早期発見がどのような点で有用であるのかについての具体的な指標は示されていない. 東京大学医科学研究所附属病院では, 1989年からCD4が $50/\mu\text{l}$ 以下となったAIDS患者に対して, 毎月1回の定期的な眼科検査を行い, CMV網膜炎の早期発見に努めている. 今回, この眼科定期検査で発見することができたCMV網膜炎の臨床像について, 定期検査以外で発見されたCMV網膜炎と比較し, 眼科定期検査の有用性を検討したので報告する.

II 対象と方法

対象は, 1989年10月から1997年9月までに東京大学医科学研究所附属病院を受診したAIDS患者のうち, CD4が $50/\mu\text{l}$ 以下で, 毎月1回定期的に行っている眼科定期検査により顕微鏡的にCMV網膜炎と診断された20例22眼(定期検査群), および定期検査以外で発見された11例12眼(非定期検査群)である. 非定期検査群とは, 定期的な眼科検査を受けていなかった症例で, 症状を自覚して, あるいは自覚症状のないものの, 全身状態評価の一環として内科から眼科検査を依頼されて受診した際にCMV網膜炎が発見された症例であった. 定期検査群はすべて1か月前に診察を受け, CMV網膜炎がないことが確認されていた症例である. これに対して非定期検査群の内訳は, 初診が4例5眼, 2か月前に診察を受けた症例が3例3眼, 3か月前が2例2眼, 4か月前が1例1眼, 5か月前が1例1眼であった. また, 全例でCMV網膜炎が発見された時のCD4は $50/\mu\text{l}$ 以下であった. 定期検査は全例男性で, 年齢は12~61歳, CMV網膜炎発見時のCD4は $12\pm 11/\mu\text{l}$ (平均値 \pm 標準偏差)であった(表1). 非定期検査群は男性8例, 女性3例, 年齢は30~49歳, CD4は $15\pm 15/\mu\text{l}$ であった(表2). CMV網膜炎発見時

表1 定期検査群の臨床所見

症例	年齢	性	CD4 ($/\mu\text{l}$)	罹患眼	発見時			治療					最終観察時				
					自覚症状	視力	虹彩炎	眼底病変		ガンシクロビル		ホスカルネット			視力	眼底病変 部位 (zone)	
								部位 (zone)	大きさ (乳頭径)	点滴 静注	硝子体 注	除 放 剤	内 服	静 注			硝子体 注
1	12	男	2	左	無	1.2	無	3	≤ 2	●						1.0	2, 3
2	56	男	45	左	無	0.9	無	1	≤ 1	●						0.8	1
3	43	男	3	右	無	1.0	無	2	≤ 1	●						1.0	2
4	49	男	10	右	無	1.2	無	2	≤ 1	●	●	●				N.D.	2
5	37	男	15	右	無	1.0	無	2	3	●	●	●				0.9	2
6	46	男	14	右	無	0.9	無	1	≤ 1	●	●					指数弁	1, 2, 3
7	45	男	2	右	無	1.2	無	1	≤ 2	●	●		●			0.04	1, 2, 3
				左	無	0.8	無	3	≤ 1	●	●		●			0.8	2, 3
8	61	男	19	左	無	0.7	無	2	≤ 1	●	●					1.0	2
9	28	男	7	左	無	1.0	無	2	≤ 1	●	●	●	●			0.4	2
10	47	男	14	右	無	1.0	無	2	≤ 1	●	●	●	●			0.9	2
11	25	男	9	左	無	1.0	無	2	3	●	●		●			0.7	2, 3
12	35	男	14	右	無	1.0	無	2	≤ 2	●	●	●	●	●		1.0	1, 2
				左	無	1.0	無	2	≤ 1	●	●					1.0	2
13	23	男		左	無	1.2	無	3	≤ 2	●	●					1.2	3
14	54	男	13	右	無	1.2	無	2	≤ 2	●	●					N.D.	2
15	21	男	4	右	無	1.2	無	1	≤ 2	●	●			●	●	指数弁	1, 2
16	12	男	3	左	無	N.D.	無	2	≤ 1	●						N.D.	2
17	36	男	6	左	無	1.2	無	2	≤ 1	●	●					1.2	2, 3
18	50	男	9	左	無	1.5	N.D.	2	≤ 1	●	●					0.9	1, 2
19	41	男	8	左	無	1.0	N.D.	1	≤ 1							0.9	1
20	47	男	30	左	無	1.2	N.D.	2	≤ 1	●	●					N.D.	1, 2, 3

CD4: 末梢血中CD4陽性Tリンパ球数 zone: zone 1; (中心窩から $3,000\mu\text{m}$ または視神経乳頭辺縁から $1,500\mu\text{m}$ の範囲), zone 2; (zone 1と赤道部の間), zone 3; (赤道部と鋸状辺縁の間), N.D.: 未検査

表 2 非定期検査群の臨床所見

症例	年齢	性	CD4 (μ l)	罹患眼	発見時					治療						最終観察時	
					自覚症状	視力	虹彩炎	眼底病変		ガンシクロビル			ホスカルネット			視力	眼底病変 部位 (zone)
								部位 (zone)	大きさ (乳頭径)	点滴 静注	硝子 体注	徐 放 剤	内 服	点 滴 静 注	硝 子 体 注		
1	35	男	6	右	視野欠損	1.0	無	3	≤ 2	●	●	●	●	●	●	0.6	2, 3
2	40	男	16	左	無	1.5	無	2, 3	$10 <$	●	●					1.2	2, 3
3	34	男	12	右	視力低下	0.8	有	1	≤ 1	●						0.6	1, 2
4	49	男	8	右	無	1.2	N.D.	2	4	●						0.02	1, 2, 3
5	44	女	11	左	霧視	1.0	有	1, 2, 3	$10 <$	●	●					1.0	1, 2, 3
6	32	男	5	左	視野欠損	0.7	有	1, 2, 3	$10 <$	●	●					N.D.	1, 2, 3
7	49	男	47	左	霧視	0.7	有	1, 2, 3	$10 <$	●	●		●	●		0.04	1, 2, 3
8	30	男	37	左	視力低下	手動弁	有	1, 2	$10 <$							N.D.	1, 2
9	30	男	23	右	視力低下	0.6	無	1, 2	3	●	●			●		0	1, 2, 3
10	30	男	6	左	視力低下	0.8	有	1, 2	$10 <$	●	●			●		0	1, 2, 3
11	45	女	5	右	視力低下	0.7	有	2, 3	$10 <$	●	●	●	●	●		0.1	1, 2, 3
				左	視力低下	0.8	有	1, 2, 3	$10 <$	●	●			●		0.3	1, 2, 3

から最終観察時までの期間は、定期検査群では1~48か月[平均 15 ± 15 (平均値 \pm 標準偏差)か月]、非定期検査群では1~28か月(平均 12 ± 9 か月)で有意差はなかった。また、両群ともCMV網膜炎に対する治療として、ガンシクロビルやホスカルネットの全身投与あるいは硝子体注射療法が行われていた。治療法としては、定期検査群は点滴静注が症例の95%、硝子体注射が77%、徐放剤の硝子体内挿入が23%、内服が23%で行われており、非定期検査群では点滴静注が症例の92%、硝子体注射が67%、徐放剤の硝子体内挿入が17%、内服が25%で行われており、ほぼ同じであった。抗ヒト免疫不全ウイルス(HIV)治療としては、逆転写酵素阻害薬単剤もしくは2剤による治療が行われており、プロテアーゼ阻害薬を含む3剤併用療法が行われた症例はなかった。

各症例について、CMV網膜炎発見時における自覚症状の有無、視力、虹彩炎の有無、眼底病変の部位と大きさ、および最終観察時の視力と病変が及んだ部位の7項目についてカルテの記載を調査した。視力に関しては、日常生活で不便が生じないと考えられる0.5以上とそれ未満に分けて検討した。CMV網膜炎の病変の部位については、Hollandら⁵⁾の分類に従い中心窩から $3,000 \mu\text{m}$ 、または視神経乳頭辺縁から $1,500 \mu\text{m}$ の範囲をzone 1、zone 1と赤道部の間をzone 2、赤道部と鋸状縁の間をzone 3とした。また、症例によっては、全身状態の悪化に伴い眼科検査が不可能となる場合もあったため、眼科検査が可能であった期間の最終時点での視力を最終観察時とし、その時点での病変の及んだ部位と視力について検討した。

定期検査群と非定期検査群の比較には、Fisherの直接確立検定法を用いた。

III 結 果

1. CMV網膜炎発見時の所見

1) 自覚症状

定期検査群では自覚症状は全例になかった。非定期検査群では11眼中10眼(90%)に何らかの自覚症状があり、視力低下が6眼、視野欠損が2眼、霧視が2眼であった。定期検査群と非定期検査群とでは有意差があった($p < 0.001$)

2) 視力

定期検査群では全例の視力は0.5以上であった。非定期検査群でも12眼中11眼(92%)が0.5以上であった。有意差はなかった。

3) 虹彩炎

定期検査群では虹彩炎は全例になかった。非定期検査群では観察のできた11眼中8眼(73%)で前房内に軽度から中等度の細胞とフレアがあった。非定期検査群は定期検査群と比べ虹彩炎が有意に多かった($p < 0.001$)。

4) 病変の部位

zone 1に及んでいた症例は、定期検査群では22眼中5眼(23%)であったが、非定期検査群では12眼中8眼(67%)であった。有意差はなかったが、非定期検査群で多い傾向にあった。

5) 病変の大きさ

定期検査群では22眼中20眼(91%)が2乳頭径以下で発見されており、2眼が3乳頭径以下であった。非定期検査群では12眼中10眼(83%)が2乳頭径より大きく、そのうち10乳頭径を超えるものが8眼(67%)あった。病変の大きさが2乳頭径以下であった割合は定期検査群で有意に多かった($p < 0.001$)

表3 眼所見のまとめ

		定期検査群	非定期検査群	p 値
発見時	自覚症状あり	0/22 (0%)	10/11 (91%)	0
	視力 (0.5以上)	21/21 (100%)	11/12 (92%)	0.363
	虹彩炎あり	0/22 (0%)	8/11 (73%)	0
	眼底病変			0.015
	zone 1	5/22 (23%)	8/12 (67%)	0
	大きさ (2PD ≤)	2/22 (13%)	10/12 (83%)	0
最終観察時	視力 (0.5以上)	14/18 (78%)	4/10 (40%)	0.057
	眼底病変			
	zone 1	8/22 (36%)	10/12 (83%)	0.011

2. 最終観察時の所見

1) 視力

定期検査群では18眼中14眼(78%)で最終観察時の視力が0.5以上であった。また、視力が0.5未満となった4眼のうち、3眼は発見時にzone 1に病変が及んでおり、1眼ではzone 2に病変があった。非定期検査群では観察のできた10眼中4眼(40%)で視力が0.5以上であり、視力が0.5未満は6眼であった。6眼のうち、4眼では発見時にzone 1に病変が及んでおり、2眼ではzone 2に病変があった。有意差は出なかったものの、視力0.5以上の症例は定期検査群で多い傾向にあった。

2) 病変の部位

zone 1に病変が及んでいた症例は、定期検査群では22眼中8眼(36%)であったが、非定期検査群では12眼中10眼(83%)であり、非定期検査群で有意に多かった($p < 0.05$)。

IV 考 按

CMV 網膜炎が発症する危険性が高いとされる CD 4 $50/\mu\text{l}$ 以下の患者^{1)~4)}に対して、1か月毎の定期検査を行った患者(定期検査群)の臨床像を、定期検査なしに発見された患者(非定期検査群)と比較検討した。その結果、自覚症状の有無、虹彩炎の有無、網膜病変が zone 1 に及んでいた割合、網膜病変の大きさが 2 乳頭径以下であった割合、さらに最終観察時の病変が zone 1 に及んでいた割合に有意差があった(表 3)。

Morlet ら⁶⁾は CD 4 が $200/\mu\text{l}$ 以下で眼科的な自覚症状のない AIDS 患者 118 人と、眼科的自覚症状のあった 12 人に対して CMV 網膜炎のスクリーニング検査を行ったところ、自覚症状のなかったうちから 1 人、また自覚症状のあったうちの 3 人から CMV 網膜炎が発見されたことから、自覚症状の有無に拘わらず定期的な眼科検査が必要であると報告している。今回の我々の検討では、この傾向がさらにはっきりと出ており、定期検査群では 20 例全例で自覚症状がなかったが、非定期検査群では 11 例中例 10 例(91%)で何らかの症状を自覚していた。CMV 網膜炎は他の全身的な CMV 感染症と比較して自覚症状に乏しいことが知られているが、今回の結果から

も CMV 網膜炎の発症初期には自覚症状を欠いており、定期検査の重要性が示されたと考える。

自覚症状の有無は、臨床所見の差となって表れた。今回、1 か月毎の定期検査により 22 眼中 20 眼(91%)で網膜病変を 2 乳頭径以下の大きさとで発見できた。非定期検査群では、病変の大きさが 2 乳頭径を超えるものが 83% で、病変が有意に大きくなっていった。それと相呼応するように、CMV 網膜炎発見時に網膜病変が zone 1 に及んでいた割合も、定期検査群では 22 眼中 5 眼(23%)と、非定期検査群の 12 眼中 8 眼(67%)と比較し少ない傾向にあった。視力は網膜病変が乳頭黄斑領域に及ぶにつれて障害される。CMV 網膜炎発見時の視力は定期検査群と非定期検査群の間で差はなく、ほとんどの症例で 0.5 以上の視力であり、その後両群ともにほぼ同じ抗 CMV 薬治療を行ったにも拘わらず、最終観察時には、定期検査群では 0.5 の視力を 78% で維持できていたのに比べ、非定期検査群では 0.5 以上の視力を得たものは 40% のみであった。Holland ら⁷⁾は CMV 網膜炎の進展には病変の部位と大きさが影響すると報告しており、病変の大きさが 2 乳頭径より小さい場合にはそれより大きい場合と比較してその進展は遅く、また中心窩方向への進展は周辺への進展より遅いと報告している。定期検査群と非定期検査群の予後の違いは、非定期検査群では、発見時の病変が zone 1 に及んでいた割合が多かったことに加え、病変の大きさが 2 乳頭径を超えるものが多いため、Holland らが述べたように病変の進展がより早く、そのために乳頭黄斑領域を障害されることが多かったと考えられた。しかし、zone 1 に発症した場合には病変が小さいうちに発見できたにも拘わらず、視力予後が悪かった。zone 1 の病変に対してはより注意が必要である。

虹彩炎は、定期検査群ではなかったのに対し、非定期検査群では 11 眼中 8 眼(73%)と有意に高率であった。また、網膜の病変が 10 乳頭径を超えるものでは 1 例を除き全例で虹彩炎があったことから、網膜の病変が大きくなるに伴い炎症が前房に及んだと考えられた。

Nussenblatt ら⁸⁾は CMV 網膜炎を含む CMV 感染症を早期に発見する方法として、フレアメータが役立つとしているが、以前、我々が検討した結果ではフレア値の

上昇はかなり病変が進展してからでないとなかった(未発表). このことから, 前房の炎症所見で極初期の病変を発見することは困難と考えている. また, Dodt ら⁹⁾は全身の CMV 感染症の指標となる検査を明らかにするために, CD4 が 100/ μ l 以下の HIV 陽性患者に血液の polymerase chain reaction (PCR) による CMV ゲノムの検出, アンチゲネミア検査, 血液からのウイルス分離, CMV 免疫グロブリン抗体価を 2 か月毎に測定し, このうち CMV-PCR およびアンチゲネミア検査が有用であったと報告している. しかし, アンチゲネミア検査は, CMV 網膜炎のように感染が眼局所に限局している場合には陽性とならない場合があり, また, すでにガンシクロビルなどの抗 CMV 薬が全身投与されている場合には陽性になりにくいという問題点がある. また, Bowen ら¹⁰⁾は CD4 が 50/ μ l 以下の症例に対し, 毎月 1 回, 血液の CMV の PCR と眼科検査を行い, CMV viral load が CMV 網膜炎の進展と相関があると報告し, CMV 網膜炎の high risk 症例を絞るに当たり CMV の PCR が有効であり, また CMV 網膜炎の治療導入の指標となると報告している. まだ保険認可はされていないが, 今後は, このような検査により眼科的な検査を行う症例を選択できるようになる可能性がある.

近年, 抗 HIV 治療として highly active antiretroviral therapy (HAART) が導入された結果, AIDS 患者の免疫能の改善が得られるようになり, CMV 網膜炎に対する治療を中止することが可能となってきた^{11)~13)}. しかし, HAART がすべての患者に対して有効ではなく, CMV 網膜炎の進展を十分に抑えることはできなかったという報告¹⁴⁾もあり, また長期に渡る有効性は確立していないため, 今後, CMV 網膜炎患者が増加する可能性もある.

AIDS においては, 定期的眼科的検査が CMV 網膜炎の早期発見を可能とし, さらに早期の治療開始により患者の視機能の維持につながると考えられる. すなわち, CMV 網膜炎による AIDS 患者の視機能障害をできる限り抑えるためには, CD4 が 50/ μ l 以下に減少した AIDS 患者に対して毎月 1 回定期的な眼科検査を行い, CMV 網膜炎を早期に発見し, 病変が小さい早期に治療を始めることが重要と考えられる.

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) 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.
- 3) Jung AC, Paauw DS: Diagnosing HIV-related disease: Using the CD4 count as a guide. *J Gen Intern Med* 13: 131—136, 1998.
- 4) Kuppermann BD, Petty JG, Richmann DD, Mathews WC, Fullerton SC, Rickman LS, et al: Correlation between CD4+ counts and prevalence of cytomegalovirus retinitis and human immunodeficiency virus-related noninfectious retinal vasculopathy in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Ophthalmol* 115: 575—582, 1993.
- 5) Holland GN, Buhles WC Jr, Mastre B, Kaplan HJ: A controlled retrospective study of ganciclovir treatment for cytomegalovirus retinopathy. Use of a standardized system for the assessment of disease outcome. *Arch Ophthalmol* 107: 1759—1766, 1989.
- 6) Morlet N, Young S, Dean R, Gold J: Ophthalmological screening for CMV retinitis in HIV infection. *Lancet* 340: 179, 1992.
- 7) Holland GN, Sculer JD: Progression rates of cytomegalovirus retinopathy in ganciclovir-treated patients and untreated patients. *Arch Ophthalmol* 110: 1435—1442, 1992.
- 8) Nussenblatt RB, De Smet M, Podgor M, Lane C, Polis M, Pizzo P, et al: The use of the flarephotometry in the detection of cytomegalic virus retinitis in AIDS patients. *AIDS* 8: 135—136, 1994.
- 9) Dodt KK, Jacobsen PH, Hofmann B, Meyer C, Kolmos HJ, Skinhoj P, et al: Development of cytomegalovirus (CMV) disease may be predicted in HIV-infected patients by CMV polymerase chain reaction and the antigenemia test. *AIDS* 11: F21—F28, 1997.
- 10) Bowen EF, Sabin CA, Wilson P, Griffiths PD, Davey CC, Johnson MA, et al: Cytomegalovirus (CMV) viraemia detected by polymerase chain reaction identifies a group of HIV-positive patients at high risk of CMV disease. *AIDS* 11: 889—893, 1997.
- 11) Walsh JC, Jones CD, Barnes EA, Gazzard GG, Mitchell SM: Increasing survival in AIDS patients with cytomegalovirus retinitis treated with combination antiretroviral therapy including HIV protease inhibitors. *AIDS* 12: 613—618, 1998.
- 12) Vrabec TR, Baldassano VF, Whitcup SM: Discontinuation of maintenance therapy in patients with quiescent cytomegalovirus retinitis and elevated CD4+ counts. *Ophthalmology* 105: 1259—1264, 1998.
- 13) Macdonald JC, Torriani FJ, Morse LS, Karavellas MP, Reed JB, Freeman WR: Lack of reactivation of cytomegalovirus (CMV) retinitis after stopping CMV maintenance therapy in AIDS patients

with sustained elevations in CD 4 T cells in response to highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 177 : 1182—1187, 1998.

- 14) **Casado JL, Perez-Elias MJ, Marri-Belda P, Antela A, Suarez M, Ciancas E**, et al : Improved out-

come of cytomegalovirus retinitis in AIDS patients after introduction of protease inhibitors. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 19 : 130—134, 1998.
