

AIDS に合併したサイトメガロウイルス網膜炎に対し フォスカーネットが奏功した1例

永田 洋一¹⁾, 藤野雄次郎¹⁾, 小野 綾子²⁾, 望月 學²⁾
毛利 洋³⁾, 岡 慎一³⁾, 木村 哲³⁾, 島田 馨³⁾

¹⁾東京大学医学部眼科学教室, ²⁾久留米大学医学部眼科学教室

³⁾東京大学医科学研究所感染症研究部

要 約

Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) に合併したサイトメガロウイルス (CMV) 網膜炎に対し, 新しい抗ウイルス剤であるフォスカーネットが奏功した1例について報告した。症例は41歳男性で, CMV 網膜炎に対しガンシクロビル点滴により鎮静化を得ていたが, 好中球減少などの副作用のため投与を中止したところ, 2週間後に再燃したため, フォスカーネット点滴を行った。2週間の初期投与により病変の速やかな消退がみられ, その後の4週間の維持投与中も鎮静化していた。副作用として腎機能障害がみられたが, 投与中止により正常に回復した。フォスカーネットは, ガンシクロビルと

同様に AIDS に合併した CMV 網膜炎に対して有効な薬剤である。しかし副作用として, フォスカーネットには腎機能障害, ガンシクロビルには骨髓抑制などがあるため, いずれも長期にわたる投与が困難となることが多い。したがって, 眼症状や全身症状, 副作用などに応じて両者を使い分けて治療していくことが有用と考えられた。(日眼会誌 98:710-715, 1994)

キーワード: フォスカーネット, サイトメガロウイルス網膜炎, 後天性免疫不全症候群, ガンシクロビル

Foscarnet for Cytomegalovirus Retinitis in a Patient with Acquired Immunodeficiency Syndrome

Yoichi Nagata¹⁾, Yujiro Fujino¹⁾, Ayako Ono²⁾,
Manabu Mochizuki²⁾, Hiroshi Mouri³⁾, Shinichi Oka³⁾,
Satoshi Kimura³⁾ and Kaoru Shimada³⁾

¹⁾Department of Ophthalmology, University of Tokyo School of Medicine.

²⁾Department of Ophthalmology, Kurume University School of Medicine.

³⁾Department of Infectious Disease, Institute of Medical Science, University of Tokyo.

Abstract

A 41-year-old man with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) developed cytomegalovirus (CMV) retinitis. Intravenous administration of ganciclovir arrested progression of the retinitis, but it was discontinued due to side effects of severe anemia, neutropenia, and thrombocytopenia. Reactivation of CMV retinitis occurred two weeks after stopping ganciclovir, and then foscarnet was given intravenously. The response was prompt with resolution of the retinitis. There was no progression of retinitis during the treatment. The patient experienced renal dysfunction as a side effect of foscarnet, but it was reversible. As with ganciclovir, foscarnet appeared to be an effective drug for CMV

retinitis associated with AIDS. Both drugs have severe adverse events: foscarnet causes renal dysfunction and ganciclovir causes myelosuppression, that necessitated discontinuation of the therapy. We suggest that alternating ganciclovir and foscarnet administration, switching to other treatment on the basis of the clinical response and side effects of the drugs, is an efficacious regimen for the treatment of CMV retinitis associated with AIDS. (J Jpn Ophthalmol Soc 98: 710-715, 1994)

Key words: Foscarnet, Cytomegalovirus retinitis, Acquired immunodeficiency syndrome, Ganciclovir

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 永田 洋一
(平成5年10月25日受付, 平成6年3月28日改訂受理)

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

(Received October 25, 1993 and accepted in revised form March 28, 1994)

I 緒 言

Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) 患者には、免疫機能の低下のために種々の日和見感染が生じる¹⁾。サイトメガロウイルス (CMV) 網膜炎はその代表的なもので、AIDS 患者の 10~30% と高頻度に出現する。本症は一度発症するとほとんどが進行性で、放置しておけば失明に至る可能性が極めて高いため、早期発見、早期治療が重要である。治療には、本邦では主にガンシクロビルが用いられているが、副作用として骨髄抑制を来すため、長期投与が困難となることが多い。近年、欧米では新しい抗ウイルス剤としてフォスカーネットが広く用いられるようになってきている。今回我々は、AIDS に合併した CMV 網膜炎に対しフォスカーネットが奏功した 1 例を経験したので報告する。

II 症 例

患 者：41 歳，男性。

既往歴・家族歴：特記すべき事項なし。

現病歴：1991 年 3 月に微熱や体重減少、5 月には頸部リンパ節腫脹などの症状が現れてきたため近医に入院した。血液検査で human immunodeficiency virus (HIV) 抗体が陽性と判明したため、5 月 23 日に東京大学医科学研究所附属病院感染免疫内科に転院した。HIV の感染経路としては、異性間の性的接触によるものと考えられた。既にカリニ肺炎や末梢神経障害などを合併しており、AIDS を発症している状態であった。入院時の血液検査では、白血球 (WBC) $4,700/\mu\text{l}$ で、CD4/CD8 リンパ球比は 0.01、CD4 陽性リンパ球は $9/\mu\text{l}$ と著しく減少していた。全身検査の一環として 5 月 27 日眼科を初診した。

初診時眼所見：視力は右 1.0 ($1.5 \times -0.25 \text{ D}$)、左 1.5 (矯正不能)。眼位、眼球運動に異常なし。両眼とも前眼部、中間透光体、眼底に異常はみられなかった。

経 過：カリニ肺炎はスルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤とステロイド剤との併用治療で軽快した。その後、非定型抗酸菌症を発症したが、抗結核剤な

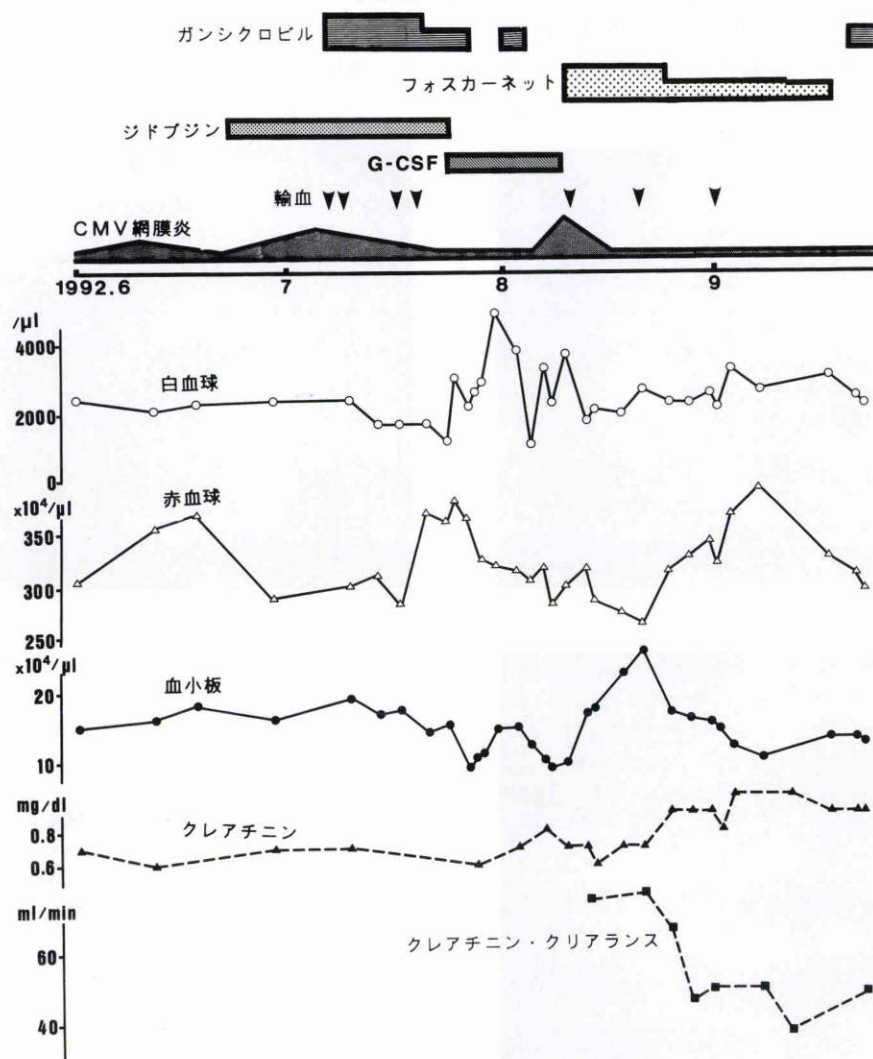


図1 臨床経過。

G-CSF：顆粒球コロニー刺激因子，CMV：サイトメガロウイルス

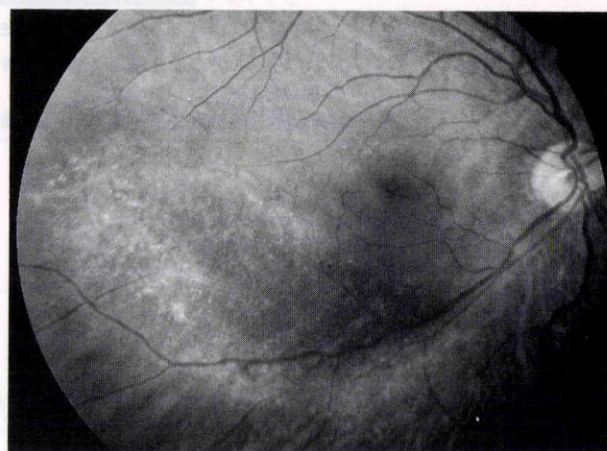
どの治療により軽快し、8月1日に退院した。退院後の1か月毎の眼科検査では異常はみられていなかったが、1992年1月27日の検査で、左眼眼底の下耳側周辺部に出血を伴う白色の浸出性病変がみられ、CMV網膜炎が疑われた。病変はきわめて徐々に扇型に周囲に拡大していたが、周辺部にとどまっていたため、外来で経過観察していた。1992年6月8日の検査では、矯正視力は両眼とも1.5であったが、右眼の眼底後極部の上耳側血管に沿って出血を伴う白色の浸出性病変が出現し、左眼の病変も活動性が増し病変の範囲が後極部に迫ってきていた。6月12日の血液検査でCMV抗体価(EIA法)はIgGは4,800倍以上、IgMは陰性、尿検査ではshell vial法によりCMV陽性細胞が1,000個以上と多数検出され、臨床経過や特徴的な眼底所見などからCMV網膜炎と診断した。自覚症状はないものの、放置しておけば病変が黄斑部に広がり、視機能が障害される可能性が高いと考えられたため再入院させた。以後の臨床経過を図1に示す。入院後、網膜炎が消退していく傾向がみられたので、加療せず1週間毎に検査を行いながら経過をみていた。しかし、7月5日には病変の増悪が認められたため、7月7日から初期投与として1回あたり5 mg/kgのガンシクロビルを1日2回点滴静注した。網膜炎は徐々

に消退していき、2週間後の7月21日からは投与量を1日1回5 mg/kgの維持投与とし、両眼ともに網膜炎は鎮静化した。ガンシクロビルの投与を開始する前の6月23日から抗HIV剤であるジドブジン(AZT)を併用しており、その副作用と考えられる貧血が進行していたため、濃厚赤血球の輸血などを行った。7月24日の血液検査でWBC $1,200/\mu\text{l}$ (好中球 $833/\mu\text{l}$) と、ガンシクロビルの副作用と考えられる好中球減少などが認められたため、7月26日ガンシクロビルの投与を中止した。輸血や顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)の投与により骨髓機能の回復をはかったところ、7月31日にはWBC $4,900/\mu\text{l}$ (好中球 $4,263/\mu\text{l}$) と改善がみられたため、8月1日ガンシクロビル点滴を再開した。しかし、8月5日に再びWBC $1,100/\mu\text{l}$ (好中球 $341/\mu\text{l}$) と著しく減少したため投与を中止した。

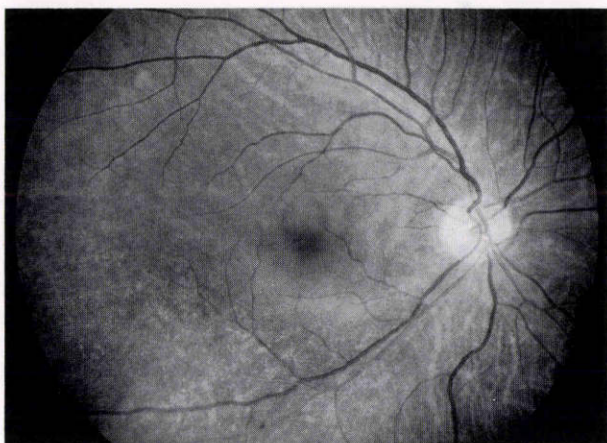
8月10日には鎮静化していた病変の周囲に白色の浸出性病変が出現し、CMV網膜炎の再燃と考えられた(図2a)。CMVによる肝炎や腸炎も併発していたため、全身投与による治療が必要と考えられた。ガンシクロビル点滴による治療が困難なことから、フォスカーネット点滴による治療を試みることにした。患者にフォスカーネットの効果や副作用などについて十分な説明を行い、治療



a



b



c

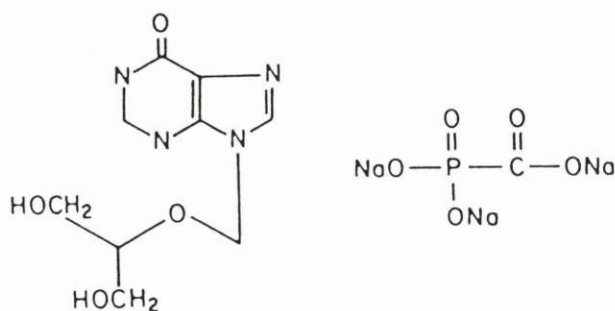
図2 右眼の眼底病変の経過。

a: ガンシクロビル点滴中止後の再燃。鎮静化していた病変の周囲に、新たな白色の浸出性病変が出現している。b: フォスカーネット初期投与後、病変は消退してきている。c: フォスカーネット維持投与中、病変は完全に鎮静化している。

に対する同意を得た。初期投与として、8月10日から2週間にわたり、190 mg/kg/日のフォスカーネット (Foscavir®: Astra Pharmaceutical Products, Westborough, Massachusetts) を2,500 ml/日の輸液とともに末梢静脈から持続点滴したところ、浸出性病変は速やかに消退していき、網膜炎の著明な改善がみられた (図2b)。8月26日からは、維持投与として100 mg/kgに減量し、1,000 mlの輸液とともに1日1回点滴した。血清クレアチニンはフォスカーネット投与開始時には0.7 mg/dl (正常値0.6~1.1 mg/dl) と正常であったが、2週間後の8月28日には0.9 mg/dl、5週間後の9月11日には1.0 mg/dlと、正常範囲内ではあるが上昇傾向がみられた。クレアチニン・クリアランスは、フォスカーネット投与開始時には75 ml/分 (正常値70~130 ml/分) と正常であったが、2週間後には46 ml/分、5週間後にはさらに37 ml/分と低下していった。大量の輸液による浮腫や、点滴刺入部の静脈炎による疼痛も出現してきたため、投与開始から6週間後の9月17日に投与を中止した。この投与期間中に貧血もみられ、濃厚赤血球の輸血などを併用した。投与期間中は網膜炎は完全に鎮静化し (図2c)、肝機能も改善、腸炎による下血なども消失していた。フォスカーネット投与中止後は、再びガンシクロビルの維持投与 (5 mg/kg/日) を行い、網膜炎は鎮静化した状態を維持している。血清クレアチニンやクレアチニン・クリアランスは投与中止後徐々に回復していき、2か月後の11月13日には血清クレアチニンは0.6 mg/dl、クレアチニン・クリアランスは100 ml/分と正常化した。

III 考 按

CMV 網膜炎に対する治療薬としては、ガンシクロビルが有効で広く用いられている²⁾。ガンシクロビルはCMV 感染細胞において三リン酸化され、CMV のDNAポリメラーゼの基質であるデオキシグアノシン三リン酸と競合的に拮抗することにより、CMV のDNA合成を阻害するものである。しかし、virostatic な作用しかないため、AIDS 患者では投与を中止してしまうと網膜炎の再燃を来す可能性が高く、鎮静化させた後も長期にわたる継続投与が必要となる。しかしながら、ガンシクロビルには骨髓抑制作用があり、副作用として重篤な好中球減少や血小板減少などを来すため、本症例のごとく長期投与が困難となり、投与を中止せざるを得なくなることが多い。そのため、輸血やG-CSFなどの造血因子、ステロイド剤の投与も併用されているが、輸血による副作用や、ステロイド剤による日和見感染の誘発などの副作用のため、併用にも限界がある²⁾³⁾。ガンシクロビルの硝子体注射は、全身的な副作用を起こさずに行える有効な治療法であるが、頻回に注射を繰り返す必要があり、また全身のCMV 感染症に対しては無効である²⁾。また、抗HIV 剤として広く用いられているAZTにも副作用と



ガンシクロビル

フォスカーネット

図3 ガンシクロビルおよびフォスカーネットの構造式。

して骨髓抑制作用があるため、ガンシクロビルとAZTとの長期の併用は困難である⁴⁾。さらに、ガンシクロビル耐性株の出現も報告されており⁵⁾、他の抗ウイルス剤の臨床応用が期待されていた。

フォスカーネットは、ピロリン酸誘導体 (図3)、ピロリン酸結合部位においてウイルスのDNAポリメラーゼとの直接作用により抗ウイルス作用を示すもので、CMV だけではなく、ヘルペスウイルス科に属する単純ヘルペスウイルスや帯状ヘルペスウイルス、EBウイルスなどにも有効であり、またHIVの逆転写酵素を阻害する作用も有している²⁾⁶⁾。肝臓では代謝されず、ほとんどは尿中に排泄され、一部は骨に蓄積される。

臨床応用としては、まず、腎移植や骨髓移植後にみられるCMV 感染症に対して有効であることが確認された。その後、AIDSに合併したCMV 網膜炎においても検討され、約90%ときわめて高率に鎮静化が得られることがわかった^{7)~12)}。

AIDSに合併したCMV 網膜炎に対する一般的な投与方法としては、初期投与として、200 mg/kg/日を持続点滴する方法 (持続投与法) と、60 mg/kg/回を8時間毎に点滴する方法 (間歇投与法) とがあり、いずれも2~3週間続ける。その後、維持投与として90~120 mg/kgを1日1回毎日投与する^{8)~12)}。

副作用としては、血清クレアチニンの上昇やクレアチニン・クリアランスの低下などの腎機能障害と貧血が主要なもので、その他に頻度としては少ないが、電解質異常やけい攣、血栓性静脈炎などが報告されている^{2)8)~12)}。腎機能障害を軽減させるために、持続投与法では約2,500 ml、間歇投与法では500~1,000 ml程度の生理食塩水や5%ブドウ糖液などの輸液とともに投与することが必要である¹³⁾。腎機能が低下した場合においても、その程度に応じて投与量を減量または投与を中止することにより回復するとされている。MacGregorら¹⁴⁾は、特殊な症例ではあるが、腎不全を合併して既に透析を行っているAIDS患者に合併したCMV 網膜炎に対して、フォスカーネットの血中濃度をモニターしながら、それに従って投与量を増減させることにより、腎機能障害をでき

表1 ガンシクロビルとフォスカーネットとの比較

	ガンシクロ ビル	フォスカー ネット
抗ウイルス作用		
サイトメガロウイルス	有	有
human immunodeficiency virus	無	有
ジドブジンとの併用	困難	容易
主な副作用	骨髄抑制	腎機能障害 貧血

る限り少なくして網膜炎の治療に成功した症例を報告し、腎機能の低下した患者にも投与が可能であることを示している。

一方、利点としては、ガンシクロビルのような骨髄抑制作用がないため、AZT との併用が可能で、しかもフォスカーネットが HIV 自体にも作用するため、全身状態の改善にも有効である²⁾¹⁵⁾。表1にガンシクロビルとフォスカーネットとの相違についてまとめた。

本症例では、当初ガンシクロビルの投与により CMV 網膜炎の鎮静化を図っていた。しかし、副作用である骨髄抑制が出現し、輸血や G-CSF の投与などを行ったが、副作用が強く、ガンシクロビルの投与を中止せざるを得なくなった。ガンシクロビルの硝子体注射により治療することも考慮されたが、CMV による肝炎や腸炎を合併していたため、全身投与による治療が必要であり、そのためフォスカーネットを用いた。その結果、網膜炎の鎮静化が速やかに得られ、肝機能なども改善し、フォスカーネットはきわめて有効であったと考えられた。フォスカーネットの副作用として腎機能障害と貧血がみられたが、投与中止後は正常に回復した。

問題点としては、フォスカーネットにもガンシクロビルと同様に virostatic な作用しかないため、投与中止あるいは維持投与中に再燃を来すことが多いことで、その場合には初期投与を再度行ったり、またはガンシクロビルに切り替えたりする必要がある^{8)~12)}。本症例では、フォスカーネット投与中止後はガンシクロビルに移行し、網膜炎の再燃を来すことなく、鎮静化した状態を維持している。

欧米ではガンシクロビルで効果が十分でなかった症例や、ガンシクロビルの副作用のため継続投与が困難な症例、あるいはガンシクロビルに耐性が出現した症例などに対して、フォスカーネットはガンシクロビルに代わる薬剤として広く用いられている²⁾。ガンシクロビルとフォスカーネットとの比較試験 (SOCA study) では、投与開始後の平均生存期間がガンシクロビルでは 8.5 か月、フォスカーネットでは 12.6 か月、死亡率はそれぞれ 51%、34%と、フォスカーネットの方が有意に優れていたことが報告され、フォスカーネットによる治療が第一選択とされるようになってきている¹⁵⁾¹⁶⁾。また、ガンシクロビルやフォスカーネットの単独投与では効果の不十分

だった症例に対して、両者を同時に投与することにより、あるいは一日おきに交互に投与することにより、効果が得られたとの報告もなされている^{17)~19)}。今後、副作用ができるだけ少なく、しかもより有効な投与法についての検討が期待される。

文 献

- 1) 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.
- 2) Teich SA, Cheung TW, Friedman AH: Systemic antiviral drugs used in ophthalmology. *Surv Ophthalmol* 37: 19—53, 1992.
- 3) Hardy WD: Combined ganciclovir and recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in the treatment of cytomegalovirus retinitis in AIDS patients. *J Acquir Immun Defic Syndr* 4(Suppl 1): S22—S28, 1991.
- 4) Hochster H, Dieterich D, Bozzette S, Reichman RC, Connor JD, Liebes L, et al: Toxicity of combined ganciclovir and zidovudine for cytomegalovirus disease associated with AIDS: An AIDS clinical trials group study. *Ann Intern Med* 113: 111—117, 1990.
- 5) Erice A, Chou S, Biron KK, Stanat SC, Balfour HH, Jordan MC: Progressive disease due to ganciclovir-resistant cytomegalovirus in immunocompromised patients. *N Engl J Med* 320: 289—293, 1989.
- 6) Lietman PS: Clinical pharmacology: Foscarnet. *Am J Med* 92(Suppl 2A): 8S—11S, 1992.
- 7) Singer DRJ, Fallon TJ, Schulenburg WE, Williams G, Cohen J: Foscarnet for cytomegalovirus retinitis. *Ann Intern Med* 103: 962, 1985.
- 8) Walmsley SL, Chew E, Read SE, Vellend H, Salit I, Rachlis A, et al: Treatment of cytomegalovirus retinitis with trisodium phosphonoformate hexahydrate (foscarnet). *J Infect Dis* 157: 569—572, 1988.
- 9) Lehoang P, Girard B, Robinet M, Marcel P, Zazoun L, Matheron S, et al: Foscarnet in the treatment of cytomegalovirus retinitis in acquired immune deficiency syndrome. *Ophthalmology* 96: 865—874, 1989.
- 10) Jacobson MA, O'Donnell JJ, Mills J: Foscarnet treatment of cytomegalovirus retinitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Antimicrob Agents Chemother* 33: 736—741, 1989.
- 11) Fanning MM, Read SE, Benson M, Vas S, Rachlis A, Kozousek V, et al: Foscarnet therapy of cytomegalovirus retinitis in AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr* 3: 472—479, 1990.
- 12) Palestine AG, Polis MA, De Smet MD, Baird BF, Falloon J, Kovacs JA, et al: A randomized, controlled trial of foscarnet in the treatment of

- cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. *Ann Intern Med* 115: 665—673, 1991.
- 13) **Deray G, Katlama C, Dohin E**: Prevention of foscarnet nephrotoxicity. *Ann Intern Med* 113: 332, 1990.
- 14) **MacGregor RR, Graziani AL, Weiss R, Grunwald JE, Gambertoglio JG**: Successful foscarnet therapy for cytomegalovirus retinitis in an AIDS patient undergoing hemodialysis: Rationale for empiric dosing and plasma level monitoring. *J Infect Dis* 164: 785—787, 1991.
- 15) **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. *N Engl J Med* 326: 213—220, 1992.
- 16) **Polis MA, De Smet MD, Baird BF, Mellow S, Falloon J, Davey RT, et al**: Increased survival of a cohort of patients with acquired immunodeficiency syndrome and cytomegalovirus retinitis who received sodium phosphonoformate (foscarnet). *Am J Med* 94: 175—180, 1993.
- 17) **Nelson MR, Barter G, Hawkins D, Gazzard BG**: Simultaneous treatment of cytomegalovirus retinitis with ganciclovir and foscarnet. *Lancet* 338: 250, 1991.
- 18) **Butler KM, De Smet MD, Husson RN, Mueller B, Manjunath K, Montrella K, et al**: Treatment of aggressive cytomegalovirus retinitis with ganciclovir in combination with foscarnet in a child infected with human immunodeficiency virus. *J Pediatr* 120: 483—486, 1992.
- 19) **Dieterich DT, Poles MA, Lew EA, Mendez PE, Murphy R, Addessi A, et al**: Concurrent use of ganciclovir and foscarnet to treat cytomegalovirus infection in AIDS patients. *J Infect Dis* 167: 1184—1188, 1993.
-