

計畫編號：DOH89-TD-1152

行政院衛生署八十八年下半年及八十九年度
科技研究發展計畫

愛滋病罹患巨細胞病毒視網膜炎之早期偵測系
統與 Ganciclovir 藥物動力學評估

計畫名稱

研 究 報 告

執行機構： 台北榮民總醫院

計畫主持人： 劉榮宏

研究人員： 劉榮宏 邱士華

執行期間： 88 年 11 月 1 日至 89 年 12 月 31 日

＊ ＊ 本研究報告僅供參考，不代表本署意見 ＊ ＊

目 錄

頁 碼

封面

目錄

1

一、摘要

(2-3)

二、本文

前 言

(4)

材 料 與 方 法

(4)

結 果

(6)

討 論

(7)

結 論 與 建 議

(10)

重 要 參 考 文 獻

(11)

共 (12) 頁

研究報告中文摘要：

近年來由於台灣地區罹患愛滋病之病患不斷增加，使得愛滋病患眼部常見之機緣性感染及其併發症，也逐漸受到醫界的重視。在臨床的觀察中發現，巨細胞病毒視網膜炎是一種極具侵犯性及破壞性的眼部疾病，部份病患早期不會有明顯視力變化，但如果不能及時診斷並給予治療，或是中斷治療，最後皆往往造成患者失明。根據本院及台北市立性防所長期追蹤及定期檢查愛滋病患眼底發現：巨細胞病毒視網膜炎(CMV Retinitis)在台灣普遍盛行率為 18.3 %，但自雞尾酒治療(HAART)使用後，AIDS 病患罹患 CMV Retinitis 之發生率已降低至 5.7 %，充分證 HAART 在臨床上的成效，及對 AIDS 病患減少次級感染與維護 CMV Retinitis 患者視力健康之重要性。同時經由本研究團隊之實驗發現：

- (1) 至今年 4 月底為止，共統計 8 位 AIDS 罹患 CMV Retinitis 之病患血中 CMV 病毒量，在尚未接受 Ganciclovir 治療之先，其平均 CMV viral load 為 27,321 copies/ml (n=8)，經 Ganciclovir 治療一個月(前兩個為 5 mg/kg q12h，後兩個為 5 mg/kg qd) 療程後 CMV virus load 降低平均至 < 500 copies/ml (n=8)。同時眼底病灶有三病患完全消失，五病患眼病灶明顯減縮，證明 CMV virus load 與疾病療程變化有密切之相關性；而病患如能充分配合臨床醫師治療，也確實能有效控制，並能大幅減少患者失明之危險性。
- (2) CMV Retinitis 經 Ganciclovir 治療後 4 小時血中藥物平均濃度為 8 ng/ml (16-4 ng/ml)，藥物濃度符合美國 FDA 所公佈 Ganciclovir 之安全使用濃度範圍之內，表示 Ganciclovir standard treatment (每人 5 mg/kg q12h or qd) 可適用於台灣 AIDS 患者；但是我們研究中發現有三位 AIDS 之 Ganciclovir 維持濃度有延長的現象(12 小時血中仍平均有 4.1 ng/ml; n=3)，而這三位 AIDS 患者血中之 Creatinine 濃度皆大於 2.0 mg/ml，而血中 BUN 也皆高於 25mg/ml，故此建議如對於腎功能異常之 CMV Retinitis 患者，實行 Ganciclovir 治療應予以適度降低劑量。

中文關鍵詞：愛滋病，巨細胞病毒視網膜炎，Ganciclovir

Abstract:

Cytomegalovirus (CMV) is a common ocular infection in patients with AIDS. The occurring rate is approximately 20-40 %, especially in patients whose CD4⁺ lymphocytes were less than 50 cells/ml. If CMV retinitis was left untreated, it could result in progressive retina damage and loss of vision. Although the lately antiviral agents are effective in the early stage of the disease, the current diagnosis that is based on the ophthalmoscopic examination may not be able to detect the disease in time. When focal yellowish-white granular patches, or large areas of retinal hemorrhage with necrosis, diffuse edema, and exudation appeared on the retina, it only indicated the advanced stages of CMV retinitis. A method of detecting CMV retinitis at the early stage is therefore important to initiate early treatment and to prevent blindness. This AIDS screening project for early detection of CMV retinitis is a multiple-center screening study in Taiwan, including Taipei municipal institute for venereal disease control, veterans general hospital / VGH-Taipei, VGH-Taichung, and VGH-Kaohsiung. The projects of this study are: We will examine and screen the eye fundus of AIDS patients, and regularly follow up their clinical course to investigate and detect CMV retinitis, and we used to assess the condition of patients with AIDS. We further treated CMV retinitis patients with intravenous ganciclovir and monitored ganciclovir drug effect and progression of CMV retinitis. We will regularly follow up the patients with CMV retinitis and detect the impacts and changes of CMV virus load in blood by the quantitative-PCR assay to correlate between clinical progression and the treatment effect of ganciclovir. Based on our report, the ID₅₀ of ganciclovir for viral isolates of cytomegalovirus is 0.7 mcg/ml. For the treatment of CMV infections, peak ganciclovir concentrations 6.2 mcg/ml and trough concentrations of 0.5 mcg/ml have been effective in the treatment of CMV infections. Furthermore, we suggest that monitoring of ganciclovir concentrations will allow dosage adjustments to made based on a patient's renal and hepatic function.

Keyword: AIDS, cytomegalovirus retinitis, Ganciclovir

前 言

後天免疫缺乏症候群自1981年在美國公佈迄今，已屆滿19年[1-4]。根據世界衛生組織估計，公元兩千年時，全世界感染人類免疫缺乏病毒與後天免疫缺乏症候群病患，將達三千五百萬人以上[1-4]。國內自民國73年首例愛滋病發佈至今已有二千一百餘名患者感染人類免疫缺乏病毒(human immunodeficiency virus-1, HIV-1)，而且增加的速度仍未趨緩，証明國內疫情仍未有效控制[1-4]。伴隨台灣地區罹患愛滋病之病患不斷增加，使得愛滋病患眼部常見之機緣性感染及其併發症，也逐漸受到醫界的重視[1-4]。在愛滋病之臨床病程當中，約有70-90%比例的愛滋病患者會發生與其相關的眼部病變及機緣性感染，20-45%的愛滋病患會感染巨細胞病毒視網膜炎(Cytomegalovirus retinitis; CMV Retinitis) [1-4]。巨細胞病毒視網膜炎為一漸進性破壞之病症，部份病患早期不會有明顯的症狀，如果不接受治療或不能早期診斷，最後將會導致失明[1-4]。Culberston 就曾指出愛滋病患者自殺最重要的原因為失明或懼怕喪失視力[1-4]，因此對於維持愛滋病患者的生活品質與具有獨立生活的能力，眼科醫師佔有極具重要的地位。愛滋病患者併發巨細胞病毒視網膜炎時，免疫淋巴球(CD4)總數常低於50/ul，且會先有明顯全身性病徵[1-4]，例如不明原因長期發燒，體重減輕，或是以理學檢查上有淋巴腺腫大，白血球明顯下降，及合併其他機緣性感染等[1-4]。一般而言，通常在愛滋病臨床診斷後10至15個月，才會感染巨細胞病毒視網膜炎[1-4]。

材 料 與 方 法

本研究採前瞻性世代性(prospective cohort)觀察每位愛滋病患者臨床病程與定期監測眼底視網膜變化之相關性。對於每一位 AIDS 病患，每 2 個月散瞳檢查眼底視網膜一次，對為 HIV 帶原者則每 4 個月檢查眼底一次。對於已經罹患巨細胞病毒視網膜炎病患。應每 2 至 4 週做一次眼底檢查。受檢病人先必須充分散大瞳孔(約 30 至 40 分鐘)。檢查時以間接眼底鏡 檢查。每次病人接受眼底檢查，同時檢測病患血液中 CD4 淋巴球量。追蹤臨床感染已罹患巨細胞病毒視網膜炎愛滋病患者對於 ganciclovir 治療效果及預後之評估。

在按照病灶出現在眼底視網膜之位置來區分：

- (1)Zone 1：位在視神經盤，和後極部的區域
- (2)Zone 2：介於赤道區(Equator)和 Zone 1之間的區域
- (3)Zone 3：介於視網膜之前緣Ora serrata 與赤道區之間的區域

Ganciclovir 給藥方式，一般可分為靜脈注射、眼球內注射及口服等型式。靜脈注射臨床給藥療程，先以初始劑量 (initial induction course) 每 12 小時每公斤 5mg 為期 14-21 天，之後維持劑量 (maintenance course) 為每週注射 5 天，每天注射一次，每次劑量以每公斤 5mg 計算，將已罹患 CMV Retinitis 的病患定期抽血追蹤檢查，利用多生鏈聚合酶病毒定量法以測定病患血液中巨細胞病毒總負荷量 (CMV virus load) 及 HIV virus load，比較病患整個治療過程 (ant-CMV and anti-HIV protocol) 及預後之間變化，進而了解巨細胞病毒臨床病程與愛滋病患罹患巨細胞病毒視網膜炎之間的相關性。

(一) 試驗對象

1. CMV 感染之愛滋病患，使用 ganciclovir 達穩定狀態者。
2. 同時併用 probenecid 之病患，不列為試驗對象。

(二) 採樣方法

1. 依病患情況許可，採取一連續時間點之血液檢體，於排除期至少取三個不同時間之血液檢體。
2. 於採樣時間點上，採 5-7ml 血液置於不含任何抗凝血劑之試管中，離心後取血清存放 -70°C 待測。

(三) 血清 ganciclovir 濃度分析

1. 所有血清 ganciclovir 濃度分析，皆採高效液相層析儀來檢測。
2. 主要儀器：

幫浦: Spectroflow 400, ABI Analytical, Kratos Division.

自動樣品注入器: Shimadzu, Sil-9A Autoinjector.

積分儀: Shimadzu, C-R4A Chromatopac.

控溫離心機: Sorvall RT 6000B, DuPont.

3. 血清檢體之配製

取 0.2ml 血清以有機溶劑抽取，激烈振盪 30 秒，於 15°C 2500gm 下離心 5 分鐘，取上清液 30μl 注入 HPLC 層析管中。

4. 檢量線之配製

分別取 0, 5, 10, 20, 40, 80μl ganciclovir 標準溶液 A 及 16, 24μl 標準溶液 B，添加於 0.2ml 之空白血清，配製成濃度為 0, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12 mcg/ml 之檢量線，依檢體配製步驟進行分析。

5. 標準濃度血清之配製

試驗開始前，取適量 ganciclovir 標準溶液添加於空白血清，配製三種不同濃度之血清檢體，分別為 12, 2, 0.2mcg/ml，分裝每支試管 0.2ml 貯存於-70°C，於樣品分析時一同檢測。

(四)藥物動力學參數分析

藉 WinNonlin 軟體計算各藥物動力學參數，以 two-compartment, no lag time, first order 模式加以探討分析。

結 果

近年來由於台灣地區罹患愛滋病之病患不斷增加，使得愛滋病患眼部常見之機緣性感染及其併發症，也逐漸受到醫界的重視。在臨床的觀察中發現，巨細胞病毒視網膜炎是一種極具侵犯性及破壞性的眼部疾病，部份病患早期不會有明顯視力變化，但如果不能及時診斷並給予治療，或是中斷治療，最後皆往往造成患者失明。根據國外報告指出，約有百分之六十以上的愛滋病患會出現與愛滋病毒感染相關之眼底病變。然而，在台灣目前尚未有相關臨床報告之報導。我們追蹤評估 89 位感染愛滋病毒之病患並做詳細之眼底檢查。在 67 位愛滋病患當中，其中有 22 位 (32.8%) 病患眼底視網膜罹患白色棉絮狀斑，此為愛滋病患者最常見之眼底視網膜病變。巨細胞視網膜炎為愛滋病患者最常見之眼部機緣性感染，67 位愛滋病患當中有 14 位感染。

同時根據本院及台北市立性防所長期追蹤及定期檢查愛滋病患眼底發現：巨細胞病毒視網膜炎(CMV Retinitis)在台灣普遍盛行率為 18.3 %，但自雞尾酒治療(HAART)使用後，AIDS 病患罹患 CMV Retinitis 之發生率已降低至 5.7 %，充分證 HAART 在臨床上的成效，及對 AIDS 病患減少次級感染與維護 CMV Retinitis 患者視力健康之重要性。同時經由本研究團隊之實驗發現：

- (3) 至今年 4 月底為止，共統計 8 位 AIDS 罹患 CMV Retinitis 之病患血中 CMV 病毒量，在尚未接受 Ganciclovir 治療之先，其平均 CMV viral load 為 27,321 copies/ml (n=8)，經 Ganciclovir 治療一個月(前兩個為 5 mg/kg q12h，後兩個為 5 mg/kg qd) 療程後 CMV virus load 降低平均至 < 500 copies/ml (n=8)。

同時眼底病灶有三病患完全消失，五病患眼病灶明顯減縮，證明 CMV virus load 與疾病療程變化有密切之相關性；而病患如能充分配合臨床醫師治療，也確實能有效控制，並能大幅減少患者失明之危險性。

- (4) CMV Retinitis 經 Ganciclovir 治療後 4 小時血中藥物平均濃度為 8 ng/ml (16-4 ng/ml)，藥物濃度符合美國 FDA 所公佈 Ganciclovir 之安全使用濃度範圍之內，表示 Ganciclovir standard treatment (每人 5 mg/kg q12h or qd) 可適用於台灣 AIDS 患者；但是我們研究中發現有三位 AIDS 之 Ganciclovir 維持濃度有延長的現象(12 小時血中仍平均有 4.1 ng/ml; n=3)，而這三位 AIDS 患者血中之 Creatinine 濃度皆大於 2.0 mg/ml，而血中 BUN 也皆高於 25mg/ml，故此建議如對於腎功能異常之 CMV Retinitis 患者，實行 Ganciclovir 治療應予以適度降低劑量。

在此，我們建議愛滋病患者應定期接受眼底散瞳檢查，以達早期診斷，確保視力健康。同時，對於愛滋病患眼部感染之檢查及治療，應建立於內科醫生與眼科醫生合作之上，才能充分發揮預防視力喪失及維持愛滋病患生活品質之功效。

討 論

CMV Retinitis 之眼底表徵

巨細胞病毒視網膜炎為一極具侵犯性之眼疾，如果不接受治療，病灶將會不斷地破壞正常視網膜組織，且常造成兩眼同時感染[1-4]。如果按照病灶在眼底出現的位置和外型來分，大致可分為：

- (一) 出血性(hemorrhagic type)，典型眼底變化為大量視網膜出血、水腫、壞死、大量血管滲出物浸潤，視神經盤水腫等病變，眼底病灶外型類似”pizza pie”或是”crumbled cheese and ketchup”[1-4]—大量的出血散在廣泛性視網膜壞死區域上。(如病例一所示)。由於病灶造成嚴重的視網膜水腫及出血現象，涵蓋面積甚大，位置發生於眼球後極部(post.pole)，且多已侵犯視網膜黃斑部和視神經盤，所以一旦發生，視力就已明顯減退[1-4]。

(二) 顆粒狀病灶(Granular lesion), 位於周邊視網膜, 為一局部視網膜組織壞死變性之黃白色病灶, 周圍常可見到具活動性的衛星狀病變,較少造成出血[1-4]。病灶所在的視網膜變乾萎縮,退化變薄, 血管變細甚至產生血管白鞘化,及色素上皮細胞的退化,有時在這些變薄的視網膜會產生小的多孔破洞,而造成裂孔性視網膜剝離[1-4]。通常病人初期只有輕微的飛蚊症或是甚至沒有任何主訴,也不會感到疼痛,視力和眼睛外觀上皆無明顯變化。但是如果不治療,此局部病灶將會逐漸侵犯其它正常視網膜組織,大約半年的時間,病灶將蔓延至黃斑部和視神經盤,而導致失明[1-4] (Figure 1)。在臨床上不經由散大瞳孔和間接眼底鏡檢查 (indirect ophthalmoscope), 常會遺漏此顆粒狀病灶的存在。因此,愛滋病患者即使沒有症狀,而CD4小於50 cell/ul時,應每一至二個月檢查眼底一次,對於已經罹患巨細胞病毒視網膜炎病患,應每兩周來找眼科醫師做一次眼底檢查,以確保病人視力的不再惡化。然而目前對於巨細胞病毒視網膜炎之確定臨床診斷,仍是以眼底檢查及其特殊的眼底表徵為依據 [1-4]。

實驗輔助診斷 CMV Retinitis

目前已有文獻報告指出,自愛滋病患者血液、尿液、脊髓液、唾液、精液、腹腔液等分泌物當中,分離培養出巨細胞病毒[1-4]。臨床上也常使用這些檢體當作輔助診斷巨細胞病毒視網膜炎之工具,其中又以血液及尿液最為常見[1-4]。然而利用病毒培養(virus culture)與血清學檢查(serology test)來作為 CMV retinitis的早期輔助診斷,似乎都不是理想的檢查方式,其缺點不是耗時太久,就是不能有效反映出感染當時的病況[1-4]。目前可利用多生鏈聚合酶反應(PCR)之技術來檢測前房水及玻璃體中是否含有CMV DNA[1-4],雖可提高臨床診斷率可惜此為極具侵犯性之診斷方法,甚至有造成視網膜剝離的可能[1-4]。如何發展出一套簡單,可信度高,又兼顧安全性,及能早期檢測診斷CMV retinitis 之監測系統,將對愛滋病患的醫療照顧上,是一莫大的助益[1-4]。

巨細胞病毒總負荷量 (CMV virus load)

目前已有測定血液中巨細胞病毒總負荷量 (CMV virus load; quantitative-

competitive PCR assay) 之檢查方式[1-4]，用來當做監測CMV Retinitis之臨床感染標準(Maker)。我們將已罹患CMV Retinitis的病患定期抽血追蹤檢查，利用多生鏈聚合酶病毒定量法以測定病患血液中巨細胞病毒總負荷量CMV virus load，比較病患整個治療過程及預後之間變化，進而了解巨細胞病毒臨床病程與巨細胞病毒視網膜炎之間的相關性。同時希望經由長期追蹤多位愛滋病患血液中CMV病毒總量之變化結果進一步作為預測愛滋病患罹患巨細胞病毒視網膜炎時之CMV病毒量閾值(Predicting Threshold Value)，以便於篩檢出CMV Retinitis高危險群病患並給予預防性治療，故此將能大幅減低AIDS病患感染CMV Retinitis之罹患率，以避免因感染所造成患者失明之不幸。

巨細胞病毒視網膜炎之臨床治療

巨細胞病毒視網膜炎之治療藥物有ganciclovir和foscarnet和仍在評估當中的新藥5-HPMPC (cidofovir)，由於衛生署尚未引進foscarnet等藥物，目前台灣地區對於CMV retinitis的治療仍以ganciclovir藥物為主。Ganciclovir是一含guanine結構之合成化合物，在細胞內轉換成三磷化合物才具抗CMV功能，有直接抑制DNA polymerase之作用，或為DNA polymerase之錯誤受質，對Herpes simplex virus、Epstein-Barr virus Varicella-zoster virus皆有抑制作用。

Ganciclovir 給藥方式，一般可分為靜脈注射、眼球內注射及口服等型式。靜脈注射臨床給藥療程，先以初始劑量 (initial induction course)每 12 小時每公斤 5mg 為期 14-21 天，之後維持劑量 (maintenance course)為每週注射 5 天，每天注射一次，每次劑量以每公斤 5mg 計算，並且不可停用，一直使用至死亡。由於 Ganciclovir 全身性給藥會造成抑制骨髓成長，白血球及淋巴球下降之副作用，故局部眼球內玻璃體注射(intravitreal injection)，則為另一給藥方式，其初始劑量期給藥為每週兩次眼球內注射，每次劑量為 400ug/0.1c.c，為期一個月，之後維持劑量為每週一次，每次劑量為 400 ug/0.1c.c。本院目前則採初始劑量以靜脈注射型式，維持劑量則改為每週一次 400ug/0.1c.c 的眼球內玻璃體注射。口服型式 Ganciclovir 主要適應症為對於不能從靜脈給藥之病患 (如引起靜脈炎併發等)，每天口服 3000mg 的 Ganciclovir 可用於維持劑量治療。雖然文獻報告

Ganciclovir 口服與靜脈注射型式治療之效果相當,但本院使用之結果,似乎口服 Ganciclovir 較不能有效控制病灶。

(5) Ganciclovir 近 99%之投予劑量以原型排除於尿中，故當腎功能不全時，必須依 creatinine 之清除率來調整投予劑量，當 CLcr: 50-69ml/mim，原來劑量減半，當 CLcr: 25-49ml/mim，每日劑量再減半，當 CLcr: <25 ml/mim，則每天投予 1.25mg/kg，而維持劑量之調整，皆同於上述。本院 ganciclovir 之使用甚為頻繁，無論在愛滋病患、器官移植病患或一般病患 CMV 感染之治療及預防，皆以 ganciclovir 為主，為避免過與不及之臨床療效及毒性反應，徹底了解國人使用 ganciclovir 之藥物動態學，做為給藥方式之依據，確有其實際應用之必要，在此先以感染 CMV 之愛滋病患為研究對象進行探討分析。

(6) 本研究發現 CMV Retinitis 經 Ganciclovir 治療後 4 小時血中藥物平均濃度為 8 ng/ml (16-4 ng/ml), 藥物濃度符合美國 FDA 所公佈 Ganciclovir 之安全使用濃度範圍之內,表示 Ganciclovir standard treatment (每人 5 mg/kg q12h or qd) 可適用於台灣 AIDS 患者;但是我們研究中發現有三位 AIDS 之 Ganciclovir 維持濃度有延長的現象(12 小時血中仍平均有 4.1 ng/ml; n=3), 而這三位 AIDS 患者血中之 Creatinine 濃度皆大於 2.0 mg/ml, 而血中 BUN 也皆高於 25mg/ml,故此建議如對於腎功能異常之 CMV Retinitis 患者，實行 Ganciclovir 治療應予以適度降低劑量。

結 論 與 建 議

國內自民國 73 年首例愛滋病發佈至 89 年 6 月，已有 2500 名患者感染人類免疫缺乏病毒 HIV，而且增加的速度仍未趨緩，証明國內疫情仍未有效控制。然而，愛滋病患者年齡多 20-50 歲之壯年期，如果因罹患巨細胞病毒視網膜炎而喪失視力，勢必國家將要付出更大的社會及經濟成本來照顧這類患者。故此，對於罹患巨細胞病毒視網膜炎之愛滋病患者，如能確實發揮早期診斷、早期治療、並且預防患眼再復發之功效，不僅能造福愛滋病患者，更將大幅減低對於愛滋病患者所需付出的社會照顧與醫療成本。

Ganciclovir 靜脈給藥之副作用(如併發靜脈炎、白血球數目過低等)。雖然可以 Ganciclovir 眼球內玻璃體注射等眼球局部給藥方式來減輕白血球數目過低等不良副作用,但在治療的過程中, Ganciclovir 眼球內玻璃體注射都有可能引起併發症如眼內炎,視網膜出血,視網膜剝離等,而且局部給藥不能預防另外一眼罹患巨細胞病毒視網膜炎,及全身性巨細胞病毒的感染之治療。同時再加上有近三成巨細胞病毒視網膜炎病患長期使用(約 6 個月) Ganciclovir 將產生抗藥性,因此引進新抗 CMV 病毒藥物作為二線藥物實為必要。

Cidofovir 為 FDA 美國最近通過之新抗 CMV 病毒藥物,同能廣效的抑制 Herpes viruses,並可維持較長的治療效果:一次眼球內玻璃體注射 cidofovir (20 ug)可維持 6 至 8 週之治療效果,對於 CMV Retinitis 患者可說是一大福音。由於台灣地區尚未引進 foscarnet、cidofovir 等藥物,故對於患者的治療,目前只能使用 ganciclovir。在此我們也深切期盼國內能引進 foscarnet、cidofovir 以加惠愛滋病患者。

目前國際間有關愛滋病患合併感染巨細胞病毒視網膜炎之研究,各國已相繼報導其治療與研究成果。臺灣地區雖然對於愛滋病防治與治療之工作成果顯著,但有關巨細胞病毒視網膜炎之文獻報告仍不多見,本研究工作成果深信將能提供國內外從事愛滋病防治工作與臨床治療者一重要參考資料。

重要參考文獻

1. Mertens TE, Belsey, Stoneburner RL. Global estimates of HIV infections and AIDS: further heterogeneity in spread and impact. AIDS 1995;9(suppl 1):S251.
2. Piot P, Laga M, Ryder R. The global epidemiology of HIV infection: continuity, heterogeneity, and change. J Acquir Immune Defic Syndr 1990;3:403.
3. World Health Organization, Global Programme on AIDS. The HIV/AIDS pandemic: 1993 overview. Geneva: World Health Organization, 1994.
4. Kaldor JM, Effler P, Sarda R. HIV and AIDS in Asia and the Pacific: an epidemiological overview. AIDS 1994;8(Suppl 2):S165.
5. Hsu HM. HIV Infection in Taiwan. Fifth international Taipei AIDS conference 1999.
6. Culbertson WW. Infections of the retinae in AIDS. Int Ophthalmol Clin 1989;29: 108
7. Gross JG, Bozzette SA, Mathews WC. Longitudinal study of cytomegalovirus retinitis in acquired immune deficiency syndrome. Ophthalmol 1990; 97:681-86.
8. Broughton WL, Cuppies HP, Parver, LM. Bilateral retinal detachment following cytomegalovirus retinitis. Arch Ophthalmol 1978; 96: 618 -24.

9. Pepose JS, Holland GN, Nestor MS. Acquired immune deficiency syndrome. Pathogenic mechanisms of ocular disease . Ophthalmol 1985; 92 : 472.
10. Holland GN, Pepose JS. Acquired immune deficiency syndrome ocular manifestation. Ophthalmol 1983; 90:859-73.
11. Green WR, Fox R. Ocular Manifestations of acquired immune deficiency syndrome. Ophthalmol 1989; 96:1092-1099.
12. Chiou SH, Chung YM, Wong WW, Liu JH. The clinical manifestatation of Cytomegalovirus retinitis in AIDS--Three cases report. Trans Ophth Society of ROC. 1997;36(3):209-215.
13. SH Chiou, WW Wong, WM Hsu, YM Chung, CY Liu, WT Liu, SCh Chen, JH Liu. Natural progression of cytomegalovirus retinitis in AIDS: A Case Report. Chinese Med J (Taipei) May, 1999.
14. SH Chiou, CY Liu, WM Hsu, YM Chung, WT Liu, SC Chen, JH Liu, WW Wong. Ophthalmic findings in AIDS patients in Taiwan. J Microbio Immu Inf 1999 December.
15. Drouet E, Boibieux A, Micheison S. Polymerase chain reaction detection of cytomegalovirus in peripheral blood leukocytes as a predictor of cytomegalovirus disease in HIV infected patients. AIDS 1993; 7:665-8
16. Gerberding JL, Bryant-LeBlanc CE, Nelson K, et al. Risk of transmitting the human immunodeficiency virus, cytomegalovirus, and hepatitis B virus to health care workers exposed to patients with AIDS and AIDS-related condition. J Inf Dis 1987,156:1.
17. Wilcox CM, Forsmark CE, Darragh T M. Cytomegalovirus peritonitis in a patient with the acquired immunodeficiency syndrome. Digest Dis and Sci. 1992; 37:1288-91.
18. Budka H. Human immunodeficiency virus (HIV) –induced disease of the central nervous system: Pathology and implications pathogenesis. Acta Neuropathol 1989;77:225-36.
19. Achim CL, Negra RM, Wang R, Nelson JA, Wiley CA, Detection of Cytomegalovirus in CSF autopsy specimens from AIDS patients. J Inf Dis 1994; 169: 623-7.
20. Shinkai M, Bozzette SA, Powderly W, Frame P, Spector SA. Utility of urine and leukocyte cultures and plasma DNA polymerase chain reaction for identification of AIDS patients at risk for developing human cytomegalovirus disease. J Inf Dis 1997;175: 302-8.
21. Mitchell SM, Fox JD, Tedder RS. Vitreous fluid and viral genome detection for the diagnosis of viral retinitis in patients with AIDS. J of Med Virology 1994;43: 336-340.