

その後、MEPC投与量を3.3mg/kgから3.0mg/kgに減量したところ、この症状は消失した。

D. 考察

シクロスポリン従来型製剤からMEPC製剤への切り替えを行った報告としては、Kovarikらが腎移植患者において従来製剤からの変薬に伴って血中ピーク濃度で60%、トラフ濃度で30%の上昇が認められたと報告している⁴⁾。また、大島らは同じく腎移植患者に対して切り替えを行い、変薬後の血中トラフ濃度は変薬前と同等であったが、測定毎のばらつきが減少し安定化が認められたと報告している⁵⁾。

一方、ベーチェット病に対して切り替えを行った報告としては、島川らが発作回数は減少傾向を示し、トラフ濃度はやや減少するものの、安定化すると述べている⁶⁾。

今回のわれわれの調査では、シクロスポリン従来型製剤からMEPC製剤への切り替えにより、発作回数は一ヶ月あたり、 0.50 ± 0.46 回から 0.37 ± 0.50 回に減少がみられた。血中トラフ濃度は、 30.1 ± 15.4 ng.kg/mg.mlから 30.0 ± 15.1 ng.kg/mg.mlとなり、ほぼ同レベルあった。一方、血中濃度変動係数は従来型製剤で 0.40 ± 0.31 、MEPC使用中では 0.27 ± 0.15 と減少傾向が見られた。いずれも統計的に有意差は認められなかったが、血中濃度は変薬後も増加はせず、測定ごとのばらつきが減少するという、島川や大島らの報告と同様の結果であった。

MEPCへの変薬に伴って新たに生じた副作用は歯肉炎の1例のみであり、この症状も用量の減量により速やかに消退した。今回の18症例ではMEPC製剤への変薬により、眼発作のコントロールが著しく悪化した症例はなく、またMEPC製剤の内服が困難で従来型製剤へ再度切り替える必要のあった症例もなかった。

以上の結果から、ベーチェット病に対するシクロスポリン従来型製剤からMEPC製剤への切り替えによって、従来型製剤と同等又はそれ以上の臨床上的効果が期待できるものと考えられた。特に従来型製剤で安定した血中濃度が得られない症例については、副作用に注意しつつ、積極的な切り替えを試みても良いものと考えられた。

E. 結論

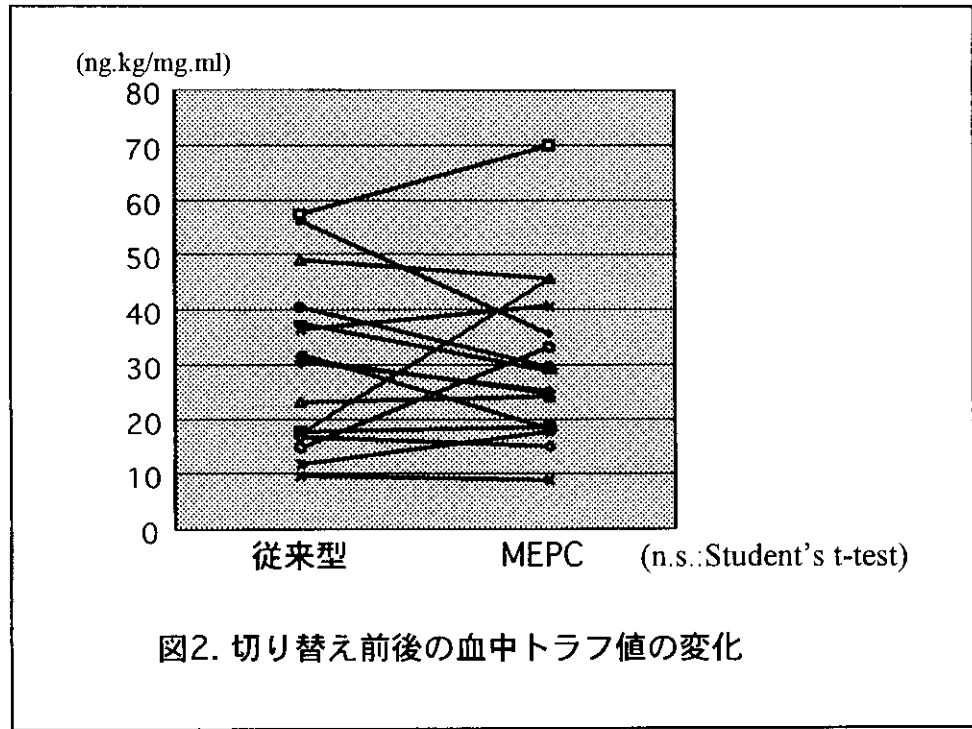
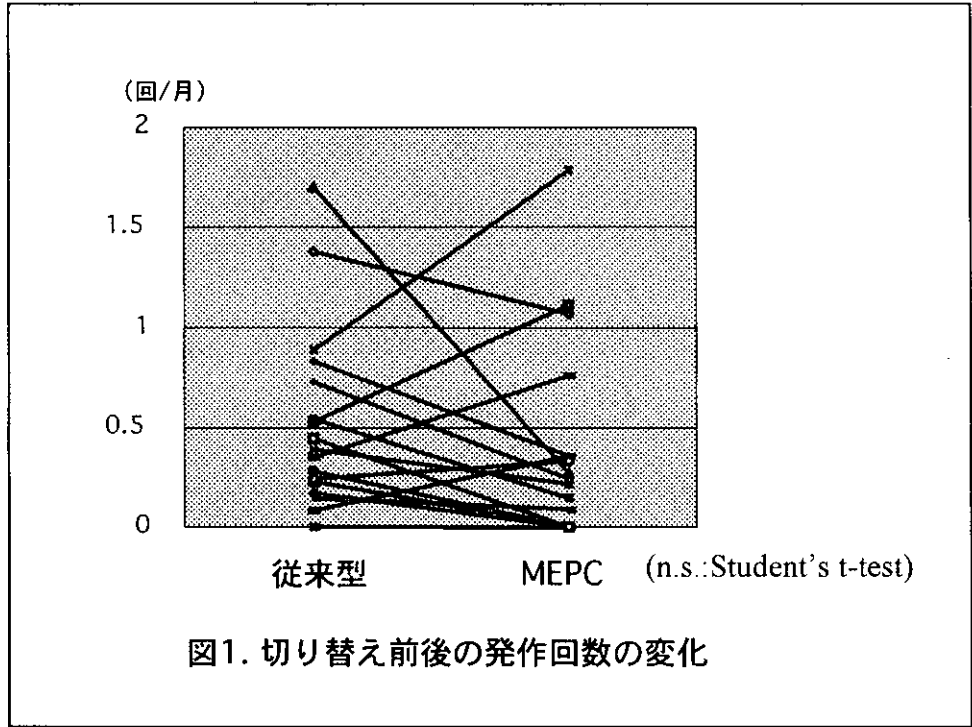
シクロスポリンMEPC製剤は従来型製剤と比べ、測定ごとのばらつきが減少する傾向がみられた。さらに眼発作回数も減少する症例が多かった事から、眼発作の頻度が高く活動性の高い症例では、副作用に注意しながら切り替えを試みて良いものと考えられた。

G. 研究発表

なし

引用文献

- 1) Masuda K., et al.: Lancet 8647: 1093-5, 1989.
- 2) Mueller E. A., et al.: Pharmaceutical Research 11: No.1, 1994.
- 3) Fujino Y., et al.: Jpn J Ophthalmol. 43: 318-326, 1999.
- 4) Kovarik J.M., et al: Transplantation 58: 658-663, 1994.
- 5) 大島伸一、他: 今日の移植 vol12, 1999.
- 6) 島川真知子、他: 日本眼科臨床学会講演抄録 p54, 2001.



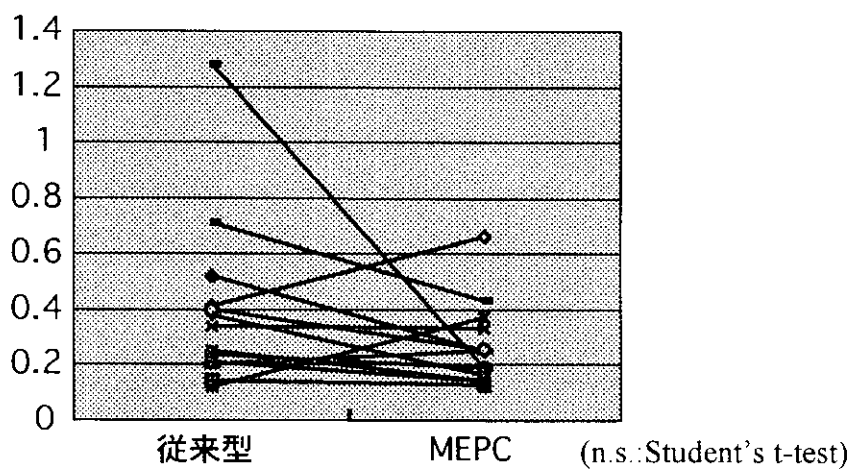


図3. 切り替え前後の血中濃度変化率(CV値)の変化

ベーチェット病眼症に対する硝子体手術
—特に血管増殖を伴うものについて—

分担研究者	藤野雄次郎	東京厚生年金病院眼科
	稲用和也	東京厚生年金病院眼科
	渋井洋文	東京大学医学部眼科
	蕪城俊克	東京大学医学部眼科
	沼賀二郎	東京大学医学部眼科
	川島秀俊	東京大学医学部眼科

研究要旨 ベーチェット病眼症では網膜硝子体の血管増殖を伴い硝子体出血を起すことがある。硝子体出血のために視機能障害を来した4症例5眼に対して硝子体手術を行った。4例とも男性であり、平均年齢は38.5才、平均術後観察期間は5.2か月であった。術後、硝子体出血は5眼全てにおいて消失し、再出血例もなかった。視力は1眼で不変、4眼で2段階以上の改善が得られた。眼発作頻度は術前後において有意差は認めなかった。ベーチェット病で網膜新生血管により硝子体出血を繰り返す症例では硝子体手術が有効な治療法であり積極的に考慮されてよいと考えられた。

A. 研究目的

ぶどう膜炎に対する硝子体手術の主な目的は、炎症や出血によって混濁した硝子体を除去して視機能の改善を図ること、増殖性組織を除去して牽引性網膜剥離による重篤な視機能消失を防止すること、さらに診断目的のための検体採取にある。しかし、ベーチェット病眼症に関しては、術後炎症のコントロールの難しさのために、硝子体手術の是非には賛否両論があり、適応や具体的な手技は確立していない。網膜硝子体の血管増殖を伴うベーチェット眼症に対しては鬼木らが2例2眼に硝子体手術を行い、視力向上と眼発作の沈静化を報告している¹⁾。今回、我々は血管増殖を伴うベーチェット眼症に対して硝子体手術を行ったので、これをまとめるとともに手術適応について考察した。

B. 研究方法

対象はベーチェット病眼症のうち網膜硝子

体の血管増殖を伴う症例で、平成13年4月から同年12月に東京厚生年金病院眼科で硝子体手術を施行した4例5眼である。いずれも男性で、手術時の平均年齢は 38.5 ± 9.3 才、病型は不全型が3例、完全型が1例であった。使用中の内服薬を表1に示す。これらの5眼はいずれも後部硝子体剥離を生じていなかった。

硝子体手術の適応は、再発性の硝子体出血によって徐々に視力が低下したり、大量の硝子体出血で視機能が著しく低下したときとし、消炎が得られている時期に手術を行った。

手術方法は経毛様体扁平部硝子体茎離断術を行ったが、基本的な操作は増殖糖尿病網膜症に対する手術とほぼ同様の手順である。併発白内障のある症例では超音波水晶体乳化吸引術もしくは経毛様体扁平部水晶体摘出術によって水晶体を摘出し、原則として眼内レンズを同時に挿入した。まず硝子体カッターに

て慎重に硝子体切除を進め、増殖膜が露出されたら垂直剪刀でsegmentationを、水平剪刀でdelaminationを行う。比較的若年者では後部硝子体剥離を生じていないために増殖は最周辺部まで続いており、可能な限り完全に増殖膜の除去を行い、shavingによって最周辺までの硝子体を切除吸引した。炎症細胞や炎症産物を可能な限り完全に除去するために液空気置換を行い、網膜に未処置の医原性裂孔を残していない事を確認した上で、眼内レンズを挿入し、最後にデキサメタゾンを結膜下注射して手術を終了した。

術後の観察期間は平均 5.2 ± 3.2 か月（2.1～8.8か月）であった。以上の4例5眼において、術前後の視力、硝子体出血の頻度、眼発作の頻度を比較し、術中術後合併症について調べた。なお、出血および発作の頻度は術前後の各1年間あたりに換算した。

C. 研究結果

4例5眼における手術時の発症後年数は平均 4.3 ± 1.0 年であった。術前後の視力は症例2の左眼が不変である以外4眼で2段階以上の改善が得られた（表1）。硝子体出血は5眼全てにおいて消失し、再出血例もなかった（ $p < 0.05$ ；Fisherの正確試験）。眼発作頻度は術前後での有意差は認められなかった。

手術中の合併症としては1眼に医原性裂孔を認めた。同一眼で術後に裂孔原性網膜剥離を生じたが、体位保持を強化し網膜光凝固を追加することで復位が得られた。フィブリンの析出とこれに伴う虹彩後癒着を1眼に生じたが、デキサメサゾンのテノン下注射によって軽快した。

D. 考察

5眼中4眼に2段階以上の視力改善が得られた。症例2は両眼とも視力の回復が悪かったが、本症例は両眼とも術前に嚢胞様黄斑浮腫が長く続いていたために、手術時には既に黄斑変性を起していたものと考えられる。硝

子体出血は全眼において術後には発生しておらず、手技としては必ずしも容易な手術ではないが、完全な血管増殖の除去さえ得られれば硝子体出血は回避しうる事が期待できる。一方、術前後における眼発作頻度には統計学的な有意差はなく、硝子体手術によって炎症細胞、炎症産物さらに炎症の場が除去されても、発作頻度の減少にはつながらないことが予測されるが、増加させることもない事が期待される。

以前の我々の検討では、長い経過中には網膜新生血管が自然消褪する症例もあったが²⁾、網膜硝子体出血が繰り返されれば不可逆的な視機能低下を来すことも考えられ、また硝子体手術により早期に視機能の回復を図ることは患者の生活の質を向上させるためにも有意義と思われる。現時点では手術を行うタイミングに明確な指針はない。今回の研究では手術適応を再発性の硝子体出血による視力低下と大量の硝子体出血による視機能の著しい低下としたが、今後はさらに早いタイミングで手術に踏み切ることにより高い視機能を保持しうる可能性が考えられ、今後の検討課題としたい。

E. 結論

網膜新生血管により硝子体出血を繰り返すベーチェット病眼症では硝子体手術が有効な治療法であり積極的に考慮されてよいと考えられた。

G. 研究発表

第56回日本臨床眼科学会(2002)発表予定

引用文献

- 1) 鬼木隆夫、他：臨床眼科 52: 1927-1930, 1998.
- 2) 藤野雄次郎、他：厚生科学研究（特定疾患対策研究事業）ベーチェット病に関する研究 平成11年度研究報告書 P110-112, 2000.

表1 症例の背景および術前後の硝子体出血頻度、眼発作頻度、視力

症例 (発症時年齢)	眼	病型	投薬		手術時期 (発症後年数)	出血頻度*		発作頻度*		視力		術後観察 期間(月)
			Col	CYA PSL		前	後	前	後	前	後	
1. SY (49)	左	不全	+	-	4.0	3	0	1	1.4	0.02	1.0	8.8
2. KN (27)	右	不全	+	+	4.9	3	0	2	0	0.02	0.1	8.4
	左				5.3	3	0	0	0	0.2	0.2	3.0
3. MY (35)	左	完全	+	+	3.0	1	0	4	3.4	0.1	0.7	3.5
4. KK (32)	右	不全	+	-	3.3	1	0	0	5.7	0.1	0.4	2.1
平均					4.1	P<0.05		N.S.				5.2

Col: コルチン CYA: シクロスポリン PSL: プロドニゾロン * : 術前1年間における回数

分担研究報告書

ベーチェット病患者におけるシクロスポリン療法と神経症状との関連

分担研究者 福原 俊一 京都大学大学院医学系研究科

【要旨】

目的： シクロスポリン療法と中枢神経病変との関連を、多施設共同研究として、交絡因子を含めN数を増やして再検討することおよび、シクロスポリン内服患者において、中枢神経病変の有無と関連するリスクファクター（投与全期間、投与開始時年齢、初回投与量）がないかどうかを探ること

方法： 2000年3月1日～9月31日までの間に本研究協力施設である21の施設に通院中、あるいは入院中であったベーチェット病患者を対象としたケース・コントロール研究

結果： 対象とした21施設のうち、15施設より回答があり（回収率71%）、239名の患者に関する情報が得られた。このうち、59名(25%)にシクロスポリン投与歴があり、33名(14%)が中枢神経病変を持っていた。大野班の重症度分類のstage 5（中枢神経病変が含まれる）の患者8名をここから除外し、過去に一度でも中枢神経病変を呈したことのある患者をケース(29名)、これまでに一度も中枢神経病変を呈したことがない患者をコントロール(193名)とし、解析を行ったところ、ケース群では、コントロール群と比較して完全型、重症度が高い患者、シクロスポリン内服歴がある患者が有意に多いことがわかった。シクロスポリン内服歴と中枢神経病変の関連は、性別、年齢および交絡因子で補正後も有意であった。シクロスポリン内服歴があり、かつ中枢神経症状を呈した患者の78%（14/18）が発症当時シクロスポリンを内服していた。シクロスポリン内服患者における中枢神経病変の有無と有意に関連する因子はみつからなかった。

考察・結論： シクロスポリン内服歴と中枢神経病変との関連性が交絡因子で補正後も有意であったこと、シクロスポリン内服歴がありかつ中枢神

経病変のある患者の多くが中枢神経症状発症時にシクロスポリンを内服していたことはシクロスポリン内服が中枢神経病変のリスクファクターである可能性を強く示唆するが、因果関係については、さらに前向き研究による解明が必要である。

論文発表

- ・ 福原俊一：健康関連QOL—もうひとつのアウトカム指標：薬剤疫学5(2)：59-69, 2001
- ・ 福原俊一、鈴鴨よしみ、尾藤誠司、黒川清。「SF-36日本語版マニュアル（Version 2.0）」：（財）パブリックヘルスリサーチセンター：東京、2001年
- ・ 福原 俊一：MOS Short Form 36 items Health Survey — 新しい患者立脚型健康指標、「厚生指標」、46巻4号、pp. 40-45, 1999年
- ・ Nishimori M, Yamada Y, Hoshi K, Akiyama Y, Hoshi Y, Morishima Y, Tsuchida M, Fukuhara S, Kodera Y. Quality of life after bone-marrow donation. Blood, 2002 (in press)
- ・ Green J, Fukuhara S, Toru Shinzato, Miura Y, Wada S, Hays D. R, Tabata R, Otsuka H, Takai I, Maeda K, and Kurokawa K: Translation, cultural adaptation, and initial reliability and multitrait testing of the Kidney Disease Quality of Life instrument for use in Japan, Quality of Life Research 10 (1), 93-100, 2001
- ・ Tsuji-Hayashi Y, Fitts S S, Takai I, Nakai S, Shinzato T, Miwa M, Green J, Young B, Hosoya T, Maeda K, Blagg C R, and Fukuhara S: Health-Related Quality of Life Among Dialysis Patients in Seattle and Aichi. Am J Kidney Dis 37: 987-996, 2001

[背景]

ベーチェット病に対するシクロスポリン療法と神経症状との関連性については、これまでもいくつかの報告がある^{1,4}。小竹ら⁴による retrospective cohort study によると、シクロスポリン治療群は、非治療群と比較して有意に中枢神経症状発生率が高かった。しかし、1施設における研究であり、ベーチェット病患者のうち眼疾患を持つもののみを対象としており結果の外的妥当性が低い、性別、年齢、病悩期間等の交絡因子を考慮していない、といった問題点があった。本研究の目的は、シクロスポリン療法と中枢神経病変との関連を、多施設共同研究として、交絡因子を含めN数を増やして再検討することおよび、シクロスポリン内服患者において、中枢神経病変の有無と関連するリスクファクター（投与全期間、投与開始時年齢、初回投与量）がないかどうかを探ることであった。

本研究のRQ (Research Question)は、以下の2点であった。

1. 交絡因子を考慮してもシクロスポリン内服歴の有無と中枢神経病変の有無の間に関連はあるか
2. シクロスポリン内服歴のある患者において、シクロスポリン投与に関する因子（投与全期間、開始時年齢、初回投与量）と中枢神経病変の有無の間に関連はあるか

[方法]

2000年3月1日～9月31日までの間に本研究協力施設である21の施設に通院中、あるいは入院中であったベーチェット病患者を対象とし、ケース・コントロール研究を行った。各施設に医師記入シートを配布、回収し、以下の情報を収集した。

- ・ 性別・年齢
- ・ 病型（完全型、不全型）
- ・ 病悩期間
- ・ 特定疾患の認定の有無
- ・ 重症度(Appendix I)
- ・ シクロスポリン内服歴の有無、内服開始時の投与量、全投与期間
- ・ 中枢神経病変の有無（過去に一度でも中枢神経病変が出現したことがあるかどうか）

[統計学的解析]

過去に一度でも中枢神経病変が出現したことがあるものをケース、過去に一度も中枢神経病変が出現したことの無いものをコントロールとし、

- (1) ケース、コントロール間において年齢、性別、病型、病悩期間、特定疾患認定の有無、重症度、シクロスポリン使用歴の有無に有意差があるか univariate analysis によって解析した。
- (2) ケース、コントロールを従属変数とし、年齢、性別および(1)の univariate analysis の結果有意差があった変数を説明変数としたロジスティック回帰分析を行い、交絡因子を考慮したうえでのシクロスポリン内服歴と中枢神経病変との関連について解析した。

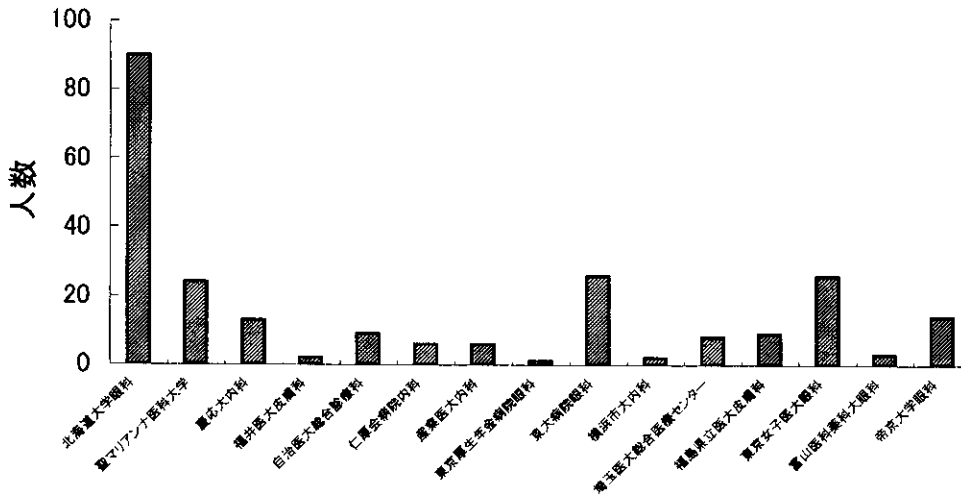
また、シクロスポリン投与歴のある患者のうち、過去に一度でも中枢神経病変が出現したことがあるものをケース、過去に一度も中枢神経病変が出現したことの無いものをコントロールとし、

- (3) ケース、コントロール間においてシクロスポリン投与全期間、投与開始時年齢、初回投与量を univariate analysis により比較した。

[結果]

対象とした 21 施設のうち、15 施設より回答があり（回収率 71%）、239 名の患者に関する情報が得られた。患者の施設分布を図 1 に、背景を表 1 に示す。

図1 施設分布:対象者全員 (239人)



¹研究協力施設

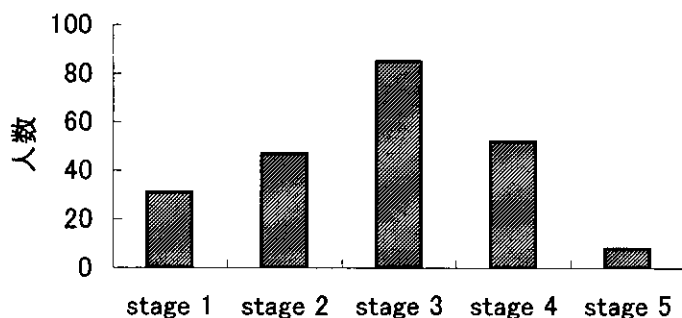
北海道大学	聖マリアンナ医科大学	慶応大学	福井医科大学	自治医科大学
仁厚会病院	産業医科大学	東京厚生年金病院		東京大学
横浜市立大学	埼玉医科大学総合医療センター		福島県立医大	東京女子医大
帝京大学	富山医科薬科大学			

表 1 対象者の背景 (n=239)

項目		Missing (N)
年齢 mean (SD)	50 (14)	14
男性 N (%)	125 (54)	7
病型 (完全型) N (%)	108 (48)	13
病悩期間 mean (SD)	13.1(9.5)	15
特定疾患の認定 N (%)	183 (81)	12

239 名のうち、59 名(25%)にシクロスポリン投与歴があった（5 名については不明）。また、過去に一度でも中枢神経病変を呈したことがある患者は 33 名(14%)であった（9 名については不明）。図 2 に対象者の重症度を示す。大野班の重症度分類における stage 1~stage 5 がそれぞれ、31、47、85、52、8 名であった（16 名については不明）。大野班の重症度分類の stage 5 には中枢神経病変が含まれるため、stage 5 の患者 8 名を除外したうえで、過去に一度でも中枢神経病変を呈したことがある患者をケース(29 名)、これまでに一度も中枢神経病変を呈したことがない患者をコントロール(193 名)とし、以下の解析を行った。

図2 対象者の重症度



239名のうち、過去に一度でも中枢神経病変が出現したことがあるものは33名であった。図3にこの33名の施設分布を示す。このうち、29名が通院中、3名が入院中で(1名不明)、中枢神経病変の初発年齢は平均37歳(SD=10)であった(9名不明)。17名(53%, 1名不明)にシクロスポリン内服歴があった。シクロスポリン投与全期間は8名で明らかであり、中央値は60週間(range 16-125)であった。14名(42%)が中枢神経病変初発時にシクロスポリンを内服していた。

図3 施設分布:中枢神経病変が出現したことがある患者(33人)

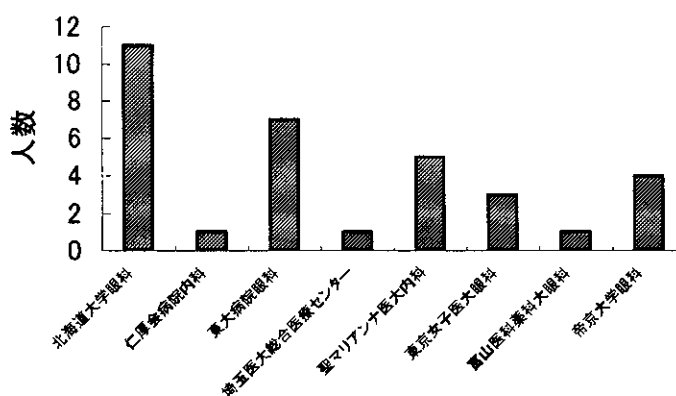


表2 中枢神経病変発症群(ケース)と非発症群(コントロール)との比較 (univariate analysis)

	Case (N=29)		Control (N=193)		P-value
	N	estimate	N	estimate	
年齢	27	48±15	185	50±14	0.43
男性 (%)	28	68	188	52	0.13
完全型 (%)	27	70	186	45	0.01
病悩期間 (年)	27	13±8	182	13±10	0.93
認定あり (%)	28	86	183	83	0.68
重症度(I-III) (%)	24	78	182	58	0.03
シクロスポリン内服歴あり (%)	28	79	192	43	<0.001

ケース、コントロール群における背景データ及び医学的データの比較を表2に示す。ケース群では、コントロール群と比較して完全型の患者および重症度が高い患者が有意に多いことがわかった。また、ケース群ではコントロール群と比較して有意にシクロスポリン内服歴がある患者が多かった。

表3 中枢神経症状発症群と非発症群との比較 (multivariate logistic regression)

Variables	Coefficient	S.E.	Wald X ²	p-value	Odds ratio
Intercept					
年齢	0.01	0.02	0.55	0.46	2.67
女性	-0.08	0.27	0.09	0.76	0.85
不完全型	-0.45	0.26	2.88	0.09	0.41
重症度(I-III)	-0.71	0.52	1.88	0.17	0.49
シクロスポリン内服歴あり	0.64	0.26	5.88	0.02	3.60

R²=0.12

表3にケース、コントロールを従属変数とし、年齢、性別および(1)の univariate analysis の結果有意差があった変数を説明変数としたロジスティック回帰分析の結果を示す。交絡因子で補正した後も、シクロスポリン内服歴と中枢神経病変との間には有意な関連が認められた。

シクロスポリン内服歴のある59名のうち、33名に中枢神経病変がみとめられ(ケース)、26名にはみとめられなかった(コントロール)。表4に、この2群間のシクロスポリン投与全期間、投与開始時年齢、初回投与量の比較を示す。

表4 シクロスポリン投与歴のある患者における中枢神経症状発症者と非発症者の比較

	投与開始時年齢		初回投与量 (mg/kg/day)		投与全期間 (months)	
	N	estimate	N	estimate	N	estimate
ケース	12	29 (17-52)	16	5.6±2.3	8	59±34
コントロール	21	39 (26-54)	36	5.0±2.6	28	61±43
p-value	0.09		0.45		0.88	

[考察]

ベーチェット病において、シクロスポリン内服と中枢神経病変との関連を論ずる際に問題となるのが、これが交絡因子による誤った結論なのではないかという議論である。すなわち、シクロスポリン内服が必要な患者はそうでない患者と比較して一般的により重症であるため、中枢神経病変の頻度が高いのではないかと、ということである。実際に、本研究における univariate analysis では、病型が完全型であること、大野班による重症度分類 stage 4 であること (stage 5 は解析から除外)、シクロスポリン内服歴があることが、中枢神経病変が過去に一度でも認められたことと有意に関連し、ベーチェット病の病型、重症度は中枢神経病変とシクロスポリン内服歴との関連を論ずるうえでの交絡因子であることがわかった。

そのため、これらの因子を説明変数に加えた多重ロジスティック回帰分析を行ったところ、病型とシクロスポリン内服歴が中枢神経症状発症と有意な関連をもつ因子として抽出された。このことから、シクロスポリンと中枢神経症状との関連性は、交絡因子で補正した後も保たれることがわかった。

しかし、本研究にも、多くの患者でシクロスポリン内服開始と中枢神経症状初発との時系列関係が不明であったという問題点がある。各医療施設に配布した患者調査票にはシクロスポリン内服開始時年齢と中枢神経症状初発時年齢を記入する項目を設けたが、ほとんどが欠損データであったため、解析できなかった。このため、今回ケースとした患者の中には中枢神経症状発症後にシクロスポリンを内服開始した患者が存在している可能性は否定できない。しかし、シクロスポリン内服歴があり、かつ中枢神経症状を呈した患者の 78% (14/18) が発症当時シクロスポリンを内服していたことはシクロスポリンが中枢神経症状発症のリスクファクターである可能性を強く示唆するものであり、今後前向きの研究による解明が必要と考えられた。

シクロスポリンが中枢神経症状発症のリスクファクターであるか、という議論とは別に、シクロスポリン内服歴のある患者のなかで、こういったサブグループが中枢神経症状をおこしやすいかという点も重要である。投与開始時年齢、投与期間の長さ、中枢神経症状発症までの総投与量などが可能性のある関連因子として考えられたが、今回の解析では、中枢神経病変のあった患者、なかった患者の間で投与開始時年齢、初回投与量、投与全期間に有意差はみとめられなかった。しかし、この点に関して、データの欠損値が多かったことが一因である可能性が否定できない。実際、シクロスポリン投与開始時の平均年齢は中枢神経症状発症群で 29 歳、非発症群で 39 歳と、発症群では 10 歳も若かった。このことには、シクロスポリンを早くから投与される患者はより重症であるため中枢神経病変の発症率が高いのではないかと、といった議論も成り立つ。こういった点を明らかにするためには、シクロスポリン内服に関するより詳細かつ完全なデータが多数必要と考えられる。

ベーチェット病は病歴が長く、また一人の患者が複数の受診科を受診していることが多いため、一人の患者の病歴を全て把握するのが困難であることが多く、このことが、今回欠損データが多かったことの一因と考えられた。

シクロスポリンと中枢神経病変の関連、およびシクロスポリン内服患者における中枢神経症状発症のリスクファクターをさらに明らかにするためには、今後、多施設による前向きコホート研究が必要であると考えられる。同時に、アクセスしやすくかつ詳細な患者データベースを作成することが質の高い研究を進めるうえで重要であると考えられた。

[結論]

全国の 15 施設に通院、入院中のベーチェット病患者 239 名を対象に、中枢神経病変とシクロスポリン療法に関連について調査した。年齢、性別及び交絡因子で補正した後も、中枢神経病変を発症した患者には有意にシクロスポリン内服歴のあるものが多いことがわかった。

参考文献

1. Kato Y, Numaga J, Kato S, Kaburaki T, Kawashima H, Fujino Y. Central nervous system symptoms in a population of Behcet's disease patients with refractory uveitis treated with cyclosporine A. Clin Experiment Ophthalmol. 2001 Oct;29(5):335-6
2. Pamuk GE, Pamuk ON, Tabak F, Mert A, Ozturk R, Aktuglu Y. Systemic Nocardia infection in a patient with Behcet's disease. Rheumatology (Oxford). 2001 May;40(5):597-9.
3. Meusser S, Eger G, Anders M, Burkhardt H, Kalden JR. Manifestation of neuro-Behcet disease in cyclosporin A therapy. Z Rheumatol. 1997 Jan-Feb;56(1):31-9.
4. Kotake S, Higashi K, Yoshikawa K, Sasamoto Y, Okamoto T, Matsuda H. Central nervous system symptoms in patients with Behcet disease receiving cyclosporine therapy. Ophthalmology. 1999 Mar;106(3):586-9.

(Appendix I)

ベーチェット病の重症度基準(一部改変)

(該当する□どれか一つをチェック。①、②のうちの片方、あるいは両方を満たすものとする。)

- stage 1 眼症状以外の皮膚及び粘膜症状による主症状のみ認めるもの
- stage 2 ①stage 1 の症状に眼症状として虹彩毛様体炎が加わったもの
②stage 1 の症状に関節炎、副睾丸炎、下肢の潰瘍、巨大外陰部潰瘍が加わったもの
- stage 3 網膜・ぶどう膜炎を認めるもの
- stage 4 ①失明の危険があるか失明に至った網脈絡膜炎
②活動性、ないし重症の後遺症を残す特殊病型
- stage 5 ①生命予後に危険のある特殊病型
②中等度以上の知能低下を有す進行性神経ベーチェット病

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
新藤祐実子、大野重昭	薬物治療		アレルギーナビゲーター	メディカルレビュー社	大阪	2001	74-75
松坂恭成、猪子英俊	DNA解析と機能的ゲノム学が生む技術		医療機器センター15周年記念誌	財団法人医療機器センター	東京	2001	32-35
岡本浩一、田宮本元、猪子英俊	ゲノムワイド相関解析による乾癬感受性遺伝子の検索	鎌谷直之編	ポストゲノム時代の遺伝統計学	羊土社	東京	2001	47-68
小野江和則	Th1/Th2 他	大野秀樹 他	運動生理・生化学辞典	大修館書店	東京	2001	20
小野江和則	骨髄キメラ 他	大沢利昭 他	免疫学辞典	東京化学同人	東京	2001	15
坂根剛、岳野光洋、鈴木登	ベーチェット病	山本一彦	リウマチナビゲーター	メディカルレビュー社	東京	2001	198-199
坂根剛、岳野光洋	ベーチェット病	山本一彦	看護のための最新医学講座第11巻免疫・アレルギー疾患	中山書店	東京	2001	196-202
岳野光洋	免疫抑制薬	川合眞一、森脇美登里	リウマチ・膠原病の治療と看護	南江堂	東京	2001	74-76
藤野雄次郎、稲用和也、藤野淑江	膠原病とその類縁疾患の眼底所見	三島弘、山田信博、山下英俊	眼底写真から学ぶ全身疾患と病態図譜	メディカルレビュー社	大阪	2001	88-109
藤野雄次郎	ベーチェット病	多賀須幸男、尾形悦郎、山口徹、北原光夫	今日の治療指針	医学書院	東京	2001	640-641
藤野雄次郎、南光弘子	眼外症状と所見 毛髪、皮膚、粘膜 所見から診るぶどう膜炎	臼井正彦	眼科プラティス68	南光堂	東京	2001	70-71
藤野雄次郎	ベーチェット病	澤充	眼科治療薬ハンドブック	中外医学社	東京	2001	184-186
藤野雄次郎	Vogt-小柳-原田病	澤充	眼科治療薬ハンドブック	中外医学社	東京	2001	183-184
藤野雄次郎	全身性リジマトーデス	澤充	眼科治療薬ハンドブック	中外医学社	東京	2001	217
藤野雄次郎	抗炎症薬	水流忠彦	看護のための最新医学講座第20巻眼科疾患	中山書店	東京	2001	212-217
藤野雄次郎、稲用和也	免疫抑制薬	水流忠彦	看護のための最新医学講座第20巻眼科疾患	中山書店	東京	2001	217-222
奥畑聡子、吉崎和幸	増殖因子/サイトカイン：インターロイキン-6	丸山征郎、安藤譲二、佐藤靖史	Vascular Biologyナビゲーター	メディカルレビュー	東京	2001	120-121
菅又泰博、西本憲弘、伊藤裕章、吉崎和幸	サイトカイン療法	幕内雅敏、川野淳、千葉勉、中村仁信、森正樹	先端医療シリーズ11「消化器疾患の最新医療」	先端医療技術研究所	東京	2001	20-26
小竹聡	Behcet病の難治症例に神経症状が出現してきた	大野重昭	難治ぶどう膜炎・難治白内障の手術のレスキュー	メディカルレビュー社	東京	2001	66-69
小竹聡	サルコイドーシスの病因	中島章	眼科診療Q&A	六法出版	名古屋	2001	787

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
小竹聡	杉浦徴候 Amsler徴候	臼井正彦	眼科診療プラクティス68 所見から診るぶどう膜炎	文光堂	東京	2001	10, 15
金子史男	持久性隆起性紅斑	新村真人、瀧川雅浩	皮膚疾患最新の治療	南江堂	東京	2001	35-35
金子史男	皮膚の免疫学と病態生理	監修 池田重雄、編集 荒田次郎、西川武二、瀧川雅浩	標準皮膚科学第6版	医学書院	東京	2001	22-46
金子史男、佐久間陽子、東條理子、尾山徳孝、佐藤正隆	福島医大皮膚科における過去10年間のベーチェット病患者の統計	大野重昭	厚生科学研究(特定疾患対策研究事業)ベーチェット病に関する研究、平成12年度研究報告書	厚生労働省	東京	2001	113-115
金子史男、東條理子、佐久間陽子、尾山徳孝、佐藤正隆、高橋和郎、磯貝恵美子、藤井暢弘	ベーチェット病皮膚病変部におけるウイルス及び細菌抗原の遺伝子・免疫組織学的解析	大野重昭	厚生科学研究(特定疾患対策研究事業)ベーチェット病に関する研究、平成12年度研究報告書	厚生労働省	東京	2001	116-118
中村聡	ベーチェット病	大野重昭	難治性ぶどう膜炎・難治白内障手術のレビュー	メジカルビュー社	東京	2001	70-71
Sakane T., Suzuki N., Takeno M.	Innate and acquired immunity in Behcet's disease	Bang D., Lee S., Lee E.S.	Behcet's Disease	Design Mecca Publishing	Seoul, Korea	2001	673
Takeno M., Shimoyama Y., Sakane T.	Spontaneous production of cytokines by neutrophils from patients with Behcet's disease	Bang D., Lee S., Lee E.S.	Behcet's Disease	Design Mecca Publishing	Seoul, Korea	2001	674-677
Sakane T., Takeno M.	Behcet's disease- Etiopathology: immunological aspects	Lee S D, Bang E, Lee S, Sohn S.	Behcet's Disease - a guide to its clinical understanding -text and atlas	Springler Verlag	Berlin Heidelberg Germany	2001	101-108
Oyama N., Satoh M., Kaneko F.	Regulation of inflammatory cytokines by tetracycline agent and minocycline in the treatment of Behcet's disease	D. Bang, E-S. Lee, S. Lee	BEHCET'S DISEASE :Proceedings of the 9th international conference on Behcet's disease	Design Mecca Publishing	Seoul, Korea	2001	499-505

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Kaneko F., Oyama N.	Immunological aspects of hyperreactivity to streptococcal antigens in Behcet's disease	Sungnack Lee, Dongsik Bang, Eun-So Lee, Seonghyang Sohn,	Behcet's Disease A guide to its clinical understanding	Springer	Berlin, Heidelberg, New York, Barcelona, Hong Kong, London, Milan, Paris, Singapore, Tokyo	2001	193-199
野村英一、水木信久、大野重昭	HLAと眼疾患	大野重昭	NEW MOOK 眼科「眼の自己免疫疾患」	金原出版	東京	in press	
坂根剛、岳野光洋	Behcet病 リウマチ類縁疾患	越智隆弘	NEWMOOK整形外科	金原出版	東京	in press	
岳野光洋、山下直美、坂根剛	Behcet病		内科学書第六版	中山書店	東京	in press	
坂根剛、岳野光洋	免疫抑制薬と免疫刺激薬	田中千賀子、加藤隆一	NEW薬理学	南江堂	東京	in press	
坂根剛、岳野光洋	抗リウマチ薬	田中千賀子、加藤隆一	NEW薬理学	南江堂	東京	in press	
坂根剛、岳野光洋	プリン代謝-高尿酸血症・痛風治療薬	田中千賀子、加藤隆一	NEW薬理学	南江堂	東京	in press	
磯貝恵美子	レプトスピラ		細菌学	朝倉書店	東京	in press	
磯貝恵美子、磯貝浩	茶抽出エキスの歯周病予防効果		ペットフードの開発と市場	株式会社ジーエムシー	千葉	in press	
Kimura M., Kimura T., Sato M., Watanabe T., Ohno S., Inoko H., Nomura E.	An attempt to create a Behcet's disease model in mice	Zierhut M, Ohno S.	Immunology of Behcet's disease	Swets & Zeitlinger	Lisse, The Netherlands	in press	
Suzuki N., Takeno M., Takeba Y., Nagafuchi H., Sakane T.	Autoimmunity in Behcet's disease	Zierhut M, Ohno S.	Immunology of Behcet's disease	Swets & Zeitlinger	Lisse, Netherlands	in press	
Takeno M., Simoyama Y., Nagafuchi H., Suzuki N., Sakane T.	Neutrophil hyperfunction on Behcet's disease	Zierhut M, Ohno S.	Immunology of Behcet's disease	Swets & Zeitlinger	Lisse, Netherlands	in press	
Isogai E., Kokai Y., Isogai H., Yokota K., Oguma K., Ishihara M., Ohno S.	Mucosal infection of Streptococcus sanguis in granulocyte Colony-stimulating factor transgenic mice---microbiologic model for Behcet's disease	Bang D., Lee S., Lee E.S.	The 8th and 9th International Conference on Behcet's disease	Design Mecca Publishing	Seoul, Korea	in press	

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
黒沢亜希、呉竹容子、立原蘭、渡辺洋一郎、鈴木克也、太田敬子、内尾英一、大野重昭	抗アレルギー点眼薬の刺激感の比較	日本角膜学会誌	6	45-48	2001
山田寿真子、杉田美由紀、大野重昭	線維柱帯切除術後に生じた脈絡膜血腫の1例	臨床眼科	55(3)	365-368	2001
内尾英一、石崎道治、高村悦子、海老原伸行、庄司純、雑賀寿和、藤島浩、深川和己、中川やよい、熊谷直樹、岡本茂樹、大橋裕一、大野重昭	アレルギー性結膜疾患の新しい臨床評価基準と重症度分類	医薬ジャーナル	37(4)	147-155	2001
今泉佳子、栗田正幸、杉田美由紀、斉藤秀典、大野重昭	ぶどう膜炎による続発緑内障に対するマイトマイシンC併用線維柱帯切除術の成績	臨眼	55(3)	359-363	2001
田宮元、猪子英俊	ゲノム医学の新展開 遺伝的相関解析を中心として	細胞工学	20	61-64	2001
田宮元、猪子英俊	HLA 領域のゲノム配列とその意義	最新医学	56	26-32	2001
岡本浩一、田宮元、猪子英俊	慢性関節リウマチ感受性遺伝子	リウマチ	40	917-926	2001
堀木照美、猪子英俊	膠原病とHLA	血液フロンティア	11	67-76	2001
中島舞子、成瀬妙子、猪子英俊	HLA クラス II 抗原提示におけるHLA-DQ の役割	臨床免疫	35	661-666	2001
田宮元、藤本慶、猪子英俊	ゲノムワイドなヒト疾患解析とバイオインフォマティクス	実験医学	19	147-152	2001
津田とみ、猪子英俊	異種のMHC ペンギン	MHC	8	56-81	2001
猪子英俊、松坂恭成	ポストゲノム時代の疾患関連遺伝子解析	KAST Report	13	1-7	2001
椎名隆、猪子英俊	シーケンシングによるMHC領域の比較ゲノム解析	蛋白質 核酸 酵素	46	2246-2253	2001
藤本慶、田宮元、猪子英俊	並列処理コンピューターシステムによるゲノム解析研究	細胞工学	20	1653-1659	2001
猪子英俊	HLAは何故多くの疾患発症に関わるのか?	日本皮膚科学会雑誌	111	1704-1707	2001
小野江和則	免疫応答とNK/NKT細胞	血液フロンティア	11	1363-1371	2001
岳野光洋	病因T細胞エピトープと疾患の発症機構、ベーチェット病	臨床免疫	35	405-411	2001
岳野光洋、高井憲治	マイクロキメリズムと病態形成	内科	87	1398-1401	2001
藤野雄次郎	ベーチェット病	カレントセラピー	19	43-46	2001
藤野雄次郎	ベーチェット病	日本臨床 増刊号「本邦臨床統計集3」	60増1	381-388	2001
北川 真由美、永田 洋一、藤野 雄次郎、望月 學	AIDS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	日本眼科学会雑誌	105	31-36	2001
沼賀二郎、藤野雄次郎	眼科疾患に対するステロイドパルス療法(総説)	眼科	43	169-175	2001
粕谷貴生、中島富美子、杉浦毅、加藤直也、藤野雄次郎	投薬量減量で改善し治療が継続可能となった重篤なインターフェロン網膜炎の1例	臨床眼科	55	1344-1350	2001
村中公正、上甲覚、沼賀二郎、蕪城俊克、川島秀俊、藤野雄次郎	肺結核症にみられたmultifocal choroiditisの1例	臨床眼科	55	1441-1445	2001
遠藤加寿子、沼賀二郎、蕪城俊克、川島秀俊、藤野雄次郎	Vogt-小柳-原田病に対するステロイドパルス療法	日本眼科紀要	52	471-474	2001
稲用和也、藤野雄次郎	原田病の治療	眼科	43	1307-1317	2001
吉崎和幸	ポストゲノム創薬・治療への方向	BIO INDUSTRY	18	49-55	2001
杉本正道、西本憲弘、吉崎和幸	IL-6を標的とした分子治療	Molecular Medicine	38	410-417	2001
小竹聡、大野重昭	若年性関節リウマチ ぶどう膜炎の診断・長期管理	小児内科	33	815-817	2001
南場研一、小竹聡	ぶどう膜炎患者、ステロイド薬治療のEBM	臨眼	55(増刊号)	154-162	2001
合田千穂、小竹聡、笹本洋一、大野重昭	ベーチェット病における網膜光凝固術の検討	眼紀	52	468-470	2001

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
大塚幹夫、山口亜紀、古川裕利、岸本和裕、金子史男、岩月啓氏、渡辺隆紀	悪性黒色腫患者に対するSentinel node biopsyの経験	日本皮膚科学会雑誌	111	1981-1988	2001
金子史男	質疑応答 Q & A、ベーチェット病に対するサリドマイドの使用	日本医事新報	4017	111	2001
中村聡、大野重昭	ベーチェット病の眼病変に対する抗TNF- α モノクローナル抗体療法	炎症と免疫	9	205-209	2001
中村 聡、石原 麻美	ぶどう膜炎免疫抑制薬治療のEBM	臨眼	55	164-171	2001
Kadonosono K., Yazana F., Itoh N., Eiichi Uchio E., Nakamura S., Akura J., Sawada H., Ohno S.	Treatment of retinal detachment resulting from myopic macular hole with internal limiting membrane removal	Am. J. Ophthalmol.	13(2)	203-207	2001
Miyata N., Sugita M., Nakamura S., Isobe K., Matoba H., Tsuda K., Tanaka K., Ohno S.	Treatment of Vogt-Koyanagi-Harada's disease during pregnancy	Jpn. J. Ophthalmol.	45	177-180	2001
Kadonosono K., Matsumoto S., Uchio E., Sugita M., Akura J., Ohno S.	Iris neovascularization after vitrectomy combined with phacoemulsification and intraocular lens implantation for proliferative diabetic retinopathy	Ophthalmic Surgery and Lasers	32(1)	19-24	2001
Imai Y., Sugita M., Nakamura S., Toriyama S., Ohno S.	Cytokine production and helper T cell subsets in Vogt-Koyanagi-Harada's disease	Current. Eye. Research	22(4)	312-318	2001
Yamada K., Senju S., Nakatsura T., Murata Y., Ishihara M., Nakamura S., Ohno S., Negi A. and Nishimura Y.	Identification of a novel autoantigen UACA in patients with panuveitis	Biochemical and Biophysical Research Communications	28(4)	1169-1176	2001
Uchio E., Matsuura N., Matsumoto S., Kadonosono K. and Ohno S.	Histamine release test and measurement of Antigen-Specific IgE antibody in the diagnosis of allergic conjunctival diseases	J. Clin. Lab. Anal.	15	71-75	2001
Mizuki N., Ota M., Katsuyama Y., Yabuki K., Ando H., Nomura E., Ohno S., Inoko H.	HLA-B*51 allele analysis by the PCR-SBT method and a strong association of HLA-B*5101 with Japanese patients with Behcet's disease	Tissue Antigens	58(3)	181-184	2001
Mizuki N., Ota M., Katsuyama Y., Yabuki K., Ando H., Nikbin B., Davatchi F., Chams H., Ghaderi AA., Ohno S., Inoko H.	HLA class 1 genotyping including HLA-B*51 allele typing in the Iranian patients with Behcet's disease	Tissue Antigens	57(5)	457-462	2001
Mizuki N., Yabuki K., Ota M., Verity D., Katsuyama Y., Ando H., Goto K., Nomura E., Imagawa Y., Madanat W., Fayyad F., Stanford M., Ohno S., Inoko H.	Microsatellite mapping of a susceptibility locus within the HLA region for Behcet's disease using Jordanian patients	Hum. Immunol.	62(2)	186-190	2001
Ikewaki I., Tamauti H., Yamada A., Aoki M., Yamamoto R., Sawada A., Inoko H.	A microfilament formation inhibitor, cytochalasin strongly enhances the low-affinity Fc ϵ receptor II (CD23) expression on the human monocyte-like cell line, U937	J. Clinical Immunology	20	424-433	2001
Deguchi R., Takagi A., Kawata H., Inoko H., Miwa T.	Association between CabA+ Helicobacter pylori infection and p53, BAX and TGF β -RII gene mutations in gastric cancer patients	International J. Cancer	91	481-485	2001
Sugimura K., Ota M., Matsuzawa J., Mizuki N., Seki S., Honma T., Inoko H., Asakura H. et al	A close relationship of triplet polymorphism in MHC class I chain-related gene A (MICA) to the disease susceptibility and behavior in ulcerative colitis	Tissue Antigens	57	9-14	2001

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Ota M., Katsuyama Y., Kimura A., Tsuchiya K., Kondo M., Naruse T., Mizuki N., Sasazuki T., Inoko H.	A second susceptibility gene for developing rheumatoid arthritis in the human MHC is localized within a 70 kb interval telomeric of the TNF genes in the HLA class III region	Genomics	71	263-270	2001
Shiina T., Ando A., Mizuki N., Kimura M., Bahram S., Inoko H. et al	Genomic anatomy of a premier Major Histocompatibility Complex paralogous region on chromosome 1q21-22	Genome Resear	11	789-802	2001
Matsuzaka K., Makino S., Bahram S., Kulski JK., Inoko H et al	New microsatellitemarkers in the human MHC class III region	Tissue Antigens	57	397-404	2001
Gasper JA., Shiina T., Inoko H., Edwards SV.	Songbirds genomics: Analysis of 45 kb upstream of a polymorphic Mhc class II gene in red-winged blackbirds (<i>Agelaius phoeniceus</i>)	Genomics	75	26-34	2001
Ando A., Kawata H., Inoko H et al.	cDNA cloning and genetic polymorphism of the swine major histocompatibility complex (SLA) class II DMA gene	Anim. Genet	32	73-77	2001
Holland LZ., Rached LA., Tamme R., Holland ND., Inoko H., Shiina T., Burgtorf C., Lardelli M.	Characterization and developmental expression of the amphioxus homolog of Notch (AmphiNotch): evolutionary conservation of multiple expression domains in amphioxus and vertebrates	Dev. Biol.	232	493-507	2001
Obuchi N., Takahashi M., Nouchi T., Satoh M., Arimura T., Inoko H., et al	Identification of MICA alleles with a long Leu-repeat in the transmembrane region and no cytoplasmic tail due to a frameshift-deletion in exon 4	Tissue Antigens	57	520-535	2001
Arai T., Yoshida K., Kaburaki J., Inoko H., Ikeda Y., Kawakami Y., Kuwana M.	Autoreactive CD4(+) T-cell clones to beta(2)-glycoprotein I in patients with antiphospholipid syndrome: preferential recognition of the major phospholipid-binding site	Blood	98(6)	1889-1896	2001
Kulski JK., Martinez P., Longman-Jacobsen N., Inoko H.	The association between HLA-A alleles and an Alu dimorphism near HLA-G	J. Mol. Evol.	53	114-123	2001
Tsuda TT., Tsuda M., Naruse T, Kamehori I., Kuliski JK., Inoko H. et al	Phylogenetic analysis of penguin (Spheniscidae) species based on sequence variation in MHC class II gene	Immunogenetics	53	712-716	2001
Taniguchi Y., Sato M., Tanaka O., Sekiguchi M., Inoko H., Kimura M.	HOXD3 regulates expression of JAGGED1, a ligand for Notch receptors	Nuclei Acids Reserach Supplement	No. 1	43-44	2001
Taniuchi Y., Suzuki H., Ohtsuka M., Kikuchi N., Kimura M., Inoko H.	Isolation and characterization of three genes paralogous to mouse Ring3	Nuclei Acids Reserach Supplement	No. 1	247-248	2001
Seki SS., Sugimura K., Ota M., Matsuzawa J., Katsuyama Honma T., Inoko H. et al	A stratification analysis of MICA triplet repeat polymorphisms and HLA-antigens associated with ulcerative colitis	Tissue Antigens	58	71-76	2001
Sano K., Yabuki K., Imagawa Y., Shiina T., Mizuki N., Ohno S., Kulski JK., Inoko H.	The absence of disease-specific polymorphisms within the HLA-B*51 gene that is the susceptible locus for Behcet's disease	Tissue Antigens	58	77-82	2001
Romphruk, AV., Naruse TK., Inoko H. et al	HLA haplotypes in Northeastern Thais	Tissue Antigens	58	83-89.	2001
Kulski JK., Dunn DS., Gaudieri S., Shiina T., Inoko H.	Genomic and phylogenetic analysis of the human CD1 and HLA class I multicopy genes	J. Mol. Evol.	53	642-650	2001
Ishikawa Y., Okai M., Ogawa A., Akaza T., Morishima Y., Inoko H., Sasazuki T., Koderu Y., Juji T.	Polymorphisms in the coding region of mtDNA and effects on clinical outcome of unrelated bone marrow transplantation	Bone Marrow Transplant	28	603-607	2001