

- 45: 116-119, 2008.
8. 廣畑俊成: 新版 処方計画法 VIII, リウマチ結合織疾患 166. ベーチェット病. 総合臨床 57(増刊): 1327-1329, 2008.
  9. 廣畑俊成: ベーチェット病患者の妊娠. ドクターサロン, 52:330-333, 2008.
  10. 廣畑俊成: 全身性エリテマトーデス(SLE)-病態解明と治療の新たな展開- 中枢神経ループス, 最新医学 63: 939-946, 2008.
  11. Hirohata S. Histopathology of central nervous system lesions in Behçet's disease. *J Neurol Sci*, 267: 41-47, 2008.
  12. Kimura M, Tanaka S, Ishikawa A, Endo H, Hirohata S, Kondo H. Comparison of trimethoprim-sulfamethoxazole and aerosolized pentamidine for primary prophylaxis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in immunocompromised patients with connective tissue disease. *Rheumatol Int*, 28: 673-676, 2008.
  13. Arinuma Y, Yanagida T, Hirohata S. Association of cerebrospinal fluid anti-NR2 glutamate receptor antibodies with diffuse neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 58:1130-1135, 2008.
  14. Ohshima N, Hirohata S. Enhanced Production of IgE Anti-Japanese Cedar Pollen Specific Antibodies by Peripheral Blood B Cells from Patients with Japanese Cedar Pollinosis. *Allergol Int*. 57:147-155, 2008.
2. 学会発表
1. Kikuchi H, Takayama M, Arinuma Y, Aramaki K, Komagata Y, Takeuchi A, Hirohata S: Differential effects of infliximab on cerebrospinal fluid IL-6 and TNF-alpha in progressive neuro-Behçet's syndrome. EULAR 2007, Baecellona, THU0396, 2007.
  2. Tanaka S, Iizuka N, Kimura M, Hashimoto A, Endo H, Hirohata S: Oral beraprost sodium, a prostacyclin analogue improves long-term prognosis of pulmonary hypertension in patients with connective tissue diseases other than scleroderma. EULAR 2007, Baecellona, THU0323, 2007.
  3. Tanaka J, Endo H, Hashimoto A, Yoshida H, Iizuka N, Tanaka S, Hirohata S, Kondo H: Quantitative analysis of intestinal involvement by carbon-13 labeled fatty acid absorption breath test in patients with systemic sclerosis. EULAR 2007, Baecellona, THU0324, 2007.
  4. Kikuchi H, Hirohata S: Histopathological analysis of intestinal involvement in Behçet's syndrome. EULAR 2007, Baecellona, FRI0330, 2007.
  5. Endo H, Urabe K, Itoman M, Hirohata S, Kondo H, Ohnishi Y: Suppressive effects of LTB4 receptor subtype BLT2 antagonist of carbolic metabolism of osteoarthritic chondrocytes. EULAR2007, Baecellona, FRI0005, 2007.
  6. Hashimoto A, Endo H, Tanaka J, Matsui T, Tanaka S, Ishikawa A, Hirohata S: Anti-inflammatory mediator lipoxin A4(LXA4) and LXA4 receptor(ALX) in synovial joints of patients with rheumatoid arthritis. EULAR 2007, Baecellona, FRI0029, 2007.
  7. Hirohata S, Yoshio T. Association of diffuse psychiatric/neuropsychological syndromes with cerebrospinal fluid antibodies against the epitopes other than C-terminal 22 amino acids of ribosomal P0 protein in systemic lupus erythematosus. 71st Annual Scientific Meeting, American College of Rheumatology, Boston, *Arthritis Rheum* 54(Suppl.9): , 2007.
  8. Tanaka S, Nishi K, Iizuka N, Kondo H, Hirohata S. Cardiac involvement in systemic sclerosis: the strongest predictive factor of prognosis in patients with scleroderma. 71st Annual Scientific Meeting, American College of Rheumatology, Boston, *Arthritis Rheum* 54(Suppl.9): , 2007.
  9. 廣畑俊成: シンポジウム S05-4: 細胞接着分子への介入療法 第51回日本リウマチ学会総会・学術集会(横浜)p.168, 2007.
  10. 廣畑俊成: ランチョンセミナー2「ブシラミンの作用機序」第51回日本リウマチ学会総会・学術集会(横浜)、2007.
  11. 廣畑俊成: 教育講演5「CNS ループスの病態と診断・治療」第17回日本リウマチ学会近

識支部学術集会（大阪），p. 18, 2007

12. 廣畑俊成：ランチョンセミナーI「抗リウマチ剤の基礎と臨床-作用機序から使い方で」第17回日本小児リウマチ学会（横浜），p. 67, 2007
13. 廣畑俊成：ランチョン教育講演3「ベーチェット病-今日までに分かった免疫異常と病態およびこれからの展開」第35回日本臨床免疫学会総会（大阪），p. 293, 2007
14. Kikuchi H, Asako K, Takayama M, Mogi S, Arinuma Y, Aramaki K, Komagata Y, Hirohata S: Treatment of chronic progressive neuro-Behcet's syndrome by infliximab: a follow-up study. 13<sup>th</sup> International Conference on Behcet's disease. Poertschach, Clin Exp Rheumatol 26(Suppl. 50):S-42, 2008.
15. Hirohata S, Kikuchi H: Histopathology of the ruptured pulmonary aneurysm in a patient with Behcet's disease. 13<sup>th</sup> International Conference on Behcet's disease. Poertschach, Clin Exp Rheumatol 26(Suppl. 50):S-24, 2008.
16. Hirohata S, Yanagida T: Association of cerebrospinal fluid anti-NR2 with diffuse psychiatric/neuropsychological syndromes in systemic lupus erythematosus. EULAR 2008, Paris, OP-0023, 2008.

H. 知的財産権の出願、登録状況

1. 特許取得  
該当なし
2. 実用新案登録  
該当なし
3. その他  
該当なし

調査票

● 患者 北里大学病院(病室番号) 性別 男・女 生年月日(西暦) 年 月 日 年齢 歳

● Behcet病診断基準(口内病変を必ず満たす。カッコ内は0で満たして下さい)

主症群  1. 口内病変  2. 皮膚病変(ものうろ、結節性紅斑、皮下静脈炎)

3. 眼病変(虹彩毛様体炎、ぶどう膜炎、その他閉鎖性眼炎)

4. 外陰部潰瘍

副症群  1. 関節炎  2. 副鼻腔炎  3. 血管病変(動脈、静脈)

4. 腸管病変  5. 神経病変

● Behcet病発症の日(西暦) 年 月 日

HLA-B51 (+/-), 喫煙(あり/なし)(受動喫煙を含む) 計見成(+/-)

● 神経症状の出現  
(複数の神経症状のある場合は別の用紙に記載して下さい)

日時(西暦) 年 月 日

症状

MRI所見

髄液所見 総蛋白  /3、 蛋白  mg/dL、 糖  mg/dL

IL-6  pg/ml、 IgG index

末梢白血球数 、 血清CRP  mg/dL

● 治療診断( )

治療内容(経過)

● 最終診断 (発症日(西暦) 年 月 日)

(急性型神経ベーチェット、慢性進行型神経ベーチェット、神経ベーチェットではなし)

(いずれかを満たして下さい)

(入院ワザリがあれば個人情報を削除して、そのコピーを添付して下さい)

図1. 神経ベーチェット調査票

### 神経ベーチェット病調査票集計結果

	急性型	慢性進行型	非NB
年齢 Mean ± SD	39.2 ± 11.8	42.2 ± 11.8	43.5 ± 16.7
男:女	36:15	24:6	16:6
HLA-B51	51.7%	88.0%	54.5%
喫煙率	64.0%	96.6%	52.9%
CyA投与有	17例	(1例)	0例

図2. 神経ベーチェット病調査票集計結果

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

神経ベーチェット病の臨床像

研究代表者	石ヶ坪良明(横浜市立大学病態免疫制御内科)
研究分担者	岳野光洋(横浜市立大学病態免疫制御内科)
共同研究者	須田昭子(横浜市立大学病態免疫制御内科)
	出口治子(横浜市大附属市民総合医療センターリウマチ膠原病センター)
	馬場泰尚(横浜市大神経内科)
	黒岩義之(横浜市大神経内科)

研究要旨

本邦の神経ベーチェット病の臨床像を検討するため、1991年～2007年に横浜市立大学附属の二病院を受診したBD患者412例のうち、神経ベーチェット病と診断された症例について患者背景、臨床経過、検査所見、治療、転帰をretrospectiveに検討し、病型別に解析した。

神経ベーチェット病は54/412例(13%)、1例の静脈洞血栓症による非実質型を除き、53例が実質型で、うち38例(70%)は脳幹脳炎、髄膜炎などを主徴とした急性型、他の15例(28%)は錐体路症状、球麻痺症状、認知症などの症状が緩徐に進行する慢性進行型であった。

発症危険因子は男性(33例、61%、特に慢性進行型では78%)、眼病変に対するシクロスポリン、タクロリムス治療があげられ、HLA、発症年齢との関連は見られなかった。急性型はステロイド治療に反応し、改善したが、一部の症例では症状の再燃、慢性進行型への進行が見られた。慢性進行型の治療反応性は乏しく、障害が蓄積する例が多かった。

トルコ、ドイツの報告で10-20%とされる非実質型は日本ではまれであり、臨床現場ではシクロスポリン治療に伴う急性炎症病変が最も問題であった。

A. 研究目的

神経ベーチェット病の臨床像には、報告により地域差や人種差がみられる。我国では、近年、まとまった報告が出されていない。そこで、本研究では当施設で神経ベーチェット病と診断された患者の臨床像をretrospectiveに解析し、その実態を調査した。

B. 研究方法

1. 対象: 1991年～2007年間に横浜市立大学附属病院および附属市民総合医療センターに受診し、1987年厚生省ベーチェット病分類基

準を満たす患者412例のうち、さらに神経ベーチェット病と診断された症例に関して、診療録ベースでretrospectiveに、臨床症状、経過、髄液検査所見、CT所見、MRI所見、治療内容、治療反応性などを解析した。

2. 病型分類

臨床症状、経過、髄液検査所見、CT所見、MRI所見などから、神経症状を以下の病型に分類した。

1) 実質型

a. 急性型: 急性の脳幹脳炎、髄膜炎が主体。

b. 慢性進行型: 錐体路症状、球麻痺症状、認知



症などの症状が緩徐に進行する。

2) 非実質型: 脳実質には病変を認めず、静脈洞血栓症などにより二次的に脳神経障害が出現したもの。

### 3. 神経学的重症度の評価

観察終了時点での神経学的状態について Kurtzke's Expanded Disability Status Scale (EDSS) を用いて評価した。本法は多発性硬化症に用いられる標準的評価法で、神経障害を程度に応じて0から10までの11段階(10=死亡)で評価する。この評価法に基づき、EDSS=0; 無症候、1, 2; 軽度、3-5; 中等度、6-10; 重症に分類した。

### 4. 統計

SPSS version 11.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) より、chi-square test、Fisher's exact probability test を用いた。また、Student's t-test、Welch's t-test、も解析に使用した。

(倫理面の配慮)

倫理委員会の承認を受け、守秘義務を遵守に配慮し、実施した。

## C. 研究結果

### 1. 病型分類

神経B病は54/412例(13%)で、静脈洞血栓症による非実質型は1例のみ。急性型38例(70%)、慢性進行型15例(28%)であった(表1)。

### 2. 臨床背景

その臨床背景を検討した結果、神経型は男性(33例、61%、特に慢性進行型では78%)に有意に高頻度であったが、HLA、発症年齢に関しては統計学的に有意な所見はなかった。また、神経型B病患者は非神経型患者に比して、併存症状として眼病変を有する頻度が高く、陰部潰瘍の比率が低かった。他の症状には有意差は認められなかった(表1)。

神経症状の発症前治療で、神経症状の発現に関与していたのは、眼病変に対するシクロスポリン、タクロリムス治療であった。これらの薬剤服用者で22/93(24%)であったのに対し、非使用者では9/315(5%)であった。

### 3. 急性型と慢性進行型の臨床像の比較

急性型と慢性進行型との比較では、ベーチェット病の発症年齢、神経症状発現までの罹病期間などに差異はなかった(表2)。臨床症状としては、頭痛、発熱は急性型に多いのに対し、人格変化などの精神症状、不随意運動、失調、自律神経症状は慢性進行型でより高頻度で、錐体路症状や球麻痺症状は両方の病型でみられた。急性型の一部の症例を除きMRIで異常所見が検出され、いずれの病型でも病変は主に脳幹、大脳皮質に分布し、急性型ではT2強調の高信号病変が、慢性進行型は委縮病変が主体であった(図1)。髄液検査では細胞数は急性型 $272 \pm 508/\text{mm}^3$ 、慢性進行型 $29 \pm 26/\text{mm}^3$ で急性型で有意に高かった( $P=0.032$ )が、蛋白濃度は $62 \pm 32$ 、 $62 \pm 19 \text{ mg/dl}$ と有意差はなく、慢性進行型でも持続的な炎症が病態を形成していることを示している。

### 4. 転帰

観察終了時点での神経学的状態のEDSSに評価は、図3に示すように急性型は半数以上が何ら後遺症のない状態に軽快していたのに対し、慢性進行型は何らかの症状を呈しEDSSも有意に高かった。

### 5. 薬剤関連神経症状の転帰

先に述べたようにシクロスポリン、タクロリムス治療が神経症状の発現に関連していたが、全例が急性型として発症し、4例は薬剤中止のみで軽快したが、残りの15例には副腎皮質ステロイド薬治療が行われた。9例はその後再発なく、CsA再投与により再燃した1例を含め、6例は症状の再燃あるいは慢性進行型へ移行した。

#### D. 考察

本研究は病院のカルテベースの解析であるため、大学附属病院という特性上、重症になってから紹介された症例や、慢性進行型でリハビリ主体の施設に転院し、その後の経過が不明の症例など、研究手法によるバイアスは考慮に入れておく必要はあるが、発症、症状、転機まで解析できた点では貴重な成績と言える。また、対象としたパーचेット病患者に占める神経症状の出現頻度は13%で、1972年、1991年の本班で施行した全国的な疫学調査とほぼ同等の比率であり、日本の状況がある程度反映しているものと考えられる。

これまで神経パーचेット病の危険因子としては、男性、若年発症、HLA-B51、喫煙、シクロスポリン治療歴などがあげられていたが、本研究でも男性、シクロスポリン使用は有意な因子であった。しかし、解析症例数の関係もあり、HLAに関しては、有意差はなかったものの、特に慢性進行型では解析した7例中5例がHLA-B51であり、決して関連性を否定するものではなかった。喫煙歴に関しては、残念ながら通院中止の症例もあり十分な情報が得られなかった。また、神経型患者では眼病変の頻度が高く、陰部潰瘍の頻度が低かった。後者についての意味付けは不明であるが、眼病変に関しては多変量解析の結果、シクロスポリン、タクロリムス治療の使用が神経症状出現の直接的危険因子であり、眼病変と神経症状の関連にこれに随伴したものの可能性が高い。

病型に関しては、トルコ、ドイツの報告とは大きく異なり、10-20%とされる非実質型はわずか1例(2%)であった。当班の各内科医からも非実質型、脳静脈洞血栓症の経験は少ないという意見が聞かれた。外国との相違はおそらく遺伝的背景、人種差によるものと思われるが、特定の要因の同定はされていない。

結果には示さなかったが、本研究はカルテベ

ースの後方視的研究であり、治療に関しては診療科の異なる各主治医の判断に委ねられ、決まった指針はなく、その評価は難しい。いずれの病型に関しても治療の主体はステロイド薬であり、免疫抑制薬の使用は慢性進行型であっても比較的少なく、メトトレキサートの使用は2例にすぎなかった。その限られた条件の中での解析になるが、急性型はステロイド治療に反応し、改善したが、一部の症例では症状の再燃、慢性進行型への進行が見られた。慢性進行型の治療反応性は乏しく、障害が蓄積する例が多く、結果として図2のような神経障害を抱えていた。

シクロスポリンによる神経症状の発現は、近年どの施設でも多く経験されている。しかし、その機序は不明であるが、病状からは薬剤投与歴のない神経パーचेット病と区別できない。その後の経過は、薬剤中止およびステロイド投与で軽快する例がほとんどであるが、一部は慢性進行型へ移行する。これまで、シクロスポリン治療中に神経症状が発症すると中止せざるを得なくなり、眼病変の治療にも難渋することが少なくなかった。著者らは、このような症例にインフリキシマブを使用し、眼病変も神経病変も良好にコントロールできている例を経験している。インフリキシマブ治療は眼病変のみならず、パーचेット病患者全体の病状、経過を変えていく可能性があり、その観点でも、今後、十分に観察していく必要がある。

#### E. 結論

当施設で経験された神経パーचेット病患者の病型は実質型が主体で、男性優位であった。薬剤関連のものを含め急性型は一般に予後良好だが、慢性進行型は神経障害を蓄積していた。規模を拡大し、これらの成績を検証していく必要がある。

F. 健康危険情報  
なし

G. 研究発表

1. 論文発表

学術論文

英文原著

1 Kirino Y, Takeno M, Watanabe R, Murakami S, Kobayashi M, Ideguchi H, Ihata A, Ohno S, Ueda A, Mizuki N, Ishigatsubo Y. Association of reduced heme oxygenase-1 with excessive Toll-like receptor 4 expression in peripheral blood mononuclear cells in Behçet's disease. *Arthritis Res Ther.* 2008;10(1):R16. Epub 2008 Jan 31.

和文総説

1. 石ヶ坪良明:「下痢と腹痛および大量の下血を訴えて来院した 29 歳男性」、専門医を目指すケース・メソッド・アプローチ 膠原病・リウマチ橋本博史編、日本医事新報社 2008, 269-283

2. 岳野光洋, 石ヶ坪良明. 《膠原病の難治性病態の早期診断・早期治療のこつ》神経 Behçet. *内科* 101(4):728-731, 2008

2. 学会発表

国際学会

1. Ishigatsubo Y. Clinical spectrum of Behçet's disease in Japan and evaluation of novel biomarkers in determination of disease subsets and response to therapy. Combined Conference on CRMO/SAPHO and Behçet's diseases NIH/Bethesda, USA 2008 Sep.

2. Takeno M, Kirino Y, Watanabe R, Hama M, Samukawa S, Murakami S, Kobayashi M, Ueda

A, Ishigatsubo Y. Excessive TLR4 expression is associated with reduced HO-1 expression in peripheral mononuclear cells from patients with Behçet's disease. 13th International Conference on Behçet's disease. Klagenfurt, Austria, 2008, May

3. Suda A, Takeno M, Ideguchi H, Takase K, Hama M, Kirino Y, Ihata A, Ueda A, Ohno S, and Ishigatsubo Y. Neurological manifestations in Japanese patients with Behçet's disease: a retrospective analysis in Japan. 13th International Conference on Behçet's disease. Klagenfurt, Austria, 2008, May

4. Suda A, Ideguchi H, Takeno M, Uehara T, Samukawa S, Harada S, Ihata A, Ohno S, Ueda A, Ishigatsubo Y. Neurological manifestations of Behçet's disease in Japan. 72nd American College of Rheumatology, San Francisco, USA, 2008, October

国内学会

1. 石ヶ坪良明 ベーチェット up-to-date 平成 20 年度日本内科学会生涯教育講演会 A セッション 2008 年 2 月 大阪

2. 石ヶ坪良明 ベーチェット up-to-date 平成 20 年度日本内科学会生涯教育講演会 A セッション 2008 年 5 月 横浜

3. 石ヶ坪良明 ベーチェット up-to-date 平成 20 年度日本内科学会生涯教育講演会 A セッション 2008 年 9 月 愛媛

4. 岳野光洋, 浜真麻, 桐野洋平, 須田昭子, 井畑淳, 上田敦久, 水木信久, 石ヶ坪良明. ベーチェット病 (BD) に対するインフリキシマブ (IFX) 治療と眼外症状. 第 52 回日本リウマチ学会学術総会. 札幌, 2008 年 4 月



5. 岳野光洋. ベーチェット病診療ガイドライン作成に向けて 第17回IBD&ベーチェット病の検討会. 東京. 2008年6月
6. 岳野光洋. ベーチェット病. 自己免疫 vs 自己炎症. 関西腸疾患セミナー. 大阪. 2008年8月
7. 須田昭子, 出口治子, 岳野光洋, 上原武晃, 浜真麻, 桐野洋平, 井畑淳, 大野滋, 上田敦久, 馬場泰久, 黒岩義之, 石ヶ坪良明. 当院における神経ベーチェット病 (NBD) の検討. 第23回日本臨床リウマチ学会 2008年11月
- H. 知的財産権の出願、登録状況特になし

表1. 神経ベーチェット病患者と非神経ベーチェット病患者の背景

	神経型 (n=54)	非神経型 (n=358)	全例	P
発症年齢 (才)	35.8 ± 10.3	37.0 ± 12.1	36.9 ± 11.9	NS
男性比率	33 (61%)	151 (42%)	184 (45%)	0.009
HLA-B51 陽性	16/29 (55%)	107/217 (49%)	123/246 (50%)	NS
口腔内アフタ	54 (100%)	356 (99%)	410 (100%)	NS
陰部潰瘍	33 (61%)	266 (74%)	299 (73%)	0.043
眼病変	42 (78%)	224 (63%)	266 (65%)	0.029
皮膚症状	45 (83%)	318 (89%)	363 (88%)	NS
関節炎	20 (37%)	178 (50%)	198 (48%)	NS
副睾丸炎	4/33 (12%)	7/151 (5%)	11/184 (6%)	NS
腸管病変	2 (4%)	41 (12%)	43 (10%)	NS
血管病変	2 (4%)	30 (8%)	32 (8%)	NS

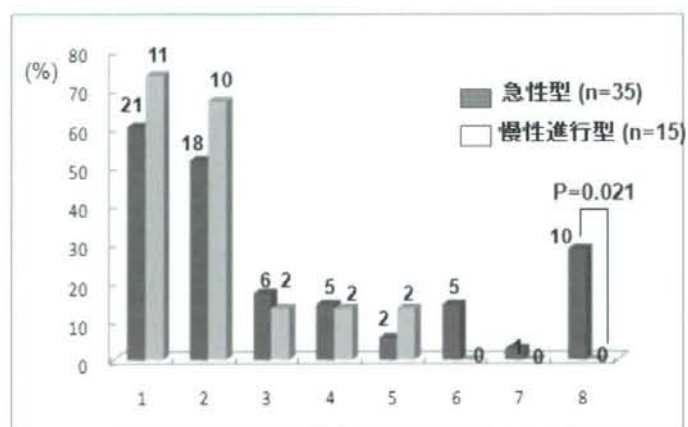
表2. 急性型と慢性進行型の比較

	神経型全例 (n=54)	急性型 (n=38)	慢性進行型 (n=15)	非神経型 or n(%)
男性比率	33 (61%)†	21 (55%)	11 (73%)†	151 (42%)
ベーチェット病発症 (才)	35.8 ± 10.3	34.8 ± 10.7	38.2 ± 10.9	37.0 ± 12.1
神経症状発症 (才)	39.8 ± 11.2	38.1 ± 9.9	44.4 ± 13.6	-
神経症状発症までの期間 (年)	4.1 ± 7.3	3.3 ± 5.5	6.2 ± 10.7	-
HLA-B51 陽性率	17/29 (57%)	12/21 (57%)	5/7 (71%)	107/217 (49%)

†: p<0.05. 非神経型ベーチェット病患者と比較して

表 3. 急性型と慢性進行型の神経症状

症状・所見	急性型(n=38)	慢性進行型(n=15)	P
頭痛	25 (66%)	3 (20%)	0.003
発熱	16 (42%)	2 (13%)	0.046
人格変化	3 (8%)	14 (93%)	0
膀胱直腸障害	4 (11%)	8 (53%)	0.001
不随意運動	3 (8%)	6 (40%)	0.005
失調	4 (11%)	6 (40%)	0.013
錐体路徴候	21 (55%)	10 (67%)	NS
構音障害	13 (34%)	7 (47%)	NS
脳神経障害	10 (26%)	6 (40%)	NS
感覚異常	10 (26%)	4 (27%)	NS
髄膜刺激症状	8 (21%)	1 (7%)	NS
小脳症状	7 (18%)	4 (27%)	NS
嚥下障害	3 (8%)	4 (27%)	NS
痙攣	3 (8%)	1 (7%)	NS



1:脳幹, 2:白質, 3:基底核, 4:小脳, 5:脊椎, 6:被殻7:脳神経, 8:異常なし

図1. 神経病変の分布



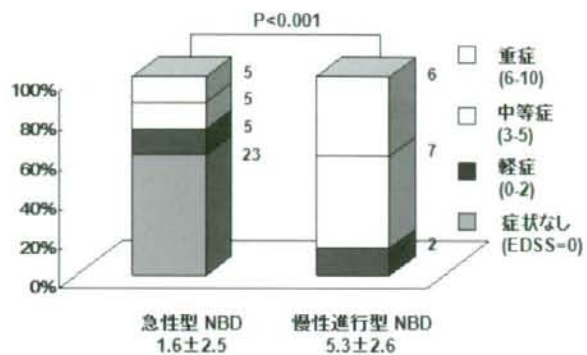


図2. 最終観察時点での重症度

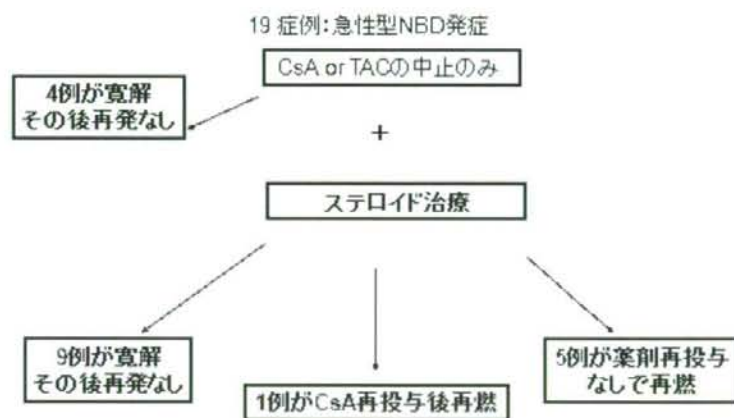


図3. 免疫抑制薬関連神経症状

血管ペーチェット病に関する臨床調査およびマウスモデルによる研究

研究分担者 帝京大学医学部外科学教室 新見正則

研究要旨

**血管ペーチェット病に関する臨床調査**

血管ペーチェット病に関する臨床調査は、まず文献の検索と手術に関わる血管外科医の聞き取りを行った。ペーチェット病の診断基準を満たせば静脈病変も動脈病変も血管ペーチェット病に分類されるが、血管ペーチェット病の動脈病変に対する手術は吻合部動脈瘤を高率に発生し予後不良であることが再認識された。血管ペーチェット病の本邦における全体像は実は不明瞭である。それは臨床調査個人票では血管ペーチェットとしてチェックされるのみで、それが静脈病変を意味しているのか、動脈病変を意味しているのが不明であった。そこで、出来るだけ正しく臨床医が記入でき血管ペーチェット病の全体像が把握可能な臨床調査個人票を作成中である。手術症例の予後と手術適応時期、手術の工夫などを検討するために血管外科医（日本血管外科学会評議員）に対するアンケートを作成中である。

**ペーチェット病に関するマウスモデルによる研究**

血管ペーチェット病は未だにその原因が不明である。また確定診断となる検査も存在しない。しかし、免疫系の障害があることは推測されている。そこで病気の発生病序というブラックボックスには触れずに、特異的な免疫反応を抑制する方法を開発して、それをペーチェット病の治療に応用していく。わたしの研究室では以前よりマウスの心臓移植モデルを用いて特異的な免疫反応の抑制を誘導し、その機序には免疫制御細胞の関与を証明してきた。すぐにも臨床応用を行うべく、すでに臨床で使用されている薬剤で抗原特異的な免疫制御細胞を誘導するものをマウスの心臓移植モデルを用いてスクリーニングしてきた。それをマウスのブドウ膜炎モデルで追試を行いブドウ膜炎の発症抑制に有効かを調べる。心臓移植モデルでスクリーニングされた免疫制御細胞を介した特異的な免疫寛容を誘導する薬剤の代表的なものは、ウルソデオキシコール酸、H<sub>2</sub>ブロッカー、エダラボン、塩酸サルボグレラート、ラパマイシン、ミコフェノール酸モフェチル、低濃度FK506、柴苓湯、当帰芍薬散などである。これらの薬剤のマウスのブドウ膜炎モデルに対する有効性を検討中である。

**血管ペーチェット病に関する臨床調査**

A. 研究目的

本邦における血管ペーチェット病の現状の把握と、より適切な治療方法を選ぶための血管

ペーチェット病の診療ガイドラインの作成を行う。その過程において、本邦の血管ペーチェット病の現状把握を正確に行う。

B. 研究方法

文献の解析と血管外科医との面談、討論、学

会発表を通じて、治療経験の集積とコンセンサスの確立を図る。後ろ向きの臨床検討であり、患者名はすべて伏せてあるので倫理的問題は生じない。

### C. 研究結果

血管外科医は内科でベーチェット病と診断された患者を治療することが多く、その場合はその診断に疑念を抱かない。そこで学会発表や論文発表において本当にベーチェット病であったのか、また完全型か不全型かなども含めて多くの症例で詳細が不明である。一方で臨床調査個人票の記載欄も血管ベーチェットにチェックマークを記すのみであり、静脈と動脈にどのような病変があるのかはまったくわからない。本当に診断基準を満たすベーチェット病であったのかも疑わしいものもある。

しかし、その反面、若年（50歳以下）で通常の形とは違う動脈瘤をみれば、そして陰部潰瘍と口腔内潰瘍があれば、経験ある血管外科医は「ベーチェット病疑い」として治療に当たる。だが陰部潰瘍と口腔内潰瘍は主症状であり2主症状となるが、血管病変の1副症状が加えられても不全型のベーチェット病との診断基準も満たされない。血管ベーチェット病では眼病変の合併は10から20%である。血管ベーチェット病のあるものは、確定診断（診断基準を満たす）前に血管病変で発症し、後日他の主・副症上が現れてベーチェット病と診断されることを経験している。

### D. 考察

血管ベーチェットでは特に、動脈病変に対する手術後の合併症で致命的となることがある。よって、出来る限り手術を先延ばしすることが現状では肝要である。血行再建手術自体は定型的手術であるので、ほぼ安全に施行できるが、ベーチェット病の血行再建手術は

全く別で吻合部動脈瘤の危険性を終生孕むので出来る限り行いたくない。ベーチェット病の診断を下す内科医・眼科医などは、診断基準を満たさないときにも、ベーチェット病ではないと言い切るのではなく、口腔内病変と陰部潰瘍を有し若年の奇妙な動脈疾患を見た場合は、将来的にベーチェット病の診断基準を満たすこともあり得るコメントすることが必要と思われた。

### E. 結論

本邦の血管ベーチェット病の現状把握が不十分であることがわかった。それは症例報告をする血管外科医がベーチェット病の主および副症状の有無を正確にかつ詳細に記載していないことによる。また、臨床調査個人票の記載欄が血管ベーチェットのチェック欄のみであることも一方で問題であった。

### F. 健康危険情報

特記事項なし。

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

なし

#### 2. 学会発表

1. 血管ベーチェット病のガイドライン作成に向けて、第36回日本血管外科学会総会、2008年4月17日
2. Guideline for vascular Behcet disease, The 5<sup>th</sup> meeting of the Japanese-German Society for Vascular Surgery, Toba, Mie, Japan, August 27-29, 2008
3. 血管ベーチェット病のガイドライン作成に向けて、第49回日本脈管学会総会、2

008年10月26日

4. 血管ペーチェット病のガイドライン作成に向けて、第16回日本血管外科学会関東甲信越地方会、2008年11月8日
  5. 血管ペーチェット病のガイドライン作成に向けて・・・なぜ血管ペーチェットでは眼病変が少ないのか？・・・第18回ブドウ膜炎カンファレンス、2008年9月5日
- H. 知的財産権の出願、登録状況
1. 特許取得  
なし
  2. 実用新案登録  
なし
  3. その他  
なし

#### ペーチェット病に関するマウスモデルによる研究

##### A. 研究目的

原因不明の難病疾患であるペーチェット病に有効な薬剤を調べる。

##### B. 研究方法

ペーチェット病は難病疾患であり、今でもその発生機序は不明である。しかしなんらかの免疫学的機序が関与していると考えられている。そこで、今回の研究では発生機序の解明は行わず、それをブラックボックスと認識して、不明な免疫学的抗原(病原物質または自己免疫抗原などであろう)に対する特異的免疫寛容を誘導したい。まず、以前よりわれわれがおこなっているマウスの心臓移植モデルを用いた特異的免疫寛容の誘導実験で、かつ特異的免疫制御細胞

を誘導できる薬剤が、ペーチェット病の動物実験モデルのひとつであるマウスブドウ膜炎モデルの発症を予防できるか検討する。

##### C. 研究結果

マウスのブドウ膜炎モデルは東京大学医学部眼科学教室蕪城先生に依頼し作成済みである。一方で特異的免疫制御細胞を誘導する薬剤の検索は以前から行われており現在も解析中である。マウスの心臓移植実験で特異的免疫制御細胞を誘導できる薬剤で、現在臨床にて使用可能なものは、ウルソデオキシコール酸、H2ブロッカー、エダラボン、塩酸サルボグレラート、ラバマイシン、ミコフェノール酸モフェチル、低濃度FK506、柴苓湯、当帰芍薬散などである。これらの薬剤がマウスのブドウ膜炎発症防止に有効かを実験中である。

##### D. 考察

いまだに原因が不明のペーチェット病において、新しい方法で原因と発生機序を追及する戦略も大切であろう。しかし、一方で発生機序はブラックボックスとしてとらえ、ある特異的な抗原に対する特異的免疫寛容を誘導できれば、それが臨床的にペーチェット病の治療に有益である。そこで今までのマウス心臓移植モデルでの結果を有効に活用し、この新たな視点から、ペーチェット病の治療に取り組んでいきたい。

##### G. 結論

実験の準備はすべて完了した。ブドウ膜炎モデルも確立されている。あとは、今までに有効であった薬剤を投与してその有効性を調べる。

##### H. 健康危険情報

特記事項なし。



G. 研究発表

1. 論文発表

1. Prolongation of survival of fully allogeneic cardiac grafts and generation of regulatory cells by histamine receptor 2 antagonist. **Transplantation** 2007;84(10):1288-1297
2. Induction of indefinite survival of fully mismatched cardiac allografts and generation of regulatory cells by sarpogrelate hydrochloride. **Transplantation** 2006;82(8):10,82(8):1051-59 Effects of immunosuppressants on induction of regulatory cells after intratracheal delivery of alloantigen. **Transplantation** 2005;79(8):904-13.
4. Interleukin-10 but not transforming growth factor-beta is essential for generation and suppressor function of regulatory cells induced by intratracheal delivery of alloantigen. **Transplantation** 2005;79(5):568-76.
5. Selective cyclooxygenase 2 inhibitor induces indefinite survival of fully allogeneic cardiac grafts and generates CD4+ regulatory cells. **J Thorac Cardiovasc Surg** 2005;130(4):1167-74.
6. Programmed death-1-programmed death-L1 interaction is essential for induction of regulatory cells by intratracheal delivery of alloantigen. **Transplantation** 2004;77(1):6-12.

2. 学会発表

1. Administration of donor alloantigen via the respiratory tract generates CD11C+ regulatory cells and induces hyporesponsiveness to fully allogeneic cardiac grafts. XXII International Congress of the Transplantation Society, Sydney, Australia, August 10-14, 2008/08/13
2. Induction of prolonged survival of fully allogeneic cardiac grafts and generation of regulatory cells by purified eicosapentaenoic acid, XXII International Congress of the Transplantation Society. Sydney, Australia, August 10-14, 2008/08/13
3. Saireito, a Japanese herbal medicine, induces indefinite survival of fully mismatched cardiac allografts and generates regulatory cells in mice, XXII International Congress of the Transplantation Society, Sydney, Australia, August 10-14, 2008/08/13

H. 知的財産権の出願、登録状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

「ベーチェット病眼病変の診療ガイドライン」作成に関する研究

研究分担者	大野重昭	北海道大学大学院医学研究科炎症眼科学講座
	南場研一	北海道大学大学院医学研究科眼科学分野
	北市伸義	北海道大学大学院医学研究科眼科学分野
	水木信久	横浜市立大学医学部眼科学教室
	渋谷悦子	横浜市立大学医学部眼科学教室
	蕪城俊克	東京大学大学院医学系研究科眼科学
	高本光子	東京大学大学院医学系研究科眼科学
	後藤 浩	東京医科大学眼科学教室
	横井克俊	東京医科大学眼科学教室
	坂本俊哉	東京医科大学眼科学教室

研究要旨

本研究では、ベーチェット病の眼病変についてその臨床像を見直すとともに、診断、検査法、治療法について、最新の情報をもとに新たな「眼病変の診療ガイドライン」を作成することを目的として、4大学の眼科専門医が共同研究を開始した。このガイドラインの骨子は（1）ベーチェット病の疫学的特徴、分子遺伝学的背景をまとめる、（2）眼病変の臨床像を再確認する、（3）眼病変の検査法をまとめる、（4）診断法、鑑別診断法を見直す、そして（5）標準的な治療法、および新しい治療法を解説する、という5項目とした。

今後、さらに本ガイドライン作成会議を繰り返しながら、2011年3月末までにこの「ベーチェット病眼病変の診療ガイドライン」を完成させる予定である。

A. 研究目的

ベーチェット病は難治の全身性疾患であり、身体各所に再発性炎症病変を繰り返す原因不明の疾患である。中でも眼病変は予後不良例が多く、早期の確定診断、視覚保持のための適切な治療が望まれる。しかし、本病に特異的なパラメータは見出されず、確定診断や早期免疫治療の開始に遅れを生じることも稀ではない。

今回、本病研究班に所属している4大学の班員、研究協力者の眼科専門医が集まり、ベ

ーチェット病の眼病変についてその臨床像を見直すとともに、診断、検査法、治療法について、最新の情報をもとに新たな「眼病変の診療ガイドライン」を作成することを目的として、本共同研究を開始した。今回はその途中経過について報告したい。

B. 研究方法

最初に4大学の附属病院眼科で、ベーチェット病の患者背景、病型、遺伝因子、眼病変の臨床像、治療法、視力予後などが実際の

よくなっているのかを、同一の調査アンケートを用いて調べることにした。なお、倫理面への配慮であるが、これらの臨床データは直接個人情報には連結しておらず、retrospectiveに病歴を調査するものである。しかし、今後の検討が必要であると判断された場合は、各大学の倫理委員会の許可を得ることも考慮中である。

これとは別に過去の文献検索、世界のガイドライン検索も行い、参考にするものとした。

また、これまですでに蓄積されてきた分子遺伝学データや眼底写真、検査成績、画像などは各施設からお互いに提出し合い、最良の臨床データをガイドラインに掲載することとした。

#### C. 研究結果

まず国内外のベーチェット病眼病変の診療ガイドラインを検索した。しかし、この種のガイドラインはほとんど見出すことができなかった。一方、ガイドライン作成指針に準拠するため、全員でこれに対する理解を深めた。

そしてガイドライン作成の分担を(1)疫学、分子遺伝学：横浜市立大学、(2)臨床像：東京医科大学、(3)検査法：横浜市立大学、(4)診断、鑑別診断：東京大学、そして(5)治療法：北海道大学に決定した。また、必要に応じて班員、研究協力者以外にも依頼し、ガイドライン作成に協力してもらう可能性も検討した。

#### D. 考察

ベーチェット病はシルクロード病とも呼ばれ、その世界疫学分布は特定の地域に偏在している。このため、欧米では稀な疾患としてあまり注目されておらず、ぶどう膜炎、内眼炎専門外来でもほとんど患者はみ

られない。したがって、ベーチェット病眼病変の診療ガイドライン作成は、われわれ日本人眼科医に委ねられた重要な課題である。

特に最近では infliximab 治療という新しい生物学的製剤治療の導入により、臨床像、視力予後などが以前に比べて大きく変化しつつある。

これらの変貌をも視野に入れ、ベーチェット病による眼病変についてその臨床像を見直すとともに、診断、検査法、治療法について、最新の情報をもとに新たな「眼病変の診療ガイドライン」を作成する意義は大きいと考えられる。

#### E. 結論

「ベーチェット病眼病変の診療ガイドライン」を作成する意義を改めて認識し、2年以内の完成を目指して本研究を開始した。今後さらに共同研究体制を充実させ、新たな眼病変診療ガイドラインの完成に向けて努力してゆきたい。

#### F. 健康危険情報

特記事項なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Miyazaki A, Kitaichi N, Ohgami K, Iwata D, Jin XH, Iwabuchi K, Morohashi T, Ohno S, Onoe K. Anti-inflammatory effect of angiotensin type 1 receptor antagonist on endotoxin-induced uveitis in rats. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 246:747-57, 2008
2. Horie Y, Namba K, Kitaichi N,



- Ohno S. Sister cases of Behcet's disease and Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Br J Ophthalmol.* 92: 433-4, 2008
3. Kitaichi N, Shimizu T, Yoshida K, Honda A, Yoshihisa Y, Kase S, Ohgami K, Norisugi O, Makino T, Nishihira J, Yamagishi SI, Ohno S: Macrophage migration inhibitory factor ameliorates UV-induced photokeratitis in mice. *Exp Eye Res.* 86: 929-935, 2008
  4. Yoshida K, Tomioka Y, Kase S, Morimatsu M, Shinya K, Ohno S, Transgenic mice generating group, Ono E: Microphthalmia and lack of vitreous body in transgenic mice expressing the first immunoglobulin-like domain of nectin-1. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 246: 543-549, 2008
  5. Kitaichi N, Ohno S: Behcet disease in children. *Int Ophthalmol Clin* 48: 87-91, 2008
  6. Meguro A, Ota M, Katsuyama Y, Oka A, Ohno S, Inoko H, Mizuki N: Association of the toll-like receptor 4 gene polymorphisms with Behcet's disease. *Ann Rheum Dis* 67: 725-727, 2008
  7. Zhenyu Dong, Namba K, Kitaichi N, Goda C, Kitamura M, Ohno S: Efficacy and complications of intravitreal injection of triamcinolone acetonide for refractory cystoid macular edema associated with intraocular inflammation. *Jpn J Ophthalmol* 52: 374-379, 2008
  8. Izumi-Nagai K, Nagai N, Ohgami K, Satofuka S, Ozawa Y, Tsubota K, Ohno S, Oike Y, Ishida S. Inhibition of choroidal neovascularization with an anti-inflammatory carotenoid astaxanthin. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 49:1679-85, 2008
  9. 大野重昭, 吉田和彦: 臨床医学の展望 眼科学. *日本医事新報* 4377: 69-74, 2008
  10. 大神一浩, 吉田和彦, 大野重昭: 眼科におけるアスタキサンチンの有用性. *あたらしい眼科* 9: 1257-1260, 2008
  11. 大野重昭, : 海の幸エビ・カニ・サケは目に良いか? 赤い色の正体は?. *眼科ケア* 10: 1004-1008, 2008
- (発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)
2. 学会発表
    1. Chairman: Ohno S: Decrease of Behcet's disease in Japan. 7th International Symposium on Uveitis. Konzil Konstanz, Konstanz, Germany. 2008.9/10
    2. Horie Y, Namba K, Kitamura M, Goda C, Kitaichi N, Kitamei H, Takemoto Y, Ohno S: Intravitreal triamcinolone acetonide for suppression of recurrent ocular inflammatory attacks in Behcet's disease. 13th conference of the ISBD 第13回国際ベーチェット病学会. クラーゲンフルト, オーストリア. 2008.5/24-5/27
    3. Isogai E, Isogai H, Okumura K, Kobayashi-Sakamoto M, Kaneko F, Ohgami K, Ohno S, Savage P B: Functional properties of cationic antimicrobial compounds on the neutrophils and endothelial cells. 13th



- conference of the ISBD 第13回国際ベ  
ーチェット病学会.クラーゲンフルト, オ  
ーストリア.2008.5/24-5/27
4. Isogai H, Isogai E, Kobayashi S, Sakamoto M, Kaneko F, Ohgami K, Ohno S, Savage P B: Protective effects of antimicrobial steroid(CSA-13) against bacterial infection with ocular manifestations..13th conference of the ISBD 第13回国際ベ  
ーチェット病学会.クラーゲンフルト, オーストリア.2008.5/24-5/27
  5. Kitaichi N, Kitamura K, Iwabuchi K, Kon S, Uede T, Onoe K, Ohno S: Clinical and basic study for the role of Osteopontin in intraocular inflammation..13th conference of the ISBD 第13回国際ベ  
ーチェット病学会.クラーゲンフルト, オーストリア.2008.5/24-5/27
  6. Kitaichi N, Miyazaki A, Iwata D, Stanford M, Shams H, Ohno S: An international survey on Behcet's disease with ocular lesions in children.7th International Symposium on Uveitis.Konzil Konstanz, Konstanz, Germany.2008.9/10
  7. Ohno S, Kitaichi N, Kitamei H, Namba K, Miyazaki A, Iwata D: Ocular lesions of Behcet's disease in Japan..13th conference of the ISBD 第13回国際ベ  
ーチェット病学会.クラーゲンフルト, オーストリア.2008.5/24-5/27
  8. Ohno S, Kitaichi N, Miyazaki A, Iwata D, Standford M, Shams H: An international collaborative study on juvenile Behcet's disease with ocular lesions..13th conference of the ISBD 第13回国際ベ  
ーチェット病学会.クラーゲンフルト, オーストリア.2008.5/24-5/27
  9. Ohno S, Ohgami K, Yoshida K: Effects of astaxanthin on eye fatigue.The 15th International Symposium on Carotenoids.Hotel Moon Beach, Okinawa.2008.6/23
  10. Ohno S: Decrease of Behcet's disease in Japan..7th International Symposium on Uveitis.Konzil Konstanz, Konstanz, Germany.2008.9/10
  11. Ohno S: Genes and anterior Uveitis: are there more associations than HLA-B27?.7th International Symposium on Uveitis.Konzil Konstanz, Konstanz, Germany.2008.9/10
  12. Suda A, Takeno M, Ideguchi H, Takase K, Hama M, Kirino Y, Ihata A, Ueda A, Ohno S, Ishigatsubo Y: Neurological manifestations in Japanese patients with Behcet's disease: A retrospective analysis in Japan..13th conference of the ISBD 第13回国際ベ  
ーチェット病学会.クラーゲンフルト, オーストリア.2008.5/24-5/27
  13. オーガナイザー 大野重昭:ベ  
ーチェット病難治性網膜ぶどう膜炎治療の今後の展望.レミケード ベ  
ーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎効能追加1周年記念講演会.東京.2008.6/21
  14. オーガナイザー 大野重昭, Herbot C P: シンポジウム 難治性ぶ  
どう膜炎の臨床における現状と課題.第42回日本眼炎症学会.福岡国際会議場.2008.7/5
  15. 加瀬論, 吉田和彦, 大野重昭, Narsing A Rao: 網膜芽細胞腫関連白内障.第62回日本臨床眼科学会.東京国際フォーラ

- ム.2008.10/26
16. 吉田和彦, 大神一浩, 大野重昭:加齢性眼疾患予防におけるアスタキサンチンの可能性.第 62 回日本臨床眼科学会.東京国際フォーラム.2008.10/24
  17. 吉田和彦, 大神一浩, 北市伸義, 藤谷顕雄, 石垣さやか, 大野重昭, 梶田雅義, 塚原寛樹, 大木史郎:アスタキサンチン含有ソフトカプセルの摂取が眼底血流に及ぼす影響.第 62 回日本臨床眼科学会.東京国際フォーラム.2008.10/24
  18. 金子久俊, 飯田知弘, 大口剛司, 青木功喜, 大野重昭, 鍋谷達夫:アデノウイルス結膜炎流行時に入院患者から採取した結膜擦過過検体のウイルス学的解析.第 112 回日本眼科学会総会.横浜.2008.4/18
  19. 金子久俊, 飯田知弘, 大口泰治, 有賀俊英, 大口剛司, 田川義継, 大野重昭, 青木功喜, 鍋谷達夫:重症結膜炎を引き起こすアデノウイルス 8、19、37 型全塩基配列の遺伝子解析.第 45 回眼感染症学会.福岡国際会議場.2008.7/5
  20. 座長 大野重昭:Impact of infliximab treatment for Uveoretinitis in Behcet's disease.レミケード ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎効能追加 1 周年記念講演会.東京.2008.6/21
  21. 座長 大野重昭:ベーチェット病ぶどう膜炎治療の変遷と新しい治療戦略ーインフリキシマブの使用経験から得たエキスパートの知見ー.第 112 回日本眼科学会総会ランチョンセミナー.横浜.2008.4/18
  22. 座長 大野重昭:加齢性眼疾患予防におけるアスタキサンチンの可能性.第 62 回日本臨床眼科学会共催モーニングセミナー.東京国際フォーラム.2008.10/25
  23. 西堀宗樹, 南場研一, 北市伸義, 石嶋漢, 大野重昭:強膜炎に対するシクロスポリン点眼薬の評価.第 62 回日本臨床眼科学会.東京国際フォーラム.2008.10/26
  24. 西堀宗樹, 有賀俊英, 堤雅幸, 南場研一, 北市伸義, 大野重昭:特発性多発性腸潰瘍に伴う両眼性壊死性結膜強膜炎の一例.第 42 回日本眼炎症学会.福岡国際会議場.2008.7/5
  25. 青木功喜, 石古博昭, 今野玄理, 島田康司, 林明男, 金子久俊, 大口剛司, 田川義継, 大野重昭:新しいヘキソンキメラ遺伝子を持つ中間型アデノウイルスによる流行性角結膜炎.第 112 回日本眼科学会総会.横浜.2008.4/18
  26. 青木功喜, 田川義継, 大野重昭, リエツマントーマス, 内藤毅, 塩田洋:日本とネパールにおける Chlamydia trachomatis の serovar の比較.第 62 回日本臨床眼科学会.東京国際フォーラム.2008.10/24
  27. 石嶋漢, 南場研一, 北市伸義, 大野重昭:ベバシズマブ硝子体内注射が有効であった梅毒性内膜炎に伴う網膜新生血管の 1 例.第 155 回北海道眼科集談会.北大学術交流会館, 札幌.2008.9/6
  28. 大口剛司, 金学海, 石井睦, 大神一浩, 青木功喜, 武笠幸一, 大野重昭:カーボンナノチューブ-電界効果トランジスタを用いたアデノウイルス抗原の検出.第 112 回日本眼科学会総会.横浜.2008.4/17-4/18
  29. 大野重昭:ベーチェット病ぶどう膜炎に対する治療法の変遷.第 112 回日本眼科学会総会ランチョンセミナー.パシフィコ横浜会議センター, 横浜.2008.4/18
  30. 大野重昭:ベーチェット病難治性網膜ぶどう膜炎におけるレミケード使用成績調査-中間報告-.レミケード ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎効能追加 1 周年記念講演会.東京.2008.6/21
  31. 大野重昭:炎症性眼疾患の最近の進歩.第

- 50 回あやめ池眼科懇談会.永田眼科講堂(奈良市).2008.11/13
32. 大野重昭:教育講演 モンゴロイド病とシルクロード病.第 48 回日本リンパ網内系学会総会.学術交流会館,札幌.2008.6/13
33. 大野重昭:講演 2 子どもの目の感染症.第 18 回日本外来小児科学会.名古屋国際会議場,名古屋市.2008.8/31
34. 大野重昭:特別講演 ベーチェット病診療の最近の進歩.第 2 回九州ベーチェット病フォーラム,ホテル日航福岡,福岡市.2008.7/12
35. 大野重昭:特別講演 炎症性外眼部疾患の診断と治療.群馬県眼科医会学術講演会,マージャーホテル前橋市.2008.7/18
36. 大野重昭:特別講演 炎症性眼疾患の基礎と臨床.熊本眼疾患研究会.熊本大学講堂,熊本.2008.6/6
37. 大野重昭:特別講演 眼の炎症性疾患.第 41 回道南眼科集談会.函館.2008.5/31
38. 大野重昭:特別講演 眼感染症の最近の話題.青森市小児科医会講演会.青森国際ホテル,青森市.2008.10/8
39. 大野重昭:本邦におけるベーチェット病治療の現状と課題.Infliximab Expert Meeting for Behcet's disease.ヨコハマグランドインターコンチネンタルホテル「シルク」,横浜.2008.4/17
40. 大野重昭,宮永嘉隆,西田輝夫,澤充,北野周作:トスフロキサシン点眼液の有効性・安全性の確認(第 1 回市販後調査結果報告).第 62 回日本臨床眼科学会.東京国際フォーラム.2008.10/23
41. 大野重昭,大神一浩,吉田和彦:緑内障に対する機能性食品の可能性(シンポジウム 3 緑内障治療の未来).第 19 回日本緑内障学会.グランキューブ大阪,大阪市.2008.9/12-14
42. 大野重昭,大神一浩,佐々木洋:加齢眼疾患の食生活による予防.第 47 回日本白内障学会総会.東京国際フォーラム.2008.6/22
43. 竹本裕子,南場研一,合田千穂,北市伸義,大野重昭:脈絡膜新生血管を伴う TINU に対しベバシズマブ硝子体注射を施行した一例.第 42 回日本眼炎症学会.福岡国際会議場.2008.7/5
44. 田川義継,石古博昭,島田康司,大口剛司,青木功喜,大野重昭,山崎修道:韓国のベーチェット病患者における HLA-B51 遺伝子の検討.第 112 回日本眼科学会総会.横浜.2008.4/17-4/18
45. 田川義継,石古博昭,島田康司,大口剛司,青木功喜,大野重昭,山崎修道:新しい血清型のアデノウイルスによる流行性角結膜炎.第 112 回日本眼科学会総会.横浜.2008.4/18
46. 北市伸義,海老原晶子,岩田大樹,大野重昭:国際共同研究から明らかになった小児ベーチェット病の特徴.第 62 回日本臨床眼科学会.東京国際フォーラム.2008.10/23
47. 北明大洲,南場研一,岡田明子,北市伸義,大野重昭:網膜滲出病変を伴う水痘内眼炎の一症例.第 42 回日本眼炎症学会.福岡国際会議場.2008.7/5
48. 堀江幸弘,南場研一,北市伸義,有賀俊英,海老原晶子,岩田大樹,大野重昭:HLA-B27 関連ぶどう膜炎の臨床像.第 62 回日本臨床眼科学会.東京国際フォーラム.2008.10/23
49. 齋藤航,加瀬諭,大神一浩,森祥平,大野重昭:結節性硬化症に合併する黄斑浮腫に対する bevacizumab 硝子体注射.第 62 回日本臨床眼科学会.東京国際フォーラム.2008.10/24
50. 齋藤航,南場研一,大野重昭:急性後部多

発性斑状色素上皮症の臨床像.第 42 回日  
本眼炎症学会.福岡国際会議場.2008.7/5

H. 知的財産権の出願、登録状況  
なし