

- ① 脱髄性視神経炎（多発性硬化症に伴う視神経炎）
- ② 特発性視神経炎
- ③ 慢性再発性炎症性視神経症chronic relapsing inflammatory optic neuropathy（CRION）

しばしば両側性で、時に眼球運動時痛だけでなく非常に強い頭痛や眼窩痛などの疼痛を伴う炎症性視神経症で、再発と寛解を特徴とする。臨床経過は抗AQP4陽性視神経炎と酷似するが、視機能障害の程度が比較的軽く、ステロイドによく反応する点が異なる。

Kidd D, Burton G, Plant GT, Graham EM: Chronic relapsing inflammatory optic neuropathy (CRION). Brain 126:276-284,2003

- ④ 圧迫性視神経症
- ⑤ Leber遺伝性視神経症
- ⑥ 後部虚血性視神経症
- ⑦ 傍腫瘍性視神経症
- ⑧ 中毒性視神経症

第3章

I. 急性増悪期・再発時の治療

現時点では抗AQP4抗体陽性視神経炎に対しても、急性増悪期や再発・再燃時の治療や寛解期の再発予防のための治療で有用性が証明されたものはない。したがって、すでにMSやNMOにおいて有用性が証明されている治療が、抗AQP4抗体陽性視神経炎にも同様の効果がある可能性があり、その可能性に基づいた治療の症例報告が蓄積されているに過ぎない。

1. 副腎皮質ステロイド薬（ステロイド）

メチルプレドニゾロン1000mg/日を3日間程度連日静注投与するのを1クールとするステロイドのパルス療法により、一部の抗AQP4陽性視神経炎患者の視力は劇的あるいは徐々に回復する。その回復する頻度は視神経炎全例で抗AQP4抗体の検査がされている報告がないため不明で今後の課題であるが、比較的少数にとどまると想定されている。また同一患者で初回は効果がみられても、再燃を繰り返すうちに効果が減弱することがあるとも言われているが、これもそのエビデンスは存在しない。ただ、抗AQP4抗体の抗体価が測定されるようになり、パルス療法後に抗体価が減少することからも一定の効果があると考えられ、例え臨床的に無効であっても以下の血液浄化療法の前に施行すべきとする意見もある（中尾2012）。

2. 血液浄化療法plasmapheresis（PP）

NMOの急性増悪症状に対してはPPは有用であり、特に呼吸不全を呈する危険性の高い重度の頸髄の脊髄炎では、ステロイドパルス療法で効果がみられない場合は、早期からPPを施行することが望ましいとされている（MSガイドライン）。ステロイドパルス療法を1ないし2クール実施しても視力改善の得られない本症患者に対しては、重大な合併症がなく患者

の同意が得られれば以下の血液浄化療法やその他の治療法を考慮すべきである。さらに過去の治療経験からPPが有効であることがあらかじめ明らかな症例では、速やかにPPを行うべきであるとされている(越智2010)。また、ステロイドパルス療法に引き続いてPPを行うことにより血中抗AQP4抗体は施行前の平均15%まで減少する(Kim2013)。AQP4によって時間経過とともに視神経が不可逆性・壊死性の変化をきたす可能性があるため、効果がみられないのに徒にパルス療法を3クール以上実施すべきではない。

多発性硬化症ガイドライン

Kim SH, Kim W, Huh SY, Lee KY, Jung IJ, Kim HJ: Clinical efficacy of plasmapheresis in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder and effects on circulating anti-aquaporin-4 antibody levels. *J Clin Neurol* 9:36-42,2013

1) 血漿交換 plasma exchange, plasmapheresis (PE) 療法

血液浄化療法の基本治療で、血液から病因関連物質を含む血漿を分離し、破棄することで病因関連物質を取り除くと同時に、破棄した血漿と同量の新鮮凍結血漿やアルブミン液などを投与する。血漿分離器で分離された血漿を破棄し同量の置換液で置換する。全血を交換する治療法であり、抗体除去には最も確実な方法であるが、感染などのリスクも大きい。

Keegan M, Pineda AA, McClelland RL, Darby CH, Rodriguez M, Weinshenker BG: Plasma exchange for severe attacks of CNS demyelination: predictors of response. *Neurology* 58:143-146,2002

Ruprecht K, Klinker E, Dintelmann T, Rieckmann P, Gold R: Plasma exchange for severe optic neuritis, treatment of 10 patients. *Neurology* 63:1081-1083,2004

またPPは慢性期になり再発予防のためのステロイドとアザチオプリンやシクロスポリンなどの併用内服で再発を抑えきれなかった本症患者の再発抑制にも有効であるとされている

Miyamoto K, Kusunoki S: Intermittent plasmapheresis prevents recurrence in neuromyelitis optica. *Ther Apher Dial.* 13:505-508,2009

2) 二重膜濾過法 double filtration plasmapheresis (DFPP)

DFPPでは血漿分離器(一次膜)で分離した血漿を、さらに血漿成分分画器(二次膜)に通過させ、膜孔を通過しないグロブリンなどの病因関連物質を膜内に分離濃縮し、膜孔を通過するアルブミンなどを体内に戻す。二次膜には膜孔の大きさが異なるものがいくつもありこれを使い分けたり、治療回数を変えることで異なる分子量病因関連物質を除去することが可能となる。再発例でステロイドパルス療法が無効のため、血漿交換を行ったところ低血圧と呼吸困難をきたし、最終的にDFPPを行い徐々に視力の改善をきたした症例報告(Munemoto2011)や、8例でDFPPを行い6例で改善(視力改善は2例)をみた報告(Yoshida2010)などがある。

鍵谷真希, 中嶋秀人, 太田亜賀沙, 松田拓久, 長門谷克之, 細川隆史, 石田志門, 中倉兵

庫, 島川修一, 木村文治, 菅澤淳, 井上徹, 花房俊昭: Neuromyalitis opticaおよび Neuromyelitis optica spectrum disordersに対するアフェレシス療法の有効性. 日本透析医学会雑誌 45: 413-419, 2012

Yoshida H, Ando A, Sho K, Akioka M, Kawai E, Arai E, Nishimura T, Shinde A, Masaki H, K, Takagi M, Tanaka K: Anti-aquaporin-4 antibody-positive optic neuritis treated with double-filtration plasmapheresis. J Ocul Pharmacol Ther 2:381-385,2010

Munemoto M, Otaki Y, Kasama S, Nanami M, Tokuyama M, Yahiro M, Hasuike Y, Kuragano T, Yoshikawa H, Nonoguchi H, Nakanishi T: Therapeutic efficacy of double filtration plasmapheresis in patients with anti-aquaporin-4 antibody-positive multiple sclerosis. J Clin Neurosci 18:478-480,2011

3) 免疫吸着療法plasma absorption (PA)

血漿分離器で分離した血漿を種々の吸着カラムに通し, 病因物質を選択的に吸着除去する方法である. PEとは異なり血漿を破棄しないため置換液が不要な利点がある. 具体的にはトリプトファンをリガンドとするイムソーバ®TR-350により免疫複合体や自己抗体を吸着除去する.

松田隆作, 毛塚剛司, 松永芳径, 内海裕也, 増田眞之, 赫寛雄, 田中恵子, 後藤浩: ステロイド大量療法に抵抗した視神経炎に対する血漿交換療法. 臨床眼科 66:545-551,2012

鍵谷真希, 中嶋秀人, 太田亜賀沙, 松田拓久, 長門谷克之, 細川隆史, 石田志門, 中倉兵庫, 島川修一, 木村文治, 菅澤淳, 井上徹, 花房俊昭: Neuromyalitis opticaおよび Neuromyelitis optica spectrum disordersに対するアフェレシス療法の有効性. 日本透析医学会雑誌 45: 413-419, 2012

3. 免疫グロブリン大量静注intravenous immunoglobulin (IVIG) 療法

PEでは, 常にショック, 呼吸困難などのアナフィラキシー反応, 感染などのリスクを伴う. また, 免疫吸着療法や二重膜濾過法でも大静脈への留置カテーテル挿入や血液透析の設置などの煩雑な操作が必要となる. そのため, より安全に抗AQP4抗体価を下げる治療法としてIVIGが行われつつある(Feasby2007). 当初は慢性期NMOで再発を頻回に繰り返す症例に定期的にIVIGを行い, 再発を抑制したというもの(Bekkar2004, Okada2007)であったが, 急性期の本症患者でパルス療法が無効なもの4例にIVIGを行い, 3例で視力の著明な改善をみた報告がある(中尾2012). IVIGの免疫作用機序は別表3のように考えられているが, いまだ不明な部分も多い(中尾2012).

具体的には乾燥スルホ化人免疫グロブリン400mg/体重kg/日の静脈点滴を5日間連日施行する. 副作用としてはアナフィラキシー, 頭痛, 発疹, 発熱, 血小板減少, 肝機能障害, 無菌性髄膜炎, 急性腎不全, 脳梗塞などがあるが, その頻度は比較的低い.

Feasby T, Banwell B, Benstead T, Brill V, Brouwers M, Freedman M, Hahn A, Hume H, Freedman J, Pi D, Wadsworth L: Guidelines on the use of intravenous immune globulin

for neurologic conditions. *Transfus Med Rev* 21(2 Suppl 1):S57-S107,2007

Bakker J, Metz L: Devic' s neuromyelitis optica treated with intravenous gamma globulin(IVIG). *Can J Neurol Sci* 31:265-267,2004

Okada K, Tsuji S, Tanaka K: Intermittent intravenous immunoglobulin successfully prevents relapses of neuromyelitis optica. *Intern Med* 46:1671-1672,2007

中尾雄三, 中村雄作, 青松圭一, 平野牧人, 阪本 光: ステロイド治療が無効な抗Aquaporin4抗体陽性視神経炎に対する免疫グロブリン大量静注療法. *神経眼科* 29:424-433,2012

4) 分子標的薬

Natalizumabは当初多発性硬化症と診断された5例のNMO患者に投与され、いずれも全く無効で平均120日間の間隔で計9回の再燃を繰り返し、不自由度の増悪が4例、死亡が1例でむしろ有害であったとしている(Kleiter)。

Kleiter I, Hellwig K, Berthele A, Kümpfel T, Linker RA, Hartung HP, Paul F, Aktas O: Failure of natalizumab to prevent relapses in neuromyelitis optica. *Arch Neurol* 69:239-245,2012

また1例報告ではあるが、インターロイキン6に対するモノクローナル抗体であるtocilizumabの抗AQP4抗体価の減少を伴う臨床的有用性を述べた報告(Araki2012)もある。Araki M, Aranami T, Matsuoka T, Nakamura M, Miyake S, Yamamura T: Clinical improvement in a patient with neuromyelitis optica following therapy with the anti-IL-6 receptor monoclonal antibody tocilizumab. *Mod Rheumatol* 2012

II. 寛解期の再発予防

抗AQP4陽性視神経炎の前章のさまざまな治療により、血中のAQP4が除去または産生抑制がみられることは間違いないが、必ずしも完全に消失するわけではない。事実、治療によって血中抗AQP4抗体価も低下はするものの全例で陰性化しない(Kim2013)。単相性のONやNMOでは再発予防治療は必要ないが、抗AQP4陽性視神経炎では抗体価の上昇に伴い多くは再発がみられるため、初発の患者であっても再発予防治療の開始を考慮すべきである。

1) 副腎皮質ステロイド薬

プレドニゾン(PSL)単独で、本症の再発率を減少させるというエビデンスはないが、急性増悪のあとPSL少量(1日量10-15mg)内服を維持量として行うのが一般的である。

2) 免疫抑制薬

免疫抑制薬は抗AQP4抗体陽性視神経炎の再発率を低下させるとされているが、まだ確立された治療法はない。現在最も頻用されているのはタクロリムスTacrolimusであり、1日量3mg夕食後1回投与をPSL10-15mg内服と併用する(保険適用外)。腎機能に注意しつつ血中濃度を5-20 μ g/Lに維持する。

一方、24例のNMO患者でMycophenolate mofetil（平均1日投与量2000mg）を平均28か月投与したところ、19例79%で投与が継続され、平均年間再発率が1.3から0.09まで著減したとの報告(Jacob2009)がみられる。

3) 分子標的薬

リツキシマブを小児2例を含む計25例のNMO患者に投与したところ、平均年間再発率が1.7から0.0まで著減し、不自由度も20例80%で改善または維持したとの報告(Jacob2008)がある。ただし、免疫力低下のため感染は20%程度に認められる。さらに初回治療後6か月または12か月毎にリツキシマブの注射を行い平均32.5か月经過をみた23例の報告(Bedi2011)でも、平均年間再発率が1.87から0.0まで著減している。

Kim SH, Kim W, Huh SY, Lee KY, Jung IJ, Kim HJ: Clinical efficacy of plasmapheresis in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder and effects on circulating anti-aquaporin-4 antibody levels. *J Clin Neurol* 9:36-42,2013

Jacob A, Matiello M, Weinshenker BG, Wingerchuk DM, Lucchinetti C, Shuster E, Carter J, Keegan BM, Kantarci OH, Pittock SJ: Treatment of neuromyelitis optica with mycophenolate mofetil: retrospective analysis of 24 patients. *Arch Neurol* 66:1128-1133,2009

Jacob A, Weinshenker BG, Violich I, McLinskey N, Krupp L, Fox RJ, Wingerchuk DM, Boggild M, Constantinescu CS, Miller A, De Angelis T, Matiello M, Cree BA: Treatment of neuromyelitis optica with rituximab: retrospective analysis of 25 patients. *Arch Neurol* 65:1443-1448,2008

Bedi GS, Brown AD, Delgado SR, Usmani N, Lam BL, Sheremata WA: Impact of rituximab on relapse rate and disability in neuromyelitis optica. *Mult Scler* 17:1225-1230,2011

4) インターフェロン(interferon (IFN)) の使用について

当初視神経脊髄型MSと診断され、IFN- β 投与2か月後に頭痛、発熱、意識障害やIHNを呈し急性増悪をきたした症例で、後に抗AQP4抗体陽性と判明したNMO症例が報告されている(Shimizu2008)。MSではTh1シフトからTh2シフトへの移行が効果機序として作用するが、IFN- β により増悪したNMOの症例では、IFN- β が一過性にTh1サイトカインを増加させることやB cell activation factor of the TNF family (BAFF)が増加し、B細胞を介した自己免疫賦活作用を有することが報告されており(Krumbholz2008)、これらのIFN- β の免疫作用がNMO急性期増悪に影響を及ぼした可能性が考えられている(清水2010)。

Shimizu Y, Yokoyama K, Misu T, Takahashi T, Fujihara K, et al: Development of extensive brain lesions following interferon beta therapy in relapsing neuromyelitis optica and longitudinally extensive myelitis. *J Neurol* 255:305-307,2008

Krumbholz M, Faber H, Steinmeyer F, Hoffmann LA, Kumpfel T, et al: Interferon-beta

increases BAFF levels in multiple sclerosis: implication for B cell autoimmunity. *Brain* 131:1455-1463,2008

清水優子:NMO の頭部 MRI からみた臨床像の特徴. *BRAIN and NERVE* 62:933-943,2010

別表 1：抗アクアポリン 4 抗体陽性視神経炎の診断基準

主要項目

- ① 突然発症する片眼または両眼の重度の視力障害
- ② 眼球運動痛，眼痛，眼窩痛，頭痛
- ③ 中心暗点，水平半盲，耳側半盲，同名半盲などの重度の視野障害
- ④ 急性期には頭部 MRI 冠状断 STIR 法および T2 強調像で罹患視神経に高信号
- ⑤ ステロイド治療に抵抗性

必須項目

- ⑥ 血清抗アクアポリン 4 抗体陽性

副次項目

- ① 他の血清自己抗体が陽性である（抗核抗体，リウマチ因子，甲状腺関連自己抗体（抗 TSH 受容体抗体，抗サイログロブリン抗体，抗ペルオキシダーゼ抗体），抗 SS-A 抗体，抗 SS-B 抗体など）
- ② 脊髄 MRI で 3 椎体以上の脊髄病変
- ③ 発症時に脳 MRI 病変が MS 基準を満たさない
- ④ 10 代から 70 代までの女性に幅広く分布してみられる

鑑別診断

- ⑨ 脱髄性視神経炎（多発性硬化症に伴う視神経炎）
- ⑩ 特発性視神経炎
- ⑪ 慢性再発性炎症性視神経症（chronic relapsing inflammatory optic neuropathy : CRION）
- ⑫ 圧迫性視神経症
- ⑬ Leber 遺伝性視神経症
- ⑭ 後部虚血性視神経症
- ⑮ 傍腫瘍性視神経症
- ⑯ 中毒性視神経症

主要項目 5 項目のうち 3 項目と必須項目をみたしたものを抗アクアポリン 4（aquaporin 4 : AQP4）抗体陽性視神経炎とする。

重症度分類

軽症：視力低下が固定した時点で、視力低下が強い方の眼の視力が(0.1)以上。

重症：

- 1) 視力低下が固定した時点で、視力低下が強い方の眼の視力が(0.1)未満。
- 2) 脊髄 MRI で 3 椎体以上の脊髄病変を認めるもの。

別表 2 : 改訂 NMO 診断基準 (Wingerchuk2006) より改変引用)

1. 視神経炎
2. 急性脊髄炎
3. 以下の 3 項目のうち 2 つを満たす
 - a) 3 脊椎体以上の長さを有する 脊髄 MRI 病変
 - b) 発症時に脳 MRI 病変が MS 基準を満たさない
 - c) 抗 AQ-4 抗体が末梢血で陽性

別表 3 : IVIG の免疫作用機序 (中尾 2012) より転載)

1. 病原的な自己抗体を不活性化する抗 idiotypic 抗体の自己免疫修正
2. 抗体 Fragment c (FC) 受容体のブロックによるリンパ球活性化の抑制と炎症反応抑制
3. B 細胞の抑制による自己抗体産生の抑制
4. 遊離自己抗体の中和
5. 補体活性化や補体の組織・血管への沈着抑制
6. 炎症性サイトカインの産生抑制
7. 中枢神経の髄鞘再形成の促進

優性遺伝性視神経萎縮 (Dominant Optic Atrophy: DOA) 診断基準 (案)

診断基準

主要項目 (必須)

- ① 10 歳までに両眼に発症する中等度から重度の視力障害
- ② 両眼性の視神経萎縮または視神経乳頭耳側蒼白
- ③ 常染色体性優性遺伝歴
- ④ 光干渉断層計 (Optical Coherence Tomography: OCT) で非特異的な網膜神経線維層厚の菲薄化と正常の光受容器層厚

副次的所見

- ① 視覚誘発電位 (visual evoked potentials: VEPs) の振幅の減弱, 潜時の延長
- ② 色覚検査で青黄異常
- ③ MRI 冠状断 STIR 法で視神経直径の縮小および軽度の高信号

鑑別診断

- ① Leber 遺伝性視神経症
- ② 中毒性視神経症
- ③ 圧迫性視神経症
- ④ 視神経炎後視神経萎縮
- ⑤ 緑内障性視神経萎縮

主要項目の 4 項目を全てみたす場合優性遺伝性視神経萎縮と診断する。

重症度分類

軽症：視力低下が強い方の眼の視力が(0.1)以上。

重症：視力低下が強い方の眼の視力が(0.1)未満。

Leber 遺伝性視神経症(Leber Hereditary Optic Neuropathy: LHON)の診断基準(案)

主要所見 (必須)

- ① 急性ないし亜急性に発症。
- ② 発症後数日から数週で重篤な視力低下。
- ③ 数か月以内に両眼性の視力低下。
- ④ 蛍光眼底造影検査で、視神経乳頭や血管から蛍光漏出を認めず。
- ⑤ *ミトコンドリアDNA検査で、11778, 3460, 14484 のいずれかの部位に変異を認める。

副次的所見

- ① 発症初期に、視神経乳頭の発赤・腫脹、傍乳頭毛細血管拡張。
- ② 対光反応が良好。
- ③ 視野検査で中心部絶対暗点。
- ④ 母系遺伝。

鑑別診断

- ① 優性遺伝性視神経萎縮(DOA)
- ② 欠乏性(喫煙・飲酒)視神経症
- ③ 中毒性視神経症
- ④ 錐体ジストロフィー

主要項目の5項目を全てみたす場合 Leber 遺伝性視神経症と診断する。

*Leber 病ではミトコンドリアDNA検査で、11778, 3460, 14484 のいずれかの部位に変異を認める場合が95%を占めている。

重症度分類

軽症：視力低下が固定した時点で、視力低下が強い方の眼の視力が(0.1)以上。

重症：視力低下が固定した時点で、視力低下が強い方の眼の視力が(0.1)未満。

V. 関連業績一覧

1. Yokoi T, Seko Y, Yokoi T, Makino H, Hatou S, Yamada M, Kiyono T, Umezawa A, Nishina H, Azuma N. Establishment of functioning human corneal endothelial cell line with high growth potential. PLoS One. 2012;7(1):e29677.
2. Seko Y, Azuma N, Kaneda M, Nakatani K, Miyagawa Y, Noshiro Y, Kurokawa R, Okano H, Umezawa A. Derivation of Human Differential Photoreceptor-like Cells from the Iris by Defined Combinations of CRX, RX and NEUROD. PLoS One. 2012;7(4):e35611.
3. Hosono K, Ishigami C, Takahashi M, Park DH, Hiram Y, Nakanishi H, Ueno S, Yokoi T, Hikoya A, Fujita T, Zhao Y, Nishina S, Shin JP, Kim IT, Yamamoto S, Azuma N, Terasaki H, Sato M, Kondo M, Minoshima M, Hotta Y. Two Novel Mutations in the *EYS* Gene Are Possible Major Causes of Autosomal Recessive Retinitis Pigmentosa in the Japanese Population. PLoS One. 2012;7(2):e31036.
4. Nishina S, Suzuki Y, Yokoi T, Kobayashi Y, Noda E, Azuma N. Clinical features of congenital retinal folds. Am J Ophthalmol 2012;153(1):81-87.
5. Nishina S, Kurosaka D, Nishida Y, Kondo H, Kobayashi Y, Azuma N. Survey of microphthalmia in Japan. Jpn J Ophthalmol. 2012; 56:198-202
6. Nishina S, Kosaki R, Yagihashi T, Azuma N, Okamoto N, Hatsukawa Y, Kurosawa K, Yamane T, Mizuno S, Tsuzuki K, Kosaki K. Ophthalmic features of CHARGE syndrome with CHD7 mutations. Am J Med Genet A. 2012; 158A(3):514-518.
7. Shigeyasu C, Yamada M, Mizuno Y, Yokoi T, Nishina S, Azuma N. Clinical features of anterior segment dysgenesis associated with congenital corneal opacities. Cornea. 2012; 31:293-298.
8. Yokoi T, Toriyama N, Yamane T, Nakayama Y, Nishina S, Azuma N. Development of a Premacular Vitreous Pocket. Arch Ophthalmol 2013 in press.
9. Azuma N, Ito M, Yokoi T, Nakayama Y, Nishina S. Visual outcomes after early vitreous surgery for aggressive posterior retinopathy of prematurity. Arch Ophthalmol 2013 in press.
10. Hatou S, Yoshida S, Higa K, Miyashita H, Inagaki E, Okano H, Tsubota K, Shimmura S. Functional corneal endothelium derived from corneal stroma stem cells of neural crest origin by retinoic acid and Wnt/ β -catenin signaling. Stem Cells Dev. 2012 in press
11. 羽藤晋、吉田悟、榛村重人 iPS細胞からの角膜上皮誘導. 天野史郎 他編. オキョーサーフェス診療アップデート. 臨眼. 医学書院 東京. 2012;66(11):323-326.
12. 羽藤晋 角膜内皮はなぜ加齢とともに減るのですか? 大鹿哲郎、大橋裕一編. 専門医のための眼科診療クオリファイ 12 角膜内皮障害 to the Rescue 中山書店. 東京. 2012;55-57.

13. 羽藤晋 Fuchs 角膜内皮ジストロフィ. 大鹿哲郎、大橋裕一編. 専門医のための眼科診療クオリファイ 12 角膜内皮障害 to the Rescue 中山書店. 東京. 2012;87-91.
14. 羽藤晋 角膜移植後の内皮細胞の動きについて教えてください. 大鹿哲郎、大橋裕一編. 専門医のための眼科診療クオリファイ 12 角膜内皮障害 to the Rescue 中山書店. 東京. 2012;171-175.
15. Zheng X, Shiraishi A, Okuma S, Mizoue S, Goto T, Kawasaki S, Uno T, Miyoshi T, Ruggeri A, Ohashi Y. In Vivo Confocal Microscopic Evidence of Keratopathy in Patients with Pseudoexfoliation Syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52:1755-61
16. Scarpa F, Zheng X, Ohashi Y and Ruggeri A. Automatic Grading of Corneal Nerve Tortuosity in Images from in Vivo Confocal Microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011; 52: 6404-8.
17. Zheng X, Inoue Y, Hara Y, Shiraishi A, Goto T, Ohashi Y. In Vivo Confocal Microscopic and Histological Findings of Unknown Bullous Keratopathy Probably Associated with Pseudoexfoliation Syndrome. *BMC Ophthalmology*. 2012;12:17 (22 June 2012)
18. 中路進之助, 上田真由美, 外園千恵, 稲富勉, 木下茂: 眼合併症を伴う日本人 Stevens-Johnson 症候群の HLA classI 解析. 日本眼科学会雑誌, 116(6): 581-587, 2012.
19. 日野智之、外園千恵、稲富勉、福岡秀記、中村隆宏、永田真帆、小泉範子、森和彦、横井則彦、木下茂: 羊膜移植の適応と効果. 日眼会誌 116(4) : 374-378, 2012.
20. Ueta M, Tokunaga K, Sotozono C, Sawai H, Tamiya G, Inatomi T, Kinoshita S: HLA-A*0206 with TLR3 Polymorphisms Exerts More than Additive Effects in Stevens-Johnson Syndrome with Severe Ocular Surface Complications. *PLoS One*. 7(8):e43650, 2012.
21. Ueta M, Sotozono C, Yamada K, Yokoi N, Inatomi T, Kinoshita S: Expression of prostaglandin E receptor subtype EP4 in conjunctival epithelium of patients with ocular surface disorders: case-control study. *BMJ Open*. Oct 11; 2(5), 2012.
22. Ueta M, Matsuoka T, Sotozono C, Kinoshita S: Prostaglandin E2 Suppresses Poly I: C-Stimulated Cytokine Production Via EP2 and EP3 in Immortalized Human Corneal Epithelial Cells. *Cornea*. 31(11): 1294-1298, 2012.
23. Ueta M, Tamiya G, Tokunaga K, Sotozono C, Ueki M, Sawai H, Inatomi T, Matsuoka T, Akira S, Narumiya S, Tashiro K, Kinoshita S: Epistatic interaction between Toll-like receptor 3 (TLR3) and prostaglandin E receptor 3 (PTGER3) genes. *J Allergy Clin Immunol*. 129(5): 1413-1416.e11, 2012.

24. Ueta M, Sotozono C, Yokoi N, Kinoshita S: Downregulation of monocyte chemoattractant protein 1 expression by prostaglandin e2 in human ocular surface epithelium. *Arch Ophthalmol*. 130(2): 249-251, 2012.
25. Kaido M, Yamada M, Sotozono C, Kinoshita S, 他 5 名. The relation between visual performance and clinical ocular manifestations in stevens-johnson syndrome. *Am J Ophthalmol*. 154(3):499-511, 2012.
26. Tohkin M, Kaniwa N, Saito Y, Sugiyama E, Kurose K, Nishikawa J, Hasegawa R, Aihara M, Matsunaga K, Abe M, Furuya H, Takahashi Y, Ikeda H, Muramatsu M, Ueta M, Sotozono C, Kinoshita S, Ikezawa Z: A whole-genome association study of major determinants for allopurinol-related Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japanese patients. *Pharmacogenomics J*. 13(1):60-9, 2013.
27. Sotozono C, Inatomi T, Nakamura T, Koizumi N, Yokoi N, Ueta M, Matsuyama K, Miyakoda K, Kaneda H, Fukushima M, Kinoshita S. Visual Improvement following Cultivated Oral Mucosal Epithelial Transplantation. *Ophthalmol*, in press. 120(1):193-200, 2013.
28. Araie M, Yamazaki Y, Sugiyama K, Kuwayama Y, Tanihara H. Phase III clinical trial of brimonidine in patients with primary open-angle glaucoma and ocular hypertension--comparison of the effects of brimonidine monotherapy versus timolol monotherapy, or combination brimonidine/prostaglandins therapy versus combination placebo/prostaglandins therapy. *Nihon Ganka Gakkai Zasshi*. 2012 Oct;116(10):955-66.
29. Inoue T, Matsumura R, Kuroda U, Nakashima K, Kawaji T, Tanihara H. Precise identification of filtration openings on the scleral flap by three-dimensional anterior segment optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012 Dec 17;53(13):8288-94.
30. Kawai M, Inoue T, Inatani M, Tsuboi N, Shobayashi K, Matsukawa A, Yoshida A, Tanihara H. Elevated levels of monocyte chemoattractant protein-1 in the aqueous humor after phacoemulsification. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012 Dec 3;53(13):7951-60.
31. Inatani M, Ogata-Iwao M, Takihara Y, Iwao K, Inoue T, Kasaoka N, Tanihara H. A prospective study of postoperative aqueous flare in trabeculectomy alone versus phacotrabeculectomy. *Nihon Ganka Gakkai Zasshi*. 2012 Sep;116(9):856-61.
32. Fujimoto T, Inoue T, Kameda T, Kasaoka N, Inoue-Mochita M, Tsuboi N, Tanihara H. Involvement of RhoA/Rho-Associated Kinase Signal Transduction Pathway in Dexamethasone-induced Alterations in Aqueous Outflow. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012 Oct 11;53(11):7097-108.

33. Iwao K, Inatani M, Seto T, Takihara Y, Ogata-Iwao M, Okinami S, Tanihara H. Long-term Outcomes and Prognostic Factors for Trabeculectomy With Mitomycin C in Eyes With Uveitic Glaucoma: A Retrospective Cohort Study. *J Glaucoma*. In press.
34. Kameda T, Inoue T, Inatani M, Tanihara H; Japanese Phaco-Goniosynechialysis Multicenter Study Group. Long-term efficacy of goniosynechialysis combined with phacoemulsification for primary angle closure. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. In press.
35. Goto A, Inatani M, Inoue T, Awai-Kasaoka N, Takihara Y, Ito Y, Fukushima M, Tanihara H. Frequency and Risk Factors for Neovascular Glaucoma After Vitrectomy in Eyes With Proliferative Diabetic Retinopathy. *J Glaucoma*. In press.
36. Tsuboi N, Inoue T, Kawai M, Inoue-Mochita M, Fujimoto T, Awai-Kasaoka N, Yoshida A, Tanihara H. The Effect of Monocyte Chemoattractant Protein-1/CC Chemokine Ligand 2 on Aqueous Humor Outflow Facility. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012 Sep 28;53(10):6702-7.
37. Inoue T, Inatani M, Takihara Y, Awai-Kasaoka N, Ogata-Iwao M, Tanihara H. Prognostic risk factors for failure of trabeculectomy with mitomycin C after vitrectomy. *Jpn J Ophthalmol*. 2012 Sep;56(5):464-9.
38. Inoue T, Kawaji T, Inatani M, Kameda T, Yoshimura N, Tanihara H. Simultaneous increases in multiple proinflammatory cytokines in the aqueous humor in pseudophakic glaucomatous eyes. *J Cataract Refract Surg*. 2012 Aug;38(8):1389-97.
39. Hayashi H, Eguchi Y, Fukuchi-Nakaishi Y, Takeya M, Nakagata N, Tanaka K, Vance JE, Tanihara H. A potential neuroprotective role of apolipoprotein E-containing lipoproteins through low density lipoprotein receptor-related protein 1 in normal tension glaucoma. *J Biol Chem*. 2012 Jul 20;287(30):25395-406.
40. Kameda T, Inoue T, Inatani M, Fujimoto T, Honjo M, Kasaoka N, Inoue-Mochita M, Yoshimura N, Tanihara H. The effect of Rho-associated protein kinase inhibitor on monkey Schlemm's canal endothelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012 May 22;53(6):3092-103.
41. Awai-Kasaoka N, Inoue T, Takihara Y, Kawaguchi A, Inatani M, Ogata-Iwao M, Tanihara H. Impact of phacoemulsification on failure of trabeculectomy with mitomycin-C. *J Cataract Refract Surg*. 2012 Mar;38(3):419-24.
42. Kubuto T, Takahashi H, Goto-Fukuura Y, Igarashi T, Akahori M, Kameya S, Iwata T, Mizota A, Yamaki K, Miyake Y, Takahashi H. A new mutation in the RP1L1 gene in a patient with occult macular dystrophy associated with a depolarizing pattern of focal macular electroretinograms. *Molecular Vision* 2012;18:1031-9

43. Tsunoda K, Usui T, Hatase T, Yamai S, Fujinami K, Hanazono G, Shinoda K, Ohde H, Akahori M, Iwata T, Miyake Y. Clinical characteristics of occult macular dystrophy in a large family with mutation of RP1L1 gene. *Retina* 2012;32:1135-47
44. Usui A, Mochizuki Y, Iida A, Miyauchi E, Satoh S, Sock E, Nakauchi H, Aburatani H, Murakami A, Wegner M, Watanabe S. The early retinal progenitor-expressed gene Sox11 regulates the timing of the differentiation of retinal cells. *Development* 140:740-50, 2013
45. Nojima K, Hosono K, Zhao Y, Toshiba T, Hikoya A, Asai T, Kato M, Kondo M, Minoshima S, Hotta Y. Clinical features of a Japanese case with Bothnia dystrophy. *Ophthalmic Genet.* 33(2), 2012.
46. Morimoto T: Role of Electrical Activity of Neurons for Neuroprotection. *International Review of Neurobiology.* Vol.105: 20-32, 2012
47. Maruko I, Iida, T, Sugano Y, et al. Demographic features of idiopathic macular telangiectasia in Japanese patients. *Jpn J Ophthalmol* 2012;56:152-158.
48. Oishi A, Ogino K, Nakagawa S, Makiyama Y, Kurimoto M, Otani A, Yoshimura N. Longitudinal analysis of the peripapillary retinal nerve fiber layer thinning in patients with retinitis pigmentosa. *Eye.* 2013 in press
49. Ooto S, Hangai M, Takayama K, Ueda-Arakawa N, Tsujikawa A, Yamashiro K, Oishi A, Hanebuchi M, Yoshimura N. Comparison of Cone Pathologic Changes in Idiopathic Macular Telangiectasia Types 1 and 2 Using Adaptive Optics Scanning Laser Ophthalmoscopy. *Am J Ophthalmol.* 2013 in press.
50. Ogino K, Otani A, Oishi A, Kurimoto M, Sekiya T, Yoshimura N. Concentric division of 10° visual field tests in retinitis pigmentosa. *Jpn J Ophthalmol.* 2013 in press
51. 荻野顕、大石明生、牧山由希子、中川聡子、栗本雅史、大谷篤史、吉村長久：マイクロアレイを用いた網膜変性疾患の網羅的遺伝子スクリーニング。日本眼科学会雑誌 2013. 117, 12-18.
52. Oishi M, Nakamura H, Hangai M, Oishi A, Otani A, Yoshimura N. Contrast visual acuity in patients with retinitis pigmentosa assessed by a contrast sensitivity tester. *Indian J Ophthalmol.* 2012;60(6):545-9.
53. Wakazono T, Ooto S, Hangai M, Yoshimura N. Photoreceptor outer segment abnormalities and retinal sensitivity in acute zonal occult outer retinopathy. *Retina.* 2013;33(3):642-8
54. Nakagawa S, Yamashiro K, Tsujikawa A, Otani A, Tamura H, Ooto S, Yoshimura N. The time course changes of choroidal neovascularization in angioid streaks. *Retina.* 2013;33(4):825-33.

55. Guo C, Otani A, Oishi A, Kojima H, Makiyama Y, Nakagawa S, Yoshimura N. Knockout of *ccr2* alleviates photoreceptor cell death in a model of retinitis pigmentosa. *Exp Eye Res.* 2012;104:39-47.
56. Oishi A, Yamashiro K, Tsujikawa A, Ooto S, Tamura H, Nakata I, Miyake M, Yoshimura N. Long-term effect of intravitreal injection of anti-VEGF agent for visual acuity and chorioretinal atrophy progression in myopic choroidal neovascularization. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2013;251(1):1-7.

