

第 6 章 ベーチェット病眼病変の治療

I はじめに

ベーチェット病の治療は他のぶどう膜炎とは方針が大きく異なってくる。眼炎症発作を予防し寛解期を継続させる発作抑制治療(寛解期治療)と、眼炎症発作期に炎症を沈静化させる消炎治療(発作期治療)に分けられる。これまでは発作抑制治療としてコルヒチン、シクロスポリンが主流であったが、近年登場した生物学的製剤インフリキシマブが徐々に主流となりつつある。インフリキシマブは有効性の高い治療薬であるが、いくつかの導入前スクリーニング検査が必要なこと、使用上の注意点があること、そして内科医との連携が必要であることなどを熟知しておくべきである。

II 発作抑制治療(寛解期治療)

眼発作が頻発する症例では、その再発抑制治療が必要となる。通常、コルヒチンから導入し、効果不十分と判断されればシクロスポリンまたはインフリキシマブ導入を検討する。しかし、シクロスポリンは全例で眼発作を抑制できるとは限らない。腎機能障害、中枢神経症状、肝機能障害などの副作用の発現頻度が高い薬剤である。したがって、視機能障害が懸念される重症例ではインフリキシマブの早期導入を検討する(図 6-1)。重症例とは、① 網膜ぶどう膜炎型の眼炎症発作を頻発する症例、② 後極部に眼炎症発作を生じる症例、そして③ これまでの眼炎症発作により視機能障害が進み失明の危機にある症例である。

1. コルヒチン(コルヒチン®)

1) 作用機序

コルヒチンは白血球の遊走を抑える作用を持ち、痛風の治療薬である。本邦ではベーチェット病の第一選択薬として用いられてきたが、その有効性は部分的な所見の改善が約 60% の患者にみられる程度である¹⁾²⁾。また、世界的にはほとんど使用されていない。

2) 副作用

内服開始時に軟便や下痢を生じることがあるが、1 週間ぐらいで落ち着くことが多い。また、ミオパチーや末梢神経炎、そして頻度は低いが催奇形性があるので、男性患者も女性患者も内服中は避妊が必要である。また、肝障害や横紋筋融解症なども生じることがあり、定期的な血液検査が推奨される。

<処方例>

コルヒチン錠(0.5 mg)2 錠 分 2 朝夕
副作用に注意しながら増減する。

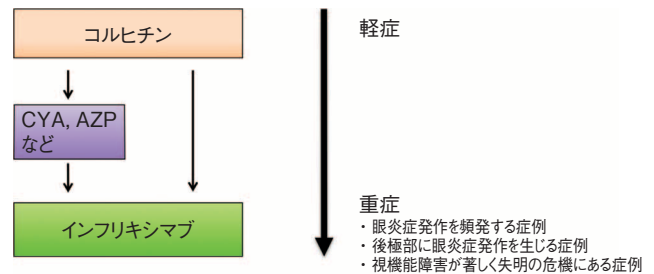


図 6-1 治療薬の選択。

通常はコルヒチンから開始し、効果不十分であればシクロスポリンやアザチオプリンなどへの変更、またはインフリキシマブの導入を行う。副作用などのためシクロスポリンの導入が難しい症例や、視機能障害が懸念される重症例にはインフリキシマブの早期導入を行う(CYA: シクロスポリン, AZP: アザチオプリン)。

2. シクロスポリン(ネオーラル®)

1) 作用機序

T 細胞を選択的に阻害する免疫抑制薬で T 細胞内のカルシニューリンを阻害する。

発売当初の製剤サンディミュン®は消化管吸収において胆汁酸分泌量や食事の影響により吸収にばらつきがあり、血中濃度の安定を得るのが難しい薬剤であった。その後発売されたネオーラル®は親水性マイクロエマルジョンを形成し腸管から安定して吸収されるため、血中動態がより安定化するようになった。現在ではネオーラル®が使用される。

2) 使用方法

シクロスポリンは吸収の個体内差、個体間差が大きい薬剤であるため、使用に際しては薬剤血中濃度のモニタリングを行いながら臨床の有効性や有害事象を判断して治療を行う。通常、シクロスポリンとして1日量 5 mg/kg を1日 2 回に分けて経口投与を開始する。12 時間間隔で食後に内服させるのが一般的であるが、効果が弱いと判断される症例では、最高血中濃度を高くする目的で食前投与を行う場合もある。導入後は定期的に血中トラフ値を測定しながら投与量を調整する。トラフ値とは、薬物を反復投与したときの定常状態における最低血中薬物濃度のこと、次の内服直前の血中濃度である。実際の測定は、定期診察時に朝の内服をしないで血液検査を行う。ベーチェット病での目標トラフ値は 100~250 ng/ml とされるが、150 ng/ml 以上で維持されると腎機能障害の発生頻度が高くなるとの報告があり、臨床所見、副作用の発現も考慮しながら投与量を検討する。通常、維持量は1日量 3~5 mg/kg であるが、臨床所見が落ち着いていけば少しずつ減量してよい。

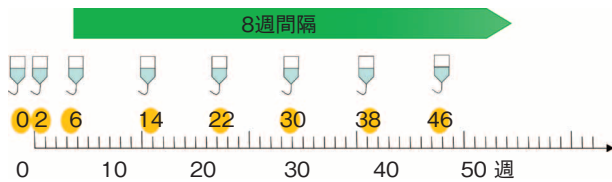


図 6-2 インフリキシマブ投与スケジュール。
初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行う。

表 6-1 インフリキシマブ投与中に注意すべき感染症

- ・結核
- ・非結核性好酸菌
- ・肝炎ウイルス
- ・真菌

3) 有効性

ベーチェット病に対するシクロスポリンの有効性は著効 39%，有効 22%，やや有効 11%，無効 28% とされる³⁾。

4) 副作用

シクロスポリンは高い有効性を持つ反面、副作用も少なからずみられる薬剤である。特に腎機能障害⁴⁾、神経ベーチェット病様症状の発現頻度が高いことに注意が必要である⁵⁾。ベーチェット病における国内臨床試験では、442 例中何らかの副作用が報告されたのは 308 例(69.7%)で、主なものは多毛 83 件(18.8%)、腎障害 64 件(14.5%)、肝障害 44 件(10.0%)、blood urea nitrogen (BUN) 増加 43 件(9.7%)、熱感 41 件(9.3%)などであった。

5) 相互作用

免疫抑制下で生ワクチンを接種すると病原性を表す可能性があるため、生ワクチンの接種は禁忌とされる。不活化ワクチンはシクロスポリンの免疫抑制作用によって、ワクチンに対する免疫が得られず、ワクチンの効果が得られない可能性がある。

併用禁忌薬剤はタクロリムス(プログラフ[®])、ピタバスタチン(リバロ[®])、ロスバスタチン(クレストール[®])、ボセンタン(トラクリア[®])であるが、そのほかにも併用注意薬が多数あるので添付文書を参照すべきである。

グレープフルーツは血中濃度を高める作用があるため避けなければならない。

<処方例>

ネオーラル[®]カプセル 5 mg/kg 分 2 朝夕

トラフ値、眼発作頻度、副作用に注意しながら増減する。

3. インフリキシマブ(レミケード[®])

コルヒチン、シクロスポリンと比較して、眼炎症発作の抑制効果が高い薬剤である。ただし結核をはじめとする各種感染症、投与時反応などに十分な注意が必要であ

表 6-2 スクリーニング検査の一例

- ・ツベルクリン反応
- ・クオンティフェロン[®]TB-3G
- ・胸部単純 X 線撮影, 胸部 CT 検査
- ・HBs 抗原
- ・HCV 抗体
- ・β-D-グルカン

る。導入時には入念なスクリーニング検査を行うとともに、インフリキシマブに関する知識を有する内科医師と連携して使用することが必須である。

1) 作用機序

炎症の起点となる腫瘍壊死因子(tumor necrosis factor: TNF)-α に対するキメラ型抗ヒト TNF-α 単クローン抗体製剤で、① 産生された TNF-α に結合し、機能しないようにする中和作用、② 産生細胞の膜表面に発現されている膜結合型 TNF-α と結合し、TNF-α 産生細胞を破壊する作用、③ 標的細胞の TNF レセプターに結合した TNF-α を解離させる解離作用により効果を発現すると考えられている。

2) 投与方法

ベーチェット病では 5 mg/kg の投与量で、2 時間以上かけて点滴静注を行う。初回投与後、2 週目、6 週目に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行う(図 6-2)。併用薬に関する制限はなく、前治療薬(コルヒチンやシクロスポリンなど)から切り替えて治療を行っている施設が多いが、前治療薬と併用してインフリキシマブを導入している施設もある。どちらの有用性が高いのかはまだ結論が出ていない。

3) スクリーニング検査および定期検査

インフリキシマブは感染初期の生体防御反応に重要な因子である TNF-α を抑制するため、表 6-1 に示す感染症に注意が必要である。特に結核感染症には十分な注意を払わなければならない。表 6-2 にスクリーニング検査の一例を示す。

一般に行われている結核スクリーニング検査はツベルクリン反応(ツ反)であるが、ベーチェット病では以下の理由でツ反単独での判定にはリスクがある。

① 日本人は BCG 接種歴のある患者が多く、成人の 80% 以上はツ反陽性を示す。ただし、強陽性の場合には結核が疑われる。

② ベーチェット病特有の針反応により、結核感染症がなくても強陽性を示す症例がある。

③ シクロスポリンや副腎皮質ステロイド薬を内服している場合、結核感染症があっても強陽性を示さないことがある。

新しい結核の検査方法としてクオンティフェロン[®]TB-3G がある。患者血液中の T 細胞の結核菌抗原に対する反応性をみる検査であり、BCG 接種の影響を受けず、

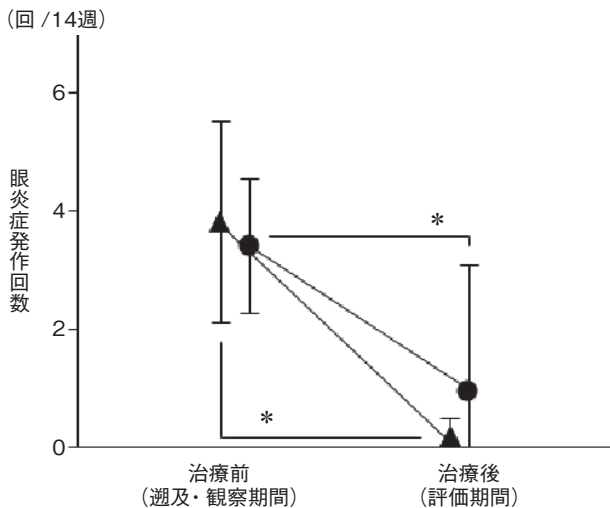


図 6-3 インフリキシマブの前期第Ⅱ相臨床試験成績。コルヒチン、シクロスポリン治療に抵抗し眼炎症発作を繰り返す症例に対してインフリキシマブ投与臨床試験が行われた。7 例に対して 5 mg/kg, 6 例に対して 10 mg/kg が割り付けられた。5 mg/kg 投与群では 7 例中 5 例で、また 10 mg/kg 投与群では 6 例中 5 例で眼炎症発作がみられなくなった。また、平均発作回数を投与前 14 週の週及・観察期間と投与後 14 週の評価期間で比較してみると、5 mg/kg 投与群では投与前に平均 4.0 ± 2.2 回であった眼炎症発作回数が投与後平均 1.0 ± 2.2 回へと有意に減少した。10 mg/kg 投与群でも同様に投与前平均 3.8 ± 1.9 回が投与後平均 0.2 ± 0.4 回へと有意に減少していた。

● : 5 mg/kg 群, ▲ : 10 mg/kg 群, * : $p=0.031$.

高い感度と特異性を持つ検査である。しかし、副腎皮質ステロイド薬やシクロスポリンを内服中には偽陰性となる可能性があること、陽性対照が陽性とならずに検査が成立しないことがある。

したがって、現状では免疫抑制薬内服患者の結核スクリーニングは画像診断に頼らざるを得ないが、胸部単純 X 線撮影では小さな陳旧性結核病巣を見逃す可能性があり、胸部 CT 検査が有用である。

また、インフリキシマブ投与中は定期的な血液検査および内科医の診察が必要であり、体調に変化があれば速やかに胸部 X 線検査を実施し、結果を判断できる施設であることが望まれる。

4) 投与禁忌

以下の疾患ではインフリキシマブ投与は禁忌とされるが、眼科単独での判断は難しく、内科医との連携により判断すべきである。

① 活動性結核

明らかな活動性結核病巣がある場合には投与すべきではない。ただし、陳旧性結核病巣が胸部 X 線写真や胸部 CT 画像で疑われる場合や結核既感染者において、本剤による利益が危険性を上回ると判断される場合には、慎重な検討を行ったうえで本剤の投与を検討する。ま

た、結核病巣がないと判断し抗結核薬を併用せずにインフリキシマブを使用する場合でも、今後の治療経過中に結核が発症する可能性を考慮しておく必要がある。なお、インフリキシマブ使用中の結核は肺外結核が比較的多いことが特徴である。

② 肝炎ウイルスキャリア

インフリキシマブ投与によりウイルスが活性化し肝炎が悪化することが報告されており、投与すべきではない。

③ 非結核性好酸菌症

有効な抗菌薬がないため、同感染者には投与すべきではない

④ うっ血性心不全

⑤ 悪性腫瘍

⑥ 脱随疾患

5) 抗結核薬の予防投与

結核感染既往の疑いがある場合は積極的に抗結核薬の予防投与を行いながらインフリキシマブ治療を行うことが推奨されており、高い確率で結核の再発を予防できると考えられている。一般的にはツ反の紅斑 10 mm 以上、あるいは硬結の存在があれば結核感染既往が疑われるが、ベーチェット病では針反応による発赤腫脹の可能性もあるため、クオンティフェロン®TB 検査や胸部 CT の結果と合わせて抗結核薬予防投与の適応を判断する。

抗結核薬予防投与は、インフリキシマブ導入開始 3 週間前からイソニアジド内服(原則として 300 mg/日、低体重者には 5 mg/kg/日に調整)を行い、インフリキシマブ導入後も 6~9 か月間は併用することが望ましい。

6) 有効性

ベーチェット病による網膜ぶどう膜炎に対するインフリキシマブの有効性について本邦で臨床試験が行われた。インフリキシマブは大変優れた眼炎症発作抑制作用を示し、前期第Ⅱ相臨床試験では 5 mg/kg, 10 mg/kg 投与群いずれも投与開始後には有意に眼炎症発作頻度が減少した(図 6-3)。

その後に行われた長期投与試験では試験開始前にインフリキシマブ中止期間があったが、参加した全症例において再び眼炎症発作がみられていた。しかしインフリキシマブ投与再開後 1 年間の長期試験の間、眼炎症発作は有意に抑制され、改めてインフリキシマブの有効性が再確認された⁶⁾(図 6-4)。

その後の投与量は 5 mg/kg と決められたが、第Ⅲ相臨床試験、市販後全例調査においても、これまでの臨床試験と同等の有意な有効性を示している。

7) 眼外症状に対する有効性

臨床試験ではいくつかの眼外症状についても調査が行われた。インフリキシマブの投与中に口腔内アフタ性潰瘍、結節性紅斑様皮疹、毛嚢炎様皮疹の評価スコアが変動を繰り返す症例が多くみられたが、これらは自然経過

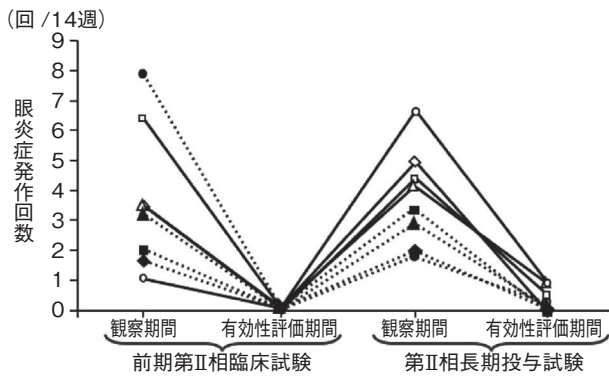


図 6-4 第 II 相長期投与試験成績。

前期試験の後、インフリキシマブ投与中止後 2~3 か月頃には眼炎症発作の再発が全症例でみられていた。インフリキシマブ再開 1 年後には、5 mg/kg 投与群 4 例では投与前に平均 10.1 ± 3.0 回であった発作回数が投与後平均 0.5 ± 0.6 回へと有意に減少し、10 mg/kg 投与群 4 例でも同様に投与前平均 15.1 ± 5.7 回が投与後平均 1.7 ± 1.7 回へと有意に減少していた。

による変動と考えられる。今後は症例数を増やすことにより有効性を評価していく必要がある。

また、眼外症状や特殊病型についても、ベーチェット病に伴う重症の腸管病変、外陰部潰瘍、関節炎、神経症状などが回復した症例が国内外から報告されている。

8) 副作用

① 感染症

有害事象として前期第 II 相臨床試験の際に 1 例で粟粒結核、結核性髄膜炎がみられたが、これはインフリキシマブにより結核感染症のリスクが高まるという警鐘が鳴らされる以前の事例である。その後の試験では結核に対するスクリーニングの徹底と、必要に応じて抗結核薬の併用が行われた結果、結核感染症の報告はみられていない。しかしながら、感染症が生じやすい状態であることを患者によく理解させること、体調の変化があった際には速やかに受診するよう指導すること、また、受診時の問診、血液検査、必要に応じて画像検査および内科医の診察を定期的実施することが必須である。

② 投与時反応

インフリキシマブは点滴中に投与時反応が 10% 程度の症例にみられるので、投与中および投与後 2 時間は十分な観察が必要である。その多くは一過性の頭痛、熱感などの軽度なものであるが、時に蕁麻疹などを生じる。まれに (1% 未満) アナフィラキシー (様) 症状 (血管浮腫、チアノーゼ、呼吸困難、気管支痙攣、血圧上昇/低下など) が生じる。したがって、常にアナフィラキシー (様) 症状に対して即座に対応できる準備をして投与にあたるべきである。軽度の投与時反応が生じた場合には点滴速度を遅くして経過を注意深く観察する。場合によっては点滴を中止し、アセトアミノフェンや抗ヒスタミン薬 (H1 および H2 阻害薬) を投与する。しかし、時にはエ

ピネフリンや副腎皮質ステロイド薬などの注射が必要になる場合がある。

投与時反応が生じた後もインフリキシマブ治療を継続する場合は、次の点滴の際にアセトアミノフェン、抗ヒスタミン薬や副腎皮質ステロイド薬などの前投与および点滴速度を遅くするなどの対処が必要である。

また、投与後 3 日以上経ってから遅発性過敏症 (筋肉痛、発疹、発熱、関節痛など) が生じることもある。

③ 抗インフリキシマブ抗体の出現

インフリキシマブの反復投与により抗インフリキシマブ抗体 (antibody to infliximab : ATI) が出現することがあり、薬剤効果の持続時間が短縮すると考えられている。

前期第 II 相臨床試験で ATI の測定が行われ、検査可能であった 5 mg/kg 投与群の 4 例中 1 例で検出された。なお、10 mg/kg 投与群で検査した 3 例では検出されなかった。また、長期試験、第 III 相臨床試験では ATI は検出されなかった。

関節リウマチではメトトレキサートを併用することが ATI の出現を抑制する効果があるとされているが、ベーチェット病では他剤の併用による ATI 抑制効果は不明である。なお、ATI はインフリキシマブが血中にあると測定ができないため、実際には ATI の存在を確認することは困難である。

9) ワクチン接種

インフリキシマブ投与中はワクチン接種に対する応答が不明であり、また生ワクチンの接種による二次感染の可能性が否定できないので、風疹、麻疹、ポリオなどの生ワクチンについては行わない方がよい。インフルエンザワクチンや肺炎球菌ワクチンなど病原体の一部を接種する不活化ワクチンは感染の危険性はなく、むしろ接種が推奨される。ただし、自然免疫が抑制されているためワクチン接種の効果が出にくい可能性がある。

4. プレドニゾロン (プレドニン®)

副腎皮質ステロイド薬内服に関しては、本邦では 1970 年代に単剤治療に関する多くの臨床研究が行われた。その結果、漸減中に眼炎症発作が誘発されるため、むしろ視力予後が悪いことが示され、以降その使用は慎むべきであるとされてきた。しかし、1990 年代には再評価の見解がみられ、低用量で増減せずに使用した場合、眼炎症発作は誘発されず発作抑制に有効であるとされ、多少見直されてきている。

一方、海外では副腎皮質ステロイド全身治療は一般的に行われており、日本とは多少の違いがみられる。EULAR (欧州リウマチ学会) によるベーチェット病治療ガイドラインでは、プレドニゾロン + アザチオプリン (後述) の全身治療が基本となっており、これらの差異はそれぞれの地域における長年の臨床経験の違いが影響しているのかもしれない。

5. 海外で一般的に使用されている治療、または有効性が示されている治療

1) アザチオプリン(アザニン[®], イムラン[®])

海外ではベーチェット病に対してよく使われている薬剤であり、1990 年に二重盲検試験により有効性が示された⁷⁾。2.5 mg/kg/日で経口投与される。しかし、本邦では従来の治療経験からは著効を示す有用な薬剤とは考えられていない。

2) インターフェロン(IFN)- α -2a

ヒト遺伝子組み換え IFN- α -2a を皮下に投与する治療であり、ドイツ、トルコなどでは難治性ベーチェット病に使用されている。50 例を対象に行われた臨床試験では 46 例(92%)で有効であり、20 例(40%)では治療が不必要な寛解導入が得られている⁸⁾。このように高い有効性が期待できる治療であるが、副作用の発現も高頻度であり、治療開始時の熱発、関節痛、注射部位の発赤が 100% の患者に、白血球減少が 40% に、そして脱毛が 24% にみられている。

3) 顆粒球吸着療法(アダカラム[®])

本治療法は静脈血をセルロースビーズカラムに通して静脈へ戻すことにより顆粒球(主に好中球)および単球を選択的に除去する体外循環治療であり、潰瘍性大腸炎、Crohn 病に保険適用されている。

ベーチェット病に対する有効性は、眼炎症発作頻度が治療前 6 か月の 4.21 ± 1.6 回から治療後 6 か月の 2.93 ± 1.39 ($p=0.0275$) 回へと減少がみられた⁹⁾。劇的な効果はないが、この治療法では重篤な副作用がほとんどみられないことが特徴である。

4) トリアムシノロンアセトニド(ケナコルト-A[®])硝子体内注射

徐放性ステロイド薬トリアムシノロンアセトニド 4 mg を硝子体内に注射すると、硝子体内で塊状となった薬剤は数か月かけて徐々に溶解し消失する。その間眼炎症発作の抑制が期待できる治療である。ただし、白内障の進行、眼圧上昇が高頻度にみられる¹⁰⁾。また、感染性眼内炎の発生にも注意を要する。

5) フルオシノロン眼内埋植(レチサート[®])

特殊な膜を通して 3 年間一定量の徐放性ステロイド薬フルオシノロンアセトニドが放出されるよう設計されたカプセル状の製剤を毛様体扁平部に縫合固定し、硝子体腔につり下げる治療¹¹⁾である。米国では既に FDA の認可を受けて使用されている。日本での認可は未定だが、眼炎症発作抑制が期待できる。ただし、高頻度の白内障の進行、眼圧上昇は避けられない。

III 消炎治療(発作期治療)

1. 軽度の前眼部発作

軽度の前眼部の炎症に対しては点眼治療を行う。副腎皮質ステロイド薬と散瞳薬の点眼を用いる。

<処方例>

1) 0.1% ベタメタゾン(リンデロン[®])点眼液 1 日 1 回~16 回

2) トロピカミド・フェニレフリン塩酸塩(ミドリン P[®])点眼液 1 日 1 回~8 回

虹彩後癒着が生じたときには上記に加えてネオシネジン点眼液、サイプレジン点眼液の頻回点眼および夜間のアトロピン硫酸塩眼軟膏を併用する。

2. 重度の前眼部発作

前房蓄膿が生じるような強い虹彩毛様体炎には点眼治療に加え、副腎皮質ステロイド薬の結膜下注射を行う。

<処方例>

デキサメタゾン(デカドロン[®]) 2 mg/0.5 ml を結膜下注射

3. 後眼部発作

網膜ぶどう膜炎型には水溶性ステロイド薬の後部テノン嚢下注射を行う。後極部に発作巣があり視力障害が残る可能性が高い発作に対しては浮腫が減少するまで連日行う。眼圧上昇、眼球穿孔に注意が必要である。

<処方例>

デキサメタゾン(デカドロン[®]) 4 mg/1.0 ml 後部テノン嚢下注射

後極部の発作に対しデカドロン[®]注 8 mg 点滴静注を 1~3 日間行う方法もある。また、プレドニゾロン(プレドニン[®])30~40 mg を朝、昼の分 2 で 7 日間くらい内服させる場合もある。

IV 合併症に対する治療

1. 併発白内障に対する白内障手術

白内障手術後に眼炎症発作が誘発されやすいため、白内障手術は慎重に検討すべきである。6 か月以上眼炎症発作がみられない時期に手術を行うことが望ましい。また、頻回の眼炎症発作の影響により Zinn 小帯が脆弱になっている症例もあり、術中合併症には注意を要する。

インフリキシマブ治療中の患者では、前回点滴後 4 週目に手術を行うことを勧める意見がある。

2. 続発緑内障に対する緑内障手術

ベーチェット病での眼圧上昇機序は線維柱帯の目詰まり、ステロイド起因性、虹彩前癒着による隅角閉塞などさまざまである。眼圧下降薬の点眼、内服などの治療が無効な場合は線維柱帯切開術、線維柱帯切除術を行う。

3. 嚢胞様黄斑浮腫に対する治療

ベーチェット病では嚢胞様黄斑浮腫が生じることがある。嚢胞様黄斑浮腫に対する治療にはトリアムシノロンアセトニド(ケナコルト-A[®])20~40 mg の後部テノン嚢下注射が有効な場合がある。ただし、副作用として白内障の進行、眼圧上昇、眼瞼下垂、外眼筋線維形成、眼球穿孔に注意が必要である。

4. 硝子体手術

硝子体出血, 網膜上膜, 黄斑円孔, 網膜剥離などが発症した場合には, 硝子体手術が必要になることがある。ただし, 白内障手術と同様に, 術後の眼炎症発作が誘発される可能性があり, 6 か月以上眼炎症発作がみられない期間に手術することが望ましい。

V おわりに

ベーチェット病の治療はインフリキシマブの登場で大きく前進した。しかしなかには治療抵抗例や B 型肝炎キャリアなど感染症のためにインフリキシマブの導入ができない症例があり, さらに新たな薬剤の開発が望まれる。現在, 生物学的製剤をはじめさまざまな薬剤が創製されており, 近い将来ベーチェット病が視力予後の良好な疾患となることが期待される。

文 献

- 1) **Matsumura N, Mizushima Y** : Leucocyte movement and colchicine treatment in Behçet's disease. *Lancet* 2 : 813, 1975.
- 2) **Kötter I, Dürk H, Saal J, Fierlbeck G, Pleyer U, Ziehut M** : Therapy of Behçet's disease. *Ger J Ophthalmol* 5 : 92-97, 1996.
- 3) 小竹 聡, 市石 昭, 小阪祥子, 吉川浩二, 皆川玲子, 松田英彦 : ベーチェット病の眼症状に対する低用量シクロスポリン療法. *日眼会誌* 96 : 1290-1294, 1992.
- 4) **Nussenblatt RB, Palestine AG** : Cyclosporine : immunology, pharmacology and therapeutic uses. *Surv Ophthalmol* 31 : 159-169, 1986.
- 5) **Kotake S, Higashi K, Yoshikawa K, Sasamoto Y, Okamoto T, Matsuda H** : Central nervous system symptoms in patients with Behçet disease receiving cyclosporine therapy. *Ophthalmology* 106 : 586-589, 1999.
- 6) **Ohno S, Nakamura S, Hori S, Shimakawa M, Kawashima H, Mochizuki M, et al** : Efficacy, safety, and pharmacokinetics of multiple administration of infliximab in Behçet's disease with refractory uveoretinitis. *J Rheumatol* 31 : 1362-1368, 2004.
- 7) **Yazici H, Pazarli H, Barnes CG, Tuzun Y, Ozyazgan Y, Silman A, et al** : A controlled trial of azathioprine in Behçet's syndrome. *N Engl J Med* 322 : 281-285, 1990.
- 8) **Kötter I, Zierhut M, Eckstein AK, Vonthein R, Ness T, Günaydin I, et al** : Human recombinant interferon α -2a for the treatment of Behçet's disease with sight threatening posterior or panuveitis. *Br J Ophthalmol* 87 : 423-431, 2003.
- 9) **Namba K, Sonoda KH, Kitamei H, Shiratori K, Ariyama A, Iwabuchi K, et al** : Granulocytapheresis in patients with refractory ocular Behçet's disease. *J Clin Apher* 21 : 121-128, 2006.
- 10) **Ohguro N, Yamanaka E, Otori Y, Saishin Y, Tano Y** : Repeated intravitreal triamcinolone injections in Behçet disease that is resistant to conventional therapy : one-year results. *Am J Ophthalmol* 141 : 218-220, 2006.
- 11) **Jaffe GJ, Martin D, Callanan D, Pearson PA, Levy B, Comstock T** : Fluocinolone acetonide implant (Retisert) for noninfectious posterior uveitis : thirty-four-week results of a multicenter randomized clinical study. *Ophthalmology* 113 : 1020-1027, 2006.