

## ペーチェット病における口腔内連鎖球菌の意義

吉川 浩二\*, 小竹 聡\*, 笹本 洋一\*, 大野 重昭\*\*, 松田 英彦\*

\*北海道大学医学部眼科学教室, \*\*横浜市立大学医学部眼科学教室

## 要 約

ペーチェット病の発症における微生物感染の関与を検討するため、ペーチェット病患者の口腔内細菌叢の検索を行った。その結果、患者においては歯垢、舌表面、頬粘膜、唾液のすべてで *Streptococcus (S.) sanguis* の割合が有意に増加していた。さらに患者から得られた *S. sanguis* の血清型を検討したところ、これまで知られている標準株とは反応しない、新しいタイプの血清型であることが示された。また、患者の *S. sanguis* に対する免疫反応を抗体産生と皮膚反応で検討したところ、両者とも亢進していた。以上より、ペーチェット病の病態に *S. sanguis* が何らかの関与をしていることが示唆された。(日眼会誌 95:1261-1267, 1991)

キーワード：ペーチェット病，口腔内細菌叢，*Streptococcus sanguis*，血清抗体価，皮膚テスト

Close Association of *Streptococcus Sanguis* and Behçet's DiseaseKoji Yoshikawa\*, Satoshi Kotake\*, Yoichi Sasamoto\*,  
Shigeaki Ohno\*\* and Hidehiko Matsuda\*

\*Department of Ophthalmology, Hokkaido University School of Medicine

\*\*Department of Ophthalmology, Yokohama City University School of Medicine

## Abstract

The oral flora of patients with Behçet's disease was investigated and compared to that of controls. The proportion of *Streptococcus (S.) sanguis* in the flora of patients with this disease was always higher than that of healthy controls. It is noteworthy that serotypes of *S. sanguis* in the oral flora of patients were different from controls. Immune responses against *S. sanguis* were also examined in the patients. Antibody titers against *S. sanguis* were higher in patients than in controls. Furthermore, the patients showed significantly increased skin reactivity to *S. sanguis*. These results suggest that uncommon serotypes of *S. sanguis* play an important role in the pathogenesis of Behçet's disease. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 95:1261-1267, 1991)

Key words: Behçet's disease, Oral flora, *Streptococcus sanguis*, Antibody titer, Skin test

## I 緒 言

ペーチェット病は再発性ぶどう膜炎をはじめ、全身の臓器・組織に遷延性病変を生じる難治性の疾患であ

る。本病の原因については、Behçet<sup>1)</sup>がウイルス説を提唱して以来、感染、アレルギー、自己免疫、環境因子、遺伝因子など様々な説が提唱されてきたが、いずれも病因として証明されたものはない。しかし、疫学調査

別刷請求先：060 札幌市北区14条西5丁目 北海道大学医学部眼科学教室 吉川 浩二  
(平成3年3月1日受付，平成3年4月3日改訂受理)

Reprint requests to: Koji Yoshikawa, M.D. Department of Ophthalmology, Hokkaido University School of Medicine.

Kita 14, Nishi 5, Kita-ku, Sapporo 060, Japan

(Received March 1, 1991 and accepted in revised form April 3, 1991)

から本病は日本、東南アジアから中近東、地中海沿岸諸国に多く分布し、欧米やアフリカには稀であり、またカリフォルニアやハワイに住む日系アメリカ人に本病が見られないことから<sup>2)</sup>、外因として地域的な因子が存在することは確実である。それに加えて、HLA-B51に代表される内因<sup>3)</sup>が複雑に関与して本病の病態が形成されていると考えられる。

ペーチェット病患者では口腔内アフタがほぼ全例に認められる上、他の主症状にさきがけて出現することが多く、また扁桃炎や歯周疾患などの既往が高率に見られ<sup>4)</sup>、抜歯によって症状誘発が見られることから、口腔内細菌が外因として本病の病因に何等かの役割を果たしていることが推測される。これまで再発性口腔内アフタから *α-streptococcus* を同定したという報告<sup>5)6)</sup>はあるが、ペーチェット病患者については十分に調べられていない。そこで今回は、ペーチェット病患者の口腔内細菌叢の検索を行った。そのなかでペーチェット病患者で多く検出された細菌のうち、これまでの報

告も含め本病により関連が深いと考えられる *S. sanguis* について、その血清学的性状を分析するとともに、*S. sanguis* の各 serotype について in vivo での免疫反応を調べるために、血清抗体価の測定と皮膚テストを行った。

## II 実験方法

### 1. 口腔内細菌叢の検索

口腔内細菌叢の検索は、北大眼科ぶどう膜炎外来に通院中のペーチェット病患者男性16例、女性6例の計22例(完全型10例、不全型12例)に行った。年齢は18歳から59歳で平均36歳であった。これと性年齢分布のほぼ等しい健常成人10例を対照とした。検体として、歯垢(右下犬歯、第1大臼歯の歯頸部頰側)、舌表面と頰粘膜表面のぬぐい液および唾液を採取し、混合ガス置換を行った GAM 培地(Nissui Co.)に入れ、ガスバックパウチ(BBL Co.)に入れ移送した。各検体を80%N<sub>2</sub>-10%H<sub>2</sub>-10%CO<sub>2</sub>の嫌気性状態で遠沈後、上清

表1 ペーチェット病患者および対照における口腔内細菌の比率

Bacteria	% prominent flora (Mean±SE)			
	Supragingival plaque		Tongue dorsum	
	Patients (n=22)	Controls (n=8)	Patients (n=22)	Controls (n=8)
Gram-positive bacteria	66.7±3.6	69.0±6.2	76.7±2.8	80.4±2.5
<i>Streptococcus</i>	53.3±4.1	48.1±4.6	61.4±4.1	53.1±5.1
<i>S. sanguis</i>	26.7±3.7*	9.4±0.6	23.1±2.9*	7.6±0.6
<i>S. salivarius</i>	7.4±1.4	6.6±2.4	21.8±3.0	26.4±2.4
<i>S. mitis</i>	14.9±2.1††	25.9±4.5	15.8±1.9	19.0±2.2
<i>S. mutans</i>	4.1±1.1*	0.2±0.1	0.31±0.14	0.03±0.02
Other streptococci	0.2±0.1†	6.0±2.5	0.4±0.2	<0.01
<i>Enterococcus</i>	0.25±0.11	0.01±0.01	0.26±0.15	0.24±0.16
<i>Staphylococcus</i>	0.26±0.19	0.02±0.01	0.02±0.01††	0.08±0.04
<i>Lactobacillus</i>	1.6±0.6	0.38±0.02	0.5±0.19	0.13±0.05
<i>Eubacterium</i>	0.36±0.17	0.23±0.28	0.47±0.27	0.37±0.34
Gram-positive rods	11.0±1.9†	22.3±2.4	14.3±2.4†	26.5±3.1
Gram-negative bacteria	33.2±3.5	29.2±7.1	22.3±2.7	19.5±2.3
<i>Bacteroides</i>	16.5±2.2*	6.4±1.9	8.2±1.2*	3.3±1.1
Black pig. <i>Bacteroides</i>	3.1±0.7**	0.9±0.2	0.41±0.04*	0.01±0.01
<i>Fusobacterium</i>	2.6±0.6	1.9±0.7	1.8±0.6	0.6±0.3
<i>Veillonella</i>	3.3±1.1	7.8±3.1	5.5±2.3	12.3±1.7
<i>Enterobacteriaceae</i>	<0.001	ND	<0.01	ND
Others	7.5±1.1	6.8±2.8	6.5±0.9	3.3±1.1
Molds	0.15±0.08	ND	<0.01	ND

ND: not detected

\* higher %, P<0.01 vs controls

\*\* higher %, P<0.05 vs controls

† lower %, P<0.01 vs controls

†† lower %, P<0.05 vs controls

を希釈し嫌気性あるいは好気性培養を行った。まず、5%馬血を加えたTF培地で総嫌気性菌数を測定した。また、5% sucroseを加えたTYC培地にて*S. sanguis*を中心に*Streptococcus*群を測定し、20% sucroseとbacitracin 0.2U/mlを加えたMS培地(MBS培地)で*S. mutans*を測定し、ともにMitis Salivarius(MS)培地で確認した。*Enterococcus*, *Staphylococcus*, *Lactobacillus*, *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Veillonella*, *Eubacterium*, *Enterobacteriaceae*, カビ, その他についてはそれぞれの培地にて測定した。なお、各培地に発育した代表コロニーについてはGram染色を行い、APIザイム(API SYSTEM S.A.)を用いて同定を行った。

## 2. *S. sanguis* の同定

*S. sanguis*の標準株4種、すなわちATCC 10556(serotype I), ATCC 10557(serotype II), ATCC 10558(serotype III), ST-7(serotype IV), および川崎由来株2種、すなわちSSH-83(MCLS-1), KIH-T

(MCLS-2)<sup>7)</sup>をウサギに免疫し抗血清を得た。この血清と患者から得られた*S. sanguis*のRantz-Randall抗原を反応させ、Ouchterlony法を用いてserotypeを決定した。

## 3. 血清抗体価の測定

血清抗体価の測定は、ペーチェット病患者男性26例、女性20例の計46例(完全型17例、不全型29例)および健康成人10例、疾患対照39例(原田病10例、サルコイドーシス10例、その他のぶどう膜炎患者9例)に対して行った。年齢分布は上記と同様であった。その方法は、生菌による凝集反応により調べた。すなわち、*S. sanguis*のserotype I, II, III, IV, MCLS-1, 2および患者由来株113-20, 114-23の菌をTodd-Hewitt brothで一晩培養後、リン酸緩衝液でOD=0.5になるように調整し、これに2倍段階希釈した血清と96穴マイクロプレート中で反応させた。凝集の見られた最高希釈倍数を抗体価とした。

表2 ペーチェット病患者および対照における口腔内細菌の比率

Bacteria	% prominent flora (Mean±SE)			
	Buucal mucosa		Saliva	
	Patients (n=22)	Controls (n=10)	Patients (n=22)	Controls (n=10)
Gram-positive bacteria	77.3±2.3††	83.8±2.2	80.4±3.7	84.3±1.5
<i>Streptococcus</i>	66.7±3.3	67.2±3.7	67.4±4.3	74.0±1.4
<i>S. sanguis</i>	23.3±3.4*	8.0±0.6	16.5±1.8**	10.8±1.9
<i>S. salivarius</i>	19.8±3.8	15.3±1.8	28.6±3.9	30.2±0.9
<i>S. mitis</i>	21.8±2.6†	43.7±3.1	22.1±3.6†	33.1±0.8
<i>S. mutans</i>	0.5±0.2	0.2±0.1	0.2±0.1**	<0.001
Other streptococci	1.3±0.4*	<0.1	<0.1	<0.1
<i>Enterococcus</i>	ND††	0.15±0.07	ND	ND
<i>Staphylococcus</i>	1.3±0.9*	ND	0.07±0.01	ND
<i>Lactobacillus</i>	1.8±0.6*	0.21±0.02	0.4±0.2	0.15±0.01
<i>Eubacterium</i>	0.03±0.01*	<0.001	0.1±0.1	<0.001
Gram-positive rods	8.3±1.2†	16.1±2.3	12.7±1.7	10.1±0.5
Gram-negative bacteria	22.1±2.5**	14.1±3.0	19.6±18.0	15.7±4.6
<i>Bacteroides</i>	8.4±1.1	5.7±1.1	7.6±1.4**	4.2±0.4
Black pig. <i>Bacteroides</i>	0.8±0.2*	0.05±0.05	1.9±0.7**	0.03±0.01
<i>Fusobacterium</i>	0.4±0.1	0.5±0.1	2.0±0.8**	0.2±0.1
<i>Veillonella</i>	3.5±0.9	2.7±1.6	3.7±1.6†	9.8±1.1
<i>Enterobacteriaceae</i>	0.13±0.4	0.06±0.01	ND	ND
Others	8.8±1.4**	4.3±1.0	4.4±0.7*	1.6±0.4
Molds	ND	ND	ND	ND

ND: not detected

\* higher %, P<0.01 vs controls

\*\* higher %, P<0.05 vs controls

† lower %, P<0.01 vs controls

†† lower %, P<0.05 vs controls

表3 患者および対照から分離された *S. sanguis* の血清学的性状

Isolated from	No. of strains	Percentage of <i>S. sanguis</i>	
		Common serotype	Uncommon serotype
Patients	59	0	100*
Controls	40	97	3*

\*P&lt;0.01

#### 4. 皮膚テスト

皮膚テストは、ペーチェット病患者男性5例、女性6例の計11例（完全型7例、不全型4例）および健康成人7例に行った。抗原として *S. sanguis* の serotype II, III, IV, MCLS-1, 2, および患者由来株114-6 の crude cell wall を用いた。各細菌をまず超音波破壊し2,000Gで20分間遠心後、上清をさらに20,000Gで40分間超遠心し、沈殿物を得、これを crude cell wall とした。抗原の接種方法としてブリックテストを用いた。すなわち被検者の前腕屈側をアルコールで清拭後乾燥させ抗原1滴を滴下し、木綿針で軽く出血する程度に穿刺し、48時間後の発赤径を測定した。

#### 5. 統計処理

統計学的有意差検定の方法として、平均値の比較には t 検定を、出現率の比較には  $\chi^2$  検定を用いた。

### III 結 果

口腔内細菌叢の検索結果を表1、表2に示した。数字はそれぞれで部位での総菌数を100%とした時のおのおの細菌叢を構成する菌の割合を%で示している。注目すべき点は、歯垢、舌表面、頬粘膜および唾液のすべてで、ペーチェット病患者は対照と比較して *S. sanguis* の比率が増加していたことである。すなわち、歯垢では対照9.4%に対して患者26.7%、舌表面では対照7.6%に対して患者23.1%、頬粘膜でも対照8.0%に対して患者23.3%、また唾液では対照10.8%に対し患者16.5%と著明に比率の増加が認められ、これらは統計学的に有意の差を示していた(歯垢、舌粘膜、頬粘膜：P<0.01, 唾液：P<0.05)。その他では、black pigmented *Bacteroides* が歯垢、舌粘膜、頬粘膜、唾液のすべての部位で、また *S. mutans*, *Bacteroides* などいくつかの菌が1~3カ所の部位で、患者において比率の有意の上昇が認められた。

ペーチェット病患者12例より分離された59株の *S. sanguis* および対照8例から分離された40株の *S. sanguis* について血清型を調べた。その結果、対照の40株

表4 患者12例より分離された *S. sanguis* の血清型の頻度

Isolation of <i>S. sanguis</i>	No. of subjects	Percentage
MCLS-1	3	25
New serotype	6	50
MCLS-1 and new serotype	3	25

のうち97%が従来より知られている標準株の serotype I~IV であった。これに対して、患者より分離された59株はすべて uncommon serotype に属していた(表3)。さらにこの uncommon serotype の *S. sanguis* を同定したところ、そのうち21株(35.6%)は MCLS-1 と同型の serotype であり、残りの38株(64.4%)は serotype I~IV にも MCLS-1, 2にも属さないまったく新しい serotype のものであった。また、症例単位でみると患者12例のうち25%が新しい serotype のみを有し、50%は MCLS-1 のみを有し、25%は新しい serotype と MCLS-1 の両方を有していた(表4)。

ペーチェット病患者血清中の *S. sanguis* に対する抗体価を、疾患対照および健康対照と比較して図1、図2に示す。図1は標準株に対する抗体価を示すが、IからIVのすべての serotype に対してペーチェット病患者は正常人と比較して有意の高抗体価を示した (serotype I, IV : P<0.01, serotype II, III : P<0.05)。とくに serotype I に対しては正常対照のみでなく、他の疾患コントロールのすべてに対して有意の抗体価上昇を示した。図2は川崎病由来の MCLS-1, 2 およびペーチェット病患者由来の113-20, 114-23 に対する血清抗体価を示す。患者の抗体価は正常人や他の疾患コントロールと比較してすべて危険率1%以下で有意の上昇を示した。

最後に *S. sanguis* を抗原とした皮膚テストの結果を表5に示す。患者群では対照と比較して検査した6種の *S. sanguis* 抗原のすべてに対して有意の反応亢

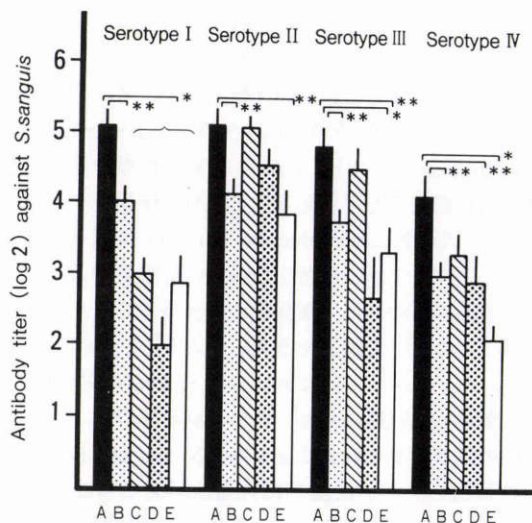


図1 *S. sanguis* (common serotype) に対する血清抗体価。  
A: Behçet's disease, B: VKH, C: Sarcoidosis, D: other diseases, E: healthy control. \*P<0.01, \*\*P<0.05

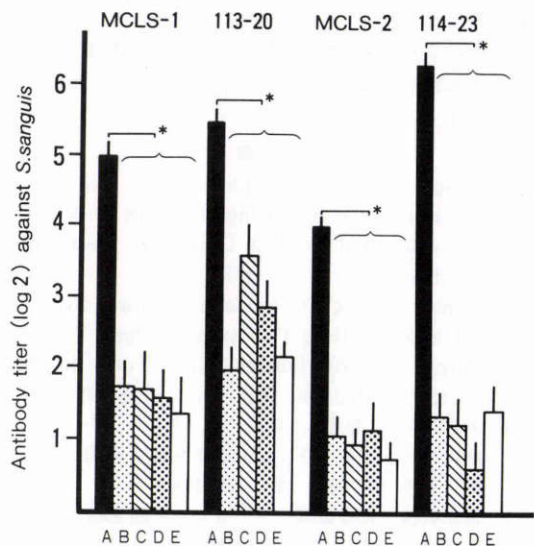


図2 *S. sanguis* (uncommon serotype) に対する血清抗体価。  
A: Behçet's disease, B: VKH, C: Sarcoidosis, D: other diseases, E: healthy control. \*P<0.01

表5 *S. sanguis* 抗原による皮膚テスト発赤径

Antigens	Patients (Mean±SE, n=11)	Controls (Mean±SE, n=7)
Serotype II	6.8±2.0	0.3±0.3*
Serotype III	6.4±1.4	1.4±0.6*
Serotype IV	8.0±1.4	0.3±0.2*
MCLS-1	6.4±1.5	0 *
MCLS-2	10.0±4.2	0 **
114-6	3.5±1.5	0 **
Saline	1.4±0.8	0

(単位: mm) \*P<0.01 \*\*P<0.05

Gilbert<sup>9)</sup>のぶどう球菌感染説にはじまり、多くの報告が行われてきた。1958年に氏原<sup>9)</sup>は細菌感染説を、1959年萩原<sup>10)</sup>はぶどう球菌や連鎖球菌の遷延性感作説を提唱した。1960年代に入ると連鎖球菌特に *S. sanguis* が再発性口腔内アフタの分野で注目されるようになった。1963年 Barile<sup>5)</sup>、1964年 Graykowski<sup>6)</sup>は、口腔内アフタ病変部から *α-srteptococcus* (*S. sanguis* prototype 2A) の transitional L-form を分離し、それに対して遅延型皮内反応を呈することを示した。さらに、1974年 Donatsky<sup>11)</sup>は再発性口腔内アフタ患者での *S. sanguis* に対する遅延型アレルギー反応の亢進および血清抗体価の上昇していたことを報告し、再発性口腔内アフタに自己免疫のメカニズムが関与しているのではないかという仮説を提示した。原因不明の再発性口腔内アフタとペーチェット病によるアフタとは臨床的に鑑別不可能で、再発性口腔内アフタがペーチェット病の初発症状の可能性もあるが、両疾患が同一の発生機序により発症するかについては十分に解明されていない。いずれにしてもこれまでペーチェット病患者の口腔内細菌についてはほとんど報告が見られなかった。今回の口腔内細菌叢の検索では総菌数に占める総連鎖球菌数には患者と対照の間で差は見られなかったが、*S. sanguis* については検査した歯垢、舌表面、頬粘膜および唾液のすべてで患者で有意に増加していた。以上のことから、少なくとも口腔内アフタと *S. sanguis* の間には何等かの関連があることは確実と考えられる。なお、Black pig *Bacteroides* など一部の菌でも患者で有意の増加を示したが、いずれも総菌数に占める割合は少なく本病発症に対する重要な意義はないと考えられた。

進を示した。

#### IV 考 按

ペーチェット病と細菌感染については、1920年の

次に、今回分離された *S. sanguis* の血清学的性状は、口腔内常在菌としてこれまでに知られていた標準株の serotype I~IV とは異なり、川崎病由来の

MCLS-1とこれまで知られていない全く新しい血清型であった、MCLS-1およびMCLS-2は、1984年川崎病患児の歯垢から分離された新しい菌株で、川崎病の病因との関連性が注目されている<sup>7)</sup>。また、*S. sanguis* に対する血清抗体価は、標準株よりも川崎病由来株および患者由来株においてより対照との差が著明であった。このことより、標準株よりもそれ以外の血清型の方が抗原性が高く、より病因あるいは病勢との関連が強いと考えられた。

しかし、皮膚テストでは標準株においてもそれ以外の血清型と同様に反応が亢進していた。皮膚テストでは遅延型過敏反応と考えられており、細胞性免疫においては*S. sanguis* の全ての血清型に共通抗原性が存在していると考えられた。

これまでもベーチェット病患者の細胞性免疫能については様々な面で亢進していることが報告されてきた。例えば、発症機転については十分に解明されていないが、針反応の亢進があり<sup>12)</sup>、PPD(Purified protein derivative of tubercle bacillus)での反応亢進も報告されている<sup>13)</sup>。さらに、本病の炎症病巣には自己のリンパ球に作用して白血球遊走阻止にはたらく lymphokine を放出させる抗原様物質があることが示され<sup>14)</sup>、活動性病変の形成にサプレッサーT細胞の機能低下が関与しており<sup>15)</sup>、リンパ球サブセットの変動を観察し発作期ではOKT4が寛解期に比べ高値であることが報告されている<sup>16)</sup>。一方、連鎖球菌を用いた皮膚テストなどの免疫学的研究は以前より行われていた。1960年浦山<sup>17)</sup>、1975年杉浦ら<sup>18)</sup>によって連鎖球菌による皮膚テストが行われ患者で高い陽性率が得られており、1978年金子ら<sup>19)</sup>は*S. viridans*, *S. pyogenes*, *S. faecalis*, *S. non-hemolyticus* において患者で反応が亢進しており、白血球遊走阻止試験陽性およびリンパ球の幼弱化が見られたことを報告し、1983年難波ら<sup>20)</sup>は溶連鎖菌由来抗原価が患者で有意に高く、患者血漿中に多数のL型菌を発見したと報告した。最近では、厚生省特定疾患ベーチェット病調査研究班を中心に皮膚テストが行われ、連鎖球菌とくに*S. sanguis* において患者で強い皮膚反応亢進が見られ、抗原性は主に細胞壁分画に存在していることが示された<sup>21)</sup>。また、皮膚テストによる眼発作の誘発例も報告されている<sup>22)</sup>。このようにベーチェット病が細胞性免疫能の異常と密接に関係していることは確実であるが、それがベーチェット病の発症自体に関与しているのか、あるいは発症後の変化であるのかは今後の研究課題である。

ベーチェット病を含めた内因性ぶどう膜炎についてはほとんどの疾患がいまだに原因不明のままである。ヒトの内因性ぶどう膜炎の実験モデルと考えられている実験的自己免疫性ぶどう膜炎(Experimental Autoimmune Uveitis, EAU)は網膜抗原を用いて各種動物に眼炎症を引き起こす自己免疫疾患モデルであるが、その発症にはmolecular mimicry 仮説が提唱されている<sup>23)</sup>。すなわち微生物蛋白の抗原決定基とヒトの細胞蛋白質のアミノ酸配列の一部が同じなら免疫細胞系はその違いを鑑別できないだろうという考え方である。ベーチェット病においても*S. sanguis* 抗原に対して免疫亢進状態にあり、抗原の全身感作によって眼炎症の誘発も見られることから、*S. sanguis* 抗原とヒトの蛋白のアミノ酸配列に共通性がある可能性がある。また、ラットのEAUでは発症に主要組織適合抗原系(MHC)が関与していることが証明されており<sup>24)</sup>、外因とともに内因も重要な役割を果たしていることが明らかになった。今後は、ベーチェット病の病因解明に向けて*S. sanguis* 抗原の分子生物学的検討をHLAとの関連を含めて研究していくことが必要である。

稿を終えるにあたり、抗原作製で御協力いただいた札幌医大微生物学教室小熊恵二教授、細菌検査で御協力いただいた東日本学園大学口腔衛生学教室磯貝恵美子先生に深謝いたします。

## 文 献

- 1) Behçet H: Über rezidivierende, Aphthose, durch ein Virus verursachte Geschwüre am Mund, am Auge und an den Genitalien. Dermatol Wochensh 105: 1152—1157, 1937.
- 2) Ohno S: Behçet's disease in the world. Recent Advances in Behçet's Disease (Lehner T and Barnes CG ed), London, New York, Royal Society of Medicine Services, 11—15, 1986.
- 3) 大野重昭, 広瀬茂人, 吉田 篤, 他: ベーチェット病における疾患感受性および疾患抵抗性因子の検索. 日眼会誌 90: 767—770, 1986.
- 4) 青木功喜, 大野重昭: ベーチェット病患者の体質と既往歴. 日眼会誌 76: 1608—1612, 1972.
- 5) Barile MF, Graykowski EA, Driscoll EJ, et al: L form of bacteria isolated from recurrent aphthous stomatitis lesions. Oral Surg 16: 1395—1401, 1963.
- 6) Graykowski EA, Barile MF, Stanley HR: Periadenitis apthae: Clinical and histopathologic aspects of lesions in a patient and of lesions produced in rabbit skin. J Am Dent Assoc 69: 118—126, 1964.

- 7) 橋本 喬, 鶴水 隆, 佐藤 誠, 他: MCLS 患児および母親などの歯垢(プラーク)から分離される *Streptococcus sanguis* の性状と同菌に対する血中抗体. 小児科 25: 221—225, 1984.
- 8) Gilbert W: Über die rezidivierende eitrige Iridozyklitis und ihre Beziehungen zur septischen Allgemeinerkrankung. Arch f Augenh 86: 29—49, 1920.
- 9) 氏原 弘: Behçet 氏症候群の細菌学的研究. 東京医学会雑誌 66: 414—424, 1958.
- 10) 萩原 朗: ベーチェット症候群に就いて. 日眼会誌 63: 1504—1517, 1959.
- 11) Donatsky O, Dabelsteen E: An immunofluorescence study on the humoral immunity to *Strep. 2A* in recurrent aphthous stomatitis. Acta Pathol Microbiol Scand(B) 82: 107—112, 1974.
- 12) Sobel JD, Haim S, Shafir A, et al: Cutaneous hypersensitivity in Behçet's disease. Dermatologica 146: 350—356, 1973.
- 13) 広瀬茂人, 大野重昭: 内因性ぶどう膜炎における遅延型皮内反応の検討. 日眼会誌 88: 247—250, 1984.
- 14) 杉浦清治: わが国の葡萄膜炎について. Vogt-小柳-原田病, Behçet 病を中心に. 日眼会誌 80: 1285—1326, 1976.
- 15) 坂根 剛: ベーチェット病の免疫異常. 厚生省特定疾患ベーチェット病調査研究班, 昭和55年度研究業績, 109—116, 1981.
- 16) 小暮美津子: ベーチェット病におけるリンパ球サブセットの変動. 厚生省特定疾患ベーチェット病調査研究班, 昭和58年度研究業績, 155—159, 1984.
- 17) 浦山 晃: 葡萄膜炎の病因と病理—主として病因について—. 日眼会誌 64: 2263—2301, 1960.
- 18) 杉浦清治, 大口正樹, 大野重昭: ベーチェット病と連鎖球菌アレルギー. 白血球遊走阻止試験による検討. 厚生省特定疾患ベーチェット病調査研究班, 昭和52年度研究業績, 58—60, 1978.
- 19) 金子史男, 金田孝道, 大西 修, 他: Behçet 病における細菌アレルギー. アレルギー 27: 440—451, 1978.
- 20) 難波克彦, 沖田美智, 弓田 彰, 他: ベーチェット病と溶連鎖菌感染. 日眼会誌 87: 1112—1120, 1983.
- 21) 吉川浩二, 大野重昭, 笹本洋一, 他: ベーチェット病の連鎖球菌皮膚テストの検討. 日眼会誌 94: 181—185, 1990.
- 22) 水島 裕, 星 恵子, 松田隆秀, 他: 抜歯および連鎖球菌皮膚テストによる症状誘発. 最新医学 43: 279—283, 1988.
- 23) Oldstone MBA: Molecular mimicry and autoimmune disease. Cell 50: 819—820, 1987.
- 24) 広瀬茂人: ラット実験的自己免疫性ぶどう膜炎発症における免疫遺伝学的研究. 北海道医学雑誌 65: 604—611, 1990.