

全国規模で症例集積を行う。この調査により、各疾患の有病率を把握するとともに、臨床像、臨床検査異常内視鏡所見、病理所見の包括的な把握を行い、抽出された重症例及び難治例につき、個人調査票による病歴・治療経過から各疾患の重症度分類を行い、重症化及び難治化例の臨床的特徴及び背景因子を抽出し、リスク因子の同定を目指した。

臨床プロジェクトでは、各疾患において、本邦で盛んに行われている小腸内視鏡を積極的に利用し小腸病変の実態把握を行った。小腸病変の頻度・部位・内視鏡像・病理像を体系的に把握するため、臨床調査にて集積した症例における上記検査の実施状況を調査、内視鏡所見を遡及的に評価した。臨床調査および内視鏡所見にて抽出された疾患概念、および文献的エビデンスに基づき、診断基準および現行治療の適用を明示した治療指針の作成をめざした。診断基準は、臨床症状・理学的所見・内視鏡所見・病理診断を統合した集約的なものを目指し、治療指針については、患者QOLを高めることを最優先とした。診断基準および治療ガイドラインの作成にあたっては、希少疾患ゆえに臨床調査および文献的エビデンスだけではカバーできない部分もあるため、専門家によるコンセンサスも重視することとした。

基礎研究プロジェクトでは、各疾患単位で、診断基準、コンセンサス標準治療の提言、病態解明のための基礎研究、特に疾患遺伝子解明を重点的に行うことで病因・病態に迫る。

また、国民・患者・一般臨床医に対する啓蒙・広報活動では、疾患に関する正しい情報や調査研究で得られた成果をホームページや市民公開講座を通じて広く普及させるよう努めた。

C. 研究結果

特に、単純性潰瘍、非特異性多発性小腸潰瘍症は本邦で提唱された疾患概念であり、またCronkhite-Canada症候群は世界で報告されている患者の3分の2は日本人であることから、これらの疾患概念の確立、診断基準・治療ガイドライン作成は日本でのみ可能であり、本研究班の成果は日本から世界に発信すべきものと考えられる。

全国実態調査については、全10疾患群に関して完遂することができた。実態調査を通して、これまで原因不明とされてきた腸間膜静脈硬化症のうち実に87%において漢方薬の服用が確認され、特に山梔子成分がその原因として極めて有力であることが明らかになった。

診断基準については、腸管ベーチェット、非特異性多発性小腸潰瘍症、顕微鏡的大腸炎、Cronkhite-Canada症候群、腸管気腫症、蛋白漏出性胃腸症・吸収不良症候群、慢性特発性偽性腸閉塞の6疾患群について、素案の策定も含め著しい

成果が得られた。

治療指針については腸管ベーチェットについてのコンセンサス・ステートメントの策定と改訂をはじめとして、腸頭微鏡的大腸炎、Cronkhite-Canada症候群、腸管気腫症について治療指針案が作成された。

本研究班のもっとも重要な成果のひとつとして、非特異性多発性小腸潰瘍症の原因遺伝子の同定があげられる。実態調査から見えてきたその遺伝性をもとにエクソームシーケンシングを行い、本疾患の原因が*SLCO2A1*遺伝子の変異にあることを突き止めた。現在さらにその機能解析を進めており、原因不明の難治性疾患であった本疾患についての理解と治療に飛躍的な進歩が期待できる。

D. 考察

研究期間内にすべての疾患で実態調査を完了することが出来た。さらに、腸管ベーチェット/単純性潰瘍ではコンセンサス・ステートメントを公表するにいたった。さらに特筆すべきことは、非特異性多発性小腸潰瘍症および腸管気腫症については、その病因に迫る成果が得られたことである。また、腸管膜静脈硬化症については既報告例を集積することによって、漢方薬に含まれる山梔子成分が原因として強く疑われ、現在全国レベルでこれを裏付ける調査成績を得ることができた。

腸管ベーチェット/単純性潰瘍ステートメント作成における議論の結果、腸管ベーチェットに対する抗TNF α 抗体製剤の有効性はすべての専門家により認識されていたが、その治療目標、適応症例の選択については若干の意見の相違がみられた。その理由は、高いエビデンスを伴った臨床試験の結果が存在せず、過去の症例報告と各専門家の経験に基づいて議論せざるを得なかったことによる。本ステートメントに示された新たな治療コンセンサスをもとにさらなる症例を集積し、最終的にエビデンスレベルの高い臨床試験成績を出すことが期待される。

それ以外の疾患に関しては、希少疾患として本研究班で調査を行った疾患群の中でも、その頻度に少なからず差が見られた。中でも欧米では比較的高頻度に見られるセリアック病は、今回の調査でも本邦には確定診断できるような症例は一例もいなかった反面、腸管気腫症では300例に及ぶ症例集積がなされ、概ね良好な予後を示すことが改めて明らかになるとともに、診断基準の策定にまで進捗している。

E. 結論

今まで、希少性がゆえに着目されておらず、個々の医師や施設の経験に依存した医療が行われてきた疾患に対し、本研究課題を通じて、病態

理解、患者の実態、診断や治療の方向性とアウトカムを把握することが飛躍的に進歩した。代表的疾患である腸管バネレット病や単純性潰瘍ではコンセンサス・ステートメントの樹立が可能であったが、それ以外の疾患でも実態調査だけでなく、診断基準や治療指針の策定に向けての多大な進歩があった。さら特筆すべきことに、非特異性多発性小腸潰瘍症と腸間膜静脈硬化症につい

てはその病因の解明に迫る極めて重要な成果が得られた。

本邦で特に頻度の高い疾患もあることから、これらの病態理解、病因解明へ向けての進歩は世界を先駆けたものであるとすることができる。得られた成果を今後患者のQOL向上へフィードバックしていくために、さらなる研究の継続と発展が必要である。

分担研究報告

分担研究報告

目次

腸管ベーチェット病および単純性潰瘍における食道病変のアンケート調査報告

松井 敏幸 福岡大学筑紫病院

腸管ベーチェット・単純性潰瘍コンセンサス・ステートメント改訂ワーキンググループ

久松 理一 慶應義塾大学

腸管ベーチェット病, クロウン病, NSAID起因性腸炎における陰窩上皮のアポトーシス

田中 正則 弘前市立病院

全エクソンシーケンスによる非特異性多発性小腸潰瘍症の原因遺伝子の同定

松本 主之 九州大学

非特異性多発性小腸潰瘍症の画像診断・内視鏡的拡張術

山本 博徳 自治医科大学

本邦小児消化器専門施設調査による非特異性多発性小腸潰瘍症の検討

松橋 信行 NTT東日本関東病院消化器内科

難治性腸管吸収障害Microscopic Colitisに関する調査研究

渡辺 守/岡本 隆一 東京医科歯科大学

Cronkhite-Canada症候群の本邦における現状調査—診断基準作成と診療指針の提言—

三浦 総一郎 防衛医科大学校

Celiac病の本邦における現状調査—疾患特異的抗体の検出率とアンケート調査について—

三浦 総一郎 防衛大学校

蛋白漏出性胃腸症診断基準案、原発性リンパ管拡張症診断基準案の提案

穂苅 量太 防衛医科大学校

腸間膜静脈硬化症の実態に関する全国調査の結果

清水 誠治 JR大阪鉄道病院

「腸管気腫症」—全国アンケート調査に基づいた疾患概念と診療指針の策定—

平田 一郎 藤田保健衛生大学

Henoch-Schonlein紫斑病の本邦における現状調査

岩男 泰 慶應義塾大学

慢性偽性腸閉塞症の画像診断学的及び病理学的解析

中島 淳 横浜市立大学

慢性偽性腸閉塞症の病態に関する研究

福土 審 東北大学

本邦における慢性偽性腸閉塞症の外科調査指針作成

杉原 健一 東京医科歯科大学

腸管ベーチェット病および単純性潰瘍における食道病変のアンケート調査報告

分担研究者 松井敏幸 福岡大学筑紫病院消化器内科 教授

多施設アンケート調査による 481 例の BD/SU の検討から食道病変の頻度は 7.3%であった。また、病変の約 70%は打ち抜き潰瘍で、約 60%が BD/SU の初発時に発生しており、好発部位は中～下部食道であった。以上の結果から、全身症状の有無と腸管潰瘍の所見に加えて、食道病変に留意することは本症の診断の向上に寄与する可能性が示唆された。

共同研究者 高木靖寛、平井郁仁
(福岡大筑紫病院消化器内科)

A. 研究目的

腸管ベーチェット病(Behçet' disease; BD)と単純性潰瘍(Simple ulcer; SU)に発生する典型的な病変は回盲部にみられる境界明瞭な深掘れ潰瘍や打ち抜き潰瘍である。まれに大腸や食道などにも潰瘍が発生することが知られているが、本症が希少な疾患であることから、食道病変の明確な頻度や病変の性状などを多数例からみた検討はまれである。今回、多施設へのアンケート調査を行い BD および SU における食道病変の病態を明らかにする。

B. 研究方法

対象: 本研究会関連施設 44 施設に同一紙面によるアンケートを行い、回答のあった 28 施設から得られた BD, SU の総症例 481 例を対象とした。

(倫理面への配慮)

特記事項なし。

C. 研究結果

1. 対象症例の病型

本邦の BD 診断基準からみた対象 481 例の病型は、BD265 例(55%)、単純性潰瘍 216 例(45%)であった。

2. 食道病変の頻度

481 例における食道病変は 35 例[M/F=20/15 (BD; 11/9, SU; 8/15, 平均年齢 42.4 (16~79) 歳, BD; 39.5 歳, SU; 45.7 歳) で、その頻度は 7.3% (35/481) であった。各病型別では、BD; 7.5% (20/265)、SU; 6.9% (15/216)

であった。

3. 食道病変による症状(重複あり)

35 例における症状は、胸背部痛、嚥下痛 43%、嚥下困難 14%、胸焼け等(GERD 症状) 14%、無症状 31%、不明 6%であった。

4. 食道病変の発生時期

初発時 62%、初発から 1 年以内 6%、1~5 年 3%、5~10 年 20%、10 年以降 9%、不明 3%であった。

5. 食道病変の発生部位(重複あり)

上部食道 16%、中部食道 45%、下部食道 39%であった。

6. 食道病変の性状

食道病変の潰瘍性状は；打ち抜き潰瘍の頻度が 68%と最も多かった。全例潰瘍性病変でありびまん性の炎症性病変は認めなかった。

7. 食道病変に有効であった治療

30 症例につき回答があった。ステロイド製剤が 53%と最も多く、生物学的製剤が 23%であった。その他、PPI が 7%、TPN と 5ASA がそれぞれ 3%であった。3 例(10%)は内科的治療に抵抗性で外科的治療が行われていた。

D. まとめ

今回、多施設アンケート調査による 481 例の BD/SU の検討から食道病変の頻度は 7.3%であることがわかった。また、病変の約 70%は打ち抜き潰瘍でその約 60%は単発病変であり特徴的であった。約 60%が BD/SU の初発時に発生しており、好発部位は中～下部食道であった。以上の結果から、口腔内アフタや眼症状、皮膚症状、陰部潰瘍などの全身症状の有無と腸管潰瘍の所見に加えて、食道病変に留意することは本症の診断の向上に寄与する可能性が示唆された。

E. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

腸管ベーチェット・単純性潰瘍コンセンサス・ステートメント改訂ワーキンググループ

研究分担者 久松理一 慶應義塾大学医学部内科学 講師

我が国での炎症性腸疾患における抗 TNF α 抗体製剤の使用経験が増加するに従い、腸管ベーチェット病においてもその有効例が数多く報告されるようになってきている。同様の傾向は韓国などベーチェット病の発症率の高い諸外国でも認められており、2012年の改訂では腸管ベーチェット病治療における抗 TNF α 抗体の位置づけについて文献的資料と専門家による議論によりコンセンサス・ステートメント改訂版が作成された。さらに本邦においてアダリムマブが保険承認されたことに伴い2013年改訂では同剤に対する記載が追加された。

共同研究者

平井郁仁、松本主之、小林清典、長堀正和、
松下光伸、小林健二、小金井一隆、国崎玲子、
岳野光洋、岸本暢将、上野文昭、田中正則

Matsui T, Matsumoto T, Sugita A, Takeno M, Hibi T. Development of consensus statements for the diagnosis and management of intestinal Behcet's disease using a modified Delphi approach. J Gastroenterol. 42(9):737-45, 2007.

A. 研究目的

2007年当時の難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班(日比班)がはじめて腸管ベーチェット病・単純性潰瘍の診療に関するコンセンサス・ステートメントの開発に着手し、その成果が報告された¹。そしてこれをもとにベーチェット病に関する調査研究班(石ヶ坪班)により2009年に腸管ベーチェット病診療ガイドライン平成21年度案～コンセンサス・ステートメントに基づく～が作成された²。その後、我が国での炎症性腸疾患における生物学的製剤(インフリキシマブ)の使用経験が増加するに従い、腸管ベーチェット病においてもその有効例が数多く報告されるようになってきている。同様の傾向は韓国などベーチェット病の発症率の高い諸外国でも認められており、今回の改訂では主に腸管ベーチェット病の治療におけるインフリキシマブの位置づけについて現在の治療の現状に沿うように、文献的資料と専門家によるコンセンサスにより作成した。さらに2013年のアダリムマブの腸管ベーチェット病に対する保険適応承認にともないアダリムマブを標準治療に加筆修正した。

1) Kobayashi K, Ueno F, Bito S, Iwao Y, Fukushima T, Hiwatashi N, Igarashi M, Iizuka BE, Matsuda T,

2) 石ヶ坪良明. 腸管ベーチェット病診療ガイドライン平成21年度案～コンセンサス・ステートメントに基づく～ 厚生労働科学研究 難治性疾患克服研究事業 ベーチェット病に関する調査研究(研究代表者 石ヶ坪良明)、平成22年12月

B. 研究方法

研究分担者が“腸管ベーチェット病診療ガイドライン平成21年度案～コンセンサス・ステートメントに基づく～”をもとに生物学的製剤による治療の文献報告を参考に、腸管ベーチェット病のコンセンサス・ステートメント改訂案を作成し、共同研究者と意見交換を行いながらさらなる改訂を加えていった。各ステートメントの評価方法には責任者の久松、オブザーバーの上野の2名を除いた11名の共同研究者によるデルファイ法を用いた。

C. 研究結果

日本、韓国を中心に抗 TNF α 抗体製剤(報告例のほとんどはインフリキシマブによるもの)による腸管ベーチェット治療成功例が報告されているが、いずれもが症例報告レベルのものであり高いエビデンスレベルを伴った臨床試験は認められなかった。改訂版においてはこれまでオプション治療として位置づけられていた抗 TNF α 抗体製剤を標準治療の中に組み

入れた。その際、治療目標を明確にするべきかどうか議論が行われた。粘膜治癒を目標とするという意見、CRP 陰性化を目指すという意見、治療目標の記載は時期尚早であるという意見が挙げられたが、抗 TNF α 抗体製剤の漫然とした使用を防ぐ意味でも治療目標を記載すべきであるという意見にまとまった。内視鏡的粘膜治癒は理想ではあるが実践的ではないという意見が多く、可能な限り CRP 陰性化を目指すという記載となった。抗 TNF α 抗体製剤以外の治療、ステロイド、免疫調節薬、経腸栄養療法などについてもより実臨床に近いものに改訂した。これに伴い旧版に存在した治療フローチャートは実臨床と合致しないため削除とした（添付資料参照）。さらに保険適応承認にともない 2013 年度版ではアダリムマブを標準治療に加筆修正した。

D. 考察

本ステートメント作成における議論の結果、腸管ベーチェットに対する抗 TNF α 抗体製剤の有効性はすべての専門家により認識されていたが、その治療目標、適応症例の選択については若干の意見の相違がみられた。その理由は、高いエビデンスを伴った

臨床試験の結果が存在せず、過去の症例報告と各専門家の経験に基づいて議論せざるを得なかったことによる。本ステートメントに示された新たな治療コンセンサスをもとにさらなる症例を集積し、最終的にエビデンスレベルの高い臨床試験成績を出すことが期待される。

E. 結論

腸管ベーチェット病の治療における抗 TNF α 抗体治療の位置づけについて現在の治療の現状に沿うように、文献的資料と専門家による議論によりコンセンサス・ステートメントを改訂した。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

2012年度 改訂版作成に当たって

2007年当時の難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班(日比班)がはじめて腸管ベーチェット病・単純性潰瘍の診療に関するコンセンサス・ステートメントの開発に着手し、その成果が報告された⁴¹。そしてこれをもとにベーチェット病に関する調査研究班(石ヶ坪班)により2009年に腸管ベーチェット病診療ガイドライン平成21年度案～コンセンサス・ステートメントに基づく～が作成された⁴²。その後、我が国での炎症性腸疾患における生物学的製剤(インフリキシマブ)の使用経験が増加するに従い、腸管ベーチェット病においてもその有効例が数多く報告されるようになってきている。同様の傾向は韓国などベーチェット病の発症率の高い諸外国でも認められており、今回の改訂では主に腸管ベーチェット病の治療におけるインフリキシマブの位置づけについて現在の治療の現状に沿うように、文献的資料と専門家によるコンセンサスにより作成した⁴³。今回の改訂に際してはベーチェット病に関する調査研究班(石ヶ坪班)で行われた腸管ベーチェット病に対するインフリキシマブ治療の実態調査も参考資料として用いられた⁴⁴。

2013年度 改訂について

本邦における腸管ベーチェット病に対するアダリムマブの保険承認(2013年5月16日)に伴い2012年度改訂版について改訂追記した。すなわち2012年度改訂においては国内外の文献と専門医師による治療の実態に基づきインフリキシマブを標準治療に位置付けた。本邦においてはアダリムマブの臨床試験が終了し保険承認されたため、記載にアダリムマブを追加した。なおインフリキシマブについては特殊型ベーチェット病を対象に臨床試験が行われている。

診断

1. 典型的には回盲部を中心に円形または類円形の深掘れの潰瘍⁴⁵が内視鏡やX線造影で確認され、ベーチェット病診断基準⁴⁶の完全型あるいは不全型の条件を満たす。
 2. 臨床所見から急性虫垂炎や感染性腸炎を否定できる。さらに臨床所見ならびに内視鏡やX線造影で、クローン病や腸結核、薬剤性腸炎などを鑑別できる。
- 上記2項目を満たす症例を腸管ベーチェット病と診断する。

重症度判定

重症度は、発熱や腸管外病変などの全身症状の有無、腹部所見(腹痛の程度、炎症性腫瘍や反跳痛の有無)、潰瘍の深さや腸管合併症(出血、狭窄、瘻孔など)の有無、炎症反応(CRP、白血球数、血沈)、貧血の程度などから総合的に判断する。

治療目標

腸管ベーチェット病の治療においては、腹部症状や腸管外症状の消失とともに可能な限りCRPの陰性化を目標とする。長期的には腸管機能障害への進展、頻回の外科手術を回避することが重要である。

治療

A. 標準治療

1. 腹痛、下痢、下血などの消化器症状および全身症状の強い場合、内視鏡やX線造影で深掘れの潰瘍が確認された場合、寛解導入療法として副腎皮質ステロイド薬の投与を考慮する。プレドニゾロン換算0.5mg～1.0mg/kg/dayの初期投与量を1～2週間継続し、改善があれば週5mgぐらいつつ漸減し可能な限り中止する。あるいは寛解導入療法としてアダリムマブを初回160mg、2週後80mg、4週後40mgを皮下注射し、有効例については隔週40mgの皮下注射で維持治療へ移行する(保険承認)。またインフリキシマブ5mg/kgを使用する場合は点滴静注で0、2、6週の3回投与を行う。有効例についてはその後8週毎の維持投与へ移行する(投与方法の詳細はクローン病に順ずる。保険未承認)。なお軽～中等症では5-ASA製剤が寛解導入に有効な場合がある。副腎皮質ステロイド、抗TNF α 抗体、免疫調整薬を用いる場合には感染症ならびに悪性腫瘍のスクリーニ

ングと使用後のモニタリングを行うべきである。

2. 症状が軽快した場合は、維持療法として5-ASA製剤やコルヒチンを使用してもよい。5-ASA製剤の投与量はメサラジン2.25g~4.0g/day、あるいはサラゾスルファピリジン3~4g/dayとする。
3. 副腎皮質ステロイド薬や抗TNF α 抗体治療による治療に抵抗する場合、ステロイド薬を漸減中に症状が再燃する場合はアザチオプリン（初期投与量として25-50mg/日）などの免疫調節薬^{※7}の投与を考慮する。アザチオプリンの使用にあたっては白血球減少症や肝機能障害などの副作用をモニタリングする必要がある。
4. 完全静脈栄養療法は発熱などの全身症状が強く、狭窄、瘻孔、出血などを伴う例、穿孔の危険が高いと判断される例、高度の口腔・上部消化管病変により継続して経口摂取困難な例、薬物治療抵抗例などの急性期に短期間用いる。長期間のカテーテル留置は敗血症や血栓症のリスクになることも考慮すべきである。完全静脈栄養療法や絶食にて症状の改善が得られた例では経腸栄養療法への移行を考慮してもよい。
5. 成分栄養剤を用いた経腸栄養療法は寛解導入に有効な場合がある。とくに薬物治療抵抗例や重症度の高い例、狭窄など消化管障害の強い例で適応となる。なお経腸栄養療法を行う際には患者の受容性やQOLに配慮する。
6. 外科治療は内科治療で改善が期待できない病態に適応がある。高度の狭窄、穿孔、膿瘍形成、大量出血をきたす症例では絶対適応であり、内科的治療に抵抗する難治例、瘻孔の合併などにより著しくQOLが低下した症例は相対的適応となる。腸管切除を行う場合には、切除範囲が最小限となるようにする。
7. 術後再発の頻度は、とくに噴火口様の深い潰瘍病変を呈した症例と穿孔や瘻孔を合併した症例で高く、吻合部付近に好発する。術後再発予防に有効な治療法はいまだ確立されていないが、原病の再発率が高く複数回の外科治療の可能性があることを踏まえ、5-ASA製剤、免疫調節薬、メトロニダゾール、抗TNF α 抗体治療などの薬物療法や経腸栄養療法などの治療を考慮してもよい。
8. 眼病変を有するベーチェット病症例では眼科医と治療方針を調整すべきである。

B. オプション治療

*潰瘍病変に対して内視鏡下エタノール散布が有効とする報告があり、特に薬物療法抵抗例では考慮しても良い。

*関節炎（特に末梢性関節炎）を認める症例では抗リウマチ薬としての効果を期待して、メサラジンからスルファピリジンを成分にもつサラゾスルファピリジンへの変更を考慮してもよい。

補填

※1 Kobayashi K, Ueno F, Bito S, Iwao Y, Fukushima T, Hiwatashi N, Igarashi M, Iizuka BE, Matsuda T, Matsui T, Matsumoto T, Sugita A, Takeno M, Hibi T. Development of consensus statements for the diagnosis and management of intestinal Behcet's disease using a modified Delphi approach. J Gastroenterol. 42(9):737-45, 2007.

※2 石ヶ坪良明. 腸管ベーチェット病診療ガイドライン平成21年度案 ～コンセンサス・ステートメントに基づく～ 厚生労働科学研究 難治性疾患克服研究事業 ベーチェット病に関する調査研究(研究代表者 石ヶ坪良明)、平成22年12月

※3 文献的エビデンスはインフリキシマブによるものが多数を占めている。尚、日本では2012年度改訂の時点でアダリムマブの臨床試験が進行中であったが、腸管ベーチェット病に対して2013年5月16日に保険承認された。インフリキシマブについては特殊型ベーチェット病を対象に臨床試験が行われている(2013年6月1日追記変更)。

※4 石ヶ坪良明、岳野光洋、菊地弘敏、長堀正和、井上詠、黒沢美智子. 腸管ベーチェット病に対するインフリキシマブ治療の実態. 厚生労働科学研究 難治性疾患克服研究事業 ベーチェット病に関する調査研究(研究代表者 石ヶ坪良明) 平成23年度 総括・分担研究報告書(平成24年3月)、p89-93

※5 典型的肉眼所見(付図1)

回盲弁は開大し、回腸末端に管腔の約半周を占める卵円形の深掘れ潰瘍を認める。周囲との境界は比較的明瞭である。

※6 ベーチェット病の完全型、不全型の診断は厚生労働省ベーチェット病診断基準(2003年)に基づく。

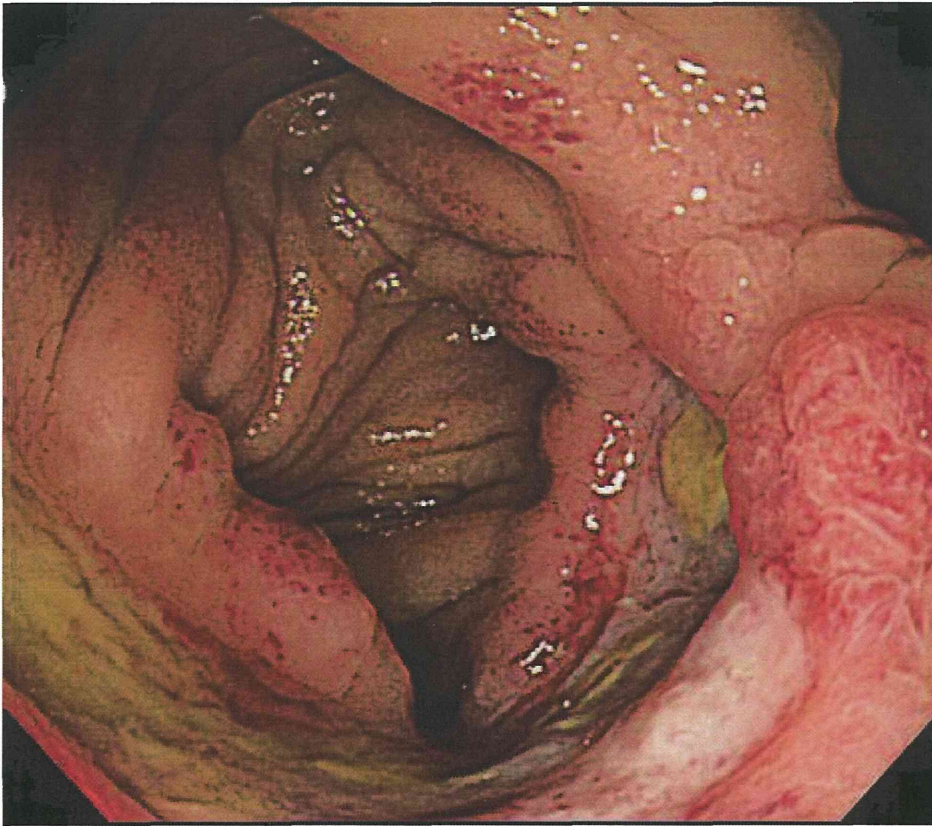
※7 アザチオプリン以外の免疫調節薬、6-MP、シクロスポリン、タクロリムス、メトトレキサートの選択を考慮してもよいが、使用経験の豊富な施設、医師に相談すること。また使用に際しては副作用のモニタリングを十分に行うこと。

※8 内視鏡検査、X線造影検査で腸管ベーチェット病の典型的病変を呈しても、ベーチェット病診断基準を満たさない場合は単純性潰瘍と呼び、腸管ベーチェット病と区別するが、その経過については腸外病変も含めて臨床的観察を要する。

※9 腸管ベーチェット病の画像(特に内視鏡)所見に関しては、多様性や経時的変化の報告があり、非典型例の診断においては、鑑別診断を更に慎重に行う。

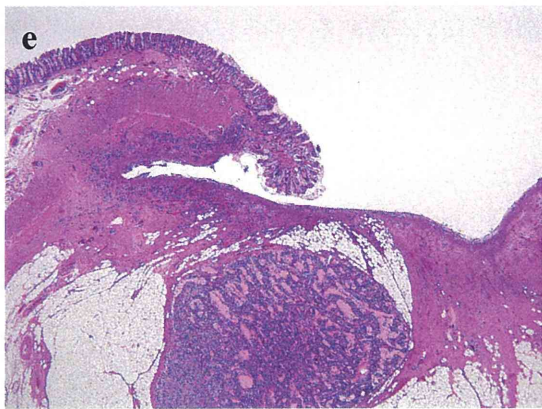
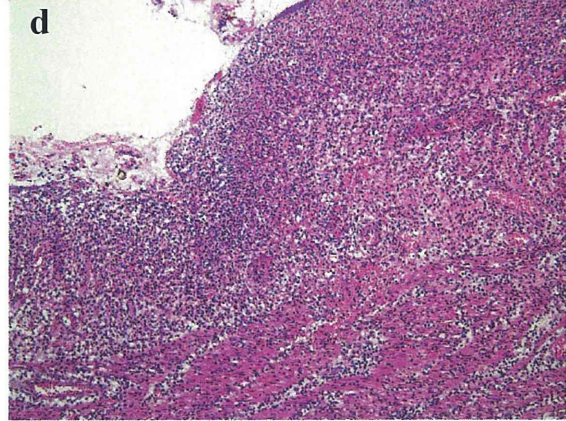
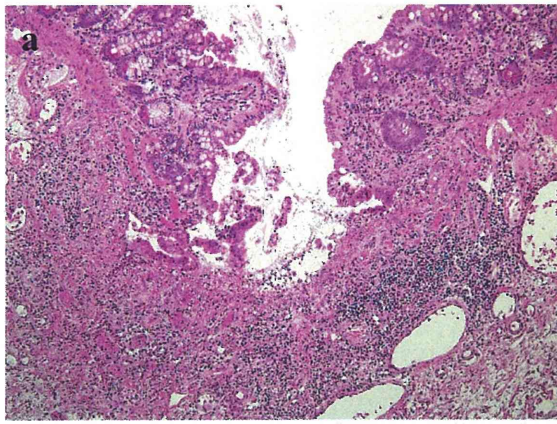
※10 病理組織学的所見(付図2)

非特異的炎症による多様な病変を呈しうるが、深掘れ潰瘍の内面を滲出壊死層、肉芽組織層、線維組織層が取り巻くのが典型像である。これらの3層構造は一般に菲薄で、潰瘍底は概して平坦である。リンパ球集簇巣が形成されても、潰瘍底とその近傍に限局することがクローン病と異なる。まれに類上皮肉芽腫を認めることがある。特異的な粘膜所見はなく、生検による積極的診断は困難である。



付図 1 典型的肉眼所見

回盲弁は開大し、回腸末端に管腔の約半周を占める卵円形の深掘れ潰瘍を認める。周囲との境界は比較的明瞭である。



付図2 病理組織学的所見

- a : 初期には粘膜の限局性炎症により浅い潰瘍を形成する。
- b : 次第に深掘れとなり、フラスコ型の潰瘍となる。
- c : 大型化した潰瘍でもその底部は概ね平坦である。
- d : 潰瘍底は滲出壊死層と薄い肉芽組織層が被覆し、線維組織層は目立たないことが多い。
- e : 潰瘍底の3層構造が菲薄なため、固有筋層が浸食されれば穿孔の危険が高まる。
- f : クロウン病類似の瘻孔が形成される場合もある。

平成 24 年度

原因不明小腸潰瘍症の実態把握、疾患概念、疫学、治療体系の確立に関する研究班

(研究代表者 日比紀文 慶應義塾大学医学部消化器内科)

ベーチェット病に関する調査研究班

(研究代表者 石ヶ坪良明 横浜市立大学大学院医学研究科 病態免疫制御内科学)

腸管ベーチェット・単純性潰瘍コンセンサス・ステートメント改訂ワーキンググループ

久松理一	慶應義塾大学医学部消化器内科
平井郁仁	福岡大筑紫病院消化器内科
松本主之	九州大学病院消化管内科
小林清典	北里大学東病院消化器内科
長堀正和	東京医科歯科大学消化器内科
松下光伸	関西医科大学内科学第三講座 (消化器肝臓内科)
小林健二	大船中央病院光学診療部
小金井一隆	横浜市立市民病院外科
国崎玲子	横浜市立大学附属市民総合医療センター・炎症性腸疾患 (IBD) センター
岳野光洋	横浜市立大学大学院医学研究科 病態免疫制御内科学
岸本暢将	聖路加国際病院アレルギー膠原病科
上野文昭	大船中央病院
田中正則	弘前市立病院臨床検査科

事務局 井上 詠 慶應義塾大学医学部消化器内科

*所属は平成 24 年度報告書作成時点でのもの

The 2nd edition of consensus statements for the diagnosis and management of intestinal Behçet's disease: indication of anti-TNF α monoclonal antibodies

Tadakazu Hisamatsu · Fumiaki Ueno · Takayuki Matsumoto · Kiyonori Kobayashi · Kazutaka Koganei · Reiko Kunisaki · Fumihito Hirai · Masakazu Nagahori · Mitsunobu Matsushita · Kenji Kobayashi · Mitsumasa Kishimoto · Mitsuhiro Takeno · Masanori Tanaka · Nagamu Inoue · Toshifumi Hibi

Received: 4 July 2013 / Accepted: 6 August 2013

© The Author(s) 2013. This article is published with open access at Springerlink.com

Abstract

Background Clinical evidence regarding intestinal Behçet's disease (BD) management is lacking and intestinal lesions are a poor prognostic factor. In 2007, the Japan consensus statement for diagnosis and management of intestinal BD was developed. Recently, the efficacy of anti-tumor necrosis factor (TNF) α monoclonal antibodies (mAbs), and infliximab (IFX) was reported and adalimumab (ADA) was approved for intestinal BD in Japan. This study renewed consensus-based practice guidelines for diagnosis and treatment of intestinal BD focusing on the indication of anti-TNF α mAbs.

Methods An expert panel of Japanese gastroenterology and rheumatology specialists was involved. Clinical statements for ratings were extracted from the literature, a professional group survey, and by an expert panel

discussion, which rated clinical statements on a nine-point scale. After the first round of ratings, a panelist meeting discussed areas of disagreement and clarified areas of uncertainty. The list of clinical statements was revised after the panelist meeting and a second round of ratings was conducted.

Results Fifteen relevant articles were selected. Based on the first edition consensus statement, improved clinical statements regarding indications for anti-TNF α mAbs use were developed. After a two-round modified Delphi approach, the second edition of consensus statements was finalized.

Conclusions In addition to standard therapies in the first edition, anti-TNF α mAbs (ADA and IFX) should be considered as a standard therapy for intestinal BD. Colchicines, thalidomide, other pharmacological therapy,

T. Hisamatsu (✉) · T. Hibi
Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Keio University, 35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo 160-8582, Japan
e-mail: hisamachi@a7.keio.jp

F. Ueno · K. Kobayashi
Center for Digestive and Liver Diseases, Ohfunu Chuo Hospital, Kamakura, Japan

T. Matsumoto
Department of Medicine and Clinical Science, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan

K. Kobayashi
Department of Gastroenterology, Kitasato University East Hospital, Sagami-hara, Japan

K. Koganei
Department of Surgery, Yokohama Municipal Citizen's Hospital, Yokohama, Japan

R. Kunisaki
Inflammatory Bowel Disease Center, Yokohama City University Medical Center, Yokohama, Japan

F. Hirai
Department of Gastroenterology, Fukuoka University Chikushi Hospital, Chikushino, Japan

M. Nagahori
Department of Gastroenterology and Hepatology, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo, Japan

M. Matsushita
Third Department of Internal Medicine, Kansai Medical University, Osaka, Japan

M. Kishimoto
Division of Allergy and Rheumatology, St. Luke's International Hospital, Tokyo, Japan

endoscopic therapy, and leukocytapheresis were deemed experimental therapies.

Keywords Intestinal Behçet's disease · Anti-TNF α mAb · Consensus statements

Abbreviations

ADA	Adalimumab
BD	Behçet's disease
CRP	C-reactive protein
IFX	Infliximab
mAb	Monoclonal antibody
TNF	Tumor necrosis factor

Introduction

Behçet's disease (BD) is a chronic relapsing disease with multiple organ system involvement characterized clinically by oral and genital aphthae, cutaneous lesions, and ophthalmological, neurological, or gastrointestinal manifestations [1, 2]. Approximately 3–16 % of patients with BD have gastrointestinal tract involvement. Gastrointestinal disease typically affects the ileocecal area, although involvement of the esophagus and small intestine has been reported [3]. The most common gastrointestinal symptoms are abdominal pain, diarrhea, and bleeding. Deep ulcers are responsible for the most common intestinal complications, such as severe bleeding and perforation [4]. Various drugs, such as 5-aminosalicylic acid (5-ASA), systemic corticosteroids, and immunosuppressive agents have been used anecdotally to treat intestinal BD. However, the clinical evidence regarding the management of intestinal BD is very limited. In 2007, the Japanese Inflammatory Bowel Disease Research Group, supported by the Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare, proposed consensus statements for the management of intestinal BD for the first time [5]. In this consensus, infliximab (IFX) was described

as an optional therapy for intestinal BD. In recent years, accumulating evidence on the efficacy of anti-TNF α agents for the management of Crohn's disease and Behçet's uveitis have encouraged the use of anti-TNF α agents for management of intestinal BD. Although clinical studies with high-quality evidence have not been available, several cases of intestinal BD successfully treated by anti-TNF α agents have been reported [6–14]. These case reports mainly showed clinical efficacy in the short term, although some reports showed mid- and long-term efficacy and improved endoscopic findings [15, 16]. Furthermore, on May 16 2013, adalimumab (ADA) was approved as a therapeutic option for intestinal BD in Japan. Currently, the Research Committee for small bowel inflammation of unknown etiology operated by the Health Labour Sciences Research Grant, titled "Research on Measures for Intractable Diseases", was concerned that the approval of anti-TNF α mAb could dramatically change the therapeutic strategy for intestinal BD. Furthermore, the first edition does not contain information regarding anti-TNF α mAbs and is, therefore, outdated. Therefore, consensus statements for the management of intestinal BD should be adjusted to the current clinical settings, especially regarding the indication of anti-TNF α agents (Table 1).

Methods

An overview of the study

The development of the second edition of consensus statements for the diagnosis and management of intestinal BD consisted of three phases. In brief, in the first phase, literature that reported the efficacy of anti-TNF α monoclonal antibodies (mAbs) in intestinal BD were collected by survey using PubMed with the following key words: "intestine", "Behçet's disease", "anti-TNF", "infliximab" and "adalimumab". In addition, results of a questionnaire-based investigation on the actual treatment situation of intestinal BD by infliximab performed by the Japanese Study Group for a project on Research on Measures for BD operated by the Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare in 2012 were referred to. During the second phase, expert panelists discussed areas of disagreement and areas of uncertainty regarding improvements of statements from the first edition and revised some of the clinical statements. During the third phase, the revised clinical statements were rated. Ratings of appropriate methods were developed using a modified Delphi approach, where members of the expert panel rated each part of the statements using a nine-point scale from 9 to 1 (9, strongly agree; 1, strongly disagree). Consensus was defined as a median score of ≥ 7 , if the difference between the highest score and lowest score

M. Takeno
Department of Internal Medicine and Clinical Immunology,
Yokohama City University Graduate School of Medicine,
Yokohama, Japan

M. Tanaka
Department of Pathology and Laboratory Medicine,
Hirosaki City Hospital, Hirosaki, Japan

N. Inoue
Center for Preventive Medicine, School of Medicine,
Keio University, Tokyo, Japan

T. Hibi
Center for Advanced IBD Research and Treatment, Kitasato
University Kitasato Institute Hospital, Tokyo, Japan

Table 1 Consensus statements for the diagnosis and management of intestinal Behçet's disease (second edition), by Research Committee for small bowel inflammation of unknown etiology, and Behçet's Disease Research Committee, Ministry of Health, Labour, and Welfare, Japan*Concept of the second edition of consensus statements*

According to increased use of anti-TNF α mAb in inflammatory bowel disease, many cases of intestinal Behçet's disease in which anti-TNF α mAb (infliximab, IFX) showed efficacy also have been reported in Japan. The same tendency was observed in foreign countries that have a high prevalence of Behçet's disease, such as Korea. In 2013, adalimumab, humanized anti-TNF α mAb was approved for intestinal Behçet's disease in Japan. In the second edition, statements have focused on where we should place anti-TNF α mAb for the treatment of intestinal Behçet's disease based on relevant literature and expert panel discussion.^a

Diagnosis

1. Diagnosis of intestinal Behçet's disease can be made if
 - A. There is a typical oval-shaped large ulcer in the terminal ileum, OR
 - B. There are ulcerations or inflammation in the small or large intestine, and clinical findings meet the diagnostic criteria of Behçet's disease.^b
2. Acute appendicitis, infectious enteritis, tuberculosis, Crohn's disease, nonspecific colitis, drug-associated colitis and other diseases that mimic intestinal Behçet's disease should be excluded by clinical findings, radiology, and endoscopy before diagnosis of intestinal Behçet's disease is made.

Assessment of severity

Disease severity should be comprehensively assessed by systemic symptoms (e.g., fever, extra-intestinal manifestations), physical examinations of abdomen (e.g., pain, inflammatory mass, rebound tenderness), depth of ulcers and intestinal complications (e.g., bleeding, stricture, fistula), inflammatory mediators (e.g., CRP, WBC, ESR), and anemia.

Treatment objectives

In the treatment of intestinal Behçet's disease, as well as the improvement of abdominal and extra-intestinal symptoms, the achievement of negative levels of CRP could be desirable. In the long-term prognosis, the prevention of progression to disability and poly-surgery is important.

A. Standard treatment

1. In patients with severe symptoms (i.e., abdominal pain, diarrhea, gastrointestinal bleeding) and complications with deep ulcers confirmed by radiology or endoscopy, corticosteroids should be considered for induction therapy. The initial dose of corticosteroids is 0.5–1 mg/kg per day of prednisolone for 1–2 weeks. When clinical improvement is observed, prednisolone should be tapered by 5 mg every week and finally stopped. ADA (approved on May 16, 2013 in Japan) could be considered for induction therapy [160 mg at 0 w, 80 mg at 2 w, 40 mg at 4 w, sub-cutaneously (s.c.)]. In responders, scheduled maintenance therapy should be considered (40 mg s.c. every other week). IFX (not approved yet) could also be considered for induction therapy (5 mg/kg at week 0, 2, and 6). In responders, scheduled maintenance therapy every 8 weeks should be considered. In patients with mild to moderate activity, mesalazine (5-ASA) could be effective for induction therapy. In patients treated with corticosteroids, anti-TNF α mAbs and immunomodulators, infectious disease and neoplasm should be surveyed. After initiation of these therapies, the risk of infectious disease and neoplasm should be monitored continuously.
2. In patients who are induced to clinical remission, 5-ASA and colchicine could be used for maintenance therapy. The optimal dose of 5-ASA for adult patients is 2.25–3 g/day. When sulfasalazine (SASP) is used, the optimal dose is 3–4 g/day.
3. Immunosuppressive agents such as azathioprine (AZA)^c are indicated when patients are corticosteroid-dependent, corticosteroid-resistant, or anti-TNF α mAb-resistant. The initial dose of AZA is 25–50 mg/day. In patients treated with AZA, adverse effects (e.g., neutropenia and liver dysfunction) should be monitored.
4. Total parenteral nutrition (TPN) is indicated for patients with severe systemic symptoms such as fever and for patients with intestinal complications such as stenosis, fistula, bleeding, and impending perforation. TPN is also indicated for patients who cannot orally intake drugs due to severe oral or upper gastro intestinal lesions. It is usually used for a limited period of time considering the risk of catheter infection and thrombosis. After the patient's condition is improved by TPN, enteral nutrition (EN) could be considered.
5. EN using an elementary diet could be effective for induction therapy. It is indicated in particular for patients with refractory disease, severe activity, and disability such as stricture lesions. When EN is introduced, adherence and quality of life of the patients should be considered.
6. Surgery is indicated for patients in whom improvement is not expected by medications. Patients with severe stricture lesions, perforations, large abscesses, and massive gastrointestinal bleedings have an absolute indication. Patients refractory to medications, and with a low quality of life due to intestinal complications such as fistula, have a relative indication of surgery. Minimum length of resection surgery should be considered.
7. Risk of post-operative recurrence is high in patients with volcano shape deep ulcers and fistulas. Post-operative recurrence often occurs at anastomosis. Although a treatment strategy has not been established that can reduce the risk of post-operative recurrence, considering the high risk of post-operative recurrence and poly surgeries, medication by 5-ASA, immunomodulators, metronidazole, anti-TNF α mAb and EN could be considered for post-operative management.
8. In patients with intestinal Behçet's disease complicated with eye lesions, consultation with ophthalmologists is necessary for their management

B. Optional treatment

- Since there are some case reports showing that spraying of absolute ethanol via endoscope has efficacy for ulcers of intestinal Behçet's, it could be considered in refractory patients.

Table 1 continued

- Expecting the efficacy as an anti-rheumatoid arthritis drug, change from 5-ASA to SASP could be considered in patients with arthritis (especially peripheral arthritis).

The authors state that, (1) most of the consensus statements are based on expert opinions, (2) the consensus statements have not been endorsed by any organizations, (3) the consensus statements need to be prospectively reevaluated, (4) the consensus statements do not cover histopathological diagnosis, and (5) the consensus statements do not have any binding force.

^a The majority of literature regarding anti-TNF α therapy in intestinal Behçet's disease that is referred to for establishment of the second edition described the efficacy of infliximab. On May 16 2013, ADA was approved for intestinal Behçet's disease. The clinical trial of infliximab in intestinal Behçet's disease is currently in progress in Japan.

^b Diagnosis of Behçet's disease is according to the Japanese criteria proposed in 2003.

^c Immunomodulators besides AZA, including 6-mercaptopurine, cyclosporine, tacrolimus and methotrexate could be considered, but consultations with specialists who have sufficient experience are required. When considering the use of these drugs, adverse effects should be monitored.

was <4. For the present study, an expert panel composed of gastroenterologists ($n = 6$), gastrointestinal surgeons ($n = 2$), and rheumatologists ($n = 2$) was established. In addition to the expert panel, a moderator (Hisamatsu, T.) and a professional adviser (Ueno, F.) were involved in the study. The moderator organized discussion by the expert panel and moderated the modified Delphi approach. The moderator searched and reviewed the literature and collected clinical statements. The professional adviser surveyed the process of the modified Delphi approach. The second edition of consensus statements proposed by the expert panel was discussed and then recognized by the Research Committee for small bowel inflammation of unknown etiology operated by a Health Labour Sciences Research Grant, Research on Measures for Intractable Diseases, Japan.

Results

Search for literature on intestinal BD and anti-TNF α mAbs

In the first phase, 15 relevant literature items were collected. This literature included 10 case reports, 3 retrospective analyses of more than one patient in a single institute, 1 letter to the editor, and 1 review article ("Appendix"). To date, no randomized controlled trials of anti-TNF α mAbs for the treatment of intestinal BD have been reported.

Development of the second edition of consensus statement

In the second phase, the expert panel discussed the place of anti-TNF α mAb for the treatment of intestinal BD. Based on the literature found, the clinical experience of experts and results of a questionnaire-based investigation, the

expert panel agreed that anti-TNF α mAb treatment should be regarded as a standard therapy for intestinal BD, which was an optional treatment in the first edition. With the recognition of anti-TNF α mAb treatment as a standard therapy, the expert panel also discussed the therapeutic goal of intestinal BD. In the second edition, it was proposed that the achievement of negative levels of C-reactive protein (CRP) levels, in addition to the improvement of clinical symptoms, could be desirable as an objective therapeutic goal. The expert panel also proposed that improvement of long-term prognosis such as reducing the risk of surgery should be set as a final goal in the treatment of intestinal BD. Corticosteroid and anti-TNF α mAb were placed as standard therapies, while the expert panel deemed colchicines, thalidomide, endoscopic therapy, and leukocytapheresis to be experimental therapies.

In the first round of the modified Delphi approach, there were no statements with a median score <7. Although median scores were ≥ 7 , three parts of statements did not obtain consensus because the difference between the highest and lowest score was 4. After discussion by the expert panel, the second round was performed, and then consensus was obtained for all statements. Thus, after a two-round modified Delphi approach, the second edition of consensus statements was finalized.

The authors' stated that limitations of the second edition included (1) most of the consensus statements are based on expert opinions, (2) the consensus statements have not been endorsed by any organizations, (3) the consensus statements need to be prospectively reevaluated, (4) the consensus statements do not cover histopathological diagnosis, and, (5) the consensus statements do not have any binding force.

Discussion

BD involves multiple organs, including the eye, nervous system, skin, genitalia, and gastrointestinal tract. About

3–16 % of patients with BD have gastrointestinal tract involvement [3], while most clinical studies of BD published to date concern the management of mucocutaneous lesions and ophthalmological lesions. However, intestinal BD often causes severe gastrointestinal complications, such as massive bleeding and perforation; therefore, intestinal lesions should be considered a poor prognostic factor. Even in high-prevalence areas such as Japan, Korea, the Middle East, and the Mediterranean region, intestinal BD has been treated empirically because data from the literature regarding management of this condition are scant. The consensus of expert opinion in a high-prevalence area should, therefore, be extremely helpful in daily practice. With this background, the first edition of a consensus for the management of intestinal BD was proposed for the first time in 2007 [5]. However, even after its proposal, conventional therapies have been insufficient for the management of intestinal BD. In the current clinical setting, anti-TNF α mAbs have been used to treat patients with intestinal BD. Reports demonstrating the efficacy of anti-TNF α mAbs for the management of intestinal BD are increasing. Furthermore, ADA was approved for intestinal BD in 2013 after an open-label clinical trial in Japan. With this in mind, it was considered that the first edition of the consensus statement should be updated.

The first edition was established in 2007 by the Japanese Inflammatory Bowel Disease Research Group. In 2011, the Research Committee for small bowel inflammation of unknown etiology was established independently from the Japanese Inflammatory Bowel Disease Research Group. To avoid changes in expert panel members affecting the results, some members of the first edition joined the expert panel of the second edition, which also had discussions with the Behçet's Disease Research Committee as well as the first edition expert panel. Finally, the second edition was evaluated and approved by the Research Committee for small bowel inflammation of unknown etiology composed of experts for gastrointestinal disorders including members of the first edition.

The modified Delphi approach used in the second edition also provided panelists with the opportunity to discuss their judgments between the rating rounds as well as in the first edition. Unfortunately, there is not much evidence for the management of intestinal BD. Therefore, the discussion by the expert panel must make practical consensus statements rather than be a simple rating method. In the process for improving the second edition of the consensus statement, several subjects were discussed. First, the expert panel discussed the validity of the efficacy of anti-TNF α mAb therapy in intestinal BD. To date, no clinical trial for anti-TNF α mAb therapy in intestinal BD with high-quality evidence such as a

double-blind, randomized, placebo-controlled trial has been reported. Therefore, the expert panel relied on their clinical experience and clinical case reports. All members agreed that anti-TNF α mAb therapy is effective for intestinal BD. Second, the expert panel discussed where anti-TNF α mAb therapy should be placed in the treatment of intestinal BD. Although anti-TNF α mAb therapy was considered an option therapy in the first edition in 2007 [5], the expert panel recommended anti-TNF α mAb as a standard therapy in the second edition. Third, according to the recommendation of anti-TNF α mAb as a standard therapy, the expert panel discussed whether the goals for medication of intestinal BD should be addressed. The expert panel was concerned about the overuse of anti-TNF α mAb without any objective parameters. Unfortunately, practical clinical activity indexes for intestinal BD (e.g., Crohn's disease activity index for Crohn's disease) have not been established. Endoscopic mucosal healing was also discussed, but it was not agreed on because of the lack of evidence in the literature and an impractical setting. Although evidence that CRP is a practical biomarker to assess disease activity of intestinal BD is insufficient, several reports suggested that CRP could reflect disease activity and disease prognosis [17]. In addition, in Crohn's disease, negative CRP levels are considered a therapeutic goal as well as endoscopic mucosal healing by biologics therapy. In this context, the expert panel proposed "treatment objectives" that were not in the first edition and recommended the monitoring of CRP.

The problems that now confront us are the safety monitoring of anti-TNF α mAb use and the determination of whether anti-TNF α mAb treatment can improve the long-term prognosis of intestinal BD by prospective observation.

Conclusions

The second edition of consensus statements for the diagnosis and management of intestinal BD was established. In the second edition, anti-TNF α mAb treatment was recognized and recommended as a standard therapy for the treatment of intestinal BD.

Acknowledgments This work was supported in part by grants from the project of Research Committee for small bowel inflammation of unknown etiology and Behçet's Disease Research Committee, Health Labour Sciences Research Grant, Research on Measures for Intractable Diseases, Japan.

Conflict of interest Tadakazu Hisamatsu received a research grant from Ajinomoto Pharmaceuticals CO., LTD. and received lecture fees from Abbvie.

Open Access This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and the source are credited.

Appendix: literature list of intestinal Behçet's disease and anti-TNF α mAbs treatment

- Travis SP, Czajkowski M, McGovern DP, Watson RG, Bell AL. Treatment of intestinal Behçet's syndrome with chimeric tumour necrosis factor alpha antibody. *Gut*. 2001;49(5):725–8.
- Hassard PV, Binder SW, Nelson V, Vasiliauskas EA. Anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy for gastrointestinal Behçet's disease: a case report. *Gastroenterology*. 2001;120(4):995–9.
- Kram MT, May LD, Goodman S, Molinas S. Behçet's ileocolitis: successful treatment with tumor necrosis factor-alpha antibody (infliximab) therapy: report of a case. *Dis Colon Rectum*. 2003;46(1):118–21.
- Pipitone N, Olivieri I, Cantini F, Triolo G, Salvarani C. New approaches in the treatment of Adamantiades-Behçet's disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2006;18(1):3–9. Review.
- Byeon JS, Choi EK, Heo NY, Hong SC, Myung SJ, Yang SK, Kim JH, Song JK, Yoo B, Yu CS. Antitumor necrosis factor-alpha therapy for early postoperative recurrence of gastrointestinal Behçet's disease: report of a case. *Dis Colon Rectum*. 2007;50(5):672–6.
- Ju JH, Kwok SK, Seo SH, Yoon CH, Kim HY, Park SH. Successful treatment of life-threatening intestinal ulcer in Behçet's disease with infliximab: rapid healing of Behçet's ulcer with infliximab. *Clin Rheumatol*. 2007;26(8):1383–5.
- Lee JH, Kim TN, Choi ST, Jang BI, Shin KC, Lee SB, Shim YR. Remission of intestinal Behçet's disease treated with anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody (infliximab). *Korean J Intern Med*. 2007;22(1):24–7.
- Ugras M, Ertem D, Celikel C, Pehlivanoglu E. Infliximab as an alternative treatment for Behçet disease when other therapies fail. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;46(2):212–5.
- Naganuma M, Sakuraba A, Hisamatsu T, Ochiai H, Hasegawa H, Ogata H, Iwao Y, Hibi T. Efficacy of infliximab for induction and maintenance of remission in intestinal Behçet's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14(9):1259–64.
- Ariyachaipanich A, Berkelhammer C, Nicola H. Intestinal Behçet's disease: maintenance of remission with adalimumab monotherapy. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15(12):1769–71.
- Iwata S, Saito K, Yamaoka K, Tsujimura S, Nawata M, Suzuki K, Tanaka Y. Effects of anti-TNF-alpha antibody infliximab in refractory entero-Behçet's disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(8):1012–3.
- Kaneko U, Kishi T, Kikuchi M, Hara R, Shinoki T, Miyamae T, Imagawa T, Mori M, Yokota S. Two patients with childhood-onset Behçet's disease successfully treated by anti-tumor necrosis factor therapy. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi*. 2010;33(3):157–61. (In Japanese).
- Donghi D, Mainetti C. Infliximab for the treatment of refractory Adamantiades-Behçet disease with articular, intestinal, cerebral and ocular involvement. *Dermatology*. 2010;220(3):282–6.
- Iwata S, Saito K, Yamaoka K, Tsujimura S, Nawata M, Hanami K, Tanaka Y. Efficacy of combination therapy of anti-TNF- α antibody infliximab and methotrexate in refractory entero-Behçet's disease. *Mod Rheumatol*. 2011;21(2):184–91.
- Maruyama Y, Hisamatsu T, Matsuoka K, Naganuma M, Inoue N, Ogata H, Iwao Y, Kanai T, Hibi T. A case of intestinal Behçet's disease treated with infliximab monotherapy who successfully maintained clinical remission and complete mucosal healing for six years. *Intern Med*. 2012;51(16):2125–9.

References

1. Garton RA, Ghate JV, Jorizzo JL. Behçet's disease. In: Harris JR, Budd RC, Genovese MC, Firestein GS, Sargent JS, Sledge CB, editors. *Textbook of rheumatology*. 7th ed. Philadelphia: Saunders; 2005.
2. Krause I, Weinberger A. Behçet's disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2008;20(1):82–7 (Review).
3. Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G. Current concepts: Behçet disease. *New Eng J Med*. 1999;341:1284–91.
4. Brandt LJ, Boley SJ. Intestinal ischemia. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH, editors. *Gastrointestinal and liver disease*. 7th ed. Philadelphia: Saunders; 2002.
5. Kobayashi K, Ueno F, Bito S, Iwao Y, Fukushima T, Hiwatashi N, Igarashi M, Iizuka BE, Matsuda T, Matsui T, Matsumoto T, Sugita A, Takeno M, Hibi T. Development of consensus statements for the diagnosis and management of intestinal Behçet's disease using a modified Delphi approach. *J Gastroenterol*. 2007;42(9):737–45.
6. Travis SP, Czajkowski M, McGovern DP, Watson RG, Bell AL. Treatment of intestinal Behçet's syndrome with chimeric tumour necrosis factor alpha antibody. *Gut*. 2001;49(5):725–8.
7. Hassard PV, Binder SW, Nelson V, Vasiliauskas EA. Anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy for gastrointestinal Behçet's disease: a case report. *Gastroenterology*. 2001;120(4):995–9.
8. Kram MT, May LD, Goodman S, Molinas S. Behçet's ileocolitis: successful treatment with tumor necrosis factor-alpha antibody (infliximab) therapy: report of a case. *Dis Colon Rectum*. 2003;46(1):118–21.
9. Byeon JS, Choi EK, Heo NY, Hong SC, Myung SJ, Yang SK, Kim JH, Song JK, Yoo B, Yu CS. Antitumor necrosis factor-