

ベーチェット病診療ガイドライン 2017

(案)

編集

厚生労働省難治性疾患政策研究事業 ベーチェット病に関する調査研究班

厚生労働省難治性疾患政策研究事業 難治性炎症性腸管障害調査研究班

日本リウマチ学会（承認審査予定中）

日本眼科学会（承認審査予定中）

日本皮膚科学会（承認審査予定中）

日本消化器病学会（承認審査予定中）

発行年月日

年 年 日

目次

第1章 ガイドライン作成にあたって

1. 背景・目的
2. ガイドラインの特徴
3. エビデンスレベルと推奨度、同意度の決定基準
4. フォーマルコンセンサスの形成法
5. 資金源と利益相反
6. 公開方法
7. 改定（パブリックコメント、検証委員会、患者の声）

第2章 ベーチェット病の疾患概念、病因・病態

1. 疾患概念
2. 病因・病態

第3章 ベーチェット病の臨床

1. 症状、身体所見
 - (1) 主症状
 - (a) 眼症状
 - (b) 口腔内アフタ
 - (c) 皮膚症状
 - (d) 外陰部潰瘍
 - (2) 副症状
 - (a) 関節炎
 - (b) 副睾丸炎
 - (c) 消化器病変（腸管ベーチェット病）
 - (d) 血管病変（血管ベーチェット病）
 - (e) 中枢神経病変（神経ベーチェット病）
2. 血液生化学検査所見
3. ベーチェット病診断基準（2016年小改定）
4. ベーチェット病重症度分類（2016年小改定）
5. 疫学（症状、重症度の変遷）

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

- (1) 患者数、性比、発症年齢、年齢分布の推移
- (2) 病型、症状、重症度、治療法の推移

6. 小児ベーチェット病の特徴

第4章 ベーチェット病の診療ガイドライン

1. 診断・治療に関するアルゴリズム

- (1) 皮膚潰瘍病変治療アルゴリズム
- (2) 眼病変治療アルゴリズム
- (3) 腸管ベーチェット病診断治療アルゴリズム
- (4) 血管ベーチェット病診断治療アルゴリズム
- (5) 神経ベーチェット病診断治療アルゴリズム

2. 診断・治療のクリニカルクエスション (CQ) と推奨文、推奨度、解説

(1) 皮膚潰瘍病変 CQ

- CQ1 ステロイド外用薬はベーチェット病の口腔内アフタ性潰瘍に対して有効か？
- CQ2 ステロイド全身投与はベーチェット病の口腔内アフタ性潰瘍に対して有効か？
- CQ3 コルヒチン全身投与はベーチェット病の口腔内アフタ性潰瘍に対して有効か？
- CQ4 粘膜保護薬はベーチェット病の口腔内アフタ性潰瘍に対して有効か？
- CQ5 抗菌薬はベーチェット病の口腔内アフタ性潰瘍に対して有効か？
- CQ6 TNF- α 阻害薬はベーチェット病の口腔内アフタ性潰瘍に対して有効か？
- CQ7 ベーチェット病の外陰部潰瘍にステロイド外用は有効か？
- CQ8 外陰部潰瘍にステロイド全身投与は有効か？
- CQ9 ベーチェット病の外陰部潰瘍にコルヒチン内服は有効か？
- CQ10 TNF- α 阻害剤はベーチェット病の外陰部潰瘍に対して有効か？
- CQ11 ベーチェット病の皮下の血栓性静脈炎で、皮膚生検は必要か？
- CQ12 ステロイドや免疫抑制薬の全身投与はベーチェット病の皮下の血栓性静脈炎に有用か？
- CQ13 ワルファリンはベーチェット病の皮下の血栓性静脈炎に有用か？
- CQ14 Interferon alpha-2a (IFN α -2a) はベーチェット病の皮下の血栓性静脈炎に有用か？
- CQ15 結節性紅斑様皮疹にステロイド外用は有効か？
- CQ16 結節性紅斑様皮疹に非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) は有効か？
- CQ17 結節性紅斑様皮疹にミノサイクリンは有効か？
- CQ18 結節性紅斑様皮疹に diaminodiphenyl sulfone (DDS, Dapsone) は有効か？
- CQ19 結節性紅斑様皮疹にコルヒチンは有効か？
- CQ20 結節性紅斑様皮疹にステロイド全身投与は有効か？
- CQ21 結節性紅斑様皮疹に TNF- α 阻害薬は有効か？
- CQ22 毛包炎様皮疹 (瘰癧様皮疹) に対してステロイド外用は有効か？
- CQ23 毛包炎様皮疹 (瘰癧様皮疹) に対して抗菌薬内服は有効か？
- CQ24 毛包炎様皮疹 (瘰癧様皮疹) に対してコルヒチン内服は有効か？

(2) 眼病変 CQ

(a) ステロイド局所治療

- CQ1 ステロイド点眼薬はどのように使うか？

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

- CQ2 デキサメタゾンの結膜下注射はどのようなときに行うか？
- CQ3 デキサメタゾンの後部テノン嚢下注射はどのようなときに行うか？
- CQ4 トリアムシノロン後部テノン嚢下注射（STTA）の効果と副作用はどのようなものか？
- CQ5 TA硝子体投与（IVTA）の効果と副作用はどのようなものか？

(b) 眼発作時治療

- CQ1 自覚症状はないが軽度前眼部炎症がみられるときはどうするか？
- CQ2 視力低下はないがびまん性硝子体混濁がみられるときはどうするか？
- CQ3 自覚症状はないが、網膜周辺部に数個の白色斑がみられるときはどうするか？
- CQ4 視力低下を伴うびまん性硝子体混濁や網膜白色斑があるときはどうするか？
- CQ5 前房蓄膿を伴う虹彩毛様体炎を生じたときはどうするか？
- CQ6 黄斑部に滲出斑を生じたときはどうするか？

(c) コルヒチン

- CQ1 コルヒチンはベーチェット病眼炎症発作抑制に対して有効か？
- CQ2 コルヒチンはいつ導入すべきか？
- CQ3 コルヒチンの効果判定時期および効果判定基準は？
- CQ4 コルヒチンの開始投与量は？
- CQ5 拳児希望（男性、女性）患者にコルヒチン投与は適当か？
- CQ6 妊婦、授乳中のコルヒチン投与は適当か？
- CQ7 コルヒチンの副作用にはどのようなものがあるか？
- CQ8 投与中の全身モニタリングはどのように行うか？
- CQ9 減量・中止はどのようにするか？

(d) シクロスポリン

- CQ1 シクロスポリンはベーチェット病の網膜ぶどう膜炎発作の抑制に有効か？
- CQ2 シクロスポリンの使用の際にはどのような点に注意が必要か？
- CQ3 シクロスポリンは神経ベーチェット病を誘発するか？
- CQ4 神経ベーチェット病の既往のある患者にシクロスポリン投与は安全か？
- CQ5 シクロスポリンの投与法はどうか？
- CQ6 シクロスポリン導入後には併用薬はどうか？
- CQ7 シクロスポリンの減量・中止はどのようにするか？
- CQ8 妊婦、授乳中の患者にシクロスポリン投与は可能か？

(e) 副腎皮質ステロイド薬

- CQ1 プレドニゾロン内服はどのような時に導入するか？導入時の初期投与量は？
- CQ2 プレドニゾロン内服の減量中止はどのようにするか？
- CQ3 プレドニゾロン内服中の全身モニタリングはどのようにするか？

(f) インフリキシマブ

- CQ1 インフリキシマブはベーチェット病眼炎症発作の抑制に有効か？
- CQ2 急性の眼炎症発作に対してインフリキシマブの効果は期待できるか？
- CQ3 インフリキシマブ投与により、視力の回復は期待できるか？
- CQ4 インフリキシマブが無効（一次無効）もしくは効果不十分（二次無効）の症例ではどのように対応するか？
- CQ5 眼発作が消失した患者では、インフリキシマブを中断できるか？
- CQ6 眼外症状に対するインフリキシマブの効果は期待できるか？
- CQ7 TNF阻害薬治療を行うに当たっての医師および医療施設の条件はなにか？
- CQ8 インフリキシマブはどのような症例に導入すべきか、導入基準はどのようなものか？

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

- CQ9 添付文書に「既存治療（コルヒチン・シクロスポリンなど）に効果不十分な場合」と記載されているが、コルヒチン治療中の患者がシクロスポリンを使用することなくインフリキシマブを導入することは可能か？
- CQ10 インフリキシマブ導入時の併用薬はどのようにするか？
- CQ11 インフリキシマブ導入後の併用薬はどのようにするか？

(g) アダリムマブ

- CQ1-1 アダリムマブはベーチェット病ぶどう膜炎の炎症所見を改善するか？
- CQ1-2 アダリムマブはベーチェット病眼炎症発作を抑制するか？

(h) 眼科手術

- CQ1 併発白内障に対する手術はどのような術式が推奨されるか？
- CQ2 併発白内障に対する手術に際して推奨される眼内レンズはどれか？
- CQ3 併発白内障に対する手術はどのようなタイミングで行うのが望ましいか？
- CQ4 続発緑内障（開放隅角）に対する手術はどのような術式が推奨されるか？
- CQ5 瞳孔ブロックによる眼圧上昇には、どのように対処すべきか？
- CQ6 硝子体出血や硝子体混濁などの病変に対する手術は、どのような場合に適応となるか？
- CQ7 裂孔原性網膜剥離を生じた場合、どのような治療法が推奨されるか？
- CQ8 網膜裂孔や閉塞性血管炎などに伴う網膜無灌流領域などに対して網膜光凝固を施行した場合、何らかの悪影響はあるか？
- CQ9 インフリキシマブ治療中における白内障手術などの外科的治療は、どのようなタイミングで行うことが推奨されるか？
- CQ10 インフリキシマブ投与中における白内障手術などの外科的治療の際には、ステロイドやシクロスポリンなどの抗炎症薬を併用すべきか？

(3) 関節病変 CQ

- CQ1 ベーチェット病の関節診察は必要か？
- CQ2 ベーチェット病の関節炎の鑑別に血液検査は有用か？
- CQ3 ベーチェット病の関節炎に非ステロイド系抗炎症鎮痛剤は有効か？
- CQ4 ベーチェット病の関節炎にコルヒチンは有効か？
- CQ5 ベーチェット病の関節炎にステロイドは有効か？
- CQ6 ベーチェット病の関節炎に TNF 阻害剤は有効か？
- CQ7 ベーチェット病の関節炎にアザチオプリンは有効か？

(4) 副睾丸病変 CQ

作成中

(5) 腸管病変 CQ

- CQ1 腸管型ベーチェット病の臨床症状にはどのようなものがあるか？
- CQ2 腸管型ベーチェット病の臨床検査所見の特徴は？
- CQ3 腸管型ベーチェット病の内視鏡所見の特徴は？
- CQ4 腸管型ベーチェット病の鑑別診断は？
- CQ5 腸管型ベーチェット病の診断に CT は有用か？
- CQ6 腸管型ベーチェット病の病理学的所見の特徴は？
- CQ7 腸管型ベーチェット病の臨床経過と予後は？
- CQ8 腸管型ベーチェット病の重症度はどのように判定するか？
- CQ9 腸管型ベーチェット病の疾患活動性はどのようにモニタリングするか？
- CQ10 腸管型ベーチェット病の治療目標として血清 CRP 陰性化を目指すべきか？
- CQ11 腸管型ベーチェット病の治療目標として内視鏡的寛解（粘膜治癒）を目指すべきか？
- CQ12 腸管型ベーチェット病の寛解導入療法はどのようなものがあるか？

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

- CQ13 腸管型ベーチェット病の寛解維持療法はどのようなものがあるか？
- CQ14 腸管型ベーチェット病に対して 5-ASA は有効か？
- CQ15 腸管型ベーチェット病に対して副腎皮質ステロイドは有効か？
- CQ16 腸管型ベーチェット病に対して免疫調節薬（チオプリン・メトトレキサート）は有効か？
- CQ17 腸管型ベーチェット病に対して経腸栄養療法は有効か？
- CQ18 腸管型ベーチェット病に対して禁食下の中心静脈栄養は有効か？
- CQ19 腸管型ベーチェット病に対してコルヒチンは有効か？
- CQ20 腸管型ベーチェット病に対して抗 TNF 抗体療法は有効か？
- CQ21 腸管型ベーチェット病に対してカルシニューリン阻害薬（シクロスポリン・タクロリムス）は有効か？
- CQ22 腸管型ベーチェット病に対する外科的治療の適応は何か？
- CQ23 腸管型ベーチェット病の術後経過はどのようなか？
- CQ24 腸管型ベーチェット病の術後再発リスクを下げる治療法はあるか？
- CQ25 小児期発症の腸管型ベーチェット病の特徴はなにか？成人発症の場合との相違点は何か？（成人発症の場合との相違点は何か？小児特有のマネージメントはあるか？）
- CQ26 トリソミー8 に合併する腸管病変と腸管型ベーチェット病の相違点は？

(6) 血管病変 CQ

- CQ1 静脈病変にはどのようなものがあり、疑ったとき行うべき検査は何か？
- CQ2 動脈病変にはどのようなものがあり、疑ったとき行うべき検査は何か？
- CQ3 肺血管病変にはどのようなものがあり、疑ったとき行うべき検査は何か？
- CQ4 心病変にはどのようなものがあり、疑ったとき行うべき検査は何か？
- CQ5 静脈病変（血栓症）の原因としてベーチェット病と鑑別すべき危険因子や疾患は何か？
- CQ6 ベーチェット病の動脈病変で鑑別すべき疾患は何か？
- CQ7 ベーチェット病の肺病変で鑑別すべき疾患は何か？
- CQ8 血管病変の活動性、治療効果はどう判定するか？
- CQ9 静脈病変（血栓症）に対する免疫抑制療法は必要か？
- CQ10 動脈瘤、動脈閉塞の進行に対して免疫抑制療法は有効か？
- CQ11 肺血管病変に対して免疫抑制療法は有効か？
- CQ12 心病変に対する治療は？
- CQ13 血管型病変に対する TNF 阻害療法は有効か？
- CQ14 静脈病変に対する抗凝固療法は有効か？
- CQ15 心血管型病変に対する外科手術の適応と有効性は？
- CQ16 抹消血管型病変に対する外科手術の適応と有効性は？
- CQ17 動脈瘤の血管内治療の有効性と安全性は？
- CQ18 血管病変に対する周術期の免疫抑制療法は有効か？

(7) 神経病変 CQ

- CQ1 ベーチェット病の診断基準において、副症状に「中等度以上の中枢神経症状」とあるが、「中等度以上」とは何を目安にするのか？
- CQ2 急性型神経ベーチェット病の急性期の治療で副腎皮質ステロイドの使用量はどのようにするか？
- CQ3 急性型神経ベーチェット病の急性期の治療で、インフリキシマブはどのような場合に使用するか？
- CQ4 急性型神経ベーチェット病の発作予防のためのコルヒチンはいつから開始し、どれくらいの期間継続するべきか？
- CQ5 急性型神経ベーチェット病にシクロスポリンが使用されている場合はどうするか？
- CQ6 急性型神経ベーチェット病の急性期の治療・発作予防にメトトレキサート、シクロホスファミド、アザチオプリンは有効か？

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

- CQ7 インフリキシマブは急性型神経ベーチェット病の発作予防に有効か？
- CQ8 慢性進行型への移行の有無はどのようにチェックするか？
- CQ9 慢性進行型ベーチェット病は先行症状として急性型神経ベーチェット病の症状が必発するのか？
- CQ10 慢性進行型の治療において脳脊髄液の IL-6 はどの程度まで下げなくてはいいかないのか？
- CQ11 慢性進行型の治療においてインフリキシマブはいつから開始すべきか？
- CQ12 慢性進行型の患者の治療目標をいかに設定するか？
- CQ13 慢性進行型の治療において、脳 MRI や脳脊髄液の IL-6 はどれくらいの頻度で検査を行うべきか？

(8) 治療薬総論 CQ

- CQ1 インフリキシマブの導入前スクリーニングは何を行うか？
- CQ2 インフリキシマブ点滴投与中の全身モニタリングは何を行うか？
- CQ3 インフリキシマブ投与予定日前に発熱、風邪を発症した場合はどうするか？
- CQ4 TNF 阻害薬投与中に発熱、咳、呼吸困難が生じた場合の対処方法は？
- CQ5 インフリキシマブは細菌性肺炎の発症を増加させるか？
- CQ6 インフリキシマブ投与に際して、どのようなときに抗結核薬の投与が必要か？
- CQ7 抗結核薬の投与はどのように行うのか？
- CQ8 インフリキシマブ投与に際して、抗結核薬投与は結核発症の予防に有用か？
- CQ9 インフリキシマブ投与中に結核を発症した症例において、結核終息後の再投与は可能か？
- CQ10 非定型抗酸菌症 (NTM 症) を合併している、あるいはその疑いがある症例のインフリキシマブ投与は可能か？
- CQ11 インフリキシマブはニューモシスティス肺炎 (PCP) の発症を増加させるか？
- CQ12 ニューモシスティス肺炎 (PCP) のリスクを有する患者へ対応方法は？
- CQ13 インフリキシマブは間質性肺炎の発症を増加させるか？
- CQ14 間質性肺炎の危険因子、予防法は？ また、発症者への再投与は可能か？
- CQ15 肝炎ウイルス感染者 (キャリアおよび既感染者) に対する TNF 阻害薬の投与はどのようにするか？
- CQ16 インフリキシマブの投与時反応が出た時にはどのように対応するか？
- CQ17 投与時反応が出たとき、次回以降の投与は中止すべきか？
- CQ18 インフリキシマブの投与時反応は予測出来るのか？
- CQ19 インフリキシマブ中断症例への再投与は可能か？
- CQ20 インフリキシマブは悪性腫瘍の発現リスクを上昇させるか？ また、悪性腫瘍の既往のある患者に対してインフリキシマブ投与は可能か？
- CQ21 インフリキシマブ投与中のワクチン投与は可能か？
- CQ22 インフリキシマブの投与に際し、ワクチン接種はどのタイミングで実施すべきか？
- CQ23 TNF 阻害薬の投与禁忌はどのような場合か？
- CQ24 小児に対してインフリキシマブ投与は可能か？
- CQ25 妊婦・授乳中のインフリキシマブの投与は可能か？
- CQ26 高齢者へのインフリキシマブ投与は可能か？
- CQ27 手術を要する患者での投与は、どのタイミングで行うか？

第5章 参考資料・情報

1. ベーチェット病国際診断基準 (ISG, ICB, PEDBD など) との比較
2. 神経型ベーチェット病メタ解析
3. ベーチェット病臨床調査個人票 (2016 年改訂)

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

- 4．診療拠点病院および病診連携情報
- 5．関連学会および厚生労働省 HP 情報
(難病情報センターHP、ベーチェット病 HP、関連学会 HP など)
- 6．ベーチェット病患者友の会情報

添付資料：現在作成中のペーチェット病診療ガイドライン

厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業

「ペーチェット病に関する調査研究」および

「難治性炎症性腸管障害調査研究」共同プロジェクト

ペーチェット病診療ガイドライン作成委員会

研究代表者、委員長

水木信久 厚生労働省ペーチェット病に関する調査研究班班長
横浜市立大学大学院医学研究科視覚器病態学主任教授

皮膚・全身病変統括分科会長

石ヶ坪良明 横浜市立大学大学院医学研究科名誉教授

皮膚潰瘍病変分科会

皮膚潰瘍病変分科会長

中村晃一郎 埼玉医科大学皮膚科学教授

皮膚潰瘍病変分科会メンバー

岩田洋平 藤田保健衛生大学医学部皮膚科学准教授
浅井 純 京都府立医科大学大学院医学研究科皮膚科学講師
川上民裕 聖マリアンナ医科大学皮膚科学准教授
常深祐一郎 東京女子医科大学病院皮膚科准教授
金子史男 総合南東北病院皮膚免疫アレルギー疾患研究所所長

腸管病変分科会

* 厚生労働省難治性炎症性腸管障害調査研究班との共同プロジェクト

鈴木康夫 厚生労働省難治性炎症性腸管障害調査研究班班長
東邦大学医療センター佐倉病院消化器内科教授
松本主之 難治性炎症性腸管障害調査研究班希少疾患プロジェクトリーダー
岩手医科大学消化器内科消化管分野教授
久松理一 腸管病変分科会実施責任者
杏林大学医学部第三内科学教授
上野文昭 難治性炎症性腸管障害調査研究班オブザーバー
大船中央病院特別顧問

腸管病変分科会メンバー

井上 詠 慶應義塾大学医学部予防医療センター准教授
渡辺憲治 大阪市立総合医療センター消化器内科副部長

添付資料：現在作成中のペーチェット病診療ガイドライン

谷田諭史	名古屋市立大学医学部消化器・代謝内科学講師
国崎玲子	横浜市立大学附属市民総合医療センターIBDセンター准教授
小林清典	北里大学医学部新世紀医療開発センター准教授
長堀正和	東京医科歯科大学医学部消化器内科学特任准教授
新井勝大	国立成育医療研究センター器官病態系内科部消化器科医長
内野 基	兵庫医科大学病院炎症性腸疾患外科学准教授
小金井一隆	横浜市立市民病院炎症性腸疾患科長
小林 拓	北里研究所病院炎症性腸疾患先進治療センター副センター長准教授
岳野光洋	日本医科大学医学部アレルギー・膠原病内科学准教授

神経病変分科会

神経病変分科会長

廣畑俊成 北里大学医学部膠原病・感染内科学教授

神経病変分科会メンバー

菊地弘敏	帝京大学医学部内科学病院准教授
石ヶ坪良明	横浜市立大学大学院医学研究科名誉教授
岳野光洋	日本医科大学医学部アレルギー・膠原病内科学准教授
桑名正隆	日本医科大学院医学研究科アレルギー・膠原病内科学大学院教授
沢田哲治	東京医科大学病院リウマチ膠原病内科学准教授
岡田正人	聖路加国際病院リウマチ膠原病センター部長・センター長
楠 進	近畿大学医学部神経内科学教授
望月秀樹	大阪大学大学院医学系研究科神経内科学教授
川内 泉	新潟大学医歯学総合病院神経内科講師

血管病変分科会

血管病変分科会長

岳野光洋 日本医科大学医学部アレルギー・膠原病内科学准教授

血管病変分科会メンバー

石橋宏之	愛知医科大学血管外科学教授
荻野 均	東京医科大学 心臓血管外科学主任教授
前田英明	日本大学医学部心臓血管呼吸器総合外科学准教授
永淵裕子	聖マリアンナ医科大学リウマチ・膠原病・アレルギー内科学講師

関節病変分科会長

齋藤和義 産業医科大学医学部第1内科学准教授

副睾丸病変分科会長

添付資料：現在作成中のペーチェット病診療ガイドライン

菊地弘敏	帝京大学医学部内科学病院准教授
関節病変・副睾丸病変分科会メンバー	
廣畑俊成	北里大学医学部膠原病・感染内科学教授
岳野光洋	日本医科大学医学部アレルギー膠原病内科学准教授
桑名正隆	日本医科大学大学院医学研究科アレルギー膠原病内科学大学院教授
沢田哲治	東京医科大学病院リウマチ膠原病内科学准教授
永淵裕子	聖マリアンナ医科大学リウマチ・膠原病・アレルギー内科学講師
桐野洋平	横浜市立大学血液免疫感染症内科学講師

小児病態分科会

山口賢一	聖路加国際病院リウマチ膠原病センター医長
伊藤秀一	横浜市立大学大学院医学研究科小児科学主任教授

眼病変分科会

眼病変分科会長

後藤 浩	東京医科大学医学部臨床医学系眼科学主任教授
------	-----------------------

眼病変分科会メンバー

大野重昭	北海道大学大学院医学研究科眼科学名誉教授
蕪城俊克	東京大学大学院医学系研究科感覚・運動機能医学講座眼科学准教授
南場研一	北海道大学大学院医学研究科眼科学講師
澁谷悦子	横浜市立大学大学院医学研究科視覚器病態学助教
北市伸儀	北海道医療大学個体差医療科学センター眼科系教授
竹内 大	防衛医科大学校眼科学教授
園田康平	九州大学大学院医学系研究院眼科学主任教授
岡田アナベルあやめ	杏林大学医学部眼科学教授
慶野 博	杏林大学医学部眼科学准教授
毛塚剛司	東京医科大学医学部臨床医学系眼科学准教授
酒井 勉	東京慈恵会医科大学眼科学准教授
高瀬 博	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科眼科学講師
鴨居功樹	東京医科歯科大学医学部附属病院眼科講師
岩田大樹	北海道大学大学院医学研究科眼科学分野助教
川島秀俊	自治医科大学眼科学教授
大黒伸行	JCHO 大阪病院眼科主任部長
河越龍方	横浜市立大学大学院医学研究科視覚器病態学助教
山根敬浩	横浜市立大学大学院医学研究科視覚器病態学助教
竹内正樹	横浜市立大学大学院医学研究科視覚器病態学助教

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

石原麻美 横浜市立大学大学院医学研究科視覚器病態学臨床准教授

疫学統計分科会

疫学統計分科会長

黒澤美智子 順天堂大学医学部衛生学准教授

疫学統計分科会メンバー

石戸岳人 横浜市立大学大学院医学研究科視覚器病態学

目黒 明 横浜市立大学大学院医学研究科視覚器病態学特任講師

堀田信之 横浜市立大学大学院医学研究科呼吸器内科学助教

石戸みずほ 横浜市立大学大学院医学研究科視覚器病態学

ベーチェット病患者友の会

米田明三 ベーチェット病患者友の会石川県支部長

第1章 ガイドライン作成にあたって

1. 背景・目的

ベーチェット病は全身の諸臓器に急性の炎症を繰り返す難治性炎症性疾患である。2014年に行われた全国疫学調査では、ベーチェット病医療受給者証所持者数は20,035件に達する。ベーチェット病では特異的な検査所見がなく、症状の組み合わせから診断がなされており、本病診療の専門医師においても診断に苦慮することは少なくない。ベーチェット病は症状が全身の多臓器に渡っているため、多くの診療科での患者データを統合して診断する必要がある。しなしながら、自身の診療科とは異なる他科の診療科の診察内容に関しては十分に理解していないことも多く、診療科を超えた横断的な所見理解の共有が必要とされていた。そこで、国内でのベーチェット病の診療レベルの向上に寄与するために、多くの診療科にまたがる多数の本病専門医師が招集され、本病の体系的な疾患概念の確立、疫学統計、また臨床症状、治療法やその効果などに関する臨床実態調査および文献的な科学的根拠の検索を行い、エビデンスに基づいた「診療ガイドライン」の作成をすることとなった。本診療ガイドライン作成は、厚生労働省難治性疾患政策研究事業の「ベーチェット病に関する調査研究」の一環として行われたが、腸管病変に関しては「難治性炎症性腸管障害調査研究」との共同プロジェクトとして行われた。

2. ガイドラインの特徴

本ガイドラインは、Minds診療ガイドラインに準拠し、診療上重要度の高い医療行為について、エビデンスに基づく医療を、益と害のバランスを考慮して、患者と医療者の意思決定を支援するために最適と考える推奨を提示することを目的とした。各項目についてClinical Question (CQ)形式で作成し、一般臨床医が現場ですぐに理解し実践できる実用性の高いガイドラインの完成と、その後の普及を目指して作成した。ベーチェット病診療が専門家ではない一般の医師向けに作成し、自身の診療科以外の領域も理解できるように努めた。そして、すべてのベーチェット病患者が診療が受けられるような標準化医療のバイブルとなるガイドラインを目指して作成した。海外のガイドラインも参考にし、海外の臨床研究者とも連携をとり、国際的にも協調性のあるガイドラインを心掛けた。

本ガイドラインは、このようなコンセプトのもと、ベーチェット病診療のエキスパートが、臨床実態調査および文献的な科学的根拠の検索を行い、エビデンスに基づいて作成したものである。しかしながら、ベーチェット病においては、患者数が少なく、炎症の強さや組織傷害の不可逆性からランダム化比較試験(RCT: randomized controlled trial)や前向きコホート研究などエビデンスレベルの高い臨床試験が困難であり、十分な臨床データの蓄積やエビデンスレベルの高い科学的根拠(臨床試験や学术论文)が得られているとは言えない。したがって、本ガイドラインではシステマティックレビ

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

ューは行わず、本分科会の専門医師による推奨への同意度を集計・評価し、エビデンスレベルの低い科学的根拠を補うこととした。

本ガイドラインは、厚生労働省難治性疾患政策研究事業の「ベーチェット病に関する調査研究」および「難治性炎症性腸管障害調査研究」両研究班の共同プロジェクトとして作成されたものであるが、日本リウマチ学会、日本眼科学会、日本皮膚科学会など日本医学会分科会の関連学会の承認を得て共著として出版するものである。

3. エビデンスレベルと推奨度、同意度の決定基準

エビデンスレベルの評価は、Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2007 に準拠して表 1 のように分類して評価した。

レベル	エビデンスレベル	研究デザイン
1	1a	ランダム化比較試験のメタ解析
	1b	少なくとも1つのランダム化比較試験
2	2a	ランダム割り付けを伴わない同時コントロールを伴うコホート研究
	2b	ランダム割り付けを伴わない過去のコントロールを伴うコホート研究
3		症例・対照研究（後ろ向き研究）
4		処置前後の比較などの前後比較や対照群を伴わない研究
5		症例報告、ケースシリーズ
6		専門家個人の意見、専門委員会報告

推奨度分類に関しても、表 2 に示すように Minds の診療ガイドラインの推奨度分類を用いて評価した。一般的に推奨度はエビデンスレベルに基づいて決定され、エビデンスレベルの高い臨床試験や学术论文に基づいた検査法や治療法は推奨度が高くなる。したがって、表 2 に示すようにエビデンスレベルを推奨度分類と対比することとした。C2 に関しては、有効のエビデンスがない、もしくは無効のエビデンスがあるものとした。D に関しては、無効もしくは有害であることのエビデンスの高い科学的根拠があることとした。研究デザインや研究プロトコルが同様のエビデンスレベルであっても、臨床試験や学术论文の質には少なからず隔たりがあるため、それらの質に関しても可能な限り考慮した。

推奨度	推奨度分類	エビデンスレベル対比	同意度
A	行うように強く進める	主に 1	4.8 以上
B	行うように勧める	主に 2, 3	4.5 以上
C1	行うことを考慮してもよいが、十分な根拠がない	主に 4, 5, 6	4.0 以上
C2	根拠がないので勧められない	エビデンス無し	
D	行わないように勧められる	無効、有害のエビデンス	

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

しかしながら、Minds の診療ガイドライン作成の手引きにあるように、エビデンスの強さがそのまま推奨の強さになるわけではない。合意形成のための会議が行われ、偏りのない決定方法により推奨や推奨度が決定されることが望ましいとされている。前述したように、ベーチェット病診療に関しては、ランダム化比較試験（RCT）や前向き研究などの臨床試験はほとんど行われておらず、エビデンスレベルの高い科学的根拠（臨床試験や学術論文）はほとんど得られていないのが現状である。しかしながら、エビデンスレベルが高い科学的根拠がなくても、古くから広く一般的に行われて有効性が実証されている治療法も少なからず存在する。例えば、後眼部、特に後極部黄斑付近の炎症発作は急激な視力低下をきたして不可逆的な視機能障害を生じることがあるため、ステロイドレスポンダーなどの余程の副作用が懸念される患者を除き、外来受診時にほぼ全例でステロイド薬を後部テノン嚢下に注射する。しかしながら、古くから眼科医の間では当然のこととして行われて有効性も実証されているこの治療法に関して、RCT や前向き介入研究が行われたことはなく、エビデンスレベルは低いものになってしまう。したがって、このような治療に関しては、エビデンスレベルの低さを補うために、表 3 のような 5 段階の同意度分類を作成し、分科会メンバー全員で推奨文に対する同意度の高さで、実際の治療への推奨度を補うこととした（表 2）。すなわち、10 回の臨床機会（9 回以上行う治療に関しては、同意度 5（強く同意する））として、合意形成会議の投票で同意度の平均値が 4.8（10 人の会議であれば 8 人が同意度 5 で残りの 2 人が同意度 4 のような場合）以上の場合、エビデンスレベルが低くても推奨度を A とすることとした。同様に同意度の平均値が 4.5（10 人の会議であれば半数の 5 人が同意度 5 で残りの半数の 5 人が同意度 4 のような場合）以上の場合、推奨度を B とし、同意度の平均値が 4.0 以上の場合、推奨度を C とすることとした。また、同意度のばらつきは 1 以下とし、3 以下の点数をつける場合には理由も記載することとした。そして、極端な意見に対しては再提出を求めることとして除外することも考慮した。このようにして、エビデンスレベルが低くても、同意度の高い推奨文に関しては、実際に臨床の現場では強く推奨される治療法と考え、上位の推奨度へと格上げすることとした。しかし、逆に、同意度が 4.0 以上を得られなかった推奨に関しては、それなりのエビデンスレベルがあったとしても、実際の臨床の場では一般には使われていない治療法と考え、CQ 自体を削除して、本ガイドラインへは記載しないこととした。

同意度	同意度	頻度
同意度 5	強く同意する	(9 - 1 以上)
同意度 4	同意する	(7 - 3 以上)
同意度 3	条件付きで同意する	(5 - 5 以上)
同意度 2	あまり同意できない	(4 - 6 以下)
同意度 1	同意できない	(1 - 9 以下)

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

4. フォーマルコンセンサスの形成法

各 CQ に対するフォーマルコンセンサスの形成法（フォーマルな合意形成方法）は、当初 Delphi 法で用いることを検討していたが、エビデンスレベルの高い臨床試験や学術論文などが少ないベーチェット病においては、round table discussion による合意形成や同意度の検討が重要と考えられたため、Consensus Development Conference に即した合意形成会議により行うこととした。すなわち、検討すべき CQ について、パネル全体が参加する会議で、各パネルが互いに許容可能なコンセンサスを作る義務を負わされて、文献検索・文献レビュー、プレゼンテーション、全体会議での議論を行い、それらの結果を経て推奨への合意形成を行い終了とした。ただし、その後の推奨に対する同意度の集計は、後日無記名の投票に行い、集計結果から平均値を算出し、前述したような表 2 に基づく推奨度決定の参考材料とした。

5. 資金源と利益相反

本ガイドライン作成に関わる費用（交通費、会場費、弁当代、茶菓代など）は、すべて厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 ベーチェット病に関する調査研究班で拠出した。作成委員への報酬は支払われていない。ガイドライン作成過程で、ガイドラインに扱われる製薬企業や医療機器製造、販売企業など利害関係の生じる危険性のある団体からの資金提供は受けていない。また、ガイドライン作成に関わった委員や検証に関わった委員は、利害関係を生じ得るいかなる団体とも関係を持たない。

6. 公開方法

本ガイドラインは、厚生労働省科学研究補助金で運営しているベーチェット病研究班 HP（<http://www-user.yokohama-cu.ac.jp/~behcet/>）および現在申請中の日本ベーチェット病学会 HP にて公開する。また、日本医療機能評価機構の Minds（マインズ）ガイドラインセンター HP（<http://minds.jcqh.or.jp/n/#>）での公開も行う予定である。さらに、厚生労働省の難病情報センター|ベーチェット病 HP（<http://www.nanbyou.or.jp/entry/187>）および日本リウマチ学会、日本眼科学会および日本皮膚科学会などの関連学会からのリンクも貼る予定である。

7. 改定（パブリックコメント、患者の声、検証委員会）

本ガイドラインは、現時点までに蓄積されてきたベーチェット病の診療データや科学的根拠（臨床試験や学術論文など）をもとにベーチェット病診療のエキスパートが合議的会議を経て現状での最善の診療法、治療法を推奨して記載したものである。しかしながら、多岐にわたる難治性ベーチェット病患者の全ての臨床経過を網羅しているとは言えず、ベーチェット病研究班 HP や日本ベーチェット病学会 HP、Minds ガイ

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

ドラインセンターHPで公開した本ガイドラインに対して、医師や医療従事者などから広くパブリックコメントを求めて検討していく予定である。

また、効果的な治療法であっても、副作用やアレルギー反応（投与時反応）など患者に苦痛を強いている治療法もある。したがって、医学的側面からのみでなく、実際に診療、治療を受けている患者の側面からも本ガイドラインを再考、改定していく必要がある。幸いベーチェット病では、古くからベーチェット病患者友の会が存在しており、ベーチェット病班会議に常に何人も参加されており、勉強会、講演会などを通して密に連絡を取っている。本ガイドライン作成に際してもベーチェット病患者友の会から代表者に研究協力者として参画して頂き意見を伺った。今後、ベーチェット病患者友の会とさらに密に連絡を取って、患者の声を本ガイドラインに反映していく。

また、近年の目覚ましい医学の進歩により、ベーチェット病の病態の解明や新しい生物製剤（分子標的薬）の開発がなされてきた。しなしながら、これらの治療薬の効果や副作用など実際の患者への使用実績や臨床データは長期間、経過観察して蓄積していくことが大切であり、未だ十分とは言えない。したがって、本研究班ではベーチェット病診療ガイドライン検証委員会を立ち上げており、定期的に本ガイドラインを見直すこととしている。

さらに、ベーチェット病においては、現在有効性が期待されている新しい分子標的薬の臨床試験が海外で進行中であり、国内でも医師主導治験が計画されている。日進月歩の医学の進歩にガイドラインが取り残されないように随時改定していくことが求められる。

このように、広くパブリックコメントを求めること、患者の声を反映すること、長期間の臨床データを蓄積して再検討すること、さらに新規治療薬の承認・誕生に対応すること、などの観点から、本ガイドラインは3年ごとに改定していくこととしている。

参考文献

1. 福井次矢, 他編. Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2007. 医学書院. 2007.
2. 福井次矢, 他編. Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014. 医学書院. 2014.

(水木信久)

第2章 ベーチェット病の疾患概念、病因・病態

1. 疾患概念

ベーチェット病は慢性の経過をたどり、全身諸臓器に多彩な病変が繰り返し出沒する原因不明の炎症性疾患である¹⁾。本病はトルコの皮膚科医であった Hulusi Behcet の学会報告、原著論文により、彼の名前に由来してベーチェット病と呼ばれるようになったが、個々の症例によっては出現する病変の組み合わせがしばしば異なる。例えばすべての全身症状を有する完全型患者がみられる反面、一部の症状は全く発現しない不全型患者も少なくない。従って本病の診療に当たってはその疾患概念を十分に理解しておくことが重要である。

ここでは、ベーチェット病の歴史的背景をもとに、本病の疾患概念の詳細について述べてみたい。

(I) ベーチェット病の歴史

ベーチェット病はトルコ・イスタンブール大学皮膚科の初代教授であった Hulusi Behcet (1889-1948 年) が 1937 年、ドイツの皮膚科学会雑誌である *Dermatologische Wochenschrift* に (1) 再発性口腔粘膜アフタ性潰瘍、(2) ぶどう膜炎、そして (3) 外陰部潰瘍という 3 主徴を呈する例症を報告した¹⁾ ことから、Behcet の名前がその病名につけられた。トルコでは疾患名にトルコ人の名前が冠されたのは Hulusi Behcet 教授だけであり、その業績を讃えてトルコでは記念切手も発売されている(図 1)。ただし、一つ不思議なことは彼が皮膚科学の教授であったのに、現在のベーチェット病の 4 主症状のうち、皮膚症状については十分力点をおいていない点である。世界的にも、本病の詳細な臨床研究が始まる 20 世紀半ばまでは、「ベーチェット病のトリアス」として再発性口腔粘膜アフタ性潰瘍、ぶどう膜炎、そして外陰部潰瘍は広く知られていたが、結節性紅斑様皮疹や毛囊炎様皮疹などの皮膚病変はほとんど重要視されていなかった点は謎である。



図 1 Behcet 教授の記念切手 (トルコ)

ところで、このような症候群を 20 世紀に入ってベーチェット教授だけが初めて経験し、報告したのかといえば、そうではない。歴史を振り返ってみると、古くは紀元前 5 世紀に、かの医聖とよばれたギリシャのヒポクラテス (B.C.460-370 年) が同様の疾患についてすでに詳細な報告をしている。ヒポクラテスは 口腔粘膜の再発性アフタ性潰瘍、 外陰部潰瘍、 前房蓄膿性虹彩毛様体炎、 敗血症、 結節性紅斑という臨床像を今から何と 2,400 年も前に報告している (図 2)。これは現在知られているベーチェット病の完全型患者に相当



図 2 ヒポクラテス (B.C.460-377 年)

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

する。興味深いことにベーチェットが記載していない結節性紅斑までを紀元前 5 世紀に既にヒポクラテスが報告していたことは驚嘆に値する。

一方、東アジアでは中国・後漢時代の紀元後 200 年頃に、漢方の王といわれた張 仲景 (A.D.150-219 年)が、漢方のバイブルである「傷寒雑病論」の傷寒論、金匱要略の中にやはり現在の典型的なベーチェット病を記載している (図 3)。これは「狐惑病」と名付けられ、「狐」とは外陰部潰瘍、「惑」とは口腔の潰瘍を表している。彼の記載によると、患者は 咽喉部潰瘍 (= 惑)、外陰部・肛門部潰瘍 (= 狐)、眼充血・膿形成、悪寒発熱を呈するという。さらに、金匱要略では本病の皮膚病変に合致する所見についても詳しく述べられている (千葉大学東洋医学研究会：金匱要略データベース、2010)。

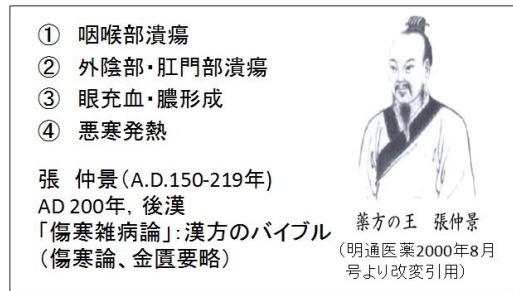


図 3 狐惑病

また、韓国でも近年に至り、ベーチェット病の報告がある。16 世紀に第 11 代朝鮮王朝の中宗国王が病に倒れた際、主治医のソ・チャングム (徐長今) が診察にあたり、「国王様、あなたは狐惑病です」と診断し、漢方治療をした事が記録されている (海外連続ドラマ 宮廷女官 チャングムの誓い - NHK 名作選、NHK アーカイブス、2004)。

我が国では本病に関する 20 世紀以前の報告は知られていない。黒澤潤三 (東京帝国大学眼科) は大正 12 年 (1923 年) に「再発性前房蓄膿性虹彩毛様体炎の一例」という症例報告をしているが²⁾、前房蓄膿性虹彩毛様体炎は HLA-B27 関連疾患や炎症性腸疾患でも合併することがあり、ベーチェット病であったか否かは不明である。ところが翌年の 1924 年、重田達夫 (京都帝国大学眼科) は摘出眼球の病理所見を合わせて前房蓄膿を伴う再発性虹彩炎についての症例報告を行っているが、本例はベーチェット病であったと判断できる³⁾。したがって、日本からの本病の報告は 1924 年、一方 Hulusi Behcet による報告は 1937 年であり、むしろ本邦からの報告が早かった。

これと類似の出来事はギリシャでも起こっている。つまり、ギリシャの眼科医であった Benediktos Adamantiades (1875-1962 年) は 1930 年にアテネ医学会総会で、20 歳男性例が 再発性前房蓄膿性虹彩炎、口腔内アフタ、外陰部潰瘍を発症したことをギリシャ語で発表⁴⁾し、さらに 1931 年にはこれをフランス語でフランスの眼科雑誌に発表した⁵⁾。これはベーチェットの症例報告より 7 年も前であったことから、ギリシャの医学界では Adamantiades のプライオリティを優先すべきだと主張して、ギリシャ (系) 人は今でも本病を Adamantiades-Behcet's disease (略称 ABD) と呼んでいる。しかし、この流儀でいえば重田達夫の報告は Adamantiades の報告よりさらに 6 年も前のことであり、ベーチェットの報告よりも 13 年も前の話である。しかし、大変残念なことに重田の原著論文はすべて日本語で書かれており、ドイツ語やフランス語、英語の

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

要約すら添付されていなかった。今頃になって歴史を振り返り、日本でこの病気を「重田-Adamantiades-Behcet 病」と呼ぶ意味は残念ながらなさそうである。たとえ短い症例報告であろうと、きちんと世界に通じる英語などの共通言語で学会発表や論文を作成することの重要性を改めて感じさせる。

() 分子遺伝学と世界疫学

従来、ベーチェット病の発症に患者側側の遺伝的要因が関与していることは知られていなかった。しかし 1970 年代になり、ベーチェット病の免疫遺伝学的発症機構の研究が世界で初めて本邦で開始された⁶⁾。本病では第 6 染色体短腕上 (6p21.3) に位置する HLA 領域の解析により、*HLA-B*51* との強い相関⁷⁾が見いだされると共に、近年の新しい分子遺伝学的研究により、改めて *HLA-B*51*、特に *HLA-B*5101* の生物学的重要性が再認識された。後年、*HLA-A*26* との相関も見出された。*HLA-B*51*、*A*26* 以外の HLA 遺伝子、たとえば HLA クラス II 遺伝子なども多数検索されたが、結局最も重要な遺伝因子は *HLA-B*51* そのものであった。2010 年には全ゲノム網羅的相関解析 (GWAS) による新たな分子遺伝学的研究により、上記の HLA 相関に加えて *IL23R/IL12RB2*、*IL10* も疾患感受性遺伝子であることが報告された⁸⁾。その後、さらなる詳細な解析により、*ERAP1*、*CCR1*、*STAT4*、*KLRC4*、*TLR4*、*NOD2*、*MEFV* などの疾患感受性遺伝子が次々と同定され、いずれも免疫応答や炎症に関わる分子をコードしている。中でも注目されるのは *ERAP1* (endoreticulum aminopeptidase 1) であり、*ERAP1* の疾患感受性アリルは *HLA-B*5101* と遺伝子相互作用 (エピスタシス) を示す⁹⁾。*ERAP1* は MHC 上に提示される抗原ペプチドをトリミングする酵素であり、HLA-クラス I 分子に提示されるペプチドのレパトアを規定しうることから、ベーチェット病の自己抗原の選択にも寄与している可能性がある (難病情報センターベーチェット病 HP、<http://www.nanbyou.or.jp/entry/330>)。

ベーチェット病と *HLA-B*51* との相関は最初に日本人集団で見出されたが、日本人以外のトルコ人、ギリシャ人、イタリア人、サウジアラビア人など、多くの中近東地域の本病多発国では民族をこえて *HLA-B*51* と相関していることが明らかにされた¹⁰⁾。ベーチェット病は北緯 30° から北緯 45° の中近東から地中海沿岸、中央アジア、そして日本に至る東アジア地域一帯に多発するが、この地域はその昔東西交易が盛んであった頃のシルクロードに一致している。これは本病が「シルクロード病」と呼ばれるようになった所以である¹¹⁾。つまり、本病多発地域は世界的に *HLA-B*51* の高頻度地域 (図 4) に一致している。ただし、*HLA-B*51* はシルクロード以外のアメリカ原住民や日系人でも白人よりは高頻度を示すのに、ベーチェット病患者の報告がみられない (表 1) ことから、本病の発症には HLA 以外の他の遺伝因子、さらにはシルクロード沿いの地域に特有な環境因子が本病発症の危険因子として存在していることが強く疑われる。しかし、例えば日本と中近東諸国では気候風土、食習慣、宗教、伝統文化などが全く異なり、両地域に共通する環境要因を見出すことは至難の業である。一方、

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

24 万人のハワイの日系人、130 万人のアメリカ本土の日系人、あるいは 160 万人の日系ブラジル人はアラブ人よりは本土の日本人と生活習慣などで多くの共通点がみられるのにベーチェット病患者は報告がなく、その解釈にはまだまだ多くの疑問点が残されている¹²⁾。

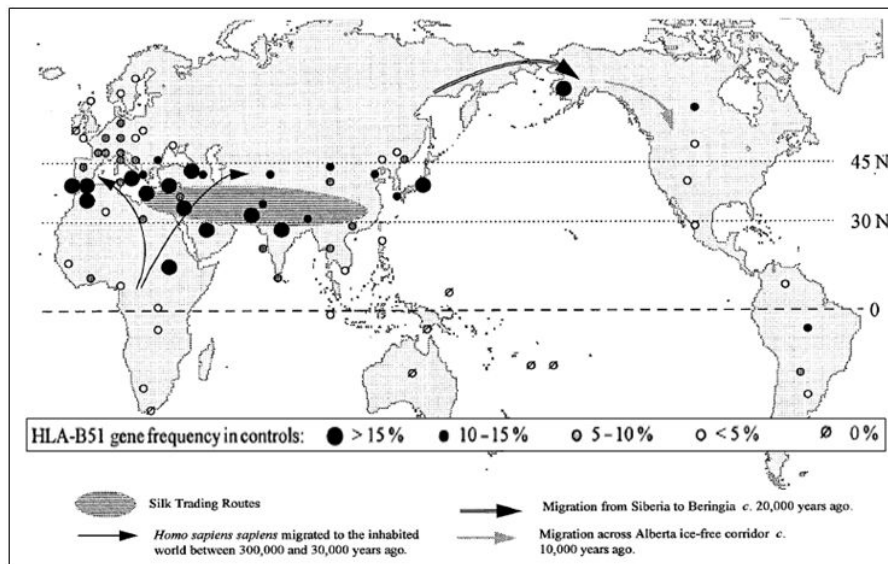


図4 HLA-B*51 の世界分布 (Tissue Antigens 1999;54:213-220 より引用)

表1 ベーチェット病の世界疫学

1. HLA-B*51陰性者はベーチェット病患者の20～60%
2. アメリカインディアンはHLA-B*51頻度が高いもののベーチェット病患者の報告なし
3. アメリカの日系人はHLA-B*51頻度が高いもののベーチェット病患者の報告なし
4. トルコに居住するトルコ人に比べ、最近ドイツに移住したトルコ人ではベーチェット病の有病率が低下
5. HLA以外の他の遺伝因子、環境因子が本病発症の危険因子として存在

また、ベーチェット病の家族内発症は人種によって異なり、日本人や中国人ではトルコ人、ユダヤ人などよりはかなり低い(表2)。本病の遺伝要因は常染色体性劣性遺伝モデルへの適合も含め、今後さらに世界規模で十分な国際共同調査研究が不可欠である。

表2 ベーチェット病の家族内発症

1. ベーチェット病の家族内発症は人種によって相違
 - (1) 高発症国 ①トルコ(18.2%)、②韓国(15.4%)、③ユダヤ人(13.2%)
 - (2) 低発症国 ①中国(2.6%)、②日本(2.2%)、③ヨーロッパ諸国(0-4.5%)
2. 常染色体性劣性遺伝モデル
3. トルコでは兄弟間発症率が4.2%と高い(High sibling risk ratio: $\lambda_s = 11.4-52.5$)

ベーチェット病の外因となる発症契機の一つとしては、連鎖球菌の一種である

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

Streptococcus sanguinis との関連が疑われている。しかし、本病が単なる感染症ではないことは明白である。ベーチェット病患者では *Streptococcus sanguinis* 由来の網膜抗原共通領域を持つ合成ペプチドに対する抗体価は有意に高値を示した。今後これらの外因としての細菌やウイルスなどの感染微生物が、どのようにベーチェット病の発症機構に関与しているのか、そして *HLA-B*51* を始めとする遺伝要因とどのような相関関係がみられるのか、今後さらなる検討が待たれる。

まとめ

ベーチェット病は 2,400 年以上の長い歴史を持つ古くて新しい疾患である。本病は古代シルクロードに沿って東は日本から中央アジア、ユーラシア、さらには西アジア、地中海沿岸、アラブ諸国に多発する世界疫学的に偏位した分布を示す疾患である。分子遺伝学的にはこれらの人種に共通して *HLA-B*51* との強い相関を示し、この他にも *IL23R/IL12RB2*、*IL10*、*ERAP1*、*CCR1*、*STAT4* などの疾患感受性遺伝子が次々と同定されている。今後、さらなる本病の環境要因の検索により、本病の一層明確な疾患概念の確立が強く望まれる。

参考文献

1. Behçet H. Über rezidivierende, aphthöse, durch ein Virus verursachte Geschwüre am Mund, am Auge und an den Genitalien. *Dermatol Wochenschr.* 1937; 105: 1152-1157.
2. 黒澤潤三. 再発性蓄膿性虹彩毛様体炎ノ一例. *中央眼科医報.* 1923; 15: 653-656.
3. 重田達夫. 前房蓄膿ヲ伴フ再発性虹彩炎ニ就テ及ソノ病理解剖. *日本眼科学会誌.* 1924; 28: 516-528.
4. Adamantiades B. A case of relapsing iritis with hypopyon (in Greek). *Archia Iatrikis Etairias (Proceedings of the Medical Society of Athens).* 1930: 586-593.
5. Adamantiades B. Sur un cas d'iritis à hypopyon récidivant. *Ann Ocul (Paris).* 1931; 168: 271-278.
6. Ohno S, et al. HL-A5 and Behcet's disease. *Lancet.* 1973; 2: 1383-1384.
7. Ohno S, et al. HLA-BW51 and Behcet's disease. *JAMA.* 1978; 240: 529.
8. Mizuki N, et al. Genome-wide association studies identify IL23R-IL12RB2 and IL10 as Behçet's disease susceptibility loci. *Nat Genet.* 2010; 42: 703-706.
9. Kirino Y, et al. Genome-wide association analysis identifies new susceptibility loci for Behçet's disease and epistasis between HLA-B*51 and ERAP1. *Nat Genet.* 2013; 45: 202-207.
10. 大野重昭. 眼疾患発症の外因と内因. *日眼会誌.* 2005; 109: 885-915.
11. Ohno S, et al. Close Association of HLA-Bw51 with Behcet's disease. *Arch Ophthalmol.* 1982; 100: 1455-1458.

(大野重昭)

2. 病因・病態

ベーチェット病（以下 BD）の主たる病態は、全身臓器における炎症反応の亢進とその制御不全であり、*HLA-B51*、*HLA-A26*、*MICA*（Major histocompatibility complex class I-related chain A）などの遺伝子素因の背景に、ヘルペスウイルスや *Streptococcus sanguinis* などの微生物をはじめ多様な因子が関与する多因子疾患である。それらは、これまで主として獲得免疫系および自然免疫系の異常で説明されてきた。

近年、遺伝子素因に関しては、*HLA* 関連遺伝子のみならず、免疫応答や炎症に関与する多くの遺伝子が BD 疾患感受性遺伝子として発見され、これまで仮説の域を出なかった現象がジグソーパズルを埋めるように解明されつつある。一方で、自然免疫系の病態を形成する自己炎症疾患に病態が類似していることから、BD を自己炎症疾患として分類されることもあり、両者の病態の解明が期待される。

(I) BD の遺伝的素因について

BD は、東アジアから地中海沿岸～中近東におよび、北緯 30 度から 45 度付近のいわゆる“シルクロード”と呼ばれる地域に多発することが知られ“シルクロード病”ともいわれる。これらの地域の BD 患者は、*HLA-B51* の陽性頻度が 40～80% と高く（健常人 10～30%）、発病に *HLA-B51* 自体、あるいは *HLA-B51* に連鎖する素因の役割が重視されている。実際に、日本人の *HLA-B51* 保有者でも、BD に罹患する相対危険率は 7.9 ときわめて高い。

一方で、シルクロード沿いのトルコでは、*HLA-B51* 保有者の BD 有病率は高いが、本国からドイツに移民した *HLA-B51* 保有者の BD 発症率は本国に比較して低頻度である。また、BD 患者の家族集積性も、トルコ、韓国などでは高いが（13～18%）、中国、日本では低い（2%）。*HLA* に関しては、*HLA-B51* 以外にも、*HLA-A26* ほか *MICA* などいくつかの遺伝子多型と疾患の関連が報告されているが、*HLA-A26* の発現頻度は、日本および韓国などでは高いが、シルクロード沿いの諸外国では低い。これらから、BD の発症に *HLA-B51* や *HLA-A26* 以外の要因が関与していることが推察される。

近年、ゲノムワイド関連解析（genome-wide association study: GWAS）を用いて、水木らおよび NIH グループから、*HLA* 以外の疾患関連遺伝子として *IL23R-IL12RB2* や *IL10* が報告された¹⁾²⁾。そのなかで、NIH グループの解析結果は、*IL10* は、BD 発症には抑制的に働くことを示した。*IL23R* は *IL23* のレセプターだが、*IL23* は炎症性サイトカインである *IL1*、*IL6*、*IL17* そして *TNF α* を産生する *IL17* 細胞の分裂を促進する。*IL12RB* は炎症に重要な作用をもたらす *IL12* のレセプター鎖である。近年、*IL23R-IL12RB2* は BD と同じ *HLA* クラス 疾患に分類される炎症性腸疾患、乾癬および強直性脊椎炎の疾患感受性遺伝子としても報告されている。

その後、さらに、新たに *CCR1*、*STAT4*、*KLRC4*、*ERAP1*、*TLR4*、*NOD2*、*MEFV* などの BD 疾患感受性遺伝子が次々と同定されたが³⁾⁴⁾、いずれも免疫応答や炎症に関わる分子をコードしている。そのなかで、病的に特に注目されるのが *ERAP1*

添付資料：現在作成中のページ病診療ガイドライン

(endoreticulum aminopeptidase 1)で、*ERAP1*の疾患感受性アレルは *HLA-B*51* と遺伝子相乗効果(エピスタシス)を示すことである。*ERAP1*はHLAクラスI分子に提示される抗原ペプチドをトリミングする酵素で、HLA-クラスIに提示されるペプチドのレパトアを規定しうることから、BDの自己抗原の選択にも寄与している可能性がある。

強直性脊椎炎や乾癬は、BDの *HLA-B*51* と同様にHLAクラスI感受性遺伝子としておのおの *HLA-B*27*、*HLA-C*6*を保有するが、同時に、*ERAP1*が疾患感受性遺伝子として報告されている。さらに、*HLA-B*27*、*HLA-C*6*を保有し、*ERAP1*のリスクアレルがホモの場合にはBD同様、遺伝子相乗効果(エピスタシス)が生じることが報告されている。これらは、BD、強直性脊椎炎、乾癬などのHLAクラスI関連疾患の病因上の類似性を示唆する意味で興味深く、小胞体内でのペプチドの処理・抗原提示までの過程がBDをはじめHLAクラスI関連疾患の病態に重要であることが示唆される。

その後も、表1に示すように *IL1A-IL1B*をはじめ多くの疾患感受性遺伝子が発見されているが紙面の都合上省略する。今後、それらの機能解析を含め、BDの病態(図1)に迫る研究が待たれる。

表1 これまでに報告されているページ病の疾患感受性遺伝子

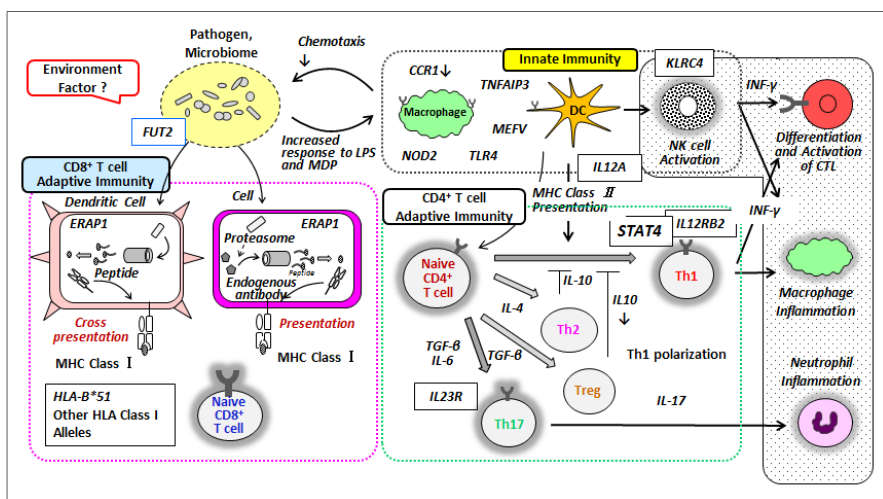
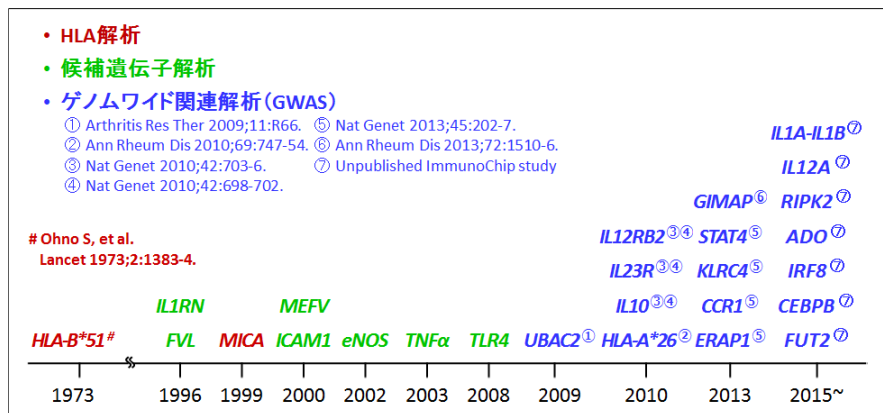


図1 GWAS 研究の成果から示唆されるパーチェット病の病態

() 環境要因など外因について

BD の病因は遺伝的素因のみで説明することはできず、その発症には遺伝素因以外の環境要因をはじめ、多くの要因が関与することが報告されている。BD が最初に特定疾患に認定された昭和 47 年当時と比較するとインフラの整備により環境要因が大きく改善したが、この間、BD の重症型が少なくなったことと関連している可能性は否定できない。

外因の中では、口腔内に存在する *Streptococcus sanguinis* をはじめとした病原微生物に関する研究報告が多い。その研究過程で、細菌由来の 65 kd 熱ショック蛋白(heat shock protein: HSP) と交差反応性を示す宿主由来 HSP が自己抗原となり、自己免疫応答を惹起し、BD において、抗原特異的 Th1 型リンパ球の反応による炎症が惹起されるという仮説がある。近年、微生物の認識に関わる *TLR4*、*NOD2* や NK 細胞受容体である *KLRC4*、さらに *CCR1* が疾患感受性遺伝子として同定され、BD 発症における微生物の関与の傍証となっている。*CCR1* 発現と細胞遊走能は保護アリルを持つ個体で高く、BD における除菌能の低下が病因となる可能性が推測される。さらに、*IL23R-IL12RB2*、*STAT4* も疾患感受性遺伝子として同定され、BD において Th1 型反応が主要な役割を担うことが遺伝子レベルでも証明された。*STAT4* の発現はリスクアリルをもつ個体で高く、*STAT4* は IL12 により活性化され、IFN- γ 産生 Th1 細胞のシグナル伝達をつかさどることから、Th1 型といわれる BD の病因論を支持する。

BD の病態形成の上で、IL17 を分泌する Th17 細胞の役割も注目されている。Th17 細胞は IL23R を発現しており IL23 の刺激を受けて IL17 産生が亢進する⁶⁾。血清 IL23 値は BD におけるブドウ膜炎の病勢と相関し、結節性紅斑の病巣でも IL17 mRNA 発現の亢進が認められている⁷⁾。IL17 は好中球の遊走に関与しており、過剰な IL17 が BD における好中球機能の亢進の一因とも考えられる⁸⁾。*IL23R* の多型による機能修飾が、結果として Th17 細胞の機能亢進や IL17 の過剰分泌を惹起することも推測される。ヒト Th17 細胞の分化には IL1 β が重要とされているが、後に述べる自己炎症症候群の CAPS においても血清 IL17 の上昇が報告されている⁹⁾。これらから、BD における IL17 過剰分泌に関しても *IL23R* 遺伝子の多型のみならず、自己炎症疾患にみられる IL1 β の過剰分泌と同様の機序が関与している

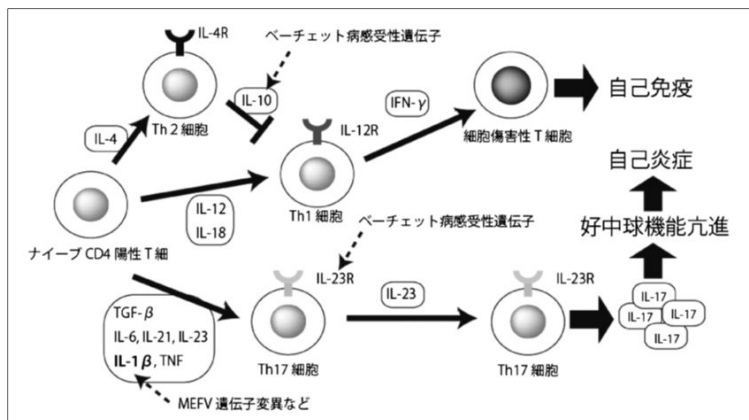


図2 自己炎症疾患の特徴

添付資料：現在作成中のペーチェット病診療ガイドライン

可能性がある（図2）。

（ ）獲得免疫の視点から

獲得免疫の異常としては、MICAなどを介したT細胞の異常、特にTh1タイプの異常が指摘されている。たとえば、MICAに対する自己反応性T細胞がHLA-B51拘束性にMICAの多型性領域を認識し、MICAを発現する上皮や血管内皮細胞を傷害することによりBDの炎症性病態に関与する可能性が指摘されている¹⁰⁾。

（ ）自己炎症の視点から

近年、自己炎症症候群の概念が米国NIH（National Institutes of Health）のKastnerらにより提唱された⁵⁾。自己炎症症候群は、再発性の全身性の炎症性疾患で、関節、皮膚、目、消化管などの部位に炎症を伴い、症状としては、感染症や膠原病に類似するが、自己免疫疾患やアレルギー、免疫不全などとは異なった疾患概念である（表2）。明らかな病原、自己抗体、抗原特異的T細胞が認められない。すなわち、獲得免疫の障害はなく、血中や組織における菌体

成分であるLPSやpeptidoglycanのような病原と関連した病原体特有の分子パターン（PAMPs）などの刺激の異常亢進反応によりIL-1やTNF α などの炎症性サイトカインの制御不全が生じ発熱、炎症が惹起される疾患概念である。その背景にインフラマゾーム関連分子や炎症性サイトカイン受容体などの変異などが報告されている。

表2 自己免疫 vs. 自己炎症

自己免疫
<ul style="list-style-type: none">• MHCクラスIだが、MHCと関連する• CYAやAZAなどの免疫抑制薬が治療薬として有効• HSP60などの候補となる自己抗原が示唆されている
自己炎症
<ul style="list-style-type: none">• 自己抗体や自己反応性T細胞が見つからない• 誘因不明に再発する炎症発作する経過• 好中球の遊走による炎症• 家族性地中海熱との疾患類似性 家族性地中海熱と疾患感受性遺伝子（MEFV）が類似 家族性地中海熱と治療薬（コルヒチン）が類似

この間の研究の進歩により、自己炎症症候群の病態を説明するインフラマゾーム関連の知見も増え、BDの病態を説明するには魅力ある概念と考えられるようになった。実際に、BDでは、自己炎症症候群の特徴とされる自己抗体および自己反応性のT細胞を欠如し、炎症反応の亢進と制御不全が認められ、自己炎症症候群に分類されている疾患とBDの症状が非常に良く類似している。実際に、BDの症状をこれらの疾患と比較してみると、それぞれ口腔内潰瘍はHIDS、ブドウ膜炎は新生児発症多臓器炎症性疾患（Neonatal onset multisystem inflammatory disorder: NOMID）、陰部潰瘍はHIDSなどとの症状の類似性から（図3）、ペーチェット病を自己炎症症候群のなかで血管炎性症候群に分類することが提唱されている。表3は、これまで、自己免疫疾患および自己炎症疾患と位置付けられている疾患を各々の関与する程度により分類したものである

添付資料：現在作成中のパーチェット病診療ガイドライン

が、BD はその中間のポジションとして分類されている。

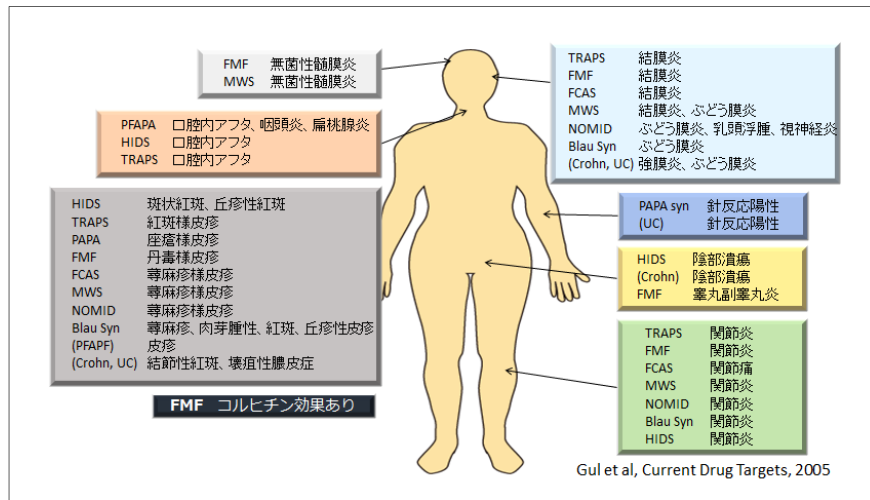


図 3 自己炎症疾患とパーチェット病

表 3 自己免疫疾患および自己炎症疾患の位置付け



おわりに

図 4 に示すように、自己炎症症候群の代表的疾患である家族性地中海熱 (Familial Mediterranean fever: FMF) の原因遺伝子とされる MEFV 遺伝子 (Familial Mediterranean fever gene) のエクソン 2 に存在する E148Q の変異はシルクロードに沿って日本まで広がったと考えられている。これまで、BD の疾患感受性遺伝子である HLA-B*51 により BD の広がりがシルクロード沿いに伝播したことが検討されてきたが、自己炎症疾患の疾患感受性遺伝子からも証明されることになった。

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

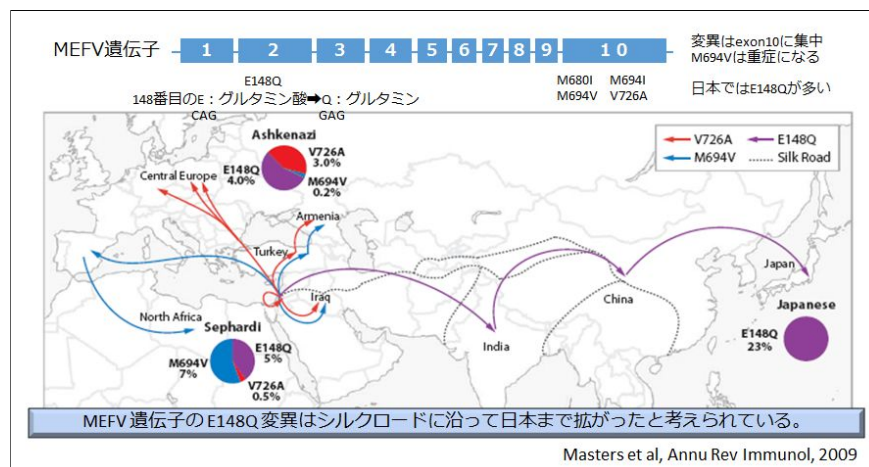


図4 MEFV 遺伝子とベーチェット病

参考文献

1. Mizuki N, et al.: Genome-wide association studies identify IL23R-IL12RB2 and IL10 as Behçet's disease susceptibility loci. Nat Genet. 2010; 42: 703-706.
2. Remmers EF, et al. Genome-wide association study identifies variants in the MHC class I, IL10, and IL23R-IL12RB2 regions associated with Behçet's disease. Nat Genet. 2010; 42: 698-702.
3. Kirino Y, et al. Genome-wide association analysis identifies new susceptibility loci for Behçet's disease and epistasis between HLA-B*51 and ERAP1. Nat Genet. 2013; 45: 202-207.
4. Kirino Y, et al. Targeted resequencing implicates the familial Mediterranean fever gene MEFV and the toll-like receptor 4 gene TLR4 in Behçet disease. Proc Natl Acad Sci USA. 2013; 110: 8134-8139.
5. Kastner DL, et al. Autoinflammatory disease reloaded: a clinical perspective. Cell. 2010; 140: 784-790.
6. Miossec P, et al. Interleukin 17 and type 17 helper T cells. N Engl J Med. 2009; 361: 888-898.
7. Leng RX, et al. The role of IL23/IL17 axis in the etiopathogenesis of Behçet's disease. Clin Rheumatol. 2010; 29: 1209.
8. Arayssi T, et al. New insights into the patho-genesis and therapy of Behçet's disease. Curr Opin Pharmacol. 2004; 17: 183-188.
9. Lasiglie D, et al. Role of IL1 beta in the development of human T_H 17 cells: lesson from NLPR3 mutated patients. PLoS One. 2011; 6: e20014.
10. Yasuoka H, et al. Autoreactive CD8+ cytotoxic T lymphocytes to major histocompatibility complex class I chain-related gene A in patients with Behçet's disease. Arthritis Rheum. 2004; 50: 3658-3662.

(石ヶ坪良明)

第3章 ベーチェット病の臨床

1. 症状、身体所見

(1) 主症状

(a) 眼症状

(I) 眼所見の特徴

ベーチェット病において眼症状としてみられるのはぶどう膜炎であるが、ベーチェット病におけるぶどう膜炎は「眼炎症発作」といわれるとおり、急性突発性に生じ比較的速やかに消退するというのが特徴の一つであり、眼炎症発作と次の眼炎症発作の間には炎症所見がほとんどみられないことが多い。また、もう一つの大きな特徴は、眼炎症発作が繰り返し生じるということである。従って、たった1度のぶどう膜炎所見をみてベーチェット病に特徴的な眼所見かどうかを判断するのは難しく、複数回のぶどう膜炎所見（眼炎症発作）から判断されるべきである。

ベーチェット病の眼炎症発作は、非肉芽腫性ぶどう膜炎を呈し、虹彩毛様体を中心とした前眼部の眼炎症発作、網膜脈絡膜を中心とした後眼部の眼炎症発作、あるいはその両者にまたがる眼炎症発作としてみられるがあるが、発作毎にその部位をかえて生じることも多い。また、眼炎症発作の多くは片眼性に生じ、毎回必ず左右どちらか決まった眼ということは少なく、左右交互に生じることも多い。両眼同時に生じることもある。

() 前眼部所見

前眼部の所見として、毛様充血に加え、前房内、前部硝子体への炎症細胞の浸潤が細隙灯顕微鏡検査で観察される。その程度は様々であるが、炎症が強い場合には前房に大量の炎症細胞が前房内に浸潤し、それらが沈殿した前房蓄膿を呈するが（図1）、線維素析出が見られることは少ない。従って、前房蓄膿はサラサラとしておりニボーを形成し、体位の変動により容易に形が変化する。角膜後面沈着物は微細な形状であることが多く、豚脂様の形態をとることは少ない。虹彩後癒着を呈することは少なく、虹彩結節や隅角結節は見られない。びまん性硝子体混濁を伴うこともある。

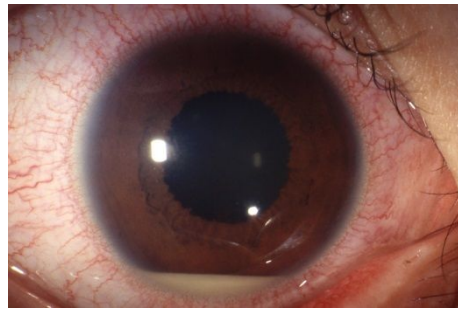


図1 前房蓄膿
前房に浸潤した炎症細胞（ほとんどが好中球）が沈殿してニボーを形成している。

() 後眼部所見

後眼部の所見として、1個から複数個の網膜白色斑が散在してみられる網脈絡膜炎がみられ、時に網膜出血を伴う（図2）。黄斑部に出現すると直接的な視力低下に繋がる（図3）。閉塞性血管炎や強い硝子体混濁を伴うこともある。網膜白色斑は発作直後には毛羽だった柔らかい印象の白色斑としてみられるが、時間とともに辺縁がはっきり

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

としたやや硬い印象の白色斑となり、その後消退する。他のぶどう膜炎で見られる白色斑よりも比較的速やかに 5～10 日程度で消退するのが特徴である。網膜白色斑の消退の後には、その程度に応じた網脈絡膜萎縮、網膜血管白線化、視神経萎縮が生じる（図 4）。これらの所見は不可逆性であり、従って後眼部の眼炎症発作を繰り返すことは恒久的な視力障害、視野障害などの視機能低下に繋がっていく。

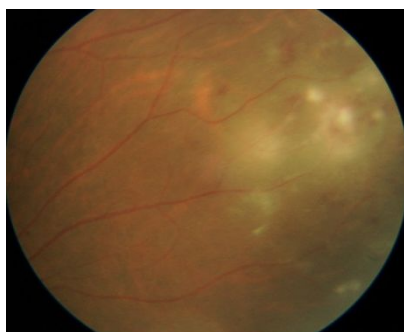


図 2 網脈絡膜炎（周辺部）
網膜白色斑の散在および網膜出血が
みられ、硝子体混濁も伴っている。



図 3 網脈絡膜炎（黄斑部）
黄斑部に網膜白色斑の散在および網
膜出血がみられる。

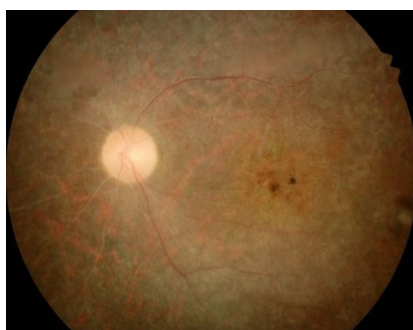


図 4 眼炎症発作（網脈絡膜炎）後
の網脈絡膜萎縮

（ ） 検査所見

(i) フルオレセイン蛍光眼底造影

フルオレセインを静脈内投与し眼底カメラあるいは走査型レーザー検眼鏡を用いて連続撮影をおこなう検査である。ベーチェット病では、網膜血管の透過性亢進を示唆する「シダ状蛍光漏出」のがひとつの特徴であるが（図 5）、その他、視神経乳頭過蛍光、血管壁の組織染がみられることが多い。また、閉塞性血管炎を呈する場合には、無灌流領域を示す低蛍光領域がみられ、時には網膜新生血管を示唆する蛍光漏出がみられることがある。

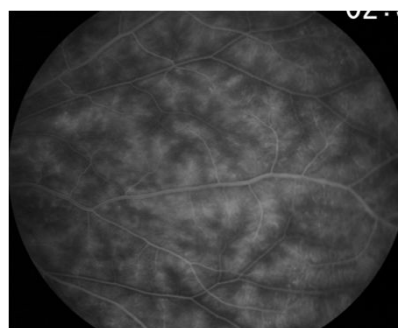


図 5 シダ状蛍光漏出
フルオレセイン蛍光眼底造影検査に
てシダ状蛍光漏出がみられる。

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

() 光干渉断層計

眼底に近赤外線を当て、その反射波を解析して網膜の断層像が得られる検査である。黄斑部に炎症発作が生じた場合にびまん性黄斑浮腫として描出される。また、合併症としての嚢胞様黄斑浮腫の描出にも有用である。

(V) 合併症

(i) 併発白内障

長期に及ぶぶどう膜炎に伴い生じてくる白内障である。その成因にはぶどう膜炎の影響に加え、治療として用いられるステロイド薬（点眼、眼周囲注射、全身投与）の影響も混在する。進行すると手術が必要となるが、ベーチェット病では活動性のみられる時期に手術をおこなうと眼炎症発作を誘発することが知られており、術前 6 か月以上の消炎期間をおくことが望ましいとされる。ただし最近では、事前にインフリキシマブ導入により術後の眼炎症発作誘発を抑えることが可能との報告もある。

() 続発緑内障

ぶどう膜炎の経過中に眼圧上昇が見られるものを続発緑内障といい、併発白内障と同様にぶどう膜炎の罹病期間が長くなるに従って多くみられる合併症である。ベーチェット病でもよく見られる合併症である。多くは点眼治療でコントロールされるが、重症な場合手術が必要となる。

() 嚢胞様黄斑浮腫

嚢胞様黄斑浮腫は炎症の増悪とともに見られることもあるが、炎症の寛解期にも遷延して見られることがある。ステロイド薬（後部テノン嚢下注射または内服）に反応し改善が見られることが多いが、反応の悪い場合もある。

() 眼球癆

頻回の眼炎症発作による毛様体の組織障害が強いと、房水産生機能が低下し低眼圧となる。そのまま眼球が萎縮し眼球癆に至ることもある。

眼症状に関する図はすべて以下から転載した。

Behçet 病（ベーチェット病）眼病変診療ガイドライン 日本眼科学会雑誌 2012.

（南場研一）

(b) 口腔内アフタ（図1）

またベーチェット病では口腔内アフタ性潰瘍、外陰部潰瘍を生じ、これらは頻度が高く、初発症状であることが多い。本症と関連のない慢性再発性アフタ性口内炎が鑑別となる。重症例では飲水や食事摂取など困難になる。潰瘍病変は長期にわたり再発することが多いため日常生活上での予防などが必要となる。

ベーチェット病の再発性口腔内アフタ性潰瘍の頻度は90%以上と高い。口唇、頬粘膜、歯肉部、まれに口蓋に好発する。口腔内アフタ性潰瘍は、初期には口腔内・口唇の浮腫性病変のみであるが、まもなく周囲に紅暈を伴い中央に黄白色調の偽膜を生じ中心部に潰瘍を生じる。時間をかけて上皮化治癒に向かう。初発症状として生じるが、経過中に再発し長期間継続するが多い。国際診断基準では年に口腔内アフタ性潰瘍を3回以上生じることが診断に必須であるとされる。

鑑別は、本疾患と関連のない再発性口腔内アフタ：RAS (recurrent aphthous ulcer) である。RASは口唇、舌、頬粘膜に生じる潰瘍性病変である。潰瘍の臨床像はベーチェット病の潰瘍と臨床的に類似しているため鑑別は困難な場合が多いが、大型で深い潰瘍を認める場合には、ベーチェット病の口腔内潰瘍を考える。急性期の口腔内潰瘍の鑑別として、RAS以外に、ヘルペス性口内炎、カンジダ性口内炎、扁平苔癬、天疱瘡、薬剤性口内炎、白板症などがあるため、慢性に継続する場合に、生検も検討する。

本疾患に関連のないRASの原因として疲労、ストレス、ビタミン不足、ホルモンとの関連などが指摘されている。ベーチェット病の口腔内アフタの発症の原因も確定的なものはないがこれらの因子の関与が推測される。口腔内の細菌感染は潰瘍を悪化し、ベーチェット病の口腔内潰瘍でもその発症や増悪にウイルス感染や口腔常在菌の関与が指摘されている。

口腔内アフタ性潰瘍の予防として口腔内うがいの励行、歯磨き、口腔内の保湿・保温の維持などが有効である。また歯や歯周炎の確認を行い、これらある場合には歯科治療が必要である。

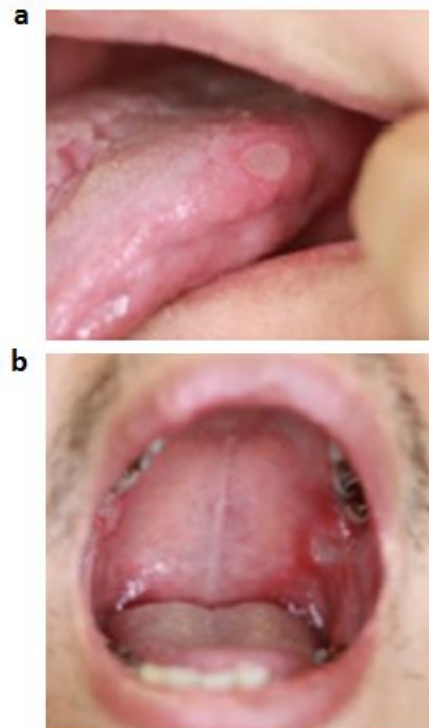


図1 再発性口腔内アフタ性潰瘍
(a:舌のアフタ性潰瘍、
b:頬粘膜のアフタ性潰瘍)

(中村晃一郎)

(c) 皮膚症状

ベーチェット病では毛包炎様皮疹（瘡瘡様皮疹）、結節性紅斑様皮疹、血栓性静脈炎などさまざまな皮膚病変を生じるが、これらは好中球の機能亢進や病変部への好中球浸潤によるものである。またしばしば外界の刺激に対する皮膚の過敏反応として針反応が陽性となる。皮膚症状は初発症状として認められる場合や、経過中にこれらの皮膚症状はしばしば再発し、長期にわたり再燃を繰り返す場合がある。

(I) 結節性紅斑様皮疹（図1、図2）

ベーチェット病に認められる皮膚症状の中で最も頻度が高い。結節性紅斑様皮疹は淡紅色調の類円形で皮下に浸潤や硬結を触れ、自発痛や圧痛を有する。しばしば下肢とくに下腿に生じるが、上肢、手指、足趾などにも出現する場合も多い。個疹は比較的小型でしばしば多発する。発症後に通常1~2週間で癒痕を残さずに消退することが多い。多くで関節症状、全身倦怠感、発熱など全身症状を伴う。結節性紅斑自体はベーチェット病に特有な皮膚症状ではなく、咽頭炎などの細菌感染やウイルス感染症に伴って生じる場合が多く、また潰瘍性大腸炎、Seet病、クローン病などに伴って生じる場合もある。臨床的に結節性動脈周囲炎、ANCA関連血管炎、血栓性静脈炎、Bazin硬結性紅斑、うっ滞性脂肪織炎などが類似症状を示すので、かならず皮膚生検を行い、確定診断をおこなうことが重要である。

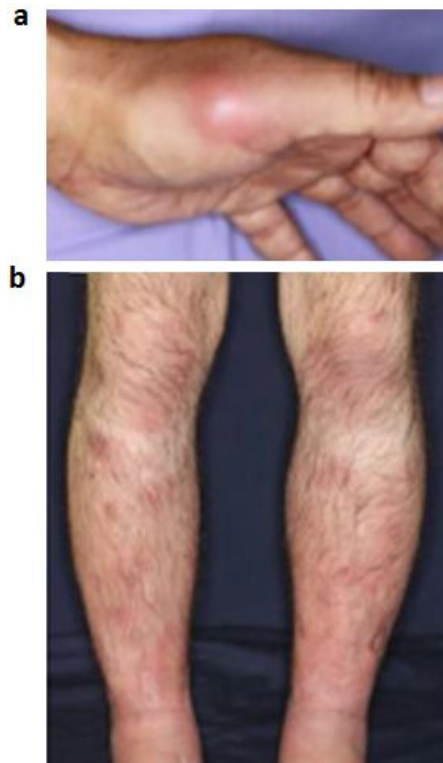


図1 結節性紅斑様皮疹
(a:手の有痛性紅斑結節、
b:下腿の有痛性紅斑結節)

結節性紅斑様皮疹の組織像は、脂肪隔織内が主体の炎症反応（隔壁性脂肪織炎：septal panniculitis）である。脂肪織の隔壁内に好中球の浸潤を認める。初期には好中球が多発し、経過するにつれて次第にリンパ球優位となる。真皮深層や脂肪織内の血管周囲性にも多数の好中球、リンパ球浸潤を認める。ベーチェット病の結節性紅斑様皮疹では、初期に好中球浸潤が顕著であること、真皮上層や下層の血管周囲にも著明な好中球の浸潤を有すること、赤血球の血管外漏出がみられることが多く、ベーチェット病の結節性紅斑様皮疹の組織診断に有用である。

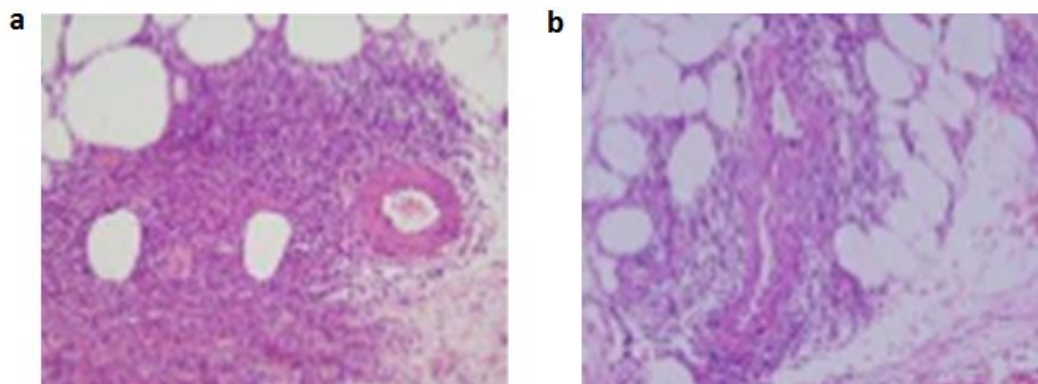


図2 結節性紅斑様皮疹の組織像
(a:皮下脂肪織内の稠密な好中球浸潤、b:血管周囲性の好中球浸潤)

() 毛包炎(痤瘡)様皮疹(図3、図4)

毛包炎(痤瘡)様皮疹は顔面、上肢、体幹、大腿の小型の丘疹であり、無菌性膿瘍を生じる。毛包炎様皮疹ははじめ丘疹で短期間に膿疱(無菌性)を形成する。大きさは均一である。毛包一致性するものや、毛包に一致しないものがある。組織学的に毛包周囲や、表皮直下の膿疱内に多数の好中球が浸潤を認め、真皮の血管周囲に多数の好中球を認める。毛包炎様皮疹を認める場合に、皮膚生検を行い、組織学的に好中球浸潤を多数認めることが、本疾患の診断に有用である。臨床的に尋常性痤瘡、膿疱性痤瘡などが鑑別となる。

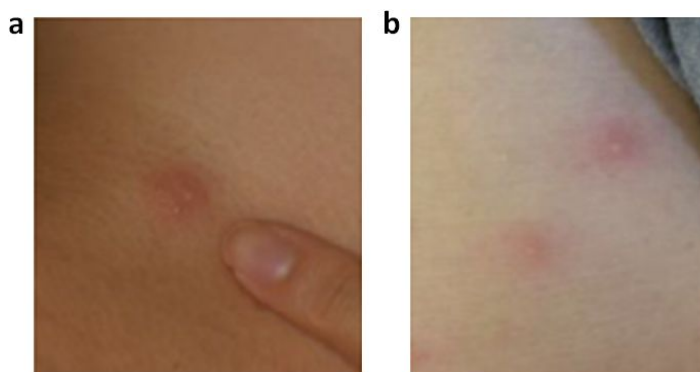


図3 毛包炎様皮疹
(a:体幹の膿疱、b:体幹の紅斑)



図4 針反応陽性(左前腕の注射部位に一致した紅暈を伴う膿疱)

() 皮下の血栓性静脈炎(図5)

皮下の表在性の血栓性静脈炎はおもに下腿に静脈の走行に沿った索状硬結として触知する。また急性期に採血や静脈注射後に同部位に生じることがある。組織学的に皮下の表在性静脈内腔の狭窄、血栓を認める。ベーチェット病以外の一般の皮下血栓性静脈炎も有痛性の硬結で、組織学的に静脈内腔の狭窄、静脈周囲のリンパ球の浸潤を認める。ベーチェット病では真皮や脂肪織の静脈周囲の好中球浸潤が強く認められる。

添付資料：現在作成中のペーチェット病診療ガイドライン

鑑別として下腿の硬結を生じる結節性紅斑、結節性動脈炎などがあがるため、これらの疾患を疑う場合には皮膚生検が診断に有用である。深部静脈血栓症、動脈塞栓症の鑑別には超音波検査、MR アンギオグラフィーなどの検索で血管の狭窄の有無や部位を確認する。ペーチェット病で皮下表在性静脈炎が多発する場合、深部静脈血栓を合併する場合がある。

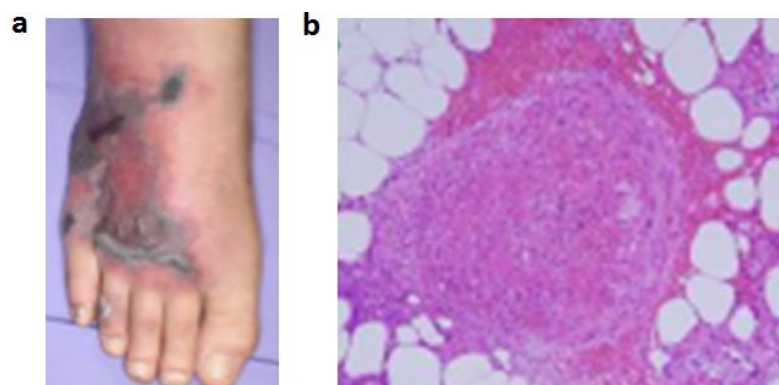


図5 足背の血栓
(a:足背の痂皮・潰瘍、b:皮下静脈に認められる血栓)

() その他の皮膚病変

本疾患に出現する皮膚病変は多くあり、Sweet 病様紅斑、壊疽性膿皮症、凍瘡様皮疹、出血性水疱、指フルンケル、膿瘍などがある。これらの症状の診断には病変部よりの生検が有用である。

(中村晃一郎)

(d) 外陰部潰瘍（図1）

ベーチェット病で生じる外陰部潰瘍は口腔内アフタとともに特徴的である。男性で陰嚢に生じるが、陰茎や亀頭にも生じる。女性で大小陰唇に好発し、しばしば初発症状として生じる。潰瘍は円形の潰瘍で、激痛を伴い、しばしば多発する。ときに肛門周囲や鼠径部にも生じる。潰瘍は痂皮・血痂を付着し、血痂をはがすと潰瘍を生じる。潰瘍は治癒傾向があり癒痕を残さないことが多いが、大型の場合には癒痕を残すことがある。頻度は口腔内アフタ性潰瘍よりやや低く約 8 割程度とされる。鑑別として、激痛を伴い水疱・潰瘍を生じるヘルペス性感染症がある。ヘルペス性感染症では小型の潰瘍が集簇して生じる場合が多い。診断には創部よりウイルス抗原の同定、病変部のウイルス性巨細胞などを確認し、ベーチェット病と鑑別する。他に壊疽性膿皮症、固定薬疹、梅毒、などが鑑別となるため必要な場合には生検を行う。Lipsutz 潰瘍（急性が外陰潰瘍）は若年女性に生じる非感染性の外陰部潰瘍であり発熱などの全身症状を伴い急激に生じる疾患であり独立疾患としての考え方がある。



図1 外陰部潰瘍（陰嚢部の潰瘍）

（中村晃一郎）

(2) 副症状

(a) 関節炎

ベーチェットに生じる関節炎は、副症状として位置づけられており、診断においても重要な症候である。

(I) 疫学

ベーチェット病に認められる筋骨格系の症状は各国共通に認められる比較的頻度の高い症状である。(イラン 37%、日本 57%、中国 30%、韓国 38%、ドイツ 53%)

() 特徴

関節炎は、通常 非対称に大きな関節に認められ、回帰的に認められる特徴があり、骨びらんを伴う関節炎は少ない。47 名のベーチェットをプロスペクティブに経過観察(47 か月、平均 19.15 か月)ところ、計 80 回の関節炎が認められたが、全て 4 か所までの乏関節炎で 54 症例(68%)が単関節炎であった。罹患関節としては膝、足、手関節が最も多く、脊椎、肩、仙腸関節炎はまれであった。また、変形はまれで亜急性(2 か月以下)が 82%、3 か月から 4 年持続するのは 18%と頻度的には低く、治療に関係せず自然消褪する場合も認められる。

() 検査所見

間歇的に認められる場合、寛解時には CRP などは陰性であるが、発作時には CRP、ESR は中～高等度上昇する。関節液中の細胞数は上昇するが、約 6 割でムチンクロットは良好に形成されており、関節リウマチの所見と異なる。滑膜生検では、表在性の潰瘍、形質細胞の減少、リンパ球濾胞形成などが見られる。X 線所見では、骨関節びらんなど関節リウマチに認められる所見は通常見られないが、1～2%の頻度で破壊性関節炎も報告されており、乾癬を含む他疾患の合併の有無とともに慎重な経過観察が必要である。

() 鑑別診断

非びらん性関節炎の鑑別診断として、全身性エリテマトーデス、HLA-B27 関連疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、自己炎症性疾患、synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, oostitis (SAPHO) 症候群、mouth and genital ulcers with inflamed cartilage (MAGIC) 症候群、anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) 関連血管炎、線維筋痛症などが挙げられる。この鑑別のためには、各種自己抗体、補体の低下、HLA-B27 の有無、消化器病変の有無、発熱の周期・程度、骨炎・骨膜肥厚、軟骨炎、脊椎関節炎、腱鞘炎、皮膚症状(乾癬、膿疱など)、神経精神症状の有無などを詳細に検討する必要がある。

(V) 治療

コルヒチン(1～2 mg/day)が推奨される(推奨 A : EULAR 推奨 2008 年)。ランダム化無作為コントロール対照臨床試験において、コルヒチンの臨床的有用性が確認されている。コルヒチン 1～2 mg とプラセボの 2 年間でランダム化臨床試験においてコルヒチンは新規の関節炎発作の抑制と腫脹関節数が抑制された。さらに、コルヒチン 1

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

mg 単独あるいはペニシリン G 筋中 (120 万単位/月) 併用による 5 か月間の加療で関節及び皮膚粘膜病変を抑制したとの報告があるが、この研究ではプラセボが設定されていない。また、アザチオプリン 2.5 mg/kg 2 年間の投与がプラセボコントロールと比べて試験開始時に関節炎を認めなかった患者の新規関節炎出現の抑制が報告されている。その他、コントロールの無い少数例での検討であるが、インフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブにおいて眼症状、皮膚症状、消化管症状などとともに関節炎が抑制された報告は多い。さらに、インターフェロン、ベンジルペニシリンの筋注などの報告もあるが本邦では、保険適応となっていない。

一方、実臨床における治療では、関節痛の緩和のために急性期にステロイドを使用し、非ステロイド系抗炎症鎮痛剤やコルヒチン、アザチオプリンなどを併用してステロイドを減量する方法がとられることが少なくない。すなわち、コルヒチンやアザチオプリンはステロイドの減量するための薬剤として用いられている傾向がある。ベーチェット病の関節炎は、発作と寛解を繰り返し、治療を要さずとも自然寛解する場合もあることから、関節炎所見のみでは、それ以上の治療は不要との考えが多い。

() 問題点

ガイドライン作成にあたりコントロールをおいた 2 重盲検臨床試験で関節炎に対する治療効果を検討した報告はほとんど無いことから、メタアナライシスを根拠とするエビデンスの高い推奨は困難である。また、臨床試験の結果と実臨床で行われている症例報告レベルでの治療には齟齬がある。生物学的製剤など最近の治療に関するエビデンスも不足している。

(齋藤和義)

(b) 副睾丸炎

ペーチェット病の副症状の一つである精巣上体炎（副睾丸炎）は、全ペーチェット病患者の約 5%に発症し、その他の副症状と比較しても発現頻度は決して多くない。原因は未だ不明であるが、精巣上体に腫脹と疼痛を認め、多くの場合、抗菌薬や抗炎症薬が投与される。通常数日程度で治癒するが、ペーチェット病の重症例に併発することも多く、しばしば再燃を認めることから、副腎皮質ステロイドや免疫抑制薬を必要とする場合もある。本稿では、精巣上体炎を概説するが、この分野の研究はほとんど行われておらず、少数の臨床研究と症例報告、および当施設での経験より概説する。

(I) 病因

精巣上体は精巣の上部に位置する小器官で、精巣上体からは精管が精嚢と前立腺につながっている。精巣でつくられた精子は精巣上体を通過し、そこで分泌された精液と共に尿道に出ていく。よって、一般的に精巣上体炎の原因は、尿から逆行性に細菌が精巣上体へ入り込み、そこで炎症を起こすことにより精巣上体炎になる。原因菌としては大腸菌や、性行為感染症のクラミジア、淋菌などが多い。

一方、ペーチェット病の精巣上体炎の病態は明らかでないが、ペーチェット病の病勢に一致して認めることから、原因として血管炎の関与が指摘されている²⁾³⁾。精巣上体炎の炎症が精巣に波及し精巣炎も併発すると、両者を合わせて epididymo-orchitis と呼ぶこともある⁴⁾。

ペーチェット病と精巣上体炎に関連する基礎的研究はないが、精巣特異的抗原（HSS-A）に対する自己抗体が、ペーチェット病の男性例に特異的に検出され、神経や血管型ペーチェット病と関連する可能性が報告されている⁵⁾。

() 疫学

精巣上体炎の合併頻度は、国や地域により 0.6～44%と報告にばらつきがある⁶⁾⁷⁾。トルコでは新規にペーチェット病と診断された連続 100 人（うち男性 70 人、女性 30 人）の前向き調査から、精巣上体炎は 6%に認めたと報告されている²⁾。同じトルコでも Cetinel らは 19.2%（男性ペーチェット病患者 104 人の検討）と報告している⁹⁾。イランではペーチェット病患者 6,075 人の調査から、副睾丸炎の合併頻度は 4.6%（うち男性 3,404 人では 8.3%）である報告している⁹⁾。これらのばらつきには、遺伝的背景以外にも衛生環境や診断の精度などが関与していると考えられる。

一方、本邦における精巣上体炎の合併頻度は、2010 年のペーチェット病臨床個人調査票新規申請データ 968 人の解析によると、35 人（うち完全型に合併は 3 人）で 3.6%であった¹⁰⁾。Ideguchi らもペーチェット病患者 412 人（うち男性 184 人）の臨床像の解析から、男性患者の 6%に合併していると報告している¹¹⁾。平成 3 年（平成 3 年 10 月 1 日から平成 4 年 3 月末）に行われた、ペーチェット病患者の全国疫学調査の結果では、3,316 人（男性 1,879 人、女性 2,059 人）が対象となり、精巣上体炎は 167 人（5.0%）であり、昭和 47 年の調査および昭和 59 年の調査における頻度とほぼ同様の結果であ

添付資料：現在作成中のペーチェット病診療ガイドライン

った¹²⁾。これらのデータより、本邦のペーチェット病患者における精巣上体炎の発現頻度はほぼ5%と考えられる。

HLA-B51の陽性率に関してKaklamaniらは、男性ペーチェット病患者57例のうち7例に精巣上体炎を認め、これら全例がHLA-B51陽性であったと報告している¹³⁾。本邦では中江らの全国調査の中で症状別にHLA-B51陽性率を検討しており、精巣上体炎患者のHLA-B51陽性率は67.6%（33人中23人が陽性）と報告している¹²⁾。

（ ） 症状

精巣上体炎の症状には、精巣の疼痛、陰囊の発赤、腫大、腫脹があり、数日から2週間程度続く。再発を繰り返す精巣上体炎では、しこりとして触知されることもある。Choらは、精巣上体炎合併例と非合併例を比較して、前者では陰部潰瘍、皮膚病変、関節炎、中枢神経病変の合併率、針反応陽性率が高く、比較的重症例に多い傾向にあるとしている⁶⁾。

一般に、ペーチェット病の精巣上体炎はペーチェット病の診断時またはその後に発症することが多いが、精巣上体炎を契機に診断される症例も散見される⁷⁾。特に反復性や両側性の場合には、鑑別診断としてペーチェット病の副症状の可能性を念頭に置く必要がある。

（ ） 検査

精巣上体炎は、陰囊の腫脹、疼痛などの臨床症状から診断するが、診断が難しい場合にはドップラー超音波検査により病変部位を確認する。また、細菌尿、膿尿がないことを確認し、一般尿検査、尿培養検査とともにクラミジア、淋菌、梅毒の検査なども行う。ムンプス精巣炎、精巣上体結核、精索捻転なども鑑別に挙がるため必要に応じて検査を進める。

(V) 治療

ペーチェット病による精巣上体炎に対する確立された治療方針はない。発症早期には感染症を除外するのは困難な場合が多く、抗菌薬（尿路感染症に有効なペニシリン系、セフェム系、ニューキノロン系など）と抗炎症薬を早期から使用することになる。さらに局所の安静と冷却を行う。軽症の場合には、数日の経過観察のみで自然消退することもある。

コルヒチンやダブソン（本邦ではハンセン病のみ適応）、副腎皮質ステロイド、免疫抑制薬（アザチオプリンやシクロスポリンなど）の使用が散見されるが、症例報告レベルにとどまる¹⁴⁾。黒沢らの報告では、精巣上体炎を合併した患者35人が受けていた治療の内訳は、対症療法が7人（20%）、局所薬物療法が8人（22.9%）、ステロイド投与が10人（28.6%）、免疫抑制薬が3人（8.6%）、コルヒチンが19人（54.3%）であった（重複例あり）¹⁰⁾。

（ ） 予後

2004年から2008年の臨床個人調査票のうち、新規受給者1,794例の1年後の予後に

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

関連する因子が検討されているが、1年後の悪化（ベーチェット病の重症度 Stage が進行したものを悪化）と精巣上体炎には有意な関連は認めなかった¹⁵⁾。

おわりに

これまで精巣上体炎をターゲットにした臨床調査や研究はほとんど行われていない。一方、血管炎症候群（多発血管炎性肉芽腫症や IgA 血管炎など）にも精巣上体炎の合併がしばしば認められる。精巣上体炎の存在が、ベーチェット病の診断基準の副症状としてどの程度他の疾患を鑑別するのに有用であるかも含めて、症例を蓄積し検討する必要がある。

参考文献

3. Hirohata S, et al. Behçet's disease. *Arthritis Res Ther*. 2003; 5: 139-146.
4. Kirkali Z, et al. Urological aspects of Behçet's disease. *Br J Urol*. 1991; 67: 638-639.
5. Pannek J, et al. Orchitis due to vasculitis in autoimmune diseases. *Scand J Rheumatol*. 1997; 26: 151-154.
6. Sharquie KE, et al. Epididymo-orchitis in Behçet's disease. *Br J Rheumatol*. 1987; 26: 468-469.
7. 桑名正隆, 他. ベーチェット病における精巣特異抗原に対する自己抗体. 厚生省ベーチェット病に関する研究班（班長：大野重明）平成 11 年度研究報告書. 2000: 65-73.
8. Cho YH, et al. Clinical features of patients with Behçet's disease and epididymitis. *J Urol*. 2003; 170: 1231-1233.
9. 堀井沙也佳, 他. 両側精巣上体炎から不全型ベーチェット病と診断された 1 例. *泌尿器科紀要*. 2014; 60: 593-596.
10. Cetinel B, et al. Urologic screening for men with Behçet's syndrome. *Urology*. 1998; 52: 863-865.
11. Davatchi F, et al. Adult Behçet's disease in Iran: analysis of 6075 patients. *Int J Rheum Dis*. 2016; 19: 95-103.
12. 黒沢美智子, 他. ベーチェット病診療ガイドライン作成に向けて、臨床調査個人票新規申請データで患者の実態を示す. 厚生労働省ベーチェット病に関する調査研究班（班長：水木信久）平成 27 年度総括・分担研究報告書. 2016: 52-58.
13. Ideguchi H, et al. Behçet disease: evolution of clinical manifestations. *Medicine (Baltimore)*. 2011; 90: 125-132.
14. 中江公裕, 他. ベーチェット病患者全国疫学調査成績：臨床疫学的成績と HLA-B51 との関連. 厚生省ベーチェット病調査研究班（班長：坂根 剛）平成 4 年度研究業績. 1993: 70-82.
15. Kaklamani VG, et al. Recurrent epididymo-orchitis in patients with Behçet's disease. *J Urol*. 2000; 163: 487-489.
16. Callejas-Rubio JL, et al. Recurrent epididymo-orchitis secondary to Behçet's disease. *J Urol*. 1998; 160: 496.
17. 黒沢美智子, 他. 臨床調査個人票を用いたベーチェット病の予後の研究方法 新規受給者の 1 年後、5 年後の予後と 1 年後の予後に関連する要因. 厚生労働省ベーチェット病に関する調査研究班（班長：石ヶ坪良明）平成 23～25 年度総括・分担研究報告書. 2014: 93-98.

（菊地弘敏）

(c) 消化器病変（腸管ベーチェット病）

腸管ベーチェット病は、腸型ベーチェット、腸管型ベーチェット病とも呼ばれ英語では intestinal Behcet disease や entero-Behcet disease と表記される。厚生労働省ベーチェット病に関する調査研究班による診断基準では特殊型に分類される。シルクロード病と称されるベーチェット病のなかでも韓国や日本からの報告が多い。

(1) 腸管ベーチェット病の臨床的特徴

腸管ベーチェット病の内視鏡試験は回盲部に存在する類円形の深掘れ潰瘍が腸管定型病変（図1）と定義され、診断基準項目の副症状に含まれる。定型的な回盲部病変とともに完全型ないしは不全型ベーチェット病の診断基準を満たす症例が腸管ベーチェット病と診断される¹⁾²⁾（表1）。すなわち全身症状を含めてベーチェット病と診断されることが「腸管ベーチェット病」という病名を用いる際の条件となる。ときに全身症状からベーチェット病の診断が確定した患者に多彩な消化管病変が出現することがあるが、現在それらは腸管ベーチェット病とは呼ばない。一方、実際の診療現場では回盲部の典型病変を有しながらも不全型の条件を満たさない疑い例が多く存在する。これらについてはあくまでも腸管ベーチェット病疑いにとどまる。さらに日本にはベーチェット症候を伴わない回盲部の円形の深い潰瘍病変、「単純性潰瘍」という疾患概念がある。単純性潰瘍は「回盲部近傍の慢性打ち抜き様の潰瘍」という疾患概念を提唱した、あるいは「境界明瞭な円形ないし卵円形で、下掘れ傾向が強く、回盲弁上ないしその近傍に好発し組織学的には慢性活動性の非特異性炎症所見を示すUI-IVの潰瘍」と定義され³⁾⁴⁾、腸管ベーチェット病と単純性潰瘍を内視鏡像あるいは病理像で鑑別するのは困難とされている。両者の鑑別は全身の症候や臨床経過で鑑別することになる。単純性潰瘍と診断されたのち消化管以外の症候が出現し腸管ベーチェット病の診断がつくことはあり得る。

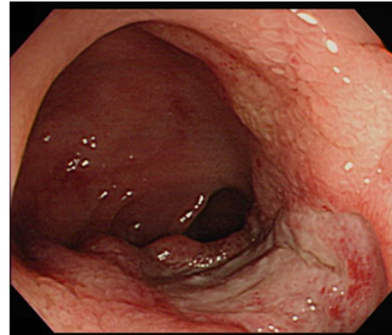


図1 典型的な腸管ベーチェット病の回盲部潰瘍

腸管ベーチェット病の病変は深掘れの打ち抜き潰瘍を呈するため、突然の穿孔や大量出血のリスクを伴う。このためベーチェット病において腸管病変の合併はときに生命予後をも左右するリスク因子とみなされる。また術後再発率も高く複数の手術を必

表1 腸管ベーチェット病の診断基準

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。

文献1)より

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

要とする患者も存在する。予後不良因子についてはまだ詳細な解析はなされていないが、35歳未満の発症、CRP高値、高い疾患活動性、が予後に関するリスク因子として報告されている⁵⁾。本疾患の累積手術率については外科手術を受けた72人の患者の58.3%に再発が認められ30.6%の患者に再手術が必要になり、累積術後再発率は5年間で47.2%であったという報告⁶⁾があり、複数回の外科手術が必要となるリスクを有する疾患であることがわかる。

() 腸管ベーチェット病の治療

腸管ベーチェット病の治療については高いエビデンスレベルで確立したものはなく、全身性のベーチェット病あるいはクローン病の治療経験に基づいて治療が行われてきた。難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班（日比班）により作成された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⁷⁾において、

はじめて消化器内科、消化器外科、リウマチ膠原病内科のエキスパートのコンセンサスとしてはじめて一定の方向性が提唱されている。その後、抗TNF抗体製剤の有効性が数多く報告されるようになり、さらにアダリムマブ(Adalimumab, ADA)とインフリキシマブ(Infliximab: IFX)の臨床試験の結果⁸⁾⁹⁾から有効性が確認され、これら2剤の腸管ベーチェット病に対する適応が承認された。これをもっ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・ステートメントの第2版が作成された²⁾。

腸管ベーチェット病も再発性で複数回の手術を必要とする進行性の疾患であると考えられ、今後の課題としては、まず長期予後すなわち累積手術率を明らかにすること、特に治療によってそれらが改善するかどうかを明らかにすることが重要である。長期予後の改善には治療薬の開発はもちろん、適切な薬の使い方、治療目標の設定、疾患活動性のモニタリング方法の確立が重要となる。

おわりに

今回の腸管ベーチェット病の診療ガイドライン作成においては文献的エビデンスが少ないことから診療経験の豊富な専門家が集まり会議のうえ合意度を形成した。内容としては専門家でも意見の分かれるようなCQは含まれないように留意した。

参考文献

1. 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). 2010.
2. Hisamatsu T, et al. The 2nd edition of consensus statements for the diagnosis and management of Intestinal Behçet's Disease - Indication of anti-TNF α monoclonal antibodies. J Gastroenterol. 2014; 49: 156-162.
3. 武藤徹一郎. いわゆる“藤徹一郎, いわゆる“1a とは. 胃と腸. 1979; 14: 739-748.

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

4. 渡辺英伸 他. 回盲弁近傍の単純性潰瘍の病理. 胃と腸. 1979; 14: 749-767.
5. Jung YS, et al. Long-Term Clinical Outcomes and Factors Predictive of Relapse After 5-Aminosalicylate or Sulfasalazine Therapy in Patients With Intestinal Behcet Disease. J Clin Gastroenterol. 2012.
6. Jung YS, et al. Prognostic factors and long-term clinical outcomes for surgical patients with intestinal Behcet's disease. Inflamm Bowel Dis. 2011; 17: 1594-1602.
7. Kobayashi K, et al. Development of consensus statements for the diagnosis and management of intestinal Behcet's disease using a modified Delphi approach. J Gastroenterol. 2007; 42: 737-745.
8. Tanida S, et al. Adalimumab for the treatment of Japanese patients with intestinal Behcet's disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2015; 13: 940-948.
9. Hibi T, et al. Infliximab therapy for intestinal, neurological, and vascular involvement in Behcet disease: Efficacy, safety, and pharmacokinetics in a multicenter, prospective, open-label, single-arm phase 3 study. Medicine (Baltimore). 2016; 95: e3863.

(久松理一)

(d) 血管病変（血管ペーチェット病）

(I) 血管型ペーチェット病の定義

ペーチェット病における大血管病変はしばしば致命的な経過をとり、頻度は少ないが予後を規定する重要な臓器病変である。厚生労働省診断基準（2016年改訂）では、完全型あるいは不全型の診断基準を満たし、臨床的、画像的に比較的大きな動脈静脈に病変が確認される場合を血管型と定義する。表在性血栓性静脈炎は皮膚症状に分類されることは留意すべきであるが、この病変が存在する場合は深部血管病変の頻度も高いことは念頭に置く必要がある。ペーチェット病様の血管病変があっても診断基準に基づき確定診断できない症例の診療において、本ガイドラインの鑑別診断を含む診断の項目は参考になる可能性があるが、それ以外のステートメントは原則適応されない。

() 疫学

本邦からの報告（対象ペーチェット病患者数 277～3,316 例）に基づく血管型の発症頻度は 6.3-15.3% であり、諸外国と比べ、低頻度である¹⁾²⁾。重症型、特に肺動脈瘤（研究班血管型症例の 2%、本邦 BD 患者の推定頻度は 0.2% 程度）は若年男性に多い。

本研究班の血管型症例 105 例の検討では血管病変は静脈系 71.4%（血栓 68.6%）、動脈病変 29.5%（動脈瘤 19.0%、閉塞 12.4%）、肺病変 24.8%（肺塞栓 19.0%、動脈瘤 7.6%）、心病変 6.7% に分布し、諸外国の報告ともほぼ一致する¹⁾³⁾。ペーチェット病診断確定から血管病変発症までの期間は 7.1 年 ± 7.9 年だが、血管病変の出現をもって診断確定時に至る例も少なくない（27 例、25.7%）。この検討ではペーチェット病診断より血管病変が先行したのは少数（2 例、1.9%）であったが、約 10% にみられるとする報告もある⁴⁾。複数の血管病変が併存することは稀でなく、特に肺動脈病変は深部静脈血栓症を伴うことが多い⁴⁾。肺動脈瘤からの出血、動脈瘤破裂、心病変はしばしば致命的となりうる⁵⁾⁶⁾。

() 病態病理

静脈病変は閉塞性炎症性血栓である。動脈病変は vasa vasorum を含む外膜の炎症が初期病態で、外膜側からの動脈壁の傷害により閉塞または仮性動脈瘤の形成に至る⁷⁾。肺動脈病変も炎症細胞浸潤が主な所見で、壁血栓を伴う真性動脈瘤を形成する⁶⁾。

() 症状

(i) 深部静脈血栓症

深部静脈血栓症は下肢、特に膝窩、大腿静脈に好発し、その遠位部の腫脹、うっ滞性皮膚炎、局所疼痛、皮膚潰瘍、側副血行路による表在性怒張などをきたしうる（図 1）。上大静脈症候群や Budd-Chiari 症候群など重篤化する例もある¹⁾⁸⁾。日本に稀な脳静脈洞血栓症は神経型の非実質型に分類されるが⁹⁾、肺動脈病変など他の血管病変との併存が多く⁴⁾、病態上は血管型として扱うべきかもしれない。

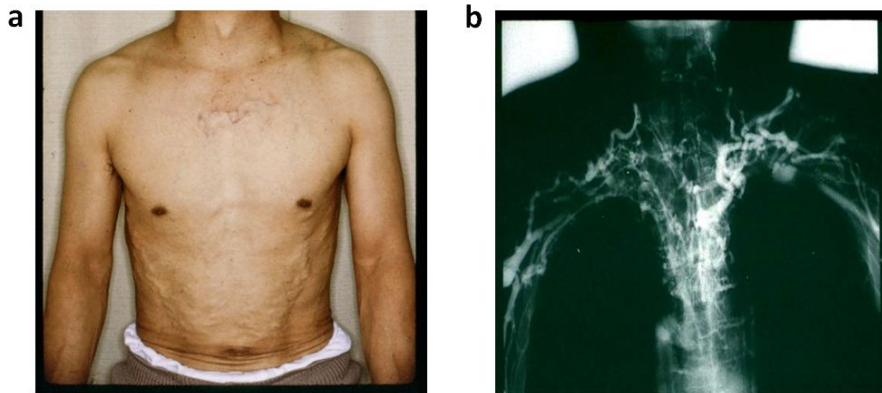


図1 上大静脈の閉塞による上大静脈症候群
(a:表在静脈が側副血行路として怒張している、b:静脈造影で上大静脈の閉塞と発達した側副血行路が描出される)

() 動脈瘤・動脈閉塞

急性期には発熱、倦怠感などの全身症状、罹患血管支配領域の虚血症状が出現する。動脈瘤は腹部大動脈をはじめ比較的大型の動脈および中型の動脈に好発する¹⁰⁾。胸部上行大動脈の拡張による大動脈弁閉鎖不全をきたす例は予後不良である¹⁰⁾。末梢動脈瘤は大腿、膝窩、頸動脈に多く、1/3の症例で多発する¹⁰⁾。嚢状仮性動脈瘤は体表に近い場合、拍動性腫瘍として触知され、破裂、出血のリスクがある(図2)。腹腔内病変は無症候性に増大し、画像検査で偶発的に検出される場合もある¹¹⁾。

動脈穿刺後の仮性動脈瘤の誘因¹²⁾、術後は吻合部の動脈瘤再発に注意する¹¹⁾。

() 肺動脈病変による症状

肺出血、咳、発熱、呼吸困難、胸膜痛などの症状が生じる。肺動脈瘤は下葉に好発し、多発することが多く、破裂すると致命的咯血をきたすが、日本での頻度は低い³⁾⁶⁾。ほとんどの症例で深部静脈血栓が先行し、肺塞栓との鑑別が問題となる⁴⁾⁶⁾。剖検結果、肺換気血流シンチグラムの所見は肺局所での血栓形成を示唆し、塞栓は稀とされているが⁶⁾¹³⁾¹⁴⁾、この考えに異論も少なくない。

() 心症状

剖検例での潜在性病変は多いが、臨床的に問題となることは少ない¹⁾³⁾¹³⁾¹⁵⁾。心外膜炎、心内膜炎、弁膜病変(特に大動脈弁閉鎖不全)、心筋線維症、冠動脈血管炎、心内

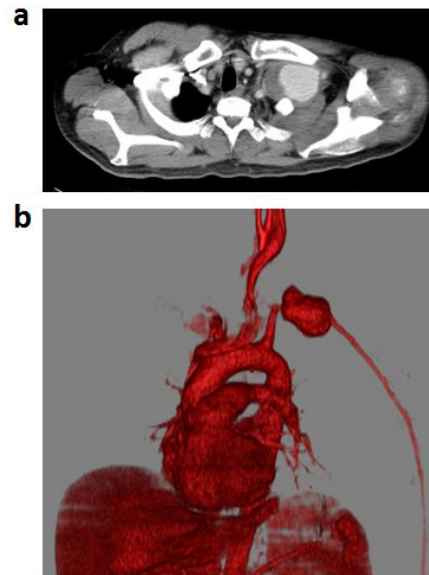


図2 左鎖骨下動脈動脈瘤
(a:造影CT像、b:三次元CT像)

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

血栓症などが報告されている。特に肺血管病変がある患者の 1/3 は心内血栓を合併する⁶⁾。

(V) 診断

(i) ベーチェット病としての診断

既にベーチェット病がと診断されている症例に血管病変に基づく症状が出現した場合、ベーチェット病の血管病変として矛盾ないかどうか評価する。ベーチェット病診断未確定の場合は血管局所病変の評価とともに眼科を含めた全身的评价が必要で、鑑別すべき疾患を除外しつつ、診断基準の充足度を検討する。また、その時点で診断基準をみたさなくとも経過中にベーチェット病の診断に至る例もある。先行する血管病変としては深部静脈血栓症が多く、特に若年男性で、多発性、再発性および炎症所見を伴う深部静脈血栓症を呈する場合は他の原因を究明しながら、ベーチェット病の可能性も念頭に置く必要がある。

診断基準で参考となる所見に上げられる針反応、HLA-B*51、A*26、血液炎症所見のほか、非特異的ではあるが D-ダイマーなどの血栓マーカーが補助的指標として用いられるが、重要なのは次に述べる局所病変の評価である。

() 局所の評価

画像的に血栓の存在、血管閉塞、動脈瘤を確認する必要がある。深部静脈血栓症の場合にはエコー、造影 CT で閉塞部位あるいは血栓の存在を確認する¹⁾³⁾。動脈病変、肺病変の評価は造影 CT が中心で、動脈瘤あるいは閉塞性病変を検出する¹⁾³⁾。形態に加え、局所炎症も検出できる PET-CT の活用も有望で、治験の評価項目にも使われている¹⁶⁾¹⁷⁾。従来動脈穿刺による造影検査は穿刺部動脈瘤誘発のリスクもあり、できるだけ治療目的など他に代替法がない場合にとどめる。また、肺病変には随伴所見として器質化肺炎様の浸潤影、空洞形成、胸水も見られることがある⁶⁾。心病変は X 線、心電図、心エコーなどを基本とし、必要に応じて冠動脈 CT、心カテーテル検査などを行う。

これらの画像検査に関しては血管型 CQ1~4 を、また、その鑑別診断については血管型の CQ5~7 を参照にされたい。

() 治療

治療内容の詳細については病変ごとに血管型 CQ9~18 で個別に紹介するので、ここでは概略を述べる。まず、治療の目標は血管病変の炎症を制御することでこれに基づく諸症状を緩和し、その進展、再発を抑制する。さらには動脈瘤破裂、肺血管からの出血などの致死的イベントを回避することにある。

欧州リウマチ学会 (European League Against Rheumatism:EULAR) のベーチェット病管理の推奨で血管病変に対する治療として推奨されるのは免疫抑制療法で、副腎皮質ステロイドとアザチオプリンなどの免疫抑制薬が中心である¹⁴⁾¹⁸⁾。重症例にはシクロフォスファミド (間欠的静注療法が主体) 2015 年に保険承認を受けたインフリキシマ

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

ブも使用される⁶⁾⁸⁾¹⁴⁾¹⁷⁾¹⁸⁾。

一方、EULAR は抗凝固療法を推奨しておらず、むしろ肺出血誘発の懸念から、その使用回避すべきとしている¹⁴⁾。しかし、各国の後方視的検討では静脈血栓症に対し、2/3 以上の症例でワルファリンが使用されているが、重篤な出血合併症は記載されていない(血管型 CQ14 参照)³⁾¹⁹⁾。

また、動脈病変は手術、血管内治療も行われる。手術はできるだけ免疫抑制療法により疾患活動性を制御してからの施行が望ましい¹¹⁾。動脈瘤切迫破裂など緊急度が高い場合でも免疫抑制療法下での手術を施行することにより、術後合併症の頻度が抑えられる¹⁰⁾¹¹⁾²⁰⁾²¹⁾。また、吻合部の動脈瘤など再発にも注意する。

() 予後

血管病変、特に動脈病変は男性、若年発症、頻回の再燃とともにベーチェット病の重要な生命予後因子であることがフランスのコホートで示されている⁵⁾。このコホートではベーチェット病患者 817 例中死亡例が 41 例(5%)あり、平均死亡年齢は 34.8 ± 11.9 才である。死因として肺動脈瘤、胸部大動脈瘤、心筋梗塞などの動脈病変(26.8%)と Budd-Chiari 症候群、肺血栓症などの静脈病変(17.1%)と合せ、死因の 43.9%が血管病変である。日本での頻度は低く、諸外国ほど予後に対する影響は大きくないが、若年死亡のリスクもあり、血管型の克服はベーチェット病全体としても重要な課題である。

参考文献

1. Takeno M, et al. Vascular involvement of Behçet's disease. Behçet's disease. (Ed by Ishigatsubo Y). 2015: 79-100.
2. Ideguchi H, et al. Characteristics of vascular involvement in Behçet's disease in Japan: a retrospective cohort study. Clin Exp Rheumatol. 2011; 29: S47-53.
3. 石ヶ坪良明, 他. 血管ベーチェット病の臨床像:ベーチェット病研究班内調査～全国疫学調査と自験例との比較. 平成 23 年度 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業総括・分担研究報告書). 2012: 76-82.
4. Tascilar K, et al. Vascular involvement in Behçet's syndrome: a retrospective analysis of associations and the time course. Rheumatology (Oxford). 2014; 53: 2018-2022.
5. Saadoun D, et al. Mortality in Behçet's disease. Arthritis Rheum. 2010; 62: 2806-2812.
6. Seyahi E, et al. Pulmonary artery involvement and associated lung disease in Behçet disease: a series of 47 patients. Medicine (Baltimore). 2012; 91: 35-48.
7. Kobayashi M, et al. Neutrophil and endothelial cell activation in the vasa vasorum in vasculo-Behçet disease. Histopathology. 2000; 36: 362-371.
8. Seyahi E, et al. An outcome survey of 43 patients with Budd-Chiari syndrome due to Behçet's syndrome followed up at a single, dedicated center. Semin Arthritis Rheum. 2015; 44: 602-609.
9. Hirohata S, et al. Clinical characteristics of neuro-Behçet's disease in Japan: a multicenter retrospective analysis. Mod Rheumatol. 2012; 22: 405-413.
10. Saadoun D, et al. Long-term outcome of arterial lesions in Behçet disease: a series of 101 patients. Medicine

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

- (Baltimore). 2012; 91: 18-24.
11. Tüzün H, et al. Management and prognosis of nonpulmonary large arterial disease in patients with Behçet disease. *J Vasc Surg.* 2012; 55: 157-163.
 12. Kingston M, et al. Aneurysm after arterial puncture in Behçet's disease. *Br Med J.* 1979; 1: 1766-1767.
 13. Lakhanpal S, et al. Pathologic features of Behçet's syndrome: a review of Japanese autopsy registry data. *Hum Pathol.* 1985; 16: 790-795.
 14. Hatemi G, et al. EULAR recommendations for the management of Behçet disease. *Ann Rheum Dis.* 2008; 67: 1656-1662.
 15. Geri G, et al. Spectrum of cardiac lesions in Behçet disease: a series of 52 patients and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 2012; 91: 25-34.
 16. Soussan M, et al. Management of large-vessel vasculitis with FDG-PET: a systematic literature review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2015; 94: e622.
 17. Hibi T, et al. Infliximab therapy for intestinal, neurological, and vascular involvement in Behçet disease: Efficacy, safety, and pharmacokinetics in a multicenter, prospective, open-label, single-arm phase 3 study. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95: e386.
 18. Hatemi G, et al. Management of Behçet disease: a systematic literature review for the European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the management of Behçet disease. *Ann Rheum Dis.* 2009;68: 1528-1534.
 19. Mehta P, et al. Thrombosis and Behçet's syndrome in non-endemic regions. *Rheumatology (Oxford).* 2010; 49: 2003-2004.
 20. Ha YJ, et al: Long-term clinical outcomes and risk factors for the occurrence of post-operative complications after cardiovascular surgery in patients with Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol.* 2012; 30: S18-26.
 21. Hosaka A, et al: Prognosis of arterial aneurysm after surgery in patients with Behçet's disease. *Int Angiol.* 2014; 33: 419-425.

(岳野光洋)

(e) 中枢神経病変（神経ベーチェット病）

神経ベーチェット病はその臨床症状と治療反応性などから急性型と慢性進行型の 2 病型に分類されることが明らかになった¹⁾。神経ベーチェット病については診断と治療のガイドラインが臨床的特徴と最近策定された。

(I) 神経ベーチェット病の臨床的特徴

ベーチェット病における中枢神経病変は上矢状静脈洞血栓症などの血管病変に起因するものと、脳実質に起因するものに大別され、後者の頻度が圧倒的に高く狭義の神経ベーチェット病と呼ばれている¹⁾。本邦においては前者の頻度は極めて低いが、その取扱いは血管ベーチェット病に準ずるべきである。

神経ベーチェット病においては多彩な精神神経症状が出現するが、その主要な症候が小脳・脳幹部および大脳基底核の障害に基づく点に大きな特徴がある。このような神経病変の分布（特に脳幹・小脳の病変）と寛解・増悪を繰り返す経過は時として多発性硬化症と酷似し、両者の鑑別の困難な場合がある²⁾。神経ベーチェット病はその臨床症状と治療反応性などから急性型と慢性進行型の 2 病型に分類されることが明らかにされている¹⁾²⁾。

() 急性型神経ベーチェット病（ANB）

急性型神経ベーチェット病（ANB）は通常発熱を伴った髄膜脳炎の型をとるが、加えて片麻痺や脳神経麻痺などさまざまな脳局所徴候をきたすことが多い。障害部位は MRI のフレア画像において高信号域として描出される。髄液検査では、細胞数および蛋白の中等度以上の上昇を示す。細胞分画では好中球の割合が増加する。髄液の IL-6 も著明に上昇し、この点で多発性硬化症と大きく異なる³⁾。一般的に副腎皮質ステロイドに対する反応性は良好であるが、無治療でも自然に軽快することがある。

ベーチェット病の眼発作に用いられるシクロスポリン（CyA）は ANB を誘発することが知られている⁴⁾。厚生労働省のベーチェット病調査研究班（石ヶ坪班）において、1988 年から 2008 年までに、研究班に属する施設とその関連施設におけるベーチェット病患者で神経症状を呈したものについて後ろ向きコホート調査を行った。この中で、ANB 全症例 76 例中 26 例において CyA（2 例はタクロリムス）が使用されていた⁴⁾。CyA 使用例では全例で、CyA 非使用例でも 50 例中 43 例にぶどう膜炎の合併が見られた。その他、性別、HLA-B51、臨床症状、MRI 所見、血清 CRP、髄液所見、ステロイドへの反応性などについては、両群間に有意な差は見られなかった⁴⁾。以上より、CyA 使用群も ANB と見なすべきであると考えられた。ただ、その後の中枢神経病変の発作の再発率は CyA 非使用群で有意に高く⁵⁾、CyA 使用群での再発例は CyA の再投与例の 1 例のみであった。従って、CyA 使用により誘発された ANB は CyA の中止により、発作の再発は防げると考えられる⁵⁾。

() 慢性進行型神経ベーチェット病（CPNB）

近年、ANB とは異なり、副腎皮質ステロイドなどによる治療に抵抗して認知症など

添付資料：現在作成中のパーचेット病診療ガイドライン

の精神症状が進行し、ついには寝たきりになってしまう一群が存在することが強く認識され、慢性進行型神経パーचेット病（CPNB）と呼ばれている^{1,3)}。前述の厚生労働省の研究班の後向きコホート調査では35例のCPNBの症例が集積され、精神症状（認知症・人格変化）・体幹失調・構語障害が各々18例・17例・15例に見られた。これに一致して、MRIでは脳幹・小脳の萎縮が25例に認められた⁴⁾。フレア画像での散在性の小さな高信号域は19例に認められたが、必ずしもCPNBに特異的な変化ではなく、神経症状のないパーचेット病患者（非NB）33例中の14例にも認められている⁴⁾。

CPNBの患者では、ANBの発作が先行症状として出現した後に、数年の間において認知症・精神症状や構語障害・体幹失調が出現し、これが徐々に進行し、遂には患者は寝たきりとなってしまうことが多い³⁾。疫学的には、CPNBではHLA-B51陽性の頻度がほぼ90%で、男性に多く、喫煙率が極めて高いという特徴がみられる⁴⁾。検査所見では、髄液中の細胞数・蛋白は軽度の上昇であるにも拘わらず、髄液IL-6が数ヶ月以上持続して異常高値を示すこと大きな特徴であり、必発である³⁾。これに対して、ANBでは症状の軽快とともに髄液IL-6は細胞数・蛋白と平行して低下する。一般的には、CPNBでは髄液IL-6が20 pg/ml以上の高値のまま存続する³⁾。

CPNBにおける脳幹の萎縮は定量的にも確認されている⁶⁾。この脳幹の萎縮はCPNB発症早期の2年以内が最も著明であり、またこの萎縮の程度は同期間の髄液IL-6の積分値（AUC, area under the curve）と有意に相関する⁶⁾。従って、IL-6に反映される脳内の炎症が脳幹の萎縮に深く関与すると考えられる。

CPNBに対してはステロイドの大量療法やアザチオプリン/シクロフォスファミドは無効であることを忘れてはならない³⁾。ステロイド中心の治療を受けた患者ではその予後は極めて悪く、ほぼ全例が日常生活が自立不可能となっていた³⁾。

（ ）神経パーचेット病の診断基準

前述した厚生労働省の研究班での後向きコホート調査においては、髄液の細胞数はANB > CPNB > 非NBの順で有意に上昇しており、髄液細胞数を $6.2/\text{mm}^3$ をカットオフとした場合、感度97.4%、特異度97.0%でANBと非NBを鑑別できた。MRIでのフレア高信号域は非NBでも認められており、感度と特異度ともに不十分であった。一方、CPNBにおいては、MRIで脳幹の萎縮を認める割合が他の2群に比して高かった（71.4%）⁴⁾。また、CPNBと回復期のANBの比較において、髄液IL-6を16.55 pg/mlをカッ

表 1 急性型および慢性進行型神経パーचेット病の診断基準（文献10より引用）

急性型神経パーचेットの診断基準
1. 厚生労働省のパーचेット病の診断基準の不全型または完全型の基準を満たす
2. 急性ないし亜急性に発症した頭痛、発熱、局所神経症状を示す
3. 髄液の細胞数が $6.2/\text{mm}^3$ 以上
1-3のすべてを満たすものを急性型神経パーचेット病と診断する
除外：中枢神経系の感染症 注：シクロスポリンで誘発される亜型が存在する

慢性進行型神経パーचेット病の診断基準
1. 厚生労働省のパーचेット病の診断基準の不全型または完全型基準を満たす
2. 認知症様症状・精神症状、体幹失調、構語障害が潜在性に出現し進行する
3. 次のa,bのいずれかが認められる： a. 髄液IL-6の17.0 pg/ml以上の増加が2週間以上の間隔で2回認められる b. 髄液IL-6の17.0 pg/ml以上の増加がありMRIで脳幹の萎縮が認められる
1-3のすべてを満たすものを慢性進行型神経パーचेット病と診断する
参考所見：HLA-B51陽性、喫煙歴

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

とオフとした場合、感度 86.7%、特異度 94.7%で CPNB を診断できた⁴⁾。以上の結果に基づき神経ベーチェット病の診断基準が策定された（表 1）。

(V) 神経ベーチェット病の治療

(i) ANB

ANB の急性期には、パルス療法を含む中等量以上の副腎皮質ステロイドが寛解導入に有効である。寛解後の経過では、ANB の発作の再発率は CyA 非使用群で有意に高く、CyA 使用群ではその中止によりほとんど再発は見られていない⁵⁾。一方、CyA 非使用例ではコルヒチンを使用されている例で有意に再発が少なかった⁵⁾。

本邦においては、2007 年からベーチェット病の難治性ぶどう膜炎に対して、2015 年からは特殊病型に対してインフリキシマブが保険適応になった。しかし、ANB の発作予防に対してはインフリキシマブの効果が期待できるが、そのエビデンスは確立していない。

() CPNB

CPNB に対しては、ステロイド、アザチオプリン、シクロホスファミドはいずれも無効であり、髄液 IL-6 は低下せず、症状は徐々に進行する³⁾。一方、CPNB に対してはメトトレキサート (MTX) の少量パルス療法が有効であることがこれまでに前向きオープン試験により示されている⁷⁾。実際に前述のコホートにより得られた CPNB 患者を中心に、MTX を使用された患者と使用されなかった患者の予後を後ろ向きに比較したところ、MTX を使用された患者の中では死亡例は 1 例もなかった。これに対して、MTX を使用されなかった患者 9 例中 5 例は死亡し、3 例は寝たきりの状態になっていた。その結果、MTX は CPNB の予後を有意に改善することが明らかにされた⁸⁾。

CPNB の中には MTX への反応の不十分な難治例も存在する。こうした難治性の CPNB に対してもインフリキシマブが有用であることが前向きオープン試験により確認されている⁹⁾。副作用は 1 例において無症候性の肺のすりガラス陰影が出現したが、ST 合剤の少量の併用で消失し、その後も再燃していない⁹⁾。従って、CPNB の治療においても、関節リウマチと全く同様の MTX とインフリキシマブの併用が有用であると考えられる。

以上の結果を総合して、2014 年に厚生労働省の研究班より ANB と CPNB の治療指針が策定されている（表 2）¹⁰⁾。

表 2 急性型および慢性進行型神経ベーチェット病の治療指針（文献 10 より引用）

グレードA： 行うよう強く勧められる
グレードB： 行うよう勧められる
グレードC： 行うことを考慮してもよいが、十分な科学的根拠がない
グレードD： 行わないよう勧められる

おわりに

神経ベーチェット病については、ANB と CPNB という治療方針と予後の全く異なる 2 つの病型が認識されたこと、さらにそれぞれの病型についての診断基準と治療方針が確立したことは最近の大きな進歩である。本ガイドラインではこの診断基準と治療指

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

針についての clinical question を拾い上げて、それらについての推奨を示してゆく。

参考文献

1. 広畑俊成. 神経ベーチェット病の病態. 臨床神経. 2001; 41: 1147-1149.
2. Akman-Demir G, et al. Clinical patterns of neurological involvement in Behçet's disease: evaluation of 200 patients. Brain. 1999; 122: 2171-2182.
3. Hirohata S, et al. Cerebrospinal fluid interleukin-6 in progressive Neuro-Behçet's syndrome. Clin Immunol Immunopathol. 1997; 82: 12-17.
4. Hirohata S, et al. Clinical characteristics of neuro-Behçet's disease in Japan: a multicenter retrospective analysis. Mod Rheumatol. 2012; 22: 405-413.
5. Hirohata S, et al. Analysis of various factors on the relapse of acute neurological attacks in Behçet's disease. Mod Rheumatol. 2014; 24: 961-965.
6. Kikuchi H, et al. Quantitative analysis of brainstem atrophy on magnetic resonance imaging in chronic progressive neuro-Behçet's disease. J Neurol Sci. 2014; 337: 80-85.
7. Hirohata S, et al. Low dose weekly methotrexate therapy for progressive neuropsychiatric manifestations in Behçet's disease. J Neurol Sci. 1998; 159: 181-185.
8. Hirohata S, et al. Retrospective analysis of long-term outcome of chronic progressive neurological manifestations in Behçet's disease. J Neurol Sci. 2015; 349: 143-148.
9. Kikuchi H, et al. Effect of infliximab in progressive Neuro-Behçet's syndrome. J Neurol Sci. 2008; 272: 99-105.
10. 廣畑俊成, 他. 神経ベーチェット病の診療のガイドライン. 厚生労働科学研究補助金 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事業 平成 23-25 年度総括・分担研究報告書. 2014: 247-252.

(廣畑俊成)

2. 血液生化学検査所見

血液生化学検査ではベーチェット病に特異的な所見はないが、活動度によって末梢白血球数増多、赤沈亢進、CRP 上昇などの炎症反応高値がみられる。炎症反応のまったくないものは、ベーチェット病として疑わしい¹⁾。また、血中の免疫グロブリンは一般に高値で、とくに IgA、IgD、補体価および C3 の上昇がみられ、免疫複合体が検出される²⁾。ベーチェット病は自己免疫疾患と考えられているが、特異的な自己抗体や自己抗原反応性 T 細胞は認められない。高 グロブリン血症が著しい場合や抗核抗体、自己抗体が陽性であった場合には、むしろ膠原病を疑う。

また、ベーチェット病は骨髄増殖性疾患(MDS; 骨髄異形成など)の合併が見られるので、とくに高齢者では末梢血液像にも注意をはらう必要がある。

ベーチェット病はその病因の一つに遺伝的素因があるとされ、これまで疾患感受性遺伝子として HLA 関連遺伝子 (*HLA-B*51*、*HLA-A*26*、*MICA*) などが報告されている³⁾⁻⁵⁾。もっとも強い遺伝素因は *HLA-B*51* であり、本邦での保有率は健常者 13.8% に対し、患者 58.9% である⁶⁾。また近年では *IL-23R/IL-12RB* や *IL-10*、*ERAP1* などの HLA 以外の疾患感受性遺伝子が次々と同定され、自然免疫と自己免疫の双方が病態に関与していると考えられている⁷⁾⁻⁹⁾。

参考文献

1. 厚生労働省ベーチェット病診断基準
2. Lehner T, et al. Recent advances in T-cell immunoregulation and in the microbial causes of Behçet's disease. Behçet's disease-Basic and Clinical Aspects- (edited by O'Duffy J et al.) (Marcel Dekker, Inc.). 1991; 475-485.
3. Ohno S, et al. Close association of HLA-Bw51 with Behçet's disease. Arch Ophthalmol. 1982; 100: 1455-1458.
4. Mizuki N, et al. A strong association between HLA-B*5101 and Behçet's disease in Greek patients. Tissue Antigens. 1997; 50: 57-60.
5. Mizuki N, et al. Triplet repeat polymorphism in the transmembrane region of the MICA gene: a strong association of six GCT repetitions with Behçet disease. Proc Natl Acad Sci U S A. 1997; 94: 1298-1303.
6. 目黒明, 他. HLA と Behçet's 病. あたらしい眼科. 2006; 23: 1521-1527.
7. Mizuki N, et al. Genome-wide association studies identify IL23R-IL12RB2 and IL10 as Behçet's disease susceptibility loci. Nat Genet. 2010; 42: 703-706.
8. Kirino T, et al. Genome-wide association analysis identifies new susceptibility loci for Behçet's disease and epistasis between HLA-B*51 and ERAP1. Nat Genet. 2013; 45: 202-207.
9. Kirino T, et al. Targeted resequencing implicates the familial Mediterranean fever gene MEFV and the toll-like receptor 4 gene TLR4 in Behçet disease. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013; 110: 8134-8139.

(井上 詠)

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

3. ベーチェット病診断基準（2016年小改定）

完全型、不全型および特殊病変を対象とする。

1. 主要項目

(1) 主症状

口腔粘膜の再発性アフタ性潰瘍

皮膚症状

- (a) 結節性紅斑様皮疹
- (b) 皮下の血栓性静脈炎
- (c) 毛嚢炎様皮疹、瘡瘡様皮疹

参考所見：皮膚の被刺激性亢進（針反応）

眼症状

- (a) 虹彩毛様体炎
- (b) 網膜ぶどう膜炎（網脈絡膜炎）
- (c) 以下の所見があれば(a) (b) に準じる

(a) (b) を経過したと思われる虹彩後癒着、水晶体上色素沈着、網脈絡膜萎縮、視神経萎縮、併発白内障、続発緑内障、眼球癆

外陰部潰瘍

(2) 副症状

変形や硬直を伴わない関節炎

副睾丸炎

回盲部潰瘍で代表される消化器病変

血管病変

中等度以上の中樞神経病変

(3) 病型診断のカテゴリー

完全型：経過中に（1）主症状のうち4項目が出現したもの

不全型：

- (a) 経過中に（1）主症状のうち3項目、あるいは（1）主症状のうち2項目と（2）副症状のうち2項目が出現したもの
- (b) 経過中に定型的眼症状とその他の（1）主症状のうち1項目、あるいは（2）副症状のうち2項目が出現したもの

疑い：主症状の一部が出現するが、不全型の条件を満たさないもの、及び定型的な副症状が反復あるいは増悪するもの

特殊型：完全型又は不全型の基準を満たし、下のいずれかの病変を伴う場合を特殊型と定義し、以下のように分類する。

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

- (a) **腸管（型）ベーチェット病** — 内視鏡で病変部位を確認する。
- (b) **血管（型）ベーチェット病** — 動脈瘤、動脈閉塞、深部静脈血栓症、肺塞栓のいずれかを確認する。
- (c) **神経（型）ベーチェット病** — 髄膜炎、脳幹脳炎など急激な炎症性病態を呈する急性型と体幹失調、精神症状が緩徐に進行する慢性進行型のいずれかを確認する。

2. 検査所見

参考となる検査所見（必須ではない）

- (1) 皮膚の針反応の陰・陽性
20～22G の比較的太い注射針を用いること
- (2) 炎症反応
赤沈値の亢進、血清 CRP の陽性化、末梢血白血球数の増加、補体価の上昇
- (3) HLA-B51 の陽性（約 60%）、A26（約 30%）
- (4) 病理所見
急性期の結節性紅斑様皮疹では、中隔性脂肪組織炎で、浸潤細胞は多核白血球と単核球である。初期に多核球が多いが、単核球の浸潤が中心で、いわゆるリンパ球性血管炎の像をとる。全身的血管炎の可能性を示唆する壊死性血管炎を伴うこともあるので、その有無をみる。
- (5) 神経型の診断においては、髄液検査における細胞増多、IL-6 増加、MRI の画像所見（フレア画像での高信号域や脳幹の萎縮像）を参考とする。

3. 参考事項

- (1) 主症状、副症状とも、非典型例は取り上げない。
- (2) 皮膚症状の(a) (b) (c) はいずれでも多発すれば1項目でもよく、眼症状も(a) (b)どちらでもよい。
- (3) 眼症状について
虹彩毛様体炎、網膜ぶどう膜炎を経過したことが確実である虹彩後癒着、水晶体上色素沈着、網脈絡膜萎縮、視神経萎縮、併発白内障、続発緑内障、眼球癆は主症状として取り上げてよいが、病変の由来が不確実であれば参考所見とする。
- (4) 副症状について
副症状には鑑別すべき対象疾患が非常に多いことに留意せねばならない（鑑別診断の項参照）。鑑別診断が不十分な場合は参考所見とする。
- (5) 炎症反応の全くないものは、ベーチェット病として疑わしい。また、ベーチェット病では補体価の高値を伴うことが多いが、 γ グロブリンの著しい増量や、自己抗体陽性は、むしろ膠原病などを疑う。
- (6) 主要鑑別対象疾患

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

- (a) 粘膜、皮膚、眼を侵す疾患
 - 多型滲出性紅斑、急性薬物中毒、ライター（Reiter）病
- (b) ベーチェット病の主症状の1つをもつ疾患
 - 口腔粘膜症状：慢性再発性アフタ症、急性外陰部潰瘍（Lipschutz 潰瘍）
 - 皮膚症状：化膿性毛囊炎、尋常性痤瘡、結節性紅斑、遊走性血栓性静脈炎、単発性血栓性静脈炎、スイート（Sweet）病
 - 眼症状：サルコイドーシス、細菌性および真菌性眼内炎、急性網膜壊死、サイトメガロウイルス網膜炎、HTLV-1 関連ぶどう膜炎、トキソプラズマ網膜炎、結核性ぶどう膜炎、梅毒性ぶどう膜炎、ヘルペス性虹彩炎、糖尿病虹彩炎、HLA-B27 関連ぶどう膜炎、仮面症候群
- (c) ベーチェット病の主症状および副症状とまぎらわしい疾患
 - 口腔粘膜症状：ヘルペス口唇・口内炎（単純ヘルペスウイルス 1 型感染症）
 - 外陰部潰瘍：単純ヘルペスウイルス 2 型感染症
 - 結節性紅斑様皮疹：結節性紅斑、バザン硬結性紅斑、サルコイドーシス、Sweet 病
 - 関節炎症状：関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、強皮症などの膠原病、痛風、乾癬性関節症
 - 消化器症状：急性虫垂炎、感染性腸炎、クローン病、薬剤性腸炎、腸結核
 - 副睾丸炎：結核
 - 血管系症状：高安動脈炎、バージャー（Buerger）病、動脈硬化性動脈瘤
 - 中枢神経症状：感染症・アレルギー性の髄膜・脳・脊髄炎、全身性エリテマトーデス、脳・脊髄の腫瘍、血管障害、梅毒、多発性硬化症、精神疾患、サルコイドーシス

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

4. ベーチェット病重症度分類（2016年小改定）

度以上を医療費助成の対象とする。

ベーチェット病の重症度基準

Stage	内容
	眼症状以外の主症状（口腔粘膜のアフタ性潰瘍、皮膚症状、外陰部潰瘍）のみられるもの
Stage 1	Stage 1 の症状に眼症状として虹彩毛様体炎が加わったもの
Stage 2	Stage 2 の症状に関節炎や副睾丸炎が加わったもの
Stage 3	網脈絡膜炎がみられるもの
Stage 4	失明の可能性があるか、失明に至った網脈絡膜炎およびその他の眼合併症を有するもの 活動性、ないし重度の後遺症を残す特殊病型（腸管ベーチェット病、血管ベーチェット病、神経ベーチェット病）である
Stage 5	生命予後に危険のある特殊病型ベーチェット病である 慢性進行型神経ベーチェット病である

注1 Stage 1・2については活動期（下記参照）病変が1年間以上みられなければ、固定期（寛解）と判定するが、判定基準に合わなくなった場合には固定期からはずす。

- 2 失明とは、両眼の視力の和が0.12以下もしくは両眼の視野がそれぞれ10度以内のものをいう。
- 3 ぶどう膜炎、皮下血栓性静脈炎、結節性紅斑様皮疹、外陰部潰瘍（女性の性周期に連動したものは除く）、関節炎症状、腸管潰瘍、進行性の中樞神経病変、進行性の血管病変、副睾丸炎のいずれかがみられ、理学所見（眼科的診察所見を含む）あるいは検査所見（血清CRP、血清補体価、髄液所見、腸管内視鏡所見など）から炎症兆候が明らかなもの。

診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

- 1 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。
- 2 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
- 3 なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

5. 疫学（症状、重症度の変遷）

日本の難病対策が開始された昭和 47 年（1972 年）に実施された第 1 回パーチェット病全国疫学調査¹⁾、その後 2002 年までに実施された 5 回の全国疫学調査結果²⁾⁻⁷⁾、厚生省に累積されている 2003～14 年の臨床調査個人票データの分析結果からパーチェット病の臨床疫学像を示す。

(1) 患者数、性比、発症年齢、年齢分布の推移

(a) 患者数の推移

全国疫学調査で推計された日本のパーチェット病患者数は 1972 年 8,500 人、1979 年 11,500 人、1984 年 13,000 人、1991 年 18,400 人、2002 年に 15,000 人であった¹⁾⁻⁷⁾。厚生労働省衛生行政報告例から得られた特定疾患医療受給者数は 2001 年まで増加したが、一旦はゆるかに減少した。2011 年以降再度増加傾向がみられる（図 1）。パーチェット病医療受給者証所持者数は 2014 年に 20,035 件⁸⁾となっており患者数は緩やかに増加していると考えられる。

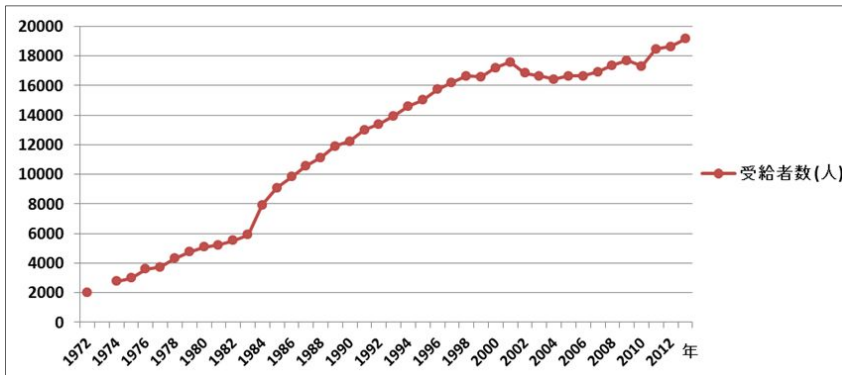


図 1 パーチェット病医療受給者数の推移（衛生行政報告例より）

(b) 性比の推移

パーチェット病の性比(男/女)は 1972 年の全国疫学調査二次調査¹⁾では 1.19 と男性の方が多かったが、2002 年の全国疫学調査一次調査²⁾で 0.88 と女性がやや多くなり、1992～2012 年度⁹⁾⁻¹¹⁾の医療費受給者全体では 0.73～0.76 と女性が多い傾向が続いている（表 1）。

表 1 パーチェット病の性比の推移

西暦(年)	調査患者数、受給者数(人)	男(人)	女(人)	性比(男/女)
1972	2,031	1,169	862	1.19
1988	11,102	4,645	6,457	0.72
1992	13,409	5,640	7,769	0.73
1997	16,287	6,904	9,383	0.74
2004	16,294	7,041	9,253	0.76
2013	19,147	8,220	10,927	0.75

(c) 発症年齢の推移

発症時の平均年齢は 1972 年の全国疫学調査¹⁾では男女とも 30 歳代前半であったが、2002 年の全国疫学調査²⁾、2004～2013 年の臨床調査個人票データでは男女とも 30 歳代後半で、この約 40 年間でわずかに高くなったが、大きな変化は認められない。

添付資料：現在作成中のパーチェット病診療ガイドライン

(d) 年齢分布の推移

パーチェット病患者の性別年齢分布は 1972 年の全国疫学調査二次調査¹⁾では男性のピークが 30～34 歳、女性のピークは 40～44 歳であったが、2002 年の全国疫学調査二次調査⁴⁾では男女ともピークは 50 歳代にあり、2013 年の医療費受給者¹⁰⁾では男性のピークが 60 歳代、女性では 70 歳以上であった。日本の高齢化に伴い、パーチェット病患者全体の年齢もこの約 40 年間で高齢化していると思われる（図 2、図 3）。

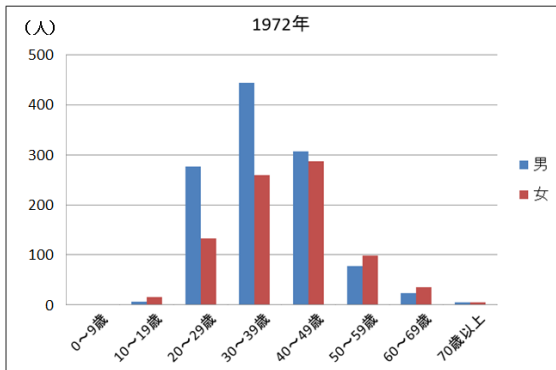


図 2 1972 年におけるパーチェット病患者の性別および年齢の分布

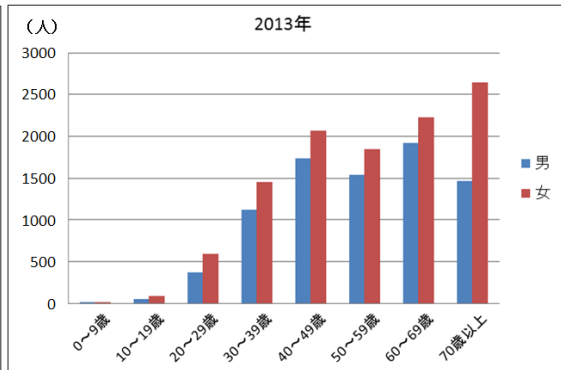


図 3 2013 年におけるパーチェット病患者の性別および年齢の分布

(2) 病型、症状、重症度、治療法

(a) 病型の推移

1972 年の全国疫学調査¹⁾では全体に占める完全型の割合は男性 50.8%、女性 38.7%であったが、1984 年、1991 年の全国疫学調査結果²⁾³⁾⁵⁾⁻⁷⁾では男女とも完全型の割合は減少し、2002 年の全国疫学調査²⁾⁴⁾では完全型の割合は男性 29.9%、女性 27.8%とさらに減少していた。2004 年以降は臨床調査個人票データベースの結果を示す。臨床調査個人票データベースでは完全型、不全型の他に特殊型の割合も示しているため、特殊型を除いて完全型と不全型の割合を示した。過去の全国調査結果と単純比較はできないが、約 40 年前と比較して完全型は減少していると考えられる（図 4、図 5）。

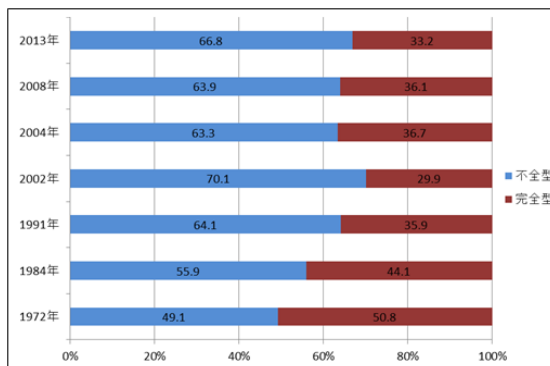


図 4 男性患者における病型別頻度の推移

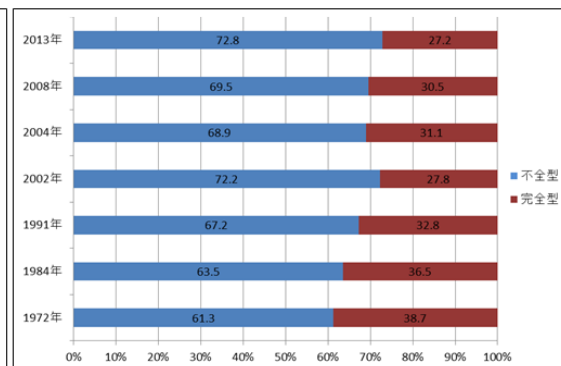


図 5 女性患者における病型別頻度の推移

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

(b) 症状の推移

4 主症状(眼症状、口腔内の再発性アフタ性潰瘍、皮膚症状、外陰部潰瘍)はいずれも近年、発現頻度が減少している。眼症状は男性に多く、外陰部潰瘍は女性に多い傾向が続いている。

(I) 口腔内の再発性アフタ性潰瘍の推移

口腔内の再発性アフタ性潰瘍は主症状の中で最も頻度が高い。1972 年は男性 97.9%、女性 98.8% とほぼ必発であったが、近年はやや減少し 2012 年では男性 89.8%、女性 93.6% であった(図 6)。

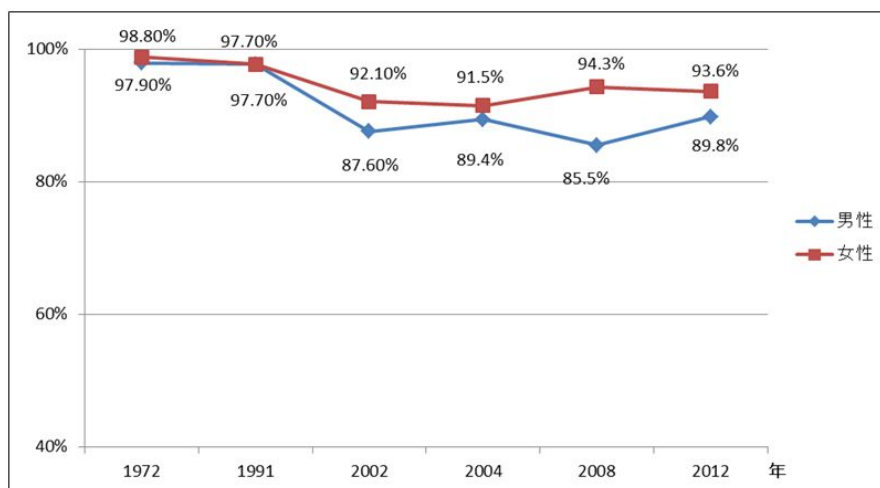


図 6 口腔内の再発性アフタ性潰瘍の有病率の推移

() 眼症状の推移

眼症状は男性の有病率が高い。1972 年から 2002 年にかけて、男女ともに減少し¹⁻⁷⁾2002 年で男性 70.0%、女性 45.3% であった。近年さらに減少しており、2012 年には男性 46.6%、女性 28.3% であった(図 7)。

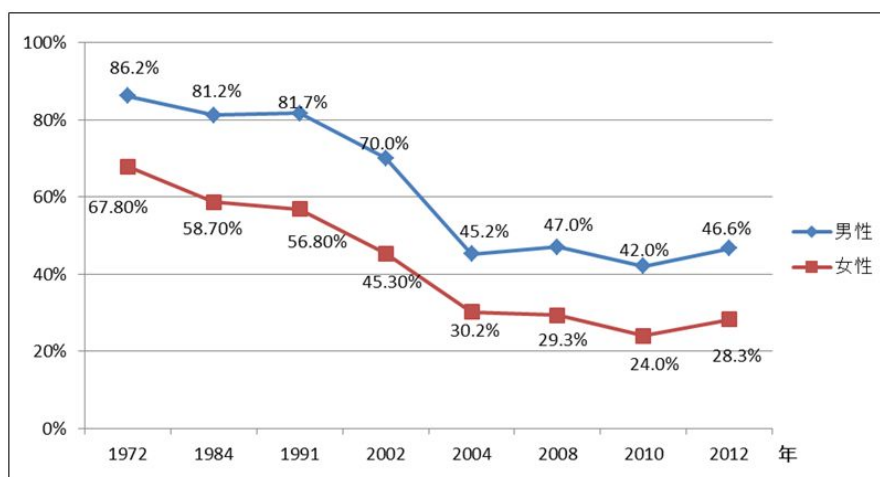


図 7 眼症状の有病率の推移

添付資料：現在作成中のパッチェット病診療ガイドライン

() 皮膚症状の推移

1972 年は男性 89.8%、女性 91.3%であったが 2012 年には男性 75.7%、女性 81.6%に減少した。近年は女性の方が有病率が高い傾向が続いている(図8)。

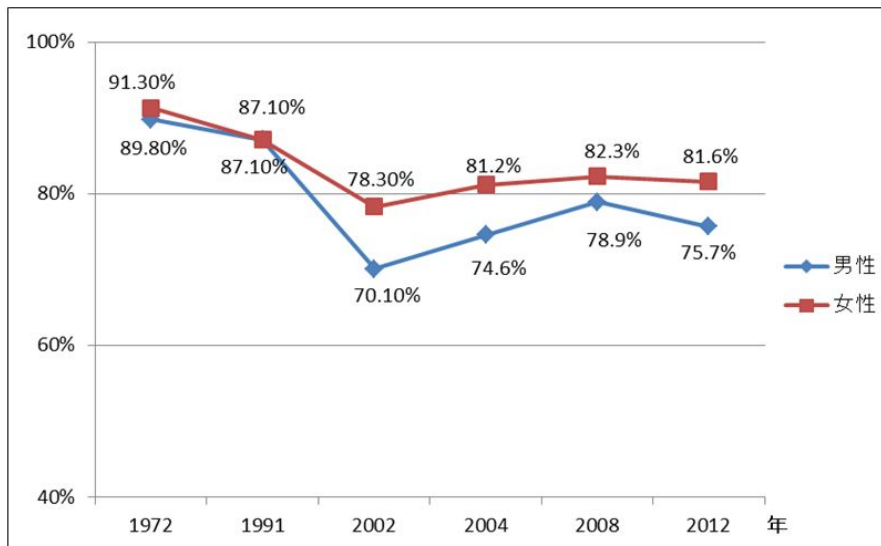


図8 皮膚症状の有病率の推移

() 外陰部潰瘍の推移

外陰部潰瘍は 1972 年には男性 76.8%、女性 83.8%であったが近年減少しており、2012 年は男性 44.2%、女性 70.5%であった。これまで一貫して女性に多くみられており、有病率の変化は女性の方が小さい。2012 年の女性の有病率は男性より 25%程高い(図9)。

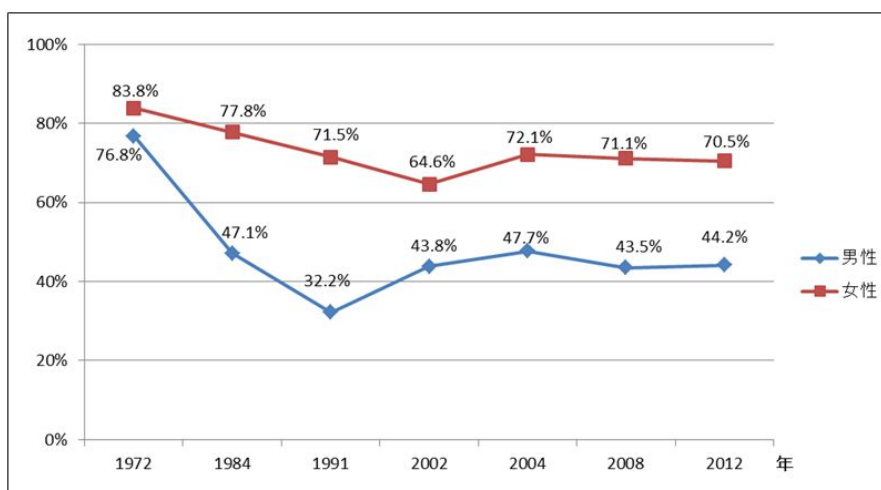


図9 外陰部潰瘍の有病率の推移

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

(V) 主症状の男女別推移

主症状の有病率を1972年、1991年、2012年で比較すると、4主症状はすべてがこの約40年で減少傾向にある。男性では眼症状と外陰部潰瘍の減少が、女性では眼症状の減少が目立つ（図10、図11）。

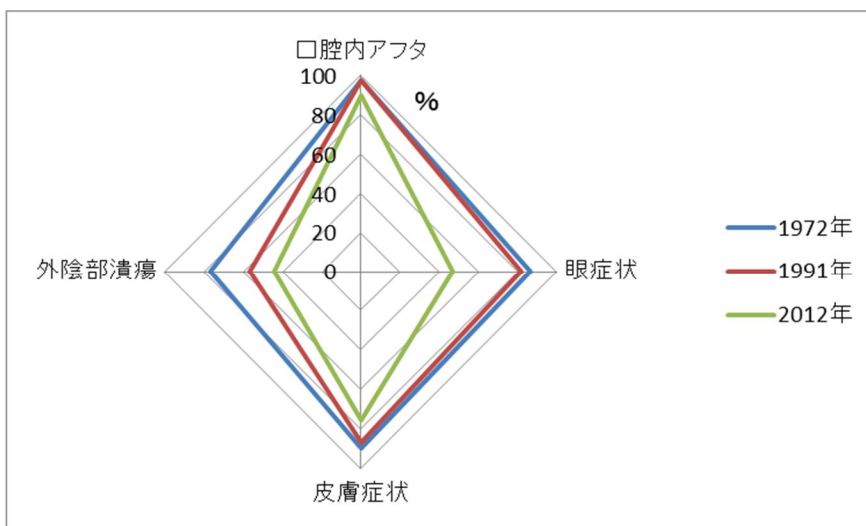


図10 男性患者における主症状の有病率の推移

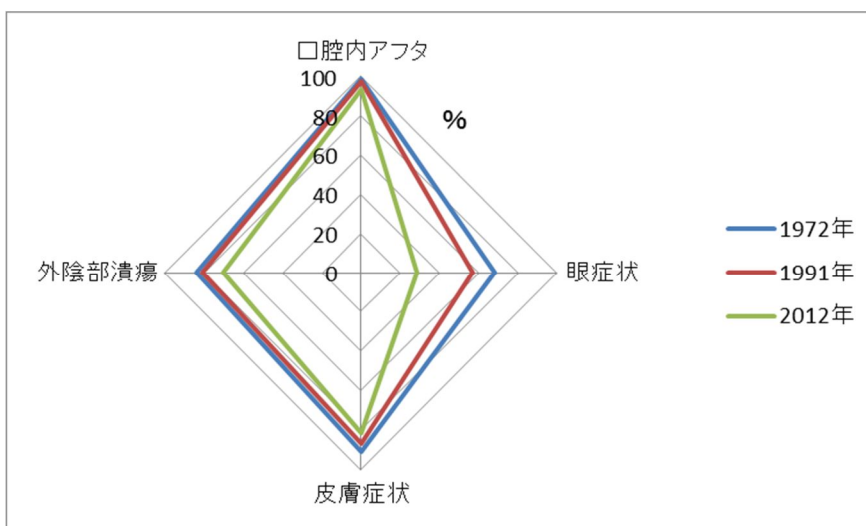


図11 女性患者における主症状の有病率の推移

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

(C) 重症度の推移

男女で重症度分布は異なり、男性に重症度の高い人が多い。2002 年全国疫学調査の Stage ~ の割合は男性 49.6%、女性 23.1%²⁾³⁾であったが、近年も男性で重症の割合が高いという傾向は変わらない(図 12)。

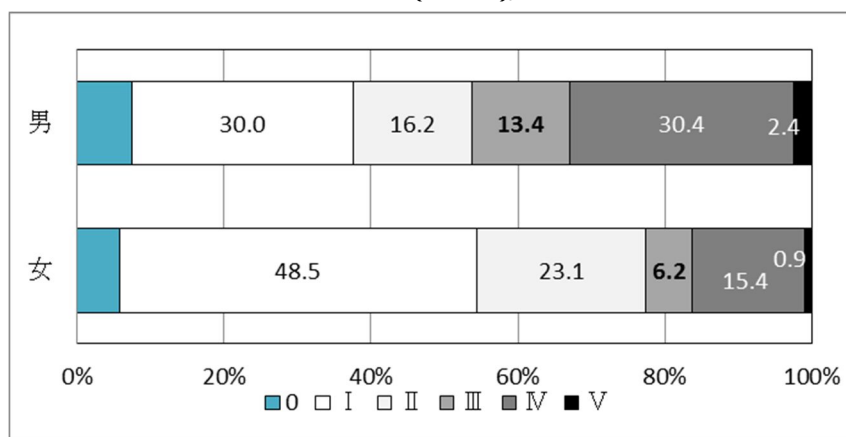


図 12 ベーチェット病 2010 年臨床調査個人票(新規・更新)による 10,926 例の Stage (重症度) 分布 (ただし、Stage 不明を除く)

(d) 治療法

2010 年の臨床調査個人票新規・更新データの治療状況を表 2 に示す。ベーチェット病受給者で最も多く選択されている治療法はコルヒチン 45.0% やステロイド投与 36.4% であった。

表 2 ベーチェット病 2010 臨床調査個人票 (新規・更新) の治療状況 (複数選択あり)

治療	新規・更新 (11,075例)
なし・経過観察	333 (3.0%)
対症療法	1,813 (16.4%)
局所薬物療法	1,944 (17.6%)
ステロイド投与	4,029 (36.4%)
免疫抑制剤	1,325 (12.0%)
コルヒチン	4,985 (45.0%)

おわりに

ベーチェット病の疫学調査が始まり約 40 年の推移を観察したが、完全型の減少や、主症状の有病率の減少といった、ベーチェット病患者の軽症化が特徴であると考えられる。要因としては、本疾患自体の軽症化に加えて、コルヒチンの普及や、シクロスポリンなどの強力な免疫抑制剤、抗ヒト TNF- α 抗体製剤であるインフリキシマブ (レミケード®) が本疾患に使用されるようになったことで治療が飛躍的に進歩したことが考えられる。また、同じ人種背景でも生後の環境によって有病率が異なることから、環境要因¹²⁾も指摘されている。今後も臨床調査個人票データを長期にわたり蓄積することでベーチェット病の臨床疫学像がいかに変化していくか、より詳細に解析することが可能になる。

参考文献

1. 清水保, 他. 厚生省特定疾患ベーチェット病調査研究班. ベーチェット病患者全国疫学調査成績. 1974.
2. 黒沢美智子, 他. Behcet 病の最近の疫学像の動向. 医学のあゆみ. 2005; 215: 5-8.

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

3. 大野良之, 他. 難病の最新情報 疫学から臨床・ケアまで (南山堂). 2000: 106-110.
4. 稲葉裕. ベーチェット病全国疫学調査—臨床疫学像. 厚生労働科学研究費補助金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 (主任研究者 金子史男) 平成 16 年度総括・分担研究報告書 2005: 91-94.
5. 中江公裕. 最近のベーチェット病の疫学. 日本医事新報. 1995; 3717:124-126.
6. 中江公裕. ベーチェット病患者全国疫学調査成績. 厚生省特定疾患ベーチェット病調査研究班 (班長 坂根剛) 平成 4 年度研究業績. 1993: 40-82.
7. 中江公裕. ベーチェット病疫学ハンドブック - 重要疾患の疫学と予防 (日本疫学会編) (南山堂). 1998: 256-259.
8. 難病情報センター: 特定疾患医療受給者証所持者数 <http://www.nanbyou.or.jp/entry/1356> (2016 年 3 月付).
9. 永井正規, 他. 特定疾患治療研究医療受給者調査報告書 (1992 年度分) その 1 基本的集計. 厚生省特定疾患難病の疫学班調査研究班. 1995.
10. 黒沢美智子. 日本におけるベーチェット病の臨床疫学像. 月刊 リウマチ科. 2015; 53: 537-542.
11. e-Stat 政府統計の総合窓口, 衛生行政報告例, 平成 16 ~ 24 年度, <http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/NewList.do?tid=000001031469> (2015 年 3 月付).
12. Moncef K, et al. Epidemiology of Behcet's disease. Ocular immunology and inflammation. 2012; 20: 324-335.

(石戸岳人、黒澤美智子)

6．小児ベーチェット病の特徴

(1) はじめに

すべてのベーチェット病症例のうち 5.4～7.6%が小児期に発症する¹⁾。日本における小児期発症ベーチェット病症例（以下 小児例）の特徴を、2012 年に日本小児リウマチ学会 ベーチェット病ワーキンググループ（代表 藤川 敏）が実施した全国調査の結果を元にまとめた。この調査は日本小児リウマチ学会に所属する日本リウマチ学会専門医が勤務する医療機関を対象に調査票を用いて実施された。0 歳～15 歳に発症しベーチェット病と診断され継続的に診療を受けた小児例の臨床的特徴²⁾について検討し、日本の成人発症例（以下 成人例）³⁾⁴⁾、および海外の小児例⁵⁾との比較を行った。

(2) 疫学

発症は 0 歳～15 歳のすべての年齢に認められ、小児期には発症のピークは存在せず、性差はなかった。中央値は 7 歳で、発症から診断までは平均 3 年 4 か月（0 年 0 ヶ月～10 年 0 ヶ月）であった。家族内発症は約 20%の症例で認められ、成人例と比較して高かった。その一方で HLA-B51 陽性率は 38%で、日本の一般人口（約 15%）より高いが、成人例と比較すると低かった。

(3) 症状

成人例に認められる症状は小児例においても認められたが、その頻度には特徴が認められた。

口腔粘膜の再発性アフタ性潰瘍はほぼ必発（98%）の症状で、初期症状（発症 6 ヶ月以内に認められた症状）としても最も頻度が高かった（92%）。

皮膚症状（約 60%）、外陰部潰瘍（約 50%）、眼症状（約 20%）は成人例と比較して少なかった。これらの症状はベーチェット病を診断する際に重視されるものであり、このことが小児例の診断を複雑にしている一因と考えられた。その一方で、消化器症状は成人例よりも高頻度（約 50%）に認められた。同じ傾向は欧州と中近東と北アフリカより集積した小児例 156 例を用いたコホート研究である PEDBD（The Paediatric Behçet's Disease）でも認められ、民族差を超えて共通する特徴と考えられた⁵⁾。

関節症状（約 40%）や中枢神経症状（約 5%）や血管症状（約 5%）や発熱（約 70%）腎合併症（約 10%）も認められた。

(4) 検査

白血球増多（好中球優位）（約 30%）、赤沈値亢進（約 80%）、CRP 陽性（約 60%）、血清補体価（CH50）の高値、高ガンマグロブリン血症、高 IgD 値（約 40%）などを認めた。小児例に特徴的な検査所見は無かった。本疾患に特異的な検査異常は存在しない。針反応は約 40%の症例で陽性だった。

(5) 診断

診断には、厚生労働省 ベーチェット病診断基準（2010 年小改訂）（以下 厚労省基準）や国際診断基準（Criteria of the International Study Group for the diagnosis of Behçet disease（1990））

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

(以下 ISG 基準) がしばしば用いられる。しかし、2014 年に改訂された ICBD (The International Criteria for Behçet's Disease) 国際診断基準 (以下 ICBD 基準) を含め、小児例ではこれらの基準の感度は必ずしも高くない。上記の専門医がベーチェット病と診断し継続的な診療を行っている小児例について厚労省基準を用いて検討すると、完全型 2%、不完全型 58% (うち 10% は特殊型)、疑い 40% となり、感度が 60% と低いことがわかる (図 1)。それ以外の基準においても同様の傾向があり、感度はそれぞれ ISG 基準で約 50%、ICBD 基準で約 70% にとどまる。その要因として、小児例では皮膚症状、外陰部潰瘍、眼症状といった主症状あるいは診断項目として用いられる症状の頻度が低いことが関連していると推測される。海外においても同様に、小児例では診断基準の感度が低い (ISG 基準で約 70%) 点が指摘されていた。そのため、Kone-Paut らは小児例に特化した基準を作成する目的でコホート研究を実施し PEDBD 分類基準 (以下 PEDBD 基準) を作成した。しかし、PEDBD 基準を欧州の小児例に用いた場合でも感度は 77% (特異度 88%) にとどまり、診断基準を満たさないという理由のみで小児ではベーチェット病を否定し難い状況は変わらなかった⁵⁾。

(6) 治療

小児例においても、病変部位を清潔に保つことや口腔ケアは重要である。薬物治療は症状と重症度に合わせて選択する。本邦の小児例での使用頻度は以下の結果であった。コルヒチン (約 60%)、ステロイド (約 60%)、非ステロイド性抗炎症薬 (約 40%)、サラゾスルファピリジン (約 10%)、生物学的製剤 (約 15%)、アザチオプリン (約 5%)、シクロホスファミド (約 5%)。少数例では、メトトレキサート、ミゾリピン、シクロスポリン、免疫グロブリン製剤などが用いられており、外科手術は約 8% の症例で実施されていた。

(7) 長期予後

死亡例は約 2% であった。完全寛解 (治療を終了し症状を認めない) を約 4% の症例が達成し、完解 (治療を継続しているが症状は認めない) は約 30% の症例で認められたが、それ以外の症例では何らかの症状が遷延しており治療が継続されていた。小児例でも、ベーチェット病は長期間にわたる通院加療が必要なことが確認された。

(8) 今後の課題

小児例に関するいくつかの課題が明らかになった。

第一に、小児例ではいずれの診断基準を用いても感度が十分に高くないため、「基準を満たさない」という理由のみで診断を否定した場合に、必要な治療を提供できない可能性がある。厚労省基準を満たした例 (完全型 or 不完全型) 約 60% と満たしていない例 (疑い例) 約 40% に関して治療および長期予後を比較したところ、両者に大きな違いは存在しなかった。今後は、日本小児リウマチ学会が主導して全国規模の症例登録を行い、疑い例に該当する小児例が成人年齢に達した場合に、成人例と類似の経過を辿るか否かを確認する必要がある。

第二に、小児例の治療に関して十分なエビデンスに基づいた指針は存在せず、成人例で

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

の知見を小児例に応用している場合が多い。その一方で、治療薬の一部は小児例に投与した際の安全性が十分に検討されていないという理由で、適応を有していないものがある。難治例に関する治療経験の集積が重要となる。

第三に、小児例のベーチェット病治療は成人同様に長期に及ぶことが確認された。そのため、移行医療の整備が重要であることが確認された。

参考文献

1. Ozen S. Chapter 40 - Behçet Disease. Textbook of Pediatric Rheumatology, Seventh Edition (Elsevier). 2016: 526-532.e2.
2. 山口賢一, 他. 小児 Behçet 病. 別冊日本臨床. 2015; 34: 867-873.
3. 藤川敏. 小児期発症ベーチェット病. 日本小児科学会雑誌. 2004; 108: 359-367.
4. 難病情報センターHP ベーチェット病 (平成 27 年 5 月 10 日改訂版) <http://www.nanbyou.or.jp/entry/187>.
5. Kone-Paut I, et al. Consensus classification criteria for paediatric Behçet's disease from a prospective observational cohort: PEDBD. Ann Rheum Dis. 2016; 75: 958-964.

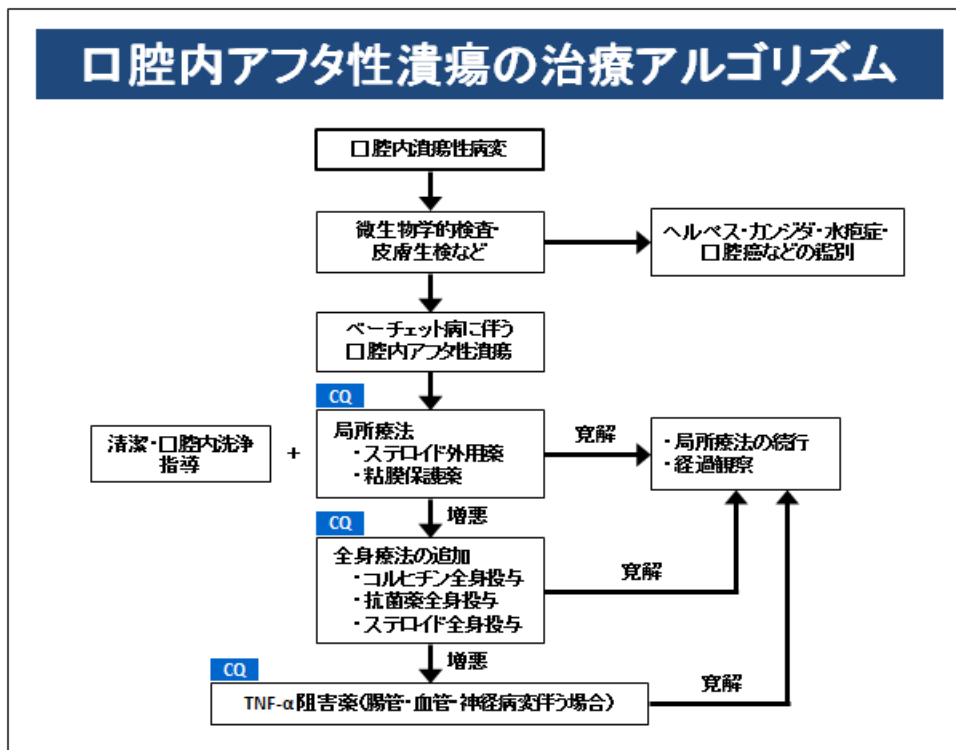
(山口賢一)

第4章 ベーチェット病の診療ガイドライン

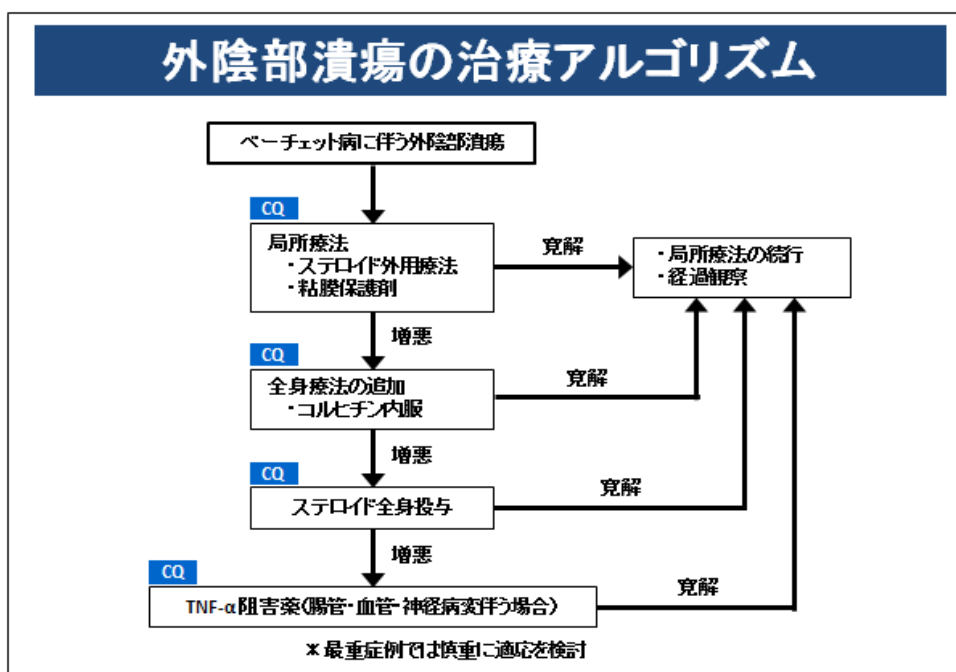
1. 診断・治療に関するアルゴリズム

(1) 皮膚潰瘍病変治療アルゴリズム

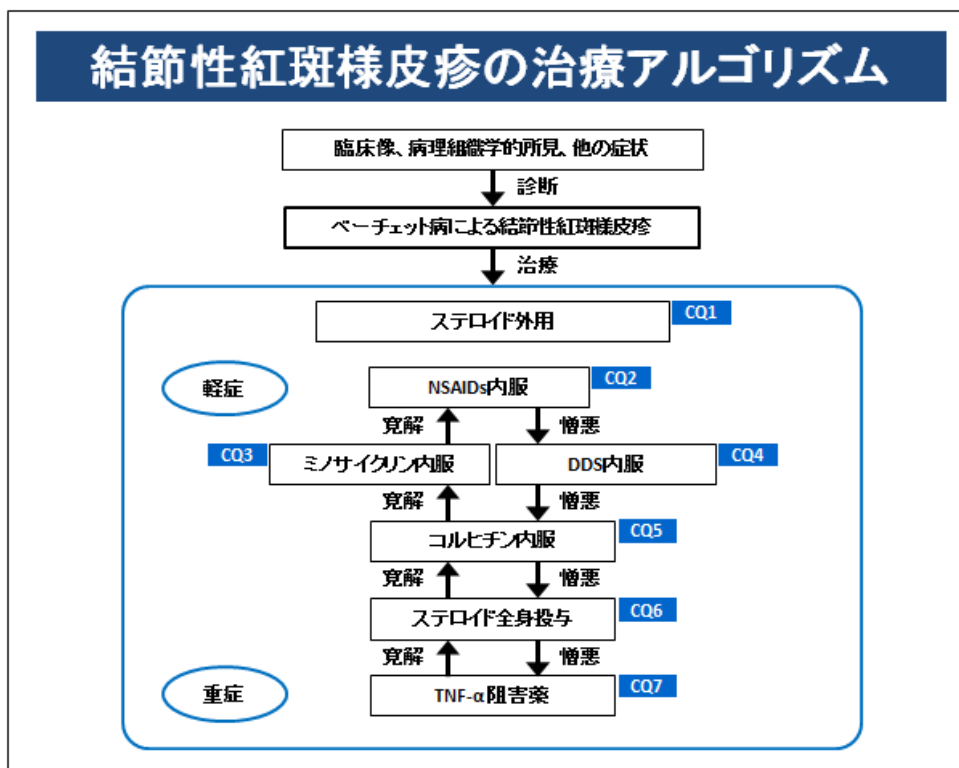
(a) 口腔内アフタ性潰瘍の治療アルゴリズム



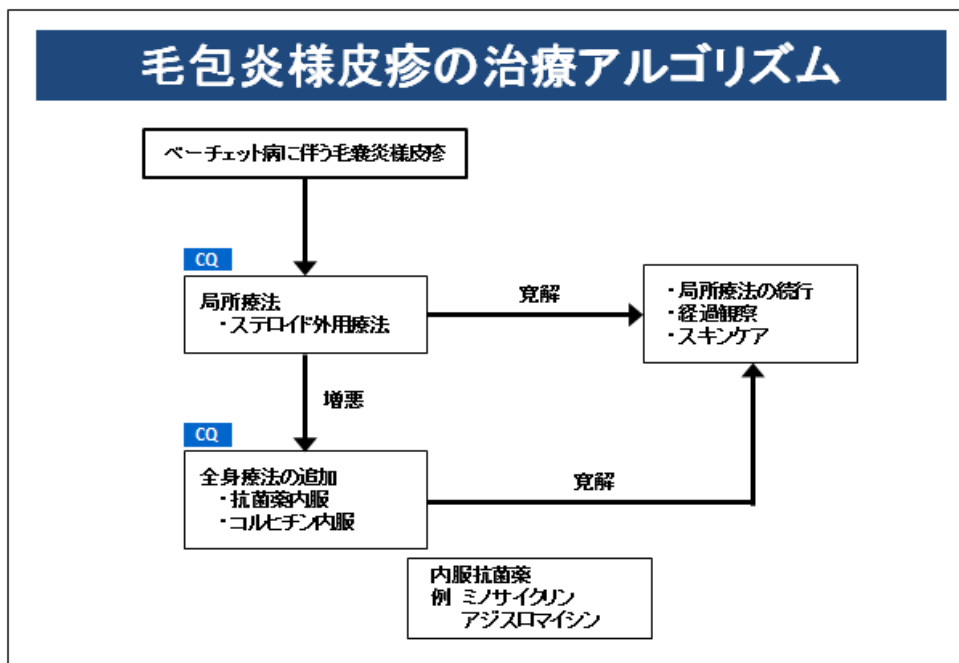
(b) 外陰部潰瘍の治療アルゴリズム



(c) 結節性紅斑様皮疹の治療アルゴリズム



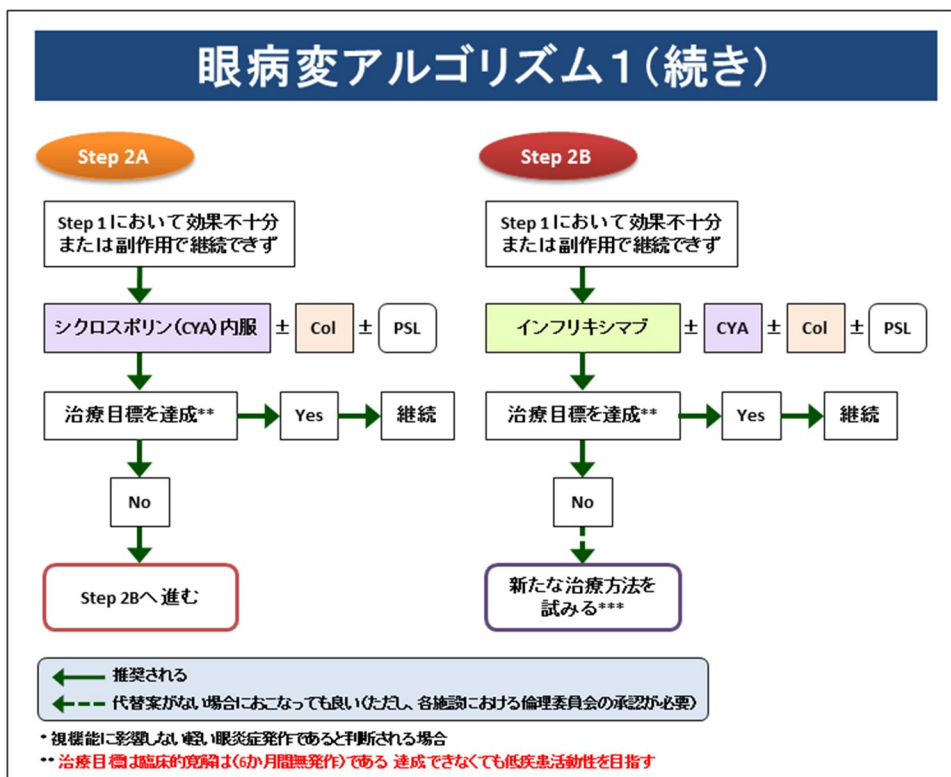
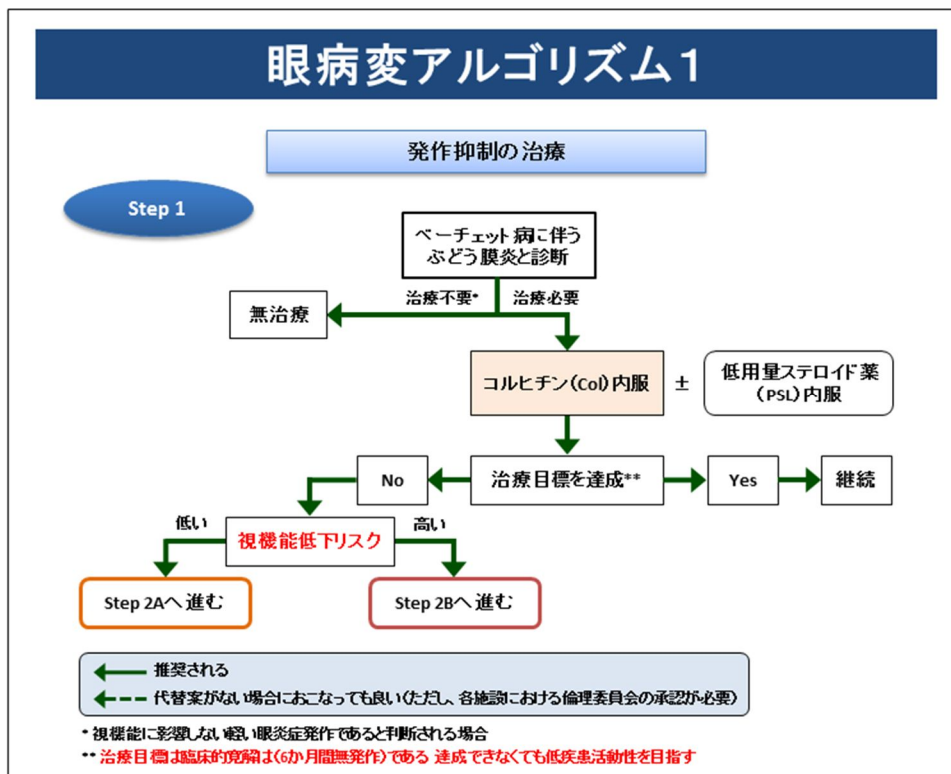
(d) 毛包炎様皮疹の治療アルゴリズム



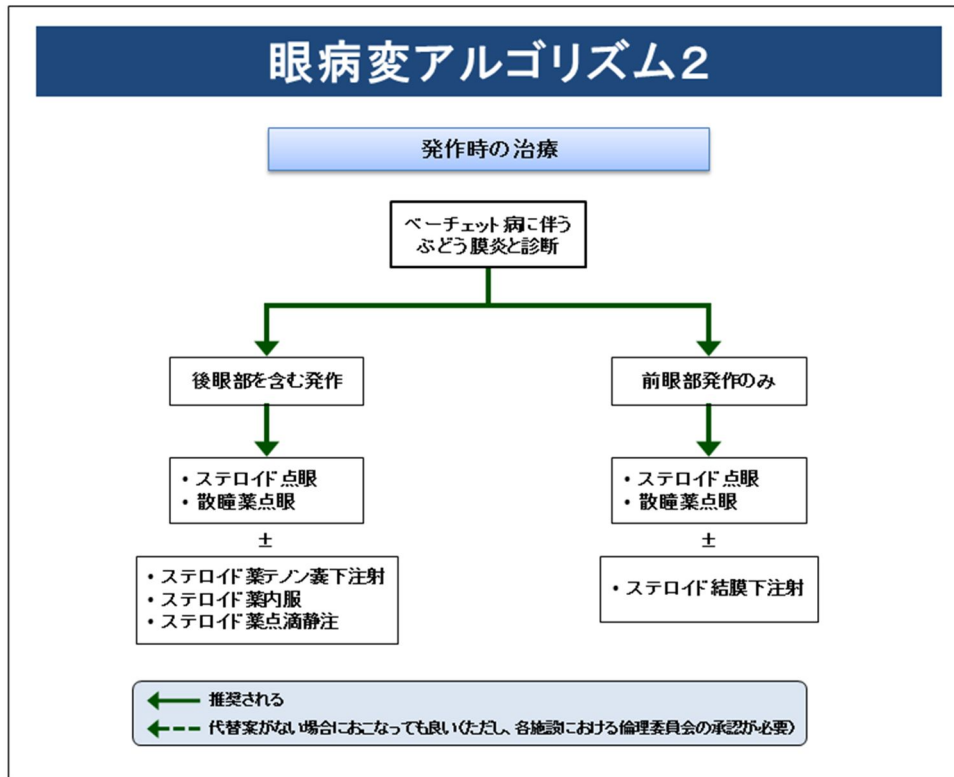
添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

(2) 眼病変治療アルゴリズム

(a) 眼病変アルゴリズム 1：発作抑制の治療



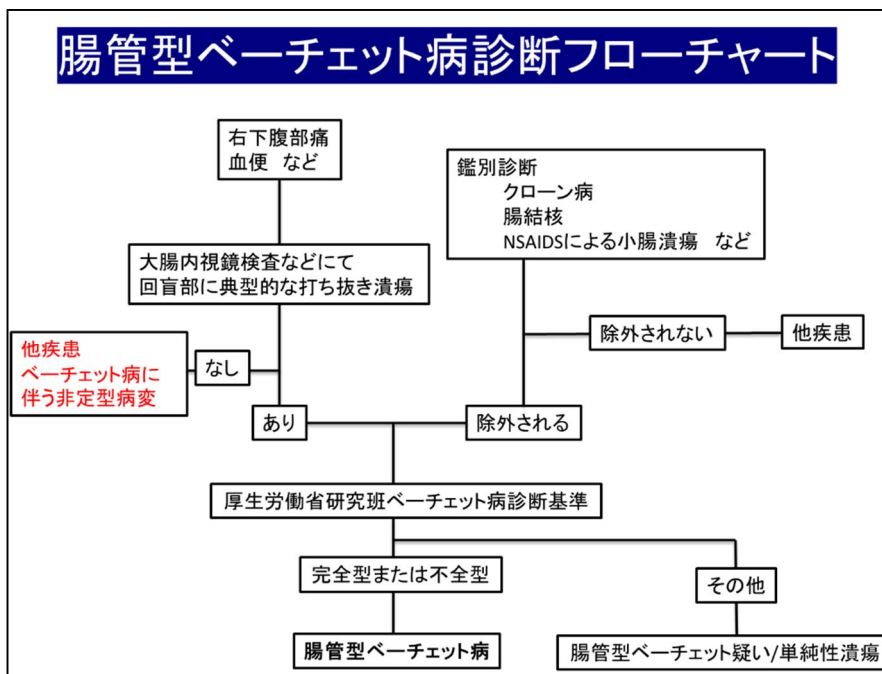
(b) 眼病変アルゴリズム 2：眼発作時の治療



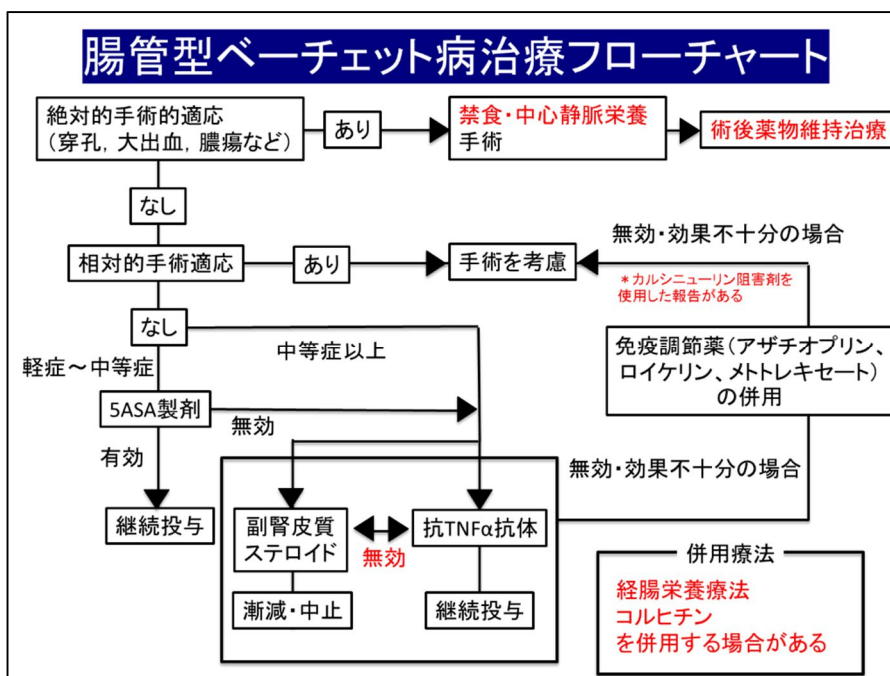
添付資料：現在作成中のパーチェット病診療ガイドライン

(3) 腸管パーチェット病診断治療アルゴリズム

(a) 腸管型パーチェット病の診断アルゴリズム

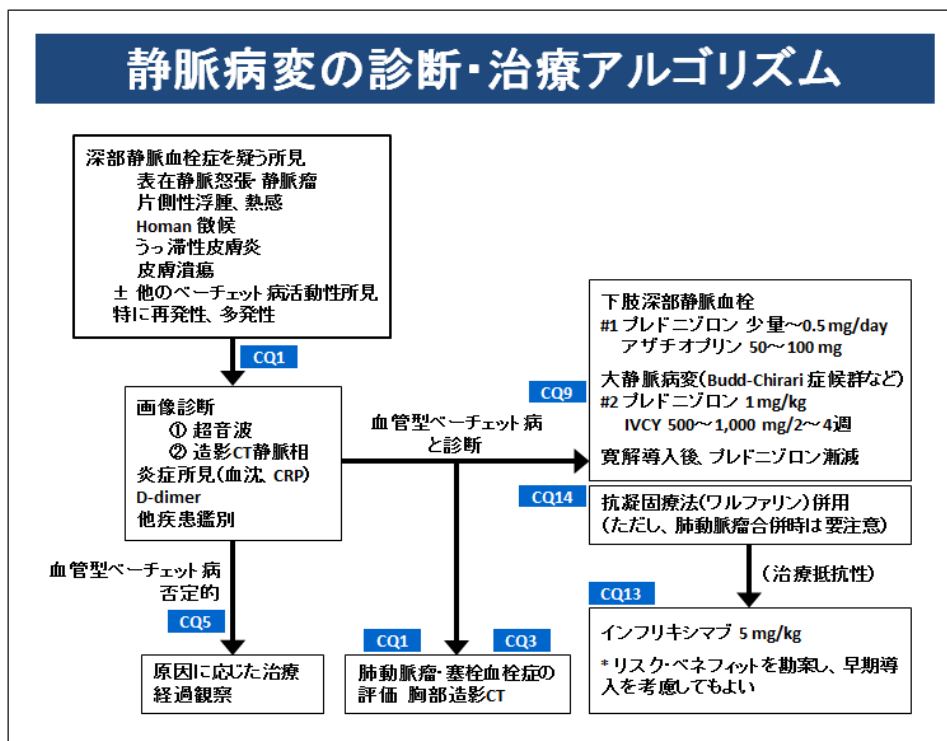


(b) 腸管型パーチェット病の治療アルゴリズム

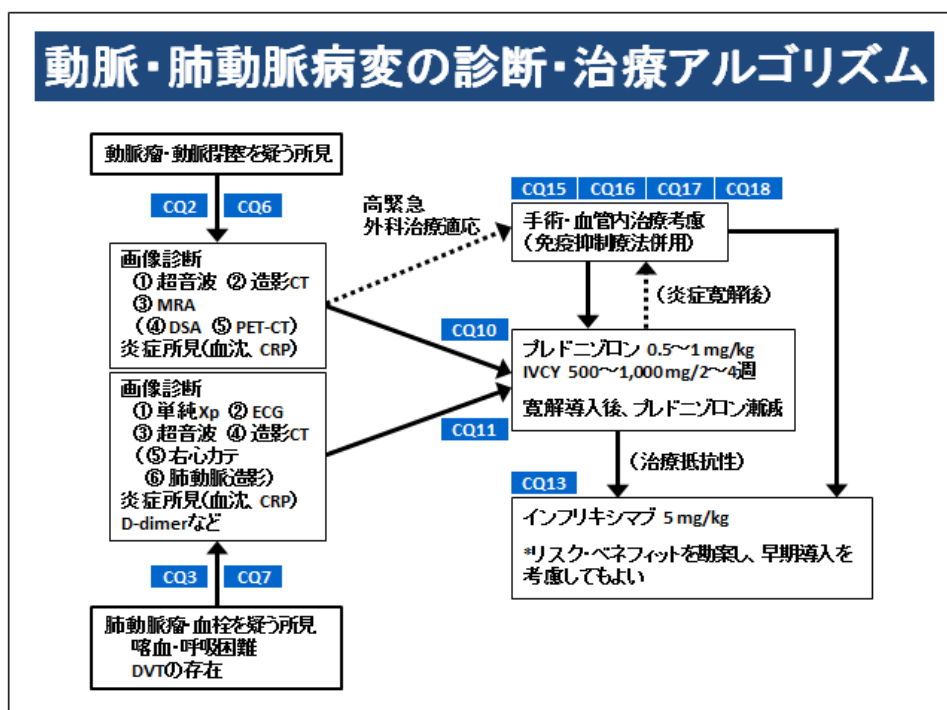


(4) 血管ペーチェット病診断治療アルゴリズム

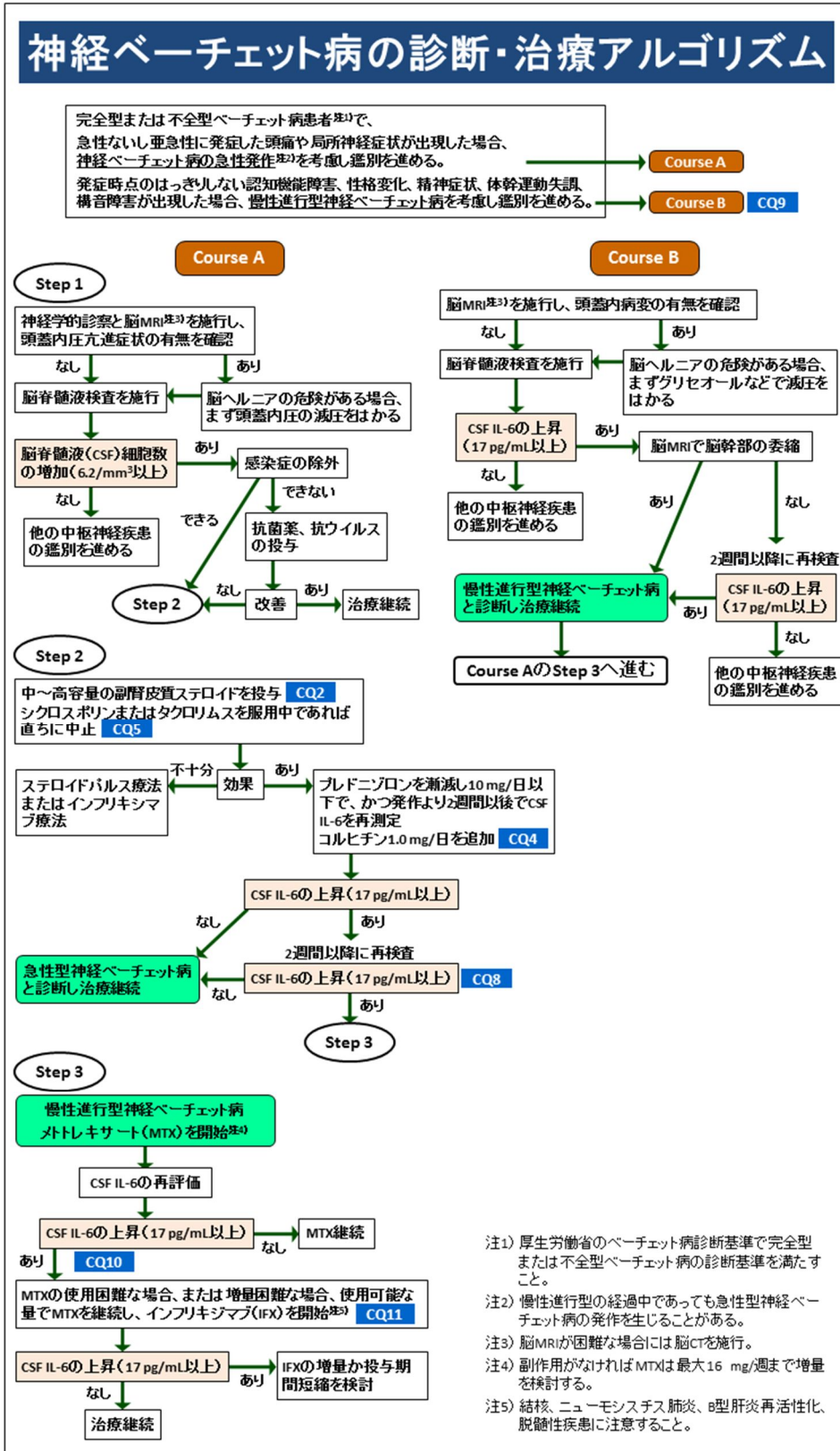
(a) 静脈病変の診断・治療アルゴリズム



(b) 動脈・肺動脈病変の診断・治療アルゴリズム

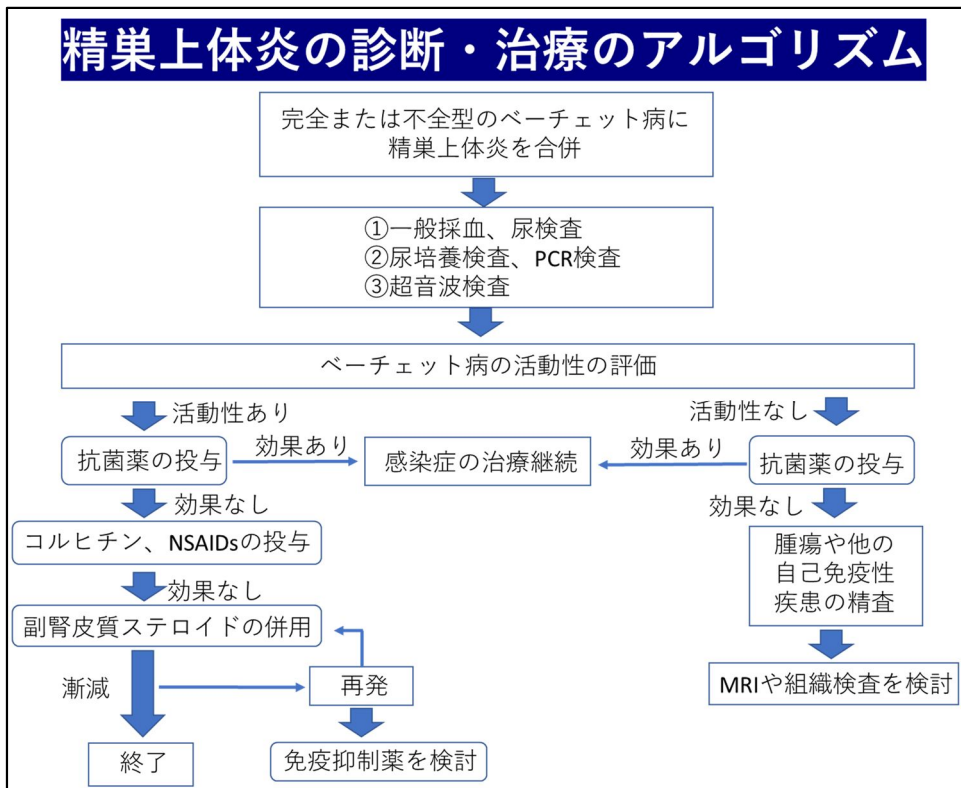


(5) 神経パーチェット病診断治療アルゴリズム



添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

(5) ベーチェット病精巣上体炎診断治療アルゴリズム



添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

2. 診断・治療のクリニカルクエスチョン（CQ）と推奨文、推奨度、解説

(1) 皮膚潰瘍病変 CQ

CQ1	ステロイド外用薬はベーチェット病の口腔内アフタ性潰瘍に対して有効か？
推奨1	ベーチェット病の口腔内アフタ性潰瘍に対し、ステロイド外用薬は有効であり、投与を行うように強く勧める。
エビデンスレベル：1b 推奨の強さ：A 同意度：4.67	

解説

ベーチェット病の口腔内アフタ性潰瘍に対する局所治療については1編のシステマティック・レビュー¹⁾があり、その中でステロイド外用薬の有用性に関する1編のランダム化直接比較試験²⁾について考察されている。60例の口腔内アフタ性潰瘍を有するベーチェット病患者を無作為に0.1%トリアムシノロン軟膏投与群30例とフェニトインシロップ投与群30例にわけ、直接比較試験を行ったところ、0.1%トリアムシノロン軟膏投与群では86.7%で口腔内アフタ性潰瘍の改善を認めたのに対し、フェニトインシロップでは53.3%の改善にとどまり、有意な差が見られたとしている（ $P < 0.05$ ）²⁾。以上よりエビデンスレベルは1bであり、ベーチェット病の口腔内アフタ性潰瘍に対し、ステロイド外用薬の投与を強く推奨する。

参考文献

1. Taylor J, et al. Interventions for the management of oral ulcers in Behçet's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2014; 25: CD011018.
2. Mangelsdorf HC, et al. Report of twenty-five patients from the United States with prominent mucocutaneous involvement. J Am Acad Dermatol. 1996; 34: 745-750.

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

CQ2	ステロイド全身投与はベーチェット病の口腔内アフタ性潰瘍に対して有効か？
推奨2	口腔内アフタ性潰瘍に対してステロイドの全身投与を考慮してもよい。
エビデンスレベル：5 推奨の強さ：C1 同意度：4.22	

解説

ベーチェット病の口腔内アフタ性潰瘍に対する全身治療については1編のシステマティック・レビュー¹⁾があり、その中でステロイド全身投与の有用性に関する1編のランダム化直接比較試験²⁾について考察されている。86例のベーチェット病患者をランダムにメチルプレドニゾロン40mg/日筋肉内投与群とプラセボ群に分け、口腔内潰瘍、外陰部潰瘍、結節性紅斑、毛嚢炎等について有用性を検討したところ、口腔内潰瘍、外陰部潰瘍、毛嚢炎では2群間に有意な差は認められず、結節性紅斑のみにメチルプレドニゾロンの有用性が認められた。しかしながら、本試験ではコルヒチン、NSAIDといった薬剤の投与が試験期間中も中断されておらず、高い報告バイアスの危険性があり、本システマティック・レビューでは十分な根拠にはならないとされている。その他、ベーチェット病の粘膜病変に対してデキサメサゾンパルス療法の有効性を示した1編の症例集積研究³⁾があり、エビデンスレベルDである。以上より、口腔内アフタ性潰瘍に対してステロイドの全身投与を選択肢の一つとして考慮してもよい。

参考文献

1. Taylor J, et al. Interventions for the management of oral ulcers in Behçet's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2014; 25: CD011018.
2. Mat C, et al. A double-blind trial of depot corticosteroids in Behçet's syndrome. Rheumatology (Oxford). 2006; 45: 348-352.
3. Verma KK, et al. Severe mucocutaneous Behçet's disease treated with dexamethasone pulse. J Assoc Physicians India. 2005; 53: 998-999.

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

CQ3	コルヒチン全身投与はベーチェット病の口腔内アフタ性潰瘍に対して有効か？
推奨3	主要臓器病変を有さないベーチェット病の口腔内アフタ性潰瘍に対してコルヒチン全身投与を行うように勧める。
エビデンスレベル：2 推奨の強さ：B 同意度：4.44	

解説

ベーチェット病の口腔内アフタ性潰瘍に対するコルヒチン全身投与の有用性について2編のランダム化比較試験がある。Davatchiらは、169例の主要臓器病変を有さないベーチェット病患者を2群に分け、コルヒチンとプラセボによるクロスオーバー比較試験を行ったところ、コルヒチン投与期間ではプラセボ投与期間と比較して有意に口腔内アフタ性潰瘍の改善を認めた¹⁾。一方、Yurdakulらは84例のベーチェット病患者をランダムにコルヒチン(1-2 mg/日)全身投与群とプラセボ群とにわけて比較試験を行ったところ、陰部潰瘍、結節性紅斑、関節炎については有用性が示されたが、口腔内アフタ性潰瘍に対しては有用性が認められなかったと報告している。ただし、本研究では口腔内アフタ性潰瘍に対する局所療法、アセトアミノフェン、NSAIDの内服については制限されておらず、高いバイアスがかかっているため、根拠としては不十分であると考える。また本邦ではMiyachiらは、コルヒチンを投与された口腔内アフタ性潰瘍を有するベーチェット病5例をまとめ³⁾、コルヒチン(1 mg/日)の投与により全例で口腔内アフタ性潰瘍の改善が認められたと報告している。以上より、ベーチェット病の口腔内アフタ性潰瘍に対するコルヒチン全身投与は主要臓器病変を有さない例についてはエビデンスレベル2であり、行うように勧める。

参考文献

1. Davatchi F, et al. Colchicine versus placebo in Behçet's disease: randomized, double-blind, controlled crossover trial. *Mod Rheumatol.* 2009; 19: 542-549.
2. Yurdakul S, et al. A Double-Blind Trial of Colchicine in Behçet's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2001; 44: 2686-2692.
3. Miyachi Y, et al. Colchicine in the treatment of the cutaneous manifestations of Behçet's disease. *Br J Dermatol.* 1981; 104: 67-69.

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

CQ4	粘膜保護薬はベーチェット病の口腔内アフタ性潰瘍に対して有効か？
推奨 4	口腔内アフタ性潰瘍に対してレバミピド、スクラルファートの投与を行うように勧める。
エビデンスレベル：2 推奨の強さ：B 同意度：4.67	

解説

ベーチェット病の口腔内アフタ性潰瘍に対するレバミピドの有用性について 1 編のランダム化比較試験がある¹⁾。Matsuda らは口腔内潰瘍を主症状とするベーチェット病患者をランダムにレバミピド（300 mg/日）投与群 17 例とプラセボ群 14 例で比較し、口腔内潰瘍の数、疼痛がレバミピド投与群で有意に改善したと報告している。しかしながら、本試験では併用薬の使用が制限されておらず、高いバイアスがかかっているため、エビデンスレベルは 2 とした。スクラルファートの有用性については 1 編のランダム化比較試験がある²⁾。Alpsoy らは、スクラルファート 1 日 4 回外用群（16 例）とプラセボ群（14 例）に分けて 3 ヶ月外用し、口腔内アフタ性潰瘍の発症頻度、治癒までの期間、疼痛を比較した。スクラルファートの外用は液体製剤を用いた 1-2 分間の咳嗽とした。スクラルファート投与群ではプラセボ群と比較して頻度、治癒までの期間、疼痛のいずれにおいて有意な改善が認められた。以上より、ベーチェット病の口腔内アフタ性潰瘍に対してレバミピド、スクラルファートの投与を推奨する。

参考文献

1. Matsuda T, et al. Efficacy of rebamipide as adjunctive therapy in the treatment of recurrent oral aphthous ulcers in patients with Behçet's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Drugs R D*. 2003; 4: 19-28.
2. Alpsoy E, et al. The use of sucralfate suspension in the treatment of oral and genital ulceration of Behçet disease: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Dermatol*. 1999 ; 135: 529-532.

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

CQ5	抗菌薬はベーチェット病の口腔内アフタ性潰瘍に対して有効か？
推奨5	主要臓器病変を有さないベーチェット病の口腔内アフタ性潰瘍に対して抗菌剤の使用を考慮してもよい。主要臓器病変を伴う例ではコルヒチンとの併用を考慮してもよい。
エビデンスレベル：3 推奨の強さ：C1 同意度：4.0	

解説

ベーチェット病の口腔内アフタ性潰瘍に対する抗菌剤全身投与の有用性について1編のランダム化比較試験¹⁾、1編の非ランダム化比較試験²⁾がある。Calguneriらは、コルヒチン(1-1.5 mg/日)単独投与群60例とコルヒチン(1-1.5 mg/日)とペニシリン(1.2万単位/3週)併用群94例とで比較を行った。両群共に口腔内潰瘍の頻度、数、期間、重症度において有意な改善が認められたが、口腔内潰瘍の頻度、期間においてペニシリン併用群でコルヒチン単独投与よりも有意な改善が認められた($P < 0.05$)と報告している。Al-Waizらは、66例の主要臓器症状を伴わないベーチェット病患者をペニシリン(1.2万単位/)単独投与群20例、コルヒチン(1 mg/日)単独投与群21例、ペニシリン(1.2万単位/月)とコルヒチン(1 mg/日)併用投与群25例の3群に分け、比較検討を行った。いずれの群においてもclinical manifestation index (CMI)において投与前と比較して有意な改善を認めたが、ペニシリンとコルヒチン併用群では他群と比較してさらなる改善を認めた。以上より、ペニシリン投与はベーチェット病における口腔内アフタ性潰瘍に対して、主要臓器病変を伴わない症例に対しては単独、もしくはコルヒチンとの併用で有効、主要臓器病変を伴う症例に対してはコルヒチンとの併用が有効であり、治療の選択肢の一つとして考慮する。

参考文献

1. Calguneri M, et al. Effect of prophylactic benzathine penicillin on mucocutaneous symptoms of Behçet's disease. *Dermatology*. 1996; 192: 125-128.
2. Al-Waiz MM, et al. Colchicine and benzathine penicillin in the treatment of Behçet disease: a case comparative study. *Dermatol Online J*. 2005; 11: 3.

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

CQ6	TNF- α 阻害薬はベーチェット病の口腔内アフタ性潰瘍に対して有効か？
推奨 6	TNF- α 阻害薬はベーチェット病の口腔内アフタ性潰瘍に対して有効性が期待できるため、適応を慎重に考慮しつつ選択肢の一つとして考慮してもよい。
エビデンスレベル：1b 推奨の強さ：C1 同意度：4.0	

解説

抗 TNF- α 阻害薬の有用性に関しては 1 編のランダム化比較試験¹⁾と多数の症例報告²⁾があり、口腔内アフタ性潰瘍に対する有用性が示され、エビデンスレベルは 1b である。Melikoglu らは、皮膚粘膜病変ならびに関節炎を有するベーチェット病患者をランダムにエタネルセプト投与群（20 例）とプラセボ群（20 例）にわけ、針反応、皮膚粘膜病変、関節炎の評価を行った。口腔内潰瘍について、エタネルセプト投与群ではプラセボ群と比較して潰瘍の数の減少が認められ、有用性が示されている。また、インフリキシマブ、アダリムマブ等の他の TNF- α 阻害薬では口腔内潰瘍に対する有用性を示した多数の症例報告がある。しかしながら、TNF- α 阻害薬は現時点では腸管、神経、および血管病変を有するベーチェット病に対してしか保険適応がないことから、その適応を慎重に考慮する必要があるため、エビデンスレベルは 1b であるが、推奨度は C1 とした。

参考文献

1. Melikoglu M, et al. Short-term trial of etanercept in Behçet's disease: a double blind, placebo controlled study. J Rheumatol. 2005; 32: 98-105.
2. Almozni G, et al. Infliximab for the treatment of resistant oral ulcers in Behçet's disease: a case report and review of the literature. Clin Exp Rheumatol. 2007; 25: S99-102.

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

CQ7	ベーチェット病の外陰部潰瘍にステロイド外用は有効か？
推奨7	外陰部潰瘍に対して、ステロイド外用を考慮してもよい。
エビデンスレベル：6 推奨の強さ：C1 同意度：4.22	

解説

ベーチェット病による外陰部潰瘍に対するステロイド外用の効果を検証した試験は実施されていない。しかし、ベーチェット病による外陰部潰瘍に対してステロイド外用は日常診療にて用いられてきたし、効果があることはしばしば経験される。また、EULAR によるベーチェット病の外陰部潰瘍に対する治療の recommendation では、ステロイド外用が first line の治療として推奨されている¹⁾。さらに、Alpsoy らによるベーチェット病の皮膚病変に対する治療アルゴリズムにおいても、外陰部潰瘍においてステロイド外用が推奨されている²⁾。以上より、エビデンスとしては確立されていないが、委員会判断として推奨する。

参考文献

1. Hatemi G, et al. EULAR recommendations for the management of Behçet disease. Ann Rheum Dis. 2008; 67: 1656-1662.
2. Alpsoy E. New Evidence-Based Treatment Approach in Behçet's Disease. Patholog Res Int. 2012; 38: 215-223.

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

CQ8	外陰部潰瘍にステロイド全身投与は有効か？
推奨 8	難治性の外陰部潰瘍に対しては、ステロイド全身投与を治療の選択肢の一つとして考慮してもよい。
エビデンスレベル：6 推奨の強さ：C1 同意度：4.44	

解説

EULAR によるベーチェット病の外陰部潰瘍に対する治療の recommendation では、ステロイド外用が first line の治療として推奨されている¹⁾。疼痛の著しい症例や難治性の外陰部潰瘍ではステロイドの全身投与が治療の選択肢の一つとしてされている。同様に、Alpsoy らによるベーチェット病の皮膚病変に対する治療アルゴリズムにおいても、ステロイドの全身投与は、外陰部潰瘍を含めた粘膜皮膚病変に対して有効とされている²⁾。ベーチェット病による外陰部潰瘍に対するステロイド全身投与についての 1 編のランダム化直接比較試験³⁾が存在しており、86 例のベーチェット病患者をランダムにメチルプレドニゾロン（40 mg/日）筋肉内投与群とプラセボ群に分け評価したところ、外陰部潰瘍については 2 群間に有意な差は認められなかったと報告している。しかしながら、本試験ではコルヒチン、NSAID といった薬剤の投与が試験期間中も中断されておらず、高い報告バイアスの危険性が存在する。したがって、現時点ではベーチェット病による外陰部潰瘍に対するステロイド全身投与については結論が出ておらず、エビデンスレベルも D である。以上より委員会判断として、難治性のベーチェット病の外陰部潰瘍に対して治療の選択肢の一つとして提案する。

参考文献

1. Hatemi G, et al. EULAR recommendations for the management of Behçet disease. *Ann Rheum Dis*. 2008; 67: 1656-1662.
2. Alpsoy E. New Evidence-Based Treatment Approach in Behçet's Disease. *Patholog Res Int*. 2012; 38: 215-223.
3. Mat C, et al. A double-blind trial of depot corticosteroids in Behçet's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2006; 45: 348-352.

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

CQ9	ベーチェット病の外陰部潰瘍にコルヒチン内服は有効か？
推奨9	外陰部潰瘍に対してコルヒチン内服は有効であり、投与することを推奨する。
エビデンスレベル：1b 推奨の強さ：B 同意度：4.44	

解説

ベーチェット病の外陰部潰瘍に対するコルヒチン内服の効果については3編のランダム化直接比較試験が存在している。Aktulgaら¹⁾は、28例のベーチェット病患者において、6ヵ月間のコルヒチン(0.5 mg/日)投与群とプラセボ群の比較試験を行ったが、外陰部潰瘍に有効性は認められなかった。Yurdakulら²⁾は、84例(男性45例、女性39例)のベーチェット病患者において2年間のコルヒチン(1-2 mg/日)全身投与群とプラセボ群の比較試験を行い、女性で外陰部潰瘍の発生頻度(P=0.04)および、数(P=0.001)の有意な減少を認めた。Davatchiら³⁾は、169例の主要臓器病変を有さないベーチェット病患者をランダムに2群に分け、コルヒチン(1 mg/日)とプラセボによる4ヵ月毎のクロスオーバー比較試験を行い、コルヒチン投与期間ではプラセボ投与期間と比較して有意に外陰部潰瘍の改善を認めた。3編の報告で相反する結果が報告されているが、Aktulgaらの報告では、症例数が28例と少なく、患者背景が記載されていないことから、エビデンスが他の2編に劣ると考えられる。以上より、ベーチェット病の外陰部潰瘍に対してコルヒチンの投与を推奨する。

参考文献

1. Aktulga E, et al. A double blind study of colchicine in Behcet's disease. *Haematologica*. 1980; 65: 399-402.
2. Yurdakul S, et al. A Double-Blind Trial of Colchicine in Behçet's syndrome. *Arthritis Rheum*. 2001; 44: 2686-2692.
3. Davatchi F, et al. Colchicine versus placebo in Behçet's disease: randomized, double-blind, controlled crossover trial. *Mod Rheumatol*. 2009; 19: 542-549.

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

CQ10 TNF- α 阻害剤はベーチェット病の外陰部潰瘍に対して有効か？

推奨 10 標準治療に抵抗性の難治性外陰部潰瘍に対して慎重に考慮しつつ選択肢の一つとするとして考慮してもよい。

エビデンスレベル：5 推奨の強さ：C1 同意度：4.0

解説

抗 TNF- α 阻害薬の有用性に関しては、難治性の外陰部潰瘍に対して有効性を示した症例報告は多数存在している¹⁾⁻⁵⁾が、ランダム化比較試験は存在しておらず、エビデンスレベルは5である。標準的な治療に抵抗性の外陰部潰瘍に限り選択肢の一つとして考慮してもよいと考える。しかしながら、TNF- α 阻害薬は現時点では腸管、神経、および血管病変を有するベーチェット病に対してしか保険適応がないことから、その適応を慎重に考慮する必要がある。

参考文献

1. Chan WP, et al. Combination therapy with infliximab and methotrexate in recalcitrant mucocutaneous Behçet disease. *Cutis*. 2012; 89: 185-190.
2. Kasugai C, et al. Infliximab treatment of severe genital ulcers associated with Behçet disease. *J Am Acad Dermatol*. 2010; 62: 162-164.
3. Connolly M, et al. Infliximab treatment for severe orogenital ulceration in Behçet's disease. *Br J Dermatol*. 2005; 153: 1073-1075.
4. Gulli S, et al. Remission of Behçet's disease with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy: a case report. *BMC Musculoskelet Disord*. 2003; 4: 19.
5. Olivieri I, et al. Successful treatment of recalcitrant genital ulcers of Behçet's disease with adalimumab after failure of infliximab and etanercept. *Clin Exp Rheumatol*. 2009; 27: S112.

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

CQ11	結節性紅斑様皮疹にステロイド外用は有効か？
推奨 11	ベーチェット病の結節性紅斑様皮疹に対してステロイド外用を考慮してもよい。
エビデンスレベル：6 推奨の強さ：C1 同意度：4.56	

解説

結節性紅斑様皮疹に対するステロイド外用の効果を検証した試験は実施されていない。しかし、これまで結節性紅斑様皮疹にステロイド外用は用いられてきたし、ある程度効果があることは経験される。ベーチェット病の治療についての総説にも触れられている¹⁾。これらのことからベーチェット病の結節性紅斑様皮疹に対してステロイド外用薬を考慮してもよい。

参考文献

1. Alpsy E. New evidence-based treatment approach in Behçet's disease. Patholog Res Int. 2012; 2012: 871019.

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

CQ12	結節性紅斑様皮疹に非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）は有効か？
推奨 12	ベーチェット病の結節性紅斑様皮疹に対して非ステロイド性抗炎症薬を考慮してもよい。
エビデンスレベル：4 推奨の強さ：C1 同意度：4.44	

解説

ベーチェット病に対する oxaprozin 400 mg/day の内服が結節性紅斑様皮疹に効果があったという報告がある¹⁾。ベーチェット病の診断基準を満たす 30 例に indomethacin 100 mg/day を投与した試験で、内服開始時に存在していた結節性紅斑様皮疹 4 例中 2 例が complete response、1 例で incomplete response で、効果がみられたという報告がある²⁾。ただし、結節性紅斑様皮疹の既往がある 2 症例で indomethacin 内服中に結節性紅斑様皮疹が出現した。また、ベーチェット病の治療についての総説で軽症～中等症までの結節性紅斑様皮疹に NSAIDs が効果があるかもしれないと述べられている³⁾。このように、少数症例の報告やエキスパートオピニオンであり、エビデンスレベルとしては高くないが、副作用も比較的少ない薬剤であること、他に選択肢が少ないことを勘案し、ベーチェット病の結節性紅斑様皮疹に対して非ステロイド性抗炎症薬を考慮してもよい。

参考文献

1. Takeuchi A, et al. Efficacy of oxaprozin in the treatment of articular symptoms of Behçet's disease. Clin Rheumatol. 1984; 3: 397-399.
2. Simsek H, et al. Treatment of Behçet disease with indomethacin. Int J Dermatol. 1991; 30: 54-57.
3. Davatchi F, et al. How to deal with Behçet's disease in daily practice. Int J Rheum Dis. 2010; 13: 105-116.

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

CQ13	結節性紅斑様皮疹にミノサイクリンは有効か？
推奨 13	ベーチェット病の結節性紅斑様皮疹に対してミノサイクリンを考慮してもよい。
エビデンスレベル：4 推奨の強さ：C1 同意度：4.33	

解説

ベーチェット病の病態にある種の細菌に対する過敏反応が関与しているという考えがあるが、ミノサイクリンは抗菌作用に加え抗炎症作用を有しているので、細菌に対してだけでなくそれに対する過敏反応に対しても抑制的に作用することが期待される。ベーチェット病に対してミノサイクリン 100 mg/day を 3 ヶ月間投与した臨床研究では、結節性紅斑様皮疹が 80% 減少したと報告されている¹⁾。臨床試験は少ないが、本邦では抗炎症作用を期待して種々の炎症性皮膚疾患にミノサイクリンが使用され、一定の効果は経験されているため、ベーチェット病の結節性紅斑様皮疹に対してミノサイクリンを選択肢の 1 つとして考慮してもよい。

参考文献

1. Kaneko F, et al. Streptococcal infection in the pathogenesis of Behçet's disease and clinical effects of minocycline on the disease symptoms. *Yonsei Med J.* 1997; 38: 444-454.

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

CQ14	結節性紅斑様皮疹に diaminodiphenyl sulfone (DDS, Dapsone) は有効か？
推奨 14	ベーチェット病の結節性紅斑様皮疹に対して diaminodiphenyl sulfone を考慮してもよい。
エビデンスレベル：1b 推奨の強さ：C1 同意度：3.89	

解説

ベーチェット病の患者 20 人に DDS またはプラセボを投与した二重盲検プラセボ比較試験がある。DDS は 100mg/day で投与され、DDS 投与群では結節性紅斑様皮疹は投与前と比較して有意に減少したが、プラセボでは変化がなかった。臨床試験の数は少ないが、保険適応はないが、DDS は皮膚科領域で使用されることが多く、使用経験が豊富であることも考慮して、ベーチェット病の結節性紅斑様皮疹に対して DDS を選択肢の 1 つとして考慮してもよい。

参考文献

1. Sharquie KE, et al. Dapsone in Behçet's disease: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study. J Dermatol. 2002; 29: 267-279.

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

CQ15 結節性紅斑様皮疹にコルヒチンは有効か？

推奨 15 ベーチェット病の結節性紅斑様皮疹に対してコルヒチンを推奨する。

エビデンスレベル：1b 推奨の強さ：B 同意度：4.11

解説

眼や主要臓器病変がなく活動性の皮膚粘膜病変を有するベーチェット病患者の男性 60 人と女性 56 人でコルヒチン 1-2mg/day を 2 年間で内服し、プラセボ群と比較した double blind randomized trial で、コルヒチン内服群の女性でプラセボ群と比較して結節性紅斑様皮疹の出現頻度が有意に少なく ($p=0.004$)、結節性紅斑様皮疹の数もコルヒチン内服群の女性で有意に少なかった ($P=0.002$)。一方男性ではプラセボ群と差がなかった¹⁾。主要臓器病変のないベーチェット病患者 169 人を対象に、randomized, double-blind, controlled crossover trial が実施され、結節性紅斑様皮疹はコルヒチン群で治療前と比較して有意に減少し、総合病勢指標である IBDDAM も有意に減少した²⁾。一方、プラセボでは有意差がなかった。ただし、コルヒチン群とプラセボ群を比較すると、コルヒチン群で IBDDAM は有意に改善したが、結節性紅斑様皮疹単独の比較では有意差がつかなかった。ベーチェット病の患者にコルヒチンとプラセボを投与して両群 (コルヒチン群 17 人、プラセボ群 18 人) を比較した二重盲検ランダム化比較試験がある。コルヒチンは 1.5mg/day が投与された。各種症状が比較されているが、両群で改善度に有意な差があったのが、結節性紅斑様皮疹と関節痛であった³⁾。このように二重盲検ランダム化比較試験が行われている。Yurdakul らの報告では、女性でのみコルヒチン内服群がプラセボ群と比較して有意に結節性紅斑様皮疹の出現頻度や数が減少したが、男性では差がなかった。また Davatchi らの報告では、コルヒチン内服群で結節性紅斑様皮疹は治療前と比較して有意に改善したが、プラセボ群では有意な改善はなかった。しかし、コルヒチン群とプラセボ群の間に有意差がつかなかった。Aktulga らの報告では、結節性紅斑様皮疹はコルヒチン群でプラセボ群と比較して有意に改善していた。これらを総合すると、コルヒチンはベーチェット病の結節性紅斑様皮疹に対して一定の効果はあると考えられるが、治療対象によってその効果が異なる可能性がある。ベーチェット病に対する治療薬が少ないことも勘案して、ベーチェット病の結節性紅斑様皮疹に対してコルヒチンを勧める。

参考文献

1. Yurdakul S, et al. A double-blind trial of colchicine in Behçet's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2001; 44: 2686-2692.
2. Davatchi F, et al. Colchicine versus placebo in Behçet's disease: randomized, double-blind, controlled crossover trial. *Mod Rheumatol.* 2009; 19: 542-549.
3. Aktulga E, et al. A double blind study of colchicine in Behçet's disease. *Haematologica.* 1980; 65: 399-402.

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

CQ16	結節性紅斑様皮疹にステロイド全身投与は有効か？
推奨 16	ベーチェット病の結節性紅斑様皮疹に対してステロイド全身投与を推奨する。
エビデンスレベル：1b 推奨の強さ：B 同意度：4.56	

解説

外陰部潰瘍を有する活動性のベーチェット病患者に対する二重盲検ランダム化比較試験で、メチルプレドニゾロン 40 mg/day 筋肉内注射を 3 週間ごとに 27 週間継続した治療群(42 例)とプラセボ群 (44 例) を比較しており、治療群で結節性紅斑様皮疹の出現頻度が有意に少なかった ($P = 0.0046$)。サブグループ解析では、女性で有意差あった ($P = 0.0148$) が、男性では有意差がなかった ($P = 0.1$)。報告はごく少数であるが、プラセボ群と比較してステロイド投与群で結節性紅斑様皮疹の数が有意に少なかったという二重盲検ランダム化比較試験があり、経験的にも効果が高いことが明らかであり、結節性紅斑様皮疹にステロイドの全身投与を勧める。

参考文献

1. Mat C, et al. A double-blind trial of depot corticosteroids in Behçet's syndrome. *Rheumatology*. 2006; 45: 348-352.

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

CQ17	結節性紅斑様皮疹に TNF- α 阻害薬は有効か？
推奨 17	ベーチェット病の重症の結節性紅斑様皮疹に対して TNF- α 阻害薬を考慮してもよい。
エビデンスレベル：1b 推奨の強さ：C1 同意度：4.0	

解説

Eternercept とプラセボを比較した二重盲検比較試験では nodular lesion (erythema nodosum または superficial thrombophlebitis と定義されている) がプラセボと比較して有意に減少した¹⁾。また、インフリキシマブで結節性紅斑様皮疹が速やかに消退したという症例報告もある²⁾。これらのことより、TNF- α 阻害薬はベーチェット病の結節性紅斑様皮疹に効果が高いと考えられる。ただし、TNF- α 阻害薬は効果も高いが、感染症などの副作用やコストの面から、重症例や従来免疫抑制療法で難治な症例に限定して使用することが勧められている³⁾。よって、重症の結節性紅斑様皮疹に対しては TNF- α 阻害薬を考慮してもよい。

参考文献

1. Melikoglu M, et al. Short-term trial of etanercept in Behçet's disease: a double blind, placebo controlled study. *J Rheumatol*. 2005; 32: 98-105.
2. Estrach C, et al. Behçet's syndrome: response to infliximab after failure of etanercept. *Rheumatology (Oxford)*. 2002; 41: 1213-1214.
3. Sfikakis PP, et al. Anti-TNF therapy in the management of Behçet's disease-review and basis for recommendations. *Rheumatology (Oxford)*. 2007; 46: 736-741.

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

CQ18	毛包炎様皮疹（瘡瘡様皮疹）に対してステロイド外用は有効か？
推奨 18	ベーチェット病の毛包炎様皮疹（瘡瘡様皮疹）に対してステロイド外用薬を考慮してもよい。
エビデンスレベル：6 推奨の強さ：C1 同意度：4.11	

解説

ベーチェット病の毛嚢炎様皮疹に対してのステロイド外用薬の有効性に関するエビデンスはないが、臨床的に実際に使用されている。海外で毛嚢炎様皮疹の出現は針反応陽性例に多いとの報告があり¹⁾、外来刺激に対する過敏反応であると考えると毛包炎様皮疹にステロイド外用は有効であると思われる。以上より毛包炎様皮疹（瘡瘡様皮疹）に対してステロイド外用を考慮してもよい。

参考文献

1. Alpsoy E, et al. A randomized, controlled and blindes study of papulopustular lesion in Turkish Behcet's disease. Int J Dermatol. 1998; 839-843.

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

CQ19 毛包炎様皮疹（痤瘡様皮疹）に対して抗菌薬内服は有効か？

推奨 19 ベーチェット病の毛包炎様皮疹（痤瘡様皮疹）に対して抗菌薬内服を考慮してもよい。

エビデンスレベル：5 推奨の強さ：C1 同意度：4.0

解説

ベーチェット病の毛嚢炎様皮疹に対してランダム化比較試験での抗菌薬に関する有効性を調べたエビデンスはない。Azithromycin (1500 mg/週) を週3回、4週間、口腔潰瘍のあるベーチェット病の患者に内服した研究で、内服したすべての症例で毛包炎様皮疹が消退したことが報告されている¹⁾。以上から、抗菌薬内服を考慮してもよい。

参考文献

1. Mumcu G, et al. Effects of azithromycin on intracellular cytokine responses and mucocutaneous manifestations in Behcet's disease. *Int J Dermatol.* 2013; 52: 1561- 1566.

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

CQ20	毛包炎様皮疹（瘡瘡様皮疹）に対してコルヒチン内服は有効か？
推奨 20	ベーチェット病の毛包炎様皮疹（瘡瘡様皮疹）に対してコルヒチン内服を勧める。
エビデンスレベル：2 推奨の強さ：B 同意度：4.56	

解説

ベーチェット病の毛嚢炎様皮疹に対してランダム化比較試験でのコルヒチン内服に関する有効性を調べた検討として、169名の患者にコルヒチン内服した群で、4ヶ月後の評価で毛包炎様皮疹が有意に減少した¹⁾。以上から、コルヒチン内服を勧める。

参考文献

1. Davatchi F, et al. Colchicine versus placebo in Behcet's disease: randomized, double-blossover trial. *Modern Rheumatology*. 2009; 19: 542-549.

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

CQ21	ベーチェット病の皮下の血栓性静脈炎で、皮膚生検は必要か？
推奨 21	ベーチェット病の皮下の血栓性静脈炎の診断において、皮膚生検を検査の1つとして推奨する。
エビデンスレベル：5 推奨の強さ：1B 同意度：4.11	

解説

皮下の血栓性静脈炎の診断における検査として、皮膚生検による組織所見は重要な位置を占めるので、推奨度 B とした。鑑別として皮膚動脈炎（かつての皮膚型結節性多発動脈炎）などの血管炎があげられる¹⁾。通常の皮膚生検病理標本で鑑別が困難な場合でも、皮膚病理標本の深切り（deep cut）で 50 枚目、100 枚目、150 枚目、ときには 200 枚目を切り出し、検討する姿勢が肝要である²⁾。

参考文献

1. Kawakami T, et al. Antiphosphatidylserine-prothrombin complex antibodies in 3 patients with Behçet disease involving superficial vein thrombophlebitis. Arch Dermatol. 2009; 145: 171-175. (エビデンスレベル 5)
2. Kawakami T, et al. Significance of two skin biopsy performances with consecutive deeper sections in the differential diagnosis between cutaneous polyarteritis nodosa and livedo vasculopathy. Acta Derm Venereol. 2014; 94: 84-85.(エビデンスレベル 4)

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

CQ22	ステロイドや免疫抑制薬の全身投与はベーチェット病の皮下の血栓性静脈炎に有用か？
推奨 22	ベーチェット病の皮下の血栓性静脈炎の治療に、ステロイドやシクロスポリン等の免疫抑制薬の全身投与を選択肢の1つとして考慮してもよい。
エビデンスレベル：4 推奨の強さ：C1 同意度：4.33	

解説

皮下の血栓性静脈炎の治療におけるステロイドと免疫抑制薬の全身投与に関しては、それぞれ症例集積研究 3 編¹⁾⁻³⁾と症例報告 1 編⁴⁾があり、ともにエビデンスレベル 4 である。皮下の血栓性静脈炎の治療には、抗炎症作用の強い薬としてステロイドが第一選択として挙げられ、即効性をもち有効である。特に、発赤、腫脹などの皮膚症状、血清 CRP 高値や赤沈亢進といった炎症反応の上昇を伴う症例には有効である。ステロイドの治療で効果不十分な例では、免疫抑制薬の併用が行われる。また、ステロイドは血栓形成を起こしやすい傾向があるので、シクロスポリン、アザチオプリン、シクロホスファミド等の免疫抑制薬を投与する。免疫抑制薬では、シクロスポリンの 5 mg/kg/日全身投与群とプレドニンとアザチオプリン併用群の効果に有意な差がない¹⁾、シクロスポリン低用量 2-3 mg/kg/日で有効³⁾⁴⁾との臨床結果がでている。数ある免疫抑制薬のうちどの薬剤がより効果的であるのか、またその投与方法をどうするのか、ステロイドの投与方法も含めて、今後さらなる検討が必要といえる。

参考文献

1. Assaad-Khalil SH. Low-dose cyclosporin in Behçet's disease: follow-up controlled study with emphasis on extraocular manifestations and neuro-Behçet's disease. In: O'Duffy JD, Kokmen E, eds. Behçet's Disease: Basic and Clinical Aspects (Marcel Dekker). 1991; 603-612.
2. Cantini F, et al. Treatment of thrombophlebitis of Behçet's disease with low dose cyclosporin A. Clin Exp Rheumatol. 1999; 17: 391-392.
3. Wu X, et al. Behçet's disease complicated with thrombosis: a report of 93 Chinese cases. Medicine (Baltimore). 2014; 93: e263.
4. Vikas A, et al. Behçet's disease with relapsing cutaneous polyarteritis-nodosa-like lesions, responsive to oral cyclosporine therapy. Dermatol Online J. 2003; 9: 9.

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

CQ23 ワルファリンはベーチェット病の皮下の血栓性静脈炎に有用か？

推奨 23 ベーチェット病の皮下の血栓性静脈炎の治療に、ワルファリンは有効性が期待できるため、ステロイドや免疫抑制薬の併用薬の一つとして考慮してもよい。

エビデンスレベル：5 推奨の強さ：C1 同意度：4.33

解説

皮下の血栓性静脈炎とワルファリンの直接的な有用性を示した報告はない。ベーチェット病の血栓形成に関して、ワルファリンをステロイドや免疫抑制薬と併用することは、日常診療で施行される¹⁾。ベーチェット病の皮下の血栓性静脈炎の病因に関して、抗リン脂質抗体が関与する報告がある²⁾。ワルファリンはステロイドや免疫抑制薬の併用薬の一つとして、有効性が期待できるため、適応を慎重に考慮しつつ選択肢の一つとすることを提案する。

参考文献

1. Dogan SM, et al. Right ventricular thrombus with Behçet's syndrome: successful treatment with warfarin and immunosuppressive agents. *Tex Heart Inst J.* 2007; 34: 360-362. (エビデンスレベル4)
2. Kawakami T, et al. Antiphosphatidylserine-prothrombin complex antibodies in 3 patients with Behçet disease involving superficial vein thrombophlebitis. *Arch Dermatol.* 2009; 145: 171-175. (エビデンスレベル4)
3. 福本智恵、他: 下肢の血栓性静脈炎に対しワルファリンカルシウムが奏効したベーチェット病の1例. *皮膚臨床* 1998;40:2075-2078.

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

(2) 眼病変 CQ

(a) ステロイド局所治療

CQ1 ステロイド点眼薬はどのように使うか？	
推奨	前眼部炎症を早期に消退させたい場合や炎症が高度の時に使用することを推奨する。
エビデンスレベル 6 推奨の強さ B 同意度：〇〇	

解説

ベーチェット病によるぶどう膜炎は基本的に自然緩寛するので、前眼部炎症が 1+程度であればステロイド点眼薬なし（瞳孔管理のみ）で経過観察しても良い。しかし、前眼部炎症を早期に消退させたい場合や炎症が強い場合にはステロイド点眼薬を使用する。眼内移行性のよいベタメタゾンかデキサメタゾンを用いるのが一般的である。点眼回数は 1 日 3 回から 8 回程度まで、炎症の程度に合わせて調整する。炎症が軽減とともに点眼回数も減量する。この間、瞳孔管理には十分留意する。

また、点眼継続により次の炎症発作を抑制できることは期待しづらいので、長期に点眼を使用することは避け、消炎後は速やかに点眼を中止することが望ましい。長期の点眼により眼圧上昇や白内障進行のリスクが高まる。

参考文献

なし

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

CQ2	ステロイド薬の結膜下注射はどのようなときに行うか？
推奨	前房蓄膿が生じるような強い前眼部炎症には、点眼治療に加えて副腎皮質ステロイド薬であるデキサメタゾンもしくはベタメタゾンの結膜下注射を考慮する。
	エビデンスレベル 6 推奨の強さ 同意度：〇〇

解説

ベーチェット病のぶどう膜炎に対するデキサメタゾンやベタメタゾンの結膜下注射の効果を示した文献はない。期待する効果は、特に急性期前眼部炎症を早期に鎮静化させるために行うことが多い¹⁾。デキサメタゾンは水溶性のため吸収が早く、眼圧上昇などの副作用が出現した場合も比較的早期に改善すると考えられる。

虹彩後癒着がある場合は癒着解除効果も期待してトロピカミド点眼液の混注も考慮するが、血管に入ると血圧上昇をきたす可能性があるので注意を要する。

前眼部炎症が強いときに施行するため、施行時に結膜下出血や疼痛を訴えることがある。十分に点眼麻酔薬を用いるとともに、場合によっては注射液中に局所麻酔薬を混入、注射後に冷罨法を施す。

参考文献

1. 第6章 ベーチェット病眼病変の治療. ベーチェット病眼病変診療ガイドライン作成委員会. Behcet 病 (ベーチェット病) 眼病変診療ガイドライン. 日眼会誌 116.421-426. 2008.

CQ3 ステロイド薬の後部テノン嚢下注射はどのようなときに行うか？

推奨 後眼部急性期炎症の鎮静化、黄斑浮腫や硝子体混濁の軽減を目的として行う。その際、眼圧上昇、白内障の進行、テノン嚢下組織の感染、結膜下出血などの副作用を考慮する。

エビデンスレベル 3 推奨の強さ： 同意度：○○

解説

ベーチェット病に限定せず、ぶどう膜炎一般に対するトリアムシノロン後部テノン嚢下注射（STTA）の効果について報告がある^{1,2}。硝子体炎に対する効果が一番優れており（約90%）次いで黄斑浮腫がほぼ同程度の効果（約80%）である。また網膜血管炎に対する効果も前2者に比較すると低い（約30%）有効性が示されている。ベーチェット病によるぶどう膜炎でも、（1）急性期炎症を鎮静化させる、（2）急性期および慢性期の黄斑浮腫を軽減する、（3）硝子体混濁を軽減する、ことが期待される。

しかしながら、STTAによって新たな発作抑制効果は期待できない。黄斑浮腫に対する効果も、抗VEGF抗体薬や硝子体投与に比較すると少し弱いと報告されている²。ベーチェット病によるぶどう膜炎に対するSTTAは、視機能に強い影響を与える後眼部発作時に早期の消炎目的で使用することができると考えられる。効果が不十分な場合は2回ないし3回反復投与する。

副作用としては、眼圧上昇（約30%）・白内障進行（約30%）・テノン嚢下組織の感染・結膜下出血などがある。上方から施行した場合、眼瞼下垂を生じることがあるとされる¹。

一方、デキサメタゾンおよびベタメタゾンの効果を示した文献はない。期待する効果はトリアムシノロンと同様であるが、水溶性のため即効性が期待される。視機能に強い影響を与える後眼部発作直後の眼発作出現当日や翌日などに消炎目的で使用する³。トリアムシノロンより吸収も早いため、眼圧上昇が出現した場合でも比較的早期に改善すると考えられる。デキサメタゾンは1回に6.6mg/1mlを注射する。

施行後に圧迫感や鈍痛を訴えることがある。点眼麻酔薬を用いるとともに、場合によっては注射液中に局所麻酔薬を混入、注射後冷罨法を施す。

参考文献

1. Okada AA, et al.: Trans-Tenon's retrobulbar triamcinolone infusion for the treatment of uveitis. Br J Ophthalmol. 87:968-71.2003
2. Bae JH, et al.: Efficacy and safety of intravitreal bevacizumab compared with intravitreal and posterior sub-tenon triamcinolone acetonide for treatment of uveitic cystoid macular edema. Retina. 31:111-8. 2011
3. 第6章 ベーチェット病眼病変の治療. ベーチェット病眼病変診療ガイドライン作成委員会. Behcet 病(ベーチェット病)眼病変診療ガイドライン. 日眼会誌 116.421-426. 2008.

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

(b) 眼発作時治療

CQ1	自覚症状はないが、軽度前眼部炎症がみられるときはどうするか？
推奨 1	自覚症状がない場合でも副腎皮質ステロイドによる局所治療の開始を推奨する。
エビデンスレベル：〇〇 推奨の強さ：2A 同意度：〇〇	

解説

前眼部の軽度の炎症の場合は、無治療で軽快することもある。一方、強い炎症発作の発端の兆候であることも考えられるため、局所治療として、0.1%ベタメタゾンあるいは0.1%デキサメタゾンの点眼を4~6回/日と、トロピカミド・フェニレフリン塩酸塩点眼(ミドリンP®)を1~4回/日を開始する。炎症増悪傾向の場合にはデキサメタゾン2 mg/0.5 ml の結膜下注射の併用し、治療の効果を注意深く観察する必要がある¹⁾²⁾。

参考文献

1. Tempest-Roe S, et al. Local therapies for inflammatory eye disease in translation: past, present and future. BMC Ophthalmol. 2013; 13: 39.
2. Zierhut M, et al. Intraocular Inflammation. Berlin: Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2016.

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

CQ2	視力低下はないが、びまん性硝子体混濁がみられるときはどうするか？
推奨2	副腎皮質ステロイドによる局所治療を行うとともに全身治療の検討を推奨する。
エビデンスレベル：〇〇 推奨の強さ：1A 同意度：〇〇	

解説

無治療では炎症の拡大が考えられる状況であるため、視力の低下がみられなくても、局所治療として0.1%ベタメタゾンあるいは0.1%デキサメタゾンの点眼を6回/日～1時間毎の処方を行う。硝子体混濁が増悪傾向の場合には、局所的なステロイド治療（後部テノン嚢下投与：デキサメタゾン 6.6 mg/1.0 ml、トリアムシノロンアセトニド 20 mg/0.5 ml）を併用する¹⁾。局所治療への反応が不良であり、硝子体混濁の改善傾向がない場合には、全身治療を検討し、炎症による不可逆的な視力低下を防ぐ²⁾。

参考文献

1. Okada AA, et al. Trans-Tenon's retrobulbar triamcinolone infusion for the treatment of uveitis. Br J Ophthalmol. 2003; 87: 968-971.
2. Zierhut M, et al. Intraocular Inflammation. Berlin: Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2016.

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

CQ3	自覚症状はないが、網膜周辺部に数個の白色斑がみられるときはどうするか？
推奨3	自覚症状がなく、さらに視力低下や他の炎症性所見もない網膜周辺部に病変を呈する眼底型発作の場合、その発作に対する特別な治療せず経過観察を推奨する。
エビデンスレベル：○○ 推奨の強さ：○○ 同意度：○○	

解説

網膜周辺部の白色斑は治療せずに軽快することが多い。しかし、全体的な活動性を示す兆候であると考え、フルオレセイン蛍光眼底造影検査などの精査を勧める。全身症状や検査の結果を踏まえて、免疫抑制剤あるいは抗 TNF α 製剤による全身治療の強化を検討する。また、周辺網膜の白色斑が数日後に重大な眼底発作に変る可能性があり、患者へ十分な説明が重要ですし、近日中の再診が望ましい。

参考文献

1. Ohno S, et al. Behcet's disease. In: M Zierhut et al. (eds.) Intraocular Inflammation. Berlin: Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2016; 785-795.
2. Okada AA. Behcet's disease. In: M Yanoff & JS Duker (eds.) Ophthalmology, 4th edition. Elsevier Saunders, Philadelphia. 2014: 758-760.

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

CQ4	視力低下を伴うびまん性硝子体混濁や網膜白色斑がみられるときはどうするか？
推奨 4	眼底および硝子体に高度な炎症が生じている発作であるため、その発作に対する局所治療を推奨する。また、同程度の発作が繰り返す場合は、全身治療の強化を検討する。
エビデンスレベル：○○ 推奨の強さ：○○ 同意度：○○	

解説

視力低下を伴う発作の場合は、眼底の後極部あるいは中間透光体に強い炎症が生じていることにより、不可逆的な視力低下を来す可能性が高い。そのため、発作時の炎症を素早く減少させるため、まずは局所的なステロイド治療（後部テノン嚢下投与、デキサメタゾン 6.6 mg/1.0 ml、トリアムシノロンアセトニド 20 mg/0.5 ml）を検討する¹⁾²⁾。さらに、発作の再発を抑制するため、免疫抑制剤あるいは抗 TNF α 製剤による全身治療の強化を検討する³⁾⁴⁾。

参考文献

1. Okada AA, et al. Trans-Tenon's retrobulbar triamcinolone infusion for the treatment of uveitis. *Br J Ophthalmol.* 2003; 87: 968-971.
2. Sen HN, et al. Periocular corticosteroid injections in uveitis: effects and complications. *Ophthalmology.* 2014; 121: 2275-2286.
3. Ohno S, et al. Behcet's disease. In: M Zierhut et al. (eds.) *Intraocular Inflammation.* Berlin: Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2016; 785-795.
4. Okada AA. Behcet's disease. In: M Yanoff & JS Duker (eds.) *Ophthalmology*, 4th edition. Elsevier Saunders, Philadelphia. 2014: 758-760.

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

CQ5	前房蓄膿を伴う虹彩毛様体炎を生じたときはどうするか？
推奨 5	前眼部炎症発作に対する副腎皮質ステロイドの局所加療を強化する。後眼部炎症発作を合併している場合は、副腎皮質ステロイドによる局所治療を併用する。
エビデンスレベル：〇〇 推奨の強さ：〇〇 同意度：〇〇	

解説

急激な視力低下を伴う前房蓄膿性虹彩毛様体炎に対しては、局所治療の強化、すなわち0.1%ベタメタゾンあるいは0.1%デキサメタゾンの6回/日～1時間毎、トロピカミド・フェニレフリン塩酸塩点眼（ミドリン P®）を3～5回/日、デキサメタゾン 2 mg/0.5 ml の結膜下注射（連日可）を行う¹⁾²⁾。虹彩後癒着を伴っていればトロピカミド・フェニレフリン塩酸塩点眼（ミドリン P®）0.3 ml の結膜下注射の併用が有効である。眼底透見が困難な場合、後眼部炎症を伴っている可能性があるため、局所的なステロイド治療（後部テノン嚢下投与、デキサメタゾン 6.6 mg/1.0 ml、トリアムシノロンアセトニド 20 mg/0.5 ml）を併用する³⁾。

参考文献

1. Evereklioglu C. Current concepts in the etiology and treatment of Behcet disease. *Surv Ophthalmol.* 2005; 50: 297-350.
2. Evereklioglu C. Ocular Behcet disease: current therapeutic approaches. *Current opinion in ophthalmology.* 2011; 22: 508-516.
3. Sen HN, et al. Periocular corticosteroid injections in uveitis: effects and complications. *Ophthalmology.* 2014; 121: 2275-2286.

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

CQ6	黄斑部に滲出斑を生じたときはどうするか？
推奨 6	黄斑部に眼炎症発作を生じれば、不可逆性の視力障害を呈する可能性があるため、局所治療と同時に全身治療の強化を推奨する。
エビデンスレベル：○○ 推奨の強さ：○○ 同意度：○○	

解説

眼炎症発作による網膜病変が黄斑部にみられる場合、早急に消失させなければ不可逆性の視力障害を呈するため局所治療と同時に全身治療の強化が必要である。局所治療として0.1%ベタメタゾンあるいは0.1%デキサメタゾンの点眼を6回/日～1時間毎の処方、後部テノン嚢下投与としてデキサメタゾン6.6 mg/1.0 ml、トリアムシノロンアセトニド20 mg/0.5 ml、全身治療は現行の全身投薬があれば、副腎皮質ステロイド以外は継続し、副腎皮質ステロイドを1～1.5 mg/kg/日（プレドニゾン換算）に増量し、症状経過をみて漸減する¹⁾。しかし、早急な中止、漸減はその後の眼炎症発作を悪化させることがあるため、注意を要する。抗TNF α 製剤投薬中であれば、眼発作に対する抗TNF α 製剤の投薬が副腎皮質ステロイドの局所、全身投与よりも有効であることが報告されている²⁾。

参考文献

1. Evereklioglu C. Ocular Behcet disease: current therapeutic approaches. Current opinion in ophthalmology. 2011; 22: 508-516.
2. Markomichelakis N, et al. A single infliximab infusion vs corticosteroids for acute panuveitis attacks in Behcet's disease: a comparative 4-week study. Rheumatology. 2011; 50: 593-597.

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

(c) コルヒチン

CQ1	コルヒチンはベーチェット病眼炎症発作抑制に対して有効か？
CQ2	コルヒチンはいつ導入すべきか？
CQ3	コルヒチンの効果判定時期および効果判定基準は？
推奨 1	眼炎症発作を繰り返すベーチェット病の症例に対してコルヒチンは有効であり、まず最初（first line）に投与することを推奨する。ただし、ときに効果が不十分であるので、投与後 1 - 3 か月の期間で眼発作回数、視力などを参考に効果を判定する。
エビデンスレベル：4 推奨の強さ：C1 同意度：○○	

解説

厚生省ベーチェット病調査研究班の報告ではベーチェット病網膜ぶどう膜炎患者においてコルヒチン投与（0.5-1.5 mg/日）開始後、眼発作回数が減少することが示されているが、その有効性は部分的な所見の改善が 60%の症例にみられる程度である。

2012 年に発表されたベーチェット病眼病変診療ガイドラインでは、眼炎症発作を繰り返す症例に対して最初にコルヒチンを導入することが推奨されている。

コルヒチンの効果判定時期および効果判定基準について評価した報告は少ない。厚生省ベーチェット病調査研究班の報告ではコルヒチン投与前後の 1 年間で眼発作回数を比較しコルヒチン開始後、眼発作回数が減少することが示されている。

コルヒチン投与開始後 1-3 ヶ月の期間でも眼発作を繰り返す症例、視力低下の進行する症例ではシクロスポリンやインフリキシマブなどの導入を検討する。さらに不可逆的な視機能障害を生じうる重篤な網膜ぶどう膜炎を有する症例に対してはインフリキシマブの早期導入を検討する。

参考文献

1. Matsumura N, et al. Leucocyte movement and colchicine treatment in Behcet's disease. Lancet . 1975; 2: 813.
2. 三村康男. ベーチェット病の眼病変に対するコルヒチンの使用経験. 眼紀. 1975; 26: 902-908.
3. 松尾信彦, 他. ベーチェット病のコルヒチン療法 厚生省特定疾患ベーチェット病調査研究班 昭和 51 年度研究業績集. 1977: 147-151.
4. 水島裕, 他. ベーチェット病のコルヒチン療法. リウマチ. 1978; 18: 112-115.
5. Kötter I, et al. Therapy of Behcet's disease. Ger J Ophthalmol. 1996; 5: 92-97.
6. 大野重昭, 他. ベーチェット病眼病変診療ガイドライン. 日眼会誌. 2012; 116: 394-426.

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

CQ4	コルヒチンの開始投与量は？
推奨2	1日量 1.0 mg から経口投与を開始することを推奨する。
エビデンスレベル：4 推奨の強さ：C1 同意度：〇〇	

解説

通常1日量 1.0 mg (1錠 0.5 mg) を朝夕食後の分2で経口投与を開始する。1日あたり4錠以上の服用は下痢などの副作用をきたし、服用中止後に強い炎症発作をきたす恐れがあり好ましくないとされている。

参考文献

1. Matsumura N, et al. Leucocyte movement and colchicine treatment in Behcet's disease. Lancet. 1975; 2: 813.
2. 三村康男. ベーチェット病の眼病変に対するコルヒチンの使用経験. 眼紀. 1975; 26: 902-908.
3. 松尾信彦, 他. ベーチェット病のコルヒチン療法 厚生省特定疾患ベーチェット病調査研究班 昭和51年度研究業績集. 1977: 147-151.
4. 水島裕, 他. ベーチェット病のコルヒチン療法. リウマチ. 1978; 18: 112-115.
5. 熊代修. 眼疾患に対するコルヒチン療法の研究. 眼紀. 1984; 35: 636-643.
6. 松村則幸, 他. Behcet's 病の内科的治療、特にコルヒチンの効果について 厚生省特定疾患ベーチェット病調査研究班 昭和48年度研究業績集. 1974: 183-189.

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

CQ5	拳児希望（男性、女性）患者にコルヒチン投与は適当か？
CQ6	妊婦、授乳中のコルヒチン投与は適当か？
推奨3	拳児希望の患者および妊婦、授乳中の患者に対するコルヒチンの投与はリスクとベネフィットを考慮し慎重に検討することを推奨する。
エビデンスレベル：6 推奨の強さ：C1 同意度：〇〇	

解説

動物実験においてコルヒチンが催奇形性を有すること、また男性のベーチェット病患者においてコルヒチン内服により精子数の低下、運動能の減少がみられたとの報告がある。ただし 2016 年に発表された European League Against Rheumatism (EULAR) からの recommendation によればコルヒチン投与により催奇形性のリスクの上昇はみられないこと、またコルヒチンの投与量が 1 mg/日以下であれば妊娠中の継続投与も可能と示されている。拳児希望の患者および妊婦、授乳中の患者に対するコルヒチンの投与はリスクとベネフィットを考慮し慎重に検討することを推奨する。

参考文献

1. Ingalls TH, et al. Colchicine-induced craniofacial defects in the mouse embryo. Arch Environ Health. 1968; 16: 326-332.
2. Mizushima Y, et al. Colchicine in Behçet's disease. Lancet. 1977; 2: 1037.
3. 吉田篤他. ベーチェット病患者のコルヒチン治療と出産. 眼科. 1985; 27: 1359-1361.
4. 佐藤孝道, 他. コルヒチン ; 妊婦のための薬剤ハンドブック (薬業時報社). 1992: 54-55.
5. Sarica K, et al. Urological evaluation of Behçet patients and the effect of colchicine on fertility. Eur Urol. 1995; 27: 39-42.
6. Haimov-Kochman R, et al. The effect of colchicine treatment on sperm production and function: a review. Hum Reprod. 1998; 13: 360-362.
7. Skorpen CG, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. Ann Rheum Dis. 2016; 75: 795-810.

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

CQ7	コルヒチンの副作用にはどのようなものがあるか？
CQ8	投与中の全身モニタリングはどのように行うか？
推奨 4	コルヒチンの主な副作用として下痢、白血球減少、血小板減少、末梢神経障害、横紋筋融解症、ミオパチーなどがあり、コルヒチン投与中の定期的な問診、血液検査を推奨する。
エビデンスレベル：4 推奨の強さ：C1 同意度：〇〇	

解説

コルヒチン投与開始後、下痢、白血球減少、血小板減少などの副作用がみられた場合はコルヒチンを速やかに減量する。特にコルヒチンとシクロスポリンの併用例ではコルヒチンの血中濃度が上昇しミオパチーが発症しやすいことが報告されている。ミオパチー発症症例では血清中クレアチンホスホキナーゼ（血清CK）の上昇がみられることから、血清CK値の測定を含めた3～6か月毎に血液検査を行うことを推奨する。ミオパチーを生じた場合、コルヒチンの中止、または減量を検討する。

参考文献

1. 三村康男. ベーチェット病の眼病変に対するコルヒチンの使用経験. 眼紀. 1975; 26: 902-908.
2. 斎藤一宇, 他. Behcet 病のコルヒチン療法の検討. 眼科. 1977; 19: 115-120.
3. 松尾信彦, 他. ベーチェット病のコルヒチン療法 厚生省特定疾患ベーチェット病調査研究班 昭和 51 年度研究業績集. 1977; 147-151.
4. Mizushima Y, et al. Colchicine in Behçet's disease. Lancet. 1977; 2: 1037.
5. 柴田興一, 他. サイクロスポリン使用中にミオパチーを呈した Behcet 病の一症例. 臨床神経学. 1991; 31: 847-852.
6. 高本光子, 他. コルヒチンにより血清中CK上昇を認めたベーチェット病の6例. 臨眼. 2005; 59: 1691-1694.
7. コルヒチン添付文書. 日本標準商品分類番号 873941. 2016年9月改訂（第12版）
8. ネオーラル添付文書. 日本標準商品分類番号 873999. 2015年3月改訂（第20版）

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

CQ9	減量・中止はどのようにするか？
推奨5	眼症状、全身症状が安定しており、治療目標が達成されている症例ではコルヒチンの投与量を緩徐に減量することを推奨する。
エビデンスレベル：6 推奨の強さ：C1 同意度：〇〇	

解説

ベーチェット病網膜ぶどう膜炎におけるコルヒチン投与の減量・中止基準についてのエビデンスは十分とはいえない。コルヒチンの投与により治療目標が達成され安定している症例において、コルヒチンの減量または中止を検討する際には、少なくとも投与後1年以上経過をみてから行う。

参考文献：なし

(d) シクロスポリン

シクロスポリン	
Q1	シクロスポリンはベーチェット病の網膜ぶどう膜炎発作の抑制に有効か？
推奨 1	コルヒチンが無効なベーチェット病の網膜ぶどう膜炎発作の症例に対し、シクロスポリンは発作の抑制効果が期待できるので、投与を推奨する。ただし重症例については生物学的製剤の投与を検討することを推奨する。
エビデンスレベル：1b 推奨の強さ：A 同意度：○○	

解説：

ベーチェット病ぶどう膜炎に対するシクロスポリン内服の治験は高用量(10mg/kg/日)で行われ、コルヒチン内服(1mg/日)よりも有意にぶどう膜炎の再燃を抑制した¹⁾。しかし、高用量のシクロスポリン内服は副作用として腎障害の発症リスクが高いため、現在では比較的 low 容量(3~5mg/kg/日)での投与が推奨されている。比較的 low 容量(3~5mg/kg/日)でも眼発作頻度の抑制効果が期待できるが、無効例もある。また、シクロスポリンよりも生物学的製剤の方がより有効であることが期待できる²⁾ため、特に不可逆的な視力障害を引き起こしうる重篤な網膜ぶどう膜炎を有する症例では、シクロスポリンよりも生物学的製剤の投与を検討することが推奨されている³⁾。

References.

1. Masuda K, Nakajima A, Urayama A, Nakae K, Kogure M, Inaba G. Double-masked trial of cyclosporin versus colchicine and long-term open study of cyclosporin in Behçet's disease. *Lancet*. 1989;1(8647):1093-6.
2. Yamada Y, Sugita S, Tanaka H, Kamoi K, Kawaguchi T, Mochizuki M. Comparison of infliximab versus cyclosporin during the initial 6-month treatment period in Behçet disease. *Br J Ophthalmol*. 2010;94(3):284-8.
3. ベーチェット病眼病変診療ガイドライン作成委員会：Behçet 病（ベーチェット病）眼病変診療ガイドライン. 116:394-426. 2012.

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

CQ2	シクロスポリンの使用の際にはどのような点に注意が必要か？
推奨 2	腎障害、肝障害、急性型神経ベーチェット病、感染症、ミオパチーなどの副作用に注意して2～3ヶ月ごとに一般血液検査と血液中シクロスポリン濃度測定を行うことを推奨する。
エビデンスレベル：6 推奨の強さ：B 同意度：○○	

解説：

シクロスポリンの主な副作用は、腎障害、肝障害、胃腸障害、高血圧、多毛、歯肉腫脹、急性型神経ベーチェット病、感染症、などがある。また稀ではあるが、急性膵炎、溶血性貧血、ミオパチーなども起こしうる。腎障害の発現は特に頻度が高く、シクロスポリンの血液中濃度が高いとリスクが高まる。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、定期的に血液中シクロスポリン濃度（トラフ値）の測定を行いながら臨床的有効性や副作用に注意して投与量を調節する。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で、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る。また、シクロスポリン内服後2時間値（ピーク値）は、シクロスポリンの薬効を反映すると考えられており、適宜ピーク値の測定も行う。目標とするピーク値は500-800 ng/mlとされている。

References.

1. ネオーラル添付文書. 日本標準商品分類番号 873999. 2013年3月改訂（第19版）
2. ベーチェット病眼病変診療ガイドライン作成委員会：Behçet病（ベーチェット病）眼病変診療ガイドライン. 116:394-426. 2012.
3. Nussenblatt RB, Palestine AG. Cyclosporine: immunology, pharmacology and therapeutic uses. *Surv Ophthalmol* 31: 159-169, 1986.
4. Fujino Y, Joko S, Masuda K, Yagi I, Kogure M, Sakai J, Usui M, Kotake S, Matsuda H, Ikeda E, Mochizuki M, Nakamura S, Ohno S. Cyclosporin microemulsion preconcentrate treatment of patients with Behçet's disease. *Jpn J Ophthalmol*. 1999. 43:318-26.
5. 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.

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

CQ3	シクロスポリンは神経ベーチェット病を誘発するか？
CQ4	神経ベーチェット病の既往のある患者にシクロスポリン投与は安全か？
推奨3	シクロスポリンは急性型神経ベーチェット病症状を誘発する可能性があり、神経ベーチェット病の既往のある患者にはシクロスポリンの投与をしないことを推奨する。
エビデンスレベル：3 推奨の強さ：D 同意度：〇〇	

解説：

シクロスポリンはベーチェット病患者において急性型神経ベーチェット病症状を誘発するリスクがあり、頭痛、発熱、感覚麻痺、運動失調、めまい、意識混濁、構音障害、痙攣、感情失禁などの神経症状に注意する。高血圧症状（頭痛、めまいなど）、感染症状（発熱、咳、咽頭痛など）などにも注意が必要である。シクロスポリンによる神経症状の誘発はベーチェット病に特徴的な副作用であり、他疾患（腎移植など）で神経症状が誘発される症例は極めて稀（1%未満）である。後ろ向き研究においてベーチェット病のシクロスポリン投与例では急性型神経ベーチェット病が25%程度にみられ、未使用例よりも有意に発症率が高かった³⁻⁵）。急性型神経ベーチェット病はシクロスポリンの重篤で比較的頻度の高い副作用として注意する必要がある。ただしシクロスポリン誘発の急性型神経ベーチェット病はシクロスポリンを中止すれば再発しない。また、コルヒチンが急性型神経ベーチェット病の再発を有意に抑制することが報告されている⁵）。

References.

1. ネオール添付文書. 日本標準商品分類番号 873999. 2013年3月改訂（第19版）
2. ベーチェット病眼病変診療ガイドライン作成委員会：Behçet病（ベーチェット病）眼病変診療ガイドライン. 116:394-426. 2012.
3. 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*. 1999;106(3):586-9.
4. Kötter I, Günaydin I, Batra M, Vonthein R, Stübiger N, Fierlbeck G, Melms A. CNS involvement occurs more frequently in patients with Behçet's disease under cyclosporin A (CSA) than under other medications--results of a retrospective analysis of 117 cases. *Clin Rheumatol*. 2006;25(4):482-6.
5. Hirohata S, Kikuchi H, Sawada T, Nagafuchi H, Kuwana M, Takeno M, Ishigatsubo Y. Analysis of various factors on the relapse of acute neurological attacks in Behçet's disease. *Mod Rheumatol*. 2014;24(6):961-5.

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

CQ5	シクロスポリンの投与法はどうか？
CQ6	シクロスポリン導入後には併用薬はどうか？
推奨 4	導入時には5mg/kg/日の導入量を、朝夕食後の分2にて投与することを推奨する。 併用禁忌薬、併用注意薬が多いので十分注意することを推奨する。
エビデンスレベル：4 推奨の強さ：B 同意度：○○	

解説：

通常、導入時にはシクロスポリンとして1日量 5 mg/kgを朝夕食後の分2で経口投与を開始する。他剤の併用投与がある場合でも、原則5mg/kg/日からの導入で良い。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。剤型は、microemulsion preconcentrate タイプのネオーラル[®]が、腸管からの吸収がより安定しているとされる。

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（リパロ[®]）、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。その他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。

コルヒチンとシクロスポリンの併用は、シクロスポリンによる腎血流低下によりコルヒチンの血液中濃度が上昇し、ミオパチーを起こしやすくなる。コルヒチンは中止するか、1日量 0.5mg 以下に減量することが望ましい。ステロイド内服その他の併用薬については、症状をみながら可能であれば減量する。急激なステロイド内服の減量はぶどう膜炎の再燃や副腎クリーゼの危険があり、ゆっくりと減量することが望ましい。

References.

1. Nussenblatt RB, Palestine AG : Cyclosporine: immunology, pharmacology and therapeutic uses. Surv Ophthalmol 31: 159-169, 1986.
2. Fujino Y, Joko S, Masuda K, Yagi I, Kogure M, Sakai J, Usui M, Kotake S, Matsuda H, Ikeda E, Mochizuki M, Nakamura S, Ohno S. Cyclosporin microemulsion preconcentrate treatment of patients with Behçet's disease. Jpn J Ophthalmol. 1999.43:318-26.
3. ベーチェット病眼病変診療ガイドライン作成委員会：Behçet 病（ベーチェット病）眼病変診療ガイドライン. 116:394-426. 2012.
4. 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.
5. ネオーラル添付文書. 日本標準商品分類番号 873999. 2013年3月改訂（第19版）
6. コルヒチン添付文書. 日本標準商品分類番号 873941. 2015年5月改訂（第11版）

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

CQ7	シクロスポリンの減量・中止はどのようにするか？
推奨5	治療目標達成後は、シクロスポリンを緩徐に減量することを推奨する。ただし、副作用による減量、中止は速やかに行うことを推奨する。
エビデンスレベル：6 推奨の強さ：B 同意度：○○	

解説：

シクロスポリン投与により治療目標が達成され安定している場合にも、シクロスポリンの減量を検討する。減量は症状をみながら 5mg/kg/日 4mg/kg/日 3mg/kg/日のように1～数ヶ月単位で緩やかに行う。

日和見感染症、横紋筋融解症、あるいは急性型神経ベーチェット病など重篤な副作用が疑われる場合には、シクロスポリンの投薬を即中止して関連診療科医師による治療を早急に行うことを推奨する。

また、肝・腎機能障害などの副作用がみられればシクロスポリンを速やかに減量する。肝・腎機能障害の確認のために定期的に血清中 AST、ALT、クレアチニン、BUN などの測定を行う。

血清 AST,ALT は正常上限値の 1.5 倍未満を保つようにする。この値を超えた場合はシクロスポリンの減量を検討する。また血清 AST,ALT が正常上限値の 2.0 倍以上に上昇した場合は、速やかに中止する。

血清クレアチニンは治療開始前基準値の 1.3 倍未満、BUN は治療開始前基準値の 1.5 倍未満を保つようにする。この値を超えた場合はシクロスポリンの減量を検討する。また血清クレアチニンが治療開始前基準値の 1.5 倍以上または、BUN が治療開始前基準値の 2.0 倍以上に上昇した場合は、速やかに中止する。

シクロスポリンのトラフ値については、開始初期は 200ng/ml を超えないようにし、長期に渡り使用する場合は症状の経過をみながら、トラフ値が 150ng/ml を超えないようにする。この値を超えた場合にはシクロスポリンの減量を検討する。

References.

1. 望月學、後藤 浩、川島秀俊、岡田アナベルあやめ、両角國男：非感染性ぶどう膜炎におけるネオオーラルの安全使用マニュアル 2013 年版,pp14-15.
Nussenblatt RB, Palestine AG. Cyclosporine: immunology, pharmacology and therapeutic uses. Surv Ophthalmol 31: 159-169, 1986.
2. Fujino Y, Joko S, Masuda K, Yagi I, Kogure M, Sakai J, Usui M, Kotake S, Matsuda H, Ikeda E, Mochizuki M, Nakamura S, Ohno S. Cyclosporin microemulsion pre-concentrate treatment of patients with Behçet's disease. Jpn J Ophthalmol. 1999.43:318-26.
3. ベーチェット病眼病変診療ガイドライン作成委員会：Behçet 病（ベーチェット病）眼病変診療ガイドライン. 116:394-426. 2012.

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

4. 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．
5. ネオオーラル添付文書．日本標準商品分類番号 873999．2013年3月改訂（第19版）

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

CQ8	妊婦、授乳中の患者にシクロスポリン投与は可能か？
推奨 6	妊婦、授乳中の患者に対しては、リスクとベネフィットを考慮してシクロスポリンを投与することを推奨する。
エビデンスレベル：3 推奨の強さ：B 同意度：○○	

解説：

ベーチェット病の妊婦症例へのシクロスポリン投与の報告はない。一方、腎移植などの妊婦症例に対するシクロスポリン投与に関しては、2つのコホート研究と1つのケース・コントロール研究がある。それによると1126名の妊婦に対してシクロスポリンを投与した結果、14.4%に流産を、3.4%に出生後先天奇形を認めたが、対照群と比較して有意差はなかった^{1,2)}。また授乳中の患者にシクロスポリン投与を行った場合、乳液中にシクロスポリンが検出されるが、授乳を受けた乳児の血液中の濃度は乳児にシクロスポリンを直接投与した場合の2%以下であった。また授乳を受けた68例の乳児に明らかな副作用は認めなかった¹⁾。従って、妊婦や授乳中の患者に対しては、リスクとベネフィットを十分考慮した上で、必要最低限の量のシクロスポリンを投与することを推奨する。

1. Göttestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, Fischer-Betz R, Elefant E, Chambers C, da Silva J, Nelson-Piercy C, Cetin I, Costedoat-Chalumeau N, Dolhain R, Förger F, Khamashta M, Ruiz-Irastorza G, Zink A, Vencovsky J, Cutolo M, Caeyers N, Zumbühl C, Østensen M. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis*. 75(5):795-810, 2016.
2. Mohamed-Ahmed O, Nelson-Piercy C, Bramham K, Gao H, Kurinczuk JJ, Brocklehurst P, Knight M. Pregnancy outcomes in liver and cardiothoracic transplant recipients: a UK national cohort study. *PLoS ONE* 2014;9:e89151.

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

(e) 副腎皮質ステロイド薬

CQ1	プレドニゾロン内服はどのような時に導入するか？また導入時の初期投与量は？
推奨 1	コルヒチンやシクロスポリンを用いても眼炎症発作が生じ、かつインフリキシマブの導入が困難な場合の治療選択肢として、現在の治療にプレドニゾロン内服の追加を検討してもよい。その場合、10～20mg / 日程度から開始し、ゆっくりと減量または維持する。
エビデンスレベル 3 推奨の強さ 同意度：○○	

解説 1

プレドニゾロン内服はその減量中に眼炎症発作を誘発することが知られており、プレドニゾロン内服単独での眼炎症発作抑制は困難である^{1), 2)}。

ベーチェット病の眼炎症発作を抑制する治療として、Step1 でコルヒチン、Step2A でシクロスポリンを用いるのが一般的である。それでも眼炎症発作が抑制できない場合に通常インフリキシマブの導入を検討するが、その導入が難しい場合にはプレドニゾロン内服を併用することがある^{3), 4)}。その場合には10～20mg / 日程度から開始し、ゆっくり減量する。

参考文献

1. Hayasaka, S et al: Visual prognosis in patients with Behçet ' s disease receiving colchicine, systemic corticosteroid or cyclosporin. *Ophthalmologica* 208: 210-213, 1994
2. 松浦岳司ほか: 眼ベーチェット病治療におけるステロイド薬全身投与の再評価. *臨眼* 52: 670-674, 1998
3. 藤野雄次郎ほか: ベーチェット病- Treatment of Behçet disease. *眼科* 41: 1401-1408, 1999
4. 川野庸一ほか: ベーチェット病眼病変に対するステロイド薬長期間継続併用投与. *眼科* 42: 421-428, 2000

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

CQ2	プレドニゾロン内服の減量中止はどのようにするか？
推奨 2	減量は可能なかぎりゆっくりと行う。その後、低用量（5～10mg / 日）を増減せずに継続的に使用することが望ましい。
エビデンスレベル 4 推奨の強さ 同意度：○○	

解説 2

プレドニゾロン内服を減量することで眼炎症発作を誘発する可能性がある。

プレドニゾロン 10～20mg / 日程度から併用開始し、3 か月につき 5mg 以下の速度で緩徐な減量を行う。その後は低用量（5～10mg / 日）のプレドニゾロンを継続投与することが望ましい^{1), 2), 3)}。他病変の治療のためにプレドニゾロンの内服が行われることもあるが、その場合も減量をゆっくり行う必要がある。中止する場合には最低用量（2.5～5mg / 日）を継続した後に慎重におこなう。

参考文献

1. 湯浅武之助ほか：ベーチェット病の眼病変に対するステロイドの長期持続投与方法。厚生省特定疾患ベーチェット病調査研究班平成 6 年度研究業績，165-167，1995
2. 藤野雄次郎ほか：ベーチェット病- Treatment of Behçet disease. 眼科 41: 1401-1408, 1999
3. 川野庸一ほか：ベーチェット病眼病変に対するステロイド薬長期間継続併用投与。眼科 42: 421-428, 2000

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

CQ3	プレドニゾロン内服中の全身モニタリングはどのようにするか？
推奨3	定期的に血液検査（肝機能、腎機能、中性脂肪、コレステロール、血糖）、血圧、骨密度などを検査し、予想される副作用に対して、適宜関連する診療科との連携を図る必要がある。
	エビデンスレベル 1b 推奨の強さ 同意度：〇〇

解説3

用量が少なくても長期間の投与になるとプレドニゾロンの内服に伴い、糖尿病、高血圧、高脂血症、消化管潰瘍、抑鬱状態そして骨粗鬆症など様々な副作用が生じる可能性があり、糖尿病などの全身疾患がある場合には内科医との連携を図る必要がある¹⁾。特に中高年者では、全身疾患の既往がなくても、事前に糖尿病や高脂血症の有無、肝機能・腎機能の評価を行っておくことが望ましい。その後は3か月ごとに血圧、体重、空腹時血糖、コレステロールをチェックし、6か月～1年ごとに骨密度、血算、腎機能を確認し、胃腸症状、精神症状があれば消化器内科、精神神経科を併診することを推奨する²⁾。

プレドニゾロンはコルヒチンまたはシクロスポリンと併用して投与されることが多いため、それらを併用している際はそれぞれの薬剤に関するCQ（CQ〇〇、CQ〇〇）も参考にされたい。

参考文献

1. Choy EH, Smith CM, Farewell V, Walker D, Hassell A, Chau L, Scott DL. Factorial randomised controlled trial of glucocorticoids and combination disease modifying drugs in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2008 May ; 67: 656-663.
2. 大黒伸行: ステロイド. 眼科診療プラクティス16. 眼炎症診療のこれから, 岡田アナベルあやめ編, 文光堂, 東京, 240, 2007

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

(f) インフリキシマブ

有効性	
CQ1	インフリキシマブはベーチェット病眼炎症発作の抑制に有効か？
推奨 1	ベーチェット病による眼炎症発作の抑制にインフリキシマブは有効であり、眼炎症発作抑制を目的としてインフリキシマブの投与を推奨する。
エビデンスレベル：4 推奨の強さ：○○ 同意度：○○	

解説

インフリキシマブは、本邦で最初に発売された TNF 阻害薬であり、世界に先駆けてベーチェット病ぶどう膜炎に対して適応を取得した薬剤である。いくつかの前向き試験により、インフリキシマブの眼炎症発作抑制効果が報告されている^{1,2,3}。

従来治療に効果不十分なベーチェット病ぶどう膜炎症例を対象とした国内の開発臨床試験¹⁾では、本剤投与前に比べ、投与後には有意な眼炎症発作抑制効果が認められている。また、岡田らの報告では、1年間経過を見た48例のうち約60%で眼発作が消失し、約90%で発作頻度の減少効果が認められている⁴⁾。また、竹内らは、164例294眼を評価し、インフリキシマブ投与後に有意な眼発作抑制効果を報告している⁵⁾。

参考文献

1. Ohno S, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of multiple administration of infliximab in Behçet's disease with refractory uveoretinitis. *J Rheumatol.* 2004; 31: 1362-1368.
2. Sfrikakis PP, et al. Infliximab for recurrent, sight-threatening ocular inflammation in Adamantiades–Behçet disease. *Ann Intern Med.* 2004; 140: 404-406.
3. Tugal-Tutkun I, et al. Efficacy of infliximab in the treatment of uveitis that is refractory to treatment with the combination of azathioprine, cyclosporine, and corticosteroids in Behçet's disease. An open-label trial. *Arthritis Rheum.* 2005; 52: 2478-2484.
4. Okada AA, et al. Multicenter study of infliximab for refractory uveoretinitis in Behçet disease. *Arch Ophthalmol.* 2012; 130: 592-598.
5. Takeuchi M, et al. Evaluation of the long-term efficacy and safety of infliximab treatment for uveitis in Behçet's disease: a multicenter study. *Ophthalmology.* 2014; 121: 1877-1884.

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

有効性	
CQ2	急性の眼炎症発作に対してインフリキシマブの効果は期待できるか？
推奨2	インフリキシマブには急性の眼炎症発作の消炎効果も期待できるが、実際の導入に際しては十分なスクリーニング検査を行った後に導入することを推奨する。
エビデンスレベル：2a 推奨の強さ：○○ 同意度：○○	

解説

Markomichelakis らは、高用量メチルプレドニゾロン静注とトリアムシノロン硝子体内注射、インフリキシマブの単回投与の 3 群間で眼発作時の急性炎症に短期有効性と安全性を検討している¹⁾。この報告によると、インフリキシマブは高用量メチルプレドニゾロン静注やトリアムシノロン硝子体内注射に比べ早期に消炎効果が得られている。さらに、黄斑浮腫の早期退行も見られた。

インフリキシマブは、速効性と強い抗炎症作用が期待できることから、急性眼炎症発作の消炎に対しても有用であると考えられる。しかしながら、インフリキシマブ導入に関しては事前の全身スクリーニング検査が必須であり、眼炎症発作直後に導入することは物理的に困難である。十分な全身スクリーニングを行った後に導入することが大切である。

参考文献

1. Markomichelakis N, et al. A single infliximab infusion vs corticosteroids for acute panuveitis attacks in Behcet's disease: a comparative 4-week study. *Rheumatology*. 2011; 50: 593-597.

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

有効性	
CQ3	インフリキシマブ投与により、視力の回復は期待できるか？
推奨3	視力の維持および回復を目的としたインフリキシマブ投与を推奨する。ただし、回復の程度については眼組織の器質的傷害によるため、個々の患者のリスクとベネフィットを勘案して適応を決めるべきである。
エビデンスレベル：4 推奨の強さ：○○ 同意度：○○	

解説

インフリキシマブ投与により、視力の維持もしくは回復が得られた報告は数多くあり¹⁻⁵⁾、一定の効果は期待できる。インフリキシマブにより得られる抗炎症作用や眼炎症発作抑制作用が、視機能維持および回復に寄与していると考えられる。ただし、器質的組織障害をきたした症例においては視力の回復は期待できないことが想定されるため、個々の患者のリスクとベネフィットを勘案して適応を決めるべきである。不可逆的な組織障害をきたす前に早期治療介入が重要と考えられる。また、長期観察における良好な治療成績も蓄積されつつある^{4), 5)}。

参考文献

1. Ohno S, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of multiple administration of infliximab in Behçet's disease with refractory uveoretinitis. *J Rheumatol*. 2004; 31: 1362-1368.
2. Niccoli L, et al. Long-term efficacy of infliximab in refractory posterior uveitis of Behçet's disease: a 24-month follow-up study. *Rheumatology (Oxford)*. 2007; 46: 1161-1164.
3. Al-Rayes H, et al. Safety and efficacy of infliximab therapy in active behcet's uveitis: an open-label trial. *Rheumatol Int*. 2008; 29: 53-57.
4. Vallet H, et al. Efficacy of anti-TNF alpha in severe and/or refractory Behçet's disease: Multicenter study of 124 patients. *J Autoimmun*. 2015; 62: 67-74.
5. Takeuchi M, et al. Evaluation of the long-term efficacy and safety of infliximab treatment for uveitis in Behçet's disease: a multicenter study. *Ophthalmology*. 2014; 121: 1877-1884.

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

有効性	
CQ4	インフリキシマブが無効（一次無効）もしくは効果不十分（二次無効）の網膜ぶどう膜炎症例ではどのように対応するか？
推奨 4	患者背景を考慮の上、併用薬の追加やインフリキシマブの増量もしくは投与期間短縮を考慮する
エビデンスレベル：4 推奨の強さ：〇〇 同意度：〇〇	

解説

インフリキシマブは、非常に高い有効性を発揮するが、一方で投与中に効果減弱をきたす症例もある。山田らは、インフリキシマブ投与後 7 週もしくは 8 週で症状の再燃を来することが多く、その際はシクロスポリンやプレドニゾロンの追加併用、インフリキシマブの投与間隔の短縮で、コントロールが可能である報告している¹⁾。また、竹内らの報告でも同様であり、インフリキシマブの投与間隔の短縮もしくはシクロスポリンなどの併用薬の追加により、症状の再燃がみられた患者の約 90%で症状のコントロールが可能であった²⁾。

現在、ベーチェット病に対し使用可能な生物学的製剤は限られており、安易な切替は治療の選択肢を減少させる可能性がある。そのため、インフリキシマブが効果不十分な症例においては、併用薬の追加もしくはインフリキシマブの投与間隔の短縮もしくは増量をまずは考慮することが望ましい。それでも無効もしくは効果不十分である場合は、他の薬剤への変更を検討する。

参考文献

1. Yamada Y, et al. Timing of recurrent uveitis in patients with Behcet's disease receiving infliximab treatment. Br J Ophthalmol. 2011; 95: 205-208.
2. Takeuchi M, et al. Evaluation of the long-term efficacy and safety of infliximab treatment for uveitis in Behçet's disease: a multicenter study. Ophthalmology. 2014; 121: 1877-1884.

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

有効性	
CQ5	眼発作が消失した患者では、インフリキシマブを中断できるか？
推奨5	眼発作が消失した患者でも、原則的にはインフリキシマブの中断は推奨しない。ただし、非活動性の程度によっては、リスクとベネフィットを勘案して中断も検討できる。
エビデンスレベル：5 推奨の強さ：○○ 同意度：○○	

解説

眼発作が消失した患者に対してインフリキシマブの投与中断後の経過を評価したエビデンスは少ない。川口らは、副作用や効果不十分によりインフリキシマブを投与中断せざるを得なかった患者7例のうち、5例は従来治療を行うことで1年間眼発作を生じることなく寛解状態を維持したことを報告している¹⁾。一方、インフリキシマブの国内第 相試験終了後に実施された長期投与試験では、試験開始までのインフリキシマブ中断期間で眼発作の再燃が認められている²⁾。

ベーチェット病によるぶどう膜炎においては、眼発作により失明に至るリスクが懸念される。また、ベーチェット病は眼外症状を呈することも多いため、インフリキシマブ投与により眼症状が安定している患者においても継続的に投与を行うことが望ましい。

現在、インフリキシマブの中断に対する臨床研究も進められており、ベーチェット病の非活動性の程度を慎重に判断する中止基準も検討されている。非活動性の程度によっては、リスクとベネフィットを十分勘案した上で、中断を検討することは可能である。

ただし、インフリキシマブ治療により3年間寛解状態が継続し、その中止後に重篤な血管病変をきたした症例が報告されているほか、類似の報告が散見される³⁾。中止、休薬後も関連診療科と連携し、全身的な観察が必要である。

参考文献

1. Kawaguchi T, et al. Clinical course of patients with Behçet's uveitis following discontinuation of infliximab therapy. Jpn J Ophthalmol. 2014; 58: 75-80.
2. 申請資料概要（独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 インフリキシマブ 平成19年1月26日）。
3. Magro-Checa C, et al. Life-threatening vasculo-Behcet following discontinuation of infliximab after three years of complete remission. Clin Exp Rheumatol. 2013; 31: 96-98.

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

有効性	
CQ6	眼外症状に対するインフリキシマブの効果は期待できるか？
推奨 6	眼外症状のうち、腸管型、神経型、血管型の重篤病変に対してインフリキシマブ投与を推奨する。
エビデンスレベル：4 推奨の強さ：○○ 同意度：○○	

解説

インフリキシマブ投与により眼外症状（口腔内アフタ、外陰部潰瘍、関節炎など）に対する有効性は複数報告されている¹⁾⁻⁴⁾。また、インフリキシマブは腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病に対する開発臨床試験の結果からそれらの病型に対する有効性が認められ⁵⁾、2015年8月に適応を追加している。詳しくは、各全身症状のCQを参照。

なお、腸管型ベーチェット病に対してはアダリムマブの有効性も報告されており⁶⁾、2013年5月に保険承認されている。

参考文献

1. Accorinti M, et al. Infliximab treatment for ocular and extraocular manifestations of Behçet's disease. *Jpn J Ophthalmol.* 2007; 51: 191-196.
2. Tognon S, et al. Anti-TNF-alpha therapy in seven patients with Behcet's uveitis: advantages and controversial aspects. *Ann N Y Acad Sci.* 2007; 1110: 474-484.
3. Handa T, et al. Long-term remission of ocular and extraocular manifestations in Behçet's disease using infliximab. *Clin Exp Rheumatol.* 2011; 29: S58-63.
4. Sakai T, et al. Health- and vision-related quality of life in patients receiving infliximab therapy for Behcet uveitis. *Br J Ophthalmol.* 2013; 97: 338-342.
5. Hibi T, et al. Infliximab therapy for intestinal, neurological, and vascular involvement in Behcet disease: Efficacy, safety, and pharmacokinetics in a multicenter, prospective, open-label, single-arm phase 3 study. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95: e3863.
6. Tanida S, et al. Adalimumab for the treatment of Japanese patients with intestinal Behçet's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015; 13: 940-948.e3.

使用要件・適応	
CQ7	眼科医が TNF 阻害薬治療を行うに当たっての医師および医療施設の条件はなにか？
推奨 7	眼科医が TNF 阻害薬を使用する際には、「非感染性ぶどう膜炎に対する TNF 阻害薬使用指針および安全対策マニュアル（2016）」に記載されている医師および施設要件を満たすことを推奨する。
エビデンスレベル：6 推奨の強さ：〇〇 同意度：〇〇	

解説

TNF 阻害薬はぶどう膜炎抑制効果が期待できるが、使用にあたっては、感染性ぶどう膜炎との鑑別はもちろんのこと、適応の見極めが非常に重要となる。さらに、使用中は重篤な感染症をはじめとした有害事象に対して十分な注意が求められる。

そのため、日本眼炎症学会は「非感染性ぶどう膜炎に対する TNF 阻害薬使用指針および安全対策マニュアル（2016 年版）」¹⁾で下記の通り医師要件・施設要件を定め、ぶどう膜炎の診療に十分な経験がある医師により、副作用等の発現時に十分な対応が可能な施設で実施することとしている。

【医師基準：以下の 2 項目を満たすもの】

- ◆ 日本眼科学会専門医かつ日本眼炎症学会会員
- ◆ 日本眼炎症学会が定める e-learning を修了したもの

【施設基準：以下のいずれかが求められる】

導入施設

- ◆ 重篤な副作用の発現などに対する定期的な検査や、投与時に急速に発症する可能性のある副作用に迅速に対応できること
- ◆ 呼吸器内科医、放射線専門医、感染症専門医などと連携した対応が十分可能であること
- ◆ TNF 阻害薬の使用に精通した内科医との連携ができること

維持施設

- ◆ 日常診療において、導入施設との連携が的確に行われていること
- ◆ 緊急時には導入施設と連携し、迅速な対応が可能であること
- ◆ 維持療法後も導入施設において定期的な経過観察を並行して実施可能であること

詳細は、「非感染性ぶどう膜炎に対する TNF 阻害薬使用指針および安全対策マニュアル（2016 年版）」を参照のこと

参考文献

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

1. 非感染性ぶどう膜炎に対する TNF 阻害薬使用指針および安全対策マニュアル（2016）.

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

使用要件・適応	
CQ8	インフリキシマブはどのような症例に導入すべきか、導入基準はどのようなものか？
推奨8	インフリキシマブは既存治療に効果不十分な網膜ぶどう膜炎発作に対する治療薬であるが、視機能低下のリスクが高い症例に対しては、早期にインフリキシマブ投与を行うことを推奨する。
エビデンスレベル：6 推奨の強さ：○○ 同意度：○○	

解説

インフリキシマブは本邦では過去の適切な治療においても抑制困難な反復性の網膜ぶどう膜炎発作に対する治療薬として承認されている。その使用については、EULARの推奨文で、10/10スケールで2段階視力が低下した場合、もしくは網膜血管炎や黄斑病変を有する症例に推奨されている¹⁾。

一方、ベーチェット病眼病変に対する診療ガイドラインでは、通常、ベーチェット病網膜ぶどう膜炎の発作抑制治療はコルヒチンから導入し、効果不十分な場合にシクロスポリンまたはインフリキシマブの導入を検討することとなっている。しかし、視機能障害が懸念される下記症例では、インフリキシマブの早期導入を検討するとされている²⁾。

眼炎症発作を頻発する症例

後極部に眼炎症発作を生じる症例

視機能障害が著しく失明の危機にある症例

また、竹内らは、視機能悪化のリスク因子として、3回以上/年の眼炎症発作の再発、強い硝子体混濁、網膜血管アーケード内の滲出斑を挙げている³⁾。すなわち、コルヒチン等で治療してもなお、これらの症状を呈する患者においては、早期にインフリキシマブを導入することが望ましい。

参考文献

1. Hatemi G, et al. EULAR Expert Committee.: EULAR recommendations for the management of Behçet disease. *Ann Rheum Dis.* 2008; 67: 1656-1662.
2. ベーチェット病眼病変診療ガイドライン作成委員会. Behçet 病 (ベーチェット病) 眼病変診療ガイドライン. 2012; 116: 394-426.
3. Takeuchi M, et al. Risk and prognostic factors of poor visual outcome in Behcet's disease with ocular involvement. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2005; 243: 1147-1152.

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

使用要件・適応	
CQ9	添付文書に「既存治療（コルヒチン・シクロスポリンなど）に効果不十分な場合」と記載されているが、コルヒチン治療中の患者がシクロスポリンを使用することなくインフリキシマブを導入することは可能か？
推奨9	失明のリスクが高いと考えられる患者に対しては、シクロスポリンを使用することなく早期にインフリキシマブを導入することを推奨する。
エビデンスレベル：3 推奨の強さ：〇〇 同意度：〇〇	

解説

インフリキシマブ導入のタイミングについて評価されたエビデンスは少ない。しかし、シクロスポリンを含む従来治療に比べ、眼炎症発作の抑制効果が高いとした報告が散見される¹⁾²⁾。ベーチェット病網膜ぶどう膜炎患者においては失明のリスクも懸念されることから、特にそのリスクが高いと考えられる患者においてはインフリキシマブの早期導入を検討することが望ましい。

2012年に大野らが発表した「ベーチェット病眼病変に対する診療ガイドライン」では、下記の患者においては、コルヒチンで効果不十分な場合インフリキシマブを早期に導入することが推奨されている³⁾。

眼炎症発作を頻発する症例

後極部に眼炎症発作を生じる症例

視機能障害が著しく失明の危機にある症例

参考文献

1. Tabbara KF, et al. Infliximab effects compared to conventional therapy in the management of retinal vasculitis in Behçet disease. *Am J Ophthalmol.* 2008; 146: 845-850.
2. Yamada Y, et al. Comparison of infliximab versus ciclosporin during the initial 6-month treatment period in Behçet disease. *Br J Ophthalmol.* 2010; 94: 284-288.
3. ベーチェット病眼病変診療ガイドライン作成委員会. Behçet 病（ベーチェット病）眼病変診療ガイドライン. 2012; 116: 394-426.

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

併用薬	
CQ10	インフリキシマブ導入時の併用薬はどのようにするか？
CQ11	インフリキシマブ導入後の併用薬はどのようにするか？
推奨 10	インフリキシマブ導入時の併用薬の制限は無く、患者の状態を勘案して併用を考慮する。導入後に症状が安定している場合には、併用薬の減量、中止を考慮する。
エビデンスレベル：3 推奨の強さ：〇〇 同意度：〇〇	

解説

ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎に対するインフリキシマブ投与に際しては、併用薬に関する制限は無い。通常、インフリキシマブ導入前にコルヒチンおよびシクロスポリン、（低用量ステロイド）などが投与されている症例が多いが、インフリキシマブ導入時に、これらの薬剤を継続するか、あるいは中止するかについて検討された報告は少ない。後藤らは、インフリキシマブの単独療法とシクロスポリンとの併用療法と比較し、眼発作抑制効果や全般改善度に有意差がないことを報告している¹⁾。また、竹内らは、インフリキシマブの単独療法とコルヒチンとの併用療法で有効性が同等であったことを示している²⁾。

これらのことから、ベーチェット病の網膜ぶどう膜炎に対してインフリキシマブ単独療法でも十分奏功する可能性がある。一方で、抗インフリキシマブ抗体の発現抑制を目的にシクロスポリンなどの免疫抑制薬を併用する考え方もあるが、その効果については明らかになっていない。したがって、インフリキシマブ導入時の併用薬については、病勢や患者の状況を勘案して検討するのが望ましい。

また、インフリキシマブ投与中の併用薬について、減量もしくは中止が可能であることが複数の報告で示されている³⁾⁻⁵⁾が、いずれも小規模な検討でありエビデンスとしては不十分である。しかし、シクロスポリンやステロイドは、長期使用による腎機能障害や耐糖能異常等の副作用発現リスクもあるため、漫然とした併用は避けるべきである。インフリキシマブ投与により病勢がコントロールできている場合には、患者の状態に応じて併用薬の減量・中止を検討してもよい。

参考文献

1. 後藤 浩. 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業））分担研究報告書「ベーチェット病に関する調査研究」平成 25 年度総括・分担研究報告書.
2. Takeuchi M, et al. Infliximab monotherapy versus infliximab and colchicine combination therapy in patients with Behçet's disease. *Ocul Immunol Inflamm.* 2012; 20: 193-197.
3. Tugal-Tutkun I, et al. Efficacy of infliximab in the treatment of uveitis that is refractory to treatment with the combination of azathioprine, cyclosporine, and corticosteroids in Behçet's disease. An open-label trial. *Arthritis Rheum.* 2005; 52: 2478-2484.

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

4. Capella MJ, et al. Long-term efficacy and safety of infliximab in the treatment of Behçet's disease. *Ocul Immunol Inflamm.* 2012; 20: 198-202.
5. Takeuchi M, et al. Evaluation of the long-term efficacy and safety of infliximab treatment for uveitis in Behçet's disease: a multicenter study. *Ophthalmology.* 2014; 121: 1877-1884.

(g) アダリムマブ

有効性	
CQ1	アダリムマブはベーチェット病眼炎症発作の抑制に有効か？
推奨	ベーチェット病による眼炎症発作の抑制にアダリムマブは有効である可能性がある。眼炎症発作抑制を目的としてアダリムマブの投与を考慮しても良い。
エビデンスレベル：4 推奨の強さ： 同意度：○○	

解説

アダリムマブは2008年に発売されたヒト型抗ヒトTNF- α モノクローナル抗体製剤である。我が国においては2016年に既存治療で効果不十分な非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎に対して適応となり、ベーチェット病ぶどう膜炎に対しても使用が可能となった。アダリムマブの非感染性ぶどう膜炎に対する有効性については、前向きの開発臨床試験において報告されているが¹⁾²⁾、ここではベーチェット病眼炎症発作に対する抑制効果は検討されていない。

アダリムマブのベーチェット病眼炎症発作の抑制効果については、国内外より複数の報告がある。Interlandiらの報告では、アダリムマブを平均21か月投与したベーチェット病ぶどう膜炎12例24眼のうち、1例を除いた全例で眼炎症の改善と視力の向上が得られており、平均眼炎症発作回数は2回から0.42回と有意に減少したと報告されている³⁾。また、Fabianiらの多施設共同後向き研究では、40例66眼のベーチェット病ぶどう膜炎にアダリムマブを投与し、12か月後において、有意な矯正視力の向上、網膜厚の減少、網膜血管炎を有する患者数の減少とともに、眼発作回数は200件/100人年から8.5件/100人年と有意に減少したと報告されている⁴⁾。国内では、Takaseらがインフリキシマブのインフュージョンリアクションと再燃のためにアダリムマブへ治療薬を変更した後、6か月以上に渡り眼発作が起きていないとする症例報告⁵⁾と、Karubeらがインフリキシマブからアダリムマブに変更した後、年平均1.4回あった眼炎症発作が少なくとも1年間は完全に抑制されたとする症例報告がある⁶⁾。

参考文献

1. Jaffe GJ, et al: Adalimumab in Patients with Active Noninfectious Uveitis. *N Engl J Med*. 2016 Sep 8;375(10):932-43. doi:
2. Nguyen QD, et al. Adalimumab for prevention of uveitic flare in patients with inactive non-infectious uveitis controlled by corticosteroids (VISUAL II): a multicentre, double-masked, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016 Sep 17;388(10050):1183-92.
3. Interlandi E, et al. Adalimumab for treatment of severe Behçet's uveitis: a retrospective long-term follow-up study. *Clin Exp Rheumatol*. 2014 Jul-Aug;32(4 Suppl 84):S58-62.

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

4. Fabiani C, et al. Efficacy and safety of adalimumab in Behçet's disease-related uveitis: a multicenter retrospective observational study. *Clin Rheumatol*. 2016 Nov 16. [Epub ahead of print]
5. Takase K, et al. Successful switching to adalimumab in an infliximab-allergic patient with severe Behçet's disease-related uveitis. *Rheumatol Int*. 2011 31:243-245.
6. Karube H, et al. Anti-TNF therapy in the management of ocular attacks in an elderly patient with long-standing Behçet's disease. *Int Med Case Rep J*. 2016 Sep 27;9:301-304.

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

有効性	
CQ2	アダリムマブ投与により、視力の回復は期待できるか？
推奨	視力の維持および回復を目的としたアダリムマブ投与を考慮できる。ただし、回復の程度については眼組織の器質的傷害によるため、個々の患者のリスクとベネフィットを勘案して適応を決めるべきである。
エビデンスレベル：4 推奨の強さ： 同意度：○○	

解説

アダリムマブ投与により、視力の維持もしくは回復が得られたとする複数の報告がある。Bawazeer らの後向き研究では、アダリムマブを平均 10.8 か月投与したベーチェット病ぶどう膜炎 11 例 21 眼のうち、17 眼で視力の改善が得られたと報告されている¹⁾。Interlandi らの報告では、アダリムマブを平均 21 か月投与したベーチェット病ぶどう膜炎 12 例 24 眼のうち、59%で視力の改善が得られ、36.5%で視力の維持が得られたと報告されている²⁾。Calvo-Rio らの難治性ベーチェット病 124 例の多施設共同前向き研究では、インフリキシマブ投与 77 例とアダリムマブ投与 47 例は 1 年後に有意な視力改善が得られたと報告されている³⁾。Fabiani らの多施設共同後向き研究では、40 例 66 眼のベーチェット病ぶどう膜炎にアダリムマブを投与し、12 か月後において有意な矯正視力の向上が認められたと報告されている⁴⁾。

アダリムマブにより得られる抗炎症作用や眼炎症発作抑制作用が、視機能維持および回復に寄与していると考えられる。ただし、器質的組織障害をきたした症例においては視力の回復は期待できないことが想定されるため、個々の患者のリスクとベネフィットを勘案して適応を決めるべきである。不可逆的な組織障害をきたす前に早期治療介入が重要と考えられる。

参考文献

6. Bawazeer A, et al: Clinical experience with adalimumab in the treatment of ocular Behçet's disease. *Ocular Immunology & Inflammation*. 2010 18(3):226-232.
7. Interlandi E, et al. Adalimumab for treatment of severe Behçet's uveitis: a retrospective long-term follow-up study. *Clin Exp Rheumatol*. 2014 ;32(4 Suppl 84):S58-62.
8. Calvo-Rio V, et al. Anti-TNF- therapy in patients with refractory uveitis due to Behçet's disease: a 1-year follow-up study of 124 patients. *Rheumatology*. 2014 ;53:2223-2231.
9. Fabiani C, et al. Efficacy and safety of adalimumab in Behçet's disease-related uveitis: a multicenter retrospective observational study. *Clin Rheumatol*. 2016 Nov 16. [Epub ahead of print]

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

有効性	
CQ3	アダリムマブが無効（一次無効）もしくは効果不十分（二次無効）の網膜ぶどう膜炎症例ではどのように対応するか？
推奨	患者背景を考慮の上、併用薬の追加または他の薬剤への変更を考慮する
エビデンスレベル：6 推奨の強さ： 同意度：000	

解説

アダリムマブの無効例の対応における報告は限られている。Calvo-Rio らの難治性ベーチェット病 124 例の多施設共同前向き研究では、インフリキシマブ投与 77 例とアダリムマブ投与 47 例は 1 年後に有意な症状の改善が得られたが、アダリムマブに無効例の 3 例においてインフリキシマブに切り替えた結果、有効であったと報告されている¹⁾。

現在、ベーチェット病に対し使用可能な生物学的製剤は限られており、安易な切替は治療の選択肢を減少させる可能性がある。そのため、アダリムマブが効果不十分な症例においては、併用薬の追加もしくは他の薬剤への変更を検討する。

参考文献

3. Calvo-Rio V, et al. Anti-TNF-alpha therapy in patients with refractory uveitis due to Behçet's disease: a 1-year follow-up study of 124 patients. *Rheumatology*. 2014 ;53:2223-2231.

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

有効性	
CQ4	眼発作が消失した患者では、アダリムマブを中断できるか？
推奨	眼発作が消失した患者でも、原則的にはアダリムマブの中断は推奨しない。
エビデンスレベル：6 推奨の強さ： 同意度：〇〇	

解説

眼発作が消失した患者に対してアダリムマブの投与中断後の経過を評価したエビデンスはない。

ベーチェット病によるぶどう膜炎においては、眼発作により失明に至るリスクが懸念される。また、ベーチェット病は眼外症状を呈することも多いため、アダリムマブ投与により眼症状が安定している患者においても継続的に投与を行うことが望ましい。

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

有効性	
CQ5	眼外症状に対するアダリムマブの効果は期待できるか？
推奨	眼外症状のうち、腸管型の重篤病変に対してアダリムマブ投与を推奨する。他の眼外症状においてもアダリムマブが有効性を示す可能性がある。
エビデンスレベル：4 推奨の強さ： 同意度：○○	

解説

アダリムマブは腸管型ベーチェット病に対する開発臨床試験の結果から有効性が認められ^{1,2)}、2013年5月に適応を追加している。詳しくは、全身症状のCQを参照。また、アダリムマブ投与により血管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病および他の眼外症状(口腔内アフタ、外陰部潰瘍、関節炎など)に対する有効性は複数報告されている³⁻⁶⁾。

参考文献

7. Tanida S, et al. Adalimumab for the treatment of Japanese patients with intestinal Behçet's disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2015 May;13(5):940-8
8. Inoue N, et al: Long-term safety and efficacy of adalimumab for intestinal Behcet's disease in the open label study following a phase 3 clinical trial. Intest Res. 2017 ;15(3):395-401.
9. Lee Sung-Won, et al: Adalimumab treatment for threatening pulmonary artery aneurysm in Behçet's disease: a case report. Clin Rheumatol. 2010 ;29:91-93.
10. Arida A, et al: Anti-TNF agent for Behçet's disease: analysis of published data on 369 patients. Semin Arthritis Rheum. 2011 41:61-70.
11. Vallet H, et al: French Behçet Network. Efficacy of anti-TNF alpha in severe and/or refractory Behçet's disease: Multicenter study of 124 patients. J Autoimmun. 2015 Aug;62:67-74
12. Desbois AC, et al. Efficacy of anti-TNF alpha in severe and refractory neuro-Behçet's disease: an observational study. Medicine. 2016 Jun;95(23):e3550.

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

使用要件・適応	
CQ6	アダリムマブはどのような症例に導入すべきか、導入基準はどのようなものか？
推奨	アダリムマブは既存治療に効果不十分な非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎に対する治療薬であり、ベーチェット病の眼病変においてもコルヒチンおよびシクロスポリンで効果不十分な場合の投与を考慮できる。
エビデンスレベル：6 推奨の強さ： 同意度：〇〇	

解説

アダリムマブは我が国においては2016年9月に既存治療で効果不十分な非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎に対する治療薬として承認されている。その使用については、American Uveitis SocietyのExpert Panelではベーチェット病の眼症状における治療薬のファーストラインとして推奨されている。また、ベーチェット病の眼症状におけるステロイド減量療法のセカンドラインとして推奨されている¹⁾。

本邦において2012年に報告されたベーチェット病眼病変に対する診療ガイドラインでは、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とされている²⁾。このガイドラインを踏まえ、TNF阻害薬としてアダリムマブの治療適応を考慮したフローチャートを示した報告がある³⁾。

参考文献

4. Levy-Clarke G, et al. Expert panel recommendations for the use of anti-tumor necrosis factor biologic agents in patients with ocular inflammatory disorders. *Ophthalmology*. 2014 ;121:785-796
 5. 大野重昭 他: Behcet 病眼病変診療ガイドライン. *日本眼科学会雑誌* 116(4):394-426,2012
- 蕪城俊克: これからの非感染性ぶどう膜炎の治療戦略. *あたらしい眼科* 34(4):505-511,2017

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

併用薬	
CQ7	アダリムマブ導入時の併用薬はどのようにするか？
CQ8	アダリムマブ導入後の併用薬はどのようにするか？
推奨	アダリムマブ導入時の併用薬の制限は無く、患者の状態を勘案して併用を考慮する。導入後に症状が安定している場合には、併用薬の減量、中止を考慮する。
エビデンスレベル：4 推奨の強さ： 同意度：〇〇	

解説

ベーチェット病の眼病変に対するアダリムマブ投与に際しては、併用薬に関する制限は無い。通常、アダリムマブ導入前にコルヒチンおよびシクロスポリンが投与されている症例が多いが、アダリムマブ導入時に、これらの薬剤を継続するか、あるいは中止するかについて検討された報告は少ない。

Fabiani らは、アダリムマブの単独療法と免疫抑制剤との併用療法と比較し、眼発作抑制効果を含めた症状の改善に有意差がないことを報告している¹⁾。

ベーチェット病の眼病変に対してアダリムマブ単独療法でも十分奏功する可能性があるが、アダリムマブ導入時の併用薬については、病勢や患者の状況を勘案して検討するのが望ましい。

Calvo-Rio らの難治性ベーチェット病 124 例の多施設共同前向き研究では、インフリキシマブ投与 77 例とアダリムマブ投与 47 例は投与後 1 週間より有意に免疫抑制剤（シクロスポリン、アザチオプリン、メトトレキサート）を減量したと報告されている²⁾。

参考文献

6. Fabiani C, et al. Efficacy and safety of adalimumab in Behçet's disease-related uveitis: a multicenter retrospective observational study. Clin Rheumatol. 2016 Nov 16. [Epub ahead of print]
7. Calvo-Rio V, et al. Anti-TNF-alpha therapy in patients with refractory uveitis due to Behçet's disease: a 1-year follow-up study of 124 patients. Rheumatology. 2014 ;53:2223-2231.

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

(h) 眼科手術

CQ1	併発白内障に対する手術はどのような術式が推奨されるか？
推奨 1	ベーチェット病に併発する白内障に対しては、侵襲の少ない小切開白内障手術が推奨される。
エビデンスレベル：3 推奨の強さ：○○ 同意度：○○	

解説

術式は加齢性白内障と同様、小切開白内障手術が推奨される。可能であれば3ヵ月以上にわたって眼内に活動性の炎症がない状態を考慮したうえで手術を行うことが望ましい。視機能改善の程度は眼底の状態などにも左右されるが、特にベーチェット病では手術侵襲に伴う炎症惹起の可能性があり、周術期の管理には十分に注意を払う必要がある。

参考文献

1. Takayama K, et al. Short-term outcomes of coaxial microincision cataract surgery for uveitis-associated cataract without postoperative systemic steroid therapy. *Ophthalmologica*. 2014; 231: 111-116.
2. Mehta S, et al. Outcomes of cataract surgery in patients with uveitis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Ophthalmol*. 2014; 158: 676-692.

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

CQ2	併発白内障に対する手術に際して推奨される眼内レンズはどれか？
推奨2	一般的に小切開手術に適応したアクリルレンズなどが推奨される。
エビデンスレベル：4 推奨の強さ：○○ 同意度：○○	

解説

メタ解析の結果、アクリルとヘパリンコートの PMMA 製眼内レンズ (IOL) は非ヘパリンコートの PMMAIOL やシリコン IOL より視力予後が良いことが報告されている。

参考文献

1. Mehta S, et al. Outcomes of cataract surgery in patients with uveitis: a systematic review and meta-analysis. Am J Ophthalmol. 2014; 158: 676-692.

添付資料：現在作成中のペーチェット病診療ガイドライン

CQ3	併発白内障に対する手術はどのようなタイミングで行うのが望ましいか？
推奨3	一般に術前 3 ヶ月ほどは活動性の炎症のないことを確認して手術を行うのが望ましい。
エビデンスレベル：3 推奨の強さ：○○ 同意度：○○	

解説

炎症発作を繰り返す例や慢性炎症が持続している症例では、まず確実な消炎治療を行い、炎症が沈静化した状態を一定期間にわたって確認した後に手術に踏み切ることが望ましい。

参考文献

1. Mehta S, et al. Outcomes of cataract surgery in patients with uveitis: a systematic review and meta-analysis. Am J Ophthalmol. 2014; 158: 676-692.
2. 永本敏之. ぶどう膜炎眼に対する白内障手術戦略. 眼科手術. 2015; 28: 512-517.

添付資料：現在作成中のパッチェット病診療ガイドライン

CQ4	続発緑内障（開放隅角）に対する手術はどのような術式が推奨されるか？
推奨 4	確実な眼圧下降を期待する場合にはマイトマイシン C（MMC）を併用した線維柱帯切除術が望ましい。
エビデンスレベル：3 推奨の強さ：○○ 同意度：○○	

解説

術前の眼圧の程度や視野障害の進行程度にもよるが、初回手術時には眼球の下方に房水流出路再建術（線維柱帯切開術）を行い、効果が不十分な場合に改めて MMC 併用線維柱帯切除術が行われることもある。しかし、一般に線維柱帯切開術は周辺虹彩前癒着がほとんど存在せず、high teen の術後眼圧を目標とする症例では適応となり得るが、それ以外の症例では初回手術時から MMC 併用線維柱帯切除術が適応となることが多い。

閉塞隅角緑内障では、適宜、水晶体摘出術を組み合わせながら周辺虹彩切除術、隅角癒着解離術、マイトマイシン C 併用線維柱帯切除術を状況に応じて施行していくことが推奨される。

参考文献

1. Bettis DI, et al. Trabeculectomy with mitomycin C or ahmed valve implantation in eyes with uveitic glaucoma. J Glaucoma. 2015; 24: 591-599.
2. Siddique SS, et al. Glaucoma and uveitis. Surv Ophthalmol. 2013; 58: 1-10.
3. 蕪城俊克, 他. ぶどう膜炎による続発緑内障に対する外科療法. 眼科手術. 2012; 25: 211-216.
4. 陳進輝. ぶどう膜炎続発緑内障に対する手術戦略. 眼科手術. 2015; 28: 518-524.

添付資料：現在作成中のペーチェット病診療ガイドライン

CQ5	瞳孔ブロックによる眼圧上昇には、どのように対処すべきか？
推奨 5	まず高浸透圧薬の点滴静注や炭酸脱水酵素阻害薬の内服、散瞳薬の頻回点眼を行うのが望ましい。
エビデンスレベル：6 推奨の強さ：○○ 同意度：○○	

解説

まずは高浸透圧薬の点滴静注や炭酸脱水酵素阻害薬の内服、さらに散瞳薬の頻回点眼を行い、虹彩後癒着を解除することを試みる。これらの治療が奏功しない場合には周辺虹彩切除術、あるいは活動性の炎症がなければレーザー虹彩切開術が行われる。

活動性の眼内炎症がみられる時にはレーザー虹彩切開術は炎症の惹起や再閉塞による眼圧上昇を来し、結果的に無効となることが多いため、周辺虹彩切除術が推奨される

参考文献

1. 陳進輝. ぶどう膜炎続発緑内障に対する手術戦略. 眼科手術. 2015; 28: 518-524.

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

CQ6	硝子体出血や硝子体混濁などの病変に対する硝子体手術は、どのような場合に適応となるか？
推奨 6	まずは免疫抑制剤や生物学的製剤、場合によってはステロイドなどの薬物療法を試みるが、これらの治療で効果が得られなければ硝子体手術を行うことがある。
エビデンスレベル：4 推奨の強さ：○○ 同意度：○○	

解説

活動性の炎症がある時に硝子体手術を行うと、術後に激しい炎症を生じ、視機能が十分改善しないことがある。まずは徹底した薬物治療を行い、それでも改善が得られない場合には手術による治療を検討する。

参考文献

1. Becker M, et al. Vitrectomy in the treatment of uveitis. Am J Ophthalmol. 2005; 140: 1096-1105.
2. 外間英之, 他. 内眼炎 160 眼の硝子体手術成績. 眼科手術. 2004; 17: 249-256.
3. 川野庸一, 他. 硝子体手術を行ったベーチェット病症例の検討. 眼紀. 2005; 56: 797-800.

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

CQ7	裂孔原性網膜剥離を生じた場合、どのような治療法が推奨されるか？
推奨7	通常の裂孔原性網膜剥離であれば、年齢や裂孔の位置なども考慮して強膜内陥術、あるいは硝子体手術が行われる。一方、硝子体出血や増殖性硝子体網膜症を伴う場合には硝子体手術が推奨される。
エビデンスレベル：4 推奨の強さ：○○ 同意度：○○	

解説

増殖性変化を伴わない場合には強膜内陥術だけで網膜復位を得ることは可能だが、硝子体変性が進み、後部硝子体が未剥離で牽引性の要素が強い場合には硝子体手術が推奨される。術中のトリアムシノロンアセトニドの併用は硝子体の可視化を容易にし、術中操作の簡易化のみならず炎症の抑制にも有効と考えられる。

参考文献

1. Dabour SA, et al. Outcome of surgical management for rhegmatogenous retinal detachment in Behçet's disease. BMC Ophthalmol. 2014; 14: 61.
2. Kerkhoff FT, et al. Rhegmatogenous retinal detachment and uveitis. Ophthalmology. 2003; 110: 427-431.
3. Sonoda KH, et al. Pars plana vitrectomy assisted by triamcinolone acetonide for refractory uveitis: a case series study. Br J Ophthalmol. 2003; 87: 1010-1014.

添付資料：現在作成中のベージェット病診療ガイドライン

CQ8	網膜裂孔や閉塞性血管炎などに伴う網膜無灌流領域などに対して網膜光凝固を施行した場合、何らかの悪影響はあるか？
推奨 8	ベージェット病では網膜光凝固施行後、眼内炎症の誘発や増悪を来すことがある。そのような時にはステロイド剤の局所注射等で対処する。
エビデンスレベル：6 推奨の強さ：〇〇 同意度：〇〇	

解説

ベージェット病に併発する網膜静脈閉塞症には明らかな新生血管形成をみるまで網膜光凝固を行わずに経過を見守る方が望ましい。網膜円孔と裂孔では活動性の炎症を生じていない状態であるならば、発見次第、網膜光凝固を行う。

参考文献

1. 合田千穂, 他. ベージェット病における網膜光凝固術の検討. 日本眼科紀要. 2001; 52: 468-470.

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

CQ9	インフリキシマブ治療中における白内障手術などの外科的治療は、どのようなタイミングで行うことが推奨されるか？
推奨9	インフリキシマブ導入後、可能であれば3回目の投与以降で、かつ最終投与から2-4週までの間に手術を行うことが推奨される。
エビデンスレベル：5 推奨の強さ：○○ 同意度：○○	

解説9

外科的治療に伴う眼炎症の再燃と感染症の両面に留意して手術のタイミングを決定する必要があるが、インフリキシマブの効果が8週前に消失する症例もあることから、最終投与から2-4週までの間で手術を行うことが推奨される。しかし、手術の至適施行時期については十分なエビデンスがあるわけではない。

参考文献

1. Alfawaz A, et al. Cataract surgery under systemic infliximab therapy in patients with refractory uveitis associated with Behcet disease. *Ann Saudi Med.* 2014; 34: 328-333.
2. Sakai T, et al. Intraocular surgery in patients receiving infliximab therapy for Behçet disease. *Jpn J Ophthalmol.* 2010; 54: 360-361.
3. Noda E, et al. Cataract surgery under infliximab therapy in a patient with Behçet's disease. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2009; 25: 467-470.

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

CQ10 インフリキシマブ投与中における白内障手術などの外科的治療の際には、ステロイドやシクロスポリンなどの抗炎症薬を併用すべきか？

推奨 10 インフリキシマブ単独投与で治療を行っている場合には、白内障手術などの外科的治療の際に他の抗炎症薬を併用しなくても一般に経過は良好である。

エビデンスレベル：5 推奨の強さ：〇〇 同意度：〇〇

解説

インフリキシマブ投与を行っている症例では従来の治療法に比べて周術期管理が容易なことが多く、白内障手術などの外科的治療に際してはステロイドや免疫抑制剤などの併用は必要としないことが多い。

参考文献

1. Sakai T, et al. Intraocular surgery in patients receiving infliximab therapy for Behçet disease. Jpn J Ophthalmol. 2010; 54: 360-361.

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

(3) 関節病変 CQ

CQ1	ベーチェット病の関節病変にはどのようなものがあり、どのように診察するか。
推奨1	ベーチェット病による関節炎は、非対称で回帰的に生じ、比較的大きな関節にみられる。関節リウマチなどとの鑑別が必要であり、血清抗 CCP 抗体検査や X 線撮影を行うことが推奨される。
エビデンスレベル：2b 推奨の強さ：B 同意度：〇〇	

解説

ベーチェット病にみられる筋骨格系の症状は、各国共通に良く認められる(イラン 37%、日本 57%、中国 30%、韓国 38%、ドイツ 53%)。関節炎は、非対称で回帰的に生じることが特徴であり、罹患関節としては膝、足、手関節などの比較的大きな関節にみられる¹⁾。一般に、関節リウマチのような骨びらんや骨破壊を生じることが少ないとされてきたが、関節変形を伴う関節炎も報告される。関節症状を有した 20 例のベーチェット病患者の X 線をレトロスペクティブに解析した報告では 11 例に関節下骨の骨吸収像、9 例に手根骨の carpal rotation 回転、3 例で関節裂隙の狭小化を認めている²⁾。また、2%程度の症例では破壊性関節炎が認められるとの報告もあり、X 線での評価は必要である³⁾。

47 名のベーチェット病の関節炎をプロスペクティブに経過観察した報告では(47 か月、平均 19.15 か月) 計 80 回の関節炎が認められたが、全て 4 か所までの寡関節炎で、54 症例(68%)では単関節炎であった。膝、足、手関節が罹患関節としては最も多く、関節炎の持続は 2 か月以下が 82%、3 か月から 4 年持続するのは 18%であり⁴⁾、この点においても関節リウマチと異なる。

約 10 年間 171 名の慢性単関節炎の患者(膝(24%) 手関節(22.8%) 足関節(18.7%))の経過を追ったところ、最終的に 74 名(43.3%)が最終診断に至ったが、31 名(18.1%)が関節リウマチ、23 名(13.5%)が末梢型脊椎関節炎、19 名(11.1%)がベーチェット病と診断された。手関節の罹患は、関節リウマチ(odds ratio [OR] = 11.58, P < 0.001) 足関節(脊椎関節炎は末梢型脊椎関節炎(OR = 6.19, P < 0.001) 膝関節炎はベーチェット(OR = 3.43, P = 0.014)の頻度が高いことが示されている⁵⁾。

その他の画像検査では、ベーチェット病患者 30 例の膝関節を関節エコーで評価した報告において、46%に滑膜増殖、13%にパワードップラー陽性、10%に骨表面のびらんを認め、関節エコーの有用性が指摘されているが⁶⁾ 関節リウマチとの鑑別には役には立たない。さらにベーチェット病患者 4 例の手を MRI で評価した報告では 4 例中 3 例に骨びらんを認め、手根骨のみならず PIP 関節や DIP 関節などの小関節にも骨びらんが認められたと報告されている⁷⁾。

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

参考文献

1. Hatemi G, et al. EULAR recommendations for the management of Behçet disease. *Ann Rheum Dis.* 2008; 67: 1656-1662.
2. Takeuchi A, et al. Radiographic abnormalities in patients with Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol.* 1984; 2: 259-262.
3. Frikha F, et al. Destructive arthritis in Behçet's disease: a report of eight cases and literature review. *Int J Rheum Dis.* 2009; 12: 250-255.
4. Yurdakul S, et al. The arthritis of Behçet's disease: a prospective study. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 1983; 42: 505-515.
5. Jeong H, et al. Clinical courses and predictors of outcomes in patients with monoarthritis: a retrospective study of 171 cases. *Int J Rheum Dis.* 2014; 17: 502-510.
6. Ceccarelli F, et al. Knee joint synovitis in Behçet's disease: a sonographic study. *Clin Exp Rheumatol.* 2007; 25: 76-79.
7. Sugawara S, et al. Hand and wrist arthritis of Behçet's disease: Imaging features. *Acta Radiol.* 2010; 51: 183-186.

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

CQ2	ベーチェット病の関節炎の鑑別に血液検査は有用か？
推奨2	ベーチェット病に認められるの鑑別において HLA、 抗 CCP 抗体を含めた自己抗体、補体などの検索は有用である。
エビデンスレベル：4 推奨の強さ：B 同意度：〇〇	

解説

ベーチェット病の関節炎の特徴である非びらん性関節炎の鑑別疾患として、全身性エリテマトーデス、脊椎関節炎、HLA-B27 関連疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、自己炎症性疾患、synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, oeteitis (SAPHO) 症候群、再発性多発軟骨炎、mouth and genital ulcers with inflamed cartilage (MAGIC) 症候群、anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) 関連血管炎、線維筋痛症などがある。この鑑別のためには、各種自己抗体、補体の低下、HLA-B27 の有無などの検索が有用である。また、一部に関節裂隙の狭小化を認める例も報告されており⁷⁾、関節リウマチとの鑑別のために抗 CCP 抗体の検索も必要である。

鑑別を要する疾患	重複する症状	鑑別に有用な所見
全身性エリテマトーデス	口腔潰瘍、非びらん性関節炎、神経、血管症候	抗核抗体陽性、低補体血症
HLA-B27 関連疾患	口腔潰瘍、非びらん性関節炎、虹彩炎、消化器病変、皮膚症状	HLA-B27 陽性
クローン病	口腔潰瘍、非びらん性関節炎、消化管症状、眼・皮膚病変	肉芽腫病変、強膜炎
潰瘍性大腸炎	口腔潰瘍、非びらん性関節炎、消化管症状、虹彩炎、皮膚病変	直腸炎、大腸炎
自己炎症症候群	陰部潰瘍、皮膚病変、skin disease、非びらん性関節炎、神経症状	顕著な発熱、小児期発症、遺伝子検索
サルコイドーシス	口腔潰瘍、肺病変、結節性紅斑、神経合併症、皮膚病変	生検にて肉芽腫病変
周期性好中球減少症	口腔潰瘍、全身症状	周期性全身症状
SAPHO 症候群	関節炎、ざ瘡、掌蹠膿疱症	骨肥大、骨炎
MAGIC 症候群	全てのベーチェット病症状	軟骨炎
ANCA 関連血管炎	血管炎、関節炎、全身症状、眼・皮膚病変	好中球細胞質抗体陽性

参考文献

- Hatemi G, et al. EULAR recommendations for the management of Behçet disease. *Ann Rheum Dis.* 2008; 67: 1656-1662.
- Ambrose NL, et al. Differential diagnosis and management of Behçet syndrome. *Nat Rev Rheumatol.* 2013; 9: 79-89.
- Yurdakul S, et al. The arthritis of Behçet's disease: a prospective study. *Ann Rheum Dis.* 1983; 42: 505-515.
- Khan MA, et al. A wider spectrum of spondyloarthropathies. *Semin Arthritis Rheum.* 1990; 20: 107-113.
- Colina M, et al. Clinical and radiologic evolution of synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis syndrome: a single center study of a cohort of 71 subjects. *Arthritis Rheum.* 2009; 61: 813-821.
- Firestein GS, et al. Mouth and genital ulcers with inflamed cartilage: MAGIC syndrome. Five patients with features of relapsing polychondritis and Behçet's disease. *Am J Med.* 1985; 79: 65-72.
- Takeuchi A, et al. Radiographic abnormalities in patients with Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol.* 1984; 2: 259-262.

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

CQ3	ベーチェット病の関節炎に非ステロイド系抗炎症鎮痛剤は有効か？
推奨3	ベーチェット病の関節炎に対して経口インドメタシンは有効とされることより、多くの非ステロイド系抗炎症鎮痛剤の短期投与は有効と考えられ推奨する。長期の有効性や有害事象に関する製剤間の比較に関するエビデンスは無い。
エビデンスレベル：3 推奨の強さ：C1 同意度：〇〇	

解説

30名のベーチェット病に対して、経口インドメタシン 25 mg 1日4回 投与3か月のオープンスタディが行われた。関節症状を有する23名のうち、80%の患者で効果が見られた。ベーチェット病の関節炎は、間歇的な関節炎を特徴とすることより、その有効性を評価することは困難であるが非ステロイド系抗炎症鎮痛剤の有効性が示唆された¹⁾。しかしながら、長期の有効性や有害事象（胃腸障害、腎障害など）を考慮したときには、COX-2選択性の高い薬剤が望ましいと考えられるが、製剤間比較などのエビデンスは無い。

実臨床では、関節痛の緩和には、急性期にステロイドを使用し、非ステロイド系抗炎症鎮痛剤を併用してステロイドを減量することが多い。

参考文献

1. Simsek H, et al. Treatment of Behçet disease with indomethacin. *Int J Dermatol.* 1991; 30: 54-57.
2. Hatemi G, et al. EULAR recommendations for the management of Behçet disease. *Ann Rheum Dis.* 2008; 67: 1656-1662.
3. Ambrose NL, et al. Differential diagnosis and management of Behçet syndrome. *Nat Rev Rheumatol.* 2013; 9: 79-89.

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

CQ4	ベーチェット病の関節炎にコルヒチンは有効か？
推奨 4	コルヒチンはベーチェット病の関節炎に対する有効性がプラセボ対照 2 重盲検試験で確認された唯一の薬剤であり使用を推奨される。
エビデンスレベル：1b 推奨の強さ：A 同意度：〇〇	

解説

コルヒチン 1～2 mg とプラセボの 2 年間の無作為化臨床試験にて、新規の関節炎発作の抑制と疼痛関節痛がコルヒチン投与群で有為に抑制された。一方で、有害事象に差は認めなかった¹⁾²⁾。116 名のベーチェット患者にプラセボもしくはコルヒチン (1～2 mg) で 2 年間経過観察したところ、48 名が 24 か月の試験を完遂し、カプランマイヤー検定でコルヒチン群で関節炎の無発症率が $P = 0.033$ で抑制され、炎症関節数も有為に低かった $P = 0.014$ ¹⁾

コントロールをおいた薬剤の関節炎に対する有効性の検定試験はこの試験以外には無い。EULAR 2008 年での関節炎に対する推奨において、コルヒチン (1～2 mg/day) は推奨 A とされている²⁾。

参考文献

1. Yurdakul S, et al. A double-blind trial of colchicine in Behçet's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2001; 44: 2686-2692.
2. Aktulga E, et al. A double blind study of colchicine in Behçet's disease. *Haematologica.* 1980; 65: 399-402.
3. Hatemi G, et al. EULAR recommendations for the management of Behçet disease. *Ann Rheum Dis.* 2008; 67: 1656-1662.

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

CQ5	ベーチェット病の関節炎にステロイドは有効か？
推奨5	ステロイドの筋肉内注射に関しては、関節炎に対する有効性は認められなかった。しかしながら、実臨床では、関節痛の緩和のために急性期に短期間ステロイドを使用しており選択肢として考慮する。
エビデンスレベル：3 推奨の強さ：C1 同意度：〇〇	

解説

実臨床における治療は、関節痛の緩和のために急性期にステロイドを使用し、非ステロイド系抗炎症鎮痛剤を併用してステロイドを漸減中止する方法で十分との考えもある。実臨床ではそのような治療法が実際的であるが、十分なコントロールを置いた検証はなされていない。ステロイドの筋肉内注射に関しては、関節炎に対する有効性は認められなかった¹⁾。

関節炎を認める際には多くの場合、他の皮膚症状、眼症状、口腔粘膜症状、腸管、中枢神経症状などの活動性を伴うことが多く、ステロイドの投与対象はそれらの主症状が中心となる。関節所見のみ認められている場合には、自然に改善することも少なくない。ステロイドに関しては長期使用時のデメリット（易感染性、骨粗鬆症、動脈硬化、耐糖能低下、皮膚脆弱化など）の方が多いために、長期の漫然投与は慎むべきである。

参考文献

1. Mat C, et al. A double-blind trial of depot corticosteroids in Behçet's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2006; 45: 348-352.
2. Hatemi G et al. EULAR recommendations for the management of Behçet disease. *Ann Rheum Dis*. 2008; 67: 1656-1662.

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

CQ6 ベーチェット病の関節炎に TNF 阻害剤は有効か？	
推奨 6	関節炎を 1 次エンドポイントにおいたプラセボ対照比較試験のエビデンスは無いが、再燃を繰り返す関節炎で、メトトレキサートを含む 2 種類以上の免疫抑制剤にて効果不十分でステロイドを減量できない場合には、生物学的製剤投与が考慮される。
エビデンスレベル：3 推奨の強さ：C1 同意度：〇〇	

解説

再燃を繰り返す関節炎で、メトトレキサートを含む 2 種類以上の免疫抑制剤にて効果不十分でプレドニゾロンで 7.5 mg/日以上要する場合に生物学的製剤が推奨されている¹⁾。関節炎を主要評価項目としたコントロールをおいた臨床研究試験は無いが、TNF 阻害療法でベーチェット病の口内炎、眼症状、消化器症状などとともに関節炎が抑制される症例報告は多い。Arida の報告によれば、関節症状の改善がインフリキシマブにて 94% (50/53)、エタネルセプト 100% (6/6)、アダリムマブ 60% (3/5) の頻度で改善したとされる。関節リウマチの場合と異なり、メトトレキサート非併用でも効果に差がなかったと報告しているが、長期の効果減弱の有無、抗製剤抗体などに関する検討はなされていない。

参考文献

1. Sfikakis PP, et al. Anti-TNF therapy in the management of Behcet's disease--review and basis for recommendations. *Rheumatology (Oxford)*. 2007; 46: 736-741.
2. Atzeni F, et al. Successful treatment of resistant Behcet's disease with etanercept. *Clin Exp Rheumatol*. 2005; 23: 729.
3. Arida A, et al. Anti-TNF agents for Behcet's disease: analysis of published data on 369 patients. *Semin Arthritis Rheum*. 2011; 41: 61-70.
4. Iwata S, et al. Effects of anti-TNF-alpha antibody infliximab in refractory entero-Behcet's disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2009; 48: 1012-1013.
5. Donghi D, et al. Infliximab for the treatment of refractory Adamantiades-Behcet disease with articular, intestinal, cerebral and ocular involvement. *Dermatology*. 2010; 220: 282-286.
6. Melikoglu M, et al. Short-term trial of etanercept in Behcet's disease: a double blind, placebo controlled study. *J. Rheumatol*. 2005; 32: 98-105.

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

CQ7	ベーチェット病の関節炎にアザチオプリンは有効か？
推奨7	アザチオプリン投与は、プラセボと比較して試験開始時に関節炎を認めなかったベーチェット病の関節炎を抑制した。
エビデンスレベル：1b 推奨の強さ：C1 同意度：〇〇	

解説

アザチオプリンに関するプラセボ対照無作為割り付け臨床試験がある。眼病変あり（48例）眼病変なし（25例）に対してアザチオプリン 2.5 mg/kg を2年間投与した。アザチオプリン群では、プラセボと比較して試験開始時に関節炎を認めなかった患者の新規関節炎出現を抑制した。また、眼症状のために試験を逸脱した症例はすべてプラセボ群であった。アザチオプリン群では、関節炎、眼症状、口腔潰瘍、陰部潰瘍のすべてに抑制的に作用した。一方、有害事象に関してアザチオプリンとプラセボの間に差は認めなかった¹⁾。

関節炎に対してアザチオプリンを併用がステロイド減量に有用である可能性が示唆されているが、併用の有効性に関する臨床試験は行われていない。

参考文献

1. Yazici H, et al. A controlled trial of azathioprine in Behçet's syndrome. *N Engl J Med.* 1990; 322: 281-285.
2. Hatemi G, et al. EULAR recommendations for the management of Behçet disease. *Ann Rheum Dis.* 2008; 67: 1656-1662.

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

CQ8 ベーチェット病の関節炎にメトトレキサートは有効か？	
推奨	8

解説

参考文献

1. H.
- 2.

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

CQ9	
ベーチェット病の関節炎にタクロリムスは有効か？	
推奨9	

解説

参考文献

- 1.
- 2.

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

(4) 副睾丸病変 CQ

ベーチェット病の精巣上体炎 疫学（一般的事項）	
CQ1	ベーチェット病ではどの程度の頻度で精巣上体炎を合併するのか？
推奨	本邦のベーチェット病患者における精巣上体炎の発現頻度はほぼ5%と考えられる。
	エビデンスレベル：5 推奨の強さ： 同意度：

解説

ベーチェット病の精巣上体炎の合併頻度は国により異なり、韓国 0.6%、中国 1.9%、中東ではイラク 31%、イラン 8.3%、トルコ 5-10%と報告されており地域差が認められる¹⁻⁴⁾。

本邦における精巣上体炎の合併頻度は、2010年のベーチェット病臨床個人調査票新規申請データ 968人の解析によると、35人で3.6%であった⁵⁾。Ideguchiらもベーチェット病患者 412人（男性 184人）の臨床像の解析から、男性患者の6%に合併していると報告している⁶⁾。平成3年（平成3年10月1日から平成4年3月末）に行われた、ベーチェット病患者の全国疫学調査の結果では、3316人（男性 1879人、女性 2059人）が対象となり、精巣上体炎は167人（5.0%）であり、昭和47年の調査および昭和59年の調査における頻度とほぼ同様の結果であった⁷⁾。これらのデータより、本邦のベーチェット病患者における精巣上体炎の発現頻度はほぼ5%と考えられる。

参考文献

1. Kirkali Z, et al. Urological aspects of Behçet's disease. Br J Urol. 1991; 67:638-639.
2. Cho YH, et al. Clinical features of patients with Behçet's disease and epididymitis. J Urol. 2003; 170:1231-1233.
3. Cetinel B, et al. Urologic screening for men with Behçet's syndrome. Urology. 1998; 52:863-865.
4. Davatchi F, et al. Adult Behçet's disease in Iran: analysis of 6075 patients. Int J Rheum Dis. 2016; 19:95-103.
5. 黒沢美智子ほか. ベーチェット病診療ガイドライン作成に向けて、臨床調査個人票新規申請データで患者の実態を示す. 厚生労働省ベーチェット病に関する調査研究班（班長：水木信久）平成27年度総括・分担研究報告書 2016, 52-58.
6. Ideguchi H, et al. Behçet disease: evolution of clinical manifestations. Medicine (Baltimore). 2011; 90:125-132.
7. 中江公裕ほか. ベーチェット病患者全国疫学調査成績：臨床疫学的成績とHLA-B51との関連. 厚生省ベーチェット病調査研究班（班長：坂根 剛）平成4年度研究業績 1993年, 70-82.

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

ベーチェット病の精巣上体炎 臨床経過（一般的事項）	
CQ2	ベーチェット病の精巣上体炎の臨床経過はどのようなものか？
推奨	精巣上体炎はベーチェット病の診断時またはその後に発症することが多く、長期間の再燃例は少なく、精巣上体炎そのものの予後は良い。
	エビデンスレベル：5 推奨の強さ： 同意度：

解説

ベーチェット病の精巣上体炎は、一般的にはベーチェット病の診断時またはその後に発症することが多いと報告され¹⁾、精巣上体炎がベーチェット病に先行して発症することはまれとされている²⁻⁴⁾。

炎症は1～2週間継続し、自然回復する場合もあれば治療を有する場合もある。再燃は一般的には少ないが、2～3回/年発症したとする報告もある⁵⁾。

2004年から2008年の臨床個人調査票のうち、新規受給者1794例の1年後の予後に関連する因子が検討されているが、1年後の悪化（ベーチェット病の重症度 Stage が進行したものを悪化）と精巣上体炎には有意な関連は認めなかった⁶⁾。

ベーチェット病の精巣上体炎の予後を長期で検討した報告はないが、当施設におけるベーチェット病患者100例の予後調査では、精巣上体炎はベーチェット病発症時に多く合併し、その後再燃を繰り返す症例は少なく、眼病変や特殊病型と比較し予後良好な合併症であった。

参考文献

1. Kaklamani VG, Vaiopoulos G, Markomichelakis N, Kaklamanis P. Recurrent epididymo-orchitis in patients with Behçet's disease. J Urol 2000;163:487-9.
2. Sharquie KE, Al-Rawi Z. Epididymo-orchitis in Behçets disease. Br J Rheumatol 1987;26:468-9.
3. Callejas-Rubio JL, Ortego N, Díez A, Castro M, De La Higuera J. Recurrent epididymo-orchitis secondary to Behçets disease. J Urol 1998;160:496.
4. Horii S, Takada S, Kinjo T, Nonomura D, Yamamoto Y, Yoneda S, Nomura H, Tei N, Matsumiya K, Shiroyama Y. Case of Behçet's disease diagnosed by bilateral epididymitis. Acta urologica Japonica. 2014 Nov;60(11):593-6.
5. Ulukaradag E, Memik O, Voyvoda B, Ozcan L. Behçet's Disease Detecting by Attacks of Recurrent Epididymo-Orchitis: Case Reports. Urol J. 2015 Nov 14;12(5):2379-80.
6. 黒沢美智子ほか. 臨床調査個人票を用いたベーチェット病の予後の研究方法 新規受給者の1年後、5年後の予後と1年後の予後に関連する要因. 厚生労働省ベーチェット病に関する調査研究班(班長:石ヶ坪良明)平成23～25年度総括・分担研究報告書 2014, 93-98.

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

ベーチェット病の精巣上体炎 診断	
CQ3	ベーチェット病の精巣上体炎と鑑別が必要なのはなにか？
推奨	精巣上体炎の鑑別診断としては、最も頻度の高い感染症と緊急性の高い精巣捻転を精査する。また、ベーチェット病の疾患活動性を認めないときは、ベーチェット病以外の自己免疫性睾丸炎や腫瘍性病変も考慮する。
	エビデンスレベル：5 推奨の強さ： 同意度：

解説

ベーチェット病が原因の精巣上体と診断するためには除外診断が中心となる。急性の陰嚢の腫脹疼痛であれば手術適応のある精巣捻転を考慮する。侵襲のない超音波検査は必ず施行し、精巣が正常な解剖学的位置に存在することを各確認する。それ以外の場合は、徐々に陰嚢の腫脹・圧痛・疼痛が起こり全身の発熱を伴うことが多い。

鑑別診断のための特に有用な検査はないが、尿のグラム染色や尿検査、尿培養検査さらに、*Chlamydia trachomatis* や *Neisseria gonorrhoeae* などの PCR 検査を行う¹⁾。精巣上体炎の原因としては感染症が最も多く、14歳から35歳の年齢で最もよく認められる病原体は *Chlamydia trachomatis* や *Neisseria gonorrhoeae* などである。ベーチェット病の発症年齢とほぼ同年齢であり、注意が必要である。それ以外の年齢では大腸菌類の感染症の頻度が高い¹⁾。

一般的に、ベーチェット病の疾患活動性が高い時に精巣上体炎の合併することが多く^{2,3)}、まったくベーチェット病の活動性所見を認めず、感染症も除外できるのであれば、自己免疫性睾丸炎も考慮する必要がある⁴⁾。また、MRIは腫瘍性病変を鑑別するには有用と考えられる⁵⁾。

参考文献

1. Trojian TH, Lishnak TS, Heiman D. Epididymitis and orchitis: an overview. *Am Fam Physician*. 2009 Apr 1;79(7):583-7.
2. Kirkali Z, et al. Urological aspects of Behçet's disease. *Br J Urol*. 1991; 67:638-639.
3. Pannek J, et al. Orchitis due to vasculitis in autoimmune diseases. *Scand J Rheumatol*. 1997; 26:151-154.
4. Silva CA, Cocuzza M, Carvalho JF, Bonfá E. Diagnosis and classification of autoimmune orchitis. *Autoimmun Rev*. 2014 Apr-May;13(4-5):431-4.
5. Kenneth T. Calamia and Izzet Fresko. Miscellaneous Manifestations of Behçet's Disease. Yusuf Yazıcı, Hasan Yazıcı, eds. LLC: Springer Science+Business Media, 2010:189-204.

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

ベーチェット病の精巣上体炎 治療	
CQ4	ベーチェット病の精巣上体炎の治療は何か？
推奨	感染症が否定できるまでは抗菌薬を投与し、適宜コルヒチンやNSAIDs または小～中等量の副腎皮質ステロイド投与を提案する。
	エビデンスレベル：5 推奨の強さ： 同意度：

解説

ベーチェット病の精巣上体炎に対するエビデンスのある治療方法はない。よって、感染症が除外できるまでは適切な抗菌薬を投与し、ベーチェット病の病勢が強ければコルヒチンやNSAIDs、または小～中等量の副腎皮質ステロイドの投与を行う^{1,2)}。ベーチェット病の精巣上体炎は、比較的副腎皮質ステロイドに反応は良いが、減量とともに再燃することがあり、免疫抑制薬としてアザチオプリンやシクロスポリンの投与報告がある¹⁻⁵⁾。

また、ベーチェット病の精巣上体炎に対する生物学的製剤の投与報告はないが、特殊病型に対してインフリキシマブを使用した際に、精巣上体炎も改善したとする報告がある⁶⁾。

参考文献

1. Cho YH, Jung J, Lee KH, Bang D, Lee ES, Lee S Clinical features of patients with Behçet's disease and epididymitis. J Urol 2003;170:1231-3.
2. Kaklamani VG, Vaiopoulos G, Markomichelakis N, Kaklamanis P. Recurrent epididymo-orchitis in patients with Behçet's disease. J Urol 2000;163:487-9.
3. Pannek J, Haupt G. Orchitis due to vasculitis in autoimmune diseases. Scand J Rheumatol 1997;26:151-4.
4. Callejas-Rubio JL, Ortego N, Díez A, Castro M, De La Higuera J. Recurrent epididymo-orchitis secondary to Behçets disease. J Urol. 1998 Aug;160(2):496.
5. 黒沢美智子ほか. ベーチェット病診療ガイドライン作成に向けて、臨床調査個人票新規申請データで患者の実態を示す. 厚生労働省ベーチェット病に関する調査研究班（班長：水木信久）平成27年度総括・分担研究報告書2016, 52-58.
6. Hibi T, Hirohata S, Kikuchi K, Tateishi U, Sato N, Ozaki K, Kondo K, Ishigatsubo Y. Infliximab therapy for intestinal, neurological, and vascular involvement in Behcet disease: Efficacy, safety, and pharmacokinetics in a multicenter, prospective, open-label, single-arm phase 3 study. Medicine (Baltimore) 2016 Jun; 95(24): e3863. Published online

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

(5) 腸管病変 CQ

CQ1	腸管型ベーチェット病の臨床症状にはどのようなものがあるか？
推奨 1	・特異的な症状はないが、腹部症状として腹痛、下血・血便、腹部腫瘤、下痢、体重減少などがみられる。 ・完全型や眼病変を有するベーチェット病は比較的少ない。
エビデンスレベル：〇〇 推奨の強さ：〇〇 同意度：〇〇	

解説

腸管型ベーチェット病は典型的には回盲部近辺に深掘れ潰瘍が生じ、右下腹部痛や血便がみられる。ときに腸管狭窄、穿孔・穿通、多量出血を生じ、激しい腹部症状を呈することもある。ベーチェット病(疑い例を含む)の患者にこのような症状がみられた場合には、腸管ベーチェット病を疑う。一方で、ベーチェット病と診断されておらずにこれらの症状がみられた場合には、時に診断に苦慮する。反復する口腔内アフタなどベーチェット病の部分症状の有無に注意しながら、クローン病などの鑑別診断を進める。

平成21年度に実施された全国規模の実態調査では、(単純性潰瘍を除いて)完全型が12.3%、眼病変を有するものが15.1%とベーチェット病全体と比較して少ない。また、腸管病変に関する因子解析では、眼病変の非保有が有意に関連していた。ベーチェット病全体でも完全型の割合が減少してきているが、腸管病変との関連は不明である。

参考文献

1. 岡崎和一, 他. 腸管ベーチェット病の診断コンセンサス. *INTESTINE*. 2014; 18: 549-554.
2. 井上詠, 他. 腸管ベーチェット病・単純性潰瘍. 山本博徳, 砂田圭二郎, 矢野智則編: *Visual 小腸疾患診療マニュアル (Medical View)*. 2011: pp.112-121.
3. Hisamatsu T, et al. Diagnosis and management of intestinal Behçet's disease. *Clin J Gastroenterol*. 2014; 7: 205-212.
4. 厚生労働科学研究費補助金特定疾患対策研究「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」平成23年度研究報告書. 2012.
5. 黒澤美智子. 日本におけるベーチェット病の臨床疫学像. *リウマチ科*. 2015; 53: 537-542.
6. Ideguchi H, et al. Gastrointestinal manifestations of Behçet's disease in Japan: a study of 43 patients. *Rheumatol Int*. 2013; 34: 851-856.

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

CQ2	腸管型ベーチェット病の臨床検査所見の特徴は？
推奨2	特徴的な所見はないが、炎症反応高値や低蛋白血症がみられる。 ・HLA-B51 陽性率が低い。 ・Myelodysplastic syndrome (MDS) 合併例では、トリソミー8が多い。
エビデンスレベル：〇〇 推奨の強さ：〇〇 同意度：〇〇	

解説

血液生化学検査では特徴的な所見はないが、活動度や栄養状態、消耗によってCRPなどの炎症反応高値、低アルブミン血症などがみられる。韓国のグループからはCRP高値が予後不良因子の一つと報告されている。

ベーチェット病はその病因の一つに遺伝的素因があるとされ、HLA-B51などの疾患感受性遺伝子が報告されている。また近年ではIL-23R/IL-12RBやIL-10のSNPが報告されている。腸管型ベーチェット病との関連を示す疾患感受性遺伝子の報告は少ないが、MDSに合併したベーチェット病では、HLA-B51は低い。また、メタ解析の結果、消化管病変では有意にHLA-B51陽性率が低い。ベーチェット病診断基準で参考となる所見に上げられるHLA-A26の腸管型における頻度については詳細なデータは示されていない。一方、トリソミー8を持つMDSを合併したベーチェット病は高率に腸管病変を呈する。

参考文献

1. Jung YS, et al. Long-term clinical outcomes and factors predictive of relapse after 5-aminosalicylate or sulfasalazine therapy in patients with intestinal Behçet disease. *J Clin Gastroenterol.* 2012; 46: e38-45.
2. Tada Y, et al. The association of Behçet's disease with myelodysplastic syndrome in Japan: a review of the literature. *Clin Exp Rheumatol.* 2006; 24: S115-119.
3. Maldini C, et al. Relationships of HLA-B51 or B5 genotype with Behçet's disease clinical characteristics: systematic review and meta-analyses of observational studies. *Rheumatology (Oxford).* 2012; 51: 887-900.
4. Kawabata H, et al. Myelodysplastic syndrome complicated with inflammatory intestinal ulcers: significance of trisomy 8. *Intern Med.* 2006; 45: 1309-1314.

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

CQ3	腸管型ベーチェット病の内視鏡所見の特徴は？
推奨3	回盲部の深掘れないし円形の潰瘍が典型的所見である。他に食道に円形ないし深掘れの潰瘍を認めることがある。
エビデンスレベル：3~5 推奨の強さ：00 同意度：00	

解説

国際的な診断基準には記載されていないが、ベーチェット病患者の消化管病変については、幾つかのケース・コントロール研究や後向き研究が存在する。Zouらは148例のベーチェット病患者に上部および下部消化管内視鏡検査を施行し、35.1%の症例で消化管病変を認め、12.2%の症例で回盲部に、2.7%の症例で食道に活動性潰瘍を認めたと報告している¹⁾。少数の過去の報告をまとめると、ベーチェット病患者における消化管病変の頻度は、回盲部で12.2~18.0%²⁾、食道で2.7~4.7%である³⁾。一方、腸管型ベーチェット病患者では、96%の症例が回盲部に潰瘍性病変を認めたとの報告もある⁴⁾。

腸管型ベーチェット病の潰瘍性病変の形態や個数については、50.0~83.3%が深掘れ潰瘍で、他には円形潰瘍や地図状潰瘍が見られ、72.2~76.0%が径1cm以上で、50~67%が単発と報告されている¹⁾⁴⁾⁵⁾。クローン病との比較で、円形潰瘍、5個以下、集中的な病変分布、不規則な地図状潰瘍がベーチェット病を示唆する所見との報告もある⁶⁾。

食道病変は、食道中部に好発し、円形ないし深掘れの潰瘍が、単発ないし複数で存在し、穿孔や瘻孔形成の原因となり得る。サイトメガロウイルスやヘルペスウイルスによる病変との鑑別診断を要する⁷⁾。

Cheonらは、145例の腸管型ベーチェット病患者にileocolonoscopyを施行し、回腸終末部(61.4%)や回盲弁(42.1%)以外に、上行結腸に12.4%、盲腸に10.3%の病変を認めたとしている⁸⁾。またカプセル内視鏡による小腸病変の検討では遠位小腸にびらんや小潰瘍を認めたとの報告もある。食道以外の上部消化管を含め、こうした好発部位以外の病変の臨床的意義や非典型例の扱いについては、今後の検討が必要である。

本邦独自の疾患概念として、「回盲部近傍の慢性打ち抜き様の潰瘍」で「境界明瞭な円形ないし卵円形で、下掘れ傾向が強く、回盲弁上ないしその近傍に好発し組織学的には慢性活動性の非特異性炎症所見を示すUI-IVの潰瘍」を単純性潰瘍(Simple ulcer)とすることがある^{9),10)}。単純性潰瘍と腸管型ベーチェット病の異同、口腔内アフタ合併の有無による治療反応性や長期経過などが検討されつつあるが、定義を含め、混乱が残った状態が続いている。

参考文献

1. Zou J, et al. Endoscopic findings of gastrointestinal involvement in Chinese patients with Behcet's disease. World J Gastroenterol. 2014; 20: 17171-17178.

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

2. Köklü S, et al. Ileocolonic involvement in Behçet's disease: endoscopic and histological evaluation. *Digestion*. 2010; 81: 214-217.
3. Yi SW, et al. The prevalence and clinical characteristics of esophageal involvement in patients with Behçet's disease: a single center experience in Korea. *J Korean Med Sci*. 2009; 24: 52-56.
4. Lee CR, et al. Colonoscopic findings in intestinal Behçet's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2001; 7: 243-249.
5. Kim JS, et al. Prediction of the clinical course of Behçet's colitis according to macroscopic classification by colonoscopy. *Endoscopy*. 2000; 32: 635-640.
6. Lee SK, et al. Differential diagnosis of intestinal Behçet's disease and Crohn's disease by colonoscopic findings. *Endoscopy*. 2009; 41: 9-16.
7. Chae EJ, et al. Radiologic and clinical findings of Behçet disease: comprehensive review of multisystemic involvement. *Radiographics*. 2008; 28: e31.
8. Cheon JH, et al. Development and validation of novel diagnostic criteria for intestinal Behçet's disease in Korean patients with ileocolonic ulcers. *Am J Gastroenterol*. 2009; 104: 2492-2499.
9. 渡辺英伸, 他. 回盲弁近傍の単純性潰瘍の病理. *胃と腸*. 1979; 14: 749-767.
10. Matsukawa M, et al. Endoscopic therapy with absolute ethanol for postoperative recurrent ulcers in intestinal Behçet's disease, and simple ulcers. *J Gastroenterol*. 2001; 36: 255-258.

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

CQ4 腸管型ベーチェット病の鑑別診断は？	
推奨 4	腸管型ベーチェット病の鑑別診断にはクローン病、腸結核、NSAID による小腸潰瘍、単純性潰瘍、などがある。
エビデンスレベル：〇〇 推奨の強さ：〇〇 同意度：〇〇	

解説

腸管型ベーチェット病の典型的な内視鏡像は回盲部の類円形、境界明瞭な深掘れ潰瘍である。深い潰瘍病変はしばしば“volcano-shaped ulcer”と称される。

回盲部に潰瘍病変を呈する疾患としてクローン病や腸結核が挙げられる。クローン病は縦走傾向、敷石状配列といった特徴的な内視鏡像を呈し、病変が skip すること、肛門病変の存在などから鑑別する。しかし、これら典型的病変像を呈さない場合に腸管型ベーチェットとクローン病の鑑別が内視鏡所見からだけでは困難な場合があり、全身症状、他の臨床検査所見などを含めて検討する必要がある。

腸結核との鑑別は治療方針を決める上で重要である。特に抗 TNF α 抗体製剤の使用に際して活動性腸結核は鑑別されなければならない。腸結核の典型的内視鏡所見は輪状潰瘍や萎縮癒痕帯として知られているが、いっぽうで腸結核は多彩な内視鏡像を呈することも知られており注意が必要である¹⁾。腸結核の鑑別には問診、身体所見、胸部 X 線もしくは胸部 CT 検査、インターフェロン γ 放出試験 (quantiferon (QFT)、T-SPOT)、ツベルクリン反応が用いられる。

単純性潰瘍は 1979 年に武藤により“回盲部近傍の慢性打ち抜き様の潰瘍”として²⁾、渡辺らより“境界明瞭な円形ないし卵円形で、下掘れ傾向が強く、回盲弁上ないしその近傍に好発し組織学的には慢性活動性の非特異性炎症所見を示す UI-IV の潰瘍”³⁾として提唱された疾患概念である。内視鏡所見および病理学的所見から腸管型ベーチェット病と鑑別することは困難とされている。単純性潰瘍と腸管型ベーチェット病との違いは現段階では他のベーチェット病徴候の有無である。腸管型ベーチェット病は厚生労働省ベーチェット病研究班の診断基準⁴⁾で完全型ないしは不全型ベーチェット病の条件を満たすものとされている。したがって典型的な回盲部の類円形深掘れ潰瘍病変と口腔内アフタのみを呈する症例では腸管型ベーチェット病と診断することはできない(単純性潰瘍もしくは腸管型ベーチェット病疑いとするべきである)。ただし、ベーチェット病徴候は時間差をもって出現することがあり、経過観察中に腸管型ベーチェット病の診断基準を満たすことはありうる。

NSAID による小腸潰瘍では回盲部に深掘れ潰瘍病変を呈することは少ないが、小腸に多発する潰瘍病変としてときに腸管型ベーチェット病との鑑別病変が必要となる。鑑別の上で最も重要な点は NSAID の内服歴と服薬中止による潰瘍病変の改善である。

非特異性多発性小腸潰瘍症⁵⁾も回腸に多発する潰瘍病変を呈する疾患としてときに腸管型ベーチェット病との鑑別が必要となる。比較的若年に発症し、女性に多く、慢性に続く

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

鉄欠乏性貧血と低アルブミン血症が臨床的特徴である。本症はプロスタグランジンの輸送蛋白をコードする *SLCO2A1* 遺伝子変異による常染色体劣性遺伝病であることが明らかとなった⁶⁾。

参考文献

1. 黒丸五郎. 腸結核症の病理. 結核新書 12. (医学書院) 1952.
2. 武藤徹一郎. いわゆる“Simple Ulcer”とは. 胃と腸. 1979; 14: 739-748.
3. 渡辺英伸, 他. 回盲弁近傍の単純性潰瘍の病理. 胃と腸. 1979; 14: 749-767.
4. <http://www-user.yokohama-cu.ac.jp/~behcet/patient/behcet/standerd.html>
5. 岡部治弥, 他. 仮称“非特異性多発性小腸潰瘍症”. 胃と腸. 1968; 3: 1539-1549.
6. Umeno J, et al. A Hereditary Enteropathy Caused by Mutations in the *SLCO2A1* Gene, Encoding a Prostaglandin Transporter. *PLoS Genet.* 2015; 11: e1005581.

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

CQ5	腸管型ベーチェット病の診断に CT は有用か？
推奨 5	腸管型ベーチェット病の診断に CT は有用である。症例によっては MRI や US も有用である。
エビデンスレベル：4 推奨の強さ：00 同意度：00	

解説

腸管型ベーチェット病では腸管壁の肥厚、炎症性腫瘍、穿通および穿孔を呈することがあり、診断に造影 CT は有用である。特に強い右下腹部痛や炎症性腫瘍を伴う患者で膿瘍形成や穿孔を疑う症例には第一選択となりうる。さらに腸結核やクローン病との鑑別における CT enterography の有用性が報告されている¹⁾。いっぽう、頻回の CT 検査が腸管型ベーチェット病患者における放射線被ばくリスクとなっているという報告がある²⁾。不必要な検査を行わないこと、他のモダリティ（MRI や腹部エコーなど）を用いることも考慮すべきである。

参考文献

1. Park MJ, et al. Computed tomography enterography for evaluation of inflammatory bowel disease. Clin Endosc. 2013; 46: 327-366.
2. Jung YS, et al. Radiation exposure from abdominal imaging studies in patients with intestinal Behçet disease. Gut Liver. 2014; 8: 380-387.

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

CQ6 腸管型ベーチェット病の病理学的所見の特徴は？

推奨 6 慢性活動性の非特異性炎症所見を示す深い潰瘍の組織所見を認める。

エビデンスレベル：〇〇 推奨の強さ：〇〇 同意度：〇〇

解説

慢性活動性の非特異性炎症所見を示す深い潰瘍の組織所見である。潰瘍底には好中球、壊死層、リンパ球と形質細胞を主体とするびまん性慢性炎症細胞浸潤と毛細血管に富む肉芽組織層、少量の慢性炎症細胞と豊富な線維芽細胞を認める線維組織層の 3 層がみられる¹⁾⁻⁶⁾。潰瘍辺縁は、粘膜内の慢性活動性炎症細胞浸潤が潰瘍周囲の狭い範囲に認められ、毛細血管の増生、腺管の減少や配列の乱れ、上皮細胞の幼若化を伴う⁴⁾。

参考文献

1. 渡辺英伸, 他. 回盲弁近傍の単純性潰瘍の病理. 胃と腸. 1979; 14: 749-767.
2. 岩下明德, 他. 小腸の潰瘍性病変の病理. 外科. 1985; 47: 1025-1033.
3. 太田敦子, 他. 腸管ベーチェット病と単純性潰瘍：病理像. INTESTINE. 2014; 18: 555-559.
4. Hayasaki N, et al. Neutrophilic phlebitis is characteristic of intestinal Behcet's disease and simple ulcer syndrome. Histopathology. 2004; 45: 377-383.
5. Imamura Y, et al. Involvement of Th1 cells and heat shock protein 60 in the pathogenesis of intestinal Behcet's disease. Clin Exp Immunol. 2005; 139: 371-378.
6. 久松理一. 腸管ベーチェット病診療コンセンサス・ステートメント改訂案 (2013 年度版).

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

CQ7	腸管型ベーチェット病の臨床経過と予後は？
推奨7	腸管型ベーチェット病の一部の患者で穿孔や出血のために外科手術が必要となり、術後再発や再手術率も高い。若年発症や診断時の CRP 高値が重症の経過のリスク因子である。
エビデンスレベル：4 推奨の強さ：〇〇 同意度：〇〇	

解説

腸管型ベーチェット病は穿孔、出血により緊急手術となることも多く、術後再発および再手術率も高い。このためベーチェット病患者において腸管病変を予後不良因子と考えると考えかたがある。130 人の腸管型ベーチェット病の診断後 5 年間の経過の検討では寛解もしくは軽症の疾患活動性が継続した疾患活動性パターンの割合が 56.2% と最も多かった。しかし、16.2% の患者で複数回の再燃や持続する自覚症状を認めた。重症な臨床経過をたどった群では診断時において若年者、高い血沈と CRP、高い疾患活動性 (disease activity index for intestinal Behcet's disease, DAIBD)、低アルブミン血症という要素が抽出された¹⁾。また、291 人の患者の検討では診断時の年齢が若いほうが重症の経過をたどり、性差については男性患者で診断時の臨床症状のいくつかが重症である傾向が認められたが、経過としては明らかな性差は認められなかったという報告がある²⁾。また、35 歳未満、CRP 高値 (≥ 1.5 mg/dl)、高い疾患活動性 (DAIBD ≥ 60) が 5-ASA/サルファサラジンに抵抗性を示すリスク因子であるという報告がある³⁾。Naganuma らは回腸病変の存在と眼病変の合併が手術リスクであり、末梢血の CD8+ DR+ リンパ球の割合増加が再発のリスクとなることを報告している⁴⁾。

Kimura らは 34 人の腸管型ベーチェット病患者を解析し、副腎皮質ステロイドあるいは 5-ASA 以上の治療 (免疫調節薬や抗 TNF α 抗体製剤) が必要となった難治性の因子として HLA-B51 陽性、高い CRP 値、白血球数高値、血便を報告している⁵⁾。

外科手術については 136 人の日本人患者での検討では、男性に多く、穿孔による緊急手術の症例が多かったと報告されている⁶⁾。術後再発も 2 年以内の比較的早期から起きる例が多く⁴⁾⁷⁾⁸⁾、再発率は累積 2 年で 30 ~ 75% と高い⁴⁾⁹⁾。

参考文献

1. Jung YS, et al. Clinical course of intestinal Behcet's disease during the first five years. *Dig Dis Sci.* 2013; 58: 496-503.
2. Jung YS, et al. Influence of age at diagnosis and sex on clinical course and long-term prognosis of intestinal Behcet's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2012; 18: 1064-1071.
3. Jung YS, et al. Long-term clinical outcomes and factors predictive of relapse after 5-aminosalicylate or sulfasalazine therapy in patients with intestinal Behcet disease. *J Clin Gastroenterol.* 2012; 46: e38-45.
4. Naganuma M, et al. Analysis of clinical course and long-term prognosis of surgical and nonsurgical patients with intestinal Behcet's disease. *Am J Gastroenterol.* 2000; 95: 2848-2851.

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

5. Kimura Y, et al. Characteristics of patients with intestinal Behçet's disease requiring treatment with immunosuppressants or anti-TNF α antibody. *Mod Rheumatol*. 2016;26(1):132-7.
6. Kasahara Y, et al. Intestinal involvement in Behçet's disease: review of 136 surgical cases in the Japanese literature. *Dis Colon Rectum*. 1981 Mar-Apr;24(2):103-6.
7. Iida M, et al. Postoperative recurrence in patients with intestinal Behçet's disease. *Dis Colon Rectum* 37; 16-21, 1994
8. Jin BS, et al. Surgical treatment and outcome in patients with intestinal Behçet disease: Long-term experience of a single large-volume center. *Dis Colon Rectum* 58; 575-581, 2015
9. Jung YS, et al. Prognostic factors and long term clinical outcome for surgical patients with intestinal Behçet's disease. *Inflamm Bowel Dis* 17; 1594-1602, 2011

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

CQ8	腸管型ベーチェット病の重症度はどのように判定するか？
推奨 8	炎症反応および腸管潰瘍所見で判定する。Disease activity index for intestinal Behçet's disease (DAIBD) も有用である。
エビデンスレベル：○○ 推奨の強さ：○○ 同意度：○○	

解説

現在、腸管型ベーチェット病自体の重症度判定基準は確立されていない。実際の重症度判定は、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のが望ましい¹⁾。また、韓国のグループが提唱している新しい疾患活動性インデックス（Disease activity index for intestinal Behçet's disease: DAIBD）は、全身状態、発熱（38度以上）有無、腸管外所見、1週間以内の腹痛の程度、腹部腫瘍の有無や圧痛の程度、腸管合併症（瘻孔、穿孔、膿瘍など）や1週間以内の水様便の回数を点数化し、19点以下が寛解期、20-39点が軽症、40-79点が中等症、75点以上が重症と重症度判定に有効である²⁾。内視鏡的重症度は、DAIBDとの相関は弱い（ $r=0.434$ ）、腸管の潰瘍と噴火口様と称される深掘れ潰瘍の数は、DAIBDの重症度の予測因子となり得る³⁾⁻⁴⁾。

参考文献

1. 久松理一. 腸管ベーチェット病診療コンセンサス・ステートメント改訂案（2013年度版）.
2. Cheon JH, et al. Development, validation, and responsiveness of a novel disease activity index for intestinal Behcet's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2011; 17: 605-613.
3. Lee HJ, et al. Correlations between endoscopic and clinical disease activity indices in intestinal Behcet's disease. *World J Gastroenterol.* 2012; 18: 5771-5778.
4. Skef W, et al. Gastrointestinal Behcet's disease: a review. *World J Gastroenterol.* 2015; 21: 3801-3812.

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

CQ9	腸管型ベーチェット病の疾患活動性はどのようにモニタリングするか？
推奨9	CRP や潰瘍所見(数、大きさや深さ)の変化、粘膜治癒所見の有無を確認する。 DAIBD や soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 も有用である。
エビデンスレベル：〇〇 推奨の強さ：〇〇 同意度：〇〇	

解説

炎症反応(CRP)は、腸管炎症の程度、ベーチェット病の活動性を評価するバイオマーカーのひとつである¹⁾。また、内視鏡による潰瘍所見の変化、粘膜治癒所見は、腸管病変の疾患活動性の改善度を直接的に評価することができる。そのほかに、疾患活動性をモニターする因子として疾患活動性インデックス(disease activity index for intestinal Behcet's disease, DAIBD)や soluble triggering receptor expressed on myeloid cells (sTREM)-1がある。DAIBDは、そのスコアの変化量を良好(≥20)、やや良好(10-19)、変化なし(-9から10)、やや悪化(-14から-11)、悪化(≤-15)点数評価することにより、疾患活動性変化の継続的モニターにも有効である²⁾。また、soluble triggering receptor expressed on myeloid cells (sTREM)-1も、DAIBD (r=0.762)やCRP (r=0.383)とよく相関し、疾患活動性をモニターするのに有用である³⁾。

参考文献

1. Skef W, et al. Gastrointestinal Behcet's disease: a review. World J Gastroenterol. 2015; 21: 3801-3812.
2. Cheon JH, et al. Development, validation, and responsiveness of a novel disease activity index for intestinal Behcet's disease. Inflamm Bowel Dis. 2011; 17: 605-613.
3. Jung YS, et al. Expression of a soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) correlates with clinical disease activity in intestinal Behcet's disease. Inflamm Bowel Dis. 2011; 17: 2130-2137.

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

CQ10 腸管型ベーチェット病の治療目標として血清 CRP 陰性化を目指すべきか？

推奨 10 腸管型ベーチェット病の治療において、血清 CRP 陰性化は一つの治療目標となりうる。

エビデンスレベル：4 推奨の強さ：○○ 同意度：○○

解説

現時点で CRP の陰性化を目指すことが腸管型ベーチェット病の予後（再燃率や手術率など）を改善することを証明した前向き研究はない。しかしながら、後ろ向き研究では術後患者において CRP 高値群（ ≥ 4.4 mg/dL）では CRP 低値群（ < 4.4 mg/dl）と比較しての再発率が高いことが報告されている¹⁾。アダリムマブの国内臨床試験において血清 CRP は粘膜治癒が得られた症例でより低値をしめした²⁾。特殊型ベーチェット病を対象におこなわれたインフリキシマブの国内臨床試験において臨床症状の改善に伴い CRP は減少した³⁾。プレドニゾロンとエタネルセプトの有効性を比較した臨床研究報告においても有効性指標として CRP が用いられている⁴⁾。エキスパートによるコンセンサス・ステートメントにおいて血清 CRP の陰性化は臨床現場での治療目標になりうる判断されている⁵⁾。

参考文献

1. Jung YS, et al. Prognostic factors and long-term clinical outcomes for surgical patients with intestinal Behcet's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2011; 17: 1594-1602.
2. Tanida S, et al. Adalimumab for the treatment of Japanese patients with intestinal Behçet's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015; 13: 940-948.e3.
3. Hibi T, et al. Infliximab therapy for intestinal, neurological, and vascular involvement in Behcet disease: Efficacy, safety, and pharmacokinetics in a multicenter, prospective, open-label, single-arm phase 3 study. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95: e3863.
4. Ma D, et al. Etanercept in the treatment of intestinal Behcet's disease. *Cell Biochem Biophys.* 2014; 69: 735-739.
5. Hisamatsu T, et al. The 2nd edition of consensus statements for the diagnosis and management of intestinal Behçet's disease: indication of anti-TNF α monoclonal antibodies. *J Gastroenterol.* 2014; 49: 156-162.

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

CQ11	腸管型ベーチェット病の治療目標として内視鏡的寛解（粘膜治癒）を目指すべきか？
推奨 11	臨床症状の消失や CRP 値の正常化を達成した腸管型ベーチェット病患者が、更なる治療目標として内視鏡的寛解（粘膜治癒）を目指すかどうかは、個々の患者の臨床経過やリスクを総合的に判断して決めるべきである。
エビデンスレベル：3~5 推奨の強さ：00 同意度：00	

解説

腸管型ベーチェット病における寛解の定義は未確立であるが、臨床的症状の消失と CRP 値の正常化が、治療目標の第一段階となる。Choi らは、腸管型ベーチェット 43 例を平均 73 ヶ月経過観察し、38%の症例が治療開始 8 週目で完全寛解導入され、それらの症例は非寛解導入例に比べ有意に手術率が低く（ $P = 0.028$ ）、完全寛解導入例の消化管病変再燃率は 2 年で 25%、5 年で 49%であったと報告している¹⁾。また CRP 高値が予後不良因子とする報告も存在する²⁾³⁾。しかし、臨床的寛解例でも内視鏡的には活動性病変が残存することも多く、Lee らは内視鏡的活動性と the disease activity index for intestinal Behcet's disease (DAIBD) の相関性は弱い（ $r = 0.434$ ）と報告し⁴⁾、Yim らは腸管型ベーチェット病患者 80 例の検討で、臨床的寛解症例の 57%で内視鏡的活動性潰瘍を認めたとしている⁵⁾。

近年、抗 TNF- α 抗体製剤治療効果の内視鏡的検討の報告が増えている⁶⁾⁷⁾。本邦で施行された腸管型ベーチェット 20 例に対するアダリムマブ投与例の検討において、臨床的な著明改善率は投与 24 週で 45%、52 週で 60%、内視鏡的粘膜治癒率は 24 週で 45%、52 週で 55%と報告されている⁸⁾。また、10 例の既存治療抵抗性の腸管型ベーチェットに対し、インフリキシマブとメソトレキセートを併用し、6 ヶ月で 50%、12 ヶ月で 90%の回盲部潰瘍性病変の消失を認めたとの報告も、本邦から出されている⁹⁾。

内視鏡的寛解（粘膜治癒）例の方が、臨床的寛解で内視鏡的に活動性病変が残存する症例よりも良好な予後が期待できることは予想されるが、臨床的寛解導入された後に、より高い治療目標として内視鏡的粘膜治癒を目指すかどうかは、個々の症例の臨床経過からみた粘膜治癒の必要性、臨床的背景からみた治療強化による有害事象のリスクなどを総合的に検討して決めるべきである。

参考文献

1. Choi JJ, et al. Long-term clinical course and prognostic factors in intestinal Behcet's disease. *Dis Colon Rectum*. 2000; 43: 692-700.
2. Jung YS, et al. Prognostic factors and long-term clinical outcomes for surgical patients with intestinal Behcet's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2011; 17: 1594-1602.

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

3. Cheon JH, et al. An update on the diagnosis, treatment, and prognosis of intestinal Behçet's disease. *Curr Opin Rheumatol.* 2015; 27: 24-31.
4. Lee HJ, et al. Correlations between endoscopic and clinical disease activity indices in intestinal Behçet's disease. *World J Gastroenterol.* 2012; 18: 5771-5778.
5. Yim SM, et al. Mucosal healing predicts the long-term prognosis of intestinal Behçet's disease. *Dig Dis Sci.* 2014; 59:2529-2935.
6. Maruyama Y, et al. 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: 2125-2129.
7. Naganuma M, et al. Efficacy of infliximab for induction and maintenance of remission in intestinal Behçet's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2008; 14: 1259-1264.
8. Tanida S, et al. Adalimumab for the treatment of Japanese patients with intestinal Behçet's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015; 13: 940-948.
9. Iwata S, et al. Efficacy of combination therapy of anti-TNF- α antibody infliximab and methotrexate in refractory entero-Behçet's disease. *Mod Rheumatol.* 2011; 21: 184-191.

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

CQ12 腸管型ベーチェット病の寛解導入療法はどのようなものがあるか？

推奨 12 軽～中等症例には 5-ASA、SASP、コルヒチン、重症例には副腎皮質ステロイド薬、抗 TNF α 抗体、栄養療法、難治例には外科手術による寛解導入法がある。

エビデンスレベル：2b～6 推奨の強さ：○○ 同意度：○○

解説

腹痛、下痢、下血など消化器症状および全身症状の弱い軽～中等症例では、5-ASA（5-アミノサリチル酸製剤）、SASP（サラゾスルファピリジン）が寛解導入に有効な場合がある¹⁾²⁾。

中等症以上の活動性や、他治療による寛解導入が効果不十分な場合、全身症状が強い場合は、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³⁾⁴⁾。

ステロイドが無効な場合、あるいはステロイド投与を回避する治療として、抗 TNF 抗体投与を考慮する⁵⁾⁻⁹⁾。

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り¹⁰⁾、薬物治療抵抗例や、狭窄など消化管障害の強い例で適応となる。

その他、タクロリムスが寛解導入に有効とする報告がある。

内科治療に抵抗性する難治例、瘻孔形成例には、外科治療による寛解導入の適応を考慮する

参考文献

1. Jung YS, et al. Long-term clinical outcomes and factors predictive of relapse after 5-aminosalicylate or sulfasalazine therapy in patients with intestinal Behcet disease. *J Clin Gastroenterol.* 2012; 46: e38-e45.
2. Ikezawa K, et al. A case of Behçet's syndrome with esophageal involvement treated with salicylazosulfapyridine and prednisolone. *Endoscopy.* 1998; 30: S52-3.
3. Park JJ, et al. Long-term clinical outcomes after the first course of corticosteroid therapy in patients with moderate to severe intestinal Behçet's disease. *Gastroenterology.* 2010; 138: S698-S699.
4. Toda K, et al. Therapeutic effect of intraarterial prednisolone injection in severe intestinal Behçet's disease. *J Gastroenterol.* 2002; 37: 844-848.
5. Hibi T, et al. Infliximab therapy for intestinal, neurological, and vascular involvement in Behcet disease: Efficacy, safety, and pharmacokinetics in a multicenter prospective, open-label, single-arm phase 3 study. *Medicine.* 2016; 95: e3863.
6. Naganuma M, et al. Efficacy of infliximab for induction and maintenance of remission in intestinal Behçet's disease. Efficacy of infliximab for induction and maintenance of remission in intestinal Behçet's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2008; 14: 1259-1264.
7. Kinoshita H, et al. Efficacy of infliximab in patients with intestinal Behçet's disease refractory to conventional medication. *Intern Med.* 2013; 52: 1855-1862.

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

8. Lee JH, et al. Efficacy of infliximab in intestinal Behçet's disease: a Korean multicenter retrospective study. *Inflamm Bowel Dis.* 2013; 19: 1833-1838.
9. Tanida S, et al. Adalimumab for the treatment of Japanese patients with intestinal Behcet's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015; 13: 940-948.e3.
10. 小林清典, 他. 腸型ベーチェット病に対する栄養療法の臨床的研究. *日本大腸肛門病会誌.* 1989; 42: 1265-1271.

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

CQ13	腸管型ベーチェット病の寛解維持療法はどのようなものがあるか？
推奨 13	5-ASA 製剤、チオプリン製剤、抗 TNF α 抗体、コルヒチン、栄養療法などがある。
エビデンスレベル：2b~6 推奨の強さ：〇〇 同意度：〇〇	

解説

寛解導入療法により症状が軽快した場合、腸管病変への維持療法として 5-ASA 製剤を使用してよい¹⁾。

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、寛解維持療法として免疫抑制剤（チオプリン・メソトレキセート）のを考慮する²⁾⁻⁴⁾。

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⁾。

抗 TNF α 抗体有効例についてはその後維持投与へ移行する⁶⁾⁻⁹⁾。抗 TNF α 抗体の中止時あるいは薬剤変更時に、眼などの腸管外 BD 兆候が出現、あるいは悪化したとする報告があるため、中止の判断には留意が必要である。

参考文献

1. Jung YS, et al. Long-term clinical outcomes and factors predictive of relapse after 5-aminosalicylate or sulfasalazine therapy in patients with intestinal Behcet disease. *J Clin Gastroenterol.* 2012; 46: 38-45.
2. Park MS, et al. Leukopenia predicts remission in patients with inflammatory bowel disease and Behcet's disease on thiopurine maintenance. *Dig Dis Sci.* 2015; 60: 195-204.
3. Jung YS, et al. Clinical outcomes and prognostic factors for thiopurine maintenance therapy in patients with intestinal Behcet's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2012; 18: 750-757.
4. Iwata S, et al. Efficacy of combination therapy of anti-TNF- α antibody infliximab and methotrexate in refractory entero-Behcet's disease. *Mod Rheumatol.* 2011; 21: 184-191.
5. 小林清典, 他. 腸型ベーチェット病に対する栄養療法の臨床的研究. *日本大腸肛門病会誌.* 1989; 42: 1265-1271.
6. Naganuma M, et al. Efficacy of infliximab for induction and maintenance of remission in intestinal Behcet's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2008; 14: 1259-1264.
7. Lee JH, et al. Remission of intestinal Behcet's disease treated with anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody (Infliximab). *Korean J Intern Med.* 2007; 22: 24-27.
8. Tanida S, et al. Adalimumab for the treatment of Japanese patients with intestinal Behcet's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015; 13: 940-948.e3.
9. Ariyachaipanich A, et al. Intestinal Behcet's disease: maintenance of remission with adalimumab monotherapy. *Inflamm Bowel Dis.* 2009; 15: 1769-1771.

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

CQ14	腸管型ベーチェット病に対して 5-ASA は有効か？
推奨 14	腸管型ベーチェット病の寛解導入や寛解維持に 5-ASA 製剤が有効な場合がある。
エビデンスレベル：5 推奨の強さ：00 同意度：00	

解説

腸管型ベーチェット病の寛解導入や寛解維持における 5-アミノサリチル酸(5-ASA)製剤の有効性については、十分なエビデンスを有する報告はみられない。なお韓国の単施設での症例集積研究では、臨床的寛解導入や寛解維持に 5-ASA 製剤が有効であることが報告¹⁾されている。本邦においては、有効例の症例報告がみられるのみである。2012 年に厚生労働科学研究費補助金特定疾患対策研究「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(日比班)」において作成され、2013 年に一部が改訂された“腸管ベーチェット病診療コンセンサス・ステートメント改訂案”²⁾では、5-ASA 製剤は腸管型ベーチェット病の標準治療の 1 つとして位置付けられている。軽～中等症の寛解導入に 5-ASA 製剤が有効な場合があること。臨床的寛解に導入された患者では、維持療法として 5-ASA 製剤やコルヒチンを使用してもよく、5-ASA 製剤の至適投与量はメサラジンが 2.25～3 g/日、サラゾスルファピリジンが 3～4 g/日であることが記載されている。なお 5-ASA 製剤についてのステートメントは、専門医によるコンセンサスに基づいて作成されたものである。5-ASA 製剤は比較的安全性の高い薬剤で維持療法にも向いているが、有効例の頻度や特徴、腸管病変に対する治療効果などは明らかではない。

参考文献

1. Jung YS, et al. Long-term clinical outcomes and factors predictive of relapse after 5-aminosalicylate or sulfasalazine therapy in patients with intestinal Behcet disease. J Clin Gastroenterol. 2012; 46: e38-e45.
2. Hisamatsu T, et al. The 2nd edition of consensus statements for the diagnosis and management of intestinal Behcet's disease: indication of anti-TNF α monoclonal antibodies. J Gastroenterol. 2014; 49: 156-162.

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

CQ15 腸管型ベーチェット病に対して副腎皮質ステロイドは有効か？

推奨 15 副腎皮質ステロイドは、中等症以上の活動性や他治療による寛解導入が効果不十分な腸管型ベーチェット病の寛解導入療法として有効であるが、有効率に関するデータは乏しい。また長期投与や他の免疫抑制的治療との併用による有害事象に注意を要する。

エビデンスレベル：3~6 推奨の強さ：〇〇 同意度：〇〇

解説

副腎皮質ステロイドは、中等症以上の活動性や他治療による寛解導入が効果不十分な腸管型ベーチェット病の寛解導入療法として用いられる^{1)~3)}。0.5~1.0 mg/kg のプレドニソロンを1~2週間投与し、週5 mgを目安に減量すると本邦のコンセンサスで述べられている^{4)~6)}。また入院を要する重症例では、プレドニソロンの経静脈投与やメチルプレドニゾロン1 gの3日間投与によるステロイドパルス療法も検討する⁷⁾⁸⁾。ステロイド高用量の投与前には結核やB型肝炎など、抗TNF- α 抗体製剤投与前と同様のスクリーニング検査が必要である。

こうしたステロイドによる寛解導入の有効率は、寛解が46%、有効が43%、無効が11%との後向き研究による報告もあるが⁹⁾、多数例の前向き研究によるデータは存在しない。この後向き研究では、1年後に寛解導入例の35.2%がステロイド依存に陥り、7.4%の症例で手術が施行されていたとしている。

難治例の対処として、ステロイド抵抗例は抗TNF- α 抗体製剤、ステロイド依存例は免疫調節剤の投与を検討する。ステロイド長期投与による眼、骨、副腎等の副作用は回避せねばならないが、ステロイド減量中に再燃する例も比較的多く、緩徐な減量を行わざるを得ない症例も存在する。また、ステロイド高用量や他の免疫抑制的薬剤との併用は、日和見感染のリスクを高めるため、ST合剤の併用を検討する。

参考文献

1. Cheon JH, et al. An update on the diagnosis, treatment, and prognosis of intestinal Behçet's disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2015; 27: 24-31.
2. Skef W, et al. Gastrointestinal Behçet's disease: a review. *World J Gastroenterol*. 2015; 21: 3801-3812.
3. Hisamatsu T, et al. Diagnosis and management of intestinal Behçet's disease. *Clin J Gastroenterol*. 2014; 7: 205-212.
4. Sakane T, et al. Behçet's disease. *N Engl J Med*. 1999; 341: 1284-1291.
5. Kobayashi K, et al. Development of consensus statements for the diagnosis and management of intestinal Behçet's disease using a modified Delphi approach. *J Gastroenterol*. 2007; 42: 737-745.
6. Hisamatsu T, et al. The 2nd edition of consensus statements for the diagnosis and management of intestinal Behçet's disease: indication of anti-TNF α monoclonal antibodies. *J Gastroenterol*. 2014; 49: 156-162.

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

7. Grigg EL, et al. Mimicry and deception in inflammatory bowel disease and intestinal behçet disease. Gastroenterol Hepatol (NY). 2012; 8: 103-112.
8. Saleh Z, et al. Update on the therapy of Behçet disease. Ther Adv Chronic Dis. 2014; 5: 112-134.
9. Park JJ, et al. Long-term clinical outcomes after the first course of corticosteroid therapy in patients with moderate to severe intestinal Behçet's disease. Gastroenterology. 2010; 138: S698-S699.

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

CQ16	腸管型ベーチェット病に対して免疫調節薬（チオプリン・メトトレキセート）は有効か？
推奨 16	ステロイド依存例、抵抗例や抗 TNF α 抗体治療の無効例ではチオプリンの投与を考慮する。
	エビデンスレベル：4 推奨の強さ：〇〇 同意度：〇〇
推奨 17	腸管切除後の再発予防にチオプリンの投与を考慮する。
	エビデンスレベル：3 推奨の強さ：〇〇 同意度：〇〇
推奨 18	メトトレキセート単独での効果は不明である。
	エビデンスレベル：6 推奨の強さ：〇〇 同意度：〇〇

解説

ステロイド依存例や抵抗例、また、抗 TNF α 抗体治療の無効では、チオプリンの投与が考慮される¹⁾。その寛解維持効果について、前向き研究での検討はないが、Jung らは、単一施設での後ろ向き研究にて、初回のチオプリン投与の後に、寛解維持投与が行われた 39 人の検討を行い、1、2、3、5 年でのそれぞれの再発率を 5.8%、28.7%、43.7% および 51.7% と報告している²⁾。同時に、多変量解析による独立した再燃危険因子として、「診断時 25 歳未満」および「Hb < 11 g/dL」と報告している。Park らは腸管型ベーチェット病患者 83 名を含む IBD 患者について、後ろ向きに検討し、白血球数減少 (4000/ μ L) 群は非減少群と比較して、すべての疾患 (潰瘍性大腸炎、クローン病、腸管型ベーチェット病) において、有為に非再燃率が低かったと報告している³⁾。Choi らは、43 人の腸管型ベーチェット病のうち、腸管切除が施行された 40 人の再手術を後ろ向きに検討し、アザチオプリン投与群では非投与群と比較して再手術率が少なかったと報告している⁴⁾。一方、Lee らは単一施設にて腸管切除が施行された腸管型ベーチェット病患者 77 名を後ろ向きに検討し、術後、チオプリン内服を行った患者は、5-ASA 内服を行った患者と比較して、再燃率が低かった ($P=0.050$) (ハザード比 0.636; 95%CI = 0.130-1.016, $P=0.053$) が、再手術率などには差がなかったと報告している⁵⁾。

メトトレキセートについては、Iwata らは、インフリキシマブとの併用治療を行った 10 例について検討し、1 年後には 9 例の患者で潰瘍性病変が消失したと報告している⁶⁾。

参考文献

1. Hisamatsu T, et al. The 2nd edition of consensus statements for the diagnosis and management of intestinal Behçet's disease: indication of anti-TNF α monoclonal antibodies. J Gastroenterol. 2014; 49: 156-162.
2. Jung YS, et al. Clinical outcomes and prognostic factors for thiopurine maintenance therapy in patients with intestinal Behçet's disease. Inflamm Bowel Dis. 2012; 18: 750-757.

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

3. Park MS, et al. Leukopenia predicts remission in patients with inflammatory bowel disease and Behcet's disease on thiopurine maintenance. *Dig Dis Sci.* 2015; 60: 195-204.
4. Choi IJ, et al. Long-term clinical course and prognostic factors in intestinal Behçet's disease. *Dis Colon Rectum.* 2000; 43: 692-700.
5. Lee HW, et al. Postoperative Effects of Thiopurines in Patients with Intestinal Behçet's Disease. *Dig Dis Sci.* 2015; 60: 3721-3727.
6. Iwata S, et al. Efficacy of combination therapy of anti-TNF- α antibody infliximab and methotrexate in refractory entero-Behçet's disease. *Mod Rheumatol.* 2011; 21: 184-191.

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

CQ17 腸管型ベーチェット病に対して経腸栄養療法は有効か？

推奨 19 腸管型ベーチェット病に対して経腸栄養療法が有効な場合がある。

エビデンスレベル：5 推奨の強さ：〇〇 同意度：〇〇

解説

腸管型ベーチェット病に対する経腸栄養療法の有効性については、十分なエビデンスを有する報告はみられない。なお本邦での少数例のケーススタディーでは、経腸栄養療法が腸管型ベーチェット病に合併する腸潰瘍の改善に有効であることが報告¹⁾されている。2012年に厚生労働科学研究費補助金特定疾患対策研究「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（日比班）」において作成され、2013年に一部が改訂された“腸管ベーチェット病診療コンセンサス・ステートメント改訂案”²⁾では、成分栄養剤を用いた経腸栄養療法は、腸管型ベーチェット病の標準治療の1つとして位置付けられている。ステートメントとして、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こと。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こと。経腸栄養療法を行う際には、患者の受容性やQOLに配慮する必要があることが記載されている。また術後再発予防に有効な治療法は確立されていないが、経腸栄養療法を考慮してもよいことが記載されている。これらの経腸栄養療法についてのステートメントは、専門医によるコンセンサスにより作成されたもので、文献的エビデンスに基づくものではない。経腸栄養療法は薬物療法と比較して安全性の高い治療法であるが、有効例の頻度や特徴、長期での維持効果などは明らかではない。

参考文献

1. 小林清典, 他. 腸管型ベーチェット病に対する栄養療法の臨床的研究. 日本大腸肛門病会誌. 1989; 42: 1265-1271.
2. Hisamatsu T, et al. The 2nd edition of consensus statements for the diagnosis and management of intestinal Behcet's disease: indication of anti-TNF α monoclonal antibodies. J Gastroenterol. 2014; 49: 156-162.

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

CQ18 腸管型ベーチェット病に対して禁食下の中心静脈栄養は有効か？

推奨 20 有効性は明らかではない。しかし重症度の高い病変の治療時には必要となる。一般的な適応と同様に感染、血栓症に留意し長期間の使用は避ける。

エビデンスレベル：6 推奨の強さ：〇〇 同意度：〇〇

解説

エビデンスを有する報告，症例報告はない。筋層の露出した巨大潰瘍、内瘻、高度狭窄、出血、穿孔の危険性があるものなど重症度の高い病変の治療では禁食、中心静脈栄養とともに他の薬物療法が必要となる¹⁾。長期間の中心静脈カテーテル留置に伴う血流感染や血栓症は脱水やステロイド使用によりリスクが増加するため注意が必要である²⁾。

参考文献

1. Hisamatsu T, et al. The 2nd edition of consensus statements for the diagnosis and management of intestinal Behcet's disease: indication of anti-TNFα monoclonal antibodies. J Gastroenterol. 2014; 49: 156-162.
2. Samama MM et al. Quantification of risk factors for venous thromboembolism: a preliminary study for the development of a risk assessment tool. Haematologica. 2003; 88: 1410-1421.

添付資料：現在作成中のパーチェット病診療ガイドライン

CQ19	腸管型パーチェット病に対してコルヒチンは有効か？
推奨 21	腸管型パーチェット病に対する効果は不明である。粘膜病変等に対して使用する際には、下痢、腹痛などの副作用に注意が必要である。
エビデンスレベル：6 推奨の強さ：00 同意度：00	

解説

腸管型パーチェット病におけるコルヒチンの効果の検討は極めて限られているため、有効性は不明である。

参考文献：なし

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

CQ20	腸管型ベーチェット病に対して抗 TNF 抗体製剤は有効であるか？
推奨 22	既存治療に抵抗性を示す活動性腸管型 BD（完全型、不全型、疑い）に対して、抗 TNF α 抗体製剤治療は有効である。
エビデンスレベル：2b 推奨の強さ：〇〇 同意度：〇〇	

解説

腸管型ベーチェット病（完全型，不全型，疑い）に対して、抗 TNF α 抗体製剤は有効である¹⁾⁻⁴⁾。回盲部に長径 1 cm 以上の典型的潰瘍を伴い日常生活に支障をきたす強い消化器症状を示す既存治療（ステロイド，免疫調節薬）抵抗性腸管型ベーチェット病症例に対する、抗 TNF α 抗体製剤（アダリムマブおよびインフリキシマブ）の効果は、24～30 週および 52 週時の消化器症状，回盲部潰瘍がともに消失した完全寛解率はそれぞれ 20.0～54.5%、20.0～60.0%であった¹⁾⁻²⁾。

参考文献

1. Tanida S, et al. Adalimumab for the treatment of Japanese patients with intestinal Behcet's disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2015; 13: 940-948.e3.
2. Hibi T, et al. Infliximab therapy for intestinal, neurological, and vascular involvement in Behcet disease: Efficacy, safety, and pharmacokinetics in a multicenter prospective, open-label, single-arm phase 3 study. Medicine. 2016; 95: e3863.
3. Vallet H, et al. Efficacy of anti-TNF alpha in severe and/or refractory Behcet's disease: Multicenter study of 124 patients. J Autoimmun. 2015; 62: 67-74.
4. Kinoshita H, et al. Efficacy of infliximab in patients with intestinal Behcet's disease refractory to conventional medication. Intern Med. 2013; 52: 1855-1862.

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

CQ21	腸管型ベーチェット病に対してカルシニューリン阻害薬（シクロスポリン・タクロリムス）は有効か？ *本邦未承認
-------------	---

推奨 23	腸管型ベーチェット病に対して、タクロリムスが有効な場合があるが、その際には中枢神経症状の誘発に注意が必要である。
--------------	--

エビデンスレベル：5 推奨の強さ：〇〇 同意度：〇〇

解説

腸管型ベーチェット病におけるカルシニューリン阻害薬の効果に関する報告は極めて限られている。Mastumuraらは5-ASA、副腎皮質ステロイド薬、シクロスポリン無効の腸管型ベーチェット病症例に対し、タクロリムスの投与を行い、粘膜治癒を含めた効果を報告している¹⁾。一方、カルシニューリン系薬剤は神経型合併症例には禁忌であり、また、その使用の際は、中枢神経症状の誘発に注意する必要がある。

参考文献

1. Matsumura K, et al. Efficacy of oral tacrolimus on intestinal Behcet's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2010; 16: 188-189.

添付資料：現在作成中のペーチェット病診療ガイドライン

CQ22	腸管型ペーチェット病に対する外科的治療の適応は何か？
推奨 24	穿孔、高度狭窄、膿瘍形成、大量出血では手術を行う（絶対的手術適応） エビデンスレベル：〇〇 推奨の強さ：〇〇 同意度：〇〇
推奨 25	内科治療に抵抗性する難治例、瘻孔形成、これらにより QOL が著しく低下した例では手術を行うことを考慮する（相対的手術適応） エビデンスレベル：〇〇 推奨の強さ：〇〇 同意度：〇〇

解説

腸管型ペーチェット病の手術適応についてエビデンスのある報告はない。過去の手術例の報告では、上記の病態に対して行われた手術例が多い¹⁾²⁾。穿孔、膿瘍形成、線維化した高度狭窄、保存的治療で改善しない大量出血では生命の危険があり、手術適応は明らかである。一方、内科治療に抵抗性する難治例、瘻孔形成は手術適応で、また、これらの病変によって QOL が低下した例では術後経過を含めた本症の予後も考慮し、患者、内科医、外科医が相談し、手術の適否を判断する。

また、本症では急性虫垂炎や消化管穿孔などの診断で手術が行われ¹⁾、術中あるいは術後に診断される症例も少なくない点にも留意が必要である。

本症では病変が多発する症例もあることから、合併症の原因となった病変腸管を含めた広範囲切除によって、術後再発率が低下するとの報告もあるものの³⁾、小範囲切除でも再発が少ない報告もあり⁴⁾、現況では可及的な小範囲切除術でよいと考えられている⁴⁾⁵⁾。

参考文献

1. Naganuma M, et al. Analysis of clinical course and long-term prognosis of surgical and nonsurgical patients with intestinal Behcet's disease. *Am J Gastroenterol.* 2000; 95: 2848-2851.
2. Jin BS, et al. Surgical treatment and outcome in patients with intestinal Behcet disease: Long-term experience of a single large-volume center. *Dis Colon Rectum.* 2015; 58: 575-581.
3. Baba S. Clinical studies on intestinal Behcet disease. *Stomach Intest* 1979; 14: 885-892.
4. Iida M, et al. Postoperative recurrence in patients with intestinal Behcet's disease. *Dis Colon Rectum.* 1999; 42: 16-21.
5. Kasahara Y, et al. Intestinal involvement of Behcet's disease: Review of 136 surgical cases in the Japanese literature. *Dis Colon Rectum.* 1981; 24: 103-106.

添付資料：現在作成中のペーチェット病診療ガイドライン

CQ23 腸管型ペーチェット病の術後経過はどのようなか？

推奨 26 腸管型ペーチェット病の術後には比較的早期から再発する症例があり、累積再発率は術後 2 年で 30～75%と高い。術後再発は噴火口様の深い潰瘍があった症例や穿孔、瘻孔を合併した症例に多く、吻合部付近に発生することが多い。

エビデンスレベル：○○ 推奨の強さ：○○ 同意度：○○

解説

腸管型ペーチェット病の術後は病変の再発が多いことが知られ、2 年以内の比較的早期から起きる例が多く¹⁾⁻³⁾、再発率は累積 2 年で 30～75%と高い¹⁾⁴⁾。これらの再発による再手術率も高く、累積再手術率はいずれも韓国から報告で、2 年で 12.5%、5 年で 22.2%⁴⁾、あるいは 5 年で 31%とされ³⁾、複数回の手術を要する症例も少なくない¹⁾²⁾⁵⁾。

再発は噴火口様の深い潰瘍があった症例⁴⁾や、穿孔や瘻孔を合併した症例⁴⁾⁶⁾⁷⁾、術後に吻合部縫合不全や腹腔内膿瘍、瘻孔形成などの合併症があった症例や術後ステロイド使用例に多く³⁾、再発部位は吻合部に多いことが報告されている⁵⁾⁸⁾。

参考文献

1. Naganuma M, et al. Analysis of clinical course and long-term prognosis of surgical and nonsurgical patients with intestinal Behcet's disease. *Am J Gastroenterol.* 2000; 95: 2848-2851.
2. Iida M, et al. Postoperative recurrence in patients with intestinal Behcet's disease. *Dis Colon Rectum.* 1994; 37: 16-21.
3. Jin BS, et al. Surgical treatment and outcome in patients with intestinal Behcet disease: Longt-term experience of a single large-volume center. *Dis Colon Rectum.* 2015; 58: 575-581.
4. Jung YS, et al. Prognostic factors and long term clinical outcome for surgical patients with intestinal Behcet's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2011; 17: 1594-1602.
5. Kasahara Y, et al. Intestinal involvement of Behcet's disease: Review of 136 surgical cases in the Japanese literature. *Dis Colon Rectum.* 1981; 24: 103-106.
6. Choi JJ, et al. Lom-term clinical course and prognostic factors in intestinal Behcet's disease. *Dis Colon Rectum.* 2000; 43: 692-700.
7. Hur H, et al. Patterns of recurrence and prognosis in patients with intestinal Behcet's disease who underwent a bowel resection. *J Korean Soc Coloproctol.* 2008; 24: 166-174.
8. Baba S. Clinical studies on intestinal Behcet disease. *Stomach Intest.* 1979; 14: 885-892.

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

CQ24 腸管型ベーチェット病の術後再発リスクを下げる治療法はあるか？

推奨 27 術後再発，再手術を低減する治療法は確立されていない。しかし再発率、再手術率が高いため、何らかの治療が必要であると推測される。治療薬には術前と同様の栄養療法、薬物治療が選択されるが、再発リスクと副作用を鑑みた治療選択が必要である。

エビデンスレベル：4 推奨の強さ：〇〇 同意度：〇〇

解説

再発のリスクには、噴火口様と称される深掘れ潰瘍¹⁾²⁾、瘻孔の手術例¹⁾、手術時 CRP 高値 (4.4 mg/dl 以上)²⁾、病理学的に存在する穿孔²⁾が、再手術のリスクには、噴火口様と称される深掘れ潰瘍²⁾、術後ステロイド使用²⁾³⁾、術後合併症発症例⁴⁾、体重増加が少ない例³⁾が後方視的な検討で報告されている。術後再発は 29.2%/2 年、47.2%/5 年、再手術率は 12.5%/2 年、22.2%/5 年との報告がある³⁾。術後再発はクローン病と変わりがない (クローン病 vs. ベーチェット病：66.5% vs. 79.1%/10 年、 $P = 0.724$) との報告もあるが決して低い再発率ではない⁴⁾。全ての症例に術後治療が必要であるかは明らかではないが、少なくとも再発、再手術のリスクを有する症例では術後治療を行うべきと考えられる。

治療薬の選択にも十分なエビデンスを有する報告はない。

5-ASA と thiopurine の術後再発予防効果を後方視的に検討した報告では⁵⁾、再発が thiopurine でやや低い傾向にあったものの (HR 0.636 (95%CI = 0.130-1.016、 $P = 0.053$))、再手術、再入院、死亡率には差がなかった。

術後治療の選択に明確な基準はないが再発、再手術リスクの高いと予測される場合には、副作用を考慮しつつ免疫抑制治療を中心とした治療選択が必要である。

参考文献

1. Hisamatsu T, et al. The 2nd edition of consensus statements for the diagnosis and management of intestinal Behçet's disease: indication of anti-TNF α monoclonal antibodies. *J Gastroenterol*. 2014; 49: 156-162.
2. Baik SJ, et al. Surgical Treatment and Outcomes in Patients With Intestinal Behçet Disease: Long-term Experience of a Single Large-Volume Center: Long-term Experience of a Single Large-Volume Center. *Dis Colon Rectum*. 2015; 58: 575-581.
3. Jung YS, et al. Prognostic factors and long-term clinical outcomes for surgical patients with intestinal Behçet's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2011; 17: 1594-1602.
4. Jung YS, et al. Long-term clinical outcomes of Crohn's disease and intestinal Behçet's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013; 19: 99-105.
5. Lee HW, et al. Postoperative Effects of Thiopurines in Patients with Intestinal Behçet's Disease. *Dig Dis Sci*. 2015; 60: 3721-3727.

添付資料：現在作成中のペーチェット病診療ガイドライン

CQ25	小児期発症の腸管ペーチェットの特徴はなにか？成人発症の場合との相違点は何か？（成人発症の場合との相違点は何か？小児特有のマネジメントはあるか？）
推奨 28	小児期発症のペーチェット病では、成人に比べて腸管病変の合併率が高い。 エビデンスレベル：4 推奨の強さ：〇〇 同意度：〇〇
推奨 29	腸管型ペーチェット病の治療は、成人に準ずるが、成長や長期の罹患期間を考慮して、ステロイドの長期使用については注意が必要である。 エビデンスレベル：6 推奨の強さ：〇〇 同意度：〇〇

解説

Fujikawa らが 1997 年に行った、本邦の小児ペーチェット病の全国調査では、31 人のペーチェット病患者（完全型（3）、不全型（24）、疑い（4））のうち、51.6%に消化器症状もしくは消化器病変を認め、38.7%では画像診断により潰瘍性病変が確認されていた¹⁾。1991 年に行われた全国調査では、3,938 人のペーチェット病患者の 15.5%に消化器病変を認めており²⁾、本邦のペーチェット病患者では、成人よりも小児において、腸管病変の合併が多いことが示された。また、腸管病変を伴う小児患者では、成人患者に比して眼病変の合併が少なく、腸管穿孔の頻度も低かった³⁾。

欧米のケースシリーズや疫学研究における、小児と成人のペーチェット病の消化器症状の比較でも、小児患者において、腹痛や下痢といった消化器症状が、成人患者よりも高率に見られることが報告されているが⁴⁾⁻⁶⁾、内視鏡等の画像所見により腸管の潰瘍病変を評価したものはなく、腸管病変の合併率を示すものではない。

昨今、本邦の小児消化器領域においても、内視鏡による全消化管の評価が積極的に行われるようになった。本邦の小児のペーチェット病患者における腸管病変の合併について、新たな全国調査の実施が望まれる。

腸管型ペーチェット病の小児患者の治療については症例報告とケースシリーズが主で、RCT や成人との治療比較についての報告はない。内科的治療としては、5-ASA、副腎皮質ステロイド、免疫調節薬、経腸栄養療法、コルヒチンに加え、小児であっても抗 TNF- α 抗体⁷⁾やサリドマイド⁸⁾が効果を示した症例も報告されている。また、小児期に骨髄移植や手術を要する症例もある⁹⁾。このように、小児においても成人と同様の治療が行われるが、小児ということで優先される治療についての報告はない。しかしながら、成長期にある小児患者に対して、漫然とステロイドを使い続けることのデメリットは認識認知されるべきである。

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

参考文献

1. Fujikawa S, et al. Behcet's disease in children: a nationwide retrospective survey in Japan. *Acta Paediatr Jpn.* 1997; 39: 285-289.
2. Nishiyama M, et al. A study of comparison between the nationwide epidemiological survey in 1991 and previous surveys on Behcet's disease in Japan. *Environ Health Prev Med.* 1999; 4: 130-134.
3. Tabata M, et al. Intestinal Behcet's disease: a case report and review of Japanese reports in children. *J Paediatr Gastroenterol Nutr.* 1999; 29: 447-481.
4. Krause I, et al. Childhood Behcet's disease: clinical features and comparison with adult-onset disease. *Rheumatology (Oxford).* 1999; 38: 457-462.
5. Koné-Paut I, et al. Consensus classification criteria for paediatric Behcet's disease from a prospective observational cohort: PEDBD. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75: 958-964.
6. Koné-Paut I. Behcet's disease in children, an overview. *Paediatr Rheumatol Online J.* 2016; 14: 10.
7. Iwama I, et al. Anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy for intestinal Behcet disease in an adolescent. *J Paediatr Gastroenterol Nutr.* 2011; 53: 686-688.
8. Yasui K, et al. Thalidomide for treatment of intestinal involvement of juvenile-onset Behcet disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2008; 14: 396-400.
9. 山澤弘州, 他. ステロイド療法中に大量下血をきたした腸管ベーチェット病の1男児例. *臨床小児医学.* 2000; 48: 61-64.

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

CQ26	トリソミー8に合併する腸管病変と腸管型ベーチェット病の相違点は？
推奨30	トリソミー8に合併する腸管型ベーチェット病は難治性で、骨髄異形成症候群を含む骨髄不全症を伴う頻度が高い。 エビデンスレベル：4 推奨の強さ：〇〇 同意度：〇〇
推奨31	骨髄異形成性症候群に対する治療が、腸管型ベーチェット病の改善をもたらす可能性がある。 エビデンスレベル：5 推奨の強さ：〇〇 同意度：〇〇

解説

骨髄異形成症候群（MDS）、再生不良性貧血（AA）といった骨髄不全症（BMF）に合併するベーチェット病では、非BMF症例に比して腸管病変を高率に合併していることが知られている¹⁾²⁾。また、BMF合併ベーチェット病の54～86%がTrisomy 8であったとの報告がある²⁾⁴⁾。Trisomy 8の患者は、軽度から中等度の精神運動発達遅滞、手掌足底の深い皺、膝蓋骨欠損などの骨格系や眼の異常をきたすが、MDSの約10%がTrisomy 8である⁵⁾。

BMF合併ベーチェット病では非合併例に比して、血球系の減少とCRPの上昇を有意に認め²⁾、Trisomy 8の症例では発熱の頻度が有意に高いことが報告されている¹⁾。

MDSを伴うベーチェット病患者において、Hematopoietic stem cell transplantation（HSCT）によりMDSのみならずベーチェット病も完全寛解にいたったとの報告が複数ある。Soysal等のSystematic reviewではHSCTをうけた20例中6例がMDSを適応としてしたが、そのうちの4例が腸管型ベーチェット病で、いずれも完全寛解にいたった⁶⁾。

また、Trisomy 8のMDS合併腸管型ベーチェット病は難治例が多いが、アダリムマブが、腸管病変のみでなくMDSをも改善した症例⁷⁾や、MDS治療薬であるアザシチジンが、MDSに合併した腸管型ベーチェット病の治療に効果を示した症例も報告されている⁸⁾。

MDSに関して治療適応があるときは、その治療が腸管型ベーチェット病の改善をもたらす可能性がある。

参考文献

1. Esatoglu SN, et al. A reappraisal of the association between Behcet's disease, myelodysplastic syndrome and the presence of the trisomy 8: a systematic literature review. Clin Exp Rheumatol. 2015; 33: S145-151.
2. Ahn JK, et al. Behcet's disease associated with bone marrow failure in Korean patients: clinical characteristics and the association of intestinal ulceration and trisomy 8. Rheumatology. 2008; 47: 1228-1230.
3. Tada Y, et al. The association of Behcet's disease with myelodysplastic syndrome in Japan: a review of the literature. Clin Exp Rheumatol. 2006; 24: S115-119.
4. Kawabata H, et al. Myelodysplastic syndrome complicated with inflammatory intestinal ulcers: significance of trisomy 8. Intern Med. 2006; 45: 1309-1314.

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

5. Riccardi VM. Trisomy 8: an international study of 70 patients. *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1977; 13: 171-184.
6. Soysal T, et al. Bone marrow transplantation for Behcet's disease: a case report and systematic review of the literature. *Rheumatology.* 2014; 53: 1136-1141.
7. Kimura M, et al. Usefulness of adalimumab for treating a case of intestinal behcet's disease with trisomy 8 myelodysplastic syndrome. *Intest Res.* 2015; 13: 166-169.
8. Tanaka H, et al. Successful treatment by azacitidine therapy of intestinal Behçet's disease associated with myelodysplastic syndrome. *Int J Hematol.* 2013; 97: 520-524.

(6) 血管病変 CQ

CQ1	頻度の高い静脈病変にはどんなものがあり、疑ったとき行うべき検査は何か？
推奨	ベーチェット病では下肢深部静脈血栓症が好発する。D-ダイマー、可溶性フィブリンが高値の場合には超音波検査、造影 CT などの画像検査を行うことを提案する。
同意度 4.67 ± 0.62 推奨 B	

解説 ベーチェット病の血栓形成リスクは健常者の 14 倍との報告があり¹⁾、下肢深部静脈血栓症 (deep vein thrombosis : DVT)が、男性、若年者に好発する²⁾³⁾。発症後数年以内に DVT を生じること多く、通常、他の血管病変に先行する。大腿 / 外腸骨静脈に多く、静脈血栓後症候(post-thrombotic syndrome: PTS)として慢性下肢疼痛、下腿浮腫、うっ滞性潰瘍や静脈性跛行を呈することがある。多発性・両側性病変を認め、再発性や長期に血栓が存在する場合も多い。D ダイマー、可溶性フィブリン (soluble fibrin: SF) が上昇している場合には、超音波検査を行い腸骨・大腿静脈血栓の有無、下大静脈への血栓伸展の有無を検索する。造影 CT を行えば、下肢 DVT だけでなく肺塞栓も検索可能である^{2,3)}。妊婦、造影剤アレルギーの症例は MRI で評価を行う。表在血栓性静脈炎は血管病変発症のリスク因子になる。本研究班 105 例の検討では、複数病変を有する例が 46.7%、再発が 24.8%に見られた²⁾。上大静脈 / 下大静脈症候群、Budd-Chiari 症候群、脳静脈洞血栓症などの重症型を呈することもある³⁾。肺血栓塞栓症はフランスで 9.7%や中国で 15.1%との報告がある^{4,5)}。ベーチェット病の下肢血栓は血管壁への癒着が強く、通常の DVT と異なり肺塞栓を起こしにくいとする考えもあるが⁶⁾、中枢型 DVT (大腿静脈より中枢) では造影 CT で肺血栓塞栓症の有無を検索することを推奨する。

参考文献

1. Ames PR, et al. Thrombosis in Behçet's disease: a retrospective survey from a single UK centre. *Rheumatology*. 2001;40: 652-5
2. 石ヶ坪良明ほか. 血管ベーチェット病の臨床像:ベーチェット病研究班内調査～全国疫学調査と自験例との比較. 平成 23 年度 厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業 総括・分担研究報告書 2012;76-82.
3. Takeno M, et al. Vascular involvement of Behçet's disease. Y Ishigatsubo (ed), *Behçet's Disease*. Springer Japan, 2015; pp79-100.
4. Desbois AC, et al. Immunosuppressants reduce venous thrombosis relapse in Behçet's disease. *Arthritis Rheum*. 2012; 64:2753-60.
5. Wu X, et al. Behçet's disease complicated with thrombosis: a report of 93 Chinese cases. *Medicine (Baltimore)* 2014; 93:e263.
6. Seyahi E, et al. Pulmonary artery involvement and associated lung disease in Behçet disease: a series of 47 patients. *Medicine (Baltimore)* 2012; 91:35-48

CQ2 動脈病変にはどんなものがあり、疑ったとき行うべき検査は何か？	
推奨	炎症に起因する大動脈および末梢動脈の動脈瘤あるいは動脈閉塞があり、超音波、造影 CT などの画像検査、ABI 検査（足関節上腕血圧比）を提案する。
	同意度 4.57 ± 0.51 推奨 B

解説 大動脈および末梢動脈に、炎症に起因する動脈瘤あるいは閉塞病変が生じる¹⁻³⁾。急性期には発熱、倦怠感などの全身症状を伴う。罹患血管の支配領域に虚血症状が生じ、多彩な症状が出現しうるが、閉塞性動脈病変は無症候性のこともある。

動脈瘤の多くは嚢状の仮性動脈瘤であり、腹部大動脈をはじめ比較的大型の動脈および肺動脈に好発する。末梢動脈瘤は有痛性の拍動性腫瘤として体外から触れる場合もあり、診断につながるが、胸腔内 / 腹腔内病変は無症候性に増大し、致命的破裂に至る場合もある。

病歴、症状、身体所見、血液検査の炎症反応などからベーチェット病による動脈病変を疑った場合、超音波、造影 CT、MRA、PET/CT などの画像検査で病変部を確認する^{1,2)}。動脈閉塞では ABI 検査（足関節上腕血圧比）などを施行し、虚血の程度を評価する。FDG-PET/CT（保険適用外）を用いて、炎症性血管病変の局在診断と活動性が評価できるとい報告もある⁴⁾。

動脈穿刺による外傷性動脈瘤の誘発が報告されており、検査目的での動脈穿刺は避けるのが望ましい⁵⁾。

参考文献

1. 石ヶ坪良明ほか. 血管ベーチェット病の臨床像:ベーチェット病研究班内調査～全国疫学調査と自験例との比較. 平成 23 年度 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）総括・分担研究報告書 2012; 76-82
2. Saadoun, D, et al. Long-term outcome of arterial lesions in Behçet disease: a series of 101 patients. *Medicine (Baltimore)* 2012; 91(1):18-24
3. Tuzun H, et al. Management and prognosis of nonpulmonary large arterial disease in patients with Behçet disease. *J Vasc Surg.* 2012; 55(1):157-63
4. Soussan M, et al. Management of large-vessel vasculitis with FDG-PET: a systematic literature review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94(14):e622.
5. Reus M, et al. Treatment of a radial artery pseudoaneurysm with ultrasound-guided percutaneous thrombin injection in a patient with Behçet's syndrome. *J Clin Ultrasound.* 2003; 31(8):440

CQ3	肺動脈病変の特徴とその診断に必要な検査は何か？
推奨 3	肺動脈病変には血管壁の炎症に基づく肺動脈瘤と肺血栓症および肺塞栓症がある。胸部造影 CT を行い、必要に応じて MRI/MRA や血管造影などの画像検査を提案する。
	同意度 4.64 ± 0.63 推奨 B

解説 肺動脈病変には血管壁の炎症に基づく肺動脈瘤と肺血栓症および肺塞栓症があるが^{1,3)}、動脈瘤形成を伴わない血栓と塞栓との臨床的鑑別は容易でない⁴⁾。下肢深部静脈血栓症 (deep vein thrombosis : DVT)の合併頻度が高いため、肺塞栓症として対応すべきとの意見や、ベーチェット病の血栓は血管壁への癒着が強く、塞栓を起こしにくいので、肺血管局所で生じた血栓症とする意見もある^{2,5)}。20-30才代に好発し^{1,3)}、咯血、咳、発熱、胸痛、呼吸困難などを呈するが、無症状のこともある。肺動脈瘤は主に肺動脈下行枝に生じ、多発性のこともあり、予後不良で、ベーチェット病の主要死因の一つである²⁾。国際間比較では日本の肺動脈瘤の頻度は少なく³⁾、研究班調査では血管型ベーチェット病105例中肺動脈瘤8例、肺血栓塞栓症20例であった¹⁾。

診断は胸部造影 CT を行い、必要に応じて MRI や血管造影などの画像検査で追加する。大腿より近位の下肢 DVT では、肺塞栓症の有無を調べるため肺動脈を含めた造影 CT を推奨する。肺血管病変の随伴病変として胸部 CT で結節・空洞病変、器質化肺炎、胸水などが検出され、閉塞性換気障害が認められることがある^{2,5)}。また、血栓が主体で肺循環にも影響が及ぶため、慢性血栓塞栓性肺高血圧症(chronic thromboembolic pulmonary hypertension: CTEPH)との鑑別困難な場合は右心カテーテル検査が必要となる。

参考文献

1. 石ヶ坪良明ほか. 血管ベーチェット病の臨床像:ベーチェット病研究班内調査～全国疫学調査と自験例との比較. 平成23年度 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)総括・分担研究報告書 2012; 76-82
2. Seyahi E, et al. Pulmonary artery involvement and associated lung disease in Behçet disease: a series of 47 patients. *Medicine (Baltimore)* 2012; 91(1):35-48
3. Celik S, et al. Pulmonary artery aneurysms in Behçet's syndrome: a review of the literature with emphasis on geographical differences. *Clin Exp Rheumatol.* 2015; 33:S54-9
4. Wu X, et al. Behçet's disease complicated with thrombosis: a report of 93 Chinese cases. *Medicine (Baltimore)* 2014; 93(28): e263.
5. Bilgin G, et al. Systemic and pulmonary screening of patients with Behçet's disease during periodic follow-up. *Respir Med.* 2013; 107:466-71

CQ4	心病変にはどんなものがあり、疑ったとき行うべき検査は何か？
推奨 4	主なものとして大動脈弁閉鎖不全症、心内血栓症、冠動脈血管炎などがあり、心電図、経胸壁心エコー、冠動脈 CTなどを施行することを提案する。
	同意度 4.71 ± 0.47 推奨 B

解説 心病変は稀ではあるが、男性例に多く、動静脈あるいは肺血管病変の併存が多い。上行大動脈瘤が大動脈弁領域まで進展すると、弁輪拡大による大動脈弁閉鎖不全症をきたし、しばしば重症化する。このような症例は手術適応であるが（CQ14 参照）、術後合併症も少なくない^{2,3)}。心内血栓症では病理学的に炎症細胞浸潤が見られ、心内膜炎の波及と考えられる⁴⁾。冠動脈血管炎による急性冠動脈症候群（acute coronary syndrome: ACS）の報告は稀だが、心筋シンチグラフィなどにより潜在的な冠動脈病変が検出されるとする報告もある⁵⁾。動脈穿刺による外傷性動脈瘤の誘発が報告されており、治療目的以外の心カテーター検査の適応は慎重に検討すべきである⁶⁾。

また、心病変で最も多いのは心外膜炎とする文献もあるが、国内での頻度は不明である。これ以外に心内膜炎、心筋線維症、心伝導障害などが報告されている¹⁾。

参考文献

1. Geri, G. et al. Spectrum of cardiac lesions in Behcet disease: a series of 52 patients and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2012; 91(1):25-34
2. Jeong DS, et al. Long-term experience of surgical treatment for aortic regurgitation attributable to Behcet's disease. *Ann Thorac Surg.* 2009; 87(6): 1775-82.
3. Ma WG, et al. Aortic regurgitation caused by Behcet's disease: surgical experience during an 11-year period. *J Card Surg.* 2012; 27(1): 39-44.
4. Mogulkoc N, et al. Intracardiac thrombus in Behcet's disease: a systematic review. *Chest.* 2000; 118(2):479-87
5. Güllü IH, et al. Silent myocardial ischemia in Behcet's disease. *J Rheumatol.* 1996; 23(2):323-7.
6. Reus M, et al. Treatment of a radial artery pseudoaneurysm with ultrasound-guided percutaneous thrombin injection in a patient with Behcet's syndrome. *J Clin Ultrasound.* 2003; 31(8):440-4

CQ5	静脈病変（血栓症）の原因としてベーチェット病と鑑別すべき危険因子や疾患は何か？
推奨 5	主なものとして血栓性素因、抗リン脂質抗体症候群、Trousseau 症候群の血栓症危険因子の鑑別を提案する。 同意度 4.60 ± 0.63 推奨 B

解説 血管ベーチェット病は、典型的には皮膚粘膜症状、眼症状などのベーチェット病が先行し、血管病変が遅れて出現する 경우가多く¹⁾⁴⁾、完全型、不全型、あるいは疑い例のベーチェット病の診断が他疾患との鑑別に最も重要である。研究班の解析¹⁾では血管病変の出現時にはじめてベーチェット病の診断基準を満たす症例が血管型の約1/4を占める。また血管病変が先行する症例も存在するため⁴⁾、再発を繰り返す深部静脈血栓症（deep vein thrombosis：DVT）や原因不明の上大静脈症候群では経過中にベーチェット病の他の主症状、副症状が出現しないかを注意深く経過観察することも必要である。ベーチェット病の血栓形成リスクは健常者の14倍であるが、血栓症を認めた場合には他に血栓をきたす危険因子や疾患がないかを鑑別することが必要である⁵⁾。血栓症の3大要因として血流の停滞、血液凝固機能の亢進、血管内皮の障害がある。通常のDVTは血流の停滞により生じることが多い。長期臥床、長距離旅行、肥満や妊娠などによる血流停滞の要因がないかを調べる。ベーチェット病では血液凝固機能の亢進や、好中球の機能過剰や血管炎による血管内皮細胞障害がDVTの原因になっていると考えられている⁶⁾。血液凝固機能亢進の鑑別として我が国で頻度が高いProtein C欠損症、Protein S欠損症、アンチトロンビン欠乏症による先天異常、抗リン脂質抗体症候群、Trousseau症候群が主要な鑑別疾患で、患者の状態によっては表にあげるような血栓の原因を鑑別する。

参考文献

1. 石ヶ坪良明ほか. 血管ベーチェット病の臨床像:ベーチェット病研究班内調査～全国疫学調査と自験例との比較. 平成23年度 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）総括・分担研究報告書 2012; pp76-82
2. Takeno M, et al. Vascular Involvement of Behçet's disease. Y Ishigatsubo (ed), *Behçet's Disease*. Springer Japan 2015; pp79-100
3. Ideguchi H, et al. Characteristics of vascular involvement in Behçet's disease in Japan: a retrospective cohort study. *Clin Exp Rheumatol*.2011; (4 Suppl 67):S47-53
4. Tascilar K, et al. Vascular involvement in Behçet's syndrome: a retrospective analysis of associations and the time course. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53:2018-22
5. 日本循環器病学会ほか. 肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン（2009年改訂版）p41-49
6. La Regina M, et al. Behçet's Disease as a Model of Venous Thrombosis. *Open Cardiovasc Med J*. 2010; 23:71-7

表 ベーチェット病による血栓症の要因と鑑別診断

血栓症の3大要因	ベーチェット病による血栓症の病態に關与する要因*	ベーチェット病以外の血栓症の原因（鑑別診断）
血流の停滞	赤血球凝集能の亢進 フィブリノゲンの増加 血液粘稠度の亢進	長期臥床(下肢麻痺、脊椎損傷、脳血管障害) 長距離旅行(エコノミークラス)

添付資料：現在作成中のペーチェット病診療ガイドライン

	微小循環不全 静脈瘤や動脈瘤による血流の 乱れ 静脈や動脈の閉塞	症候群) 肥満 妊娠 心不全
血液凝固機能の 亢進	トロンボモジュリンの低下 vonWillebrand 因子の増加 一酸化窒素の減少 第 因子 Leiden 変異** Protein C 欠損症の合併 Protein S 欠損症の合併 血小板凝集能の亢進	Protein C 欠損症 Protein S 欠損症 アンチトロンピン欠乏症 多血症 抗リン脂質抗体症候群 悪性腫瘍 薬剤（経口避妊薬、止血薬、ス ステロイド）
血管内皮の障害	血管炎 好中球の機能過剰による血管 内皮細胞障害 静脈瘤	手術 外傷 骨折 熱傷 各種カテーテル検査 処置

*文献 5 より改変
**日本人では報告がない

CQ6 ベーチェット病の動脈病変と鑑別すべき疾患は何か？	
推奨 6	高安動脈炎、巨細胞性動脈炎、感染性動脈瘤、慢性動脈周囲炎を含む IgG4 関連疾患、結節性多発動脈炎、バージャー病、閉塞性動脈硬化症、動脈硬化性動脈瘤など大型および中型動脈に病変を生じる疾患を鑑別することを提案する。
	同意度 4.50 ± 0.65 推奨 B

解説 高安動脈炎、巨細胞性動脈炎、感染性動脈瘤、慢性動脈周囲炎を含む IgG4 関連疾患、結節性多発動脈炎、バージャー病および閉塞性動脈硬化症などを鑑別する必要がある。静脈病変と同様、臨床経過、随伴する皮膚粘膜症状、眼症状などの血管外症状が鑑別の決め手になるが、動脈病変で初発する稀な例においては上記を鑑別する必要がある。

血管病変は腸管病変と共存する頻度が有意に高い¹⁾。高安動脈炎に潰瘍性大腸炎が合併することがしばしばあり、皮膚粘膜症状、眼症状も類似することがあるので特殊型ベーチェット病との鑑別を要する。ベーチェット病が HLA-B51 と関連するのに対し、高安動脈炎は HLA-B52 と関連するので、両者の鑑別に HLA は参考所見となると考えられる²⁾。

参考文献

1. Ideguchi H, et al. Characteristics of vascular involvement in Behçet's disease in Japan: a retrospective cohort study. Clin Exp Rheumatol. 2011; 29(4 Suppl 67):S47-53
2. Terao C, et al. Takayasu Arteritis and Ulcerative Colitis: High Rate of Co-Occurrence and Genetic Overlap. Arthritis Rheumatol. 2015; 67(8):2262-32

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

CQ7 ベーチェット病の肺動脈病変と鑑別すべき疾患は何か？	
推奨 7	肺動脈瘤を来す高安動脈炎、巨細胞性動脈炎、Hughes-Stovin 症候群を、腫瘤を形成し、喀血を来しうる疾患として感染症（肺アスペルギルス症，肺結核症）、悪性腫瘍、気管支拡張症などを鑑別することを提案する。
	同意度 4.79 ± 0.43 推奨 B

解説 肺動脈瘤は無症状で経過することもあるが、喀血、胸痛などの原因となる。皮膚粘膜症状、眼症状などのベーチェット病が先行し、血管病変が遅れて出現することが多いが、20~30%は血管病変が出現するまでベーチェット病の診断が確定しない例、あるいは血管病変が先行し、経過中にベーチェット病の診断に至る例がある。

肺動脈瘤の鑑別には巨細胞性動脈炎，高安動脈炎、また、頻度は低いが Hughes-Stovin 症候*，Marfan 症候群、Loeys-Dietz 症候群**、Ehlers-Danlos 症候群などがある。また、免疫抑制療法施行中に出現した新規肺病変では感染症の鑑別診断が必要であり、腫瘤を形成し、喀血の原因になるという観点からは悪性腫瘍も鑑別に上げられる¹⁾。ベーチェット病患者で突然の胸痛や呼吸困難を生じた場合には肺動脈瘤や肺血栓塞栓症以外に心筋梗塞や解離性大動脈瘤、気胸なども鑑別する。

*Hughes-Stovin 症候群はベーチェット病の皮膚粘膜眼症状を欠きながらも、その血管病変と同様の炎症性の肺動脈瘤と深部静脈血栓症 (deep vein thrombosis : DVT)を主徴とする疾患で、ベーチェット病の類縁病態と考えられている^{1,2)}。

**Loeys-Dietz 症候群は TGF-β レセプター遺伝子変異が原因の常染色体優性遺伝の疾患で、Marfan 症候群に類似しているが、より広範囲な動脈瘤や動脈解離形成の傾向がある³⁾。

参考文献

1. Seyahi E, et al. Pulmonary artery involvement and associated lung disease in Behçet disease: a series of 47 patients. *Medicine* (Baltimore). 2012; 91(1):35-48
2. Khalid U, et al. Hughes-Stovin syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2011; 6:15
3. Loeys BL, et al. Aneurysm syndromes caused by mutations in the TGF-beta receptor". *N. Engl. J. Med*. 2006; 355 (8): 788-98

CQ8	血管病変の活動性はどう判定するか？
推奨 8	臨床症状、CRP などの血液検査炎症所見や凝固線溶系検査所見、画像検査所見より総合的に評価することを提案する。 同意度 4.60 ± 0.63 推奨 B

解説 血管病変の活動性は急性の臨床症状がどう推移するか経過を追跡しつつ、CRP、赤沈、白血球などの炎症所見やDダイマーなどの凝固線溶系検査所見、画像検査所見（エコー検査、造影CT、MRA、PET-CTなど）を加味して総合的に判断する。

Behcet's Disease Current Activity Form 2006 など、いくつかのベーチェット病全体の包括的活動性指標が提唱されているが¹⁾、血管型の急性期には他の特殊型と同様に局所病変の把握がより重要である。

参考文献

1. Bodur H, et al. Quality of life and life satisfaction in patients with Behçet's disease: relationship with disease activity. Clin Rheumatol. 2006;25(3):329-33

CQ 9	ベーチェット病の深部静脈血栓症に免疫抑制薬は必要か？
推奨 9	炎症を伴う静脈血管病変に起因する急性期の深部静脈血栓症には副腎皮質ステロイドで治療を開始し、重症例、効果不十分の場合、アザチオプリンなどの免疫抑制薬の併用を提案する。 エビデンスレベル 3 同意度 4.33 ± 0.71 推奨 C1

解説 他の原因を除外し（CQ6 参照）、ベーチェット病の炎症を伴う静脈血管病変に起因する深部静脈血栓症（deep vein thrombosis：DVT）と診断した場合には、血管病変と血栓症の治療（CQ14 参照）の両面を考慮する必要がある¹⁾。後方視的検討で免疫抑制療法施行群は非施行群より血栓再発が抑制されることも示されている^{2,3)}。

文献上、急性期には副腎皮質ステロイド中等量(0.5mg/kg)単独またはアザチオプリン(2 mg/kg)併用で開始し、状態をみながら漸減するプロトコールなどがあり、他の免疫抑制薬としてメトトレキサート、シクロホスファミドなどが使用される¹⁻³⁾。国内ではステロイド投与量、併用する免疫抑制薬、治療継続期間についてのコンセンサスは形成されていない。効果不十分の場合、Budd-Chiari 症候群、心内血栓合併例などの重症例ではステロイドパルス療法（ステロイドパルス施行時にはヘパリンを併用）、間欠的シクロホスファミド点滴静注療法（IVCY）⁴⁾、さらに難治性の場合にはインフリキシマブが試みられている（CQ13 参照）⁵⁾。なお、コルヒチンの血管病変に対する効果に関するまとまった成績は示されていないが、国内では使用例も少なくなく、その使用を制限する根拠はない。

参考文献

- Hatemi G, et al. EULAR recommendations for the management of Behçet disease. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:1656-62
- Alibaz-Oner F, et al. Behçet disease with vascular involvement: effects of different therapeutic regimens on the incidence of new relapses. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e494
- Ahn JK, et al. Treatment of venous thrombosis associated with Behçet's disease: immunosuppressive therapy alone versus immunosuppressive therapy plus anticoagulation. *Clin Rheumatol*. 2008; 27(2):201-5
- Seyahi, E, et al. An outcome survey of 43 patients with Budd-Chiari syndrome due to Behçet's syndrome followed up at a single, dedicated center. *Semin Arthritis Rheum*2015; 44(5) 602-9
- Hibi T, et al. Infliximab therapy for intestinal, neurological, and vascular involvement in Behçet disease: Efficacy, safety, and pharmacokinetics in a multicenter, prospective, open-label, single-arm phase 3 study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:e3863.

CQ10

深部静脈血栓症に対する抗凝固療法は有効か？

推奨 10

出血リスクがなければ、抗凝固薬を使用することを提案する。
エビデンスレベル 5 同意度 4.56 ± 0.51 推奨 C1

解説 2008年 EULAR 推奨では禁忌に近い記載であるが¹⁾、後方視的検討における深部静脈血栓症 (deep venous thrombosis: DVT) を有するベーチェット病患者のワルファリン使用率は本邦で 69.6%²⁾、英国 89%³⁾、フランス 98.6%⁴⁾であった。いずれのコホートでも懸念された肺出血などの重篤な出血合併症は報告されていない。また、抗凝固療法が静脈血栓後症候(post-thrombotic syndrome: PTS)、静脈性間欠性跛行に有効との報告もある⁵⁾。PTS に対する支持療法を含め、他の原因の DVT と同様に治療することを提案する⁶⁾ なお、現在改訂中の EULAR 推奨では抗凝固療法は条件付きでが支持されてる。

未分画ヘパリン皮下注射・静脈注射あるいはフォンダパリックス皮下注射後、PT INR 1.5-2.5 を目標とし、ワルファリンを投与する。リバロキサ、アピバキサなどの Xa 抑制薬、直接経口凝固薬(direct oral anticoagulant: DOAC)の single drug use が臨床的に標準となりつつあるが、ベーチェット病での使用経験は限られている⁷⁾。抗凝固療法の中止基準はなく、疾患活動期は継続すべきと思われる。また、抗凝固薬禁忌 DVT 症例における下大静脈フィルター留置の有効性に疑問が持たれており¹²⁾、ベーチェット病では血栓誘発のリスクが高いことを念頭に、リスクとベネフィットを勘案し、検討すべきである。

参考文献

- 1: Hatemi G, et al. EULAR recommendations for the management of Behçet disease. *Ann Rheum Dis.* 2008; 67(12):1656-62
- 2 石ヶ坪良明ほか. 血管ベーチェット病の臨床像:ベーチェット病研究班内調査～全国疫学調査と自験例との比較. 平成 23 年度 厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業) 総括・分担研究報告書 2012: p76-82
3. Mehta P, et al. Thrombosis and Behçet's syndrome in non-endemic regions. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49(11):2003-4.
4. Desbois AC, et al. Immunosuppressants reduce venous thrombosis relapse in Behçet's disease. *Arthritis Rheum* 2012; 64(8):2753-60
5. Seyahi E, et al. Clinical and Ultrasonographic Evaluation of Lower-extremity Vein Thrombosis in Behçet Syndrome: An Observational Study. *Medicine (Baltimore).* 2015 ;94(44):e1899
6. 日本循環器病学会ほか. 肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン(2009年改訂版)
7. Boban A, et al. Successful Treatment and Secondary Prevention of Venous Thrombosis Secondary to Behçet Disease with Rivaroxaban. *Case Rep Hematol.* 2016;2016:2164329.
8. Mismetti, P, et al. Effect of a Retrievable Inferior Vena Cava Filter Plus Anticoagulation vs Anticoagulation Alone on Risk of Recurrent Pulmonary Embolism A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2015; 313(16):1627-1635. [_____](#)

CQ11	ベーチェット病が原因の動脈瘤に対する内科的治療は？
推奨 11	ベーチェット病の血管の炎症病変が原因で悪化する動脈瘤には副腎皮質ステロイドの投与およびシクロホスファミド、アザチオプリンなどの免疫抑制薬の併用を推奨する。 エビデンスレベル 4 同意度 4.89 ± 0.33 推奨 B

解説

他の原因を除外し (CQ7 参照)、ベーチェット病の血管の炎症病変により動脈瘤が悪化する場合、その進行抑制のために副腎皮質ステロイドや免疫抑制薬による治療が行われているが、まとまった治療成績は示されていない。しかし、血管炎の治療として中等量以上の副腎皮質ステロイドは必要であり、効果不十分の場合には、ステロイドパルス療法、免疫抑制薬の併用、またはインフリキシマブの併用を考慮する (CQ 13 参照)¹⁻⁵⁾。

具体的には他の血管炎症候群に準じ、プレドニゾロン(1.0 mg/kg/day)で開始し、以後漸減とシクロホスファミド間欠静注 (intravenous cyclophosphamide: IVCY) 療法による寛解導入療法およびアザチオプリン(2 mg/kg/day)併用による維持療法などが報告されており^{3) 4)}、シクロスポリンやメトトレキサートも選択肢として可能性がある。

補助療法として、降圧治療は高血圧治療ガイドラインに則って行う⁵⁾。

また、大きな動脈瘤や増大する動脈瘤を伴う場合には、緊急に心臓血管外科専門医にコンサルトした上で、手術、血管内治療も含め治療方針を検討する必要がある (CQ14、15、16 参照)^{3, 4)}。

参考文献

1. Hatemi G, et al. EULAR recommendations for the management of Behçet disease. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(12):1656-62
2. Saadoun, D. et al. Wechsler, B et al. Long-term outcome of arterial lesions in Behçet disease: a series of 101 patients. *Medicine (Baltimore)* 2012; 91(1):18-24
3. Tuzun H, et al. Management and prognosis of nonpulmonary large arterial disease in patients with Behçet disease. *J Vasc Surg.* 2012 ;55(1):157-63.
- 4 . Liu Q, et al. Outcomes of vascular intervention and use of perioperative medications for nonpulmonary aneurysms in Behçet disease. *Surgery.* 2016;159(5):1422-9
5. 日本高血圧学会. 臓器障害を合併する高血圧 高血圧治療ガイドライン 2014;p58-74

CQ12	肺動脈病変に対して免疫抑制療法は有効か？
推奨 12	肺動脈病変に対して副腎皮質ステロイドとシクロホスファミドなどの免疫抑制薬の併用療法を推奨する。 エビデンスレベル 3 同意度 4.56 ± 0.53 推奨 B

解説 急性期には高用量のプレドニゾン治療（1mg/kg/日）、状態によってはメチルプレドニゾンパルス療法（mPSL 1,000 mg 3日間）を行い、症状の軽快を確認後、プレドニゾンを減量する。免疫抑制薬併用による治療成績の向上が報告されているので、シクロホスファミド間欠静注（intravenous cyclophosphamide: IVCY）療法をはじめ¹⁻³⁾、メトトレキサート、アザチオプリンなどの併用を積極的に考慮する。再発抑制に関する治療成績は蓄積されていないが、静脈病変と同様に、維持療法は臨床経過をみながらプレドニゾンを漸減し、中止を目指す。予後を考えると、免疫抑制薬の中止はより慎重にすべきであろう。初期治療に IVCY を選択した場合は血管炎症候群に準じ、メトトレキサート、アザチオプリンなどの経口薬による維持療法を考慮する。IVCY の導入により治療成績は著明に改善したが、なお、死亡率は 20-30% であることから、今後は TNF 阻害薬の使用経験の蓄積が必要である(CQ13 参照)⁴⁾。

参考文献

1. Hamuryudan V, et al. Pulmonary artery aneurysms in Behçet syndrome. *Am J Med.* 2004; 117(11):867-70
2. Hamuryudan V, et al. Pulmonary arterial aneurysms in Behçet's syndrome: a report of 24 cases. *Br J Rheumatol.* 1994; 33(1):48-51
3. Seyahi E, et al. Pulmonary artery involvement and associated lung disease in Behçet disease: a series of 47 patients. *Medicine (Baltimore)* 2012; 91(1):35-48
4. Hamuryudan V, et al. Pulmonary artery involvement in Behçet's syndrome: Effects of anti-Tnf treatment. *Semin Arthritis Rheum.* 2015; 45(3):369-73

CQ13 血管型病変に対する TNF 阻害療法は有効か？

推奨 13

従来の免疫抑制療法抵抗例にも有効との報告があり、重症例には TNF 阻害療法の使用を提案する。

エビデンスレベル 4 同意度 4.44 ± 0.53 推奨 C1

解説 症例報告、症例シリーズが主体であるが、肺動脈瘤、下大静脈血栓症、末梢動脈瘤、末梢動脈閉塞、心内膜炎などに TNF 阻害療法の有効例が報告されている¹⁻⁶⁾。ただし、Budd-Chiari 症候群では無効例の報告もある³⁾。Hamuryudan らはシクロホスファミド間欠静注 (intravenous cyclophosphamide: IVCY) 療法抵抗性の肺動脈病変をもつベーチェット病患者 13 例に対し TNF 阻害療法を施行し、10 例で有効であった。うち 4 例で TNF 阻害療法を中止し、2 例に再発を認めた。重症感染症 (肺結核、アスペルギルス症) が 2 例にみられた。インフリキシマブは本邦でも 2015 年に保険適用が承認された。治験での血管型の組み入れ症例は 4 例であったが、前向き試験で症状や画像所見の改善や炎症所見消退が認められ¹⁾、今後の症例の蓄積が期待される。

TNF 阻害療法に併用するステロイド、免疫抑制薬についての報告は様々である。また、TNF 阻害療法の中止時期については一定の見解はまだない⁶⁾⁷⁾。

参考文献

1. Hibi T, et al. Infliximab therapy for intestinal, neurological, and vascular involvement in Behcet disease: Efficacy, safety, and pharmacokinetics in a multicenter, prospective, open-label, single-arm phase 3 study. *Medicine*. 2016; 95(24):e386
2. Seyahi E, et al. Infliximab in the treatment of hepatic vein thrombosis (Budd-Chiari syndrome) in three patients with Behcet's syndrome. *Rheumatology*. 2007; 46(7):1213-4
3. Adler S, et al. Behcet's disease: successful treatment with infliximab in 7 patients with severe vascular manifestations. A retrospective analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012; 64(4):607-11
4. Chan E, et al. Pulmonary artery aneurysms in Behcet's disease treated with anti-TNF α : A case series and review of the literature. *Autoimmun Rev*. 2016 Apr;15(4):375-8.
5. Magro-Checa C, et al. Life-threatening vasculo-Behcet following discontinuation of infliximab after three years of complete remission. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;3 Suppl 77:96-8
6. Hamuryudan V, et al. Pulmonary artery involvement in Behcet's syndrome: Effects of anti-Tnf treatment. *Semin Arthritis Rheum*. 2015; 45(3):369-73
7. Nakamura A, et al. Successful Discontinuation of Infliximab in a Refractory Case of Vasculo-Behcet Disease. *Case Rep Rheumatol*. 2016; 1467583

CQ14	心血管型病変に対する外科手術の適応は？
推奨 14	重症の大動脈弁閉鎖不全症の場合，弁膜症ガイドライン ¹⁾ に従い人工弁置換術を推奨する。また、大動脈基部拡大を伴う場合には基部置換術を行う。胸部・腹部大動脈瘤の場合，大きさ，拡大速度，形状から破裂のリスクの高い場合，人工血管置換術の推奨する ²⁾ 。
エビデンスレベル 4 同意度 4.43 ± 0.53 推奨 C1	

解説

外科手術の有効性に関しては、初回手術の早期成績は良好であるが、炎症の持続に伴う遠隔期の人工弁縫着部離解や吻合・縫合部離解などを高率に認め、再手術もしくは血管内治療による修復を行う。防止のためには縫合（着）部の補強およびステロイドや免疫抑制剤による炎症のコントロールが重要となる。

1. 心臓外科領域

大動脈弁逆流（AR）に対する大動脈弁置換（AVR）：頻度的に稀である³⁻⁶⁾。単独 AVR の早期成績は血栓形成傾向の強い本症において機械弁を用いた場合でも良好であるが、遠隔期の人工弁縫着部離解（弁周囲逆流）を高頻度に認める³⁻⁷⁾。機序として、硬い人工弁縫着リングが持続炎症による脆弱な弁輪組織を破壊するためとされている。したがって、発生防止のために、人工弁縫着部の補強や縫着部位の移動、さらに大動脈基部置換術（Bentall 手術）の拡大適応などの工夫が必要である^{3-5), 8)}。

AR を伴った大動脈基部拡大に対する大動脈基部置換術（Bentall 手術）：早期成績は比較的良好であるが、遠隔期に基部縫合部の離解（仮性瘤）を高頻度に認める³⁻⁷⁾。同様に、硬い人工弁縫着リングが持続炎症に伴う脆弱な弁輪組織を破壊し、仮性瘤の発生の危険性があり、フェルトによる補強や人工弁の縫着位置の移動（スカート法）などの工夫が用いられている^{3), 4)}。ホモグラフト（同種大動脈弁）の使用の報告もある⁹⁾。特に再手術（の再手術を含む）は、大動脈弁輪の破壊を伴っており困難を極める^{4), 5)}。十分なフェルト補強を用いて弁輪形成後にベント-ル手術を行う必要がある¹⁰⁾。大動脈基部病変や冠動脈病変の合併から、稀に心移植の対象とされているが、成績は良好とは言えない¹¹⁾。

冠動脈病変：稀ではあるが、冠動脈瘤が発生し、それに対する外科治療の報告がある¹²⁾。

心臓内血栓：主に右心系に発生するため、ほとんどが外科治療の対象とならず、抗凝固療法を併用した炎症コントロールの対象となる¹³⁾。

2. 大血管外科領域

胸部大動脈：上記 1- の大動脈基部病変の報告がほとんどで、弓部から下行大動脈病変に関する外科手術の報告は少ない¹⁴⁾。

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

肺動脈：肺動脈瘤破裂に対する肺切除の報告があるが¹⁵⁾，最近は血管内治療の対象とされる¹⁶⁾。

腹部大動脈（腸骨動脈瘤を含む）：大動脈瘤の多くが腹部大動脈瘤に関するものである¹⁷⁻²⁴⁾。人工血管置換後の吻合部仮性瘤の発生がしばしばみられる²⁵⁻²⁷⁾。最近では，この仮性瘤に対する治療を含め血管内治療の割合が増加してきている²⁸⁻³³⁾。ただし，この場合もアクセス部の仮性瘤の報告があり，注意が必要である。

3. 前処置，外科手術後の後療法

術前の炎症コントロール：ステロイドおよび免疫抑制剤による十分な炎症コントロールの重要性が報告されている²⁵⁻²⁷⁾。

術後（遠隔期）の炎症コントロール：吻合部仮性瘤を中心とした関連合併症の防止にはステロイドおよび免疫抑制剤による十分な炎症コントロールの重要性を強調する報告が多い^{5),6),17), 18), 25-27)}。ただし，，，共にランダム化比較試験はなく，エビデンスレベルは高くない。

参考文献

1. 日本循環器学会. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2011年度合同研究班報告）. 弁膜疾患の非薬物治療に関するガイドライン（2012年改訂版）
2. 日本循環器学会. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2010年度合同研究班報告）. 大動脈瘤・大動脈解離診断ガイドライン（2011年改訂版）
3. Okada K, et al: Surgical management of Behçet's aortitis: a report of eight patients. *Ann Thorac Surg.* 1997; 64(1): 116-9.
4. Ando M, et al: Surgical treatment of Behçet's disease involving aortic regurgitation. *Ann Thorac Surg.* 1999; 68(6): 2136-40.
5. Jeong DS, et al: Long-term experience of surgical treatment for aortic regurgitation attributable to Behçet's disease. *Ann Thorac Surg.* 2009; 87(6): 1775-82.
6. Ma WG, et al: Aortic regurgitation caused by Behçet's disease: surgical experience during an 11-year period. *J Card Surg.* 2012; 27(1): 39-44.
7. Erentug V, et al: Valvular surgery in Behçet's disease. *J Card Surg.* 2006; 21(3): 289-91.
8. Azuma T, et al: Aortic valve replacement in Behçet's disease: surgical modification to prevent valve detachment. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009; 36(4): 771-2.
9. Sakuma K, et al: Cryopreserved aortic homograft replacement in 3 patients with noninfectious inflammatory vascular disease. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001; 49(11): 652-5.
10. Tanaka H, et al: Reoperation for prosthesis dehiscence caused by aortitis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011; 142(5): 1274-5.
11. Hollander SA, et al: Behçet's disease and heart transplantation: a word of caution. *J Heart Lung Transplant.* 2010; 29(11): 1306-8.
12. Spiliotopoulos K, et al: Surgical management of a left anterior descending pseudoaneurysm related to Behçet's disease. *Ann Thorac Surg.* 2011; 91(3): 912-4.

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

13. Emmungil H, et al: A rare but serious manifestation of Behçet's disease: intracardiac thrombus in 22 patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2014; 32(4 Suppl 84): S87-92 .
14. Ozturk C, et al: Multiple pseudoaneurysms of aortic arch in a patient with Behcet's disease. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014; 15(9): 1028.
15. Lai YR, et al: C. Bilateral pulmonary artery aneurysms, coronary artery aneurysm, and ventricular pseudoaneurysm in Behçet disease. *Ann Vasc Surg*. 2014; 28(3): 741.e7-10.
16. Cantasdemir M, et al: Emergency endovascular management of pulmonary artery aneurysms in Behçet's disease: report of two cases and a review of the literature. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2002; 25(6): 533-7.
17. Ozeren M, et al. Reoperation results of arterial involvement in Behçet's disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2000; 20(6): 512-9.
18. Hosaka T, et al: Long-term outcome after surgical treatment of arterial lesions in Behcet disease. *Vasc Surg* 2005; 4: 116–121.
19. Iscan ZH, et al: Compelling nature of arterial manifestations in Behcet disease. *J Vasc Surg*. 2005; 41(1): 53-8.
20. Kalko M, et al: The surgical treatment of arterial aneurysms in Behcet disease: a report of 16 patients. *J Vasc Surg*, 2005; 42; 673–677.
21. Park MC, et al: Surgical outcomes and risk factors for postoperative complications in patients with Behcet's disease. *Clin Rheumatol*. 2007; 26(9): 1475-80.
22. Alpagut U, et al: Major arterial involvement and review of Behcet's disease. *Ann Vasc Surg*. 2007; 21(2): 232-9.
23. Kwon TW, et al: Surgical treatment result of abdominal aortic aneurysm in Behcet's disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2008; 35: 173–180.
24. Tuzun H, et al: Management and prognosis of nonpulmonary large arterial disease in patients with Behçet disease. *J Vasc Surg*. 2012; 55(1): 157-63.
25. Saadoun OD, et al: Long-term outcome of arterial lesions in Behcet disease: a series of 101 patients *Medicine (Baltimore)* 2012; 91:18–24.
26. Ha YJ, et al: Long-term clinical outcomes and risk factors for the occurrence of post-operative complications after cardiovascular surgery in patients with Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2012; 30(3 Suppl 72): S18-26.
27. Hosaka A, et al: Prognosis of arterial aneurysm after surgery in patients with Behçet's disease. *Int Angiol*. 2014; 33(5): 419-25.
28. Liu CW, et al: Endovascular treatment of aortic pseudoaneurysm in Behçet disease. *J Vasc Surg*. 2009; 50(5): 1025-30.
29. Kim WH, et al: Effectiveness and safety of endovascular aneurysm treatment in patients with vasculo-Behçet disease. *J Endovasc Ther*. 2009; 16(5): 631-6.
30. Kim SW, et al: Outcomes of endovascular treatment for aortic pseudoaneurysm in Behcet's disease. *J Vasc Surg*. 2014; 59(3): 608-14.
31. Balcioglu O, et al: Endovascular Repair and Adjunctive Immunosuppressive Therapy of Aortic Involvement in Behçet's Disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2015; 50(5): 593-8.

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

32. Liu Q, et al: Outcomes of vascular intervention and use of perioperative medications for nonpulmonary aneurysms in Behçet disease. *Surgery*. 2016; 159(5): 1422-9.

CQ15	末梢血管型病変に対する外科手術の適応と有効性は？
推奨 15	絶対的手術適応は破裂性、切迫破裂性、急速な拡大傾向で、瘤切除、代用血管による血行再建、流入・流出血管の結紮を推奨する。 エビデンスレベル 4 同意度 4.00 ± 1.00 推奨 C1

解説 動脈瘤（真性・仮性）あるいは閉塞性病変を呈する。頻度は低いながら、ペーチェット病の死亡の主原因となる。末梢動脈瘤は腹腔動脈、腎動脈、大腿動脈、膝窩動脈、前脛骨動脈、鎖骨窩動脈瘤の報告があり、好発部位は特に存在しない¹⁻⁴⁾。絶対的手術適応は生命予後不良な、破裂性、切迫破裂性、急速な拡大傾向で、術式は動脈硬化性動脈瘤に準じ瘤切除、代用血管による血行再建、動脈の結紮が行われる。代用血管は動脈硬化性と同等に膝窩動脈より中枢では人工血管（ポリエステル、ePTFE）、自家静脈が口径に応じて選択され、膝窩動脈末梢では自家静脈が選択されるがしばしば血栓性閉塞、吻合部瘤を生じ再手術の頻度が高い⁴⁻⁷⁾。

閉塞性病変は瘤に比べ頻度は低く報告例は少ない。重症虚血肢は救肢のため、バイパス手術の適応となる。代用血管は瘤手術と同様であるが、自家静脈は血管炎の波及、血栓性静脈炎の合併のため、しばしば使用できない場合が存在する。手術は可能な限り薬物療法を優先し、非活動期に行い、術後も免疫抑制薬、ステロイド、コルヒチンで血管炎の管理を行う。活動期の血管ペーチェット病では凝固系、血小板機能の亢進がみられ、抗血小板薬、抗凝固薬で加療を行う。

参考文献

- 1) Sato T, et al. Urgent Surgical Management of Deep Femoral Artery Aneurysm in a Patient with Pre-Vasculo-Behcet Status. *Ann Vasc Dis.* 2015; 8(2): 116-119.
- 2) Maeda H, et al. An impending rupture of a celiac artery aneurysm in a patient with Behcet's disease—extra-anatomic aorto-common hepatic artery bypass: report of a case. *Surg Today* 2008; 38: 163-5.
- 3) Koksoy C, et al. Surgical treatment of peripheral aneurysms in patients with Behcet's disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011; 42: 525-30.
- 4) Kalko Y et al. The surgical treatment of arterial aneurysms in Behcet disease: a report of 16 patients. *J Vasc Surg* 2005; 42: 673-7.
- 5) Owlia MB, et al. Behcet's Disease: New Concepts in Cardiovascular Involvements and Future Direction for Treatment. *ISRN Pharmacol.* 2012; 2012: 760484.
- 6) 宮田哲郎 他. 末梢閉塞性動脈疾患の治療ガイドライン（2015年改訂版）Guideline for the management of peripheral arterial occlusive disease(JCS 2015)
- 7) Rutherford *Vascular Surgery* 7th edition 1165

CQ16	動脈瘤の血管内治療の有効性と安全性は？
推奨 16	血管ベーチェット病による動脈瘤治療において、血管内治療（ステントグラフト手術）を提案する。 エビデンスレベル 4 同意度 4.00 ± 0.82 推奨 C1

解説 血管ベーチェット病による動脈瘤に対する血管内治療(ステントグラフト手術)は、従来の外科手術(人工血管置換術)に比べて侵襲度が低く、合併症/死亡率が同等か低いいため、治療方法として考慮する。しかしながら、重要な分枝を含む動脈瘤や四肢動脈瘤には適応困難という解剖的制限がある。また、新しい治療法であるため、長期成績は明らかでなく、ステント留置部からの仮性動脈瘤形成も経験されており、注意を要する。

既報の血管ベーチェット病による動脈瘤の治療に関する14のケースシリーズで、手術(11論文、141例)および血管内治療(6論文、54例)を比較すると、死亡率は手術0~33%(全体12.7%)、血管内治療0~10%(全体1.8%)、再発率はそれぞれ0~56%(全体21.3%)、0~22.2%(全体11.1%)、閉塞率は0~56%(全体19.3%)、0~28.6%(全体9.5%)であった¹⁻⁶⁾。患者背景、病変部位、手術および血管内治療の適応は各研究で異なり、その成績は直接比較できるものではない。いずれを選択するかは動脈瘤の部位、形態、患者背景、術者/施設の経験に基づいて判断すべきである。

参考文献

1. Takeno M, et al. Vascular Involvement of Behçet's disease. Y Ishigatsubo (ed), *Behçet's Disease*. Springer Japan 2015; pp79-100,
2. Kim SW, et al. Outcomes of endovascular treatment for aortic pseudoaneurysm in Behçet's disease. *J Vasc Surg* 2014;59:608-14.
3. Tsuda K, et al. Endovascular Treatment of a Ruptured Innominate Artery Aneurysm in Behçet Disease. *Ann Vasc Surg* 2016;33:230.e1-4.
4. Liu CW, et al. Endovascular treatment of aortic pseudoaneurysm in Behçet disease. *J Vasc Surg* 2009;50:1025-30.
5. Uluhan Z, et al. Right common iliac artery stenosis and stent insertion in Behçet's disease. *Cardiovasc J Africa* 2011;22(6): e4-6.
6. Kwon TW, et al. Surgical Treatment Result of Abdominal Aortic Aneurysm in Behçet's Disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008;35:173-180

CQ17	血管病変に対する周術期の免疫抑制療法は有効か？
推奨 17	<p>外科手術は急性炎症期を避け、炎症消退期での待機的实施を推奨する。副腎皮質ステロイド、免疫抑制療剤は合併症抑制に有効である。急性炎症期に手術をする際は、術前からステロイドによる免疫抑制療法の開始を推奨する。</p> <p>エビデンスレベル 3 同意度 4.53 ± 0.64 推奨 B</p>

解説 ベーチェット病患者の血管外科手術後には吻合部動脈瘤、グラフト閉塞の合併症が多い¹⁻³⁾。針反応陽性は術後合併症のリスク因子であり³⁾、ベーチェット病特有の炎症病態が合併症発生に関与すると考えられ、免疫抑制療法の併用がその予防に有用であるとされている³⁾⁴⁾。副腎皮質ステロイドと免疫抑制剤の使用量は、諸家の報告では非手術例の動脈病変治療とほとんど変わらない(CQ 11 参照)。待機的に手術ができる場合には、血管病変の活動性をステロイド等で抑制したのちに手術を行う。術前にパルス療法を含むステロイド単独あるいはステロイドと免疫抑制剤(シクロホスファミド、アザチオプリン、メトトレキサート)を併用することで術後の合併症を抑制できた報告がある³⁻⁵⁾。緊急手術の場合でも中等量のステロイド(プレドニゾン 20mg/日)を開始し、手術後に合併症や再発抑制のために、さらに追加の免疫抑制療法(ステロイドの増量やメソトレキサートやアザチオプリンなどの免疫抑制薬)を検討する。

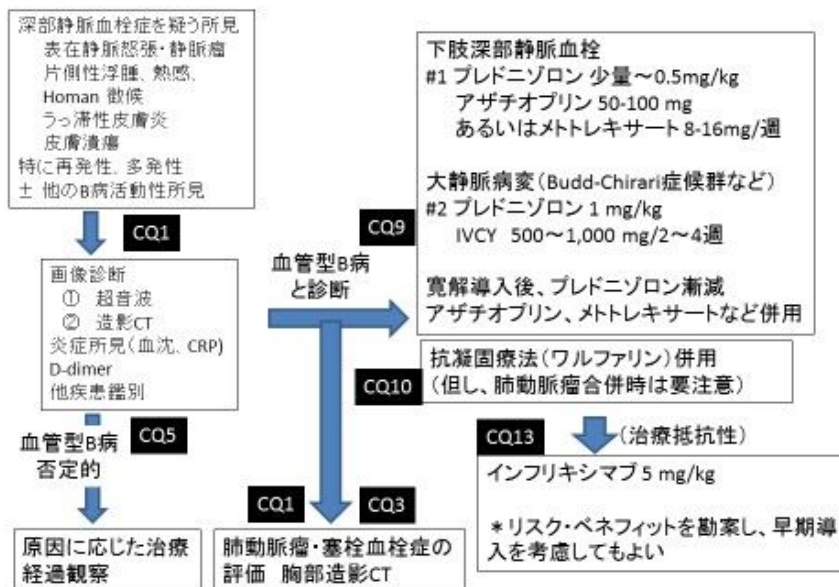
参考文献

1. Ozeren M, et al. Reoperation results of arterial involvement in Behçet's disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2000;20(6):512-9
2. Hosaka A, et al. Long-term outcome after surgical treatment of arterial lesions in Behçet disease. *J Vasc Surg.* 2005;42(1):116-21.
3. Tuzun H, et al. Management and prognosis of nonpulmonary large arterial disease in patients with Behçet disease. *J Vasc Surg.* 2012 ;55(1):157-63.
4. Park MC, et al. Surgical outcomes and risk factors for postoperative complications in patients with Behcet's disease. *Clin Rheumatol.* 2007; 26(9):1475-80.
5. Liu Q, et al. Outcomes of vascular intervention and use of perioperative medications for nonpulmonary aneurysms in Behçet disease. *Surgery.* 2016;159(5):1422-9

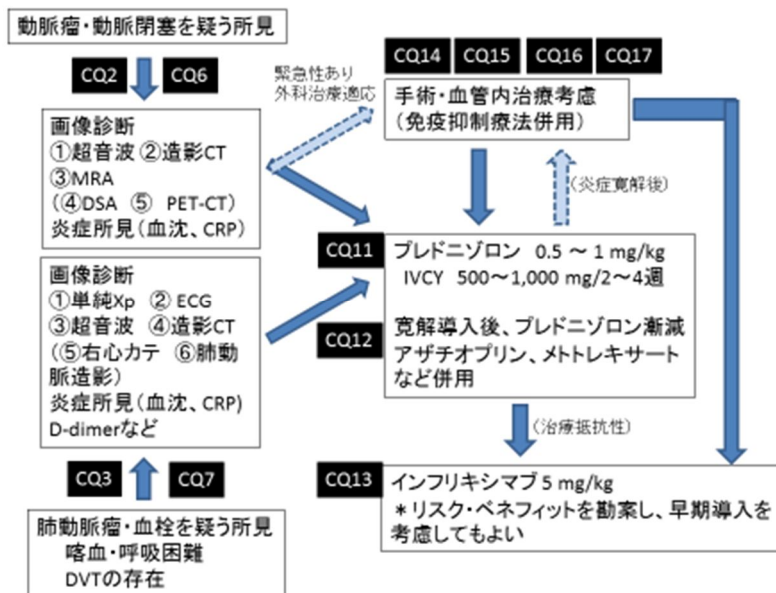
添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

血管型の診断・治療アルゴリズム

(A) 静脈病変



(B) 動脈・肺動脈病変



IVCY: intravenous cyclophosphamide、シクロホスファミド間欠静注療法

DVT: deep vein thrombosis、深部静脈血栓症

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

(7) 神経病変 CQ

神経ベーチェット病の一般的事項	
CQ1	ベーチェット病の診断基準において、副症状に「中等度以上の中枢神経症状」とあるが、「中等度以上」とは何を目安にするのか？
推奨1	神経ベーチェット病（急性型または慢性進行型）の診断基準を満たすものはすべて「中等度以上」に含めることを推奨する。
エビデンスレベル：3 推奨の強さ：A 同意度：4.8	

解説

『神経ベーチェット病の診療ガイドライン』に従って急性型または慢性進行型の診断がつけば、その病型に適した免疫抑制薬の投与や再発予防策の検討をする必要がある¹⁾。放置すれば急性型でも約40%に再発を認め、また大発作を引き起こせば重篤な後遺症（片麻痺や意識障害）を残すことになる（厚労省診断基準の重症度分類ではStage IVまたはStage Vに相当する）²⁾。

一方、慢性進行型は治療抵抗性で、運動失調症状のため寝たきりになったり、認知機能障害により意思の疎通が困難となったりする予後不良の病態である（厚労省診断基準の重症度分類では最も重症度の高いStage Vに相当する）³⁾。近年、メトトレキサートやインフリキシマブの投与により、その進行を抑制できることが明らかとなり、早期診断と早期治療介入が重要である⁴⁾。

以上のことから、急性型または慢性進行型の神経ベーチェット病の診断基準を満たすものはすべて「中等度以上」に含め、診断と治療にあたるべきである。

参考文献

1. 廣畑俊成, 他. 神経ベーチェット病の診療のガイドライン. 厚生労働省ベーチェット病に関する調査研究班(班長: 石ヶ坪良明) 平成23~25年度総括・分担研究報告書. 2014; 247-252.
2. Hirohata S, et al. Analysis of various factors on the relapse of acute neurological attacks in Behçet's disease. *Mod Rheumatol.* 2014; 24: 961-965.
3. Hirohata S, et al. Clinical characteristics of neuro- Behçet's disease in Japan: a multicenter retrospective analysis. *Mod Rheumatol.* 2012; 22: 405-413.
4. Hirohata S, et al. Retrospective analysis of long-term outcome of chronic progressive neurological manifestations in Behçet's disease. *J Neurol Sci.* 2015; 349: 143-148.

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

急性型神経ベーチェット病について	
CQ2	急性型神経ベーチェット病の急性期の治療で副腎皮質ステロイドの使用量はどのようにするか？
推奨 2	20 mg/日以上プレドニゾロンを（経口または経静脈）投与し、効果不十分の場合にはステロイドパルス療法を含む大量療法を考慮する。
エビデンスレベル：3 推奨の強さ：B 同意度：4.5	

解説

まずは 20 mg/日以上プレドニゾロンの投与で炎症を鎮静化させる。効果不十分の場合にはステロイドパルス療法を含む大量療法を考慮してもよいが、副作用（大腿骨頭壊死など）の出現頻度が増える可能性がある¹⁾²⁾。

投与期間に関しては、炎症の沈静化に必要な投与量を継続し、症状、脳脊髄液所見、脳MRIの経過を見たうえで、改善傾向が明らかであれば副腎皮質ステロイドを徐々に減量する³⁾。急な減量は眼病変などの誘発につながることに留意しておく必要がある。

副腎皮質ステロイドの減量途中で新たな発作の予防のためコルヒチンを併用しておく¹⁾。

ただし、これらの薬物療法は個々の患者のリスクとベネフィットを勘案して適応を決めるべきである。

参考文献

1. Hirohata S, et al. Analysis of various factors on the relapse of acute neurological attacks in Behçet's disease. *Mod Rheumatol.* 2014; 24: 961-965.
2. 廣畑俊成, 他. 神経ベーチェット病の診療のガイドライン. 厚生労働省ベーチェット病に関する調査研究班(班長: 石ヶ坪良明) 平成 23~25 年度総括・分担研究報告書. 2014: 247-252.
3. Siva A, et al. Behçet's Disease. *Curr Treat Options Neurol.* 2000; 2: 435-448.

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

急性型神経ベーチェット病について	
CQ3	急性型神経ベーチェット病の急性期の治療で、インフリキシマブはどのような場合に使用するか？
推奨3	中等量以上の副腎皮質ステロイドで効果不十分なときインフリキシマブの併用を考慮する。
エビデンスレベル：5 推奨の強さ：C1 同意度：4.4	

解説

インフリキシマブが単独で急性型神経ベーチェット病に有効であるという報告はほとんどなく、中等量以上のステロイドとの併用が必要である。副腎皮質ステロイド単独で効果不十分なときには、ステロイドパルス療法（CQ1）またはインフリキシマブの併用を考慮する（フローチャート Step2）¹⁾⁻³⁾。

逆に、インフリキシマブの併用が必要であるかについてはエビデンスがないので、併用が治療効果を高めるかについては不明である。インフリキシマブを導入した場合は、その投与期間と中止基準は眼病変に準ずる。

また、インフリキシマブの急性型神経ベーチェット病に対する安全性に関するエビデンスレベルは、有効性に関するエビデンスレベルと比べいまだ十分とはいえ、個々の患者のリスクとベネフィットを勘案して適応を慎重に決めるべきである。

参考文献

1. Fujikawa K, et al. Successful treatment of refractory neuro-Behçet's disease with infliximab: a case report to show its efficacy by magnetic resonance imaging, transcranial magnetic stimulation and cytokine profile. *Ann Rheum Dis.* 2007; 66: 136-137.
2. Di Filippo M, et al. Infliximab monotherapy for neuro-Behçet's disease: a case report. *J Neurol Sci.* 2014; 347: 389-390.
3. Hibi T, et al. Infliximab therapy for intestinal, neurological, and vascular involvement in Behçet disease: Efficacy, safety, and pharmacokinetics in a multicenter, prospective, open-label, single-arm phase 3 study. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95: e3863.

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

急性型神経ベーチェット病について	
CQ4	急性型神経ベーチェット病の発作予防のためのコルヒチンはいつから開始し、どれくらいの期間継続すべきか？
推奨 4	初回の発作が起こってからすぐにコルヒチン（1.0-2.0 mg/日）を開始し、5年間は継続することを提案する。
エビデンスレベル：3 推奨の強さ：B 同意度：4.5	

解説

厚生労働省研究班での後ろ向き調査では、初回の発作が起こってから5年以降の再発はほとんど見られていないので、この5年間はコルヒチン（1.0-2.0 mg/日）を継続することが望ましいと考えられる¹⁾。

ただし、コルヒチンの投与および中止は、個々の患者のリスクとベネフィットを勘案して適応を慎重に決めるべきである。

参考文献

1. Hirohata S, et al. Analysis of various factors on the relapse of acute neurological attacks in Behçet's disease. Mod Rheumatol. 2014; 24: 961-965.

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

急性型神経ベーチェット病について	
CQ5	急性型神経ベーチェット病にシクロスポリンが使用されている場合はどうするか？
推奨5	シクロスポリンは中止することを推奨する。眼病変にはインフリキシマブの使用を考慮する。
エビデンスレベル：3 推奨の強さ：A 同意度：4.9	

解説

ベーチェット病の眼発作の抑制に有用であることが確認されているシクロスポリンは神経ベーチェット病様の症状を誘発することが知られているが¹⁾、これは急性型神経ベーチェット病の発作と考えられている²⁾。

厚生労働省研究班での後ろ向き調査では、もともとシクロスポリンを服用していないで発症した急性型神経ベーチェット病患者では、約40%で発作の再発を認めた。一方、シクロスポリンを服用中に急性型神経ベーチェット病の発作を起こした場合、シクロスポリンの中止により再発がほとんど起こらないことも明らかとなっている³⁾。

よって、急性型神経ベーチェット病の患者には、シクロスポリンの投与を中止することが強く勧められる。シクロスポリンの中止により眼病変の再燃が危惧される場合には、インフリキシマブの使用を考慮する。タクロリムスが使用されている場合もシクロスポリンと同様に扱うべきである。

ただし、インフリキシマブの急性型神経ベーチェット病に対する安全性に関するエビデンスレベルは有効性に関するエビデンスレベルと比べいまだ十分とはいえ、個々の患者のリスクとベネフィットを勘案して適応を慎重に決めるべきである。

参考文献

1. Kotake S, et al. Central nervous system symptoms in patients with Behçet disease receiving cyclosporine therapy. *Ophthalmology*. 1999; 106: 586-589.
2. Hirohata S, et al. Clinical characteristics of neuro- Behçet's disease in Japan: a multicenter retrospective analysis. *Mod Rheumatol*. 2012; 22: 405-413.
3. Hirohata S, et al. Analysis of various factors on the relapse of acute neurological attacks in Behçet's disease. *Mod Rheumatol*. 2014; 24: 961-965.

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

急性型神経ベーチェット病について	
CQ6	急性型神経ベーチェット病の急性期の治療・発作予防にメトトレキサート、シクロホスファミド、アザチオプリンは有効か？
推奨6	再発予防効果はコルヒチンには劣ると考えられ、これらの薬剤の積極的使用は勧められない。
エビデンスレベル：3 推奨の強さ：C2 同意度：4.2	

解説

メトトレキサート、シクロホスファミド、アザチオプリンが、急性型神経ベーチェット病の急性期の治療や発作の予防に有効であることを示すエビデンスはない。少なくとも急性型神経ベーチェット病の再発予防効果はコルヒチンには劣ると考えられる。

文献1の後ろ向き調査で、急性型の発作に対しては有意に予防効果を示したのはコルヒチンのみであり、メトトレキサート、アザチオプリンにはそうした効果が認められない(表1)¹⁾。

ただし、コルヒチンの安全性に関するエビデンスレベルは、有効性に関するエビデンスレベルと比べいまだ十分とはいえず、個々の患者のリスクとベネフィットを勘案して適応を慎重に決めるべきである。

表1 急性型神経ベーチェット病（シクロスポリン非使用例）に対する種々の薬剤の再発予防効果（文献1より改変引用）

Effects of various drugs on the relapse rates of acute NBD (patients without cyclosporin at the onsets)

	HR	95% CI		p
Univariate				
colchicine	0.1726	0.0094	0.8879	0.0329
MTX ^{use}	0.6078	0.0331	3.1817	0.6116
azathioprine	2.3299	0.3567	8.9038	0.3225
Multivariate				
colchicine	0.1758	0.0093	0.9728	0.0457
MTX ^{use}	1.2093	0.0628	7.2624	0.8653
azathioprine	1.8814	0.2845	7.4039	0.4532

Cox's proportional hazard model

参考文献

1. Hirohata S, et al. Analysis of various factors on the relapse of acute neurological attacks in Behçet's disease. Mod Rheumatol. 2014; 24: 961-965.

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

急性型神経ベーチェット病について	
CQ7	インフリキシマブは急性型神経ベーチェット病の発作予防に有効か？
推奨7	コルヒチンを使用しても再発する場合にはインフリキシマブの使用を考慮する。
エビデンスレベル：5 推奨の強さ：C1 同意度：4.2	

解説

インフリキシマブが急性型神経ベーチェット病の発作予防に有効であるエビデンスはない。急性型の再発予防目的でコルヒチンの使用が勧められるが¹⁾、コルヒチンを使用しても1回でも急性型の再発を認めた場合にはインフリキシマブの使用を考慮する。

インフリキシマブの投与により、数例の症例報告で有効であることが示されているが、今後前向きな臨床試験で確認することが望ましい²⁾⁻⁴⁾。

ただし、インフリキシマブの急性型神経ベーチェット病に対する安全性に関するエビデンスレベルは有効性に関するエビデンスレベルと比べいまだ十分とはいえず、個々の患者のリスクとベネフィットを勘案して適応を慎重に決めるべきである。

参考文献

1. Hirohata S, et al. Analysis of various factors on the relapse of acute neurological attacks in Behçet's disease. *Mod Rheumatol*. 2014; 24: 961-965.
2. Desbois AC, et al. Efficacy of Anti-TNF α in Severe and Refractory Neuro-Behçet Disease: An Observational Study. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95: e3550.
3. Hibi T, et al. Infliximab therapy for intestinal, neurological, and vascular involvement in Behçet disease: Efficacy, safety, and pharmacokinetics in a multicenter, prospective, open-label, single-arm phase 3 study. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95: e3863.
4. Zeydan B, et al. Infliximab is a plausible alternative for neurologic complications of Behçet disease. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2016; 3: e258.

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

急性型神経ベーチェット病について	
CQ8	慢性進行型への移行の有無はどのようにチェックするか？
推奨 8	急性型の症状が治まり検査所見も改善しステロイドが減量・中止できた時点で、神経学的所見と脳 MRI を慎重に評価し、脳脊髄液の IL-6 を測定することを推奨する。
エビデンスレベル：3 推奨の強さ：B 同意度：4.6	

解説

慢性進行型神経ベーチェット病であっても、大量の副腎皮質ステロイド投与下では一時的に脳脊髄液 IL-6 は正常化することがある。そのため、急性型神経ベーチェット病の発作の後、症状、神経学的所見、脳脊髄液所見、脳 MRI の経過を慎重に評価しながら 1~2 か月程度で徐々に減量し、プレドニゾロン 10 mg/日以下になったら、脳脊髄液の IL-6 を測定する¹⁾ (プレドニゾロン 10 mg/日以上で検査を行っても偽陰性となる可能性がある)。

この時点で脳脊髄液の IL-6 が 17 pg/mL 以上であれば慢性進行型神経ベーチェット病を疑い 2 週間後再度脳脊髄液の IL-6 を測定する (神経ベーチェット病の診断と治療のフローチャートを参照)¹⁾²⁾。

参考文献

1. Hirohata S, et al. Cerebrospinal fluid interleukin-6 in progressive Neuro-Behçet's syndrome. Clin Immunol Immunopathol. 1997; 82: 12-17.
2. Hirohata S, et al. Clinical characteristics of neuro- Behçet's disease in Japan: a multicenter retrospective analysis. Mod Rheumatol. 2012; 22: 405-413.

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

慢性進行型神経ベーチェット病について	
CQ9	慢性進行型神経ベーチェット病は先行症状として急性型神経ベーチェット病の症状が必発するのか？
推奨9	慢性進行型の先行症状として急性型神経ベーチェット病の症状は必発ではない。
エビデンスレベル：3 推奨の強さ：A 同意度：4.8	

解説

慢性進行型の先行症状として急性型神経ベーチェット病の症状が発現する割合は約 90% である。中には初発症状がはっきりしない症例もあるが、頭痛などの症状のみでは医療機関を受診しないこともあり、患者に自覚がないまま徐々に神経症状や認知機能障害が進行している事もある。

このように、先行症状が明らかでない場合もあるため、慢性進行性神経ベーチェット病が疑われるような運動失調症状、認知機能障害、人格の変化が疑われる場合は、MRI 所見とともに脳脊髄液検査を施行し IL-6 上昇の確認が必要である¹⁾。

脳幹の萎縮がみられる疾患としては、脊髄小脳変性症などを鑑別する必要がある。この場合は、脳脊髄液 IL-6 が持続的な上昇を示すことはないので、必ず脳脊髄液 IL-6 を 2 週以上の間隔をおいて 2 回測定する必要がある。

参考文献

1. Hirohata S, et al. Clinical characteristics of neuro-Behçet's disease in Japan: a multicenter retrospective analysis. Mod Rheumatol. 2012; 22: 405-413.

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

慢性進行型神経ベーチェット病について	
CQ10	慢性進行型の治療において脳脊髄液の IL-6 はどの程度まで下げなくてはいけないのか？
推奨 10	脳脊髄液 IL-6 が可及的に 17 pg/mL 以下に下がるように努力することを提案する。
エビデンスレベル：3 推奨の強さ：B 同意度：4.6	

解説

急性型神経ベーチェット病の回復期と慢性進行型神経ベーチェット病の鑑別診断において、脳脊髄液 IL-6 の ROC 解析結果から前者は 17 pg/mL 未満であるのに対して、後者は 17 pg/mL 以上で有意に 2 群に分類できる（感度 92.0%、特異度 94.7%）。よって、現在のエビデンスの範囲では可及的速やかに脳脊髄液の IL-6 を 17 pg/mL を目標に低下させるように治療する^{1,2)}。

但し、脳脊髄液 IL-6 が 17 pg/mL 以上であっても、神経症状や MRI 所見に進行が見られない場合は、治療を変更せず経過観察をしてよい。この場合は、慎重な観察に加えて、少なくとも 6 ヶ月から 1 年に 1 回は脳脊髄液 IL-6 の検査を行うべきである。

参考文献

1. Hirohata S, et al. Clinical characteristics of neuro-Behçet's disease in Japan: a multicenter retrospective analysis. *Mod Rheumatol.* 2012; 22: 405-413.
2. Hirohata S, et al. Cerebrospinal fluid interleukin-6 in progressive Neuro-Behçet's syndrome. *Clin Immunol Immunopathol.* 1997; 82: 12-17.

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

慢性進行型神経ベーチェット病について

CQ11	慢性進行型の治療においてインフリキシマブはいつから開始すべきか？
推奨 11	メトトレキサート単独の治療では神経症状の改善がなく、脳脊髄液 IL-6 が 17 pg/ml 以下にならない場合は、速やかにインフリキシマブを導入することを提案する。
エビデンスレベル：2b 推奨の強さ：B 同意度：4.6	

解説

まずはメトトレキサートを関節リウマチの治療に準じて治療効果が確認できるまで（具体的には脳脊髄液の IL-6 が 17 pg/ml 以下になるまで）増量する¹⁾²⁾。

メトトレキサートを最大で 16 mg/週まで投与しても神経症状の改善がなく、脳脊髄液 IL-6 が 17 pg/ml 以下にならない場合は、あるいは副作用でメトトレキサートが十分増量できない場合は、速やかにインフリキシマブの導入を考慮すべきである（神経ベーチェット病の診断と治療のフローチャートを参照）³⁾。

参考文献

1. Hirohata S, et al. Low-dose weekly methotrexate for progressive neuropsychiatric manifestations in Behçet's disease. *J Neurol Sci.* 1998; 159: 181-185.
2. Kikuchi H, et al. Low dose MTX for progressive neuro-Behçet's disease. A follow-up study for 4 years. *Adv Exp Med Biol.* 2003; 528: 575-578.
3. Kikuchi H, et al. Effect of infliximab in progressive neuro-Behçet's syndrome. *J Neurol Sci.* 2008; 272: 99-105.

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

慢性進行型神経ベーチェット病について	
CQ12	慢性進行型の患者の治療目標をいかに設定するか？
推奨 12	脳脊髄液 IL-6 の低値の維持と症状の進行がないこと、および脳 MRI で脳幹等の萎縮の進行がないことを治療目標とすることを推奨する。
エビデンスレベル：2b 推奨の強さ：B 同意度：4.7	

解説

運動失調症状、認知機能障害、人格変化などの慢性進行型神経ベーチェット病の症状が進行しないこと¹⁾、および脳 MRI で脳幹等の萎縮の進行がないこと²⁾を治療目標とする。但し、脳脊髄液 IL-6 が低値で維持されている場合は脳 MRI で脳幹等の萎縮の進行がないことがわかっており、脳脊髄液 IL-6 の低値維持を当面の治療目標とするべきであると考えられる³⁾⁴⁾。

進行してしまった患者では、嚥下障害が強い場合、認知機能低下が著しく自覚的な訴えが十分にできない場合、感染徴候の発見が遅れないよう十分に管理する。

参考文献

1. Hirohata S, et al. Retrospective analysis of long-term outcome of chronic progressive neurological manifestations in Behçet's disease. *J Neurol Sci.* 2015; 349: 143-148.
2. Kikuchi H, et al. Quantitative analysis of brainstem atrophy on magnetic resonance imaging in chronic progressive neuro-Behçet's disease. *J Neurol Sci.* 2014; 337: 80-85.
3. Hirohata S, et al. Low-dose weekly methotrexate for progressive neuropsychiatric manifestations in Behçet's disease. *J Neurol Sci.* 1998; 159: 181-185.
4. Kikuchi H, et al. Effect of infliximab in progressive neuro-Behçet's syndrome. *J Neurol Sci.* 2008; 272: 99-105.

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

慢性進行型神経ベーチェット病について	
CQ13	慢性進行型の治療において、脳 MRI や脳脊髄液の IL-6 はどれくらいの頻度で検査を行うべきか？
推奨 13	治療内容が固まるまでは適宜検査を行うが、その後も脳 MRI は少なくとも 1 年に 1 回は検査を行い、また可能な限り脳脊髄液 IL-6 も年に 1 回は検査を行うことを提案する。
エビデンスレベル：3 推奨の強さ：B 同意度：4.7	

解説

治療内容が固まるまで（メトトレキサートの投与量やインフリキシマブの投与量及び投与間隔が決まるまで）は、適宜脳 MRI や脳脊髄液の IL-6 の測定を行う。

関節リウマチではメトトレキサートやインフリキシマブの効果減弱や二次無効も認められているため、一度慢性進行型の治療内容が固まっても、症状（運動失調症状や認知機能障害、人格変化など）の進行がないこと、および脳 MRI で脳幹等の萎縮の進行がないことを定期的に確認する必要がある¹⁾²⁾。

よって、1年に1回は脳 MRI、またこれに加えて可能な限り脳脊髄液 IL-6 の測定を行ったほうがよい。

参考文献

1. Kikuchi H, et al. Quantitative analysis of brainstem atrophy on magnetic resonance imaging in chronic progressive neuro-Behçet's disease. *J Neurol Sci.* 2014; 337: 80-85.
2. Hirohata S, et al. Retrospective analysis of long-term outcome of chronic progressive neurological manifestations in Behçet's disease. *J Neurol Sci.* 2015; 349: 143-148.

おわりに

今回神経ベーチェット病の診療ガイドラインとして Clinical Question を抽出してそれぞれについて「推奨」を設定した。神経ベーチェットが急性型と慢性進行型に分かれて、それぞれの治療方針が全く異なるということは、少なくとも本邦においては確立された概念であるにもかかわらず、トルコを始めとする海外の国々では十分に認識されていない。そのために、国際雑誌で使用可能な文献はほとんどなく、そのためにエビデンス度は決して高くない。実際、今回のガイドライン作成にあたって使用された文献はほとんどが日本発の文献であったが、掲載された雑誌は神経学や臨床免疫学の国際誌も含まれており、国際的にもある程度の審査を受けたものである。しかしながら、今後、日時を経て海外も含めた多施設でも検証されてゆくことが望まれる。

添付資料：現在作成中のパーチェット病診療ガイドライン

特に慢性進行型神経パーチェット病の認識にあたっては、厚生労働省の研究班（石ヶ坪班）により多数の症例の経験を有する複数の施設による横断的な班研究ができたこと、さらに脳脊髄液の IL-6 の検査が本邦では検査会社において可能であったことが大きいと考えられる。目下脳脊髄液の IL-6 の検査の公知申請の手続きが進んでいるとのことであるが、一刻も早い保険適応が望まれる。

添付資料：現在作成中のパーチェット病診療ガイドライン

(8) 治療薬総論 CQ

安全性	
CQ1	TNF 阻害薬の導入前スクリーニングは何を行うか？
推奨	TNF 阻害薬の導入前には、活動期の感染症や潜在性結核の有無、B 型肝炎の既往歴などの全身スクリーニング検査を行うことを推奨する。
エビデンスレベル：6 推奨の強さ： 同意度：〇〇	

解説

生物学的製剤の投与中は、感染症や臨床検査値異常など様々な副作用が発現するが、感染症は発生頻度、重症度から最も重要な副作用と考えられる。TNF 阻害薬においても、国内外の開発臨床試験や市販後調査から、感染症が重要な副作用として挙げられている。中でも、結核や B 型肝炎の再活性化には注意が必要である。そのため、関節リウマチに対する TNF 阻害薬使用ガイドライン¹⁾、非感染性ぶどう膜炎に対する TNF 阻害薬使用指針および安全対策マニュアル²⁾、日本呼吸器学会の診療の手引き³⁾および B 型肝炎治療ガイドライン⁴⁾などにおいて、以下の項目を導入前にスクリーニングすることが推奨されている。

活動期の感染症

潜在性結核

(問診、ツベルクリン反応検査、インターフェロン γ 遊離試験、胸部 X 線、CT 等の画像検査)

B 型肝炎：詳細は B 型肝炎治療ガイドライン (第 2.2 版)⁴⁾を参照

(血液検査として、HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体など)

さらに日和見感染症の危険性が低い患者として以下の 3 項目も満たすことが望ましい。

末梢白血球数 4000/mm³ 以上

末梢血リンパ球数 1000/mm³ 以上

血中 β D-グルカン陰性

また、NYHA III 度以上の心不全患者は禁忌であり、脱髄疾患およびその既往歴のある患者では、TNF 阻害薬投与中に症状の再燃および悪化のおそれがあるため、導入前に既往歴ならびに家族歴等の問診を行うことが推奨される。

参考文献

1. 一般社団法人日本リウマチ学会：関節リウマチ (RA) に対する TNF 阻害薬使用ガイドライン (2017 年 3 月 21 日改訂版), 2017.
2. 非感染性ぶどう膜炎に対する TNF 阻害薬使用指針および安全対策マニュアル (2016)
3. 一般社団法人日本呼吸器学会：生物学的製剤と呼吸器疾患 診療の手引き, 2014
4. 日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会 編：B 型肝炎治療ガイドライン (第 2.2 版) 2016 年 5 月

添付資料：現在作成中のパーチェット病診療ガイドライン

安全性	
CQ3	TNF 阻害薬の投与予定日前に発熱、風邪を発症した場合はどうするか？
推奨	感染症リスクを念頭に、リスクとベネフィットを十分に勘案し、TNF 阻害薬投与の可否を慎重に検討することを推奨する。
エビデンスレベル：6 推奨の強さ： 同意度：000	

解説

TNF 阻害薬は感染リスクを上げるため、常にそのモニタリングと早期対応が重要である。もし、投与予定日およびその直前に発熱がある場合、その原因が病態の悪化によるものであるのか、感染症によるものなのかの鑑別を行う必要がある。病態の悪化によると判断された場合には、予定通りに投与を行ってもよい。ただし、風邪などの感染症が疑われる場合には TNF 阻害薬の投与は見合わせ、鑑別診断をしっかりと行って感染症の治療を優先し¹⁾、感染症が完治したのちに投与の再開を検討する。

参考文献

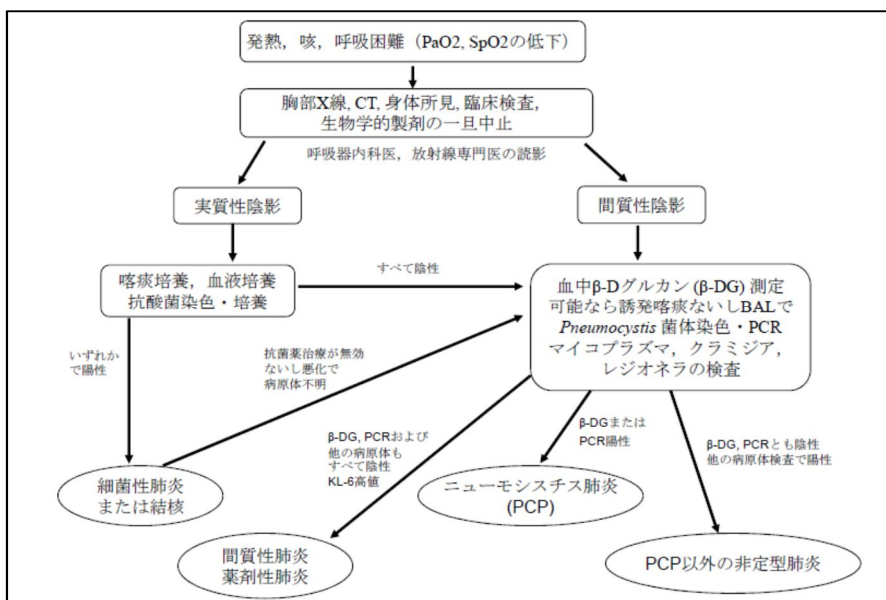
1. 宮坂信行編；正しい生物学的製剤の使い方（関節リウマチ），2009年10月：医薬ジャーナル社

添付資料：現在作成中のパーチェット病診療ガイドライン

安全性	
CQ4	TNF 阻害薬の投与中に発熱、咳、呼吸困難が生じた場合の対処方法は？
推奨	細菌性肺炎や結核、ニューモシスティス肺炎などを想定した対処を行うことを推奨する。
エビデンスレベル：6 推奨の強さ： 同意度：〇〇	

生物学的製剤は、免疫反応を減弱する作用を有し、正常な免疫応答に影響を与える可能性がある。国内および海外の TNF 阻害薬の市販後調査において、重篤な有害事象で最も多いものが感染症であるため、TNF 阻害薬治療中はその発現に十分注意する必要がある。TNF 阻害薬投与中に、発熱、咳、呼吸困難が生じた場合は、下図のフローチャート¹⁾および「生物学的製剤と呼吸器疾患・診療の手引き（日本呼吸器学会）」²⁾を参考に細菌性肺炎や結核、ニューモシスティス肺炎などを想定した検査および処置を行うとともに呼吸器専門医と連携を行うことが重要である。

【生物学的製剤治療中における発熱、咳、呼吸困難に対するフローチャート】



日本リウマチ学会：関節リウマチに対する TNF 阻害療法施行ガイドライン（改訂版）より引用、一部改変

参考文献

1. 一般社団法人日本リウマチ学会：関節リウマチ（RA）に対する TNF 阻害薬使用ガイドライン（2017年3月21日改訂版），2017.
2. 一般社団法人日本呼吸器学会：生物学的製剤と呼吸器疾患 診療の手引き，2014.

安全性	
CQ5	TNF 阻害薬は細菌性肺炎の発症を増加させるか？
推奨	インフリキシマブの市販後調査では 0.6～1.9%程度に肺炎の発症がみられている。アダリムマブの市販後調査では 1.3%程度に肺炎の発症がみられている。TNF 阻害薬の投与中は、細菌性肺炎の発現に十分注意することを推奨する。
エビデンスレベル：4 推奨の強さ： 同意度：○○	

解説

因果関係は不明だが、本邦におけるインフリキシマブの市販後調査において、使用された患者の 0.6～1.9%程度に肺炎の発症が認められている。竹内らの日本人 RA 患者を対象としたインフリキシマブ市販後調査の報告¹⁾²⁾では、肺炎の危険因子として

男性、
高齢、
Steinbrocker 病期分類が Ⅲ期以上、
既存の肺疾患

が挙げられている。

アダリムマブの市販後調査においては、使用された患者の 1.3%に肺炎の発症が認められており、肺炎の危険因子として

65 歳以上、
間質性肺炎の既往/合併、
Steinbrocker 病期分類が Ⅲ期以上、

が挙げられている³⁾。

これらの危険因子を複数有する患者については、より慎重に投与を行うことが望ましい。また、生物学的製剤の使用に関する各種ガイドラインでは、インフルエンザワクチンは可能な限り接種すべきであり、肺炎球菌ワクチンの接種についても考慮すべきであると記載されている⁴⁾。いずれにおいても、完全な発症抑制は困難であるため、特に危険因子を有する患者へ投与する場合には、感染症の早期発見に努めることが重要である⁵⁾。

また、肺炎終息後に TNF 阻害薬を再開することは可能であるが、繰り返し肺炎を発症する場合は再投与を控える。

参考文献

1. 一般社団法人日本呼吸器学会: 生物学的製剤と呼吸器疾患 診療の手引き, 2014.
2. Takeuchi T, et al: Postmarketing surveillance of the safety profile of infliximab in 5000 Japanese patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2008; 67: 189-194.
3. Koike T, et al: Safety and effectiveness of adalimumab in Japanese rheumatoid arthritis patients: Postmarketing surveillance report of 7740 patients. Modern Rheumatology, 24:3, 390-398.

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

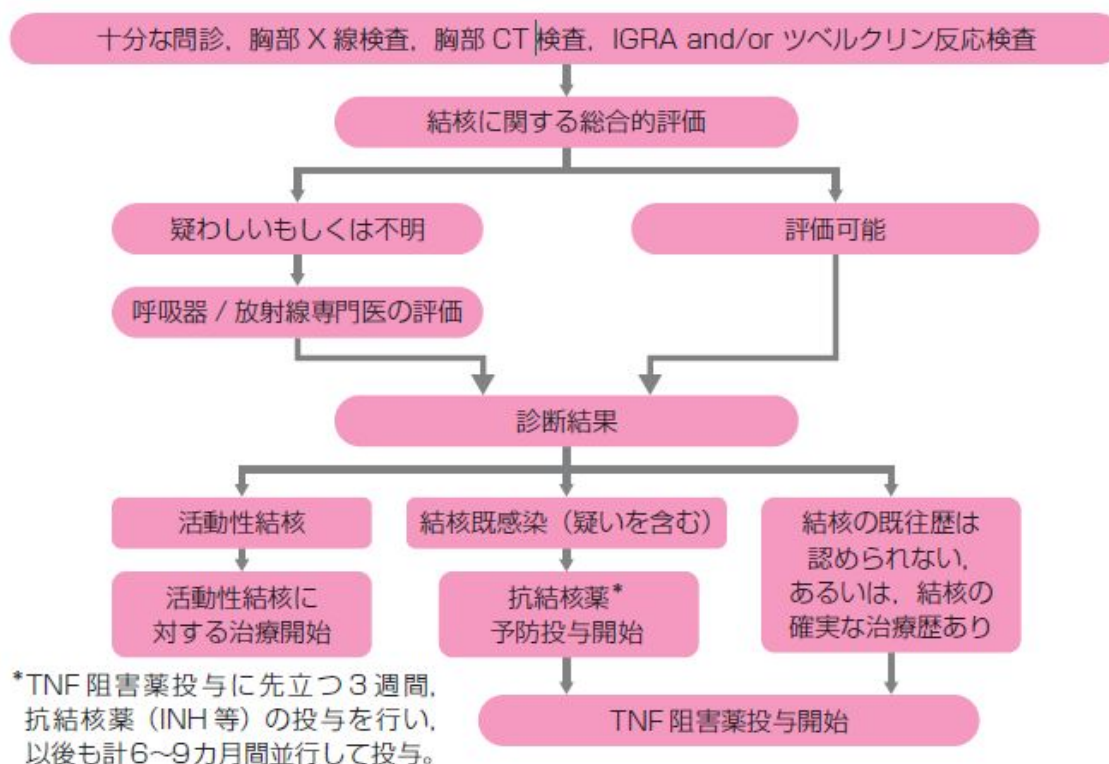
4. 一般社団法人日本リウマチ学会：関節リウマチ（RA）に対する TNF 阻害薬使用ガイドライン（2017 年 3 月 21 日改訂版）, 2017.
5. 公益社団法人日本皮膚科学会：乾癬における生物学的製剤の使用指針および安全対策マニュアル(2011 年版)

添付資料：現在作成中のパーチェット病診療ガイドライン

安全性	
CQ6	TNF 阻害薬の投与に際して、どのようなときに抗結核薬の投与が必要か？
推奨	潜在性結核を疑われる場合には抗結核薬の予防投与を推奨する。
エビデンスレベル：6 推奨の強さ： 同意度：000	

解説

TNF 阻害薬はヒトの結核免疫、抗酸菌免疫の根幹をなす TNF を阻害するため、結核感染は十分に注意する必要がある。図に示すスクリーニング検査を実施し、一つでも陽性所見がある場合、TNF 阻害薬の投与の必要性およびリスクを十分に評価し慎重な検討を行う（投与法は CQ16 参照）。ベネフィットがリスクを上回ると判断された場合には抗結核薬を投与したうえで TNF 阻害薬の投与を開始する。なお、スクリーニング検査で活動性結核であることが判明した場合は、結核の治療を優先する¹⁾⁻³⁾。



参考文献

1. 一般社団法人日本リウマチ学会：関節リウマチ（RA）に対する TNF 阻害薬使用ガイドライン（2017 年 3 月 21 日改訂版），2017.
2. 日本結核病学会予防委員会・一般社団法人日本リウマチ学会.：結核, 79（12）：747-748, 2004.
3. 一般社団法人日本呼吸器学会：生物学的製剤と呼吸器疾患 診療の手引き, 2014.

添付資料：現在作成中のパーチェット病診療ガイドライン

安全性	
CQ7	抗結核薬の投与はどのように行うのか？
推奨	潜在性結核を疑う患者に対して、TNF 阻害薬の投与開始 3 週間前よりイソニアジド (INH) 内服を開始し 6~9 か月間行なうことを推奨する。
エビデンスレベル：6 推奨の強さ： 同意度：000	

解説

潜在性結核を疑う患者では、TNF 阻害薬の投与開始 3 週間前よりイソニアジド (INH) 内服 (原則として 300mg/日、低体重者には 5mg/kg/日に調節) を開始し 6~9 か月間予防投与を行なう。INH 投与に伴って発熱や発疹など発現した場合には、いったん投与を中止し少量から投与再開、漸増して元の投与量まで戻す減感作療法が有効である。また、肝機能障害などの副作用も見られるが、実際には AST や ALT が 3 桁に達するまでは INH の投与を続けることが多い。INH の投与が不可能な場合にはリファンピシンを投与する¹⁻⁴⁾。

参考文献

1. 一般社団法人日本リウマチ学会：関節リウマチ (RA) に対する TNF 阻害薬使用ガイドライン (2017 年 3 月 21 日改訂版)，2017.
2. 日本結核病学会予防委員会・一般社団法人日本リウマチ学会：結核, 79 (12): 747-748, 2004.
3. 日本結核病学会治療委員会．抗結核薬の減感作療法に関する指針：結核 1997；72：697-700, 1997
4. 日本結核病学会治療委員会：抗結核薬使用中の肝障害への対応について．結核 2007；82：115-118, 2007．

添付資料：現在作成中のパーチェット病診療ガイドライン

安全性	
CQ8	TNF 阻害薬の投与に際して、抗結核薬投与は結核発症の予防に有用か？
推奨	結核発症予防のため、抗結核薬の投与を推奨する。ただし、抗結核薬の投与状況の確認および経過観察には十分注意する。
エビデンスレベル：3 推奨の強さ： 同意度：000	

解説

関節リウマチ（RA）に対してインフリキシマブを投与した 5000 例の全例調査では、最初の 2000 例で 11 例に結核が発症し、レトロスペクティブな調査により、結核の既往歴・家族歴、潜在性結核の画像所見、ツベルクリン反応強陽性等が結核発症の危険因子であることがわかった。そこで、インフリキシマブ投与前にこれらの潜在性結核に対するスクリーニング検査を実施して抗結核薬の予防投与を行ったところ、後半の 3000 例中の結核発症例は 3 例に抑制された¹⁾。

また、スウェーデンの RA 患者に対するインフリキシマブ投与において、抗結核薬の非投与例は投与例に対して 4 倍の結核発症があった²⁾。スペインにおける TNF 阻害薬が投与された RA 患者の抗結核薬の予防投与において、非投与例は一般人口に対して結核の発症が 53 倍（2000 年）であったが、予防投与例では 11.7 倍（2001 年）と低下したという報告³⁾がある。

このように、予防投与を行って TNF 阻害薬を投与された患者でも、その後、結核症が発症した例も少なからずみられる。これらは、イソニアジド（INH）の投与量が不十分であったり、投与期間が短かったりしていることも多いが、適切な結核予防投与を行っている場合でも、INH の服用状況および結核の発症には十分注意が必要である⁴⁾。

また、肺外結核が多いことも TNF 阻害薬治療中の結核の特徴であり、これを念頭に置いた注意深い経過観察が必要である。

参考文献

1. Takeuchi T, et al: Postmarketing surveillance of the safety profile of infliximab in 5000 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2008; 67: 189-194.
2. Askling J, et al: Risk and case characteristics of tuberculosis in rheumatoid arthritis associated with tumor necrosis factor antagonists in Sweden. *Arthritis Rheum*. 2005 ;52(7):1986-92.
3. Gómez-Reino JJ, et al: Risk of tuberculosis in patients treated with tumor necrosis factor antagonists due to incomplete prevention of reactivation of latent infection. *Arthritis Rheum*. 2007. 57: 756-761..
4. 一般社団法人日本呼吸器学会: 生物学的製剤と呼吸器疾患 診療の手引き, 2014.

安全性	
CQ9	TNF 阻害薬の投与中に結核を発症した症例において、結核終息後の再投与は可能か？
推奨	結核発症時は TNF 阻害薬の投与を中止し、結核終息後に再投与を考慮してもよいが、リスクとベネフィットを慎重に勘案し、適応を判断することを推奨する。
エビデンスレベル：6 推奨の強さ： 同意度：○○	

解説

TNF 阻害薬の投与中に結核を発症した場合、TNF 阻害薬の投与を中止し、結核に治療を優先する。活動性結核に対する治療歴が十分であると認められた既往患者においては TNF 阻害薬の投与は可能であり、再投与についてもこれに準じて考えて良い¹⁾。アメリカリウマチ学会は結核の治療終了直後からの生物学的製剤の投与再開²⁾を、また、British Society of Rheumatology (BSR) は結核治療終了後 2 か月置いてからの投与再開³⁾を推奨している。再投与に際しては、患者のリスクとベネフィットを十分に勘案するとともに、再投与を行う場合には前回以上により厳重な経過観察を行うべきである。

参考文献

1. 一般社団法人日本呼吸器学会: 生物学的製剤と呼吸器疾患 診療の手引き, 2014.
2. Singh JA, et al: 2012 update of the 2008 American college of rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res. 2012; 64: 625-39.
3. Ding T, et al: BSR and BHPR rheumatoid arthritis guidelines on safety of anti-TNF therapies. Rheumatology. 2010; 49: 2217-9.

安全性	
CQ10	非定型抗酸菌症(NTM症)を合併している、あるいはその疑いがある症例のTNF阻害薬の投与は可能か？
推奨	原則禁忌であるが、菌種・病型を精査し、リスクとベネフィットを勘案した上で、呼吸器専門医の併診のもとに使用を考慮する。
エビデンスレベル：6 推奨の強さ： 同意度：○○	

解説

TNF阻害薬の投与により非定型抗酸菌症(NTM症：nontuberculous mycobacteriosis)の発症が促進される可能性があるため、投与前に可能な限りHRCT(high resolution computed tomography)でスクリーニングを行うとともに、疑わしい場合には検痰などで定着あるいは発症の有無を確認しておく必要がある。

スクリーニングによりNTM症の定着のみが認められた場合、TNF阻害薬の投与を控える必要はない。しかし、発症のリスクは高いと考えられるため、その後の厳重な監視が必須である。

スクリーニングによりNTMの発症が認められた場合は、TNF阻害薬の投与はせず、NTM症に対する治療を行う。なお、リスクとベネフィットを勘案しTNF阻害薬の投与が必要と判断された場合においては、以下の条件をすべて満たす場合に限り、投与を考慮してよい¹⁾²⁾。

菌種：MAC

X線病型：結節・気管支拡張症型

肺の既存疾患が軽度

全身状態が良好(貧血、低アルブミン血症がない。BMI 18.5kg/m²以上)

抗菌薬の服用が安定的に継続できており、治療効果が良好

薬剤感受性検査でクラリスロマイシン耐性がない

ただし、これらの条件を満たさない場合、特に線維空洞型は一般的に極めて難治であり、予後も不良であることから禁忌である。また、投与に際しては、呼吸器専門医との連携を十分に行う。

参考文献

1. 一般社団法人日本呼吸器学会: 生物学的製剤と呼吸器疾患 診療の手引き, 2014.
2. Hayashi M1, et al: Prognostic factors of 634 HIV-negative patients with Mycobacterium avium complex lung disease. Am J Respir Crit Care Med. 2012; 185: 575-83.

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

安全性	
CQ11	TNF 阻害薬はニューモシスティス肺炎（PCP）の発症を増加させるか？
推奨	TNF 阻害薬の投与中は、ニューモシスティス肺炎の発現に十分注意することを推奨する。
エビデンスレベル：4 推奨の強さ： 同意度：〇〇	

解説

本邦 RA 患者におけるインフリキシマブの市販後調査において、インフリキシマブを使用した患者の 0.2～0.4%程度にニューモシスティス肺炎（PCP: Pneumocystis pneumonia）の発症が認められた¹⁾²⁾。また、RA 患者におけるインフリキシマブの市販後調査から PCP の発症例について検討した針谷らの報告³⁾では、PCP 発症の危険因子として、

65 歳以上

プレドニゾロン換算で 6mg 以上の副腎皮質ステロイド薬の使用

既存の肺病変の存在

が挙げられており、この危険因子を 2 つ以上有する患者と 1 つ以下の患者では、PCP の累積発症率に有意差が認められた。

本邦 RA 患者におけるアダリムマブの市販後調査においては、使用された患者の 0.4%に PCP の発症が認められている⁴⁾。

したがって、特に PCP 発症の危険因子を有する患者に TNF 阻害薬を投与する場合には、PCP の発症リスクを念頭においた慎重な経過観察が必要であり、少しでも発症が疑われる場合は胸部 CT や血清 β -D-グルカンの測定などを行い適切な対処をすべきである。

参考文献

1. 一般社団法人日本呼吸器学会: 生物学的製剤と呼吸器疾患 診療の手引き, 2014.
2. Takeuchi T, et al: Postmarketing surveillance of the safety profile of infliximab in 5000 Japanese patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2008; 67: 189-94.
3. Harigai M, et al: Pneumocystis Pneumonia Associated with Infliximab in Japan. N Engl J Med. 2007; 357: 1874-5.
4. Koike T, et al: Safety and effectiveness of adalimumab in Japanese rheumatoid arthritis patients: Postmarketing surveillance report of 7740 patients. Modern Rheumatology, 24:3, 390-398.

安全性	
CQ12	ニューモシスティス肺炎（PCP）のリスクを有する患者へ対応方法は？
推奨	PCP 治療後もしくはハイリスク症例にはST 合剤の予防投与を行うことを考慮する。
エビデンスレベル：4 推奨の強さ： 同意度：〇〇	

解説

PCP 終息後に TNF 阻害薬の再投与の是非について現時点ではエビデンスは少ないが、ST 合剤の予防投与は必須と考えられる。具体的な適応や投与期間等についてのコンセンサスはないが、副作用なく安全に予防内服が継続できることを確認したうえで、リスクとベネフィットを勘案して、TNF 阻害薬の投与を考慮すべきである。

また、ハイリスク症例（ 65 歳以上、 プレドニゾロン換算で 6 mg 以上の副腎皮質ステロイド薬の使用、 既存の肺病変の存在 ）については、予防投与を行うことが望ましい。予防投与には、ST 合剤内服やペンタミジン吸入が推奨される。ST 合剤の場合、1~2 錠/日を連日あるいは週 3 回投与などが一般的に行われている¹⁾²⁾。

参考文献

1. 一般社団法人日本呼吸器学会: 生物学的製剤と呼吸器疾患 診療の手引き, 2014.
2. Harigai M, Koike R, Miyasaka N. Pneumocystis Pneumonia Associated with Infliximab in Japan. N Engl J Med. 2007; 357: 1874-5.

添付資料：現在作成中のパーチェック病診療ガイドライン

安全性	
CQ13	TNF 阻害薬は間質性肺炎の発症を増加させるか？
CQ14	間質性肺炎の危険因子、予防法は？ また、発症者への再投与は可能か？
推奨	市販後調査でインフリキシマブは 0.1-0.4%、アダリムマブは 0.7%に間質性肺炎がみられた。TNF 阻害薬の投与中は、間質性肺炎の発現に十分注意することを推奨する。 危険因子、予防法に関するエビデンスはほとんどなく、発症者への再投与は原則禁忌とすることを推奨する。
エビデンスレベル：4 推奨の強さ： 同意度：○○	

解説

本邦における市販後調査において、インフリキシマブを使用された患者の0.1～0.4%程度、アダリムマブを投与された0.7%に間質性肺炎の発症が認められた¹⁻³⁾。因果関係は不明だが、TNF 阻害薬の投与中には十分な経過観察を行うとともに早期発見に努めるべきである。早期発見には、咳、呼吸困難などの症状の増悪に留意するとともに、定期的に KL-6 や SP-D などの血清マーカーを測定し、必要に応じて胸部 X 線検査および胸部 CT 検査も積極的に行うべきである。

間質性肺炎の予防法については、現時点で確立したエビデンスはない。また発症危険因子を検討した報告はトシリズマブの報告⁴⁾のみで、それによると高年齢、間質性肺炎の既往・合併、喫煙率が挙げられた。一般的に、生物学的製剤と関連した間質性肺炎の危険因子として、既存の間質性肺炎の存在が考えられており、添付文書上「慎重投与」となっている。使用に際してはリスクとベネフィットを十分に勘案したうえで投与を考慮すべきである。

なお、TNF 阻害薬と関連した間質性肺炎を発症した患者への再投与については、安全に実施できるというエビデンスはないため、原則、禁忌と考えられる。

参考文献

1. 一般社団法人日本呼吸器学会: 生物学的製剤と呼吸器疾患 診療の手引き, 2014.
2. Takeuchi T, et al: Postmarketing surveillance of the safety profile of infliximab in 5000 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2008; 67: 189-194.
3. Koike T, et al: Safety and effectiveness of adalimumab in Japanese rheumatoid arthritis patients: Postmarketing surveillance report of 7740 patients. *Modern Rheumatology*, 24:3, 390-398.
4. Koike T, et al: Postmarketing surveillance of tocilizumab for rheumatoid arthritis in Japan: interim analysis of 3881 patients. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70: 2148-51.

添付資料：現在作成中のパーチェット病診療ガイドライン

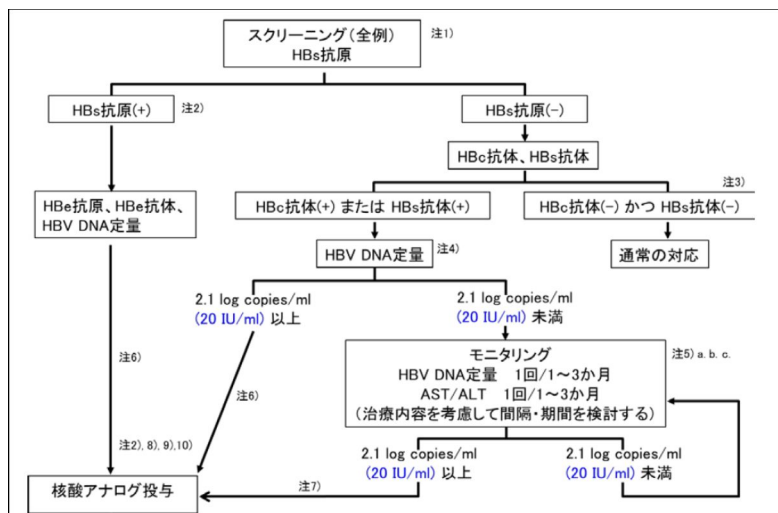
安全性	
CQ15	肝炎ウイルス感染者（キャリアおよび既感染者）に対する TNF 阻害薬の投与はどのようにするか？
推奨	TNF 阻害薬の開始前に感染の有無をスクリーニングし、キャリアおよび既感染者においては肝臓疾患を専門とする内科医に相談することを推奨する。
エビデンスレベル：6 推奨の強さ： 同意度：○○	

解説

B 型肝炎感染症においては、HBs 抗原陽性（キャリア）患者、さらに HBs 抗原陰性でも HBs 抗体あるいは HBc 抗体陽性例（既感染者）に対して免疫抑制薬を投与するとウイルスの活性化により重症肝炎を生じ、致命的な経過をたどる可能性がある¹⁾²⁾。そのため、TNF 阻害薬の使用を検討する患者においては、日本肝臓学会で策定された「B 型肝炎治療ガイドライン（第 2.2 版）」³⁾を参考に対処するとともに、肝臓疾患を専門とする内科医との連携を行うことを推奨する。

一方、C 型肝炎感染症においては、一定の見解は得られていないが、TNF 阻害療法開始前に感染の有無に関して検索を行い、陽性者においては慎重な経過観察を行なうことが望ましい。

【参考：免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策ガイドライン】



参考文献

- Hui CK, et al: Occult hepatitis B virus infection in hematopoietic stem cell donors in a hepatitis B virus endemic area. J Hepatol. 2005;42:813-819.
- Kawatani T1, et al: Incidence of hepatitis virus infection and severe liver dysfunction in patients receiving chemotherapy for hematologic malignancies. Eur J Haematol. 2001 Jul;67(1):45-50.
- 一般社団法人日本肝臓学会：B 型肝炎治療ガイドライン（第 2.2 版）

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

安全性	
CQ19	TNF 阻害薬の中断症例への再投与は可能か？
推奨	インフリキシマブ中断症例への再投与は可能であるが、投与時反応に対する予防処置を講じた上で投与することを推奨する。アダリムマブ中断症例への再投与は考慮できる。
エビデンスレベル：4 推奨の強さ： 同意度：〇〇〇	

解説

インフリキシマブの中断症例に対する再投与は可能であるが、その際には投与時反応の発現に十分注意が必要である。

インフリキシマブの国内市販後調査では、インフリキシマブの投与歴のある患者への再投与群は、投与歴のない初回投与群に比べ、投与時反応出現率が有意に高い傾向にあることが示されている¹⁾²⁾。投与時反応出現率は、初回投与群で 10.1%（うち、重篤例 0.3%）であったのに対し、再投与群では 31.8%（うち、重篤例 10.1%）であった。インフリキシマブの添付文書には、遅発性過敏症に関しては、頻度不明であり、遅発性過敏症（3 日以上経過後）が発現する可能性もあることから、患者に十分説明し、発疹、発熱、そう痒、手・顔面浮腫、蕁麻疹、頭痛等が発現した場合、主治医に連絡するよう指示するなど適切な対応をとること、と記載されている。したがって、インフリキシマブの長期休薬後に再投与する場合には、投与時反応に対する予防措置（NSAIDs や H1 ブロッカーなどの前投与）を十分に講じたうえで投与を行うことを推奨する。

アダリムマブにおいては、アダリムマブの投与で症状の安定している乾癬患者において、アダリムマブの継続群と一時中断群を比較したオープンラベル試験が行われており、再投与により継続群と同程度の有効性に達し、有害事象も同程度であったことが報告されている³⁾。

参考文献

1. Takeuchi T, et al: Postmarketing surveillance of the safety profile of infliximab in 5000 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2008; 67: 189-94.
2. Torii H, et al: Japanese Dermatological Association (JDA) PMS committee. Safety profiles and efficacy of infliximab therapy in Japanese patients with plaque psoriasis with or without psoriatic arthritis, pustular psoriasis or psoriatic erythroderma: Results from the prospective post-marketing surveillance. *J Dermatol*. 2016 Jul;43(7):767-78.
3. Papp K, et al: Long-term outcomes of interruption and retreatment vs. continuous therapy with adalimumab for psoriasis: subanalysis of REVEAL and the open-label extension study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013 May;27(5):634-42.

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

安全性	
CQ20	TNF 阻害薬は悪性腫瘍の発現リスクを上昇させるか？また、悪性腫瘍の既往のある患者に対して TNF 阻害薬の投与は可能か？
推奨	悪性腫瘍の既往のある患者に対する TNF 阻害薬の投与は、リスクとベネフィットを勘案し適応を決めることを推奨する。
エビデンスレベル：2a 推奨の強さ： 同意度：〇〇〇	

解説

ベーチェット病による難治性網膜ブドウ膜炎の国内全例調査中間報告ではリンパ腫を含む悪性腫瘍の報告はなく¹⁾、クローン病領域の PMS 海外報告の TREAT 試験²⁾ではリンパ腫を含む悪性腫瘍の発生はインフリキシマブ投与群と非投与群で差がなかった。またイタリアで行われ matched paired 比較試験³⁾でも同様の結果が得られている。しかし、いずれも観察期間が十分に長くないため、より長期的なモニタリングを継続すべきである。

日本リウマチ学会の「関節リウマチ(RA)に対する TNF 阻害薬使用ガイドライン」では、悪性腫瘍の既往歴・治療歴を有する患者、前癌病変(食道、子宮頸部、大腸など)を有する患者への投与は慎重に検討すべきであるとされている⁴⁾。

一方、アメリカリウマチ学会のリウマチ治療ガイドラインでは、皮膚癌や悪性リンパ腫の既往患者については、生物学的製剤よりも抗リウマチ薬を使用することが推奨されているが、固形癌の既往患者では通常のリウマチ治療が推奨されており、生物学的製剤治療による制限を設けていない⁵⁾。

参考文献

1. レミケード点滴静注用 100、ベーチェット病による難治性網膜ブドウ膜炎適正使用情報 使用成績調査(全例調査)中間報告
2. Gary R.et al: Drug Therapies and the Risk of Malignancy in Crohn's Disease : Result From the TREAT Registry. Am Gastroenterol, 2014; 109: 212-223
3. L Biancone, et al: Pallone. Infliximab and newly diagnosed neoplasia in Crohn's disease: a multicentre matched pair study. Gut. 2006; 55: 228-233
4. 一般社団法人日本リウマチ学会：関節リウマチ(RA)に対する TNF 阻害薬使用ガイドライン(2017年3月21日改訂版), 2017.
5. Singh JA, et al: American college of rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheumatol. 2016 ;68(1):1-26.

安全性	
CQ21	TNF 阻害薬の投与中のワクチン投与は可能か？
推奨	TNF 阻害薬の投与中は、感染症の発症予防を目的とした不活化ワクチンの接種を推奨する。ただし、生ワクチンの投与は原則行わないことを推奨する。
エビデンスレベル：6 推奨の強さ： 同意度：〇〇	

解説

TNF 阻害薬の投与中において不活化ワクチンの接種は可能である。一方で、生物学的製剤投与中の生ワクチンの接種は控えることとされている¹⁾²⁾。新たに生ワクチン接種をする場合には、TNF 阻害薬の投与との間隔を十分にあげ、リスクとベネフィットを慎重に判断する。

TNF 阻害薬を含む生物学的製剤の投与によって感染症発症リスクが高まる可能性があることから、インフリキシマブ投与患者に対し、肺炎球菌ワクチンやインフルエンザワクチンなどの不活化ワクチンの接種を積極的に行い、感染の予防に努めることを推奨する。

参考文献

1. Ferreira I, Isenberg D.: Vaccines and biologics. Ann Rheum Dis. 2014 Aug;73(8):1446-54.
2. 一般社団法人日本リウマチ学会：関節リウマチ（RA）に対する TNF 阻害薬使用ガイドライン（2017 年 3 月 21 日改訂版），2017.

添付資料：現在作成中のパーチェット病診療ガイドライン

安全性	
CQ22	TNF 阻害薬の投与に際し、ワクチン接種はどのタイミングで実施すべきか？
推奨	TNF 阻害薬の副作用と区別するために、ワクチンの接種時期は TNF 阻害薬の投与時期とずらすことを推奨する。
エビデンスレベル：6 推奨の強さ： 同意度：〇〇	

解説

TNF 阻害薬の投与中におけるインフルエンザワクチンおよび肺炎球菌ワクチンの有効性は、健常人と比べ大きく低下しないことが報告されているが¹⁾、その接種時期を明確にした報告はない。不活化ワクチンの接種により副反応が生じる可能性もあるため、TNF 阻害薬の副作用と区別するためにも投与時期をずらして接種することが望ましい。

一方、水痘ワクチンなどの生ワクチンの接種を行った患者に対して、新たに TNF 阻害薬の投与を検討する場合には、生ワクチン接種後、約 1 か月経過したのちに導入を行うことが望ましい¹⁾。

参考文献

1. Ferreira Let al: Vaccines and biologics. Ann Rheum Dis. 2014 Aug;73(8):1446-54.

添付資料：現在作成中のパーチェット病診療ガイドライン

安全性	
CQ23	TNF 阻害薬の投与禁忌はどのような場合か？
推奨	重篤な感染症や活動性結核、脱髄疾患など添付文書で禁忌とされている患者に加え、B 型肝炎ウイルス感染者および悪性腫瘍治療中の患者への投与は実施しないことを推奨する。
エビデンスレベル：6 推奨の強さ： 同意度：〇〇	

解説

TNF 阻害薬（例：インフリキシマブ）の添付文書には、投与禁忌として以下の患者が記載されている。

【禁忌】

- ◆ 重篤な感染症（敗血症等）の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕
- ◆ 活動性結核の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕
- ◆ 本剤の成分又はマウス由来の蛋白質（マウス型、キメラ型、ヒト化抗体等）に対する過敏症の既往歴のある患者
- ◆ 脱髄疾患（多発性硬化症等）およびその既往歴のある患者〔症状の再燃および悪化のおそれがある。〕
- ◆ うっ血性心不全の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕

なお、添付文書に記載された禁忌以外にも、下記の患者への投与は実施しないことを推奨する。

【投与を避けるべき患者】

- ◆ 悪性腫瘍を治療中の患者
- ◆ B 型肝炎ウイルス感染者（キャリア）

参考文献

1. 非感染性ぶどう膜炎に対する TNF 阻害薬使用指針および安全対策マニュアル（2016）[参考文献 1 の引用箇所は ???](#)
2. 公益社団法人日本皮膚科学会：乾癬における生物学的製剤の使用指針および安全対策マニュアル（2011 年版）[参考文献 2 の引用箇所は ???](#)

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

妊娠・小児・高齢者

CQ24 小児に対して TNF 阻害薬の投与は可能か？

推奨 小児に対する TNF 阻害薬の投与は、リスクとベネフィットを十分に勘案し適応を判断することを推奨する。

エビデンスレベル：5 推奨の強さ： 同意度：000

聖路加国際医療センターリウマチ膠原病センターの山口賢一先生に意見を伺う。

解説

ベーチェット病の小児患者に対するインフリキシマブの有用性を報告した症例報告はいくつか存在するが¹⁾²⁾、少数例であり、有効性や安全性に関するエビデンスは十分とは言えない。

一方、小児クローン病患者およびに潰瘍性大腸炎患者に対しては、米国においてインフリキシマブの臨床試験が行われ、有効性ならびに安全性が示されている³⁾⁴⁾。本邦における「小児クローン病治療ガイドライン」においては、ステロイド薬や栄養療法などの標準治療が無効な中等症～重症例に対して TNF 阻害薬の投与を考慮するとされている。ただし、小児における副作用等についてのデータは十分蓄積されていないため、その適応は慎重に判断すべきで、経験を積んだ医師へのコンサルトが勧められるとしている⁵⁾。

アダリムマブにおいても、ベーチェット病の小児患者に対する症例報告はいくつか存在するが⁶⁾⁷⁾、少数例であり、有効性や安全性に関するエビデンスは十分とは言えない。一方、アダリムマブは 2011 年に多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎に対して適応を取得しており、小児患者への使用経験が報告されている⁸⁾。

また、2009 年に FDA から小児への TNF 阻害薬投与で悪性腫瘍リスク可能性について注意喚起が出されており⁹⁾、現時点では TNF 阻害薬と悪性腫瘍との関連性は不明であるが、注意が必要である。そのため、ベーチェット病の小児患者に対しては、リスクとベネフィットを十分に勘案し、その適応を慎重に判断するべきである。

参考文献

1. Saulsbury FT, et al: Treatment with infliximab for a child with Behçet's disease. *Arthritis Rheum.* 2003 Aug 15;49(4):599-600.
2. Hacıhamdioglu DO, et al: Cerebral vein thrombosis in a four year old with Behçet's disease. *Reumatol Clin.* 2014 Jul-Aug;10(4):254-6.
3. Hyams J, et al: Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology* 2007; 132: 863-73.
4. Hyams J, et al: Induction and maintenance therapy with infliximab for children with moderate to severe ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012 Apr;10(4):391-9.
5. 小児クローン病治療ガイドライン 日本小児科学会雑誌 117 30 (2013)
6. Robinson AB, et al: Pediatric neuro-Behçet's disease responsive to adalimumab. *Pediatr Neurol.* 2010 Oct;43(4):291-3.

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

7. Kaji M, et al: Efficacy of Adalimumab in a Girl with Refractory Intestinal Behcet's Disease. Case Rep Rheumatol. 2015;2015:716138.
8. Lovell DJ, et al: Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 2008 Aug 21;359(8):810-20.
9. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/ucm174474.htm>

妊娠・小児・高齢者	
CQ25	妊婦・授乳中の TNF 阻害薬の投与は可能か？
推奨	妊婦・授乳中の患者に対する TNF 阻害薬の投与はリスクとベネフィットを考慮することを推奨する。
エビデンスレベル：3 推奨の強さ： 同意度：000	

解説

TNF 阻害薬の妊婦への投与に関しては、催奇形成を含み、妊婦および出産に対するリスクは低いと考えられている¹⁾。

インフリキシマブおよびアダリムマブはタンパク製剤であるため分子量が大きく、器官形成期の妊娠早期には胎盤通過はせず、先天的形態異常に寄与するとは考えにくい。ただし、妊娠後期には胎盤通過が生じ胎児へ移行し、乳児が免疫抑制状態となる可能性がある。したがって、欧州クローン病、大腸炎会議(the European Crohn's and Colitis Organization: ECCO)では、母体の疾患活動性を考慮したうえで TNF 阻害薬は妊娠 24 週～26 週で中止することを推奨している²⁾。しかし、これはクローン病および大腸炎でのことであって、再燃を繰り返すベーチェット病とは病態が異なり、ベーチェット病では中止による再燃の可能性は危惧される。したがって、ベーチェット病の妊娠例への TNF 阻害薬の使用報告が限られている現状では、投与を中止もしくは継続するかの判断は慎重に行うことが大切である。また、インフリキシマブ投与を受けた妊婦から出生した乳児が、BCG 接種後に死亡した事例が報告されており、TNF 阻害薬投与を受けた母から生まれた乳児には、生後半年間は BCG および生ワクチンの接種は控えることが推奨されている²⁾。

一方、ECCO では、授乳婦への TNF 阻害薬の投与による、乳児への影響についてはほとんどないとされている²⁾。しかし、極少量の TNF 阻害薬でも持続的に長期間暴露された場合、乳児の腸管に与える局所的影響については明らかでなく、安全性は確立されていないため、投与中の授乳は回避することが望ましい。

参考文献

1. Mozaffari S, et al: Outcome of pregnancy in women with inflammatory bowel disease treated with antitumor necrosis factor therapy. *Hum Exp Toxicol*. 2015 May;34(5):445-59.
2. van der Woude CJ, et al: European Crohn's and Colitis Organization. The second European evidenced-based consensus on reproduction and pregnancy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2015 Feb;9(2):107-24.

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

妊娠・小児・高齢者	
CQ26	高齢者への TNF 阻害薬の投与は可能か？
推奨	高齢者では生理機能（免疫機能等）が低下していることが多いので、リスクとベネフィットを勘案し、慎重に投与の可否を決めるべきである。
エビデンスレベル：4 推奨の強さ： 同意度：000	

解説

高齢者では、一般に免疫機能等の生理機能が低下していることが多いため、TNF 阻害薬の使用による感染症などのリスクが高まる可能性がある。

インフリキシマブのベーチェット病の難治性網膜ぶどう膜炎を対象とした国内治験¹⁾では、61 歳までの症例に使用されている。また市販後に実施された国内の使用成績調査²⁾（全例調査）でも登録例数 462 例中、65 歳以上の割合は 4.1%（19 例）に留まっている。

一方、インフリキシマブの関節リウマチでの 7,522 例を対象とした使用成績調査（全例調査）³⁾およびアダリムマブの関節リウマチでの 7740 例を対象とした使用成績調査（全例調査）⁴⁾では、細菌性肺炎、ニューモシスティス肺炎および間質性肺炎のリスク因子として高齢者が挙げられている。したがって、高齢者への TNF 阻害薬の投与にあたってはリスクとベネフィットを慎重に勘案し、投与の適応を判断すべきである。

また、TNF 阻害薬の投与にあたっては、インフルエンザワクチンや肺炎球菌ワクチンの接種も積極的に検討すべきである。

参考文献

1. Ohno S, Nakamura S, Hori S, Shimakawa M, Kawashima H, Mochizuki M, Sugita S, Ueno S, Yoshizaki K, and Inaba G. J Rheumatol, 2014 July, ; 31: 1362-8.
2. レミケード点滴静注用 100、ベーチェット病による難治性網膜ブドウ膜炎適正使用情報 使用成績調査（全例調査）の中間報告（田辺三菱製薬株式会社資料）
3. レミケード点滴静注用 100、関節リウマチ使用成績調査（全例調査）報告書（田辺三菱製薬株式会社資料）
4. Koike T, et al: Safety and effectiveness of adalimumab in Japanese rheumatoid arthritis patients: Postmarketing surveillance report of 7740 patients. Modern Rheumatology, 24:3, 390-398.

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

手術	
CQ27	手術を要する患者での投与は、どのタイミングで行うか？
推奨	周術期における TNF 阻害薬の継続投与は手術後の創傷治癒、感染防御に影響がある可能性がある。薬剤の投与間隔、投与量、半減期などを考慮して決定することが望ましい。
エビデンスレベル：5 推奨の強さ： 同意度：○○	

解説

整形外科手術を受けた関節リウマチ患者の術後手術部位感染症を評価したメタ解析において、TNF 阻害薬を術前に使用した患者では、術前の使用がない患者と比較して、手術部位感染のリスクが増大することが報告された¹⁾。また、炎症性腸疾患患者を対象として術後合併症を評価したメタ解析において、周術期に TNF 阻害薬を投与された患者では、TNF 阻害薬を投与されなかった患者と比較して、術後感染症、感染症以外の合併症、術後合併症全体のリスクが増大することが報告された²⁾。

日本リウマチ学会の「関節リウマチ (RA) に対する TNF 阻害薬使用ガイドライン (2017 年 3 月 21 日改訂版)」³⁾では、周術期における TNF 阻害薬の継続投与は手術後の創傷治癒、感染防御に影響がある可能性があるとし、現段階では薬剤の投与間隔、投与量、半減期などを考慮して決定することが望ましいとしている。海外のガイドラインにおける術前休薬期間は、米国 (ACR) では少なくとも 1 週間、英国 (BSR) では半減期の 3-5 倍、フランス (CRI) では無菌下のマイナー手術において少なくともインフリキシマブで 4 週、アダリムマブで 3-4 週の休薬を、また汚染された環境ではそれぞれ 8 週、2-3 週、4-6 週の休薬を提案している。一方で休薬期間が長すぎると疾患の再燃の危険がある。手術後は創がほぼ完全に治癒し、感染の合併がないことを確認できれば再投与が可能である。

参考文献

1. Goodman SM, et al: Management of perioperative tumour necrosis factor α inhibitors in rheumatoid arthritis patients undergoing arthroplasty: A systematic review and meta-analysis. *Rheumatol.* 2016;55(3):573-582.
2. Narula N, et al: Meta analysis: peri operative anti TNF α treatment and post operative complications in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;37:1057-1064.
3. 一般社団法人日本リウマチ学会：関節リウマチ (RA) に対する TNF 阻害薬使用ガイドライン (2017 年 3 月 21 日改訂版), 2017.

第5章 参考資料・情報

1. ベーチェット病国際診断基準 (ISG, ICBD, PEDBD など) との比較

ベーチェット病には血液検査、画像検査、病理組織学的検査において特異性の高い所見がなく、単一の所見からは診断することはできない。そのため、歴史的には多数の診断基準が提唱されてきた。これらの基準はいずれも経過中に出現した症状の組合せによる症候学的診断の指針を示したものである。先に紹介したよう日本では厚生労働省診断基準が長年、特定疾患の認定基準に用いられ、2014年指定難病制度へ移行後も必要条件であることもあり、日常診療にもこれを用いることが多い。国際的な評価は低くはないものの、その使用は日本と韓国にとどまっている。

世界的にもっとも普及しているのは1990年に作成されたInternational Study Group for Behçet's diseaseの国際診断基準 (ISG 基準) である¹⁾。この基準では年3回以上の再発性口腔内潰瘍を必須とし、再発性陰部潰瘍、眼病変、皮膚病変、針反応陽性のうち2項目以上あれば、ベーチェット病と診断される (表1)。他の基準に比べると特異性は高いが、感度は低い。名称は診断基準であるが、もともと国際比較研究を意識して作成された経緯もあり、性格的には分類基準に近い。厚労省基準で診断されたベーチェット病患者の90%はISG基準を充足する²⁾、厚労省基準の副症状の項目がないため、特殊型に対してはその感度が低下する。我々の検討では腸管型の30%以上、神経型、血管型でも約20%はISG基準を満たさない²⁾³⁾。また、少数ではあるが、口腔内アフタが出現しない例は診断できない。針反応は判定時に外来では2回の通院が必要なうえに、以前と比べ陽性率に経年的低下し、近年はその施行機会さえ減っている⁴⁾。

表1 国際ベーチェット病診断基準 (ISG 基準)

所見	定義
再発性口腔潰瘍	医師あるいは患者により観察された小アフタ性、大アフタ性あるいはヘルペス様潰瘍が最低年3回繰り返す
+ 以下の2つの所見	
再発性陰部潰瘍	医師あるいは患者により観察されたアフタ性潰瘍またはその瘢痕
眼病変	眼科医により観察される前部ぶどう膜炎、後部ぶどう膜炎、細隙灯検査での細胞性硝子体混濁あるいは網膜血管炎
皮膚病変	医師あるいは患者により観察される結節性紅斑、あるいはステロイド非服用の思春期以後の患者で医師により観察される毛嚢炎様皮疹、丘疹膿疱性病変、ざ瘡様結節
針反応陽性	24～48時間後に医師が判定する

いずれの所見も他の原因によるものを除く。参考文献1より改変。

これらの問題点を克服するため2014年International Team for the Revision of the

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

International Criteria for Behçet's disease (ITR-ICBD 基準) が発表された (表 2)⁵⁾。この基準では眼病変、陰部潰瘍、口腔内アフタ性潰瘍に 2 点、皮膚、神経、血管病変に 1 点、針反応の施行は必須ではないが、陽性であれば 1 点とし、計 4 点以上でベーチェット病とされる。ISG 基準より感度に優れ、特異度で劣るが、厚労省基準との一致率も高い。我々の検討では厚労省基準を満たす症例の 99%²⁾あるいは 97.1%³⁾は ITR-ICBD 基準も満たすが、非充足例は腸管型のみであり、この病型の患者に限ると約 15%は基準をみたさない。しかしながら、現時点ではこの基準に対する評価はまだ定まっていない。

さらに国際共同研究の結果を踏まえて、小児ベーチェット病の基準も提唱されている。

次項で詳細に触れられるが、小児では腸管病変の頻度が神経病変や血管病変より多いにもかかわらず、この基準の項目にあげられてない。表 3 は上記で紹介した基準を比較したものである。

表 3 現在用いられるベーチェット病診断基準の比較

	厚労省 (1987)	ISG (1990)	ITR-ICBD (2014)	PEDBD (2015)
口腔内アフタ	主症状	必須	2	1
皮膚症状	主症状	○	2	1
眼病変	主症状	○	2	1
陰部潰瘍	主症状	○	1	1
関節炎	副症状			
副睾丸炎	副症状			
腸管病変	副症状			
血管病変	副症状		1	1
神経病変	副症状		1	1
針反応	参考所見	○	1	
HLA-B51 (A26)	参考所見			
判定	主 3 以上、主 2 + 副 2、 眼 + 副 2	口腔内アフタ + 2 以上	4 以上	3 以上

表 2 国際ベーチェット病診断基準 (ITR-ICBD 基準)

ポイントスコアシステム：4 点以上でベーチェット病

徴候/症状	点数
眼病変	2
陰部アフタ	2
口腔アフタ	2
皮膚病変	1
神経症状	1
血管症状	1
針反応陽性	1*

*針反応は任意であり、元々のスコアシステムには含まれない。しかし、針反応を施行し、陽性の場合には 1 点追加する。

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

このように複数の診断基準が存在していることから、国際比較に際しては当然研究対象の選択基準に注意する必要がある。先に上げたよう特殊型、特に腸管型患者では各基準で充足率に差がある。この病型が日本、韓国など東アジアで頻度が高いことはベーチェット病の病像の人種差を反映したものであるが、この地域で厚労省基準が用いられていることにも留意すべきである。

厚労省基準では参考になる検査所見を上げているが、診断に直接寄与するものではなく、他の基準では針反応以外に検査項目は明記されていない。TNF 阻害薬などの強力な治療が導入され、今後、ベーチェット病の自然歴に大きな修飾が加わることも予想され⁶⁾、臨床症状の有無に依存した症候学的診断では適切に診断できないケースも出現する可能性もある。この点を補う特異的なバイオマーカーの開発も望まれる。

参考文献

1. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. International Study Group for Behçet's Disease. *Lancet*. 1990; 335: 1078-1080.
2. Ideguchi H, et al. Gastrointestinal manifestations of Behçet's disease in Japan: a study of 43 patients. *Rheumatol Int*. 2013; 34: 851-856.
3. 桐野洋平, 他. ベーチェット病特殊病型の診断の問題点. 590 例の解析. 第 60 回日本リウマチ学会総会・学術集会抄録集. 2016: 1-211.
4. International Team for the Revision of the International Criteria for Behçet's Disease (ITR-ICBD). The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014; 28: 338-347.
5. Koné-Paut I, et al. Consensus classification criteria for paediatric Behçet's disease from a prospective observational cohort: PEDBD. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75: 958-964.
6. Kirino Y, et al. Continuous evolution of clinical phenotype in 578 Japanese patients with Behçet's disease: a retrospective observational study. *Arthritis Res Ther*. 2016; 18: 217.

2. 神経型ベーチェット病メタ解析

ベーチェット病における中枢神経病変は実質型と非実質型に大別される¹⁾⁻³⁾。実質型は脳実質に起因し、神経ベーチェット病の大多数を占め、狭義の神経ベーチェット病と呼ばれることもある。一方非実質型は主要な脈管の閉塞や出血、中枢神経系の動脈瘤に起因するとされる。非実質型はイギリス⁴⁾とトルコ⁵⁾⁶⁾の報告からでは神経ベーチェット病患者全体の10~20%と報告されているが、日本⁷⁾⁸⁾ではまれとされている。

廣畑らは、臨床経過より、実質型神経ベーチェット病を急性型実質型神経ベーチェット病と慢性進行型実質型神経ベーチェット病に分類した⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾。急性型は、急性および一過性症状を特徴とし、発熱を伴った髄膜炎症状を呈し、これに片麻痺や脳神経麻痺などの脳局所徴候を伴うことが多い。髄液検査では細胞数及び蛋白の上昇を認め、髄液のIL-6も著明に上昇する。慢性進行型神経ベーチェット病は運動失調、認知力の低下、失禁、脳幹萎縮を特徴とし¹¹⁾¹²⁾、髄液検査では細胞数増加や蛋白濃度はごく軽度の上昇か正常のことが多い一方、髄液IL-6は数カ月以上持続して異常高値が続くこと報告されている。

過去20年で、急性型神経ベーチェット病と慢性進行型神経ベーチェット病の臨床的特徴を示した報告が数多くあるが、これらの報告では症状、MRI所見、脳脊髄検査に関する両病型の所見が必ずしも一貫していない。このため、急性型神経ベーチェット病と慢性進行型神経ベーチェット病の主要な特徴を明らかにする必要があった。急性型神経ベーチェット病と慢性進行型神経ベーチェット病の症状・検査所見を提示している10論文をシステムティックレビューにより検出して、症状等を解析した。採択論文10編の内訳は、日本から5編、トルコから2編、イタリア、イラン、フランスからは1編ずつであった¹⁰⁾¹²⁾⁻²⁰⁾。

10編中8編はInternational Study Group for Behçet Disease 1990 criteria²¹⁾にてベーチェット病の診断をおこなっていた。解析対象となったのは、急性型205人、慢性進行型115人である。

患者背景として、ベーチェット病の発症年齢（急性型：39.2歳、慢性進行型：39.3歳、 $P = 0.99$ ）、神経ベーチェット病の発症年齢（急性型：43.1歳、慢性進行型：43.3歳、 $P = 0.98$ ）、男女比（急性型：男性63.4%、慢性進行型：男性72.1%、 $P = 0.39$ ）、HLA-B51陽性率（急性型：46.2%、慢性進行型：56.1%、 $P = 0.55$ ）は急性型と慢性進行型で有意差を認めなかった。喫煙歴（急性型69.0%、慢性進行型：91.0%、 $P = 0.005$ ）とシクロスポリン使用歴（急性型：34.0%、慢性進行型：2.9%、 $P < 0.001$ ）に関しては本邦から報告された1本の論文でのみで評価されていたが、両群を特徴づける背景であった（表1）。

症状に関しては、発熱（急性型：56.6%、慢性進行型：2.9%、 $P < 0.001$ ）は急性型が多く、錯乱（急性型：4.7%、慢性進行型：17.6%、 $P = 0.04$ ）、認知機能低下（急性型：12.6%、慢性進行型：53.4%、 $P = 0.03$ ）、構音障害（急性型：18.5%、慢性進行型：42.9%、 $P = 0.008$ ）、運動失調（急性型：16.5%、慢性進行型：53.3%、 $P = 0.002$ ）は慢性進行型に多かった（表1）。

MRI所見に関する解析では、急性進行型の34.3%、慢性進行型の28.7%（ $P = 0.86$ ）ではMRIでの異常所見を認めなかった。脳幹萎縮（急性型11.9%、慢性進行型76.3%、 $P < 0.001$ ）

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

及び、小脳異常所見（急性型：3.5%、慢性進行型：51.3%、 $P = 0.03$ ）は慢性進行型に多く認められた（表1）

脳脊髄液細胞数は急性型で $156.2 /\text{mm}^3$ 、慢性進行型で $27.2 /\text{mm}^3$ と急性型で高値であった（ $P = 0.02$ ）。一方、髄液 IL-6（急性型 65.4 pg/mL 、慢性進行型 95.9 pg/mL 、 $P = 0.62$ ）および髄液蛋白質（急性型： 112.9 mg/dL 、慢性進行型： 78.9 mg/dL 、 $P = 0.16$ ）は、両群間で有意差を認めなかった（表1）

表1 急性型・慢性進行型神経ベーチェット病の症状・MRI・脳脊髄液所見

	Acute	Chronic progressive	P value
	Pooled (95%CI)	Pooled (95%CI)	
Background characteristics			
Male (%)	63.4 (49.2 to 46.9)	72.1 (58.1 to 42.4)	0.39
Onset of BD (year old)	39.2 (31.5 to 46.9)	39.3 (36.2 to 42.4)	0.99
Onset of NBD (year old)	43.1 (26.7 to 59.4)	43.3 (40.7 to 45.9)	0.98
HLA-B51 positive (%)	46.2 (36.7 to 55.7)	56.1 (24.8 to 87.4)	0.55
Smoking (%)	69.0 (58.2 to 79.8)	91.0 (80.2 to 100)	<u>0.005</u>
Cyclosporin use (%)	34.0 (23.6 to 44.4)	2.9 (0 to 11.1)	<u>< 0.001</u>
Symptom			
Fever (%)	56.6 (45.7 to 67.5)	2.9 (0 to 11.2)	<u>< 0.001</u>
Headache (%)	45.1 (20.5 to 69.7)	38.9 (7.8 to 70.0)	0.76
Cranial nerve disorder (%)	27.3 (17.9 to 36.8)	36.6 (0 to 76.4)	0.66
Confusion (%)	4.7 (0 to 10.1)	17.6 (6.3 to 28.8)	<u>0.04</u>
Dizziness (%)	43.9 (0 to 100)	26.0 (0 to 53.1)	0.62
Dementia (%)	12.6 (0 to 44.3)	53.4 (34.4 to 72.4)	<u>0.03</u>
Dysarthria (%)	18.5 (9.8 to 27.3)	42.9 (27.3 to 58.5)	<u>0.008</u>
Sensory disorder (%)	13.5 (0 to 37.2)	27.3 (11.8 to 42.7)	0.34
Cerebellar sign (%)	66.7 (29.6 to 100)	88.0 (63.9 to 100)	0.34
Pyramidal sign (%)	100.0 (66.3 to 100)	88.0 (63.9 to 100)	0.57
Seizure (%)	2.6 (0 to 7.2)	0.0 (0 to 6.5)	0.53
Hemiparesis (%)	10.0 (0 to 31.5)	0.0 (0 to 21.0)	0.51
Sphincter disturbance (%)	7.9 (0 to 19.1)	21.6 (12.0 to 31.3)	0.07
Ataxia (%)	16.5 (6.7 to 26.2)	53.3 (32.0 to 74.7)	<u>0.002</u>
MRI finding			
Normal (%)	34.3 (0 to 86.2)	28.7 (0 to 62.0)	0.86
Brain stem any finding (%)	59.7(28.9 to 90.4)	64.8 (38.1 to 91.4)	0.81
Brain stem atrophy (%)	11.9 (0 to 29.9)	76.3 (47.2 to 100)	<u>< 0.001</u>
Cerebellum (%)	3.5 (0 to 8.5)	51.3 (8.7 to 93.8)	<u>0.03</u>
Thalamus (%)	12.8 (0 to 44.6)	12.6 (0 to 27.7)	0.99
White matter (%)	15.9 (0 to 48.6)	37.5 (9.4 to 65.6)	0.33
Basal ganglia (%)	48.2 (0 to 98.6)	35.3 (9.4 to 65.6)	0.72
Laboratories			
CSF cell count (/mm ³)	156.2 (53.8 to 258.7)	27.2 (0 to 54.4)	<u>0.02</u>
CSF IL-6 (pg/mL)	65.4 (0 to 161.3)	95.9 (21.5 to 170.2)	0.62
CSF protein (mg/dL)	112.9 (75.4 to 150.4)	78.9 (50.8 to 107.0)	0.16

参考文献

1. Kalra S, et al. Diagnosis and management of Neuro-Behçet's disease: international consensus recommendations. J Neurol. 2014; 261: 1662-1676.

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

2. Serdaroglu P. Behcet's disease and the nervous system. *J Neurol*. 1998; 245: 197-205.
3. Al-Araji A, et al. Neuro-Behcet's disease: epidemiology, clinical characteristics, and management. *Lancet Neurol*. 2009; 8: 192-204.
4. Kidd D. The prevalence of Behcet's syndrome and its neurological complications in Hertfordshire, U.K. *Adv Exp Med Biol*. 2003; 528: 95-97.
5. Akman-Demir G, et al. Clinical patterns of neurological involvement in Behcet's disease: Evaluation of 200 patients. *Brain*. 1999; 122: 2171-2181.
6. Siva A. Vasculitis of the nervous system. *J Neurol*. 2001; 248: 451-468.
7. Ideguchi H, et al. Neurological manifestations of Behçet's disease in Japan: A study of 54 patients. *J Neurol*. 2010; 257: 1012-1020.
8. Hirohata S, et al. Clinical characteristics of neuro-Behcet's disease in Japan: a multicenter retrospective analysis. *Mod Rheumatol*. 2012; 22: 405-413.
9. Hirohata S, et al. Changes in biomarkers focused on differences in disease course or treatment in patients with neuro-Behçet's disease. *Inter Med*. 2012; 51: 3359-3365.
10. Noel N, et al. Long-term outcome of neuro-Behçet's disease. *Arthritis Rheumatol*. 2014; 66: 1306-1314 .
11. Kurohara K., et al. An immunopathological study during steroid-responsive and steroid-nonresponsive stages on a patient with neuro-Behcet's disease. *Rinsho shinkeigaku*. 1993; 33: 455-458.
12. Hirohata S. Central nervous system involvement in rheumatic diseases. *Nihon rinsho*. 1999; 57: 409-412.
13. Akman-Demir G, et al. Interleukin-6 in neuro-Behcet's disease: Association with disease subsets and long-term outcome. *Cytokine*. 2008; 44: 373-376.
14. Coban O, et al. Masked assessment of MRI findings: is it possible to differentiate neuro-Behcet's disease from other central nervous system. *Neuroradiology*. 1999; 41: 255-260.
15. De Cata A, et al. Prolonged remission of neuro-Behcet disease following autologous transplantation. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2007; 20: 91-96.
16. Borhani Haghighi A, et al. MRI findings of neuro-Behcet's disease. *Clin Rheumatol*. 2011; 30: 765-770.
17. Kanoto M, et al. Brain stem and cerebellar atrophy in chronic progressive neuro-Behcet's disease. *Eur J Radiol*. 2013; 82: 146-150.
18. Matsui T, et al. An attack of acute neuro-Behçet's disease during the course of chronic progressive neuro-Behçet's disease: Report of two cases. *Mod Rheumatol*. 2010; 20: 621-626.
19. Nakamura Y, et al. Magnetic resonance imaging and brain-stem auditory evoked potentials in neuro-Behcet's disease. *J Neurol*. 1994; 241: 481-486.
20. Sumita Y, et al. Elevated BAFF Levels in the Cerebrospinal Fluid of Patients with Neuro-Behçet's Disease: BAFF is Correlated with Progressive Dementia and Psychosis. *Scand J Immunol*. 2012; 75: 633-640.
21. Criteria for diagnosis of Behcet's disease. International Study Group for Behcet's Disease. *Lancet*. 1990; 335: 1078-1080.

添付資料：現在作成中のパーチェット病診療ガイドライン

3. パーチェット病臨床調査個人票（2016年改訂）

臨床調査個人票		056 パーチェット病		<input type="checkbox"/> 新規 <input type="checkbox"/> 更新	
■ 基本情報					
受給者番号					
姓(かな)		名(かな)			
姓(漢字)		名(漢字)			
郵便番号		住所			
生年月日		西暦	年	月	日
		性別	1. 男 2. 女		
出生市区町村					
出生時氏名 (変更のある場合)		姓(かな)		名(かな)	
		姓(漢字)		名(漢字)	
家族歴		1. あり 2. なし 3. 不明 発症者続柄 1. 父 2. 母 3. 子 4. 同胞 (男性) 5. 同胞 (女性) 6. 祖父 (父方) 7. 祖母 (父方) 8. 祖父 (母方) 9. 祖母 (母方) 10. いとこ 11. その他 続柄 ()			
発症年月		西暦	年	月	
社会保障	介護認定	1. 要介護 2. 要支援 3. なし		要介護度	1 2 3 4 5
生活状況					
移動の程度	1. 歩き回るのに問題はない 2. いくらか問題がある 3. 寝たきりである				
身の回りの管理	1. 洗面や着替えに問題はない 2. いくらか問題がある 3. 自分でできない				
ふだんの活動	1. 問題はない 2. いくらか問題がある 3. 行うことができない				
痛み/不快感	1. ない 2. 中程度ある 3. ひどい				
不安/ふさぎ込み	1. 問題はない 2. 中程度 3. ひどく不安あるい\はふさぎ込んでいる				

■ 診断基準に関する事項 (いずれの時期のものを用いても差し支えない)

A. 症状

1. 口腔粘膜の再発性アフタ性潰瘍		1. あり 2. なし 3. 不明	
2. 皮膚症状			
結節性紅斑様皮疹	1. あり 2. なし 3. 不明	皮下の血栓性静脈炎	1. あり 2. なし 3. 不明
毛嚢炎様皮疹, 痤瘡様皮疹	1. あり 2. なし 3. 不明		
3. 眼症状			
虹彩毛様体炎	1. あり 2. なし 3. 不明	網膜ぶどう膜炎 (網脈絡膜炎)	1. あり 2. なし 3. 不明
上記を経過した症状 虹彩後癒着, 水晶体上色素沈着, 網脈絡膜萎縮, 視神経萎縮, 併発白内障, 続発緑内障, 眼球瘍		1. あり 2. なし 3. 不明	
4. 外陰部潰瘍			
筋骨格症状			
a. 変形や硬直を伴わない関節炎	1. あり 2. なし 3. 不明		
腎・泌尿器症状			
b. 副睾丸炎	1. あり 2. なし 3. 不明		
消化器症状			
c. 回盲部潰瘍で代表される消化器病変	1. あり 2. なし 3. 不明		
内視鏡で確認できる消化器病変	1. あり 2. なし 3. 不明	部位	
d. 心・循環器症状(血管病変)	1. あり 2. なし 3. 不明		
動脈瘤	1. あり 2. なし 3. 不明	部位	
動脈閉塞	1. あり 2. なし 3. 不明	部位	
深部静脈血栓症 (皮下の血栓性静脈炎は含まない)	1. あり 2. なし 3. 不明	部位	
肺塞栓	1. あり 2. なし 3. 不明	部位	
精神・神経症状			
e. 中等度以上の中枢神経病変	1. あり 2. なし 3. 不明		
急性型 髄膜炎・脳脊髄炎など	1. あり 2. なし 3. 不明		
慢性進行型 体幹失調・精神症状など	1. あり 2. なし 3. 不明		

添付資料：現在作成中のパーチェット病診療ガイドライン

合併症	自由記載				
B. 検査所見					
皮膚の針反応	被刺激性亢進	1.あり	2.なし	3.不明	
血液検査					
白血球	/ μ L	末梢血白血球数の増加 (>10000/ μ L)	1.あり	2.なし	3.不明
赤沈	mm/hr	赤沈値の亢進	1.あり	2.なし	3.不明
CRP	mg/dL	CRP 陽性	1.あり	2.なし	3.不明
CH50	U/dL	正常値	U/dL	補体価の上昇 (>40 単位)	1.あり 2.なし 3.不明
HLA	HLA-B51	1.陽性 2.陰性 3.不明	HLA-A26	1.陽性 2.陰性 3.不明	その他のHLAクラスIタイプ
結節性紅斑の生検組織像	脂肪組織炎および血管病変 1.あり 2.なし 3.不明				
髄液検査					
髄液細胞数	/ μ L	髄液 IL-6 濃度	pg/mL		
頭部 MRI 画像所見					
高信号域 (T2 強調画像)	1.あり 2.なし 3.不明	脳幹の萎縮像	1.あり 2.なし 3.不明		
非発作時の視力					
裸眼(右)			矯正(右)		
裸眼(左)			矯正(左)		

C. 鑑別診断 (新規)

以下の疾病を鑑別し、全て除外できる。除外できた疾病には☑を記入する。		1. 全て除外可	2. 除外不可	3. 不明
粘膜、皮膚、眼を侵す疾患	<input type="checkbox"/> 1. 多形滲出性紅斑 <input type="checkbox"/> 2. 急性薬物中毒 <input type="checkbox"/> 3. ライター (Reiter) 病			
口腔粘膜症状をもつ疾患	<input type="checkbox"/> 1. 慢性再発性アフタ症 <input type="checkbox"/> 2. Lipschutz 陰部潰瘍			
皮膚症状をもつ疾患	<input type="checkbox"/> 1. 化膿性毛嚢炎 <input type="checkbox"/> 2. 尋常性痤瘡 <input type="checkbox"/> 3. 結節性紅斑 <input type="checkbox"/> 4. 遊走性血栓性静脈炎 <input type="checkbox"/> 5. 単発性血栓性静脈炎 <input type="checkbox"/> 6. Sweet 病			
眼症状をもつ疾患	<input type="checkbox"/> 1. サルコイドーシス <input type="checkbox"/> 2. 細菌性および真菌性眼内炎 <input type="checkbox"/> 3. 急性網膜壊死 <input type="checkbox"/> 4. サイトメガロウイルス網膜炎 <input type="checkbox"/> 5. HTLV-1 関連ぶどう膜炎 <input type="checkbox"/> 6. トキソプラズマ網膜炎 <input type="checkbox"/> 7. 結核性ぶどう膜炎 <input type="checkbox"/> 8. 梅毒性ぶどう膜炎 <input type="checkbox"/> 9. ヘルペス性虹彩炎 <input type="checkbox"/> 10. 糖尿病性虹彩炎 <input type="checkbox"/> 11. HLA-B27 関連ぶどう膜炎 <input type="checkbox"/> 12. 仮面症候群			
口腔粘膜症状をもつ疾患	<input type="checkbox"/> 1. ヘルペス口唇・口内炎 (単純ヘルペスウイルス 1 型感染症)			
外陰部潰瘍	<input type="checkbox"/> 1. 単純ヘルペスウイルス 2 型感染症			
結節性紅斑様皮疹	<input type="checkbox"/> 1. 結節性紅斑 <input type="checkbox"/> 2. バザン硬結性瘡 <input type="checkbox"/> 3. サルコイドーシス <input type="checkbox"/> 4. スイート (Sweet) 病			
関節炎症状をもつ疾患	<input type="checkbox"/> 1. 関節リウマチ <input type="checkbox"/> 2. 全身性エリテマトーデス <input type="checkbox"/> 3. 強皮症などの膠原病 <input type="checkbox"/> 4. 痛風 <input type="checkbox"/> 5. 乾癬性関節症			
消化器症状をもつ疾患	<input type="checkbox"/> 1. 急性虫垂炎 <input type="checkbox"/> 2. 感染性腸炎 <input type="checkbox"/> 3. クロウン病 <input type="checkbox"/> 4. 薬剤性腸炎 <input type="checkbox"/> 5. 腸結核			
副腎丸炎をもつ疾患	<input type="checkbox"/> 1. 結核			
血管系症状をもつ疾患	<input type="checkbox"/> 1. 高安動脈炎 <input type="checkbox"/> 2. バージャー (Buerger) 病 <input type="checkbox"/> 3. 動脈硬化性動脈瘤			
中枢神経症状	<input type="checkbox"/> 1. 感染症・アレルギー性の髄膜炎・脳・脊髄炎 <input type="checkbox"/> 2. 全身性エリテマトーデス <input type="checkbox"/> 3. 脳・脊髄の腫瘍 <input type="checkbox"/> 4. 血管障害 <input type="checkbox"/> 5. 梅毒 <input type="checkbox"/> 6. 多発性硬化症 <input type="checkbox"/> 7. 精神疾患 <input type="checkbox"/> 8. サルコイドーシス			

<診断のカテゴリー> (該当する項目に☑を記入する)

<input type="checkbox"/> 完全型：経過中に以下の主症状のうち4項目が出現したもの	
<input type="checkbox"/> 不全型(a)：経過中に以下の主症状のうち3項目が出現したもの、あるいは主症状のうち2項目と以下の副症状のうち2項目が出現したもの	
<input type="checkbox"/> 不全型(b)：経過中に主症状の3. 眼症状とその他の項目のうち1項目、あるいは副症状のうち2項目が出現したもの	
<input type="checkbox"/> 疑い：主症状の一部が出現するが、不全型の条件を満たさないもの、及び定型的な副症状が回復あるいは増悪するもの	
<input type="checkbox"/> 特殊型：完全型又は不全型の基準を満たし、下のいずれかの病変を伴う	
<input type="checkbox"/> 腸管 (型)：内視鏡で病変部位を確認	
<input type="checkbox"/> 血管 (型)：動脈瘤、動脈閉塞、深部静脈血栓症、肺塞栓のいずれかを確認	
<input type="checkbox"/> 神経 (型)：髄膜炎、脳幹脳炎など急激な炎症性病態を呈する急性型と体幹失調、精神症状が緩徐に進行する慢性進行型のいずれかを確認	
<input type="checkbox"/> いずれにも該当しない	
主症状	1. 口腔粘膜の再発性アフタ性潰瘍 2. 皮膚症状 3. 眼症状 4. 外陰部潰瘍
副症状	a. 変形や硬直を伴わない関節炎 b. 副腎丸炎 c. 回盲部潰瘍で代表される消化器病変 d. 血管病変 e. 中等度以上の中枢神経病変

添付資料：現在作成中のパーチェット病診療ガイドライン

症状の概要、経過、特記すべき事項など（新規申請の際は必須）

--

■ 発症と経過

初回認定年月	西暦 年 月
生活状況	1. 就労、就学 2. 家事労働 3. 在宅療養 4. 入院、入所

■ 治療その他（最近1年の状況）

薬物療法の有無	1. あり 2. なし 3. 不明		
局所薬物療法	1. あり 2. なし 3. 不明	全身薬物療法	1. あり 2. なし 3. 不明
副腎皮質ステロイド薬	1. あり 2. なし 3. 不明	プレドニゾン換算最大量	mg/日
シクロスポリン	1. あり 2. なし 3. 不明	インフリキシマブ	1. あり 2. なし 3. 不明
アダリムマブ	1. あり 2. なし 3. 不明	コルヒチン	1. あり 2. なし 3. 不明
その他の薬剤	1. あり 2. なし 3. 不明	薬剤名	
その他の治療法（手術など）	1. あり 2. なし 3. 不明	治療法（	）

■ 重症度分類に関する事項（直近6か月で最も悪い状態）

活動状態	1. 活動期 2. 非活動期 3. 固定期
重症度	1. Stage I 2. Stage II 3. Stage III 4. Stage IV 5. Stage V
I	眼症状以外の主症状（口腔粘膜のアフタ性潰瘍、皮膚症状、外陰部潰瘍）のみみられるもの
II	Stage I の症状に眼症状として虹彩毛様体炎が加わったもの。Stage I の症状に関節炎や副睾丸炎が加わったもの。
III	網脈絡膜炎がみられるもの
IV	失明の可能性があるか、失明に至った網脈絡膜炎およびその他の眼合併症を有するもの。活動性、ないし軽度の後遺症を残す特殊病型（腸管パーチェット病、血管パーチェット病、神経パーチェット病）である
V	生命予後に危険のある特殊病型パーチェット病である。慢性進行型神経パーチェット病である。

■ 人工呼吸器に関する事項（使用者のみ記入）

使用の有無	1. あり		
開始時期	西暦 年 月	離脱の見込み	1. あり 2. なし
種類	1. 気管切開口を介した人工呼吸器 2. 鼻マスク又は顔マスクを介した人工呼吸器		
施行状況	1. 間欠的施行 2. 夜間に継続的に施行 3. 一日中施行 4. 現在は未施行		
生活状況	食事	車椅子とベッド間の移動	□自立 □軽度介助 □部分介助 □全介助
	整容	トイレ動作	□自立 □部分介助 □全介助
	入浴	歩行	□自立 □軽度介助 □部分介助 □全介助
	階段昇降	着替え	□自立 □部分介助 □全介助
	排便コントロール	排尿コントロール	□自立 □部分介助 □全介助

医療機関名	指定医番号
医療機関所在地	電話番号 ()
医師の氏名	印 記載年月日：西暦 年 月 日 ※自筆または押印のこと

- ・病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えありません。（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限ります。）
- ・治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6か月間で最も悪い状態を記載してください。
- ・診断基準、重症度分類については、「指定難病に係る診断基準及び重症度分類等について」（平成28年〇月〇日健発〇〇第〇号健康局長通知）を参照の上、ご記入ください。
- ・審査のため、検査結果等について別途提出を要することがあります。

添付資料：現在作成中のベーチェット病診療ガイドライン

4．診療拠点病院および病診連携情報

作成中

5．関連学会および厚生労働省 HP 情報

(難病情報センターHP、ベーチェット病 HP、関連学会 HP など)

作成中

6．ベーチェット病患者友の会情報

作成中