

血管型ベーチェット病の診療ガイドライン案

研究分担者：岳野光洋（日本医大 アレルギー膠原病内科）
菊地弘敏（帝京大 内科）
永渕裕子（聖マリアンナ医大 リウマチ・膠原病・アレルギー内科）
桐野洋平（横浜市大 幹細胞制御内科）
廣畑俊成（北里大 膠原病・感染内科）
沢田哲司（東京医大 リウマチ・膠原病内科）
桑名正隆（日本医大 アレルギー膠原病内科）
石ヶ坪良明（横浜市大）

研究協力者：石橋宏之（愛知医科大学 血管外科教授）
荻野 均（東京医科大学 心臓血管外科主任教授）
前田英明（日本大学医学部心臓血管呼吸器総合外科准教授）

研究要旨

血管型ベーチェット病は難治性病態であり、生命予後規定因子にも上げられている。ベーチェット病の血管病変は動静脈にまたがり、心、肺にも病変を来すため、病態に応じた治療法が望まれるが、その治療指針は確立していない。本研究では血管型ベーチェット病の診断から治療に至る日常診療の各プロセスで役立つガイドラインを作成することを目的とした。

まず、クリニカルクエッションを設定し、ワーキンググループでこれに対する推奨文を作成し、さらに外部評価委員を加えて評価し、同意を形成した。その後、各学会のパブリックコメント等を経て、学会承認を受け、完成し、公表した。

A. 研究目的

血管病変はベーチェット病の難治性病態の一つであり、肺血管病変、動脈瘤などは直接的死因となる。トルコをはじめとした他のベーチェット病多発地帯と比べると、本邦における血管病変の出現頻度は少ないなど、病像の人種差も指摘され、診療に関する外国の知見の適応については慎重であるべきである。本研究では文献に加え、本邦の診療実態を鑑み、エキスパートの意見を交え、診療ガイドライン案を作成することを目標とした。

B. 研究方法

1. クリニカルクエッション (CQ) の設定と推奨文の作成

平成 25 年度の血管型ガイドライン案および平成 27 年度の各施設へのアンケート調査結果をもとに、研究班全体からの CQ を募集した。以下、表 1 に示す過程を経て、完成した。

CQ と推奨および解説に対して、治療に関してはエビデンスレベルを付記し、ワーキング・グループメンバーおよび外部評価者を含め、同意度を 5 点満点で評価した。

外部評価者 重松宏（国際医療福祉大）
 宮田哲郎（国際医療大）
 大北 裕（神戸大）
 新見正則（帝京大学）

表 1. ガイドライン作成過程（血管病変）

- ① 研究班全体からの CQ の募集
- ② タスクフォースの決定（リウマチ内科医 5 名、心血管外科医 3 名）
- ③ CQ に対する関連文献レビュー、研究班調査資料の検討
- ④ 推奨文、解説文案の作成
- ⑤ 外部評価委員含めた同意度決定（リウマチ内科医 9 名、心血管外科医 7 名）計 3 回の意見交換と評価、同意形成不十分など不適切 CQ の除外
- ⑥ ガイドライン内の他病型、他の情報源との整合性の確認
- ⑦ 各学会のパブリックコメントの対応
- ⑧ 学会（日本血管外科学会、日本リウマチ学会）承認

2. 診療アルゴリズムの作成

診断から治療に至るまでの流れを参考とすべき CQ とともに付記した。

C. 研究結果

現時点の最終案である血管型ベーチェット病診療ガイドライン案 version 4.0 (20170729) を示す。なお、各 CQ の参考文献は割愛する。

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	

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、下肢深部静脈血栓症 (deep vein thrombosis : DVT) が、男性、若年者に好発する。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。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。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。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、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。

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

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。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瘍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。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う報告もある。

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。

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	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

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、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。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。20-30才代に好発し、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。国際間比較では日本の肺動脈瘤の頻度は少なく、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。

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。

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	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	

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。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。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。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テル検査の適応は慎重に検討すべきである。

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。

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	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	

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場合が多く、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、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。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。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(割愛)にあげるような血栓の原因を鑑別する。

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	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	

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、バーチ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。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。

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	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、腫瘍を形成し、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	

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 症候群、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、腫瘍を形成し、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。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

CQ8	血管病変の活動性はどうか？
推奨	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	

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、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。

CQ9	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	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	

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。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。

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。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)、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)。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。

CQ10	深部静脈血栓症に対する抗凝固療法は有効か？
推奨	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	

2008 年 EULAR 推奨では禁忌に近い記載であるが、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%、英国 89%、フランス 98.6%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。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。なお、現在改訂中の EULAR 推奨では抗凝固療法は条件付きで支持されている。

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、PTINR 1.5-2.5 を目標とし、ワルファリンを投与する。リバロキサシ、アピバキサシなどの 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。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、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。

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	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	

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)。

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。

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)。

CQ12	肺動脈病変に対して免疫抑制療法は有効か？
推奨	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	

急性期には高用量のプレドニゾロン治療 (1mg/kg/日)、状態によってはメチルプレドニゾロンパルス療法 (mPSL 1,000 mg 3 日間) を行い、症状の軽快を確認後、プレドニゾロンを減量する。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、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ロンを漸減し、中止を目指す。予後を見ると、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)。

CQ13	血管型病変に対する TNF 阻害療法は有効か？
推奨	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	

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。ただし、Budd-Chiari 症候群では無効例の報告もある。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、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。

CQ14	心血管型病変に対する外科手術の適応は？
推奨	重症の大動脈弁閉鎖不全症の場合、弁膜症ガイドライン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、人工血管置換術を推奨する。
エビデンスレベル 4 同意度 4.43±0.53 推奨 C1	

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

- ① 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。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。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。
- ② 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。①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。

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（①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。十分なフェルト補強を用いて弁輪形成後にベントール手術を行う必要がある。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。

③ 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。

④ 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。

2. 大血管外科領域

① 胸部大動脈：上記 1-②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。

② 肺動脈：肺動脈瘤破裂に対する肺切除の報告があるが、最近では血管内治療の対象とされる。

③ 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。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。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。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

① 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。

② 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。ただし、①、②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。

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	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	

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、ベ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。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様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。

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。活動期の血管ベ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。

CQ16	動脈瘤の血管内治療の有効性と安全性は？
推奨	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	

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。

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	外科手術は急性炎症期を避け、炎症消退期での待機的実施を推奨する。副腎皮質ステロイド、免疫抑制薬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。
エビデンスレベル 3 同意度 4.53±0.64 推奨 B	

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。針反応陽性は術後合併症のリスク因子であり、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。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 (プレドニゾロン 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ト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。これら CQ に基づく診断から治療に至るアルゴリズムを図に示す。

D. 考察

最終案に至るまで、診断、鑑別診断、活動性判定に関してはCQ1-8については2回でほぼ同意を形成した。CQ9-17の治療については、2回

目まで同意形成に至らず、評価者の意見のもとさらに修正を加え、3回のvotingを行い、同意を形成した。特に、CQ10の深部静脈血栓症に対する抗凝固療法、CQ14、15の外科手術については最終votingで、同意度4.0以上が確保された。

この後、各学会のパブリックコメント等を経て、学会承認を受け、完成した。

E. 結論

日本の診療実情を踏まえた、血管型ベーチェット病診療ガイドラインを作成し、公表した。

F. 研究発表

1) 国内
口頭発表 31 件
原著論文による発表 0 件
それ以外 (レビュー等) の発表 31 件

- 論文発表
著書・総説
(著書)
- 岳野光洋. ベーチェット病. イヤーノート Topics 2017-2018 (岡庭豊編)、メディックメディア、東京、pp290-291、2017
- 岳野光洋. 多彩な血管を侵す血管炎. Behçet 病. 臨床脈管学、日本医学出版、p333-334、2017
- 岳野光洋. ベーチェット病. イヤーノート Topics 2018-2019 (岡庭豊編)、メディックメディア、東京、F26-28、2018
- 岳野光洋. Behçet 病『病気がみえる vol.6 免疫・膠原病・感染症』(第2版) メディックメディア、東京、p120-123、2018
- 岳野光洋、桐野洋平. ベーチェット病の病態. 「腸管ベーチェット病のすべてがわかる - 診療ハンドブック」(鈴木康夫. 監修) 先端医学社、p12-18、2018
- 桑名正隆、岳野光洋. ベーチェット病の血管病変. 「腸管ベーチェット病のすべてがわかる - 診療ハンドブック」(鈴木康夫. 監修) 先端医学社 p87-92、2018

7. 岳野光洋. ベーチェット病の中樞神経病変. 「腸管ベーチェット病のすべてがわかる-診療ハンドブック」(鈴木康夫. 監修) 先端医学社 p93-96, 2018
8. 岳野光洋. 薬物療法.各臓器病変に対する薬物療法の有効性の相違 「腸管ベーチェット病のすべてがわかる-診療ハンドブック」(鈴木康夫. 監修) 先端医学社 p135-139, 2018
9. 岳野光洋. 日常生活のケア・指導 「腸管ベーチェット病のすべてがわかる-診療ハンドブック」(鈴木康夫. 監修) 先端医学社 p228-230, 2018
10. 岳野光洋. ベーチェット病. 血管炎症候群の診療ガイドライン (2017年改訂版)、2018 http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2017_isobe_h.pdf
11. 岳野光洋. 血管型ベーチェット病 血管炎 (第2版) 日本臨床 増刊 (査読無) p413-417, 2018
12. 岳野光洋. ベーチェット病. イヤーノート Topics 2019-2020 (岡庭豊編)、メディックメディア、東京、F27-29、2019
13. 岳野光洋. Behçet 病の免疫病態—自己炎症と MHC-I-opathy. 医学のあゆみ 自己炎症性疾患—病態解明から診療体制の確立まで (別冊) (西小森隆太編)、医歯薬出版、p89-94, 2019
14. 岳野光洋. 血管病変(血管ベーチェット病). 第3章ベーチェット病の臨床. 「ベーチェット病診療ガイドライン 2020」(日本ベーチェット病学会、水木信久、竹内正樹編)、診断と治療社、東京、p313-316, 2019
15. 岳野光洋. 他. 血管病変 (血管ベーチェット病). 第4章ベーチェット病診療ガイドライン. 「ベーチェット病診療ガイドライン 2020」(日本ベーチェット病学会、水木信久、竹内正樹編)、東京、p422-435, 2019
16. 水木信久、岳野光洋、他. 治療総論 CQ. 第4章ベーチェット病診療ガイドライン. 「ベーチェット病診療ガイドライン 2020」(日本ベーチェット病学会、水木信久、竹内正樹編)、診断と治療社、東京、p449-463, 2019
17. 岳野光洋. ベーチェット病国際診断基準 (ISG, ICB, PEDBD など) との比較. 第5章参考資料・情報 「ベーチェット病診療ガイドライン 2020」(日本ベーチェット病学会、水木信久、竹内正樹編)、診断と治療社、東京、p502-503, 2019
18. 岳野光洋. Behçet 病 今日の疾患辞典、エイド出版、東京、<https://www.cds.ai> (総説)
19. 岳野光洋. ベーチェット病の神経病変 リウマチ科 57(5):473-480, 2017
20. 岳野光洋. ベーチェット病の中樞神経病変. リウマチ科 58(1):33-39, 2017
21. 岳野光洋. ベーチェット病遺伝素因 リウマチ科 58(4):412-419, 2017
22. 岳野光洋、桑名正隆 レフルノミド 先医学 10(4):189-192, 2017
23. 岳野光洋. 血管型ベーチェット病 医学のあゆみ 263(6):521-524, 2017
24. 岳野光洋. 血管型ベーチェット病 血管炎 (第2版) 日本臨床 増刊、p413-417, 2018
25. 岳野光洋、石戸岳人、黒澤美智子、堀田信之、水木信久. 日本人のベーチェット病の疫学:疫学から病因へ リウマチ科 60(3):332-9, 2018
26. 岳野光洋. Behçet 病の免疫病態-自己炎症と MHC-I-opathy. 医学のあゆみ 267(9):728-733, 2018
27. 岳野光洋. ベーチェット病. 膠原病診療 update -診断・治療の最新知見- 日本臨床 77(3):558-65, 2019
28. 岳野光洋、桑名正隆. 突然出現した左頸部

- の拍動性腫瘍. 診断力を上げる! 症例問題集 内科 臨床雑誌 123(4):827-8, 2019
29. 岳野光洋. 2018 改訂ベーチェット症候群の診療に関する EULAR 推奨(話題). リウマチ科 61(6):582-8, 2019
 30. 岳野光洋. 【知らなきゃ手古摺る乾癬治療! アプレミラスト 200%活用術!】(Part1)アプレミラストの基礎を学ぶ!(総説 3) Behcet 病に対するアプレミラスト治療(解説/特集). Visual Dermatology 10(10):998-999, 2019
 31. 岳野光洋. 小児ベーチェット病 vs 成人ベーチェット病 特集〈Clinical Science〉免疫難病における小児から成人への transition の課題と対策 炎症と免疫 28(1):56-61, 2020
2. 学会発表
(特別講演・教育講演・シンポジウム)
1. 岳野光洋: ベーチェット病と Toll-like 受容体 眼内炎症と微生物の関係を考える. 教育セミナー4 第 121 回日本眼科学会総会、東京、2017.4 (教育セミナー)
 2. 岳野光洋: ベーチェット病の診断と治療. Meet the Expert 18 第 62 回日本リウマチ学会、東京、2018.4.
 3. 岳野光洋: ベーチェット病のトータルマネージメント 特殊病型の治療フォーラム (第 55 回日本眼感染症学会 第 52 回日本眼炎症学会 第 61 回日本コンタクトレンズ学会総会 第 7 回日本涙道・涙液学会総会) 東京 2018. 7. (ランチョンセミナー)
 4. 岳野光洋. エビデンスに基づいた診療ガイドライン 血管型ベーチェット病 (ランチョンセミナー) 日本ベーチェット病学会 2018.12.
 5. 岳野光洋. Meet the Expert ベーチェット病 第 63 回 日本リウマチ学会、京都、2019.4.
 6. 岳野光洋. ベーチェット病の病態 (イーブニングセミナー) 第 63 回 日本リウマチ学会、京都、2019.4
 7. 岳野光洋. ベーチェット病の診療ガイドライン. (シンポジウム 14 リウマチ性疾患のガイドライン). 第 63 回 日本リウマチ学会、京都、2019.4
 8. 岳野光洋. ベーチェット病治療戦略における口腔内病変の位置づけ(ランチョンセミナー). 第 3 回日本ベーチェット病学会、横浜、2019.11.23.
 9. 岳野光洋. ベーチェット病に対する Apremilast 治療 (ランチョンセミナー). 第 29 回 日本リウマチ学会北海道東北支部学術集会、青森、2019.11.4.
(一般演題)
 10. 副島裕太郎、桐野洋平、岳野光洋 (24 人中 3 番目)、他 : ベーチェット病患者のサブグループ化と個別改良に向けての展望. 第 61 回日本リウマチ学会総会・学術集会 (福岡). 2017. 4. (ワークショップ)
 11. 菊池弘敏、沢田哲治、岡田正人、岳野光洋、桑名正隆、石ヶ坪良明、廣畑俊成: 神経ベーチェット病の診療のガイドライン改訂に向けて. 第 61 回日本リウマチ学会総会・学術集会 (福岡). 2017. 4. (ワークショップ)
 12. 岳野光洋、出口治子、桑名正隆、菊池弘敏、永渕裕子、廣畑俊成、石ヶ坪良明: ベーチェット病深部静脈血栓症に対する抗凝固療法. 第 61 回日本リウマチ学会総会・学術集会. (福岡). 2017. 4. (ワークショップ).
 13. 由井智子、岳野光洋、大内望、堀純子. インフリキシマブ投与中に正常な妊娠と分娩を遂行できた難治性ベーチェット病の一例. 第 122 回日本眼科学会総会 (大阪) .2018. 4.

14. 岳野光洋、堀田信之、桐野洋平. 性別、発症年齢とベーチェット病の臨床像：臨床調査個人票を用いた解析. 第62回日本リウマチ学会総会・学術集会（東京）. 2018. 4. (ワークショップ)
15. 副島裕太郎、桐野洋平、岳野光洋(15人中3番目) 他: ベーチェット病患者のサブグループ化と個別改良に向けての展望. 第62回日本リウマチ学会総会・学術集会（東京）. 2018. 4. (ワークショップ)
16. 田中良哉、土橋浩章、河野肇、杉井章二、岸本暢将、Cheng S、McCue S、Chen M、Paris M、岳野光洋: ベーチェット病に対する Apremilast の無作為化二重盲検プラセボ対照第 III 相試験の日本人サブグループ解析結果 第 46 回日本臨床免疫学会 2018.11.8
17. 田中良哉、土橋浩章、河野肇、杉井章二、岸本暢将、Cheng S、McCue S、Chen M、Paris M、岳野光洋: ベーチェット病の口腔潰瘍に対する Apremilast の無作為化二重盲検プラセボ対照第 III 相試験の日本人サブグループ解析結果. 第33回日本臨床リウマチ学会 2018.11.25
18. 菊池弘敏、沢田哲治、岡田正人、岳野光洋、桑名正隆、石ヶ坪良明、河内泉、望月秀樹、楠進、廣畑俊成: 神経ベーチェット病の診断と治療のガイドライン. 第2回日本ベーチェット病学会総会. (横浜). 2018. 12. 14.
19. 廣畑俊成、東野俊洋、菊池弘敏、沢田哲治、岳野光洋、桑名正隆、永渕裕子、田中良哉、桐野洋平、石ヶ坪良明: ベーチェット病の関節病変の実態と診療ガイドライン. 第2回日本ベーチェット病学会総会. (横浜). 2018. 12. 14.
20. 石ヶ坪良明、桐野洋平、吉見竜介、岳野光洋、城俊克、盛里子、迫野卓士、竹内正樹、渋谷悦子、安倍清美、水木信久: 厚労省ベーチェット病班作成の HP からの患者相談実態の懐石 第7報. 第2回日本ベーチェット病学会総会. (横浜). 2018. 12. 14.
21. 菊池弘敏、沢田哲治、永渕裕子、岳野光洋、中村晃一郎、廣畑俊成、石ヶ坪良明、水木信久: ベーチェット病の精巣上体炎(副睾丸炎)における診療ガイドライン. 第2回日本ベーチェット病学会総会. (横浜). 2018. 12. 14.
22. 副島裕太郎、桐野洋平、岳野光洋、黒沢美智子、吉見竜介、竹内正樹、目黒明、水木信久、中島秀明: 本邦ベーチェット病患者の臨床像に基づく亜群分類. 第2回日本ベーチェット病学会総会. (横浜). 2018. 12. 14.
23. 桐野洋平、副島裕太郎、岳野光洋、黒沢美智子、吉見竜介、石ヶ坪良明、竹内正樹、目黒明、水木信久、中島秀明: ベーチェット病患者のサブグループ化と個別化医療に向けての展望. 第2回日本ベーチェット病学会総会. (横浜). 2018. 12. 14.
24. 岳野光洋、黒沢美智子、副島裕太郎、桐野洋平: ベーチェット病の臨床亜群: 臨床個人調査表 2218 症例の解析から. 第63回日本リウマチ学会総会・学術集会. (京都). 2019. 4. 17. (ワークショップ W-72-3. ベーチェット病)
25. 副島裕太郎、桐野洋平、岳野光洋、黒沢美智子、飯塚友紀、上原武晃、吉見竜介、浅見由希子、関口章子、井畑淳、大野滋、五十嵐俊久、長岡章平、石ヶ坪良明、中島秀明: 本邦ベーチェット病患者の臨床像に基づく亜群分類: 腸管型は異なる亜群を形成する. 第63回日本リウマチ学会総会・学術集会. (京都). 2019. 4. 17. (ワークショップ W-72-4. ベーチェット病)
26. 土橋浩章、田中良哉、河野肇、杉井章二、岸本暢将、Cheng S、Paris M、岳野光洋: 活動性ベーチェット病患者の口腔潰瘍に対す

- る Apremilast の有効性: 無作為化二重盲検プラセボ対照第Ⅲ相試験の日本人サブグループ解析結果(28週データ). 第63回日本リウマチ学会総会・学術集会.(京都). 2019. 4. 17. (ワークショップ W-72-6. ベーチェット病)
27. 岳野光洋、廣畑俊成、菊池弘敏、桑名正隆、斎藤和義、田中良哉、永渕裕子、沢田哲治、東野俊洋、桐野洋平、吉見竜介、土橋浩章、山口賢一、金子佳代子、伊藤秀一、竹内正樹、石ヶ坪良明、水木信久: ベーチェット病診療ガイドライン. 第63回日本リウマチ学会総会・学術集会.(京都). 2019. 4. 17. (シンポジウム 14-2.)
 28. 東野俊洋、廣畑俊成、菊池弘敏、沢田哲治、岳野光洋、永渕裕子、桐野洋平、宮川一平、田中良哉、山岡邦宏: 関節症状を有するベーチェット病患者の臨床特徴. 第63回日本リウマチ学会総会・学術集会.(京都). 2019. 4. 17.
 29. 内山竣介、岳野光洋、五野貴久、桑名正隆: 自験例を踏まえたベーチェット病における妊娠の管理・治療指針. 第63回日本リウマチ学会総会・学術集会.(京都). 2019. 4. 17.
 30. 内山竣介、岳野光洋、五野貴久、吉見竜介、桑名正隆: ベーチェット病患者における妊娠時治療薬管理の実際. 第3回日本ベーチェット病学会、横浜、2019. 11.23
 31. 土橋浩章、田中良哉、河野肇、杉井章二、岸本暢将、Cheng S、McCue S、Chen M、Paris M、岳野光洋: ベーチェット病を対象とした国際共同第Ⅲ相試験におけるアプレミラスト長期投与の有効性(64週データ、日本人サブグループ解析結果) 第3回日本ベーチェット病学会、横浜、2019. 11.23
1. 論文発表
原著論文
 1. Ishido M, Horita N, Takeuchi M, Shibuya E, Yamane T, Kawagoe T, Ishido T, Minegishi K, Yoshimi R, Kirino Y, Hirohata S, Ishigatsubo Y, Takeno M, Kaneko T, Mizuki N. Distinct clinical features between acute and chronic progressive parenchymal neuro-Behçet disease: meta-analysis. *Sci Rep* 7(1):10196, 2017
 2. Ishido T, Horita N, Takeuchi M, Kawagoe T, Shibuya E, Yamane T, Hayashi T, Meguro A, Ishido M, Minegishi K, Yoshimi R, Kirino Y, Kato S, Arimoto J, Ishigatsubo Y, Takeno M, Kurosawa M, Kaneko T, Mizuki N. Clinical manifestations of Behçet's disease depending on sex and age: results from Japanese nationwide registration. *Rheumatology (Oxford)*. 56(11):1918-1927, 2017
 3. Nakano H, Kirino Y, Takeno M, Higashitani K, Nagai H, Yoshimi R, Yamaguchi Y, Kato I, Aoki I, Nakajima H. GWAS-identified CCR1 and IL10 loci contribute to M1 macrophage-predominant inflammation in Behçet's disease. *Arthritis Res Ther*. 2018 Jun 12;20(1):124. doi: 10.1186/s13075-018-1613-0.
 4. Suwa A, Horita N, Ishido T, Takeuchi M, Kawagoe T, Shibuya E, Yamane T, Hayashi T, Meguro A, Ishido M, Minegishi K, Yoshimi R, Kirino Y, Kato S, Arimoto J, Fukumoto T, Ishigatsubo Y, Kurosawa M, Kaneko T, Takeno M, Mizuki N. The ocular involvement did not accompany with the genital ulcer or
- 2) 海外
口頭発表 27件
原著論文による発表 9件
それ以外(レビュー等)の発表 1件

- the gastrointestinal symptoms at the early stage of Behçet's disease. *Mod Rheumatol.* 2019 Mar;29(2):357-362
5. Suzuki T, Horita N, Takeuchi M, Ishido T, Mizuki Y, Mizuki R, Kawagoe T, Shibuya E, Yuta K, Yamane T, Hayashi T, Meguro A, Ishido M, Minegishi K, Yoshimi R, Kirino Y, Kato S, Arimoto J, Fukumoto T, Ishigatsubo Y, Kurosawa M, Takeno M, Kaneko T, Mizuki N. Clinical features of early-stage possible Behçet's disease patients with a variant-type major organ involvement in Japan. *Mod Rheumatol.* 2019; 29(4):640-646
 6. Mizuki Y, Horita N, Horie Y, Takeuchi M, Ishido T, Mizuki R, Kawagoe T, Shibuya E, Yuda K, Ishido M, Minegishi K, Yoshimi R, Kirino Y, Kato S, Arimoto J, Fukumoto T, Kurosawa M, Kitaichi N, Takeno M, Kaneko T, Mizuki N. The influence of HLA-B51 on clinical manifestations among Japanese patients with Behçet's disease: A nationwide survey. *Mod Rheumatol.* 2019 Aug 6:1-7
 7. Hatemi G, Mahr A, Ishigatsubo Y, Song YW, Takeno M, Kim D, Melikoğlu M, Cheng S, McCue S, Paris M, Chen M, Yazici Y. Trial of Apremilast for Oral Ulcers of Behçet's Syndrome, *New Engl J Med* 2019,14;381(20):1918-1928.
 8. Kato H, Takeuchi M, Horita N, Ishido T, Mizuki R, Kawagoe T, Shibuya E, Yuda K, Ishido M, Mizuki Y, Hayashi T, Meguro A, Kirino Y, Minegishi K, Nakano H, Yoshimi R, Kurosawa M, Fukumoto T, Takeno M, Hotta K, Kaneko T, Mizuki N. HLA-A26 is a Risk Factor for Behçet's Disease Ocular Lesions. *Mod Rheumatol.* 2019 Dec 18:1-16. doi: 10.1080/14397595.2019.1705538. [Epub ahead of print] PubMed PMID:
 9. Isobe M, Amano K, Arimura Y, Ishizu A, Ito S, Kaname S, Kobayashi S, Komagata Y, Komuro I, Komori K, Takahashi K, Tanemoto K, Hasegawa H, Harigai M, Fujimoto S, Miyazaki T, Miyata T, Yamada H, Yoshida A, Wada T, Inoue Y, Uchida HA, Ota H, Okazaki T, Onimaru M, Kawakami T, Kinouchi R, Kurata A, Kosuge H, Sada KE, Shigematsu K, Suematsu E, Sueyoshi E, Sugihara T, Sugiyama H, Takeno M, Tamura N, Tsutsumino M, Dobashi H, Nakaoka Y, Nagasaka K, Maejima Y, Yoshifuji H, Watanabe Y, Ozaki S, Kimura T, Shigematsu H, Yamauchi-Takahara K, Murohara T, Momomura SI; JCS Joint Working Group. JCS 2017 Guideline on Management of Vasculitis Syndrome- Digest Version. *Circ J.* 2020 Jan 24;84(2):299-359.
- 著書・総説
1. Takeno M. Positioning of apremilast in treatment of Behçet's disease. *Mod Rheumatol.* 2020;30(2):219-224
 2. 学会発表
 1. Kikuchi H, Sawada T, Okada M, Takeno M, Kuwana M, Ishigatsubo Y, Kawachi I, Mochizuki H, Kusunoki S and Hirohata S: Recommendations for the Management of Neuro-Behçet's Disease By the Japanese National Research Committee for Behçet's Disease. 2017 ACR/ARHP Annual Meeting (San Diego). 2017. 11.
 2. Horita N, Suwa A, Takeno M, Ishido T, Kirino

- Y and Mizuki N: Ocular Involvement Is Exclusive with Genital Ulcer and Skin Lesion in the Early Phase of Behçet's Disease: Nationwide Japanese Registration. 2017 ACR/ARHP Annual Meeting (San Diego). 2017. 11.
3. Ishido T, Horita N, Takeno M, Ishido M, Kirino Y and Mizuki N: Clinical Manifestations of Behçet's Disease Depending on Sex and Age: Nationwide Japanese Registration. 2017 ACR/ARHP Annual Meeting (San Diego). 2017. 11.
 4. Takeno M, Nagafuchi H, Ishibashi H, Ogino H, Maeda H, Kikuchi H, Ishigatsubo Y: Draft of recommendations for the management of vasculo-Behçet's disease in Japan. 1st Annual Meeting of Japan Society of Behçet's Disease, 8th Japan-Korea Joint Meeting on Behçet's Disease (Yokohama), 2017,12 (Symposium)
 5. Kirino Y, Nakano H, Soejima Y, Takeno M, Takeuchi M, Meguro A, Mizuki N, Nakajima H: Beyond genome-wide association study of Behçet's disease. 1st Annual Meeting of Japan Society of Behçet's Disease, 8th Japan-Korea Joint Meeting on Behçet's Disease (Yokohama), 2017, 12 (Symposium)
 6. Hatemi G, Mahr A, Takeno M, Kim DY, Melikoglu M, Cheng S, McCue S, Paris M, Yazici Y: Apremilast for Behçet's Syndrome: A Phase III Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study. American Academy of Dermatology Annual Meeting AAD 2018 (San Diego, CA). 2018.02
 7. Hatemi G, Mahr A, Takeno M, Kim DY, Melikoglu M, Cheng S, McCue S, Paris M, Yazici Y: Apremilast for Behçet's Syndrome: A Phase III Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study (RELIEF). Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2018 (Amsterdam, Netherlands). 2018. 6
 8. Kurosawa M, Takeno M, Kirino Y, Soejima N, Mizuki N: Subgroup classification of Behçet's disease using clinical information: analysis of a clinical database of patients receiving financial aid for treatment. 18th International Conference on Behçet's Disease (Rotterdam, Netherland), 2018.9
 9. Soejima N, Kirino Y, Takeno M, Yoshimi R, Kurosawa M, Takeuchi M, Meguro A, Mizuki N, Nakajima H. Clustering analysis of Japanese Behçet's disease identifies intestinal type as distinct cluster. 18th International Conference on Behçet's Disease (Rotterdam, Netherland), 2018.9
 10. Takeno M, Ishido T, Horita N, Kirino Y, Kurosawa M, Mizuki N. Influence of sex and age on clinical manifestations of Behçet's disease: data of 6627 patients from Japanese nationwide survey database. 18th International Conference on Behçet's Disease (Rotterdam, Netherland), 2018.9
 11. Hatemi G, Mahr A, Takeno M, Kim DY, Melikoglu M, Cheng S, McCue S, Paris M, Chen M, Yazici Y. Apremilast for oral ulcers in Behçet's Syndrome: a phase III randomized, double blind, placebo-controlled study (RELIEF). 18th International Conference on Behçet's

- Disease (Rotterdam, Netherland), 2018.9
12. Kono H, Dobasshi H, Tanaka Y, Sugii M, Kishimoto M, Chen S, McCue S, Paris M, Takeno M. Apremilast for Behçet's Syndrome: Results from a Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study in a Japanese Subgroup. 18th International Conference on Behçet's Disease (Rotterdam, Netherland), 2018.9
 13. Takeno M, Tanaka Y, Knon H, Sugii M, Kishimoto M, Chen S, McCue S, Paris M, Dobasshi H. Apremilast for Behçet's Syndrome: Results from a Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study in a Japanese Subgroup. 2018 ACR/ARHP Annual Meeting (Chicago), 2018.10
 14. Hatemi G, Mahr A, Takeno M, Kim DY, Melikoglu M, Cheng S, McCue S, Paris M, Chen M, Yazici Y. Efficacy of Apremilast for Oral Ulcers Associated with Active Behçet's Syndrome in a Phase III Study: A Prespecified Analysis By Baseline Patient Demographics and Disease Characteristics. 2018 ACR/ARHP Annual Meeting (Chicago), 2018.10
 15. Hatemi G, Mahr A, Takeno M, Kim DY, Melikoglu M, Cheng S, McCue S, Paris M, Chen M, Yazici Y. Improvements and Correlations in Oral Ulcers, Disease Activity, and Quality of Life in Behçet's Syndrome: A Phase III Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study (RELIEF). AAD 2019, Mach 1-5 Wahsihngon DC,
 16. Hatemi G, Mahr A, Takeno M, Kim DY, Melikoglu M, Cheng S, McCue S, Paris M, Chen M, Yazici Y. Improvements in Quality of Life in Behçet's Syndrome: A Phase III Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study (RELIEF). AAD 2019, Mach 1-5 Wahsihngon DC
 17. Hatemi G, Mahr A, Takeno M, Kim DY, Melikoglu M, Cheng S, McCue S, Paris M, Chen M, Yazici Y. Improvements in Disease activity and Quality of Life up to 64 weeks in patients with Behçet's Syndrome: Results from the RELIEF trial. Fall Clinical Dermatology Conference 2019, Mach 1-5 Wahsihngon DC
 18. Hatemi G, Mahr A, Takeno M, Kim DY, Melikoglu M, Cheng S , McCue S, Paris M, Chen M, Yazici Y. Improvements and Correlations in Oral Ulcers, Disease Activity, and QoL in Behçet's Syndrome Patients Treated With Apremilast: A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. The 19th International Vasculitis and ANCA Workshop (Vasculitis 2019), Philadelphia, April 7-10
 19. Hatemi G, Mahr A, Takeno M, Kim DY, Melikoglu M, Cheng S , McCue S, Paris M, Chen M, Yazici Y. Improvements and Correlations in Oral Ulcers, Disease Activity, and QoL in Behçet's Syndrome Patients Treated With Apremilast: A Phase III Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study (RELIEF). WCD 2019 – 10–15 June, Milan, Italy
 20. Hatemi G, Mahr A, Takeno M, Kim DY, Saadoun D, Direskeneli H, Cheng S, McCue S, Paris M, Chen M, Yazici Y EFFICACY OF APREMILAST FOR

- ORAL ULCERS ASSOCIATED WITH ACTIVE BEHÇET'S SYNDROME OVER 64 WEEKS: RESULTS FROM A PHASE III STUDY. EULAR 2019 annual meeting, June 12-15, Madrid, Spain
21. Hatemi G, Mahr A, Takeno M, Kim DY, Melikoglu M, Cheng S, McCue S, Paris M, Chen M, Yazici Y. Improvements and Correlations in Oral Ulcers, Disease Activity, and Quality of Life in Behçet's Syndrome Patients Treated With Apremilast: A Phase III Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study (RELIEF) 2019 AANP National Conference, June 18–23, Indianapolis, IN
22. Hatemi G, Mahr A, Takeno M, Kim DY, Melikoglu M, Cheng S, McCue S, Paris M, Chen M, Yazici Y. Improvements and Correlations in Oral Ulcers, Disease Activity, and QoL in Behçet's Syndrome Patients Treated with Apremilast: A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study (RELIEF). CDA 2019 – June 27–30, Calgary, Alberta, Canada
23. Hatemi G, Mahr A, Takeno M, Kim DY, Melikoglu M, Cheng S, McCue S, Paris M, Chen M, Yazici Y. Improvements in Disease Activity and Quality of Life for Up to 64 Weeks in Patients With Behçet's Syndrome: Results From the RELIEF Study. EADV 2019, Oct 9-13, Madrid, Spain
24. Hatemi G, Mahr A, Takeno M, Kim DY, Melikoglu M, Cheng S, McCue S, Paris M, Chen M, Yazici Y. Improvements in Disease Activity and Quality of Life for Up to 64 Weeks in Patients With Behçet's Syndrome: Results From the RELIEF Trial FCDC 2019, Oct 17-20, 2019
25. Soejima Y, Kirino Y, Takeno M, Kurosawa M, Mizuki N, Yoshimi R, Nakajima H. Identification of a distinct intestinal Behçet's disease Cluster in Japan: a nationwide retrospective observational study. 2019 ACR/ARHP Annual Meeting (Atlanta), 2019.11
26. Hatemi G, Mahr A, Takeno M, Kim DY, Melikoglu M, Cheng S, McCue S, Paris M, Chen M, Yazici Y. Improvements in Disease Activity and Quality of Life for up to 64 Weeks in Patients with Behçet's Syndrome: Results from a Phase III Study. 2019 ACR/ARHP Annual Meeting (Atlanta), 2019.11
27. Takeno M, Tanaka Y, Kono H, Sugii S, Kishimoto M, Cheng S, McCue S, Chen M, Paris M, Dobashi H. Efficacy of Apremilast for Oral Ulcers Associated With Active Behçet's Syndrome Over 64 Weeks: Long-term Results From the Japanese Subgroup in a Phase III Study. 2019 ACR/ARHP Annual Meeting (Atlanta), 2019.11
- G. 知的所有権の取得状況
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし