

貝賽特氏病治療的新進展

張婷惠¹ 許詠瑞² 鍾承軒¹ 吳建陞¹

亞東紀念醫院¹ 內科部² 眼科部

摘 要

貝賽特氏病 (Behcet's disease) 在台灣為少見之全身性的自體免疫疾病，致病機轉仍有未明。診斷主要根據口腔潰瘍、生殖器潰瘍，皮膚病變與葡萄膜炎等等表現，但是臨床上也有罕見但嚴重的消化道或神經病變。因為影響非特定大小的血管，根據2012國際教堂山 (Chapel Hill) 血管炎命名原則，也將貝賽特氏症分類為多變性血管炎 (variable vessel vasculitis, VVV)。這樣侵犯多系統的自體免疫疾病在診斷與治療上是很大的挑戰。傳統藥物對於葡萄膜炎、中樞神經、腸道與血管病變的治療在部分的病人效果不佳，然而抗腫瘤壞死因子製劑的出現提供了最佳的療效。本綜論目的在於彙整台灣過去相關文獻，且針對近年來貝賽特氏病的治療指引、藥物的臨床試驗，尤其是免疫抑制劑與生物製劑，作一敘述性的綜論，並且納入對於致病機轉具有啟發性之治療個案系列，以期增進醫界對貝賽特氏病治療新進展的了解。

關鍵詞：貝賽特氏病 (Behcet's disease)
生物製劑 (Biologics)
免疫抑制劑 (Immunosuppressant)

簡 介

貝賽特氏病 (健保重大傷病 ICD10-CM/PCS 碼 M35.2 之中文名稱，英文為 Behcet's disease，台灣另譯為貝西氏病，中國多譯為白塞病) 是一種全身性的自體免疫疾病，診斷主要根據口腔潰瘍、生殖器潰瘍，皮膚病變與眼睛葡萄膜炎病變，臨床上也可能有罕見但嚴重的消化道與神經病變。因為影響非特定大小血管，根據 2012 國際教堂山 (Chapel Hill) 血管炎命名原則，也將貝賽特氏症分類為多變性血管炎 (variable vessel vasculitis, VVV)¹。這樣侵犯多系統的疾病會出現在不同的醫療專科，因為沒有特定生物標記，臨床診斷有賴診斷要件的綜

合判斷，因此對診斷的醫師是很大的挑戰。在治療方面，即使根據現有治療指引，臨床上仍可見治療反應不佳，反覆發作而留下不可逆的器官病變例如失明，持續進行的中樞神經腦幹萎縮退化，甚或造成致命的表現如腸道穿孔，因此對於難治性的人在治療上仍有未被滿足的需求。

貝賽特氏病被稱為絲路病，盛行地區多分布在東亞、中東至地中海²，盛行率最高的國家主要是土耳其 (約 1/250)，東亞地區則以日本較多 (約萬分之一)。多半在二十歲到四十歲之間發病，男性預後較差。隨著全球化及人口流動，現在世界各地均有病例報告。此病特色包括反覆的口腔潰瘍及生殖器潰瘍、葡萄膜炎、

皮膚病變；腸胃道潰瘍、中樞神經病變及血管病變在亞洲各地發生率差異很大³，雖然在台灣相對少見，但可能造成嚴重的併發症。

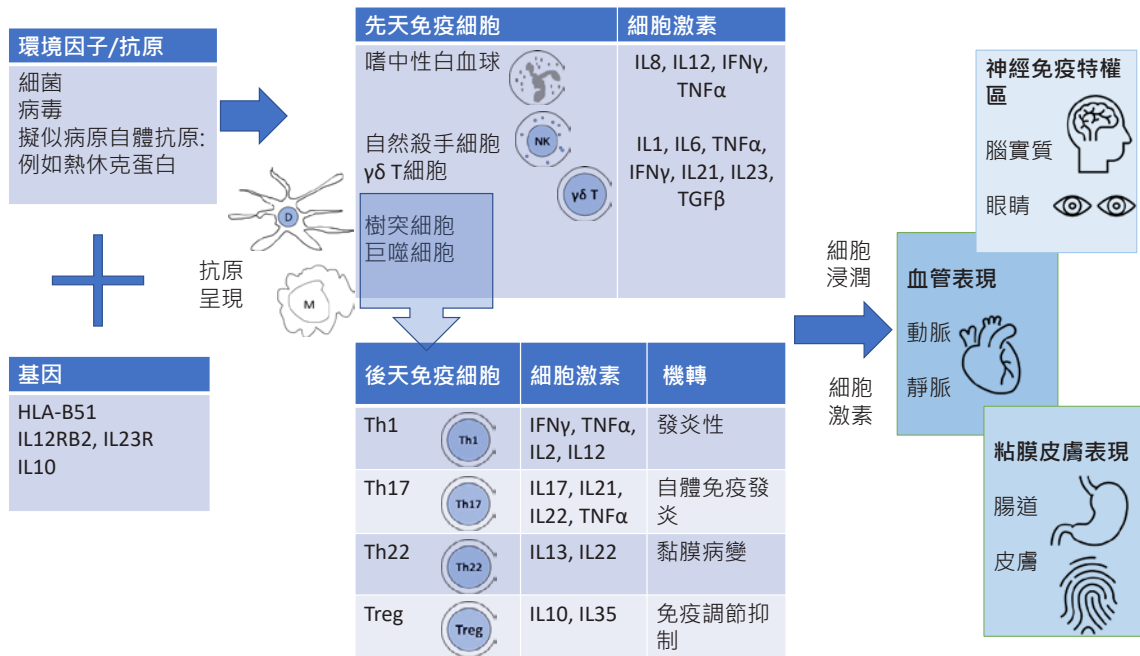
根據一篇 2001~2011 年健保資料庫研究，台灣的貝賽特氏病的發生率為 2.4 每十萬人年，而診斷年齡介於 40~65 歲，較國外資料晚⁴。其他臨床表現資料散見於單醫院研究^{5,6}。1987 年台灣一篇納入 53 位個案的基因研究顯示貝賽特氏患者的 HLA-B51 陽性率較高，HLA-B16 陽性率較低⁷。而另一篇 2008 年納入 227 位貝賽特氏病合併葡萄膜炎的分析，發現有 35.7% 患者為 HLA-B27 陽性，明顯高於台灣閩南族群的 6.03%⁸。

貝賽特氏病之致病機轉仍有未明，一般認為與感染誘發具有潛在致病基因的患者而造成發病(圖一)。基因中最知名者為 HLA-B51，然而近年來大規模的全基因定序的分析顯示更為複雜的樣貌，差異表現基因中包括細胞激素、細胞激素受器、先天與後天免疫相關路徑等等，分析結果顯示基因因素至少可解釋 16% 貝賽特氏病發病因素⁹。此疾病兼具自體發炎

(autoinflammation) 與自體免疫 (autoimmunity) 疾病特性，免疫的病理牽涉到先天免疫的細胞包括自然殺手 NK 細胞、 $\gamma\delta$ T 細胞、嗜中性白血球，以及後天免疫的幫助者 T 細胞亞群，發炎性的細胞激素則包括介白素 1 (IL-1)，介白素 6 (IL-6)，介白素 17 (IL-17)，腫瘤壞死因子 (tumor necrosis factor alpha, TNF α)¹⁰。因為本疾病在治療上仍有不盡理想之處，因此各種現有免疫生物製劑如抗腫瘤壞死因子製劑、介白素 6 受器抗體等等也曾被應用在貝賽特氏病的臨床治療，但是治療的結果常常與理論不一定相符，而有賴臨床試驗的驗證。

診斷要件

貝賽特氏病有許多不同的診斷標準，國際常用者為國際貝賽特氏病研究團體診斷標準 (International Study Group (ISG) criteria for Behcet's disease) 與改版之貝賽特氏病國際診斷標準 (International Criteria for Behcet's Disease, ICBD^{11,12})，兩者敏感度與特異度各有所長 (表一)。



圖一：貝賽特氏病之致病機轉一般認為感染誘發具有潛在致病基因的患者造成發病，具有自體發炎與自體免疫疾病之特性。差異表現基因中包括 HLA-B51、細胞激素、細胞激素受器、先天與後天免疫相關路徑。免疫的病理牽涉到先天免疫的細胞包括自然殺手 NK 細胞、 $\gamma\delta$ T 細胞、嗜中性白血球，以及後天免疫的幫助者 T 細胞亞群。

表一：貝賽特氏病 ISG/ICBD 診斷標準比較

	國際貝賽特病研究團體標準 (ISG criteria, 1990) ¹¹	貝賽特氏國際診斷標準 (ICBD) 2013 改版 ¹²
診斷要件	口部潰瘍 生殖器潰瘍 眼部病變 皮膚病變 Pathergy 試驗	眼部病變 2 生殖器潰瘍 2 口部潰瘍 2 皮膚病變 1 神經學病變 1 血管病變 1 Pathergy 試驗* 1
必備條件與計分標準	口瘡為必要條件，加上兩個以上其他條件	無必要條件，總分大於四分
敏感度**	85.0%	94.8%
特異度**	96.0%	90.5%

ICBD: International Study Group for Behcet's disease; ICB: International Criteria for Behcet's disease.

*：選擇性。 **：驗證組數據¹²。

日本貝賽特氏病研究委員會 (Behcet's Disease Research Committee of Japan) 在 1988 年也制定診斷標準，除四項主要條件：口腔潰瘍、生殖器潰瘍、眼病變、皮膚病變外；還訂了五項次要條件：關節炎、副睪炎、腸道病變 (主要是迴盲腸潰瘍)、神經系統病變、血管病變等。依此標準可定義完整型或不完整型病患。但因為診斷貝賽特氏病人數激增，分析後認為有過度診斷之虞，因此日本貝賽特氏病研究委員會在 2003 年修訂診斷標準¹³，納入檢驗檢查作為診斷的輔佐，如 Pathergy 測試、鏈球菌死菌針刺測試 (prick test for dead Streptococci)、ESR/CRP 升高、HLA-B51 陽性、皮膚病理切片；並列舉其他類似表現之疾病提供鑑別診斷之參考。日本 2003 年之標準也加入貝賽特氏病疾病活性及嚴重度之分級定義。

各器官的臨床表現與治療

歐洲風濕病醫學會於 2018 年更新治療建議¹⁴，治療原則中指出貝賽特氏病為病程反覆之疾病，治療目標為快速壓制發炎性惡化與復發，以防止不可逆的器官病變。多團隊評估對於最適照顧是必要的。個人化的治療必須依照年齡、性別、器官侵犯的型態與嚴重度以及病人偏好。眼睛，血管，神經與腸胃道的侵犯可能伴隨不良預後。在許多病人，疾病表現可能隨時間而減緩。此外治療建議中對各器官系統之病變有較完整的論述，但部分器官系統病變因為無足夠證據，無法給予等級 A 或 B 的建

議。以下就各器官系統分別論述臨床表現及治療。

一、黏膜皮膚病變

黏膜皮膚病變的治療前須有正確的鑑別診斷¹⁵。口腔與外生殖器潰瘍，可先以外用皮質類固醇 (如 triamcinolone) 治療。反覆發作之皮膚黏膜病變，尤其是會陰部潰瘍和結節性紅斑，優先以秋水仙素 (colchicine) 預防，較嚴重可併用低劑量口服糖皮質類固醇 (glucocorticoid)。Apremilast 是一種口服磷酸二酯酶 4 (phosphodiesterase type 4, PDE4) 選擇性抑制劑，2019 年發表於 NEJM 的第三期臨床試驗顯示 apremilast 比安慰劑更能減少口腔潰瘍¹⁶，但治療組有較多嘔吐、腹痛、腹瀉的副作用；美國 FDA 在 2019 年通過治療貝賽特氏病之口腔潰瘍的適應症。反覆黏膜潰瘍者也可考慮使用 azathioprine¹⁷、thalidomide¹⁸、interferon-alpha¹⁹、腫瘤壞死因子抑制劑 (tumor necrosis factor alpha inhibitor)²⁰ 等。Anakinra (IL-1 拮抗劑)²¹ 和 ustekinumab (IL12/23 拮抗劑)²² 也有病例報告顯示療效。相對的，tocilizumab (IL-6 受體拮抗劑) 在貝賽特氏病黏膜潰瘍的治療上則無療效或造成惡化²³⁻²⁵。

青春痘樣 (acne-like) 與丘疹膿疱 (papulopustular) 的皮膚病變對秋水仙或免疫抑制劑的反應不佳，治療同一般青春痘，局部外用藥優先，較嚴重之病變可考慮使用口服 A 醇 (retinoid)。結節性紅斑則可使用非類固醇消炎止痛藥、秋

水仙素、或口服糖皮質類固醇治療。

腿部潰瘍之處理較為棘手，其成因有可能是源於深層靜脈栓塞造成的靜脈淤滯，或閉塞性血管炎造成的動脈缺血，也可能是壞疽性膿皮症 (pyoderma gangrenosum)。壞疽性膿皮症常須類固醇及免疫抑制劑治療，dapsone²⁶、cyclosporine²⁷、infliximab²⁸、adalimumab²⁹ 等都曾有病例報告顯示療效。整體治療也需要皮膚科和血管外科醫師之專業，如感染控制、清創、或使用壓迫性繃帶等。

二、關節炎

急性關節炎可使用 colchicine、非類固醇消炎止痛藥或關節內注射類固醇治療；慢性化或反覆發作的關節炎可以使用 azathioprine¹⁷、interferon-alpha³⁰⁻³² 或抗腫瘤壞死因子單株抗體³³⁻³⁶ 治療。

三、副睪炎及睪丸炎

陰囊急性疼痛需先鑑別睪丸或其附件扭轉、Fournier's 壞疽、副睪丸炎及睪丸炎等。副睪丸炎應排除細菌感染，青壯年之感染以淋病雙球菌及砂眼披衣菌最常見，大腸桿菌或綠膿桿菌較則常見於年紀大的族群；可做尿檢、尿液培養、分泌物染色檢查、尿液或尿道拭子的淋病及披衣菌的核酸增幅試驗 (nucleic acid amplification test, NAAT)。若排除感染，貝賽特氏病造成的副睪炎及睪丸炎通常以秋水仙素、非類固醇消炎止痛藥、或加上口服糖皮質類固醇治療；通常在幾天後緩解，一到兩週內痊癒，但有可能再度復發³⁷。頑固型的患者曾經有以 cyclosporine³⁸ 治療的病例報告，在一篇 2017 年伊朗的綜論曾建議使用使用 azathioprine、cyclophosphamide 或抗腫瘤壞死因子單株抗體³⁷。

四、眼部侵犯

眼部侵犯以葡萄膜炎 (uveitis) 最常見，可以是前葡萄膜炎 (又稱虹彩炎)、後葡萄膜炎或全葡萄膜炎。前葡萄膜炎一般症狀為畏光、紅眼、眼睛疼痛、視力模糊。眼科檢查可見前房發炎細胞，有時合併前房蓄膿 (hypopyon)。後

葡萄膜或全葡萄膜炎主要表現視力下降或眼前漂浮物等。在眼底表現上，常見視網膜血管炎以及局部視網膜浸潤，有時也可能併發視神經炎，嚴重可導致視力嚴重受損甚至失明。

根據一篇台灣健保資料庫研究，約有 18.2% 貝賽特氏病患者初發病時有虹彩炎的表現⁴；北部一醫學中心統計 1984 年至 2003 年間 227 名貝賽特氏病患者併發葡萄膜炎，發現 35.7% 病患為 HLA-B51 陽性；83.9% 病患為雙側發作；其 Kaplan-Meier 存活分析估計五年、十年、十五年後喪失視力的比率分別是 22.6%、43.0%、58.5%⁸。另一篇臺灣早期的文獻收錄 1977 年至 1988 年間六家醫學中心共 103 病患共 198 病眼，其中約六成病眼的視力在 0.1 以下³⁹。

若病患僅以較輕微之前葡萄膜炎表現，可以局部點用類固醇藥水為主，但若病患有較差預後因子如年輕、男性、疾病發作早，或許可以考慮加上系統性免疫抑制劑如 azathioprine，但目前無證據顯示是否有助預後¹⁴。臨床醫師仍須意識到，前葡萄膜炎患者在後續之追蹤過程中，也可能隨時出現後葡萄膜炎或全葡萄炎。

後葡萄膜炎優先建議使用 azathioprine¹⁷、cyclosporine⁴⁰⁻⁴²、interferon-alpha⁴³⁻⁴⁵ 或抗腫瘤壞死因子單株抗體 (如 infliximab 或 adalimumab)⁴⁶⁻⁴⁹；系統性類固醇建議須和其他免疫抑制劑合併使用。因此病之特色多會雙眼反覆發作，並常引起後續之視網膜血管炎以及血管阻塞，甚至不可回復之黃斑部及視神經萎縮，因此即使為初次發作，臨床醫師仍應積極給予系統性類固醇以及一至兩種免疫抑制劑治療。若病患發生急性威脅視力之葡萄膜炎，建議以高劑量類固醇、infliximab、或 interferon-alpha 治療；如有單眼發作，雙眼不對稱之疾病活性，或無法耐受系統性藥物之風險或副作用時，眼旁或眼內注射類固醇可為治療之選項。治療藥物可根據病患風險及臨床醫師經驗加以選擇，需考量使用腫瘤壞死因子抑制劑後結核菌復發與感染之風險，或者病患對 interferon-alpha 副作用之耐受度等。至於腫瘤壞死因子抑制劑是否併用 azathioprine, cyclosporine 則無定論。

雖曾有個案系列顯示 IL-1 拮抗劑 (anakinra 與 canakinumab) 的療效⁵⁰，但是在隨機對照試驗中 gevokizumab (IL-1 拮抗劑) 與皮下劑型 secukinumab (IL-17 拮抗劑，SHIELD Study) 都未達到其主要療效指標^{51,52}。

五、血管病變

貝賽特氏病的血管病變的盛行率各地不同，一般來說在男性高於女性，靜脈栓塞多於動脈侵犯，但動脈瘤破裂往往伴隨較高的併發症和死亡率；而發生動脈瘤的患者也常常伴有深層靜脈栓塞⁵³。貝賽特氏病血管病變被認為源於發炎反應，因此治療上以高劑量糖皮質類固醇及免疫抑制劑為主；除了藥物治療，動脈瘤一般考慮手術或支架置入術處理，但術式選擇或治療時機需視個別部位、大小、出血風險等決定⁵⁴。

(一) 靜脈栓塞

貝賽特氏病患者發生急性深層靜脈栓塞時，歐洲風濕病醫學會建議以糖皮質類固醇及免疫抑制劑 (azathioprine, cyclophosphamide or cyclosporine) 治療¹⁴；但免疫抑制劑是否需合併使用抗凝血劑呢？分析三篇關於貝賽特氏病患者深層靜脈栓塞之回顧性研究⁵⁵⁻⁵⁷，發現合併使用免疫抑制劑及抗凝血劑在預防再發上比單用抗凝血劑有效，但兩者合併使用和單用免疫抑制劑者相比無顯著優異。

在頑固型的靜脈栓塞病患，可考慮以抗腫瘤壞死因子單株抗體治療；若出血風險低且排除肺動脈瘤後，也可考慮加上抗凝血劑。在 2018 年一篇回顧性研究 70 名貝賽特氏病患者靜脈栓塞，比較 adalimumab 與其他免疫抑制劑治療之功效及類固醇節用效果，同時研究併用抗凝血劑之效益。發現 adalimumab 治療組在臨床及影像的改善上，療效比其他免疫抑制劑佳且快，類固醇用量也較低；而抗凝血劑的使用無顯著效益⁵⁸。但另有回顧性研究報告貝賽特氏病患者靜脈栓塞後，沒使用抗凝血劑者有較高風險發生栓塞後症候群 (post-thrombotic syndrome)⁵⁹。貝賽特氏病患者發生動脈瘤的風

險和深層靜脈栓塞之病史密切相關，因此加上抗凝血劑前須排除可能出血的動脈瘤之存在。

(二) 動脈侵犯

貝賽特氏病相關的動脈病變盛行率從土耳其的 12.3% 到韓國的 3.7% 各地不等^{60,61}，動脈瘤比動脈阻塞常見，大多單一病灶，但有時呈現多個動脈瘤；較常影響腹部主動脈，其他侵犯部位如股動脈、髂動脈、肺動脈、頸動脈等。肺動脈瘤臨床多以咳血表現，長期死亡率高⁵³，一篇回溯研究指出二十年存活在有血管病變者較無血管病變者為低 (73% vs. 89%)⁶⁰。藥物治療建議以糖皮質類固醇脈衝及 cyclophosphamide 脈衝治療⁶²，接續以每月 cyclophosphamide 脈衝與口服高劑量類固醇 (prednisolone 1mg/kg/day)。頑固型病例應考慮抗腫瘤壞死因子單株抗體。一篇病例研究分析 13 名對免疫抑制劑及類固醇治療反應不佳的貝賽特氏病肺動脈瘤患者，12 名以 infliximab 治療，1 名以 adalimumab 治療；其中 6 名反應良好並持續腫瘤壞死因子抑制劑治療，4 名在改善後停藥，1 名改善後轉院，2 名因感染需早期停藥⁶³。2020 年也有一篇病案系列指出 Janus kinase 抑制劑中的 tofacitinib 在頑固性動脈病變有療效⁶⁴。

介入性治療主要用於發生出血或有出血風險較高時，動脈栓塞術優先於開腔手術；因開腔手術有較高之死亡率，因此保留於性命威脅之情況。周邊動脈瘤一般需要進行手術或支架置入術；除非其較小、無症狀且破裂風險低。但一篇韓國文獻認為貝賽特氏病之動脈瘤破裂風險無關大小，發現即應介入治療⁶¹。雖然支架置入術一般認為風險較低，但仍有可能發生穿刺處假性動脈瘤、或因支架於血管壁的機械性刺激造成假性動脈瘤生成。主動脈瘤或周邊動脈瘤在修補手術或支架置入術前應先施予高劑量類固醇和 cyclophosphamide 治療，觀察性研究顯示術後的藥物治療，可降低術後併發症及再發之風險^{60,65}。不論肺動脈瘤或周邊動脈瘤，手術時可選擇人工血管置入或動脈綁紮併繞道術；貝賽特氏病患者有較高的栓塞風險，因此較不建議自體靜脈移植。

六、腸道病變

貝賽特氏病腸道病變表現症狀為發燒、腹痛、腹瀉、體重減輕、出血甚至穿孔等。應先以內視鏡及 / 或其他影像確認，排除非類固醇消炎止痛藥造成的腸道潰瘍、發炎性腸道疾病、結核感染或巨細胞病毒感染等問題。貝賽特氏病腸道病變和克隆氏症有時難以區別：貝賽特氏病之病灶可能不規則或較圓、分布較局部 (< 5 個)、病理切片特徵主要為血管炎；克隆氏症病灶較縱長型、嚴重時腸壁呈鵝卵石狀、分布可能多處跳躍式分布、可能合併肛門瘻管、病理切片特徵為整層腸壁發炎⁶⁶。血清學檢驗亦可幫助分辨：貝賽特氏病腸道病變可伴隨血清檢驗 IgM anti- α -enolase antibody 陽性 (67.5%)；而克隆氏症血清檢驗可能伴隨 *Anti-saccharomyces cerevisiae* antibody 陽性 (41%-76%)⁶⁷。糞便鈣衛蛋白 (fecal calprotectin) 在發炎性腸道疾病患者會升高，在貝賽特氏症患者腸道病變也有升高之表現；而此數值變化和腸道病活動度指標有顯著相關，也許可作為腸道病變診斷和追蹤的非侵入性方式⁶⁸。

腸道病變常見於迴腸末段、迴盲腸及結腸，但從口腔至肛門整個消化道皆可能侵犯。台灣一醫院在 28 名貝賽特氏病患者的例行胃鏡檢查發現，高達 43% 病患具有胃或十二指腸潰瘍，且多半和消炎止痛藥或幽門螺旋桿菌無關；這些潰瘍病人在類固醇及免疫抑制劑治療後均有所改善，暗示其血管炎之特性⁶⁹。

雖然罕見但有急性或慢性胰臟炎之病例報告認為與貝賽特氏病相關，其病理機制被歸因於血管炎。而肝臟之影響以肝靜脈、肝門靜脈或下腔靜脈淤塞造成的 Budd-Chiari syndrome 最常見；症狀表現為右上腹痛、肝脾腫大、腹水等，急性發作者預後極差⁶⁷。

貝賽特氏病腸道病變的治療可以參考 2020 日本的診療指引⁷⁰。急性發作時，應考慮糖皮質類固醇加上免疫調節藥如 5-aminosalicylic acid (5-ASA) 或 azathioprine⁷¹⁻⁷³。嚴重型或頑固型應考慮以 infliximab、adalimumab、thalidomide 治療^{36,74-78}。即使為頑固型病人，有臨床研究指出使用 infliximab 後在第十週可達到 80% 治療

反應，53% 達到緩解⁷⁸。此外也有使用 tocilizumab (IL-6 受體結合劑) 治療的個案報告⁷⁹。若發生腸道穿孔、阻塞或嚴重出血的併發症，應儘早緊急手術；一篇貝賽特氏病患者腸道病變的世代研究，發現有三分之一的患者因前述併發症須緊急手術治療⁷¹。而免疫抑制劑似乎可降低術後併發症及復發風險。

七、中樞神經系統

大部分的文獻報告貝賽特氏病患者併發中樞神經病變不到一成，但預後不佳。男性及較年輕族群為危險因子。根據一篇回溯性研究，非血栓中樞神經病人有四成在追蹤起點就有嚴重失能，五年與七年無事件存活百分比 (event-free survival) 為 65% 與 53%⁸⁰。主要分為腦實質病變和非腦實質病變兩大類，兩者很少同時發生。

腦實質病變較常見，可再分成急性發作或慢性進行性腦病變；影響的部位可發生在腦幹、大腦、脊髓以及腦膜腦炎；最常見於中腦間腦交界、小腦腳及基底核部位。症狀依部位不同，如大腦病變可表現頭痛、感覺動作異常、麻痺、癲癇、動作異常、或慢性進行性病變終至癡呆等。腦幹病變最常見於中腦及橋腦，可出現感覺動作異常、感音性聽力損失、顏面麻痺、小腦性共濟失調 (cerebellar ataxia) 等。脊髓的侵犯比大腦和腦幹罕見，最常發生在頸椎和胸椎，有時呈現縱向廣泛橫貫性脊髓炎 (longitudinal extensive transverse myelitis)，即影響超過三節椎體；橫斷性脊髓炎症狀表現為截癱、運動功能及感覺喪失、失禁等。脊髓病變常常是進行性的，且預後在貝賽特氏病神經病變中較差。無菌性腦膜炎很少單獨發生，多半伴隨腦實質病變⁸¹。

非腦實質病變主要是血管病變。靜脈影響主要包括腦靜脈竇栓塞或顱內高壓卻無明顯栓塞；症狀有頭痛、視乳突水腫、噁心嘔吐、癲癇、眼肌麻痺、局部神經症狀等。動脈影響可以是阻塞、動脈瘤或剝離，可造成缺血性中風、顱內或蜘蛛膜下腔出血等⁸¹。

貝賽特氏病神經病變治療可參考 2014 的

國際建議與 2020 的日本建議^{82,83}。國際共識建議急性腦實質病變應立即以高劑量糖皮質類固醇治療，免疫抑制劑之中 azathioprine 優先於 methotrexate、cyclophosphamide、mycophenolate，主要目的在控制發炎，減少復發，減少類固醇用量⁸²，日本指引則強調急性期類固醇與秋水仙鹼的使用，慢性進行性病變則可合用糖皮質類固醇與 methotrexate⁸³；嚴重型或頑固型病患可考慮使用抗腫瘤壞死因子單

株抗體如 infliximab^{82,83}。腦實質病變有些藥物治療見於較大規模回顧性研究，如 cyclophosphamide⁸⁰，部分藥物療效見於病例報告，如 mycophenolate mofetil^{84,85}、interferon-alpha⁸⁶、tocilizumab⁸⁷⁻⁸⁹、rituximab^{85,90}。類固醇劑量通常是 methylprednisolone 脈衝，每天靜注一克，療程可延長到七天，接續以每天 1 mg/kg 的 prednisolone 持續一個月後再慢慢調降。根據整合分析觀察性研究，發現 cyclosporine 增加貝

表二：貝賽特氏病使用的藥物與臨床表現之適用性

藥物	機轉	黏膜皮膚	葡萄膜炎	動 / 靜脈	消化道	中樞神經
小分子藥物						
Apremilast	PDE4 抑制劑	O ^{14,16}				
5-ASA, sulfasalazine	免疫調節劑				O ^{14,70,73}	
Azathioprine	免疫抑制劑	O ^{14,17}	O ^{14,17}	/O ¹⁴	O ^{14,70-72}	O ^{14,82}
Cyclophosphamide	免疫抑制劑		X ⁴¹	O ^{14,62} /O ¹⁴		O ^{80,82}
Cyclosporine	免疫抑制劑	O ²⁷	O ^{14,40-42}	/O ¹⁴		X ⁹¹⁻⁹⁴
Dapsone	免疫調節劑	O ²⁶				
Methotrexate	免疫抑制劑				O ^{36*}	O ^{82,83}
Mycophenolate mofetil	免疫抑制劑					O ^{82,84} O ^{85#}
Thalidomide	免疫調節劑	O ^{14,18}			O ¹⁴ O ^{74§}	
Tofacitinib	Janus kinase 抑制劑			O ^{64/}		
生物製劑						
Adalimumab or Infliximab	TNF 抑制劑，單株 抗體	O ^{14,28,29}	O ^{14,46-49}	O ^{14,63} /O ¹⁴	O ^{14,70,75-78} O ^{36,74§}	O ^{14,82,83} O ^{85#}
Etanercept	TNF 受器複合體	O ^{14,20}				O ⁸²
Anakinra, canakinumab, or Gevokizumab	IL-1 抗體	O ²¹	O ⁵⁰ , X ⁵¹			
IFN-alpha	IFN-alpha	O ^{14,19}	O ^{14,43-45}			O ^{82,86}
Rituximab	CD20 抗體					O ⁹⁰ O ^{85#}
Secukinumab	IL-17 抗體		X ⁵²			
Tocilizumab	IL-6 受器抗體	X ²³⁻²⁵			O ⁷⁹	O ⁸⁷⁻⁸⁹
Ustekinumab	IL-12/23 抗體	O ²²				

5-ASA: -aminosalicylate, IFN: interferon; IL: interleukin; PDE4: phosphodiesterase type 4; TNF: tumor necrosis factor.

O：證據支持臨床使用；X：證據不支持臨床使用。

*：methotrexate 與 infliximab 合用；#：mycophenolate mofetil 與 rituximab 合用；§：thalidomide 與 TNF 抑制劑合用。

賽特氏病神經系病變之風險 (RR 12.66, 95% CI 4.75-33.76)，因此在中樞神經病變建議避免使用 cyclosporine⁹¹⁻⁹⁴。

初發腦靜脈竇栓塞應考慮高劑量類固醇治療，可考慮加上短期間的抗凝血劑¹⁴。因為此併發症在貝賽特氏症可能為全身血管疾病之一部分，建議篩檢顱外其他血管是否有病變。

結語

貝賽特氏病表現多樣，且在不同地區或民族發病率與臨床表現差異很大。致病機轉仍有未明，兼具自體發炎與自體免疫的特性。疾病診斷尚無特定指標而有賴診斷要件。治療上必須根據不同的器官侵犯選擇適當的藥物，然而傳統治療在神經學表現，腸道病變，血管病變仍有未被滿足的需求。在本篇綜論的回顧中，抗腫瘤壞死因子製劑針對中樞神經病變、葡萄膜炎、腸道病變、血管病變的效果有較多的證據。而其他生物製劑使用於難治性的病人，除了考慮現今已知的致病機轉，更需要參考重要的臨床試驗與病案系列報告（根據器官系統與藥物統整於表二），證據等級較低者仍有待設計良好的新藥臨床試驗，才能讓難治性的貝賽特氏病在治療上能持續進展。

參考文獻

- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013; 65(1): 1-11.
- Verity DH, Marr JE, Ohno S, Wallace GR, Stanford MR. Behcet's disease, the Silk Road and HLA-B51: historical and geographical perspectives. *Tissue Antigens* 1999; 54(3): 213-20.
- Louthrenoo W. Behcet's disease in Southeast Asia. Clinical features, genetic study, and review of recent Treatment. *Journal of Clinical Rheumatology and Immunology* 2021; 21(01): 22-36.
- Lin YH, Tai TY, Pu CY, Hwang DK, Chung YM, Chou YJ. Epidemiology of Behcet's disease in Taiwan: A population-based Study. *Ophthalmic Epidemiol* 2018; 25(4): 323-9.
- Chen YC, Chang HW. Clinical characteristics of Behcet's disease in southern Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2001; 34(3): 207-10.
- Chung YM, Liu JH, Tsi ST. Behcet's disease in Taiwan-A review of 53 cases. *Jpn J Ophthalmol* 1986; 30(3): 318-23.
- Chung YM, Tsai ST, Liao F, Liu JH. A genetic study of Behcet's disease in Taiwan Chinese. *Tissue Antigens* 1987; 30(2): 68-72.
- Chung YM, Lin YC, Tsai CC, Huang DF. Behcet's disease with uveitis in Taiwan. *J Chin Med Assoc* 2008; 71(10): 509-16.
- Ortiz-Fernandez L, Sawalha AH. Genetics of Behcet's disease: Functional genetic analysis and estimating disease heritability. *Front Med (Lausanne)* 2021; 8:625710.
- Tong B, Liu X, Xiao J, Su G. Immunopathogenesis of Behcet's Disease. *Front Immunol* 2019; 10:665.
- Criteria for diagnosis of Behcet's disease. International Study Group for Behcet's Disease. *Lancet* 1990; 335(8697): 1078-80.
- International Team for the Revision of the International Criteria for Behcet's Disease (ITR-ICBD). The International Criteria for Behcet'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(3): 338-47.
- Suzuki Kurokawa M, Suzuki N. Behcet's disease. *Clin Exp Med* 2004; 4(1): 10-20.
- Hatemi G, Christensen R, Bang D, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behcet's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2018; 77(6): 808-18.
- Alpsoy E, Bozca BC, Bilgic A. Behcet disease: An update for dermatologists. *Am J Clin Dermatol* 2021; 22(4): 477-502.
- Hatemi G, Mahr A, Ishigatsubo Y, et al. Trial of apremilast for oral ulcers in Behcet's syndrome. *N Engl J Med* 2019; 381(20): 1918-28.
- Yazici H, Pazarli H, Barnes CG, et al. A controlled trial of azathioprine in Behcet's syndrome. *N Engl J Med* 1990; 322(5): 281-5.
- Hamuryudan V, Mat C, Saip S, et al. Thalidomide in the treatment of the mucocutaneous lesions of the Behcet syndrome. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1998; 128(6): 443-50.
- Alpsoy E, Durusoy C, Yilmaz E, et al. Interferon alfa-2a in the treatment of Behcet disease: A randomized placebo-controlled and double-blind study. *Arch Dermatol* 2002; 138(4): 467-71.
- Melikoglu M, Fresko I, Mat C, et al. Short-term trial of etanercept in Behcet's disease: A double blind, placebo controlled study. *J Rheumatol* 2005; 32(1): 98-105.
- Grayson PC, Yazici Y, Merideth M, et al. Treatment of mucocutaneous manifestations in Behcet's disease with anakinra: A pilot open-label study. *Arthritis Res Ther* 2017; 19(1): 69.
- Mirouse A, Barete S, Desbois AC, et al. Long-term outcome of ustekinumab therapy for Behcet's disease. *Arthritis Rheumatol* 2019; 71(10): 1727-32.
- Diamantopoulos AP, Hatemi G. Lack of efficacy of tocilizumab in mucocutaneous Behcet's syndrome: Report of two cases. *Rheumatology (Oxford)* 2013; 52(10): 1923-4.
- Cantarini L, Lopalco G, Vitale A, et al. Paradoxical mucocutaneous flare in a case of Behcet's disease treated with tocilizumab. *Clin Rheumatol* 2015; 34(6): 1141-3.
- Emmi G, Silvestri E, Squatrito D, Emmi L, Cantarini L, Prisco D. Tocilizumab-induced exacerbation of mucosal ulcers in a patient with multi-refractory Behcets disease.

- Semin Arthritis Rheum 2016; 46(1): e1-2.
- 26 Joshi A, Mamta. Behcet's syndrome with pyoderma-gangrenosum-like lesions treated successfully with dapson monotherapy. *J Dermatol* 2004; 31(10): 806-10.
- 27 Kim DW, Lee BI, Park SH. Accelerated healing of pyoderma gangrenosum in Behcet patient treated with cyclosporine and split thickness skin graft. *Ann Plast Surg* 2008; 61(5): 552-4.
- 28 Patier de la Pena JL, Moreno-Cobo MA, Sanchez-Conde M, Echaniz Quintana AM. Behcet disease and refractory pyoderma gangrenosum with response to infliximab. *Rev Clin Esp* 2015; 215(1): 66-7.
- 29 Kashiwado Y, Uchino A, Ota T, Nagano S. Intestinal Behcet's disease with pyoderma gangrenosum successfully treated with the combination therapy of adalimumab and glucocorticoids. *Mod Rheumatol* 2018; 28(5): 901-5.
- 30 Calguneri M, Ozturk MA, Ertenli I, Kiraz S, Apras S, Ozbalkan Z. Effects of interferon alpha treatment on the clinical course of refractory Behcet's disease: An open study. *Ann Rheum Dis* 2003; 62(5): 492-3.
- 31 Hamuryudan V, Moral F, Yurdakul S, et al. Systemic interferon alpha 2b treatment in Behcet's syndrome. *J Rheumatol* 1994; 21(6): 1098-100.
- 32 Kotter I, Vonthein R, Zierhut M, et al. Differential efficacy of human recombinant interferon-alpha- α 2a on ocular and extraocular manifestations of Behcet disease: Results of an open 4-center trial. *Semin Arthritis Rheum* 2004; 33(5): 311-9.
- 33 Lindstedt EW, Baarsma GS, Kuijpers RW, van Hagen PM. Anti-TNF-alpha therapy for sight threatening uveitis. *Br J Ophthalmol* 2005; 89(5): 533-6.
- 34 Tognon S, Graziani G, Marcolongo R. Anti-TNF-alpha therapy in seven patients with Behcet's uveitis: Advantages and controversial aspects. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1110:474-84.
- 35 Vallet H, Riviere S, Sanna A, 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.
- 36 Iwata S, Saito K, Yamaoka K, et al. Efficacy of combination therapy of anti-TNF-alpha antibody infliximab and methotrexate in refractory entero-Behcet's disease. *Mod Rheumatol* 2011; 21(2): 184-91.
- 37 Kanakis MA, Vaiopoulos AG, Vaiopoulos GA, Kaklamanis PG. Epididymo-orchitis in Behcet's disease: A review of the wide spectrum of the disease. *Acta Med Iran* 2017; 55(8): 482-5.
- 38 Kaklamani VG, Vaiopoulos G, Markomichelakis N, Kaklamanis P. Recurrent epididymo-orchitis in patients with Behcet's disease. *J Urol* 2000; 163(2): 487-9.
- 39 Chung YM, Yeh TS, Sheu MM, et al. Behcet's disease with ocular involvement in Taiwan: A joint survey of six major ophthalmological departments. *J Formos Med Assoc* 1990; 89(5): 413-7.
- 40 BenEzra D, Cohen E, Chajek T, et al. Evaluation of conventional therapy versus cyclosporine A in Behcet's syndrome. *Transplant Proc* 1988; 20(3 Suppl 4): 136-43.
- 41 Ozyazgan Y, Yurdakul S, Yazici H, et al. Low dose cyclosporin A versus pulsed cyclophosphamide in Behcet's syndrome: A single masked trial. *Br J Ophthalmol* 1992; 76(4): 241-3.
- 42 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 Behcet's disease. *Lancet* 1989; 1(8647): 1093-6.
- 43 Deuter CM, Zierhut M, Mohle A, Vonthein R, Stobiger N, Kotter I. Long-term remission after cessation of interferon-alpha treatment in patients with severe uveitis due to Behcet's disease. *Arthritis Rheum* 2010; 62(9): 2796-805.
- 44 Wechsler B, Bodaghi B, Huong DL, et al. Efficacy of interferon alfa-2a in severe and refractory uveitis associated with Behcet's disease. *Ocul Immunol Inflamm* 2000; 8(4): 293-301.
- 45 Krause L, Altenburg A, Pleyer U, Kohler AK, Zouboulis CC, Foerster MH. Longterm visual prognosis of patients with ocular Adamantiades-Behcet's disease treated with interferon-alpha-2a. *J Rheumatol* 2008; 35(5): 896-903.
- 46 Sfrikakis PP, Theodossiadis PG, Katsiari CG, Kaklamanis P, Markomichelakis NN. Effect of infliximab on sight-threatening panuveitis in Behcet's disease. *Lancet* 2001; 358(9278): 295-6.
- 47 Tugal-Tutkun I, Mudun A, Urgancioglu M, et al. Efficacy of infliximab in the treatment of uveitis that is resistant to treatment with the combination of azathioprine, cyclosporine, and corticosteroids in Behcet's disease: An open-label trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52(8): 2478-84.
- 48 Perra D, Alba MA, Callejas JL, et al. Adalimumab for the treatment of Behcet's disease: Experience in 19 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51(10): 1825-31.
- 49 Interlandi E, Leccese P, Olivieri I, Latanza L. Adalimumab for treatment of severe Behcet's uveitis: A retrospective long-term follow-up study. *Clin Exp Rheumatol* 2014; 32(4 Suppl 84): S58-62.
- 50 Fabiani C, Vitale A, Emmi G, et al. Interleukin (IL)-1 inhibition with anakinra and canakinumab in Behcet's disease-related uveitis: A multicenter retrospective observational study. *Clin Rheumatol* 2017; 36(1): 191-97.
- 51 Tugal-Tutkun I, Pavesio C, De Cordoue A, Bernard-Poenaru O, Gul A. Use of gevokizumab in patients with Behcet's disease uveitis: An international, randomized, double-masked, placebo-controlled study and open-label extension study. *Ocul Immunol Inflamm* 2018; 26(7): 1023-33.
- 52 Dick AD, Tugal-Tutkun I, Foster S, et al. Secukinumab in the treatment of noninfectious uveitis: Results of three randomized, controlled clinical trials. *Ophthalmology* 2013; 120(4): 777-87.
- 53 Kural-Seyahi E, Fresko I, Seyahi N, et al. The long-term mortality and morbidity of Behcet syndrome: A 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82(1): 60-76.
- 54 Seyahi E. Behcet's disease: How to diagnose and treat vascular involvement. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2016; 30(2): 279-95.
- 55 Tayer-Shifman OE, Seyahi E, Nowatzky J, Ben-Chetrit E. Major vessel thrombosis in Behcet's disease: The dilemma

- of anticoagulant therapy - the approach of rheumatologists from different countries. *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30(5): 735-40.
- 56 Ahn JK, Lee YS, Jeon CH, Koh EM, Cha HS. Treatment of venous thrombosis associated with Behcet's disease: Immunosuppressive therapy alone versus immunosuppressive therapy plus anticoagulation. *Clin Rheumatol* 2008; 27(2): 201-5.
 - 57 Desbois AC, Wechsler B, Resche-Rigon M, et al. Immunosuppressants reduce venous thrombosis relapse in Behcet's disease. *Arthritis Rheum* 2012; 64(8): 2753-60.
 - 58 Emmi G, Vitale A, Silvestri E, et al. Adalimumab-based treatment versus disease-modifying antirheumatic drugs for venous thrombosis in Behcet's syndrome: A retrospective study of seventy patients with vascular involvement. *Arthritis Rheumatol* 2018; 70(9): 1500-07.
 - 59 Seyahi E, Cakmak OS, Tutar B, et al. Clinical and ultrasonographic evaluation of lower-extremity vein thrombosis in Behcet syndrome: An observational study. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94(44): e1899.
 - 60 Saadoun D, Asli B, Wechsler B, et al. Long-term outcome of arterial lesions in Behcet disease: A series of 101 patients. *Medicine (Baltimore)* 2012; 91(1): 18-24.
 - 61 Kim WH, Choi D, Kim JS, Ko YG, Jang Y, Shim WH. Effectiveness and safety of endovascular aneurysm treatment in patients with vasculo-Behcet disease. *J Endovasc Ther* 2009; 16(5): 631-6.
 - 62 Saba D, Saricaoglu H, Bayram AS, et al. Arterial lesions in Behcet's disease. *Vasa* 2003; 32(2): 75-81.
 - 63 Hamuryudan V, Seyahi E, Ugurlu S, et al. Pulmonary artery involvement in Behcets syndrome: Effects of anti-Tnf treatment. *Semin Arthritis Rheum* 2015; 45(3): 369-73.
 - 64 Liu J, Hou Y, Sun L, et al. A pilot study of tofacitinib for refractory Behcet's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2020; 79(11): 1517-20.
 - 65 Park MC, Hong BK, Kwon HM, Hong YS. Surgical outcomes and risk factors for postoperative complications in patients with Behcet's disease. *Clin Rheumatol* 2007; 26(9): 1475-80.
 - 66 Lopalco G, Rigante D, Venerito V, et al. Update on the medical management of gastrointestinal Behcet's disease. *Mediators Inflamm* 2017; 20171460491.
 - 67 Skef W, Hamilton MJ, Arayssi T. Gastrointestinal Behcet's disease: A review. *World J Gastroenterol* 2015; 21(13): 3801-12.
 - 68 Kim DH, Park Y, Kim B, et al. Fecal calprotectin as a non-invasive biomarker for intestinal involvement of Behcet's disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2017; 32(3): 595-601.
 - 69 Lai NS, Lai RS, Tseng KC. High frequency of unusual gastric/duodenal ulcers in patients with Behcet's disease in Taiwan: A possible correlation of MHC molecules with the development of gastric/duodenal ulcers. *Clin Rheumatol* 2005; 24(5): 516-20.
 - 70 Watanabe K, Tanida S, Inoue N, et al. Evidence-based diagnosis and clinical practice guidelines for intestinal Behcet's disease 2020 edited by Intractable Diseases, the Health and Labour Sciences Research Grants. *J Gastroenterol* 2020; 55(7): 679-700.
 - 71 Hatemi I, Esatoglu SN, Hatemi G, Erzin Y, Yazici H, Celik AF. Characteristics, treatment, and long-term outcome of gastrointestinal involvement in Behcet's syndrome: A Strobe-compliant observational study from a dedicated multidisciplinary center. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95(16): e3348.
 - 72 Jung YS, Cheon JH, Hong SP, Kim TI, Kim WH. Clinical outcomes and prognostic factors for thiopurine maintenance therapy in patients with intestinal Behcet's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18(4): 750-7.
 - 73 Jung YS, Hong SP, Kim TI, Kim WH, Cheon JH. 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(5): e38-45.
 - 74 Hatemi I, Hatemi G, Pamuk ON, Erzin Y, Celik AF. TNF-alpha antagonists and thalidomide for the management of gastrointestinal Behcet's syndrome refractory to the conventional treatment modalities: A case series and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol* 2015; 33(6 Suppl 94): S129-37.
 - 75 Tanida S, Inoue N, Kobayashi K, et al. Adalimumab for the treatment of Japanese patients with intestinal Behcet's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13(5): 940-8 e3.
 - 76 Naganuma M, Sakuraba A, Hisamatsu T, et al. Efficacy of infliximab for induction and maintenance of remission in intestinal Behcet's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14(9): 1259-64.
 - 77 Lee JH, Cheon JH, Jeon SW, et al. Efficacy of infliximab in intestinal Behcet's disease: A Korean multicenter retrospective study. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19(9): 1833-8.
 - 78 Kinoshita H, Kunisaki R, Yamamoto H, et al. Efficacy of infliximab in patients with intestinal Behcet's disease refractory to conventional medication. *Intern Med* 2013; 52(17): 1855-62.
 - 79 Chen J, Chen S, He J. A case of refractory intestinal Behcet's disease treated with tocilizumab, a humanised anti-interleukin-6 receptor antibody. *Clin Exp Rheumatol* 2017; 35 Suppl 108(6): 116-8.
 - 80 Noel N, Bernard R, Wechsler B, et al. Long-term outcome of neuro-Behcet's disease. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66(5): 1306-14.
 - 81 Borhani-Haghighi A, Kardeh B, Banerjee S, et al. Neuro-Behcet's disease: An update on diagnosis, differential diagnoses, and treatment. *Mult Scler Relat Disord* 2019; 39101906.
 - 82 Kalra S, Silman A, Akman-Demir G, et al. Diagnosis and management of neuro-Behcet's disease: International consensus recommendations. *J Neurol* 2014; 261(9): 1662-76.
 - 83 Hirohata S, Kikuchi H, Sawada T, et al. Recommendations for the management of neuro-Behcet's disease by the Japanese National Research Committee for Behcet's disease. *Intern Med* 2020; 59(19): 2359-67.
 - 84 Shugaiv E, Tuzun E, Mutlu M, Kiyat-Atamer A, Kurtuncu M, Akman-Demir G. Mycophenolate mofetil as a novel immunosuppressant in the treatment of neuro-Behcet's

- disease with parenchymal involvement: Presentation of four cases. *Clin Exp Rheumatol* 2011; 29(4 Suppl 67): S64-7.
- 85 Ferreira BFA, Rodriguez EEC, Prado LLD, Goncalves CR, Hirata CE, Yamamoto JH. Frosted branch angiitis and cerebral venous sinus thrombosis as an initial onset of neuro-Behcet's disease: A case report and review of the literature. *J Med Case Rep* 2017; 11(1): 104.
- 86 Monastirli A, Chroni E, Georgiou S, et al. Interferon-alpha treatment for acute myelitis and intestinal involvement in severe Behcet's disease. *QJM* 2010; 103(10): 787-90.
- 87 Addimanda O, Pipitone N, Pazzola G, Salvarani C. Tocilizumab for severe refractory neuro-Behcet: Three cases IL-6 blockade in neuro-Behcet. *Semin Arthritis Rheum* 2015; 44(4): 472-5.
- 88 Urbaniak P, Hasler P, Kretschmar S. Refractory neuro-Behcet treated by tocilizumab: A case report. *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30(3 Suppl 72): S73-5.
- 89 Shapiro LS, Farrell J, Borhani Haghighi A. Tocilizumab treatment for neuro-Behcet's disease, the first report. *Clin Neurol Neurosurg* 2012; 114(3): 297-8.
- 90 Jade J, Chung K, Arendse M, Hussain Z, White D. Neuro-Behcet's disease presenting with tumour-like lesions and responding to rituximab. *J Clin Neurosci* 2016; 32139-41.
- 91 Kato Y, Numaga J, Kato S, Kaburaki T, Kawashima H, Fujino Y. Central nervous system symptoms in a population of Behcet's disease patients with refractory uveitis treated with cyclosporine A. *Clin Exp Ophthalmol* 2001; 29(5): 335-6.
- 92 Kotake S, Higashi K, Yoshikawa K, Sasamoto Y, Okamoto T, Matsuda H. Central nervous system symptoms in patients with Behcet disease receiving cyclosporine therapy. *Ophthalmology* 1999; 106(3): 586-9.
- 93 Kotter I, Gunaydin I, Batra M, et al. CNS involvement occurs more frequently in patients with Behcet'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.
- 94 Akman-Demir G, Ayranci O, Kurtuncu M, Vanli EN, Mutlu M, Tugal-Tutkun I. Cyclosporine for Behcet's uveitis: Is it associated with an increased risk of neurological involvement? *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26(4 Suppl 50): S84-90.

New Progress in the Treatment of Behcet's Disease

Ting-Hui Chang¹, Yung-Ray Hsu², Chen-Shuan Chung¹, and Chien-Sheng Wu¹

¹Department of Internal Medicine, ²Department of Ophthalmology,
Far Eastern Memorial Hospital

Behcet's disease is a rare systemic autoimmune disease in Taiwan, and its pathogenic mechanism is still unknown. The diagnosis is mainly based on clinical manifestations including oral ulcers, genital ulcers, skin lesions, and uveitis. There are rare but severe gastrointestinal or neurologic presentations of Behcet's disease. According to the 2012 International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides, Behcet's disease is classified as variable vessel vasculitis (VvV) affecting no predominant type of vessel. The diagnosis and treatment of Behcet's disease is a great challenge. Conventional treatment for uveitis, central nervous system, intestinal, and vascular diseases are unsatisfactory in some refractory patients, but the emergence of tumor necrosis factor α inhibitors provide some rescues. The purpose of this narrative review is to summarize the relevant literature in Taiwan, recent treatment guidelines of Behcet's disease, clinical trials of medications (especially immunosuppressants and biological agents), and inspiring case reports revealing the pathogenesis, therefore enhancing the medical community's understanding of the new progress in the treatment of Behcet's disease. (*J Intern Med Taiwan* 2022; 33: 46-56)