

疾患現状

TNF 受容体関連周期性症候群 TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS)

1. 疾患概要¹⁾

TNFRSF1A を疾患責任遺伝子とし、常染色体優性遺伝形式にて発症する自己炎症性疾患である。典型例は幼児期に発症し、3 日間から数週間と比較的長い期間にわたる発熱発作を平均 5~6 週間の間隔で繰り返す。本邦では 30 数家系の存在が知られている。

2. 原因¹⁾²⁾

TRAPS の原因となる遺伝子異常は、TNF 受容体 1 型の遺伝子 (*TNFRSF1A*) の異常である。さまざまな人種から 100 を超える変異が報告されている。変異のほとんどは単一塩基ミスセンス変異による単一アミノ酸の変異である。変異は TNF 受容体 1 型の細胞外ドメインの 4 つの CRD (Cysteine-rich domain) のうちの N 末端の 3 つに集中している。特に蛋白の形状を保つ S-S 結合を形成するシステイン残基の変異が多い。

これらの変異が TRAPS の病態にいかに関与するかについては不明な点が多かったが、近年その機序が解明されつつある。TNF 受容体 1 型の遺伝子変異によりタンパクの misfolding (折りたたみ不良) が生じ、小胞体内の品質管理機構により変異タンパクは小胞体内に停滞する。このストレスによって、細胞内のミトコンドリアが刺激され活性酸素種 (reactive oxygen species, ROS) が産生される。その結果細胞内の MAPK 脱リン酸化酵素を阻害することにより定常状態で MAPK を活性化状態にする。これだけでは炎症性サイトカインの誘導は起こらないが、細菌感染などで Toll 様受容体からの活性化シグナルが加わることにより IL-1 β , IL-6, TNF などのサイトカイン産生誘導が起こり、こうして産生された TNF は片方の対立遺伝子由来の正常に細胞表面に表出した TNF 受容体に作用してパラクライン的に炎症を増幅させる。

以上のメカニズムで TRAPS の病態をある程度説明できるようになったが、TRAPS の病態をすべて説明することはできず、さらなる病態の解明が必要である²⁾。

また、TRAPS の浸透率は 70~80% であり、家系内に同一変異を有しながらも無症状のものが存在し、重症度のばらつきも認められる。このため、家族歴が明らかでないということのみで本症を否定できないことを留意する必要がある¹⁾。

3. 臨床像¹⁾²⁾

TRAPS は幼児期に発症する例が多く、発症年齢の中央値は 3 歳である。発熱は本症の主要症状であり、38 度を超える発熱が 3 日~数週間 (通常 1 週間以上) にわたり持続する発作を、平均 5~6 週間の間隔で繰り返す。随伴症状として筋肉痛、結膜炎や眼周囲の浮腫などの眼症状、腹痛などの消化器症状、皮膚症状などがみられる。皮膚症状では、圧痛、熱感を伴う体幹部や四肢の紅斑が多く、筋肉痛の部位に一致して出現し、遠心性に移動するのが典型的とされる。本邦の TRAPS 患者の臨床的特徴として、発熱に加え、関節痛・皮疹は欧米と同程度で約 50% の患者に認めるが、腹痛・筋痛・結膜炎・眼窩周囲浮腫・胸痛などの症状は有意に少ないという点がある。

4. 診断¹⁾²⁾

海外では Hu11 らの診断基準が存在するが、本邦ではこれを修正した診断基準が平成 24 年度厚生労働省:「自己炎症疾患とその類縁疾患に対する新規診療基盤の確立」の研究班における TRAPS 診療フローチャート以下のように提示されている

【診断基準】

以下の①ないし②を満たす症例を TRAPS 疑いとし、*TNFRSF1A* 遺伝子解析を行う。

① 必須条件のいずれかを満たし且つ補助項目の2つ以上を有する。

<必須条件>

6か月以上反復する以下のいずれかの炎症徴候が存在する（いくつかの症状が同時に見られることが一般的）

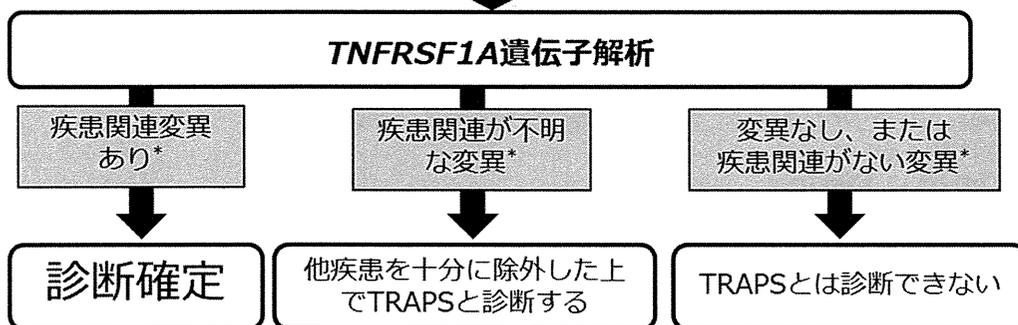
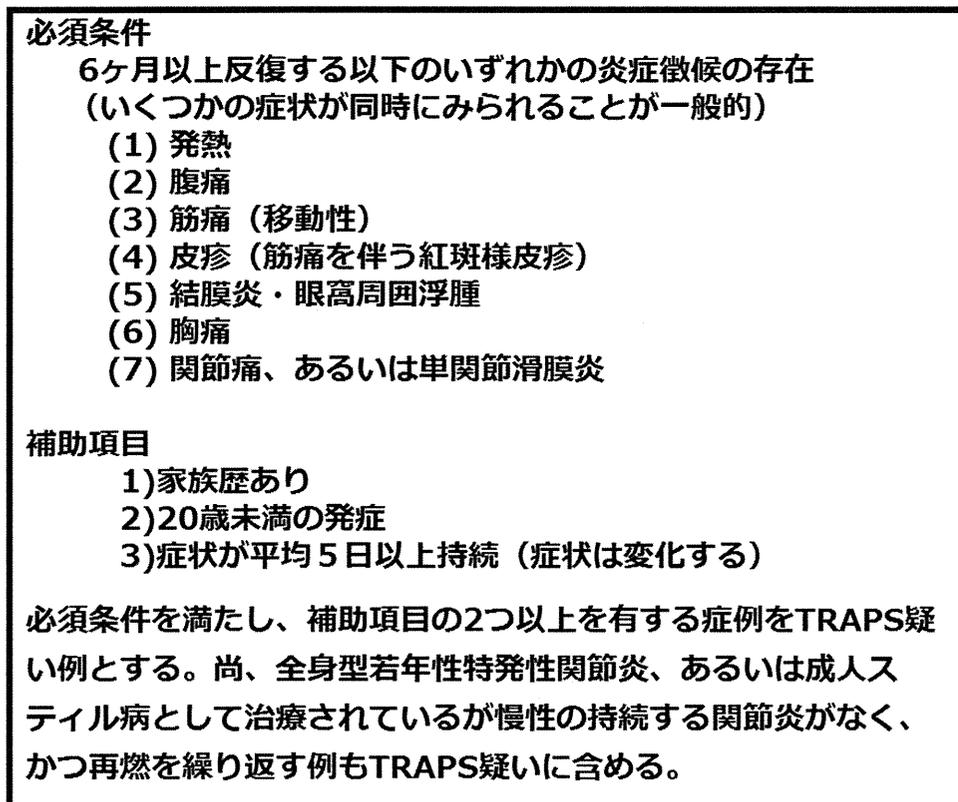
- (1) 発熱
- (2) 腹痛
- (3) 筋痛（移動性）
- (4) 皮疹（筋痛を伴う紅斑様皮疹）
- (5) 結膜炎・眼窩周囲浮腫
- (6) 胸痛
- (7) 関節痛、あるいは単関節滑膜炎

<補助項目>

- (1) 家族歴あり
 - (2) 20歳未満の発症
 - (3) 症状が平均5日以上持続（症状は変化する）
- ② 全身型若年性特発性関節炎または成人スティル病として治療されているが、慢性の持続する関節炎がなく、かつ再燃を繰り返す。

TNFRSF1A 遺伝子解析により、疾患関連性変異を認める症例を TRAPS と診断する。疾患関連性の不明な変異を有する症例に関しては、他疾患が十分に除外されれば TRAPS と診断する。

TRAPSの診断フローチャート



*疾患関連変異とは疾患関連性が確定された変異をさす。
疾患関連性の判断に関しては、専門家に相談する。

5. 治療¹⁾

平成 24 年度厚生労働省：「自己炎症疾患とその類縁疾患に対する新規診療基盤の確立」の研究班における TRAPS 診療フローチャートで以下の治療法が提示されている。

基本治療：NSAIDs と発作時間欠的ステロイド投与を行う。ステロイドは発作早期に PSL 1 mg/kg の朝 1 回内服により開始し、症状をみながら減量して 7-10 日間で終了する方法が提示されている。しかし、発作を繰り返すごとに PSL の効果が減弱し、増量が必要となる症例、依存状態となる症例が報告されている。

追加治療：頻回の発熱発作のため、ステロイドの減量・中止が困難な症例に対して生物学的製剤が用いられる。
<生物学的製剤>

Etanercept：成人例において、25 mg×/week が発作の予防、ステロイドの減量、および離脱に有効であると報告されている。

Anti-IL-1 therapy：Anakinra および Canakinumab による発作の消失例が報告されている。
症例ごとに重症度の幅が広いとため、症状に応じた薬物治療を開始する。患者の成長障害、発作時の QOL が保たれることを目標に治療薬を調整する。

【治療フローチャート】

TRAPSの治療

基本治療	非ステロイド抗炎症剤 (NSAIDs) 発熱、疼痛の緩和に一定の効果が期待される。 発作時間欠的ステロイド投与 発作早期に PSL 1mg/kgの朝1回の内服により開始し、症状をみながら減量して7~10日間で終了する方法が推奨されている。 しかし発作を繰り返すごとにPSLの効果が減弱し、増量が必要となったり、依存状態となる症例が報告されている。
追加治療	Etanercept 成人症例においてEtanercept 25mg×2/week が発作の予防、ステロイドの減量、および離脱に有効であると報告されている。 Anti-IL-1 therapy AnakinraおよびCanakinumabによる発作の消失例が報告されている。
留意事項	症例ごとに重症度の幅が広いとため、症状に応じた薬物治療を開始する。患者の成長障害、発作時のQOLが保たれることを目標に治療薬を調整する。

6. 予後

本症の生命予後を決定する唯一の重篤な合併症は血清アミロイド A (SAA) の組織沈着による AA アミロイドーシスである。全体で見ると約 15% の患者に認められる¹⁾が、Amyloidosis を来す症例は Cysteine の置換を伴う変異が多いことが知られている³⁾。SAA の沈着は腎臓に最も起こりやすく、肝臓・副腎・甲状腺・皮膚・腸・胆嚢・

脾臓などにもみられる。腎臓への沈着がみられる患者の多くはネフローゼ症候群を呈し、最終的には腎不全にいたる。アミロイドーシスの合併がなければ、生命予後は良好である。

7. 重症度分類

軽症例：NSAIDs やステロイドの発作時間欠的投与により発熱発作に対処可能な症例で、生物学的製剤の投与を必要としないもの。

重症例：頻回の発熱発作のため、ステロイドの減量・中止が困難で生物学的製剤の投与を要する症例。

1) 平成 24 年度厚生労働省：「自己炎症疾患とその類縁疾患に対する新規診療基盤の確立」の研究班における診療フローチャート

2) 難病認定基準

3) Ivona A. et al. : The Tumor-Necrosis-Factor Receptor-Associated Periodic Syndrome: New mutations in TNFRSF1A, ancestral origins, genotype-phenotype studies, and evidence for further genetic heterogeneity of periodic fevers, *Am J Hum Genet*, 69, 301-304, 2001

疾患現状

周期性発熱・アフタ性口内炎・咽頭炎・頸部リンパ節炎 (PFAPA: periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis) 症候群

1. 疾患概要

周期性発熱・アフタ性口内炎・咽頭炎・頸部リンパ節炎 (PFAPA: periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis) 症候群は、口内炎、頸部リンパ節炎、扁桃炎・咽頭炎を伴う発熱発作を反復する広義の自己炎症性疾患である。周期性発熱症候群の中では最も頻度が高いと推定されるが、本邦における疫学は明らかになっていない。発症年齢は3~4才が多いが、成人発症もみられる。発熱期間は3~6日程度で、発熱間隔は3~8週間程度である。また発作間欠期は無症状である。発熱時には好中球優位の白血球の増加やCRPの高値を認めるが、発作間欠期にはこれらは正常化する。

2. 原因

自然免疫系に関わるサイトカイン調節異常が示唆されているが、原因は不明である。

3. 臨床像

3~4才頃に発症することが多い。3~8週間ごとに3~6日間持続する高熱を繰り返すが、発作間欠期には無症状であり、発達発育には異常を来さないことが本疾患の特徴である。発熱時の随伴症状として、白苔が付着する扁桃炎・咽頭炎、口内炎、頸部リンパ節腫脹の他に頭痛、咽頭痛、嘔吐を認めることもある。Federらの105例の検討では、男児が62%、平均発症年齢は3才4ヶ月(5才以下が80%)、平均発症期間は4日であり、随伴症状は口内炎38%、咽頭炎85%、頸部リンパ節腫脹62%、頭痛42%、嘔吐27%、軽度の腹痛41%の割合で認められている。発熱時には著明なCRPと血清アミロイドAの上昇が認められ、好中球優位の白血球の増加や赤沈の亢進がみられるが、これらは発作間欠期には正常化する。

4. 診断

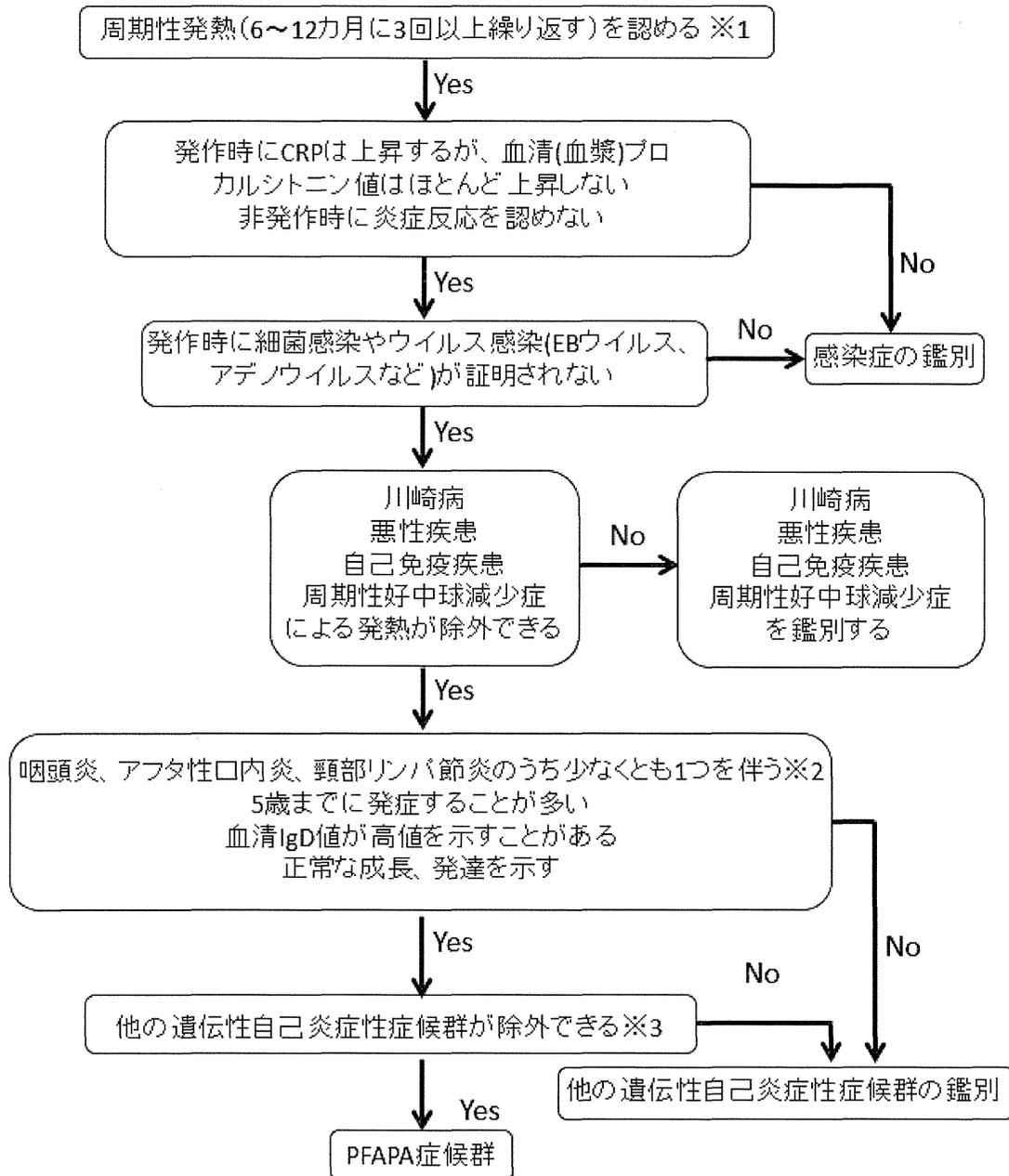
発症初期には細菌性の急性扁桃炎・咽頭炎と区別はできず、周期的な発熱発作を繰り返すことから本疾患を疑う。また川崎病や悪性疾患、自己免疫疾患、周期性好中球減少症を含めた免疫不全症の鑑別が必要である。自己炎症性疾患では家族性地中海熱やTNF受容体関連周期熱症候群、高IgD症候群が類似した臨床像を呈することがあり、除外が必要である。

診断基準としてThomasが1999年に提唱したものとして以下のものがある。

- ・一定間隔で反復する発熱が若年(5才以前)に発現
- ・上気道感染の症状がなく、以下の症状のうち少なくとも1つを伴う
 - a) アフタ性口内炎
 - b) 頸部リンパ節炎
 - c) 咽頭炎
- ・周期性好中球減少症の除外
- ・エピソードの間には完全な無症状期間が存在
- ・正常な発育および発達

一方、上記の診断基準には6才以上の発症例が含まれないこと、類似した臨床像の自己炎症性疾患が含まれるという問題があることから平成24年度厚生労働省：「自己炎症疾患とその類縁疾患に対する新規診療基盤の確立」の研究班におけるPFAPA診療フローチャートでは以下のような診断基準が提示されている。

PFAPA症候群の診断フローチャート



※1 典型的には3~8週間周期で規則的に繰り返す。

※2 発熱発作時にPSL 0.5~1mg/kg投与(1回または2回)で速やかに発作が抑制できるのは特徴のひとつである。また、扁桃摘出も有効で、発作の抑制が期待できる。

※3 遺伝子検査によりFMF、MKD、TRAPSを除外することが望ましい。

5. 治療

発熱発作は自然軽快するため、全身状態が良好な場合は無治療経過観察することもできる。発熱発作の予防と

してはシメチジン（10～20mg/kg/day）が半数程度の患者で有効であるとされ、本邦でも第1選択として扱われている。発作時のステロイド内服（プレドニン 0.5～1mg/kg/dose、1～2回内服）は発作を抑制する効果はあるとされているが、発作間隔が短縮する欠点がある。扁桃摘出は極めて有効な治療とされているが、PFAPAの多くが自然治癒することをから手術による侵襲のリスクを考慮する必要がある。学会程度の報告であるが、ロイコトリエン拮抗薬は発作予防に効果があるとされている。その他の治療としてはコルヒチンが家族性地中海熱に準じた治療により9症例中8例で発熱間隔が短縮したとの報告がある。また抗IL-1療法として本邦では未承認であるがアナキンラが発熱発作の頓挫に有効とされている。

6. 予後

予後は良好であり、重篤な合併症は少ない。一般的には8年程度で自然寛解するといわれている。しかしながら、まれに成人になっても発熱発作が認められる症例、または成人になり症状が再燃する症例の存在が知られている。

7. 重症度分類

軽症例： 既存の治療により発熱発作を抑制することができる症例

重症例： ・既存の治療では発熱発作を抑制できず、社会生活に支障を来す症例
・成人以後も症状が継続し、長期的な治療を要する症例

スコープ

【CAPS スコープ】

1. 診療ガイドラインがカバーする内容に関する事項	
(1) タイトル	クリオピリン関連周期熱症候群 cryopyrin-associated periodic fever syndrome (CAPS)
(2) 目的	以下のアウトカムを改善することを目的とする <ul style="list-style-type: none"> ・全身炎症症状・所見（発熱、CRP 上昇など） ・成長発達 ・QOL ・難聴 ・中枢神経症状 ・関節障害 ・アミロイドーシス ・治療による有害事象
(3) トピック	クリオピリン関連周期熱症候群 cryopyrin-associated periodic fever syndrome (CAPS)
(4) 想定される利用者、利用施設	診療に従事する医療者
(5) 既存ガイドラインとの関係	これまでにおけるクリオピリン関連周期熱症候群における診療ガイドラインは存在しなかった。本ガイドラインは平成 24 年度厚生労働省：「自己炎症疾患とその類縁疾患に対する新規診療基盤の確立」の研究班におけるクリオピリン関連周期熱症候群診療フローチャートを基盤に作成した。
(6) 重要臨床課題	重要臨床課題 1：「CAPS における治療」 CAPS は周期性あるいは持続性の全身性炎症を来す自己炎症性疾患であり、重症度により家族性寒冷自己炎症症候群（Familial cold autoinflammatory syndrome、FCAS）・Muckle-Wells 症候群（MWS）・新生児期発症多臓器系炎症性疾患（Neonatal onset multisystem inflammatory disease）/慢性乳児神経皮膚関節症候群（Chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome）（NOMID/CINCA 症候群）の 3 病型に分類される。中等症の MWS や軽症の FACS では症状悪化時の間欠的なステロイド全身投与によりある程度、炎症を抑制し得たが、重症の NOMID/CINCA 症候群では遷延性の全身炎症により臓器障害が進行し予後不良であった。近年、本疾患の特異的治療として、抗 IL-1 療法の有効性が報告されている。本疾患の各病型の治療推奨度について検討したい。
(7) ガイドラインがカバーする範囲	・本ガイドラインがカバーする範囲 クリオピリン関連周期熱症候群 cryopyrin-associated periodic fever syndrome (CAPS)
(8) クリニカルクエスチョン (CQ) リスト	・CAPS の各病型の各治療（抗 IL-1 療法、ステロイド投与）の推奨度は？

2. システマティックレビューに関する事項	
(1) 実施スケジュール	文献検索に 1 ヶ月 文献の選出に 1 ヶ月 エビデンス総体の評価と統合に 2 ヶ月
(2) エビデンスの検索	<p>(1) エビデンスタイプ： 既存の診療ガイドライン、SR/MA 論文、個別研究論文を、この順番の優先順位で検索する。優先順位の高いエビデンスタイプで十分なエビデンスが見いだされた場合は、そこで検索を終了してエビデンスの評価と統合に進む。個別研究論文としては、ランダム化比較試験、非ランダム化比較試験、観察研究を検索の対象とする。</p> <p>(2) データベース： 個別研究論文については、Medline、Embase、Cinahl SR/MA 論文については、Medline、The Cochrane Library 既存の診療ガイドラインについては、Guideline International Network の International Guideline Library、米国 AHRQ の National Guideline Clearinghouse</p> <p>(3) 検索の基本方針： 介入の検索に際しては、PICO フォーマットを用いる。P と I の組み合わせが基本で、ときに C も特定する。O については特定しない。</p> <p>(4) 検索対象期間：すべてのデータベースについて、2014年12月末まで The Cochrane Library は、2014 issue 12 まで</p>
(3) 文献の選択基準・除外基準	<p>・採用条件を満たす CPG、SR 論文が存在し、以下の 1)-3) の条件をすべて満たす場合はその研究を第一選択とする。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 当該文献の質が十分に高い 2) 検索時点での最新の研究まで含めた評価が行われている 3) 当該文献と CQ の PICO が一致する <p>それ以外の場合には、個別研究論文を対象として de novo で SR を実施する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ de novo SR では、採用条件を満たす RCT を優先して実施する。 ・採用条件を満たす RCT がない場合には観察研究を対象とする。 ・採用条件を満たす観察研究がない場合は、SR は実施しない。

(4) エビデンスの評価と統合の方法	<ul style="list-style-type: none"> ・エビデンス総体の強さの評価は、「Minds 作成の手引き 2014」の方法に基づく。 ・エビデンス総体の統合は、質的な統合を基本とし、適切な場合は量的な統合も実施する。
3. 推奨作成から最終化、公開までに関する事項	
(1) 推奨作成の基本方針	<ul style="list-style-type: none"> ・推奨の決定は、作成グループの審議に基づく。意見の一致をみない場合には、投票を行って決定する。 ・推奨の決定には、エビデンスの評価と統合で求められた「エビデンスの強さ」、「益と害のバランス」の他、「患者の価値観の多様性」、「経済学的な視点」も考慮して、推奨とその強さを決定する。
(2) 最終化	<ul style="list-style-type: none"> ・外部評価を実施する。 ・パブリックコメントを募集して結果を最終版に反映させる
(3) 外部評価の具体的方法	<ul style="list-style-type: none"> ・外部評価委員が個別にコメントを提出する。ガイドライン作成グループは、各コメントに対して診療ガイドラインを変更する必要性を討議して、対応を決定する。 ・パブリックコメントに対しても同様に、ガイドライン作成グループは、各コメントに対して診療ガイドラインを変更する必要性を討議して、対応を決定する。
(4) 公開の予定	<ul style="list-style-type: none"> ・外部評価、パブリックコメントへの対応が終了したら、ガイドライン統括委員会が公開の最終決定をする。 ・公開の方法は、ガイドライン作成グループとガイドライン統括委員会が協議の上決定する。

【メバロン酸キナーゼ欠損症（高 IgD 症候群）] スコープ】

1. 診療ガイドラインがカバーする内容に関する事項	
(1) タイトル	メバロン酸キナーゼ欠損症 (MKD: Mevalonate Kinase Deficiency) [高 IgD 症候群 (HIDS : Hyper IgD Syndrome)]
(2) 目的	以下のアウトカムを改善することを目的とする。 <ul style="list-style-type: none"> ・ 全身炎症症状・所見（発熱、CRP 上昇など） ・ 成長発達 ・ QOL ・ 消化器症状 ・ 関節症状 ・ アミロイドーシス ・ 治療による有害事象
(3) トピック	メバロン酸キナーゼ欠損症 (MKD: Mevalonate Kinase Deficiency) [高 IgD 症候群 (HIDS : Hyper IgD Syndrome)]
(4) 想定される利用者、利用施設	診療に従事する医療者
(5) 既存ガイドラインとの関係	これまで高 IgD 症候群における診療ガイドラインは存在しなかった。本ガイドラインは平成 24 年度厚生労働省：「自己炎症疾患とその類縁疾患に対する新規診療基盤の確立」の研究班における高 IgD 症候群診療フローチャートを基盤に作成した。
(6) 重要臨床課題	重要臨床課題：「高 IgD 症候群の治療」 高 IgD 症候群は発熱発作に伴う苦痛や社会生活への制限のみならず、消化器症状、関節障害などの多くの合併症を呈する。一般的に行われている治療として、NSAIDs、HMGCoA 還元酵素阻害剤、発作時ステロイドなどがあるが、難治例ではステロイド依存に伴う合併症が問題となっている。その他の治療としては抗 IL-1 療法をはじめとした生物学的製剤の有効性が報告されている。しかしこれらの治療法についての推奨度は定まっていない。
(7) ガイドラインがカバーする範囲	・ 本ガイドラインがカバーする範囲 高 IgD 症候群患者
(8) クリニカルクエスチョン (CQ) リスト	・ 高 IgD 症候群の各治療 (HMGCoA 還元酵素阻害剤、ステロイド、抗 IL-1 療法) の推奨度は？

2. システマティックレビューに関する事項	
(3) 実施スケジュール	文献検索に 1 ヶ月 文献の選出に 1 ヶ月 エビデンス総体の評価と統合に 2 ヶ月
(4) エビデンスの検索	<p>(1) エビデンスタイプ： 既存の診療ガイドライン、SR/MA 論文、個別研究論文を、この順番の優先順位で検索する。優先順位の高いエビデンスタイプで十分なエビデンスが見いだされた場合は、そこで検索を終了してエビデンスの評価と統合に進む。個別研究論文としては、ランダム化比較試験、非ランダム化比較試験、観察研究を検索の対象とする。</p> <p>(2) データベース： 個別研究論文については、Medline、Embase、Cinahl SR/MA 論文については、Medline、The Cochrane Library 既存の診療ガイドラインについては、Guideline International Network の International Guideline Library 米国 AHRQ の National Guideline Clearinghouse</p> <p>(3) 検索の基本方針： 介入の検索に際しては、PICO フォーマットを用いる。P と I の組み合わせが基本で、ときに C も特定する。O については特定しない。</p> <p>(4) 検索対象期間：すべてのデータベースについて、2014年12月末まで The Cochrane Library は、2014 issue 12 まで</p>
(3) 文献の選択基準・除外基準	<p>・採用条件を満たす CPG、SR 論文が存在し、以下の 1)-3) の条件をすべて満たす場合はその研究を第一選択とする。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 当該文献の質が十分に高い 2) 検索時点での最新の研究まで含めた評価が行われている 3) 当該文献と CQ の PICO が一致する <p>それ以外の場合には、個別研究論文を対象として de novo で SR を実施する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ de novo SR では、採用条件を満たす RCT を優先して実施する。 ・採用条件を満たす RCT がない場合には観察研究を対象とする。 ・採用条件を満たす観察研究がない場合は、SR は実施しない。

<p>(4) エビデンスの評価と統合の方法</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・エビデンス総体の強さの評価は、「Minds 作成の手引き 2014」の方法に基づく。 ・エビデンス総体の統合は、質的な統合を基本とし、適切な場合は量的な統合も実施する。
<p>3. 推奨作成から最終化、公開までに関する事項</p>	
<p>(1) 推奨作成の基本方針</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・推奨の決定は、作成グループの審議に基づく。意見の一致をみない場合には、投票を行って決定する。 ・推奨の決定には、エビデンスの評価と統合で求められた「エビデンスの強さ」、「益と害のバランス」の他、「患者の価値観の多様性」、「経済学的な視点」も考慮して、推奨とその強さを決定する。
<p>(2) 最終化</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・外部評価を実施する。 ・パブリックコメントを募集して結果を最終版に反映させる
<p>(3) 外部評価の具体的方法</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・外部評価委員が個別にコメントを提出する。ガイドライン作成グループは、各コメントに対して診療ガイドラインを変更する必要性を討議して、対応を決定する。 ・パブリックコメントに対しても同様に、ガイドライン作成グループは、各コメントに対して診療ガイドラインを変更する必要性を討議して、対応を決定する。
<p>(4) 公開の予定</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・外部評価、パブリックコメントへの対応が終了したら、ガイドライン統括委員会が公開の最終決定をする。 ・公開の方法は、ガイドライン作成グループとガイドライン統括委員会が協議の上決定する。

【Blau 症候群/若年発症サルコイドーシススコープ】

1. 診療ガイドラインがカバーする内容に関する事項	
(1) タイトル	Blau 症候群/若年発症サルコイドーシス
(2) 目的	以下のアウトカムを改善することを目的とする <ul style="list-style-type: none"> ・全身炎症症状・所見（発熱、CRP 上昇など） ・視力 ・成長発達 ・QOL ・関節変形・拘縮 ・治療薬による有害事象
(3) トピック	Blau 症候群/若年発症サルコイドーシス
(4) 想定される利用者、利用施設	診療に従事する医療者
(5) 既存ガイドラインとの関係	これまで Blau 症候群における診療ガイドラインは存在しなかった。本ガイドラインは平成 24 年度厚生労働省：「自己炎症疾患とその類縁疾患に対する新規診療基盤の確立」の研究班における Blau 症候群診療フローチャートを基盤に臨床ガイドラインとして作成した。
(6) 重要臨床課題	重要臨床課題「Blau 症候群/若年発症サルコイドーシスの治療」 Blau 症候群/若年発症サルコイドーシスの患者の治療上、重要な合併症としてブドウ膜炎、関節症が存在し、十分な治療がなされないと、失明や、関節の変形、拘縮に到ることが知られている。その治療としてはステロイドの全身投与、局所投与、メトトレキサート、抗 TNF 療法が用いられている。本疾患の重要臨床課題として、これらの治療法の推奨について検討する。
(7) ガイドラインがカバーする範囲	・本ガイドラインがカバーする範囲 Blau 症候群/若年発症サルコイドーシス患者
(8) クリニカルクエスチョン (CQ) リスト	・Blau 症候群/若年発症サルコイドーシスにおける各治療（ステロイドの全身投与、局所投与、メトトレキサート、抗 TNF- α 製剤）の推奨度は？

2. システマティックレビューに関する事項	
(5) 実施スケジュール	文献検索に 1 ヶ月 文献の選出に 1 ヶ月 エビデンス総体の評価と統合に 2 ヶ月
(6) エビデンスの検索	<p>(1) エビデンスタイプ： 既存の診療ガイドライン、SR/MA 論文、個別研究論文を、この順番の優先順位で検索する。優先順位の高いエビデンスタイプで十分なエビデンスが見いだされた場合は、そこで検索を終了してエビデンスの評価と統合に進む。個別研究論文としては、ランダム化比較試験、非ランダム化比較試験、観察研究を検索の対象とする。</p> <p>(2) データベース： 個別研究論文については、Medline、Embase、Cinahl SR/MA 論文については、Medline、The Cochrane Library 既存の診療ガイドラインについては、Guideline International Network の International Guideline Library、米国 AHRQ の National Guideline Clearinghouse</p> <p>(3) 検索の基本方針： 介入の検索に際しては、PICO フォーマットを用いる。P と I の組み合わせが基本で、ときに C も特定する。O については特定しない。</p> <p>(4) 検索対象期間：すべてのデータベースについて、2014年12月末まで The Cochrane Library は、2014 issue 12 まで</p>
(3) 文献の選択基準・除外基準	<p>・採用条件を満たす CPG、SR 論文が存在し、以下の 1)-3) の条件をすべて満たす場合はその研究を第一選択とする。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 当該文献の質が十分に高い 2) 検索時点での最新の研究まで含めた評価が行われている 3) 当該文献と CQ の PICO が一致する <p>それ以外の場合には、個別研究論文を対象として de novo で SR を実施する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ de novo SR では、採用条件を満たす RCT を優先して実施する。 ・採用条件を満たす RCT がない場合には観察研究を対象とする。 ・採用条件を満たす観察研究がない場合は、SR は実施しない。

<p>(4) エビデンスの評価と統合の方法</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・エビデンス総体の強さの評価は、「Minds 作成の手引き 2014」の方法に基づく。 ・エビデンス総体の統合は、質的な統合を基本とし、適切な場合は量的な統合も実施する。
<p>3. 推奨作成から最終化、公開までに関する事項</p>	
<p>(1) 推奨作成の基本方針</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・推奨の決定は、作成グループの審議に基づく。意見の一致をみない場合には、投票を行って決定する。 ・推奨の決定には、エビデンスの評価と統合で求められた「エビデンスの強さ」、「益と害のバランス」の他、「患者の価値観の多様性」、「経済学的な視点」も考慮して、推奨とその強さを決定する。
<p>(2) 最終化</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・外部評価を実施する。 ・パブリックコメントを募集して結果を最終版に反映させる
<p>(3) 外部評価の具体的方法</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・外部評価委員が個別にコメントを提出する。ガイドライン作成グループは、各コメントに対して診療ガイドラインを変更する必要性を討議して、対応を決定する。 ・パブリックコメントに対しても同様に、ガイドライン作成グループは、各コメントに対して診療ガイドラインを変更する必要性を討議して、対応を決定する。
<p>(4) 公開の予定</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・外部評価、パブリックコメントへの対応が終了したら、ガイドライン統括委員会が公開の最終決定をする。 ・公開の方法は、ガイドライン作成グループとガイドライン統括委員会が協議の上決定する。

【家族性地中海熱スコープ】

1. 診療ガイドラインがカバーする内容に関する事項	
(1) タイトル	家族性地中海熱 (familial Mediterranean fever : FMF)
(2) 目的	以下のアウトカムを改善することを目的とする <ul style="list-style-type: none"> ・発熱発作 ・成長発達 ・QOL ・アミロイドーシス ・治療による有害事象
(3) トピック	家族性地中海熱 (familial Mediterranean fever : FMF)
(4) 想定される利用者、利用施設	診療に従事する医療者
(5) 既存ガイドラインとの関係	これまで本邦において家族性地中海熱の診療ガイドラインは存在しなかった。本ガイドラインは平成 24 年度厚生労働省：「自己炎症疾患とその類縁疾患に対する新規診療基盤の確立」の研究班における家族性地中海熱診療フローチャートを基盤に作成した。
(6) 重要臨床課題	重要臨床課題 1 : 「妊婦におけるコルヒチン治療」 コルヒチンは家族性地中海熱における第 1 選択薬のみならず、痛風発作やベーチェット病などのより頻度の多い疾患の治療薬としても用いられている。本邦では動物実験における催奇形性などの理由で妊婦に対しては使用禁忌とされているが、海外では妊婦に使用しても不妊、流産、出生時における影響は認められていないとの理由から妊婦に対する使用は必ずしも制限されていない。家族性地中海熱において炎症を抑制する利益のほうが大きいとされ、妊婦にもコルヒチンの使用が推奨されている。家族性地中海熱のみではエビデンスが少ないことから、今課題では妊婦におけるコルヒチン治療全般における推奨度について検討したい。