

1. CQ：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
(a) ステロイド全身投与の推奨度は？

2. 推奨草案

強く推奨される 弱く推奨される 弱く推奨されない 強く推奨されない

Blau 症候群に対するステロイド全身投与の効果に関する文献はすべて症例報告による治療前後比較観察であり、疫学的なエビデンスは低い（エビデンス D：とても弱い）。しかし、全身炎症を基本病態とする本疾患において炎症全般を抑制するステロイドは理論的には有効性が期待できる。事実、眼病変・関節病変の炎症抑制効果の報告は散見されており、またその効果に否定的な報告は認められない。さらに最も大規模な多国間後方視的観察研究において Blau 症候群 31 例中 18 例にステロイド全身投与が行われている。特に本疾患の眼病変は治療が遅れると失明にいたることから、急性期治療としての全身ステロイド治療は推奨される。一方、ステロイドの長期投与は副作用が問題となるため、漫然とした投与は控えるべきである。

3. ガイドライン作成グループにおける推奨に関する価値観や好み

4. CQ に対するエビデンス総体の総括（アウトカム全般に関連する全体的なエビデンスの強さ

A（強） B（中） C（弱） D（とても弱い）

5. 推奨の強さの判定を決定するための評価項目

1) 推奨の強さの決定に影響する要因	判定	説明
(a) アウトカム全般に関する全体的なエビデンスが強い ・ 全体的なエビデンスが強いほど推奨度は「強い」とされる可能性が高くなる。 ・ 逆に全体的なエビデンスが弱いほど、推奨度は「弱い」とされる可能性が高くなる)	☐ はい <u>☒ いいえ</u>	文献評価結果、症例報告、後方視的観察研究、しか文献がなく、エビデンスはとても低い
(b) 益と害のバランスが確実（コストは含まず） ・ 望ましい効果と望ましくない効果の差が大きければ大きいほど、推奨度が強くなる可能性が高い。 ・ 正味の益が小さければ小さいほど、有害事象が大きいほど、益の確実性が減じられ、推奨度が「弱い」とされる可能性が高くなる)	<u>☒ はい</u> ☐ いいえ	重篤な合併症の回避に一定の効果が期待できる一方、長期投与は確実な副作用につながる。

2. その他推奨の強さに考慮すべき要因

(a) 患者の価値観や希望、負担の確実さ（あるいは相違に）に一貫性や確実性があるかどうか
(b) 正味の利益がコストや資源に十分に見合ったものかどうかなど

眼病変、関節病変は無治療では重篤な合併症を来すため、何らかの治療介入が必要であるが、他の選択枝となる治療も十分なエビデンス、確実な効果がなく、また安全性が高いわけでもない。このことにより、急性期には比較的効果の期待度が高い本治療の推奨度が高まる。

1. C Q : 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 (b) ステロイド局所療法の推奨度は？											
2. 推奨草案 強く推奨される <u>弱く推奨される</u> 弱く推奨されない 強く推奨されない Blau 症候群に対するステロイド局所投与は眼病変に使用されたと記載する文献が存在する程度であり、文献的エビデンスはない。しかし本疾患の眼病変であるぶどう膜炎は他の患者数の多いリウマチ性疾患でも認められるものである。他疾患におけるぶどう膜炎に対するステロイド局所療法の有効性から類推して、本疾患でも一定の効果は期待できる。また他の治療と併用しやすく、忍容性、安全性も比較的高いことから、ステロイド局所投与は眼病変に急性期使用として推奨される。											
3. ガイドライン作成グループにおける推奨に関する価値観や好み											
4. C Qに対するエビデンス総体の総括（アウトカム全般に関連する全体的なエビデンスの強さ A（強） B（中） C（弱） <u>D（とても弱い）</u>											
5. 推奨の強さの判定を決定するための評価項目 <table border="1"> <thead> <tr> <th>1) 推奨の強さの決定に影響する要因</th> <th>判定</th> <th>説明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> (a) アウトカム全般に関する全体的なエビデンスが強い - 全体的なエビデンスが強いほど推奨度は「強い」とされる可能性が高くなる。 - 逆に全体的なエビデンスが弱いほど、推奨度は「弱い」とされる可能性が高くなる) </td> <td> ☐ はい ☒ いいえ </td> <td> 有効性を評価した文献がなく、エビデンスはない </td> </tr> <tr> <td> (b) 益と害のバランスが確実（コストは含まず） - 望ましい効果と望ましくない効果の差が大きければ大きいほど、推奨度が強くなる可能性が高い。 - 正味の益が小さければ小さいほど、有害事象が大きいほど、益の確実性が減じられ、推奨度が「弱い」とされる可能性が高くなる) </td> <td> ☒ はい ☐ いいえ </td> <td> 重篤な合併症の回避に一定の効果がある可能性がある。一方副作用は忍容可能なものである。 </td> </tr> </tbody> </table>			1) 推奨の強さの決定に影響する要因	判定	説明	(a) アウトカム全般に関する全体的なエビデンスが強い - 全体的なエビデンスが強いほど推奨度は「強い」とされる可能性が高くなる。 - 逆に全体的なエビデンスが弱いほど、推奨度は「弱い」とされる可能性が高くなる)	☐ はい ☒ いいえ	有効性を評価した文献がなく、エビデンスはない	(b) 益と害のバランスが確実（コストは含まず） - 望ましい効果と望ましくない効果の差が大きければ大きいほど、推奨度が強くなる可能性が高い。 - 正味の益が小さければ小さいほど、有害事象が大きいほど、益の確実性が減じられ、推奨度が「弱い」とされる可能性が高くなる)	☒ はい ☐ いいえ	重篤な合併症の回避に一定の効果がある可能性がある。一方副作用は忍容可能なものである。
1) 推奨の強さの決定に影響する要因	判定	説明									
(a) アウトカム全般に関する全体的なエビデンスが強い - 全体的なエビデンスが強いほど推奨度は「強い」とされる可能性が高くなる。 - 逆に全体的なエビデンスが弱いほど、推奨度は「弱い」とされる可能性が高くなる)	☐ はい ☒ いいえ	有効性を評価した文献がなく、エビデンスはない									
(b) 益と害のバランスが確実（コストは含まず） - 望ましい効果と望ましくない効果の差が大きければ大きいほど、推奨度が強くなる可能性が高い。 - 正味の益が小さければ小さいほど、有害事象が大きいほど、益の確実性が減じられ、推奨度が「弱い」とされる可能性が高くなる)	☒ はい ☐ いいえ	重篤な合併症の回避に一定の効果がある可能性がある。一方副作用は忍容可能なものである。									
2. その他推奨の強さに考慮すべき要因 (a) 患者の価値観や希望、負担の確実さ（あるいは相違に）に一貫性や確実性があるかどうか (b) 正味の利益がコストや資源に十分に見合ったものかどうかなど 眼病変は失明という重篤な合併症のリスクがあり、何らかの強力な治療介入が必要である。他の治療と比較的安全に併用でき、相加・相乗効果が期待できることから、本治療の推奨度が高まる。											

1. CQ：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
(c) メトトレキサートの推奨度は？

2. 推奨草案

強く推奨される 弱く推奨される 弱く推奨されない 強く推奨されない

Blau 症候群に対するメトトレキサートの有効性は関節病変に対し他治療との併用で改善を認めた報告が中心である。最も大規模な多国間後方視的観察研究においては Blau 症候群の関節炎 16 例にメトトレキサートが投与され、6 例が有効であったと報告されている。また関節リウマチなどの慢性関節炎におけるメトトレキサートの有効性は強いエビデンスがあることから、本疾患の関節炎に対しても効果がある可能性（エビデンス C：弱い）がある。関節リウマチでも患者により有効・無効の差が存在することから、本疾患においても漫然と投与せず、関節超音波などにより治療効果を評価した上で、有効例を選んだ上で使用することが望ましい。

3. ガイドライン作成グループにおける推奨に関する価値観や好み

4. CQ に対するエビデンス総体の総括（アウトカム全般に関連する全体的なエビデンスの強さ）

A（強） B（中） C（弱） D（とても弱い）

5. 推奨の強さの判定を決定するための評価項目

1) 推奨の強さの決定に影響する要因	判定	説明
(a) アウトカム全般に関する全体的なエビデンスが強い ・ 全体的なエビデンスが強いほど推奨度は「強い」とされる可能性が高くなる。 ・ 逆に全体的なエビデンスが弱いほど、推奨度は「弱い」とされる可能性が高くなる)	☐ はい ☒ いいえ	全体的なエビデンスは弱い
(b) 益と害のバランスが確実（コストは含まず） ・ 望ましい効果と望ましくない効果の差が大きければ大きいほど、推奨度が強くなる可能性が高い。 ・ 正味の益が小さければ小さいほど、有害事象が大きいほど、益の確実性が減じられ、推奨度が「弱い」とされる可能性が高くなる)	☐ はい ☒ いいえ	有効性のある患者を選択した上で使用することにより効果の確実性が高まる

2. その他推奨の強さに考慮すべき要因

(a) 患者の価値観や希望、負担の確実さ（あるいは相違に）に一貫性や確実性があるかどうか
(b) 正味の利益がコストや資源に十分に見合ったものかどうかなど

1. C Q : 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
(d) 抗 TNF 療法の推奨度は？

2. 推奨草案

強く推奨される 弱く推奨される 弱く推奨されない 強く推奨されない

Blau 症候群に対する抗 TNF 療法は症例報告で、眼病変・関節病変ともに有効例・無効例が混在している。最も大規模な多国間後方視的観察研究においては Blau 症候群の眼病変 15 例に抗 TNF 療法が施行され（アダリムマブ 11 例、インフリキシマブ 4 例）、2 例（アダリムマブ 1 例、インフリキシマブ 1 例）のみが有効であった、一方関節炎 15 例（アダリムマブ 11 例、インフリキシマブ 4 例）では、5 例（アダリムマブ 3 例、インフリキシマブ 2 例）が有効であったと報告されている。また関節リウマチなどの慢性関節炎における抗 TNF 療法の有効性は強いエビデンスがあることから、有効率は高くないもの、本疾患の関節炎に対しても一定の効果がある可能性（エビデンス C : 弱）がある。漫然と投与せず、関節超音波などにより治療効果を評価した上で、有効例を選んだ上で使用することが望ましい。

3. ガイドライン作成グループにおける推奨に関する価値観や好み

4. C Q に対するエビデンス総体の総括（アウトカム全般に関連する全体的なエビデンスの強さ

A（強） B（中） C（弱） D（とても弱い）

5. 推奨の強さの判定を決定するための評価項目

1) 推奨の強さの決定に影響する要因	判定	説明
(a) アウトカム全般に関する全体的なエビデンスが強い ・ 全体的なエビデンスが強いほど推奨度は「強い」とされる可能性が高くなる。 ・ 逆に全体的なエビデンスが弱いほど、推奨度は「弱い」とされる可能性が高くなる)	☐ はい ☒ いいえ	全体的なエビデンスは弱い
(b) 益と害のバランスが確実（コストは含まず） ・ 望ましい効果と望ましくない効果の差が大きければ大きいほど、推奨度が強くなる可能性が高い。 ・ 正味の益が小さければ小さいほど、有害事象が大きいほど、益の確実性が減じられ、推奨度が「弱い」とされる可能性が高くなる)	☐ はい ☒ いいえ	有効性のある患者を選択した上で使用することにより効果の確実性が高まる

2. その他推奨の強さに考慮すべき要因

(a) 患者の価値観や希望、負担の確実さ（あるいは相違に）に一貫性や確実性があるかどうか
(b) 正味の利益がコストや資源に十分に見合ったものかどうかなど
抗 TNF 療法はコストが高く、長期的有害事象も無視できないため、症例を選別する必要がある。

1. C Q : 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 (e) その他の治療の推奨度は？		
2. 推奨草案 強く推奨される 弱く推奨される 弱く推奨されない 強く推奨されない Blau 症候群に対するその他の治療として、カナキマブ、サリドマイドが眼病変に有効であったとの報告がある。カナキマブは 1 例報告のみ（エビデンス D : とても弱い）で、他の治療（抗 TNF、メトトレキサート、MMF、アバタセプト）が無効で、ステロイドパルス依存状態であった活動性の眼病変に投与したところ、病変が改善し、ステロイドパルスから離脱できている。サリドマイドは他治療との併用で眼病変炎症が軽快した 2 例報告があるが、無効も 1 例報告されている（エビデンス D : とても弱い）。他の治療無効例で考慮する治療となるが推奨するには症例の集積が必要である。		
3. ガイドライン作成グループにおける推奨に関する価値観や好み		
4. C Q に対するエビデンス総体の総括（アウトカム全般に関連する全体的なエビデンスの強さ） A（強） B（中） C（弱） D（とても弱い）		
5. 推奨の強さの判定を決定するための評価項目		
1) 推奨の強さの決定に影響する要因	判定	説明
(a) アウトカム全般に関する全体的なエビデンスが強い ・ 全体的なエビデンスが強いほど推奨度は「強い」とされる可能性が高くなる。 ・ 逆に全体的なエビデンスが弱いほど、推奨度は「弱い」とされる可能性が高くなる	☐ はい ☒ いいえ	全体的なエビデンスはとても弱い
(b) 益と害のバランスが確実（コストは含まず） ・ 望ましい効果と望ましくない効果の差が大きければ大きいほど、推奨度が強くなる可能性が高い。 ・ 正味の益が小さければ小さいほど、有害事象が大きいほど、益の確実性が減じられ、推奨度が「弱い」とされる可能性が高くなる	☐ はい ☒ いいえ	症例が少なく、確実性はないが、確実なリスクが存在する治療である。
2. その他推奨の強さに考慮すべき要因		
(a) 患者の価値観や希望、負担の確実さ（あるいは相違に）に一貫性や確実性があるかどうか (b) 正味の利益がコストや資源に十分に見合ったものかどうかなど 抗 I L - 1 療法は期待できる新規治療法であるが極めてコストが高く、長期的有害事象も無視できないため、症例を選別する必要がある。		

1. C Q：メバロン酸キナーゼの各治療（HMGCoA 還元酵素阻害剤、ステロイド、抗 IL-1 療法、抗 TNF 療法）の推奨度は？

(a) HMGCoA 還元酵素阻害剤の推奨度は？

2. 推奨草案

強く推奨される 機会発熱発作例に限定し、
弱く推奨される 弱く推奨されない 慢性炎症持続例に
強く推奨されない

メバロン酸キナーゼ欠損症における HMGCoA 還元酵素阻害剤の治療エビデンスの多くは軽症例に限定された症例シリーズ報告か、有意差に至らなかった小規模の二重盲検化ランダム化プラセボ対照比較研究である。その効果も発熱発作頻度の減少を認めたという限定的なものであった。また比較的重症 of 症例報告では HMGCoA 還元酵素阻害剤は無効であった報告がほとんどである。最も規模の大きい多国間後方視的観察研究では 103 例の高 IgD 症候群診断例において 18 例がシンバスタチンを使用され、有効が 2 人、部分的効果が 2 例、無効が 12 例の結果であった。以上から HMGCoA 還元酵素阻害剤の有効性はエビデンス（C）と評価し、その効果も限定的といえる。ただ、メバロン酸キナーゼ欠損症においてエビデンスのある他の治療選択枝としてはステロイド、抗 IL-1 療法、抗 TNF 療法などがあるが、いずれも感染症をはじめとした一定のリスクがあり、さらにステロイドは様々な全身的副作用があり、抗 IL-1 療法、抗 TNF 療法は高価であるという問題がある。さらに高 IgD 症候群は軽症例に限定すると、発熱発作を除くと生活の質は保たれており、健康上の予後は悪くない。このため、軽症例に限定すると発熱発作の抑制を目的として、HMGCoA 還元酵素阻害剤を使用することは弱く推奨できる。一方、発熱発作時以外でも炎症が持続するような中等症以上で効果はあまり期待できず、腎アミロイドーシスなどの合併症のリスクを考慮すると他の治療を選択すべきであり、HMGCoA 還元酵素阻害剤は強く推奨できない。

3. ガイドライン作成グループにおける推奨に関する価値観や好み

4.

4. C Qに対するエビデンス総体の総括（アウトカム全般に関連する全体的なエビデンスの強さ

A（強） B（中） C（弱） D（とても弱い）

5. 推奨の強さの判定を決定するための評価項目

1) 推奨の強さの決定に影響する要因	判定	説明
(a) アウトカム全般に関する全体的なエビデンスが強い ・ 全体的なエビデンスが強いほど推奨度は「強い」とされる可能性が高くなる。 ・ 逆に全体的なエビデンスが弱いほど、推奨度は「弱い」とされる可能性が高くなる)	☐ はい ☒ いいえ	エビデンスは弱く、推奨度に弱くする要因となる
(b) 益と害のバランスが確実（コストは含まず） ・ 望ましい効果と望ましくない効果の差が大きければ大きいほど、推奨度が強くなる可能性が高い。 ・ 正味の益が小さければ小さいほど、有害事象が大きいほど、益の確実性が減じられ、推奨度が「弱い」とされる可能性が高くなる)	☐ はい ☒ いいえ	患者によってはかえって悪化したとの報告もあり、効果は不確定である

2. その他推奨の強さに考慮すべき要因

(a) 患者の価値観や希望、負担の確実さ（あるいは相違に）に一貫性や確実性があるかどうか

(b) 正味の利益がコストや資源に十分に見合ったものかどうかなど

他の治療選択と比較して、副作用のリスクが低く、かつコストが安いことが軽症例への推奨度に影響を与える。

1. CQ：メバロン酸キナーゼの各治療（HMGCoA 還元酵素阻害剤、ステロイド、抗 IL-1 療法、抗 TNF 療法）の推奨度は？ (b) ステロイドの推奨度は？		
2. 推奨草案 強く推奨される <u>弱く推奨される</u> 弱く推奨されない 強く推奨されない メバロン酸キナーゼ欠損症におけるステロイド治療は多国間他施設後方視的解析における高 IgD 症候群 103 例中、発熱発作に対し 45 例が使用され、有効例が 11 例、部分的効果が 17 例、無効が 17 例であった。それ以外には発熱発作の症状緩和に有効であったとの症例報告、症例シリーズのみであり、エビデンスは少なく、その効果も限定的である（エビデンス C：弱）。また炎症持続例に対してはステロイド単独で、完全に炎症を抑制できたとの報告はなく、大量長期投与は副作用のリスクが問題となる。ただし、本疾患の病態に血液細胞からの IL-1 をはじめとしたサイトカインが炎症に関与していることが示されており、またマクロファージ活性化症候群の合併が知られていることから、これらの病態を抑制するステロイドには一定の有効性が期待される。また臨床家や患者の経験論では炎症症状の抑制効果が指摘されている。以上から炎症悪化時の抑制や、抗 IL-1 療法や抗 TNF 療法などの生物学的製剤を中心とした治療の補助に限定してその使用は弱く推奨される。		
3. ガイドライン作成グループにおける推奨に関する価値観や好み		
4. CQに対するエビデンス総体の総括（アウトカム全般に関連する全体的なエビデンスの強さ） A（強） B（中） <u>C（弱）</u> D（とても弱い）		
5. 推奨の強さの判定を決定するための評価項目		
1) 推奨の強さの決定に影響する要因	判定	説明
(a) アウトカム全般に関する全体的なエビデンスが強い - 全体的なエビデンスが強いほど推奨度は「強い」とされる可能性が高くなる。 - 逆に全体的なエビデンスが弱いほど、推奨度は「弱い」とされる可能性が高くなる	☐ はい ☒ いいえ	エビデンスは弱く、推奨度に弱くする要因となる
(b) 益と害のバランスが確実（コストは含まず） - 望ましい効果と望ましくない効果の差が大きければ大きいほど、推奨度が強くなる可能性が高い。 - 正味の益が小さければ小さいほど、有害事象が大きいくほど、益の確実性が減じられ、推奨度が「弱い」とされる可能性が高くなる	☐ はい ☒ いいえ	長期投与は副作用の問題もあり、推奨度を弱くする要因となる
2. その他推奨の強さに考慮すべき要因 (a) 患者の価値観や希望、負担の確実さ（あるいは相違に）に一貫性や確実性があるかどうか (b) 正味の利益がコストや資源に十分に見合ったものかどうかなど 特になし		

1. CQ：メバロン酸キナーゼの各治療（HMGCoA 還元酵素阻害剤、ステロイド、抗 IL-1 療法、抗 TNF 療法）の推奨度は？

(c) 抗 I L - 1 療法の推奨度は？

2. 推奨草案

強く推奨される 慢性炎症持続例に弱く推奨される 機会発熱発作のみの場合弱く推奨されない 強く推奨されない

メバロン酸キナーゼ欠損症における抗 IL-1 療法については現在のところ対照比較研究はなく、治療前後比較研究に限定されている。しかし本疾患は慢性経過をたどる遺伝性疾患であり、加齢とともに発熱発作頻度の減少がみられることは報告されているが、無治療により短期間の改善や完全寛解することは通常起こりえない。その中でアナキンラまたはカナキヌマブによる抗 IL-1 療法の治療後の効果は劇的であり、ステロイドや抗 TNF 療法にて抑制できなかった炎症に対して、6-9 割において完全寛解あるいは部分寛解が得られており、他の薬剤の中止・減量が可能となっている。また、その炎症抑制効果はアナキンラでは増量により強まり、またアナキンラ不応例でカナキヌマブが有効であった報告が散見されている。以上のことから抗 I L - 1 療法はメバロン酸キナーゼ欠損症の炎症の抑制に強い効果と一定のエビデンス（B：中）があると言える。ただし、抗 I L - 1 療法の歴史は浅く、長期的安全性はまだ不明である。また I L - 1 を阻害する機序から感染症の対するリスクの増加が想定される。さらに本邦で使用可能なカナキヌマブは現時点では適応外疾患でありまた極めて高価であることから、社会的負担も大きい。このため抗 I L - 1 療法は、慢性の炎症により生活の質が大きく阻害され、アミロイドーシスをはじめとした深刻な合併症のリスクもある慢性炎症持続例に限定して弱く推奨される。一方、機会発熱発作のみで発作間欠期には炎症がない患者においては発作時のステロイドや NSAIDs などでも対応可能な例が多く、抗 I L - 1 療法は強く推奨されない。ただし、今後カナキヌマブが疾患適応となった場合には推奨度を強くするよう再検討すべきである。なおアナキンラはカナキヌマブと異なり、本邦で未承認であり、また毎日の皮下注射が必要であり、また注射部位反応が強くて、などの問題がある。

3. ガイドライン作成グループにおける推奨に関する価値観や好み

4. CQに対するエビデンス総体の総括（アウトカム全般に関連する全体的なエビデンスの強さ

A（強） B（中） C（弱） D（とても弱い）

5. 推奨の強さの判定を決定するための評価項目

1) 推奨の強さの決定に影響する要因	判定	説明
(a) アウトカム全般に関する全体的なエビデンスが強い ・ 全体的なエビデンスが強いほど推奨度は「強い」とされる可能性が高くなる。 ・ 逆に全体的なエビデンスが弱いほど、推奨度は「弱い」とされる可能性が高くなる)	☒ はい ☐ いいえ	エビデンスは中程度あり、推奨度を強くする要因となる
(b) 益と害のバランスが確実（コストは含まず） ・ 望ましい効果と望ましくない効果の差が大きければ大きいほど、推奨度が強くなる可能性が高い。 ・ 正味の益が小さければ小さいほど、有害事象が大きい	☐ はい ☒ いいえ	長期的安全性は不明であり、推奨度を弱める要因となる。

ほど、益の確実性が減じられ、推奨度が「弱い」とされる可能性が高くなる)		
2. その他推奨の強さに考慮すべき要因		
(a) 患者の価値観や希望、負担の確実さ（あるいは相違に）に一貫性や確実性があるかどうか (b) 正味の利益がコストや資源に十分に見合ったものかどうかなど カナキヌマブは極めて高価であり、軽症例の対する推奨を弱める要因となる。		

1. CQ：メバロン酸キナーゼの各治療（HMGCoA 還元酵素阻害剤、ステロイド、抗 IL-1 療法、抗 TNF 療法）の推奨度は？ (d) 抗 TNF 療法の推奨度は？		
2. 推奨草案 強く推奨される 弱く推奨される 弱く推奨されない 強く推奨されない メバロン酸キナーゼ欠損症における抗 TNF 療法は症例シリーズ報告において発熱発作の抑制に有効との報告が散見される。また最も規模の大きい後方視的観察研究で解析された 103 例の高 IgD 症候群のうち、11 例で抗 TNF 療法が行われ、有効が 4 例、部分的効果が 5 例、無効が 4 例であった。ただし、IL-1 療法と異なりメバロン酸尿症などの重篤な患者では有効例は報告されていない。以上から抗 TNF 療法は一定の有効性（エビデンス C：弱い）が示されているが、抗 IL-1 療法の効果を上回るエビデンスはない。ただし本疾患においては現時点では抗 IL-1 療法も抗 TNF 療法ともに適応外疾患であるものの、抗 TNF 療法は抗 IL-1 療法よりも安価である。このことから患者や社会の経済的負担を考慮して、有効性が期待される症例に限定すれば抗 TNF 療法は治療選択枝となりうる。		
3. ガイドライン作成グループにおける推奨に関する価値観や好み		
4. CQ に対するエビデンス総体の総括（アウトカム全般に関連する全体的なエビデンスの強さ） A（強） B（中） C（弱） D（とても弱い）		
5. 推奨の強さの判定を決定するための評価項目		
1) 推奨の強さの決定に影響する要因	判定	説明
(a) アウトカム全般に関する全体的なエビデンスが強い ・ 全体的なエビデンスが強いほど推奨度は「強い」とされる可能性が高くなる。 ・ 逆に全体的なエビデンスが弱いほど、推奨度は「弱い」とされる可能性が高くなる	☐ はい ☒ いいえ	エビデンスは強くなく、推奨度に弱くする要因となる
(b) 益と害のバランスが確実（コストは含まず） ・ 望ましい効果と望ましくない効果の差が大きければ大きいほど、推奨度が強くなる可能性が高い。 ・ 正味の益が小さければ小さいほど、有害事象が大きいほど、益の確実性が減じられ、推奨度が「弱い」とされる可能性が高くなる	☐ はい ☒ いいえ	抗 IL-1 療法を上回るエビデンスがなく、また長期投与は副作用の問題もあり、推奨度を弱くする要因となる。
2. その他推奨の強さに考慮すべき要因		
(a) 患者の価値観や希望、負担の確実さ（あるいは相違に）に一貫性や確実性があるかどうか (b) 正味の利益がコストや資源に十分に見合ったものかどうかなど 注射の頻度は抗 IL-1 療法のカナキヌマブより多い。また注射部位痛も無視できない程度である。高価な薬剤であるが、抗 IL-1 療法ほどではなく、通常は推奨に影響を与えるものではない。		

1. CQ：メバロン酸キナーゼの各治療（HMGCoA 還元酵素阻害剤、ステロイド、抗 IL-1 療法、抗 TNF 療法）の推奨度は？

(e) 造血幹細胞移植の推奨度は？

2. 推奨草案

強く推奨される メバロン酸尿症に限定し 弱く推奨される 弱く推奨されない 強く推奨されない

メバロン酸キナーゼ欠損症における造血幹細胞移植のエビデンスは最重症のメバロン酸尿症症例報告 4 例（骨髄移植 2 例：ともに HLA 一致同胞、臍帯血移植 1 例：HLA 一致非同胞、末梢血幹細胞移植 1 例：HLA 一致非同胞）のみである。いずれもドナー細胞の生着後は本疾患の炎症所見が消失し、成長発達も健常人追いついている。また、移植関連有害事象に関しても造血幹細胞移植としては特に重篤なものはみられていない。以上からメバロン酸尿症において造血幹細胞移植は根治的であったことからエビデンス C（弱い）と評価する。しかし、造血幹細胞移植は致死的な有害事象が起こりえる治療であり、予後不良例が報告されていないという可能性もある。このため安全性の評価にはまだエビデンスの蓄積が必要である。またメバロン酸尿症に限定してもその臨床像には幅があり、抗 IL-1 療法は有効例においては発熱発作のみならず、成長発達の改善も認めることから、その推奨はメバロン酸尿症で内科的治療が不応であり、HLA 一致ドナーが存在する症例に限定される。

3. ガイドライン作成グループにおける推奨に関する価値観や好み

4. CQ に対するエビデンス総体の総括（アウトカム全般に関連する全体的なエビデンスの強さ）

A（強） B（中） C（弱） D（とても弱い）

5. 推奨の強さの判定を決定するための評価項目

1) 推奨の強さの決定に影響する要因	判定	説明
(a) アウトカム全般に関する全体的なエビデンスが強い ・ 全体的なエビデンスが強いほど推奨度は「強い」とされる可能性が高くなる。 ・ 逆に全体的なエビデンスが弱いほど、推奨度は「弱い」とされる可能性が高くなる)	☐ はい <u>☐ いいえ</u>	
(b) 益と害のバランスが確実（コストは含まず） ・ 望ましい効果と望ましくない効果の差が大きければ大きいほど、推奨度が強くなる可能性が高い。 ・ 正味の益が小さければ小さいほど、有害事象が大きいほど、益の確実性が減じられ、推奨度が「弱い」とされる可能性が高くなる)	<u>☐ はい</u> ☐ いいえ	最重症のメバロン酸尿症の根治となりうることから効果は大きいですが、一方、造血幹細胞移植は有害事象のリスクも非常に高い。

2. その他推奨の強さに考慮すべき要因

(a) 患者の価値観や希望、負担の確実さ（あるいは相違に）に一貫性や確実性があるかどうか

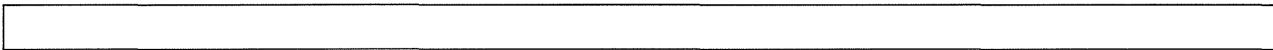
(b) 正味の利益がコストや資源に十分に見合ったものかどうかなど

造血幹細胞移植は経過良好の場合は生活の質を大きく改善させるが、致死的な有害事象や慢性的に残る合併症

も少なくない。

1. CQ：メバロン酸キナーゼの各治療（HMGCoA 還元酵素阻害剤、ステロイド、抗 IL-1 療法、抗 TNF 療法）の推奨度は？ (f) その他の治療の推奨度は？		
2. 推奨草案 強く推奨される 弱く推奨される 弱く推奨されない 強く推奨されない メバロン酸キナーゼ欠損症におけるその他の治療として、抗 IL-6 療法、Alendronate、コルヒチン、サリドマイドが報告されている。抗 IL-6 療法は炎症発作は消失した 1 例報告がのみで続報はなく、効果不十分で報告も散見される Alendronate は発熱発作の多い高 IgD 症候群において骨量低下予防に用いたところ、その後発熱発作が消失したとの 1 例報告である。これも続報がない。コルヒチンは発作頻度の低下を認めたが、効果不十分で他治療に変更したとの報告のみである。サリドマイドは二重盲検プラセボ比較研究が御壊れているは、わずかな発熱時症状の軽快傾向はみられる程度も有意差が認めていない。上記いずれの治療もエビデンス D（とても弱く）であることから、現状は強く推奨されない。		
3. ガイドライン作成グループにおける推奨に関する価値観や好み		
4. CQ に対するエビデンス総体の総括（アウトカム全般に関連する全体的なエビデンスの強さ） A（強） B（中） C（弱） D（とても弱い）		
5. 推奨の強さの判定を決定するための評価項目		
1) 推奨の強さの決定に影響する要因	判定	説明
(a) アウトカム全般に関する全体的なエビデンスが強い ・ 全体的なエビデンスが強いほど推奨度は「強い」とされる可能性が高くなる。 ・ 逆に全体的なエビデンスが弱いほど、推奨度は「弱い」とされる可能性が高くなる	☐ はい ☒ いいえ	
(b) 益と害のバランスが確実（コストは含まず） ・ 望ましい効果と望ましくない効果の差が大きければ大きいほど、推奨度が強くなる可能性が高い。 ・ 正味の益が小さければ小さいほど、有害事象が大きいほど、益の確実性が減じられ、推奨度が「弱い」とされる可能性が高くなる	☐ はい ☒ いいえ	
2. その他推奨の強さに考慮すべき要因		
(a) 患者の価値観や希望、負担の確実さ（あるいは相違に）に一貫性や確実性があるかどうか (b) 正味の利益がコストや資源に十分に見合ったものかどうかなど 提示したいずれ治療も安全性、忍容性、コストにおいても優位な点は認められない。		

1. CQ TRAPS に対するステロイドの推奨度は？		
2. 推奨草案 ☒ 強く推奨される ☐ 弱く推奨される ☐ 弱く推奨されない ☐ 強く推奨されない TRAPS におけるステロイド治療の文献評価の結果、前方視的研究は存在せず、後方視的観察研究か、症例シリーズ報告、症例報告のみが認められた。本疾患の診療像の幅は広く、ステロイドの持続投与が必要な症例、間欠的ステロイド投与が必要な症例、無治療でも発作がおこらない症例などが存在する。ヨーロッパにおける自己炎症性疾患データベース（Eurofever）をもとにした後方視的観察研究では TRAPS 患者 113 人中 88 人にステロイドが使用されており、完全寛解、部分寛解、不応の順に 43 人、40 人、5 人と使用頻度および有効率が高い。本疾患において無治療ではほとんどの症例に発熱発作を認め、ステロイド投与により発熱発作が頓挫することから、その効果も強くある程度のエビデンスあると評価する（エビデンス B：中）。重症例ではステロイドのみでは病勢コントロールが困難で、抗 TNF 療法や抗 IL-1 療法などの生物学的製剤が使用されている症例もある。TRAPS の発熱発作は長期間持続し、反復することから生活の質への影響は大きく、また長期的には AA アミロイドーシスなどの生命予後に関わる合併症のリスクがある。以上から TRAPS 患者に対して、ステロイドの発作時間欠的投与、持続投与は TRAPS に対して推奨されるが（強く推奨される）。ただしステロイド反応不良例や長期的にステロイド持続投与が必要な重症例についてはステロイドの副作用が問題となるために、生物学的製剤の使用が検討される。		
3. ガイドライン作成グループにおける推奨に関する価値観や好み		
4. CQ に対するエビデンス総体の総括（アウトカム全般に関連する全体的なエビデンスの強さ） ☐ A（強） ☒ B（中） ☐ C（弱） ☐ D（とても弱い）		
5. 推奨の強さの判定を決定するための評価項目		
1) 推奨の強さの決定に影響する要因	判定	説明
(a) アウトカム全般に関する全体的なエビデンスが強い ・ 全体的なエビデンスが強いほど推奨度は「強い」とされる可能性が高くなる。 ・ 逆に全体的なエビデンスが弱いほど、推奨度は「弱い」とされる可能性が高くなる	☐ はい ☒ いいえ	文献評価結果、後方視的観察研究、症例シリーズ報告しかエビデンスが認められず、全体的なエビデンスは低い
(b) 益と害のバランスが確実（コストは含まず） ・ 望ましい効果と望ましくない効果の差が大きければ大きいほど、推奨度が強くなる可能性が高い。 ・ 正味の益が小さければ小さいほど、有害事象が大きいくほど、益の確実性が減じられ、推奨度が「弱い」とされる可能性が高くなる	☐ はい ☒ いいえ	長期投与は副作用の問題もあり、推奨度を弱くする要因となる
2. その他推奨の強さに考慮すべき要因		



1. CQ TRAPS に対する抗 IL-1 療法の推奨度は？		
2. 推奨草案 強く推奨される 弱く推奨される 弱く推奨されない 強く推奨されない TRAPS に対する抗 IL-1 療法としてはアナキンラとカナキマブの報告がある。アナキンラは 1 報の前方視的研究と数報の後方視的研究、症例報告があるが、比較対照をおいた前方視的研究の報告はない。主にステロイドやエタネルセプトで病勢コントロールが困難な症例に対して使用されている。前方視的研究において、TRAPS 患者 5 人に対してアナキンラ 1.5 mg//kg/日を投与し全例において発作を抑制し炎症反応を正常化させる効果を認め、ステロイドを減量もしくは中止可能であり、注射部位反応以外に、重篤な有害事象は認められなかった。後方視的研究では、ヨーロッパにおける自己炎症性疾患データベース（Eurofever）をもとにした文献で TRAPS 患者 113 人中 33 人にアナキンラが使用され、完全寛解、部分寛解、不応の順に 26 人、5 人、2 人であった。有害事象としては感染、アレルギー、注射部位反応の報告がある。以上より、アナキンラ投与にあり発熱発作の抑制と、ステロイドの減量・中止が期待できる。ただしアナキンラは本邦で未承認であり、また毎日の皮下注射が必要であり、また注射部位反応が強い、などの問題がある。カナキマブは症例報告が数報あるのみであり、有効であった報告もあれば有効でなかったという報告もある。また学会報告レベルでは 20 例の患者に対しての有効性が報告されている。現時点で本邦においてカナキマブは TRAPS の疾患適応ではなくまた極めて高価であることから、患者負担も大きい。 以上から抗 IL-1 療法は発熱発作が抑制できず生活の質が大きく阻害される症例、ステロイドの長期投与による副作用が問題となる症例、あるいは AA アミロイドーシスのリスクがある症例、に限定して弱く推奨される。		
3. ガイドライン作成グループにおける推奨に関する価値観や好み		
4. CQ に対するエビデンス総体の総括（アウトカム全般に関連する全体的なエビデンスの強さ） A（強） B（中） C（弱） D（とても弱い）		
5. 推奨の強さの判定を決定するための評価項目		
1) 推奨の強さの決定に影響する要因	判定	説明
(a) アウトカム全般に関する全体的なエビデンスが強い ・ 全体的なエビデンスが強いほど推奨度は「強い」とされる可能性が高くなる。 ・ 逆に全体的なエビデンスが弱いほど、推奨度は「弱い」とされる可能性が高くなる) ☐ はい ☐ いいえ	☐ はい ☐ いいえ	エビデンスは弱く、推奨度に弱くする要因となる。
(b) 益と害のバランスが確実（コストは含まず） ・ 望ましい効果と望ましくない効果の差が大きければ大きいほど、推奨度が強くなる可能性が高い。	☐ はい ☐ いいえ	アナキンラは未承認、カナキマブは適応外でありかつ高額である。

・ 正味の益が小さければ小さいほど、有害事象が大きいほど、益の確実性が減じられ、推奨度が「弱い」とされる可能性が高くなる)		
2. その他推奨の強さに考慮すべき要因		
カナキヌマブは適応外疾患であり、極めて高価（1 バイア約 130 万円）		

1. CQ TRAPS に対するエタネルセプト治療の推奨度は？											
2. 推奨草案 強く推奨される 弱く推奨される 弱く推奨されない 強く推奨されない TRAPS におけるエタネルセプト治療は前方視的研究が 2 報告と後方視的研究が数報告ある。その他は症例シリーズ報告、症例報告のみである。前方視的研究①においては 13 人において短期的には症状は軽減し、炎症反応の有意な低下を認めたが、長期的には主に二次無効のため、または注射部位反応のためエタネルセプト継続者は 2 人のみであった。前方視的研究②においては 7 人の TRAPS 患者（C33Y 5 人、R92Q 2 人）において、C33Y 変異をもつ患者 5 人においては炎症反応の有意な低下を認めなかったが、症状は軽減しステロイド減量が可能であった。浸透率の低い変異である R92Q を持つ患者 2 人においては症状についても有意な改善を認められなかった。ヨーロッパにおける自己炎症性疾患データベース（Eurofever）をもとにした後方視的研究では TRAPS 患者 113 人中 37 人にエタネルセプトが使用され、完全寛解、部分寛解、不応の順に 11 人、21 人、5 人であった。症例シリーズ報告においては、一部の症例において二次無効が報告されている。以上からエタネルセプトにおいて一定の有効性（エビデンス C：弱い）があると評価するが、その効果は症例により異なることから限定的である。また本疾患においては現時点ではエタネルセプトは疾患適応ではない。以上からステロイドのみでは発熱発作や全身炎症の抑制が困難な患者に対してエタネルセプトは治療選択枝となりうる。											
3. ガイドライン作成グループにおける推奨に関する価値観や好み											
4. CQ に対するエビデンス総体の総括（アウトカム全般に関連する全体的なエビデンスの強さ） A（強） B（中） C（弱） D（とても弱い）											
5. 推奨の強さの判定を決定するための評価項目 <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 40%;">1) 推奨の強さの決定に影響する要因</th> <th style="width: 15%;">判定</th> <th style="width: 45%;">説明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="vertical-align: top; padding: 5px;"> (a) アウトカム全般に関する全体的なエビデンスが強い ・ 全体的なエビデンスが強いほど推奨度は「強い」とされる可能性が高くなる。 ・ 逆に全体的なエビデンスが弱いほど、推奨度は「弱い」とされる可能性が高くなる) ☐ はい ☐ いいえ </td> <td style="vertical-align: top; padding: 5px;"> ☐ はい ☒ いいえ </td> <td style="vertical-align: top; padding: 5px;"> エビデンスは弱く、推奨度に弱くする要因となる </td> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top; padding: 5px;"> (b) 益と害のバランスが確実（コストは含まず） ・ 望ましい効果と望ましくない効果の差が大きければ大きいほど、推奨度が強くなる可能性が高い。 ・ 正味の益が小さければ小さいほど、有害事象が大きいほど、益の確実性が減じられ、推奨度が「弱い」とされ </td> <td style="vertical-align: top; padding: 5px;"> ☐ はい ☒ いいえ </td> <td style="vertical-align: top; padding: 5px;"> 効果は限定的で副作用の問題もあり、推奨度を弱くする要因となる。 </td> </tr> </tbody> </table>			1) 推奨の強さの決定に影響する要因	判定	説明	(a) アウトカム全般に関する全体的なエビデンスが強い ・ 全体的なエビデンスが強いほど推奨度は「強い」とされる可能性が高くなる。 ・ 逆に全体的なエビデンスが弱いほど、推奨度は「弱い」とされる可能性が高くなる) ☐ はい ☐ いいえ	☐ はい ☒ いいえ	エビデンスは弱く、推奨度に弱くする要因となる	(b) 益と害のバランスが確実（コストは含まず） ・ 望ましい効果と望ましくない効果の差が大きければ大きいほど、推奨度が強くなる可能性が高い。 ・ 正味の益が小さければ小さいほど、有害事象が大きいほど、益の確実性が減じられ、推奨度が「弱い」とされ	☐ はい ☒ いいえ	効果は限定的で副作用の問題もあり、推奨度を弱くする要因となる。
1) 推奨の強さの決定に影響する要因	判定	説明									
(a) アウトカム全般に関する全体的なエビデンスが強い ・ 全体的なエビデンスが強いほど推奨度は「強い」とされる可能性が高くなる。 ・ 逆に全体的なエビデンスが弱いほど、推奨度は「弱い」とされる可能性が高くなる) ☐ はい ☐ いいえ	☐ はい ☒ いいえ	エビデンスは弱く、推奨度に弱くする要因となる									
(b) 益と害のバランスが確実（コストは含まず） ・ 望ましい効果と望ましくない効果の差が大きければ大きいほど、推奨度が強くなる可能性が高い。 ・ 正味の益が小さければ小さいほど、有害事象が大きいほど、益の確実性が減じられ、推奨度が「弱い」とされ	☐ はい ☒ いいえ	効果は限定的で副作用の問題もあり、推奨度を弱くする要因となる。									

る可能性が高くなる)		
2. その他推奨の強さに考慮すべき要因		
エタネルセプトは疾患適応ではなく、高価である。		