

(資料 2)

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 FCAS 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、公開までに關する事項	
(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。

(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。

【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- 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 がい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。

【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
(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。

	<p>重要臨床課題 2 : 「家族性地中海熱の治療」</p> <p>家族性地中海熱は発作時に高熱と急性腹症と診断されるほどの激しい疼痛を認める。また慢性炎症に伴うアミロイドーシスは多臓器に障害をもたらし、生命予後にも影響を与えることから早期の治療介入が必要とされている。第一選択薬としてコルヒチンがあり、コルヒチン耐性例においては抗IL-1療法、抗TNF療法、サリドマイドの有効性が報告されている。本疾患の責任遺伝子である <i>MEFV</i> 遺伝子は機能解析法が確立しておらず、症状が非典型的で疾患関連が不明な <i>MEFV</i> 遺伝子に変異をもつ症例の治療法については明確に定まっていない。特に本邦では欧州と比較し、遺伝子変異型の分布が異なっており、アミロイドーシスの合併も少ないとされている。現状を踏まえ、本邦の家族性地中海熱の各治療の推奨度を検討したい。</p>
(7) ガイドラインがカバーする範囲	<ul style="list-style-type: none"> ・本ガイドラインがカバーする範囲 家族性地中海熱患者、FMF 非典型例患者
(8) クリニカル クエスチョン (CQ) リスト	<ul style="list-style-type: none"> ・妊婦におけるコルヒチンの推奨度は？ ・家族性地中海熱の各治療（コルヒチン、抗IL-1療法、抗TNF療法、サリドマイド）の推奨度は？

2. システマティックレビューに関する事項	
(7) 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
(8) 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。

【TRAPS 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	TNF 受容体関連周期性症候群 (TRAPS ; TNF receptor-associated periodic syndrome) (簡略タイトル : TRAPS)
(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 ・ アミロイドーシス ・ 治療による有害事象
(3) トピック	TNF 受容体関連周期性症候群 (TRAPS)
(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	TRAPS に対する既存の診療ガイドラインとしては平成 22-24 年度厚生労働省 : 「TNF 受容体関連周期性症候群 (TRAPS) の病態の解明と診断基準作成に関する研究」の研究班における「TRAPS 診療ガイドライン 2012 (案)」が存在するが、治療法としての抗 IL-1 療法や抗 TNF 療法に関する新たな知見の蓄積もあり、その反映が必要であると考えられる。そのため、上記ガイドラインと平成 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を基盤に、本ガイドラインを作成した。
(6) 重要臨床課題	重要臨床課題 : 「TRAPS の治療」 TRAPS の発熱発作は、一度起こると数週間にわたり持続することが多く、患者の QOL 低下や社会的な損失は極めて著しい。また慢性炎症に伴うアミロイドーシスは患者の生命予後にも影響を与えることから、早期の治療介入が必要とされている。有効な治療法として NSAIDs や発作時ステロイド投与、抗 IL-1 療法・エタネルセプトが報告されているが、現時点で疾患適応の承認が得られていないものも含まれる。また TRAPS は遺伝子変異における機能解析法が確立していない。このため疾患関連性が不明な遺伝子変異をもつ非典型症例においての診断および治療法については議論が残っている。このような現状を踏まえ、TRAPS におけるこれらの治療の推奨度について検討する。
(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 TRAPS 患者

(8) クリニカル クエスチョン (CQ) リスト	・ TRAPS の各治療 (ステロイド、抗 IL-1 療法、エタネルセプト) の推奨度は？
-------------------------------------	---

2. システマティックレビューに関する事項	
(9) 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
(10) 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	<ul style="list-style-type: none"> ・採用条件を満たす CPG、SR 論文が存在する場合は、それを第一優先とする。 ・採用条件を満たす CPG、SR 論文がない場合は、個別研究論文を対象として de novo で SR を実施する。 ・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。

【PFAPA 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	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 (簡略タイトル : PFAPA)
(2) 目的	以下のアウトカムを改善することを目的とする ・発熱発作日数の減少 ・成長発達 ・QOL ・治療による有害事象
(3) トピック	周期性発熱・アフタ性口内炎・咽頭炎・頸部リンパ節炎 (PFAPA)
(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	これまで本邦には PFAPA 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 PFAPA 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：「PFAPA の治療」 PFAPA は合併症が少なく、また多くは自然治癒するが、発熱発作に伴う苦痛や社会生活への制限を伴うこと、および一部の症例で症状が成人期に至るまで遷延する症例の存在からさまざまな治療がなされている。一般的に行われている治療として、シメチジンの予防内服、発作時ステロイド内服、扁桃摘出術などがあり、その他の治療としてはロイコトリエン拮抗薬の予防内服、抗 IL-1 療法、漢方薬などがある。しかしこれらの治療法の根拠に基づいた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 小児 PFAPA 患者、成人 PFAPA 患者
(8) クリニカル クエスション (CQ) リスト	・PFAPA の各治療 (シメチジン、発作時間欠的ステロイド、扁桃摘出術、抗 IL-1 療法、漢方薬) の推奨度は？

2. システマティックレビューに関する事項	
(11) 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
(12) 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。

重要臨床課題：「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 FCAS 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。

構成要素

P (patients, Problem, Population)

性別	指定なし
年齢	指定なし
疾患・病態	CAPS (FCAS, MWS, NOMID/CINCA)
地理的要件	指定なし
その他	指定なし

介入方法、対称 I(Interventions) / C(Comparison, Controls, Comparators)のリスト

I 1 : 抗 IL-1 療法 I 2 : 間欠的なステロイド投与/ C : I 1 ~ 2 の治療なし

	Outcome の内容	益か害か	重要度	採用可否
O1	全身炎症症状・所見 (発熱、CRP 上昇など) の改善	益	7 点	
O2	発達発育の改善	益	8 点	
O3	QOL の改善	益	8 点	
O4	難聴進行の抑制	益	8 点	
O5	関節障害の改善	益	8 点	
O6	アミロイドーシス進行の抑制	益	8 点	
O7	抗 IL-1 療法による有害事象	害	7 点	
O8	ステロイドによる有害事象	害	7 点	
O9	中枢神経症状の改善	害	8 点	

作成した CQ

CAPS の各病型の各治療 (抗 I L - 1 療法、ステロイド投与) の推奨度は？

重要臨床課題：「メバロン酸キナーゼ欠損症の治療」				
メバロン酸キナーゼ欠損症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、HMGC _o A 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。				
構成要素				
P (patients, Problem, Population)				
性別	指定なし			
年齢	指定なし			
疾患・病態	メバロン酸キナーゼ欠損症			
地理的要件	指定なし			
その他	指定なし			
介入方法、対称 I(Interventions) / C(Comparison, Controls, Comparators)のリスト				
I 1 : HMGC _o A 還元酵素阻害剤 I 2 : 悪化時間欠的なステロイド I 3 : ステロイド持続投与 I 4 抗 IL-1 療法 I 5 : 抗 TNF 療法 / C : I 1 ~ 5 の治療なし				
	Outcome の内容	益か害か	重要度	採用可否
O1	全身炎症症状・所見 (発熱、CRP 上昇など) の改善	益	7 点	
O2	発達発育の改善	益	8 点	
O3	QOL の改善	益	8 点	
O4	消化器症状の軽減	益	6 点	
O5	関節症状の軽減	益	8 点	
O6	アミロイドーシス進行の抑制	益	8 点	
O7	HMGC _o A 還元酵素阻害剤の有害事象	害	6 点	
O8	ステロイドによる有害事象	害	7 点	
O9	抗 IL-1 療法による有害事象	害	7 点	
O10	抗 TNF 療法による有害事象	害	7 点	
作成した CQ				
高 IgD 症候群の各治療 (HMGC _o A 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？				

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。				
構成要素				
P (patients, Problem, Population)				
性別	指定なし			
年齢	指定なし			
疾患・病態	Blau 症候群/若年発症サルコイドーシス			
地理的要件	指定なし			
その他	指定なし			
介入方法、対称 I(Interventions) / C(Comparison, Controls, Comparators)のリスト				
I1：ステロイド点眼 I2：ステロイド全身投与 I3：メトトレキサート I4 抗TNF療法 / C：I1～4の治療なし				
	Outcome の内容	益か害か	重要度	採用可否
O1	全身炎症症状・所見 (発熱、CRP 上昇など)の改善	益	7点	
O2	視力の維持	益	9点	
O3	成長発達の改善	益	8点	
O4	QOL の改善	益	8点	
O5	関節変形・拘縮の予防	益	8点	
O6	ステロイド点眼における有害事象	害	6点	
O7	ステロイド全身投与における有害事象	害	8点	
O8	メトトレキサート における有害事象	害	7点	
O9	抗TNF療法における有害事象	害	7点	
作成した 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- 製剤)の推奨度は？				

重要臨床課題：「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。

構成要素

P (patients, Problem, Population)

性別	女性
年齢	指定なし
疾患・病態	コルヒチン治療を行う疾患（家族性地中海熱、ベーチェット病、痛風など）
地理的要件	指定なし
その他	妊婦

介入方法、対称 I(Interventions) / C(Comparison, Controls, Comparators)のリスト

I：コルヒチン治療を行う / C：コルヒチン治療を行わない

	Outcome の内容	益か害か	重要度	採用可否
O1	疾患活動性の抑制	益	6点	
O2	疾患に伴う合併症の抑制	益	7点	
O3	コルヒチンによる有害事象	害	8点	
O4				
O5				
O6				
O7				

作成したCQ

妊婦におけるコルヒチンの推奨度は？

重要臨床課題：「家族性地中海熱の治療」

家族性地中海熱は発作時に高熱と急性腹症と診断されるほどの激しい疼痛を認める。また慢性炎症に伴うアミロイドーシスは多臓器に障害をもたらし、生命予後にも影響を与えることから早期の治療介入が必要とされている。第一選択薬としてコルヒチンがあり、コルヒチン耐性例においては抗IL-1療法、抗TNF療法、サリドマイドの有効性が報告されている。本疾患の責任遺伝子であるMEFV遺伝子は機能解析法が確立しておらず、症状が非典型的で疾患関連が不明なMEFV遺伝子に変異をもつ症例の治療法については明確に定まっていない。特に本邦では海外と比較し、遺伝子変異型の分布が異なっており、アミロイドーシスの合併も少ないとされている。以上の現状を踏まえ、本邦の家族性地中海熱の各治療の推奨度を検討したい。

構成要素

P (patients, Problem, Population)

性別	指定なし
年齢	指定なし
疾患・病態	家族性地中海熱（典型例、および非典型例）
地理的要件	指定なし
その他	指定なし

介入方法、対称 I(Interventions) / C(Comparison, Controls, Comparators)のリスト

I1：コルヒチン I2：抗IL-1療法 I3：抗TNF療法

I4 サリドマイド I5 ステロイド内服 / C：I1～5の治療なし

	Outcomeの内容	益か害か	重要度	採用可否
O1	発作の抑制	益	7点	
O2	成長発達の改善	益	8点	
O3	QOLの改善	益	8点	
O4	アミロイドーシスの予防	益	8点	
O5	コルヒチンの有害事象	害	8点	
O6	抗IL-1療法の有害事象	害	8点	
O7	抗TNF療法の有害事象	害	8点	
O8	サリドマイドの有害事象	害	8点	
O9	ステロイドの有害事象	害	8点	

作成したCQ

家族性地中海熱の各治療（コルヒチン、抗IL-1療法、抗TNF療法、サリドマイド、ステロイド）の推奨度は？

重要臨床課題：「TRAPS の治療」				
TRAPS の発熱発作は、一度起こると数週間にわたり持続することが多く、患者の QOL 低下や社会的な損失は極めて著しい。また慢性炎症に伴うアミロイドーシスは患者の生命予後にも影響を与えることから、早期の治療介入が必要とされている。有効な治療法として NSAIDs や発作時ステロイド投与、抗 IL-1 療法・エタネルセプトが報告されているが、現時点で疾患適応の承認が得られていないものも含まれる。また TRAPS は遺伝子変異における機能解析法が確立していない。このため疾患関連性が不明な遺伝子変異をもつ非典型症例における診断および治療法については議論が残っている。このような現状を踏まえ、TRAPS におけるこれらの治療の推奨度について検討する。				
構成要素				
P (patients, Problem, Population)				
性別	指定なし			
年齢	指定なし			
疾患・病態	TRAPS			
地理的要件	指定なし			
その他	指定なし			
介入方法、対称 I(Interventions) / C(Comparison, Controls, Comparators)のリスト				
I 1 : ステロイド I 2 : 抗 IL-1 療法 I 3 : エタネルセプト / C : I 1 ~ 3 の治療なし				
	Outcome の内容	益か害か	重要度	採用可否
O1	全身炎症症状・所見 (発熱、CRP 上昇など) の改善	益	7 点	
O2	成長発達の改善	益	8 点	
O3	QOL の改善	益	8 点	
O4	アミロイドーシスの抑制	益	8 点	
O5	ステロイドの有害事象	害	8 点	
O6	抗 IL-1 療法の有害事象	害	8 点	
O7	エタネルセプトの有害事象	害	8 点	
作成した CQ				
TRAPS の各治療 (ステロイド、抗 IL-1 療法、エタネルセプト) の推奨度は？				

重要臨床課題：「PFAPA の治療」				
PFAPA は合併症が少なく、また多くは自然治癒するが、発熱発作に伴う苦痛や社会生活への制限を伴うこと、および一部の症例で症状が成人期に至るまで遷延することからさまざまな治療がなされている。一般的に行われている治療として、シメチジンの予防内服、発作時ステロイド内服、扁桃摘出術などがあり、その他の治療としてはロイコトリエン拮抗薬(LTRA)の予防内服、コルヒチンの予防内服、抗 IL-1 療法、漢方薬などがある。しかしこれらの治療法の根拠に基づいた推奨度は定まっていない。				
構成要素				
P (patients, Problem, Population)				
性別	指定なし			
年齢	指定なし			
疾患・病態	PFAPA			
地理的要件	指定なし			
その他	指定なし			
介入方法、対称 I(Interventions) / C(Comparison, Controls, Comparators)のリスト				
I 1 : シメチジン I 2 : 発作時間欠的ステロイド I 3 : 扁桃摘出術 I 4 抗 IL - 1 療法 I 5 ロイコトリエン拮抗薬(LTRA)の予防内服 I 6 漢方薬 / C : I 1 ~ 6 の治療なし				
	Outcome の内容	益か害か	重要度	採用可否
O1	発熱発作日数の減少	益	7 点	
O2	QOL の改善	益	8 点	
O3	シメチジンによる有害事象	害	8 点	
O4	ステロイドによる有害事象	害	8 点	
O5	扁桃摘出術による有害事象	害	8 点	
O6	抗 IL-1 療法による有害事象	害	8 点	
Q7	LTRA による有害事象	害	6 点	
Q8	コルヒチンによる有害事象	害	6 点	
Q9	漢方薬による有害事象	害	6 点	
作成した CQ				
PFAPA の各治療 (シメチジン、LTRA、コルヒチン、発作時ステロイド、扁桃摘出術、抗 IL - 1 療法、漢方薬) の推奨度は？				