

#### 推奨作成関連資料④（RV）

- 資料 1-1 CQ1-1 文献検索式と文献選択
- 資料 1-2 CQ1-1 リスク・バイアステーブル
- 資料 1-3 CQ1-1 エビデンスプロファイル
- 資料 1-4 CQ1-1 Evidence to Decision テーブル
- 資料 1-5 CQ1-2 文献検索式と文献選択
- 資料 1-6 CQ1-2 リスク・バイアステーブル
- 資料 1-7 CQ1-2 エビデンスプロファイル
- 資料 1-8 CQ1-2 Evidence to Decision テーブル
  
- 資料 2-1 CQ2 文献検索式と文献選択
- 資料 2-2 CQ2 Evidence to Decision テーブル
- 資料 2-3 CQ2 アブストラクトテーブル

**資料作成：厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 難治性血管炎に関する調査研究班 MRA/RV ワーキンググループ**

本資料を無断で、複製、転用等する事を禁じます。なお、資料の内容を雑誌、書籍、CD-ROM 等へ転載、掲載する場合は、事前に 株式会社 診断と治療社 へご連絡下さい。

**資料 1-1** CQ 1-1 文献検索式と文献選択

◆PubMed 検索式

((((((((rheumatoid vasculitis[mh]) OR rheumatoid vasculi\*[tiab]) OR "malignant rheumatoid arthritis"[tiab])) OR (((("arthritis, rheumatoid"[mh]) OR rheumatoid arthritis[tiab])) AND ((vasculitis[mh]) OR vasculi\*[tiab]))) AND ((((((((((((((((((((" Cyclophosphamide "[mh]) OR Cyclophosph\*[tiab]) OR Cytoxan[tiab]) OR Sendoxan[tiab]) OR Endoxan[tiab]) OR Neosar[tiab]) OR "nsc-26271"[tiab]) OR "procytox"[tiab]) OR "b-518"[tiab]) OR "ifosfamide"[tiab]) OR "isophosphamide"[tiab]) OR "iphosphamide"[tiab]) OR "isofosfamide"[tiab]) OR "holoxan"[tiab]) OR nsc-109\*) OR "cfx"[tiab]) OR "asta z 4942"[tiab]) OR phosphoramid mustard\*[tiab])) OR ((("Immunosuppressive Agents"[Pharmacological Action]) OR immunosuppress\*[tiab]) OR immunomodulat\*[tiab]))) AND (((((English[lang] OR Japanese[lang]))) AND "1999/01/01"[PDAT] : "2018/12/31"[PDAT])))

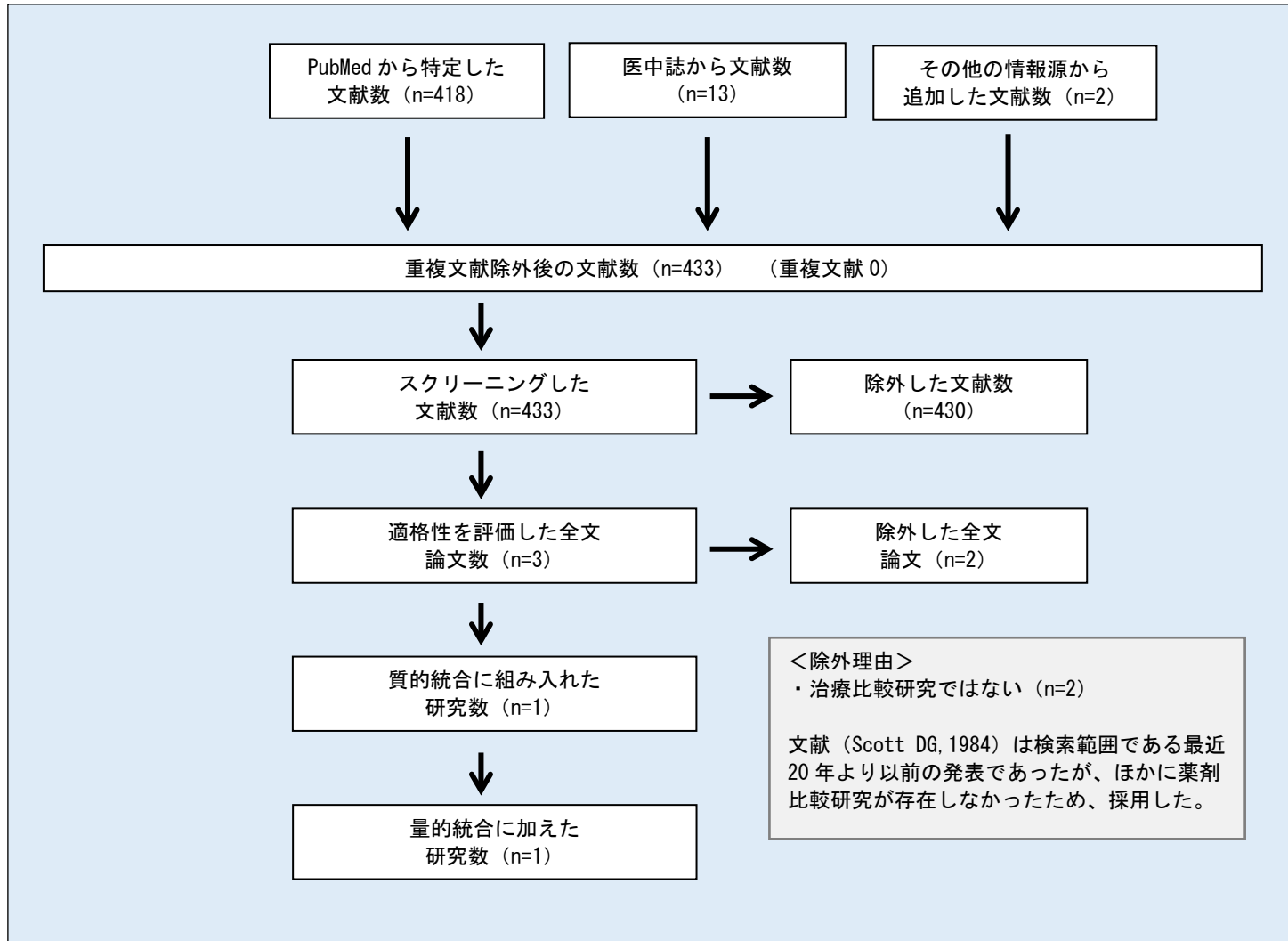
検索日 : 2018/12/27

◆医中誌検索式

- #1 [リウマトイド血管炎]/TH
- #2 悪性関節リウマチ/TA
- #3 関節リウマチ/TH and ((血管炎/TH or 血管炎/AL) or (動脈炎/TH or 動脈炎/AL) or 多発単神経炎/AL or (末梢神経系疾患/TH or 末梢神経障害/AL) or (神経炎/TH or 神経炎/AL) or (腎炎/TH or 腎炎/AL) or (強膜炎/TH or 上強膜炎/AL) or (皮膚潰瘍/TH or 皮膚潰瘍/AL) or (壊疽/TH or 壊疽/AL) or 低補体/AL)
- #4 #1 or #2 or #3
- #5 (#4) and (PT=症例報告除く)
- #6 (#5) and (PT=会議録除く)
- #7 (#6) and (PT=原著論文)
- #8 免疫抑制剤/TH or Cyclophosphamide/TH or Azathioprine/TH or Methotrexate/TH or Tacrolimus/TH or Cyclosporins/TH or Leflunomide/TH or [Mycophenolic Acid]/TH or Mizoribine/TH or (Calcineurin/TH or Calcineurin/AL) and Inhibitors/TH or Mycophenolate/AL and Mofetil/TH or シクロフォスファミド/TA or アザチオプリン/TA or メトトレキサート/TA or タクロリムス/TA or シクロスポリン/TA or レフルノミド/TA or ミコフェノール酸/TA or ミゾリビン/TA or カルシニューリン阻害/TA
- #9 #7 and #8
- #10 (#9) and (DT=1998:2018)

検索日 : 2018/12/1

◆文献選択



資料 1-2 CQ 1-1 リスク・バイアステーブル(非 RCT)

アウトカムの種類	研究内容の特徴			主な結果				Risk of Bias for Non-randomized Studies (RoBANS)					その他	
	著者名・報告年	方法	介入方法	介入群全症例数	介入群イベント症例数	対照群全症例数	対照群イベント症例数	参加者の選択	交絡変数	暴露の測定	アウトカム評価者の盲検化	不完全なアウトカム		アウトカム報告バイアス
死亡 (48 ヶ月)	Scott DG, 1984	非 RCT 単施設 後ろ向き	主治医の裁量で GC(mPSL パルス) + IVCY で治療 その他の治療と比較	21	5	24	7	high	high	low	low	low	high	<ul style="list-style-type: none"> <li>後ろ向き</li> <li>主治医判断で治療法が選択され、盲検化や交絡変数の検討はない。</li> <li>事前アウトカムの設定に関する情報がない</li> </ul>
敗血症 (48 ヶ月)	Scott DG, 1984	非 RCT 単施設 後ろ向き	主治医の裁量で GC(mPSL パルス) + IVCY で治療 その他の治療と比較	21	5	24	4	high	high	low	high	low	high	<ul style="list-style-type: none"> <li>後ろ向き</li> <li>主治医判断で治療法が選択され、盲検化や交絡変数の検討はない。</li> <li>アウトカム評価者の盲検がない</li> <li>事前アウトカムの設定に関する情報がない</li> </ul>
再燃 (48 ヶ月)	Scott DG, 1984	非 RCT 単施設 後ろ向き	主治医の裁量で GC(mPSL パルス) + IVCY で治療 その他の治療と比較	21	5	24	13	high	high	low	high	low	high	<ul style="list-style-type: none"> <li>後ろ向き</li> <li>主治医判断で治療法が選択され、盲検化や交絡変数の検討はない。</li> <li>アウトカム評価者の盲検がない</li> <li>事前アウトカムの設定に関する情報がない</li> </ul>
下肢潰瘍の新規出現 (48 ヶ月)	Scott DG, 1984	非 RCT 単施設 後ろ向き	主治医の裁量で GC(mPSL パルス) + IVCY で治療 その他の治療と比較	21	2	8	24	high	high	low	high	low	high	<ul style="list-style-type: none"> <li>後ろ向き</li> <li>主治医判断で治療法が選択され、盲検化や交絡変数の検討はない。</li> <li>アウトカム評価者の盲検がない</li> <li>事前アウトカムの設定に関する情報がない</li> </ul>
下肢潰瘍改善 (4 ヶ月)	Scott DG, 1984	非 RCT 単施設 後ろ向き	主治医の裁量で GC(mPSL パルス) + IVCY で治療 その他の治療と比較	5	3	4	1	high	high	low	high	low	high	<ul style="list-style-type: none"> <li>後ろ向き</li> <li>主治医判断で治療法が選択され、盲検化や交絡変数の検討はない。</li> <li>アウトカム評価者の盲検がない</li> <li>事前アウトカムの設定に関する情報がない</li> </ul>
感覚障害改善 (4 ヶ月)	Scott DG, 1984	非 RCT 単施設 後ろ向き	主治医の裁量で GC(mPSL パルス) + IVCY で治療 その他の治療と比較	10	4	6	1	high	high	low	high	low	high	<ul style="list-style-type: none"> <li>後ろ向き</li> <li>主治医判断で治療法が選択され、盲検化や交絡変数の検討はない。</li> <li>アウトカム評価者の盲検がない</li> <li>事前アウトカムの設定に関する情報がない</li> </ul>
好中球減少 (48 ヶ月)	Scott DG, 1984	非 RCT 単施設 後ろ向き	主治医の裁量で GC(mPSL パルス) + IVCY で治療 その他の治療と比較	14	21	6	24	high	high	low	low	low	high	<ul style="list-style-type: none"> <li>後ろ向き</li> <li>主治医判断で治療法が選択され、盲検化や交絡変数の検討はない。</li> <li>事前アウトカムの設定に関する情報がない</li> </ul>

資料 1-3 CQ 1-1 リウマトイド血管炎に対してグルココルチコイドと静注シクロホスファミドパルスの併用は有用か？

エビデンスプロファイル \*

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	GC+IVCY	Others	Relative risk (95% CI)	Absolute risk reduction (95% CI)		
死亡 (48 ヶ月)												
1	Observational study	Serious <sup>1</sup>	Not serious	Serious <sup>2</sup>	Very Serious <sup>3,4</sup>	None	5/21 (23.8%)	7/24 (29.2%)	<b>RR 0.82</b> (0.30 to 2.19)	<b>54 fewer per 1,000</b> (from 311 fewer to 204 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
敗血症 (48 ヶ月)												
1	Observational study	Very Serious <sup>1</sup>	Not serious	Serious <sup>2</sup>	Very Serious <sup>3,4</sup>	None	5/21 (23.8%)	4/24 (16.7%)	<b>RR 1.43</b> (0.44 to 4.64)	<b>71 more per 1,000</b> (from 64 fewer to 307 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
再燃(48 ヶ月)												
1	Observational study	Very Serious <sup>1</sup>	Not serious	Serious <sup>2</sup>	Serious <sup>3</sup>	None	5/21 (23.8%)	13/24 (54.2%)	<b>RR 0.44</b> (0.19 to 1.03)	<b>304 fewer per 1,000</b> (from 574 fewer to 34 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
下肢潰瘍新規出現 (48 ヶ月)												
1	Observational study	Very Serious <sup>1</sup>	Not serious	Serious <sup>2</sup>	Serious <sup>3</sup>	None	2/21 (9.5%)	8/24 (33.3%)	<b>RR 0.29</b> (0.07 to 1.20)	<b>238 fewer per 1,000</b> (from 465 fewer to 12 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
下肢潰瘍改善 (4 ヶ月)												
1	Observational study	Very Serious <sup>1</sup>	Not serious	Serious <sup>2</sup>	Very Serious <sup>3,4</sup>	None	3/5 (60.0%)	1/4 (25.0%)	<b>RR 2.40</b> (0.38 to 15.14)	<b>350 more per 1,000</b> (from 254 fewer to 954 more)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT

感覚障害改善 (4ヶ月)												
1	Observational study	Very Serious <sup>1</sup>	Not serious	Serious <sup>2</sup>	Very Serious <sup>3,4</sup>	None	4/10 (40.0%)	1/6 (16.7%)	<b>RR 2.40</b> (0.34 to 16.76)	<b>233 more per 1,000</b> (from 192 fewer to 659 more)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
好中球減少												
1	Observational study	Serious <sup>1</sup>	Not serious	Serious <sup>2</sup>	Serious <sup>3</sup>	None	14/21 (66.7%)	6/24 (25.0%)	<b>RR 2.67</b> (1.25 to 5.68)	<b>417 more per 1,000</b> (from 151 more to 682 more)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT

CI: confidence interval, RR: risk ratio

\*: 採用されたもののデータが利用できず解析できなかったアウトカムは、表に記載していない

説明 1. 後ろ向き、非盲検、主治医判断で治療法選択、交絡の調整なし、アウトカム評価者盲検化なし（死亡・好中球減少を除く）、アウトカム事前設定情報なし

2. GC 投与法が CQ と研究で異なる

3. イベント・サンプル数が最適情報量の基準を満たさない

4. 効果推定値の信頼区間が相当な利益と相当な害の双方の臨床決断閾値をまたぐ

資料 1-4 CQ 1-1 リウマトイド血管炎に対してグルココルチコイドと静注シクロホスファミドパルスの併用は有用か？

Evidence to Decision テーブル

判定		リサーチエビデンス	備考
問題	<p>この問題は優先事項か</p> <p><input type="radio"/>いいえ  <input type="radio"/>おそろくいいえ  <input type="radio"/>おそろくはい  <input checked="" type="radio"/>はい</p> <p>-----</p> <p><input type="radio"/>さまざまである  <input type="radio"/>わからない</p>	<p>・難治性のリウマトイド血管炎（RV）治療において IVCY が用いられることが多く、実臨床下で一定の評価がなされている一方、IVCY 以外の治療法が選択されることもある。RV における GC+IVCY を他治療よりも優先させるべきかどうかは临床上、問題である。</p>	
望ましい効果	<p>予期される望ましい効果はどれほど大きいか</p> <p><input type="radio"/>わずか  <input type="radio"/>小さい  <input checked="" type="radio"/>中等度  <input type="radio"/>大きい</p> <p>-----</p> <p><input type="radio"/>さまざまである  <input type="radio"/>わからない</p>	<p>・重大なアウトカム死亡（48 ヶ月）について、GC+IVCY の他の治療に対する効果推定値は 1000 人当たり 54（少ない）（-311~204）、NNT 18.5 であった。</p> <p>・重大なアウトカム再燃（48 ヶ月）について、GC+IVCY の他の治療に対する効果推定値は 1000 人当たり 304（少ない）（-574~-34）、NNT 3.3 であった。</p> <p>・重要なアウトカム下肢潰瘍新規出現（48 ヶ月）について、GC+IVCY の他の治療に対する効果推定値は 1000 人当たり 238（少ない）（-465~-12）、NNT 4.2 であった。</p> <p>・重要なアウトカム感覚障害改善（4 ヶ月）について、GC+IVCY の他の治療に対する効果推定値は 1000 人当たり 233（多い）（-192~659）、NNT 4.3 であった。</p> <p>・重要なアウトカム下肢潰瘍改善（4 ヶ月）について、GC+IVCY の他の治療に対する効果推定値は 1000 人当たり 350（多い）（-254~954）、NNT 2.9 であった。</p>	<p>・単施設の後方視調査          ・寛解の定義なし          ・対象は全身性 RV          ・治療選択は主治医裁量</p> <p>IVCY 群 (21 例)          DAY 1:mPSL 1500mg に続いて CYC 500mg          DAY 8, 29, 50: mPSL 1000mg に続いて          CYC 15mg/kg(最大 1000 mg)          維持療法:          AZP 2mg/kg/day (15 例)          or CYC 1.5mg/kg/day (5 例)</p> <p>他の治療群 (24 例) :          AZP 2mg/kg/day (7 例)、          PSL 20-60mg/day (6 例)、          D-ペニシラミン 375-750mg/day (4 例)、          クロラムブシル 4-6mg/day (4 例)、          CYC 1.5 mg/kg/day (1 例)、          プロスタグランジン qw (1 例)、          MTX 25mg qw sc (1 例)</p> <p>その他の情報          爪梗塞治癒は IVCY 群 93%、他の治療群 68%、下垂足・下垂手は IVCY 群 3 例 (100%) で改善、他の治療群 1 例は改善なし、下肢切断は IVCY 群 1 例、他の治療群 3 例であった。</p>

<p>望ましくない効果</p>	<p>予期される望ましくない効果はどれほど大きい か</p> <p><input type="radio"/>大きい  <input checked="" type="radio"/>中等度  <input type="radio"/>小さい  <input type="radio"/>わずか</p> <p>-----</p> <p><input type="radio"/>さまざまである  <input type="radio"/>わからない</p>	<p>・重大な害のアウトカム（敗血症）について、GC+IVCY での発生は 1000 人当たり 71（多い）（-64~307）であった。  ・重要な害のアウトカム好中球減少について、GC+IVCY での発生は 1000 人当たり 417（多い）（151~682）であった。</p>	<p>・好中球減少は IVCY 群で 14 例、他の治療群で 6 例、他の合併症は少なく、有害事象は両群で類似していた。IVCY 群の少数に嘔気があったが、脱毛・膀胱炎はなかった。  ・IVCY 群の死因は心不全 2 例、線維性肺炎、気管支肺炎、および冠動脈不全、剖検 4 例で活動性血管炎は確認されず。  ・他の治療群の死因は気管支肺炎 2 例、敗血症、胃癌、冠動脈不全、腸穿孔に続発する腹膜炎で、剖検 2 例のうち 1 例で活動性血管炎が確認された。</p>
<p>エビデンスの確実性</p>	<p>効果の全体的なエビデンスの確実性は何か</p> <p><input checked="" type="radio"/>非常に低  <input type="radio"/>低  <input type="radio"/>中  <input type="radio"/>高</p> <p>-----</p> <p><input type="radio"/>組み込まれた研究なし</p>	<p>・バイアスのリスク、非直接性、不精確に関して、1~2 段階のグレードダウンがあった。すべてのアウトカムでエビデンスの確実性は「非常に低」であった。  ・全体のエビデンスの確実性は「非常に低」となる。</p>	
<p>価値観や意向・希望</p>	<p>人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性はあるか</p> <p><input type="radio"/>重要な不確実性またはばらつきあり  <input type="radio"/>重要な不確実性またはばらつきの可能性あり  <input checked="" type="radio"/>重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし  <input type="radio"/>重要な不確実性またはばらつきなし</p> <p>-----</p> <p><input type="radio"/>望ましくないアウトカムなし</p>	<p>・価値観に関する情報は得られなかった。しかし、アウトカムについてはばらつきの可能性は低いと思われる</p>	
<p>効果のバランス</p>	<p>望ましい効果と望ましくない効果とのバランスは介入またはコントロールを支持するか</p> <p><input type="radio"/>コントロールを支持する  <input type="radio"/>おそらくコントロールを支持する  <input type="radio"/>介入もコントロールも支持しない  <input checked="" type="radio"/>おそらく介入を支持する  <input type="radio"/>介入を支持する</p> <p>-----</p> <p><input type="radio"/>さまざまである  <input type="radio"/>わからない</p>	<p>・重要視するアウトカムの価値の重みづけを再燃 1、重篤有害事象（敗血症） 2、死亡 3 とする。  ・介入により 1000 人あたり死亡が 54 人減少、重篤有害事象は 71 人増加、再燃が 304 人減少であり、非再燃 304*1-有害事象 71*2-死亡 (-54*3)=324（介入が良い）となる。</p>	



<b>資源利用</b>	<b>必要な資源はどれほど大きいか</b> <input type="radio"/> 大きなコスト <input type="radio"/> 中等度のコスト <input type="radio"/> 介入もコントロールも支持しない <input checked="" type="radio"/> おそらく介入を支持する <input type="radio"/> 介入を支持する <hr/> <input type="radio"/> さまざまである <input type="radio"/> わからない	<p>・コストは大きくない。点滴を要するが、全身症状を伴う場合には、介入が支持される可能性がある。</p>	
<b>必要資源量のエビデンスの確実性</b>	<b>効果の全体的なエビデンスの確実性は何か</b> <input type="radio"/> 非常に低 <input type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <hr/> <input checked="" type="radio"/> 組み込まれた研究なし	<p>・ 同定された研究エビデンスはない</p>	
<b>費用対効果</b>	<b>費用対効果は介入またはコントロールを支持するか</b> <input type="radio"/> コントロールを支持する <input type="radio"/> おそらくコントロールを支持する <input type="radio"/> 介入もコントロールも支持しない <input checked="" type="radio"/> おそらく介入を支持する <input type="radio"/> 介入を支持する <hr/> <input type="radio"/> さまざまである <input type="radio"/> わからない	<p>・ 同定された研究エビデンスはない。しかし、効果の観点、一般的に行われている治療法でコストは高いことから、おそらく介入を支持する。</p>	
<b>公平性</b>	<b>医療上の公平性への影響はどうか</b> <input type="radio"/> 公平性が減る <input type="radio"/> おそらく公平性が減る <input checked="" type="radio"/> おそらく影響がない <input type="radio"/> おそらく公平性が増える <input type="radio"/> 公平性が増える <hr/> <input type="radio"/> さまざまである <input type="radio"/> わからない	<p>・ IVCY はリウマチ膠原病領域では一般に広く行われる治療法であるため、公平性の影響は非常に小さいと考えられる</p>	

<p style="writing-mode: vertical-rl; text-orientation: upright;">許 容 可 能 性</p>	<p>この介入は重要な利害関係者にとって許容できるか</p> <p> <input type="radio"/>いいえ  <input type="radio"/>おそろくいいえ  <input checked="" type="radio"/>おそろくはい  <input type="radio"/>はい         </p> <p>-----</p> <p> <input type="radio"/>さまざまである  <input type="radio"/>わからない         </p>	<p>・シクロホスファミドは「血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患」で保険適応がある</p>	
<p style="writing-mode: vertical-rl; text-orientation: upright;">実 行 可 能 性</p>	<p>この選択肢は実行可能か</p> <p> <input type="radio"/>いいえ  <input type="radio"/>おそろくいいえ  <input checked="" type="radio"/>おそろくはい  <input type="radio"/>はい         </p> <p>-----</p> <p> <input type="radio"/>さまざまである  <input type="radio"/>わからない         </p>	<p>・おそろく実行可能であろう</p>	

【結論】

CQ 1-1 リウマトイド血管炎に対してグルココルチコイドと静注シクロホスファミドパルスの併用は有用か？				
推奨のタイプ	介入を使用することを推奨する (強い推奨)	介入を使用することを提案する (弱い推奨)	介入を使用しないことを提案する (弱い推奨：反対)	介入を使用しないことを推奨する (強い推奨：反対)
推奨文	<p>全身症状を伴うリウマトイド血管炎<sup>*1</sup>の寛解導入治療では、抗リウマチ薬あるいはグルココルチコイド単独よりも、グルココルチコイド＋静注シクロホスファミドパルスを提案する。 (推奨の強さ：弱い、エビデンスの確実性：非常に低)</p> <p><sup>*1</sup>:全身症状を伴うリウマトイド血管炎とは、血管炎による臓器病変があり漿膜炎や強膜炎などの関節外病変や発熱、体重減少を伴うリウマトイド血管炎を指す。</p>			
正当性	<p>IVCY はリウマトイド血管炎の難治例や再燃例における治療で用いられることも多い。エビデンスにおいては、その「確実性は非常に低い」ものの、リウマトイド血管炎では望ましい効果、効果のバランス、等から、有用性が上回ることが示唆され、位置づけは「提案する」が妥当と考えられる。</p>			
サブグループに関する検討事項	<p>全身症状を伴うリウマトイド血管炎とは、血管炎による臓器病変があり漿膜炎や強膜炎などの関節外病変や発熱、体重減少を伴うリウマトイド血管炎を指す</p>			
実施に関わる検討事項	<p>実臨床では、間欠的な mPSL パルスではなく、経口 GC の連日投与が選択される。GC 使用法については検討課題である</p>			
モニタリングと評価に関わる検討事項				
研究上の優先事項	<p>系統的に十分な治療を行う対照群 (GC 大量療法) と比較した GC+IVCY 併用療法の有用性を適正なアウトカムを設定し前向きに検証する必要がある。</p>			

## 資料 1-5 CQ 1-2 文献検索式と文献選択

### ◆PubMed 検索式

((((((((((rheumatoid vasculitis[mh]) OR rheumatoid vasculi\*[tiab]) OR "malignant rheumatoid arthritis"[tiab])) OR (((("arthritis, rheumatoid"[mh]) OR rheumatoid arthritis[tiab])) AND ((vasculitis[mh]) OR vasculi\*[tiab]))) AND (((((((((((("azathioprine"[mh]) OR azathioprin\*[tiab]) OR "imuran" [tiab]) OR "immuran" [tiab]) OR "imurel"[tiab]) OR "azahexal"[tiab]) OR "azamun"[tiab]) OR "imurek"[tiab]) OR "AZA"[tiab])) OR (((("AZP"[tiab]) OR "Azanin"[tiab]) OR "Azothioprine"[tiab]) OR "Thiopurine"[tiab]))) AND (((((((English[lang] OR Japanese[lang]))) AND "1999/01/01"[PDAT] : "2018/12/31"[PDAT])))

検索日 : 2018/12/27

### ◆医中誌検索式

#1 [リウマトイド血管炎]/TH

#2 悪性関節リウマチ/TA

#3 関節リウマチ/TH and ((血管炎/TH or 血管炎/AL) or (動脈炎/TH or 動脈炎/AL) or 多発単神経炎/AL or (末梢神経系疾患/TH or 末梢神経障害/AL) or (神経炎/TH or 神経炎/AL) or (腎炎/TH or 腎炎/AL) or (強膜炎/TH or 上強膜炎/AL) or (皮膚潰瘍/TH or 皮膚潰瘍/AL) or (壊疽/TH or 壊疽/AL) or 低補体/AL)

#4 #1 or #2 or #3

#5 (#4) and (PT=症例報告除く)

#6 (#5) and (PT=会議録除く)

#7 (#6) and (PT=原著論文)

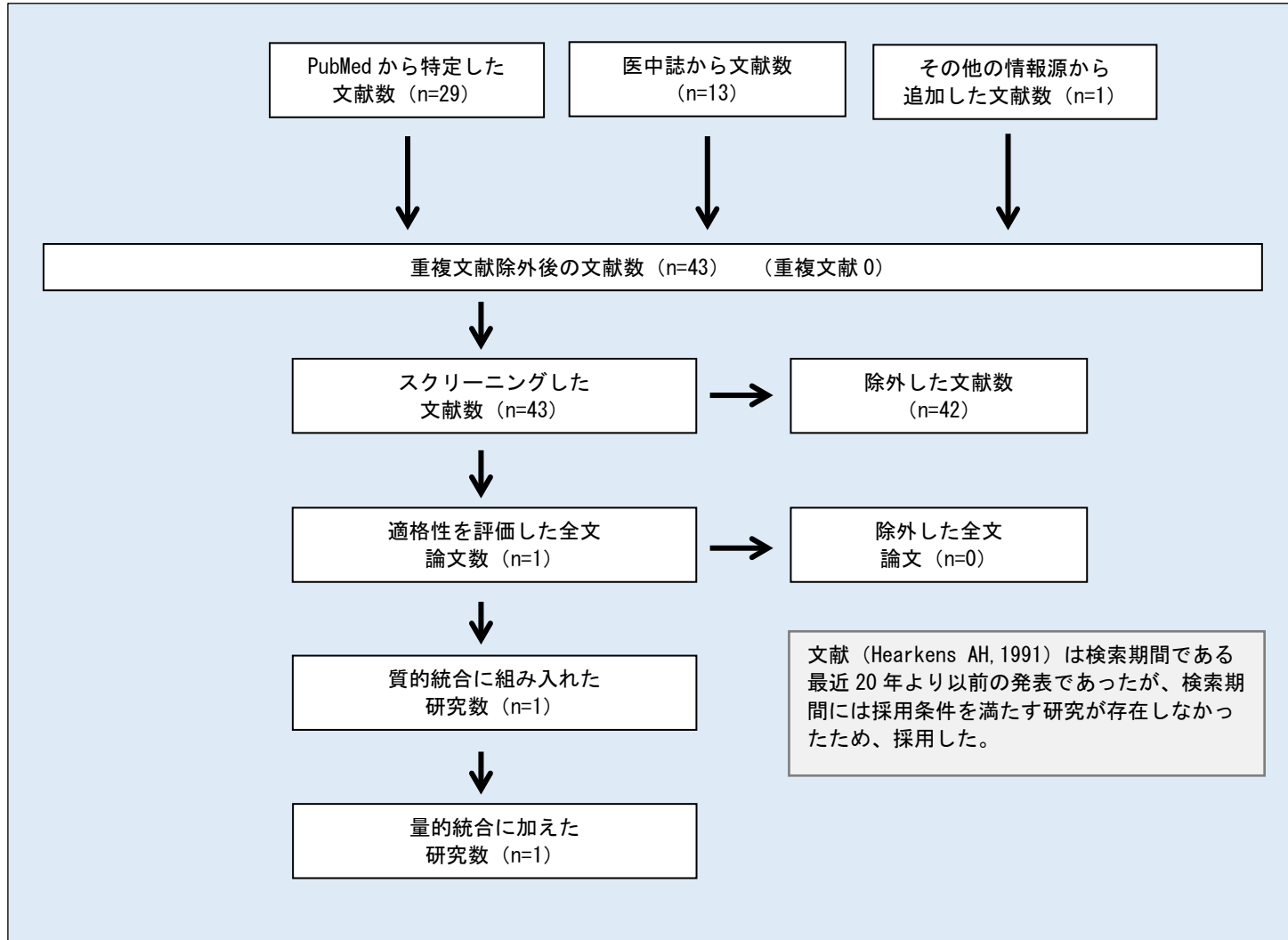
#8 免疫抑制剤/TH or Cyclophosphamide/TH or Azathioprine/TH or Methotrexate/TH or Tacrolimus/TH or Cyclosporins/TH or Leflunomide/TH or [Mycophenolic Acid]/TH or Mizoribine/TH or (Calcineurin/TH or Calcineurin/AL) and Inhibitors/TH or Mycophenolate/AL and Mofetil/TH or シクロフォスファミド/TA or アザチオプリン/TA or メトトレキサート/TA or タクロリムス/TA or シクロスポリン/TA or レフルノミド/TA or ミコフェノール酸/TA or ミゾリビン/TA or カルシニユーリン阻害/TA

#9 #7 and #8

#10 (#9) and (DT=1998:2018)

検索日 : 2018/12/1

◆文献選択



資料 1-6 CQ 1-2 リスク・バイアステーブル (RCT)

アウトカムの種類	研究内容の特徴			主な結果				Risk of Bias							その他
	著者名・報告年	方法	介入方法	介入群全症例数	介入群イベント症例数	対照群全症例数	対照群イベント症例数	割り付け方法	割り付けの隠ぺい	対象者・ケア提供者の盲検化	アウトカム評価者の盲検化	不完全なアウトカム	アウトカム報告バイアス	その他バイアス (早期試験中止・医療機関数)	
死亡 (長期観察)	Heurkens AH, 1991	RCT	皮膚血管炎のみの 19 例 ・PSL+AZP (A 群) ・csDMARDs 継続 (B 群)	8	0	11	2	unknown	unknown	unknown	low	low	low	low	・ランダム化・盲検化の記載なし ・アウトカムの事前設定に関する情報はないが皮膚血管炎を含む重要アウトカムの評価あり
重症感染症 (長期観察)	Heurkens AH, 1991	RCT	皮膚血管炎のみの 19 例 ・PSL+AZP (A 群) ・csDMARDs 継続 (B 群)	8	2	11	1	unknown	unknown	unknown	unknown	low	low	low	・ランダム化・盲検化の記載なし ・評価者の盲検化記載なし ・アウトカムの事前設定に関する情報はないが皮膚血管炎を含む重要アウトカムの評価あり
皮膚血管炎改善 (3ヶ月)	Heurkens AH, 1991	RCT	皮膚血管炎のみの 19 例 ・PSL+AZP (A 群) ・csDMARDs 継続 (B 群)	8	5	11	3	unknown	unknown	unknown	unknown	low	low	low	・ランダム化・盲検化の記載なし ・評価者の盲検化記載なし ・アウトカムの事前設定に関する情報はないが皮膚血管炎を含む重要アウトカムの評価あり
関節外病変改善 (3ヶ月)	Heurkens AH, 1991	RCT	皮膚血管炎のみの 19 例 ・PSL+AZP (A 群) ・csDMARDs 継続 (B 群)	7	3	6	0	unknown	unknown	unknown	unknown	low	low	low	・ランダム化・盲検化の記載なし ・評価者の盲検化記載なし ・アウトカムの事前設定に関する情報はないが皮膚血管炎を含む重要アウトカムの評価あり
皮膚血管炎改善 (18ヶ月)	Heurkens AH, 1991	RCT	皮膚血管炎のみの 19 例 ・PSL+AZP (A 群) ・csDMARDs 継続 (B 群)	8	7	11	6	unknown	unknown	unknown	unknown	low	low	low	・ランダム化・盲検化の記載なし ・評価者の盲検化記載なし ・アウトカムの事前設定に関する情報はないが皮膚血管炎を含む重要アウトカムの評価あり
関節外病変改善 (18ヶ月)	Heurkens AH, 1991	RCT	皮膚血管炎のみの 19 例 ・PSL+AZP (A 群) ・csDMARDs 継続 (B 群)	7	4	6	1	unknown	unknown	unknown	unknown	low	low	low	・ランダム化・盲検化の記載なし ・評価者の盲検化記載なし ・アウトカムの事前設定に関する情報はないが皮膚血管炎を含む重要アウトカムの評価あり

資料 1-7 CQ 1-2 リウマトイド血管炎に対してグルココルチコイドとアザチオプリンの併用は有用か？

エビデンスプロファイル \*

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	GC+AZA	csDMARDs	Relative risk (95% CI)	Absolute risk reduction (95% CI)		
<b>死亡 (長期観察)</b>												
1	Randomized trial	Serious <sup>1</sup>	Not serious	Not serious	Very Serious <sup>2,3</sup>	None <sup>5</sup>	0/8 (0.0%)	2/11 (18.2%)	<b>RR 0</b> (0 to NaN)	<b>182 fewer per 1,000</b> (from 410 fewer to 46 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
<b>重症感染症 (長期観察)</b>												
1	Randomized trial	Very Serious <sup>1</sup>	Not serious	Not serious	Very Serious <sup>2,4</sup>	None <sup>5</sup>	2/8 (25.0%)	1/11 (9.1%)	<b>RR 2.75</b> (0.30 to 25.35)	<b>159 more per 1,000</b> ( from 186 fewer to 504 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
<b>皮膚血管炎改善 (3 ヶ月)</b>												
1	Randomized trial	Very Serious <sup>1</sup>	Not serious	Not serious	Serious <sup>2</sup>	None <sup>5</sup>	5/8 (62.5%)	3/11 (27.3%)	<b>RR 2.29</b> (0.76 to 6.91)	<b>352 more per 1,000</b> (from 74 fewer to 779 more)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
<b>関節外病変改善 (3 ヶ月)</b>												
1	Randomized trial	Very Serious <sup>1</sup>	Not serious	Not serious	Very Serious <sup>2,3</sup>	None <sup>5</sup>	3/7 (42.9%)	0/6 (0.0%)	Infinity (NaN to Infinity)	<b>429 more per 1,000</b> (from 62 more to 795 more)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
<b>皮膚血管炎改善 (18 ヶ月)</b>												
1	Randomized trial	Very Serious <sup>1</sup>	Not serious	Not serious	Serious <sup>2</sup>	None <sup>5</sup>	7/8 (87.5%)	6/11 (54.5%)	<b>RR 1.60</b> (0.88 to 2.92)	<b>330 more per 1,000</b> (from 43 fewer to 703 more)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT

関節外病変改善 (18 ヶ月)												
1	Randomized trial	Very Serious <sup>1</sup>	Not serious	Not serious	Very Serious <sup>2,4</sup>	None <sup>5</sup>	4/7 (57.1%)	1/6 (16.7%)	<b>RR 3.43</b> (0.51 to 22.94)	<b>405 more per 1,000</b> (from 68 fewer to 877 more)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT

CI: confidence interval, RR: risk ratio

\* : 採用されたもののデータが利用できず解析できなかったアウトカムは、表に記載していない

説明 1. ランダム化の方法不明であり非盲検。アウトカム評価者の盲検不明（死亡以外のアウトカム）

2. イベント・サンプル数が最適情報量の基準を満たさない

3. コントロール and/or 介入でイベント発生なし

4. 効果推定値の信頼区間が相当な利益と相当な害の双方の臨床決断閾値をまたぐ

5. 事前アウトカムの設定はない



資料 1-8 CQ 1-2 リウマトイド血管炎に対してグルココルチコイドとアザチオプリンの併用は有用か？

Evidence to Decision テーブル

判定		リサーチエビデンス	備考
問題	<p>この問題は優先事項か</p> <p><input type="radio"/>いいえ  <input type="radio"/>おそろくいいえ  <input type="radio"/>おそろくはい  <input checked="" type="radio"/>はい</p> <p>-----</p> <p><input type="radio"/>さまでである  <input type="radio"/>わからない</p>	<p>・リウマトイド血管炎 (RV) 治療においてアザチオプリンが用いられることが多く、実臨床下で一定の評価がなされている一方、csDMARD 等を用いた RA 治療強化など、GC+アザチオプリン以外の治療法が選択されることもある。RV における GC+アザチオプリンを他治療よりも優先させるべきかどうかは临床上、問題である。</p>	
望ましい効果	<p>予期される望ましい効果はどれほど大きいか</p> <p><input type="radio"/>わずか  <input type="radio"/>小さい  <input checked="" type="radio"/>中等度  <input type="radio"/>大きい</p> <p>-----</p> <p><input type="radio"/>さまでである  <input type="radio"/>わからない</p>	<p>・重大なアウトカム死亡 (長期観察) について、GC+AZP の csDMARDs 単独療法に対する効果推定値は 1000 人当たり 182 (少ない) (-410~46)、NNT 5.5 であった。</p> <p>・重要なアウトカム皮膚血管炎改善率 (3 ヶ月) について、GC+AZP の csDMARDs 単独療法に対する効果推定値は 1000 人当たり 352 (多い) (-74~779)、NNT 2.8 であった。</p> <p>・重要なアウトカム関節外病変改善率 (3 ヶ月) について、GC+AZP の csDMARDs 単独療法に対する効果推定値は 1000 人当たり 429 (多い) (-62~795)、NNT2.3 であった。</p> <p>長期の有効性に関して、</p> <p>・重要なアウトカム皮膚血管炎改善率 (18 ヶ月) について、GC+AZP の csDMARDs 単独療法に対する効果推定値は 1000 人当たり 330 (多い) (-43~703)、NNT 3.1 であった。</p> <p>・重要なアウトカム関節外病変改善率 (18 ヶ月) について、GC+AZP の csDMARDs 単独療法に対する効果推定値は 1000 人当たり 405 (多い) (-68~877)、NNT 2.5 であった。</p>	<p>・単施設の RCT (19 例)          ・非盲検、ランダム化法の記載なし          ・寛解の定義なし</p> <p>・GC+AZP 群          PSL 60mg/日 で治療開始、          3 ヶ月以内に 10mg/日に漸減          AZP 2mg/kg</p> <p>・A 群: 皮膚血管炎 GC+AZP 8 例          ・B 群: 皮膚血管炎 csDMARDs 継続 11 例          ・C 群: 全身性血管炎 GC+AZP 9 例</p> <p>・改善なしは各群 1 例ずつ、いずれも AZP を CYC 2mg/kg に変更して改善。</p>
望ましくない効果	<p>予期される望ましくない効果はどれほど大きいか</p> <p><input type="radio"/>大きい  <input checked="" type="radio"/>中等度  <input type="radio"/>小さい  <input type="radio"/>わずか</p> <p>-----</p> <p><input type="radio"/>さまでである  <input type="radio"/>わからない</p>	<p>・重大なアウトカム重症感染症 (長期観察) について、GC+AZP の csDMARDs 単独療法に対する効果推定値は 1000 人当たり 159 (多い) (-186~504)、NNT6.3 であった。</p>	<p>・重症感染症は A 群 2 例 (化膿性関節炎と硬膜外膿瘍 (CYC 変更例))、B 群 1 例 (化膿性関節炎・骨髓炎)、C 群 1 例 (化膿性関節炎)。死亡は B 群 2 例 (COPD・心不全、化膿性骨髓炎・関節炎)、C 群 1 例 (肺炎・消化管出血)。</p>

エビデンスの確実性	<p>効果の全体的なエビデンスの確実性は何か</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input checked="" type="radio"/> 非常に低</li> <li><input type="radio"/> 低</li> <li><input type="radio"/> 中</li> <li><input type="radio"/> 高</li> </ul> <p>-----</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> 組み込まれた研究なし</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ バイアスのリスク、不精確に関して、1～2段階のグレードダウンがあった。すべてのアウトカムでエビデンスの確実性は「非常に低」であった。</li> <li>・ 全体のエビデンスの確実性は「非常に低」となった</li> </ul>	
価値観や意向・希望	<p>人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性はあるか</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきあり</li> <li><input checked="" type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり</li> <li><input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし</li> <li><input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきなし</li> </ul> <p>-----</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> 望ましくないアウトカムなし</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 価値観に関する情報は得られなかった。しかし、アウトカムについてはばらつきの可能性は低いと思われる</li> </ul>	
効果のバランス	<p>望ましい効果と望ましくない効果とのバランスは介入またはコントロールを支持するか</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> コントロールを支持する</li> <li><input type="radio"/> おそらくコントロールを支持する</li> <li><input type="radio"/> 介入もコントロールも支持しない</li> <li><input checked="" type="radio"/> おそらく介入を支持する</li> <li><input type="radio"/> 介入を支持する</li> </ul> <p>-----</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> さまざまである</li> <li><input type="radio"/> わからない</li> </ul>	<p>重要視するアウトカムの重みづけを、有害事象（重症感染症） 2、死亡 3とする。</p> <p>介入により、1000人あたり死亡が182人減少、有害事象は159人増加であり。有害事象-<math>159*2 - (-182*3) = 228</math>（1000人治療で228人介入が良い）</p> <p>「寛解」の定義がないものの、重要なアウトカムとして症状改善（皮膚血管炎、関節外病変）が検討されている。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 皮膚血管炎の改善330人増加を考慮すると、改善<math>330*1 - 有害事象 159*2 - (-182*3) = 558</math>（1000人治療で558人介入が良い）</li> <li>・ 関節外病変の改善を考慮すると、関節外症状改善<math>429 - 有害事象 159*2 - (-182*3) = 657</math>（1000人治療で657人介入が良い）</li> </ul>	
資源利用	<p>必要な資源はどれほど大きいか</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> 大きなコスト</li> <li><input type="radio"/> 中等度のコスト</li> <li><input type="radio"/> 介入もコントロールも支持しない</li> <li><input checked="" type="radio"/> おそらく介入を支持する</li> <li><input type="radio"/> 介入を支持する</li> </ul> <p>-----</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> さまざまである</li> <li><input type="radio"/> わからない</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ コストは生物学的製剤と比較すれば明らかに小さい。</li> </ul>	

<b>必要資源量のエビデンスの確実性</b>	<b>効果の全体的なエビデンスの確実性は何か</b> <input type="radio"/> 非常に低 <input type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <hr/> <input checked="" type="radio"/> 組み込まれた研究なし	<input type="radio"/> 非常に低 <input type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <hr/> <input checked="" type="radio"/> 組み込まれた研究なし	
<b>費用対効果</b>	<b>費用対効果は介入またはコントロールを支持するか</b> <input type="radio"/> コントロールを支持する <input type="radio"/> おそらくコントロールを支持する <input type="radio"/> 介入もコントロールも支持しない <input checked="" type="radio"/> おそらく介入を支持する <input type="radio"/> 介入を支持する <hr/> <input type="radio"/> さまざまである <input type="radio"/> わからない	<input type="radio"/> 非常に低 <input type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <hr/> <input checked="" type="radio"/> 組み込まれた研究なし	<input type="radio"/> 非常に低 <input type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <hr/> <input checked="" type="radio"/> 組み込まれた研究なし
<b>公平性</b>	<b>医療上の公平性への影響はどうか</b> <input type="radio"/> 公平性が減る <input type="radio"/> おそらく公平性が減る <input checked="" type="radio"/> おそらく影響がない <input type="radio"/> おそらく公平性が増える <input type="radio"/> 公平性が増える <hr/> <input type="radio"/> さまざまである <input type="radio"/> わからない	<input type="radio"/> 非常に低 <input type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <hr/> <input checked="" type="radio"/> 組み込まれた研究なし	<input type="radio"/> 非常に低 <input type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <hr/> <input checked="" type="radio"/> 組み込まれた研究なし
<b>許容可能性</b>	<b>この介入は重要な利害関係者にとって許容できるか</b> <input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらくいいえ <input checked="" type="radio"/> おそらくはい <input type="radio"/> はい <hr/> <input type="radio"/> さまざまである <input type="radio"/> わからない	<input type="radio"/> 非常に低 <input type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <hr/> <input checked="" type="radio"/> 組み込まれた研究なし	<input type="radio"/> 非常に低 <input type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <hr/> <input checked="" type="radio"/> 組み込まれた研究なし

<p>実行可能性</p>	<p>この選択肢は実行可能か</p> <p><input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらくいいえ <input checked="" type="radio"/> おそらくはい <input type="radio"/> はい</p> <p>-----</p> <p><input type="radio"/> さまざまである <input type="radio"/> わからない</p>	<p>・ おそらく実行可能であろう</p>	
--------------	--	-----------------------	--

【結論】

CQ 1-2 リウマトイド血管炎に対してグルココルチコイドとアザチオプリンの併用は有用か？

推奨のタイプ	介入を使用することを推奨する (強い推奨)	介入を使用することを提案する (弱い推奨)  ○	介入を使用しないことを提案する (弱い推奨：反対)	介入を使用しないことを推奨する (強い推奨：反対)
推奨文	皮膚に限局したリウマトイド血管炎の寛解導入治療では、抗リウマチ薬単独よりもグルココルチコイド+アザチオプリンを提案する。 (推奨の強さ：弱い、エビデンスの確実性：非常に低)			
正当性	エビデンスの確実性は「非常に低い」ものの、グルココルチコイドとアザチオプリンの併用は csDMARD と比較して、望ましい効果、効果のバランス、等から有用性が上回ることが示唆された。従って、位置づけは「提案する」が妥当と考えられる。また、実際に、リウマトイド血管炎におけるグルココルチコイド+アザチオプリンは実臨床でも使用される			
サブグループに関する検討事項	皮膚に限局するリウマトイド血管炎患者が対象である。全身症状を有するリウマトイド血管炎に対する有効性は未検討である。			
実施に関わる検討事項	皮膚以外のリウマトイド血管炎症状に関する有効性について検討の余地がある			
モニタリングと評価に関わる検討事項				
研究上の優先事項	csDMARDs 単独療法群には、現在頻用されるメトトレキサートの使用例が含まれておらず、グルココルチコイド+アザチオプリンがメトトレキサート単独より優れているかどうかについては検証されていない 系統的に十分な GC 治療を行う対照群と比較した GC+AZP 併用療法の有用性を適正なアウトカムを設定し、寛解導入療法、寛解維持療法でそれぞれ検証する必要がある。			

## 資料 2-1 CQ 2 文献検索式と文献選択

### ◆PubMed 検索式

#1((((((((rheumatoid vasculitis[mh]) OR rheumatoid vasculi\*[tiab]) OR "malignant rheumatoid arthritis"[tiab])) OR (((("arthritis, rheumatoid"[mh]) OR rheumatoid arthritis[tiab])) AND ((vasculitis[mh]) OR vasculi\*[tiab]))) AND (((((((((((((((adalimumab[mh]) OR adalimumab[tiab]) OR humira[tiab]) OR trudexa[tiab]) OR cyltezo[tiab]) OR amjevita[tiab])) OR (((certolizumab pegol[mh]) OR certolizumab[tiab]) OR cimzia[tiab]) OR CDP870[tiab]) OR CDP 870[tiab])) OR (((((etanercept[mh]) OR etanercept[tiab]) OR enbrel[tiab]) OR erelzi[tiab]) OR etanercept-szsz[tiab]) OR TNR 001[tiab])) OR (((golimumab[Supplementary Concept]) OR golimumab[tiab]) OR simponi[tiab]) OR CNTO 148[tiab])) OR (((infliximab[mh]) OR infliximab[tiab]) OR remicade[tiab]) OR TA 650[tiab])) OR (((tumor necrosis factor-alpha[mh]) OR anti-tnf[tiab]) OR anti-tumor necrosis factor alpha[tiab]) OR anti-tumour necrosis factor alpha[tiab]) OR tumor necrosis factor-alpha[tiab])) OR (((((((tumor necrosis factor-alpha[tiab]) AND inhibition[tiab])) OR ((tnf[tiab]) AND inhibition[tiab])) OR (((receptors, tumor necrosis factor[mh]) OR receptors, tumor necrosis factor[tiab])) OR ((Immunoglobulin g[mh]) OR Immunoglobulin g[tiab])) OR ((antibodies, monoclonal, humanized[mh]) OR ((antibodies, monoclonal[mh]) OR antibodies, monoclonal[tiab])) OR (((immunoglobulin fab fragments[mh]) OR immunoglobulin fab fragments[tiab])) OR ((polyethylene glycols[mh]) OR polyethylene glycols[tiab]))) OR ((biological products[mh]) OR biologic\*[tiab]))) AND (((((((English[lang] OR Japanese[lang])) AND "1999/01/01"[PDAT] : "2018/12/31"[PDAT]))))))))

#2 (((((((((((rheumatoid vasculitis[mh]) OR rheumatoid vasculi\*[tiab]) OR "malignant rheumatoid arthritis"[tiab])) OR (((("arthritis, rheumatoid"[mh]) OR rheumatoid arthritis[tiab])) AND ((vasculitis[mh]) OR vasculi\*[tiab]))) AND (((((((((((Receptors, Interleukin-6[mh]) OR Interleukin-6 receptor\*[tiab]) OR Interleukin-6[mh]) OR Interleukin-6[tiab]) OR tocilizumab[Supplementary Concept]) OR tocilizum\*[tiab]) OR altizumab[tiab]) OR actemra[tiab]) OR il-6[tiab]) OR anti-IL-6[tiab]) OR anti-interleukin-6[tiab])) AND (((((((English[lang] OR Japanese[lang])) AND "1999/01/01"[PDAT] : "2018/12/31"[PDAT]))))))))

#3 (((((((((((rheumatoid vasculitis[mh]) OR rheumatoid vasculi\*[tiab]) OR "malignant rheumatoid arthritis"[tiab])) OR (((("arthritis, rheumatoid"[mh]) OR rheumatoid arthritis[tiab])) AND ((vasculitis[mh]) OR vasculi\*[tiab]))) AND (((((((((((immunoconjugates[mh]) OR immunoconjugates[tiab]) OR antigens, differentiation[mh]) OR abatacept[mh]) OR abatacept[tiab]) OR orenicia[tiab]) OR ctla4Ig[tiab]) OR CTLA-4IG[tiab]) OR CTLA4-Ig[tiab])) OR (((((((CTLA-4-Ig[tiab]) OR "CTLA4 Ig Immunoconjugate"[tiab]) OR CTLA4-Fc[tiab]) OR "CTLA4-Ig Immunoconjugate"[tiab]) OR Cytotoxic T Lymphocyte-Associated Antigen 4-Immunoglobulin[tiab]) OR BMS-188667[tiab]) OR LEA29Y[tiab]) OR BMS 224818[tiab]) OR belatacept[tiab]) OR nulojix[tiab])) AND (((((((English[lang] OR Japanese[lang])) AND "1999/01/01"[PDAT] : "2018/12/31"[PDAT]))))))))

#4 (((((((((((rheumatoid vasculitis[mh]) OR rheumatoid vasculi\*[tiab]) OR "malignant rheumatoid arthritis"[tiab])) OR (((("arthritis, rheumatoid"[mh]) OR rheumatoid arthritis[tiab])) AND ((vasculitis[mh]) OR vasculi\*[tiab]))) AND (((((((((((("antibodies, monoclonal"[mh]) OR monoclonal antibod\*[tiab]) OR "immunologic factors"[mh]) OR immunologic factor\*[tiab]) OR rituximab[mh]) OR rituximab[tiab]) OR rituxan[tiab]) OR mabthera[tiab]) OR GP2013[tiab]) OR GP 2013[tiab]) OR idec c2b8 antibod\*[tiab]) OR cd20 antibod\*[tiab]) OR IDEC C2B8[tiab])) AND (((((((English[lang] OR Japanese[lang])) AND "1999/01/01"[PDAT] : "2018/12/31"[PDAT]))))))))

#1 and #2 and #3 and #4

検索日 : 2018/12/27

◆医中誌検索式

#1 [リウマトイド血管炎]/TH

#2 悪性関節リウマチ/TA

#3 関節リウマチ/TH and ((血管炎/TH or 血管炎/AL) or (動脈炎/TH or 動脈炎/AL) or 多発単神経炎/AL or (末梢神経系疾患/TH or 末梢神経障害/AL) or (神経炎/TH or 神経炎/AL) or (腎炎/TH or 腎炎/AL) or (強膜炎/TH or 上強膜炎/AL) or (皮膚潰瘍/TH or 皮膚潰瘍/AL) or (壊疽/TH or 壊疽/AL) or 低補体/AL)

#4 #1 or #2 or #3

#5 (#4) and (PT=症例報告除く)

#6 (#5) and (PT=会議録除く)

#7 (#6) and (PT=原著論文)

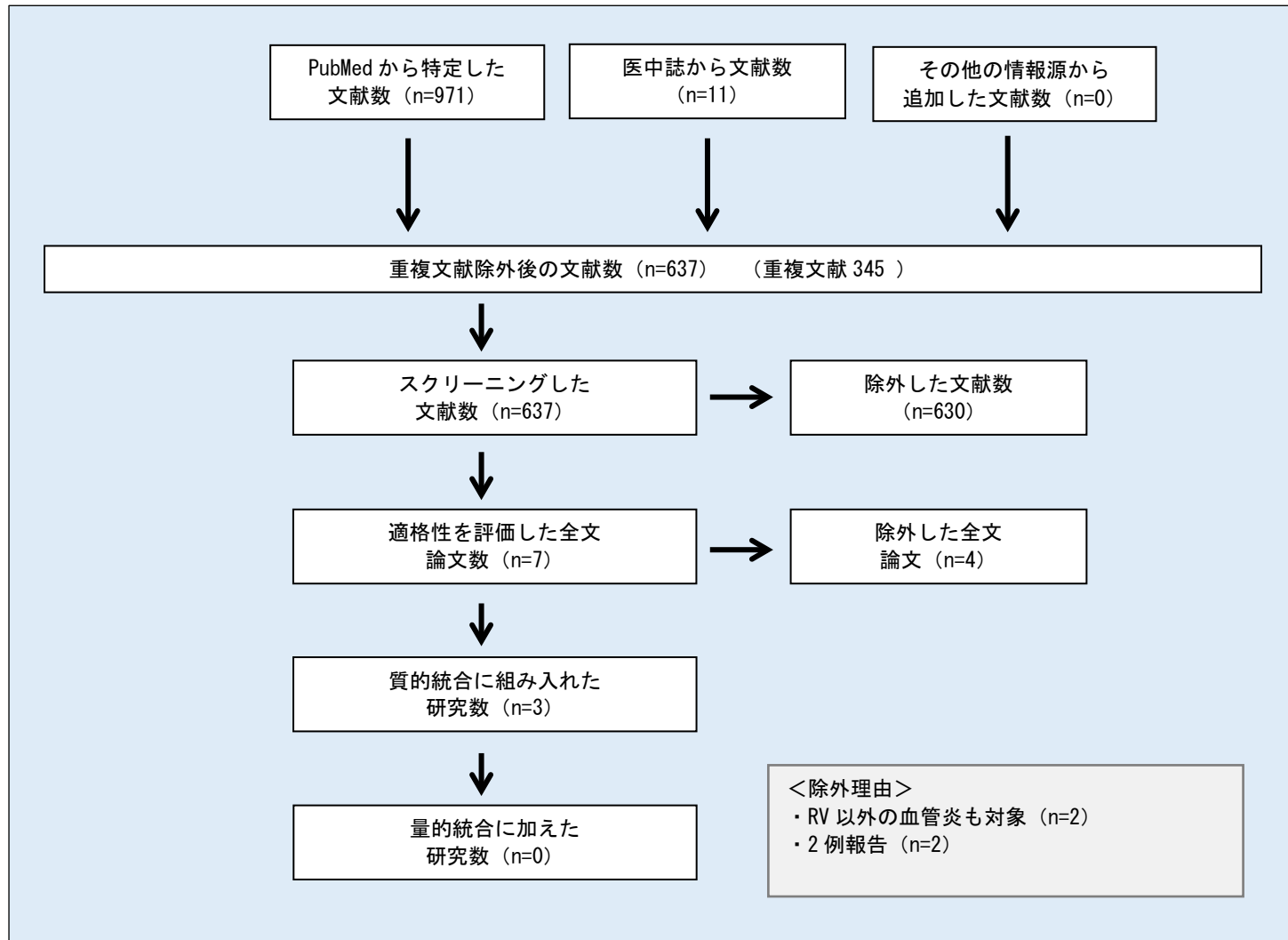
#8 生物学的製剤/TH or 腫瘍壊死因子/TH or Interleukin-6/TH or Infliximab/TH or Adalimumab/TH or Golimumab/TH or ("Certolizumab Pegol"/TH or Certolizumab/AL) and Pegol/TH or Etanercept/TH or Tocilizumab/TH or Abatacept/TH or TNF/TA or IL-6/TA or インフリキシマブ/TA or アダリムマブ/TA or ゴリムマブ/TA or セルトリズマブ/TA or エタネルセプト/TA or トシリズマブ/TA or アバタセプト/TA

#9 #7 and #8

#10 (#9) and (DT=1998:2018)

検索日 : 2018/12/1

◆文献選択





資料 2-2 CQ 2 リウマトイド血管炎に生物学的抗リウマチ薬は有用か？

Evidence to Decision テーブル

判定		リサーチエビデンス	備考
問題	<p>この問題は優先事項か</p> <p> <input type="radio"/>いいえ  <input type="radio"/>おそらくいいえ  <input type="radio"/>おそらくはい  <input checked="" type="radio"/>はい                 </p> <p>-----</p> <p> <input type="radio"/>さまざまである  <input type="radio"/>わからない                 </p>	<p>生物学的抗リウマチ薬は RA 治療で汎用されているが、RV 治療における位置づけは不明であるため、明らかにする必要があると考えた。</p>	
望ましい効果	<p>予期される望ましい効果はどれほど大きいか</p> <p> <input type="radio"/>わずか  <input type="radio"/>小さい  <input checked="" type="radio"/>中等度  <input type="radio"/>大きい                 </p> <p>-----</p> <p> <input type="radio"/>さまざまである  <input type="radio"/>わからない                 </p>	<p>① 重大なアウトカム「血管炎の寛解」について、シクロホスファミドおよびグルココルチコイドによる治療に抵抗性であった継続的または再発性の活動性リウマトイド血管炎 V9 例に対して、抗 TNF 阻害薬による 6 か月での寛解は 6 例であった。(Ann Rheum Dis. 2008; 67: 880-884)</p> <p>② 重大なアウトカム「血管炎の寛解」について、活動性 RV 17 例に対してリツキシマブ投与による 3, 6, 12 か月であった。の完全寛解はそれぞれ 8 例 (47%), 12 例 (71%), 14 例 (82%) あった。(Arthritis Care Res. 2012;64:331-339)</p>	<p>・多施設調査</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>完全寛解 5 例、部分寛解 1 例</li> <li>寛解の定義: 完全寛解: 関節痛/関節炎を除く BVAS (BVAS/RA) 0、部分寛解: BVAS/RA 1 以上だが活動性が 50% 以上低下</li> <li>投与前の CYC 平均積算量 8.4g、GC 29.6mg/日</li> <li>再燃は 2 例に認められた</li> </ul> <p>・多施設レジストリの解析</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>RV に対する 1st line として投与 7 例、再燃時投与 6 例、salvage therapy として投与 4 例</li> <li>3, 6 か月での部分寛解: 7 例 (41%)、4 例 (24%)</li> <li>RTX は RA, RV に対して保険適応外である</li> </ul> <p>・単施設の後方視調査にて RV74 例に対してこのうち 21 例が生物学的抗リウマチ薬 (抗 TNF 製剤 12 例、リツキシマブ 6 例、アバタセプト 1 例、アナキンラ 2 名) で治療されていたとの報告がある。(Makol A, Rheumatology (Oxford) 2014;53:890-899)</p>

<p>望ましくない効果</p>	<p>予期される望ましくない効果はどれほど大きい か</p> <p><input type="radio"/>大きい  <input checked="" type="radio"/>中等度  <input type="radio"/>小さい  <input type="radio"/>わずか</p> <p>-----</p> <p><input type="radio"/>さまである  <input type="radio"/>わからない</p>	<p>① 重大なアウトカム「生物学的抗リウマチ薬投与による重篤な副作用」について、抗TNF製剤を投与されたRV 9例のうち、3例に重症感染症を認め、2例で投与が中止された。(Ann Rheum Dis. 2008; 67: 880-884)</p> <p>② 重大なアウトカム「生物学的抗リウマチ薬投与による重篤な副作用」について、リツキシマブを投与された活動性RVにおいて、3例に重症感染症を認め(6.4/100人・年)、1例が死亡した。(Arthritis Care Res. 2012;64:331-339)</p>	<p>・開始時平均 29.6 mg/日のGC併用あり</p> <p>・死亡例は血管炎による皮膚壊疽に起因する敗血症であった</p>
<p>エビデンスの確実性</p>	<p>効果の全体的なエビデンスの確実性は何か</p> <p><input checked="" type="radio"/>非常に低  <input type="radio"/>低  <input type="radio"/>中  <input type="radio"/>高</p> <p>-----</p> <p><input type="radio"/>組み込まれた研究なし</p>	<p>・ケースシリーズのみでありエビデンスの確実性は「非常に低」とした</p>	
<p>価値観や意向・希望</p>	<p>人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性はあるか</p> <p><input type="radio"/>重要な不確実性またはばらつきあり  <input type="radio"/>重要な不確実性またはばらつきの可能性あり  <input checked="" type="radio"/>重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし  <input type="radio"/>重要な不確実性またはばらつきなし</p> <p>-----</p> <p><input type="radio"/>望ましくないアウトカムなし</p>	<p>本疾患の重大なアウトカムについてはおそらくばらつきはないものと思われる</p>	
<p>効果のバランス</p>	<p>望ましい効果と望ましくない効果とのバランスは介入またはコントロールを支持するか</p> <p><input type="radio"/>コントロールを支持する  <input type="radio"/>おそらくコントロールを支持する  <input type="radio"/>介入もコントロールも支持しない  <input checked="" type="radio"/>おそらく介入を支持する  <input type="radio"/>介入を支持する</p> <p>-----</p> <p><input type="radio"/>さまである  <input type="radio"/>わからない</p>	<p>リウマトイド血管炎に対するTNF阻害薬およびリツキシマブの使用により血管炎の寛解が期待できる。一方で、その使用により重篤な感染症のリスクが増加する可能性がある。しかし、リウマトイド血管炎自体による臓器障害や生命予後不良のリスクがあること、他の免疫抑制療法においても感染症を含む重篤な副作用の可能性があること、などを考えると特に治療抵抗例においてはbDMARDsの使用は支持されると考えられる。</p>	

<b>資源利用</b>	<b>必要な資源はどれほど大きいか</b> <input type="radio"/> 大きなコスト <input type="radio"/> 中等度のコスト <input type="radio"/> 介入もコントロールも支持しない <input checked="" type="radio"/> おそらく介入を支持する <input type="radio"/> 介入を支持する <hr/> <input type="radio"/> さまざまである <input type="radio"/> わからない	薬剤費は高額であるが、リウマトイド血管炎は指定難病であり公的補助が得られること、治療が行われない場合生命の危険に及ぶことを考慮すれば、介入が支持される可能性があると考えられる。	
<b>必要資源量のエビデンスの確実性</b>	<b>効果の全体的なエビデンスの確実性は何か</b> <input type="radio"/> 非常に低 <input type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <hr/> <input checked="" type="radio"/> 組み込まれた研究なし	リウマトイド血管炎に関しては、同定された研究エビデンスはない	
<b>費用対効果</b>	<b>費用対効果は介入またはコントロールを支持するか</b> <input type="radio"/> コントロールを支持する <input type="radio"/> おそらくコントロールを支持する <input type="radio"/> 介入もコントロールも支持しない <input type="radio"/> おそらく介入を支持する <input type="radio"/> 介入を支持する <hr/> <input type="radio"/> さまざまである <input checked="" type="radio"/> わからない	同定された研究エビデンスはない	
<b>公平性</b>	<b>医療上の公平性への影響はどうか</b> <input type="radio"/> 公平性が減る <input type="radio"/> おそらく公平性が減る <input type="radio"/> おそらく影響がない <input type="radio"/> おそらく公平性が増える <input type="radio"/> 公平性が増える <hr/> <input checked="" type="radio"/> さまざまである <input type="radio"/> わからない	医療費助成あり・なし、自己負担額によって差が出る可能性がある	

<p style="writing-mode: vertical-rl; text-orientation: upright;">許 容 可 能 性</p>	<p>この介入は重要な利害関係者にとって許容できるか</p> <p> <input type="radio"/>いいえ  <input type="radio"/>おそろくいいえ  <input checked="" type="radio"/>おそろくはい  <input type="radio"/>はい         </p> <p>-----</p> <p> <input type="radio"/>さまざまである  <input type="radio"/>わからない         </p>	<p>リツキシマブは RA に保険適応外である</p>	
<p style="writing-mode: vertical-rl; text-orientation: upright;">実 行 可 能 性</p>	<p>この選択肢は実行可能か</p> <p> <input type="radio"/>いいえ  <input type="radio"/>おそろくいいえ  <input checked="" type="radio"/>おそろくはい  <input type="radio"/>はい         </p> <p>-----</p> <p> <input type="radio"/>さまざまである  <input type="radio"/>わからない         </p>	<p>おそろく実行可能であろう</p>	

【結論】

CQ 2 リウマトイド血管炎に生物学的抗リウマチ薬は有用か？				
推奨のタイプ	介入を使用することを推奨する (強い推奨)	介入を使用することを提案する (弱い推奨)  ○	介入を使用しないことを提案する (弱い推奨：反対)	介入を使用しないことを推奨する (強い推奨：反対)
推奨文	治療抵抗性あるいは再発性のリウマトイド血管炎では、TNF 阻害薬あるいはリツキシマブの使用を考慮してもよい (推奨の強さ：弱い、エビデンスの確実性：非常に低)			
正当性	エビデンスの確実性は非常に低いですが、治療抵抗性 RV において選択肢になると考えられる。			
サブグループに関する検討事項	特になし			
実施に関わる検討事項	リツキシマブは RA に対して保険適用外である。			
モニタリングと評価に関わる検討事項	特になし			
研究上の優先事項	TNF 阻害薬とリツキシマブ以外の bDMARDs を含めて血管炎の寛解や再燃などのアウトカムを設定した前向き研究、特にグルココルチコイドとの比較研究が望まれる			

資料 2-3 CQ 2 アブストラクトテーブル

① ◆ X Puechal. Ann Rheum Dis. 2008 ; 67 : 880-884

試験デザイン	比較なしコホート
主な実施国	フランス
組み入れ基準 (疾患名、合併症、年齢など)	抗 TNF 阻害剤で治療された Systemic rheumatoid vasculitis(SRV) 下記の基準を満たす者。 1) アメリカリウマチ学会分類基準 (1987) を満たす RA 患者、2) Scott と Bacon により提唱された SRV 基準を満たす、3) 調査時点で継続的または再発性の活動性 SRV を呈し、抗 TNF 阻害剤による治療を開始した、4) シクロホスファミドおよびグルココルチコイドによる治療に抵抗性で、第二治療選択薬として抗 TNF 阻害剤を投与した。
除外基準	記載なし
介入方法	抗 TNF 阻害剤による治療を行った SRV 症例を同定するために、1200 人のリウマチ専門医または内科医に medical record の提供を依頼した。抗 TNF 阻害剤による治療効果は、BVAS から関節痛/関節炎の項目を除いた修正 BVAS (BVAS/RA) を用いて臨床的評価を行った。完全寛解は全ての症状と臨床的特徴がなく、BVAS/RA が 0 であることと定義した。BVAS/RA が 1 以上で最初の血管炎の活動性が少なくとも 50% 以上低下した場合部分寛解と定義した。新たな血管炎症状が生じた場合、活動性または再発と定義した。
参加者の年齢 (平均など)	57.0 歳
参加者の基礎疾患内訳 (複数の疾患が含まれる場合に記載)	
主な結果	登録症例は 9 例。 抗 TNF 阻害剤投与前のシクロホスファミド平均積算量は 8.4g、グルココルチコイドの平均投与量は 29.6mg/日であった。 抗 TNF 療法 6 ヶ月後、6 例が寛解を達成した (完全寛解 5 例、部分寛解 1 例)。 1 例は無効で、2 例は副作用のため抗 TNF 療法を中止した。 グルココルチコイドの平均投与量は 11.2mg/日であった。 3 例に重篤な感染症を認めた。 再発は 2 例に認められ、1 例は抗 TNF 療法を再度行い、もう 1 例は TNF 阻害剤の投与間隔を縮めることで再度寛解を達成した。

② ◆ Puéchal X et al. Arthritis Care Res 2012 ; 64 : 331-339

試験デザイン	比較なしコホート
主な実施国	フランス
組み入れ基準 (疾患名、合併症、年齢など)	ACR 分類基準による関節リウマチかつ Scott・Bacon の基準による全身性血管炎であり、活動性ある血管炎にリツキシマブの処方があった症例で、Autoimmunity and Rituximab (AIR) registry に登録されている症例。
除外基準	非全身性血管炎であること 血管炎が不確かであること 過去に血管炎が治癒していること シクロホスファミド投与後維持療法としてのみリツキシサンを使用していること 関節リウマチではない他の血管炎が確定診断されていること
介入方法	リツキシマブ 1g 2 週間隔 : 13 例 0.5g or 0.75g 2 週間隔か 0.75g or 1g 毎週 : 4 例
参加者の年齢 (平均など)	平均年齢 63.5 歳
参加者の基礎疾患内訳 (複数の疾患が含まれる場合に記載)	なし
主な結果	<ul style="list-style-type: none"> <li>○2005 年 09 月～2009 年 04 月、関節リウマチ症例 1994 例が AIR registry に登録され、うち関節リウマチ関連血管炎 77 例、うち 60 例除外され、リツキシマブ投与された活動性ある全身性リウマトイド血管炎症例は 17 例 (男性 7 例女性 10 例)。</li> <li>○first-line として導入 7 例 再燃時投与 6 例 salvage therapy として投与 4 例</li> <li>○経口ステロイド併用 : 16 例 うち高用量または中等量 7 例、用量増量しなかった症例 9 例</li> <li>○MTX 併用 : 9 例 IVCY 併用 : 1 例 AZP 併用 : 2 例 免疫抑制薬併用なし : 5 例</li> <li>○治療効果は Birmingham Vasculitis Activity Score for RA (BVAS/RA) で評価された (CR : 活動性ある臨床的特徴や症状が一切なく BVAS/RA が 0 PR : 初期の血管炎の活動性が少なくとも 50%低下する)</li> <li>○CR : 3 ヶ月後 47% (8/17) 6 ヶ月後 71% (12/17) 12 ヶ月後 82% (14/17) PR : 3 ヶ月後 41% (7/17) 6 ヶ月後 24% (4/17) 6 ヶ月後 CR : first-line として導入 7 例で 87.5% 再燃時投与 6 例で CR50% salvage therapy として投与 4 例で CR75% 6 ヶ月後 remission rate は 10 例で横ばい、うち 7 例はリツキシマブ投与開始時ステロイドが高用量か中等量</li> <li>○ステロイド投与量 : リツキシマブ開始時 19.2mg (中央値 10.0 range 0-90) 3 ヶ月後 12.0mg (中央値 10.0 range 0-50) 6 ヶ月後 9.8mg (中央値 8.0 range 0-25)、12 ヶ月後 7.7mg (中央値 6.0 range 0-20) 6 ヶ月後 71%でプレドニゾン<math>\leq</math>10mg、うち 59% (10/17) が CR 平均 DAS28 値 : 4.81 が 3 ヶ月後 3.84、6 ヶ月後 3.7</li> <li>○リツキシマブ投与後 1 年 follow up できたのは 15 例 リツキシマブを継続した 6 例では再燃なし 維持療法として MTX を投与された 6 例・維持療法なし 3 例では 3 例で再燃 2 例でリツキシマブを再導入し再度改善した</li> <li>○Final follow up 観察期間は平均 33.1 ヶ月 (中央値 30 ヶ月 range 6-69 ヶ月) 1 例 lost 88% (15/17) が CR を維持していた 平均 BVAS/RA は 0.4 (中央値 0 range 0-7) プレドニゾン平均投与量 5.7mg (中央値 5 range 0-17.5) 7 例はリツキシマブ継続中</li> <li>○安全性 3 例で重症感染症を罹患 6.4/100 patient-years 1 例は死亡例</li> </ul>

③ ◆ Makol A. Rheumatology (Oxford) 2014 ; 53 (5) : 890

試験デザイン	単施設後ろ向き 比較なしコホート RV 発症のリスクについては RV なしの age-matched RA と比較
主な実施国	米国
組み入れ基準 (疾患名、合併症、年齢など)	Mayo clinic で 2000-2001 年に治療した RV. ICD10 と HICDA を用いたカルテ検索
除外基準	なし
介入方法	なし
参加者の年齢 (平均など)	63
参加者の基礎疾患内訳 (複数の疾患が含まれる場合に記載)	
主な結果	<p>RV 86 例 (病理学的診断あり 58%)  皮膚血管炎 65%、末梢神経炎 35%、中枢神経血管炎 8%、腸管膜血管炎、強膜炎 各 2%</p> <p>1. RV 発症前治療 GC 69%、MTX 69%、biologics 42%</p> <p>年齢および罹病期間調整後の RV 発症リスク因子として、生物学的製剤治療 (OR 2.80)、RA 診断時の喫煙 (OR 1.98)、末梢血管病変併存 (OR 3.98)、脳血管病変 (OR 6.48)、重症 RA (OR 2.02) があり、HCQ および低用量アスピリンはリスクを減弱した (各 OR 0.54, 0.42)</p> <p>2. RV に対する治療  GC99%、CYC29% (IVCY10%)、HCQ 7 名、MTX26 名、AZA12 名、MMF 3 名  Anti-TNF 12 名、RTX 6 名、ABA 1 名、Anakinra 2 名  16 か月の観察期間、CR : 38%、PR : 52%、NR : 10%  Relapse at 5 yrs : 36%、Mortality rate at 5 yrs : 26%</p> <p>3. RV 再燃のリスク因子 (RV 診断時) : 喫煙者 OR 3.12 (95%CI 1.25-7.79)、CYC 使用 OR 2.77 (1.12-6.84)</p>