

MPA/GPA 推奨⑦⑧ 推奨作成関連資料

CQ2-1 エビデンスプロファイル

CQ2-1 Evidence to Decision テーブル

CQ2-1 アブストラクトテーブル (RCT)

CQ2-1 リスク・バイアステーブル (RCT)

CQ2-1 リスク・バイアサマリーとグラフ

CQ2-1 フォレストプロット (RCT)

CQ2-1 結果のまとめ (SoF) テーブル (RCT)

CQ2-2 文献検索式と文献選択

CQ2-2 エビデンスプロファイル

CQ2-2 Evidence to Decision テーブル

CQ2-2 アブストラクトテーブル (RCT)

CQ2-2 リスク・バイアステーブル (RCT)

CQ2-2 リスク・バイアサマリーとグラフ, フォレストプロット (RCT)

CQ2-2 結果のまとめ (SoF) テーブル (RCT)

※ファンネルプロット (RCT) : 論文数が9件以下のため作成せず

CQ2-1 : 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 難治性血管炎の医療水準・患者 QOL 向上に資する研究班 中・小型血管炎臨床分科会システマティックレビューチーム

CQ2-2 : 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 中・小型血管炎臨床分科会システマティックレビューチーム

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。

©一般社団法人 日本リウマチ学会, 2023. Printed in Japan

CQ2-1 エビデンスプロファイル

◆CQ2-1 RCT*

Certainty assessment							No. of patients		Effect		Certainty	Importance
No. of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	PE (介入)	No PE (対照)	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
死亡 (全期間)												
3	RCTs	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	None	52/386 (13.5%)	61/383 (15.9%)	RR 0.84 (0.60 to 1.19)	25 fewer per 1,000 (from 64 fewer to 30 more)	⊕⊕⊕⊕ High	CRITICAL
ESRD (全期間)												
3	RCTs	Not serious	Not serious	Not serious	Serious ¹	None	76/386 (19.7%)	84/383 (21.9%)	RR 0.85 (0.54 to 1.33)	33 fewer per 1,000 (from 101 fewer to 72 more)	⊕⊕⊕○ Moderate ¹	CRITICAL
寛解 (1年)												
1	RCT	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	None	204/352 (58.0%)	202/352 (57.4%)	RR 1.01 (0.89 to 1.15)	6 more per 1,000 (from 63 fewer to 86 more)	⊕⊕⊕⊕ High	CRITICAL
再燃 (全期間)												
2	RCTs	Serious ²	Not serious	Not serious	Serious ¹	None	13/34 (38.2%)	12/31 (38.7%)	RR 1.02 (0.58 to 1.77)	8 more per 1,000 (from 163 fewer to 298 more)	⊕⊕○○ Low ^{1,2}	IMPORTANT
重篤な有害事象 (6年)												
1	RCT	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	None	224/352 (63.6%)	225/352 (63.9%)	RR 1.00 (0.89 to 1.11)	0 fewer per 1,000 (from 70 fewer to 70 more)	⊕⊕⊕⊕ High	CRITICAL
重篤な感染症 (12か月)												
1	RCT	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	None	76/352 (21.6%)	65/352 (18.5%)	RR 1.17 (0.87 to 1.57)	31 more per 1,000 (from 24 fewer to 105 more)	⊕⊕⊕⊕ High	CRITICAL
QOL (SF-36 PCS 改善) (12か月)												
1	RCT	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	None	352	352	-	MD 1.08 higher (0.45 lower to 2.61 higher)	⊕⊕⊕⊕ High	IMPORTANT
QOL (SF-36 PCS 改善) (12か月)												
1	RCT	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	None	352	352	-	MD 0.54 higher (0.68 lower to 1.76 higher)	⊕⊕⊕⊕ High	IMPORTANT

CI : confidence interval, RR: risk ratio, HR: hazard 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。

1 : 効果推定区間が、相当な利益、相当な害として規定された基準 ($RR < 0.75$, $RR > 1.25$) をともにまたぐため。

2 : 再燃の定義が明確でないため、評価者および患者に対し盲検化されておらず評価に影響が出た可能性がある。

Evidence to Decision テーブル

Q2-1 重症な MPA/GPA の寛解導入治療では、経口グルココルチコイド+グルココルチコイド大量静注療法+シクロホスファミドまたはリツキシマブ と 経口グルココルチコイド+グルココルチコイド大量静注療法+シクロホスファミドまたはリツキシマブ+血漿交換のどちらが有用か？

基準 1. 問題 この問題は優先事項か？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<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 <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	わが国では 2018 年に ANCA 型急速進行性糸球体腎炎に対して血漿交換 (PE) の保険適用が得られた。AAV における PE の意義を示すことは重要である。	
基準 2. 望ましい効果 予期される望ましい効果はどの程度のものか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> わずか <input checked="" type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	CY/RTX+GC+PE (PE 有) と CY/RTX+GC (PE 無) の比較で、 1. 重大なアウトカムについて PE 有の PE 無に対する効果推定値は以下のとおり、 ・死亡 (全期間) : 1,000 人当たり, 25 人減少 (64 人減少~30 人増加), NNT 41 ・ESRD 発症 (全期間) : 1,000 人当たり, 33 人減少 (101 人減少~72 人増加), NNT 30 ・寛解維持 (1 年間) : 1,000 人当たり, 6 人増加 (63 人減少~86 人増加), NNT 176 2. 重要なアウトカムについて PE 有の PE 無に対する効果以下のとおり、 ・患者精神的 QOL (SF36-PCS) : 平均値 PE 有 39.04, PE 無 37.96. PE 有のほうが PE 無より 1.08 高い (0.45 低い~2.61 高い) ・患者身体的 QOL (SF36-MCS) : 平均値 PE 有 51.94, PE 無 51.4. PE 有のほうが PE 無より 0.54 高い (0.68 低い~1.76 高い) ・再燃 (全期間) : 1,000 人当たり, 8 人増加 (163 人減少~298 人増加), NNT 211	MEPEX 試験 [POCY+GC+GC パルス vs POCY+GC+PE] では, ESRD に対する PE の GC パルスに対する効果推定値は以下のとおり、 ・ESRD (3 か月) : 1,000 人当たり, 192 人減少 (424 人減少~20 人減少) ・ESRD (12 か月) : 1,000 人当たり, 151 人減少 (390 人減少~13 人減少) MEPEX 試験と PEXIVAS 試験 (RTX/CY+GC+PE vs RTX/CY+GC) の 2 つの試験のメタ解析では, PE 追加の PE 未使用に対する効果推定値は以下のとおり、 ・ESRD (全期間) : 1,000 人当たり, 103 人減少 (185 人減少~7 人減少) (「ACR2021 ガイドライン」より引用) 以上の結果からは, ESRD に限定すると, CY/RTX に PE を追加する効果は中程度と考える。 なお, MEPEX は血清 Cr 5.7 以上の患者がエントリーされている。 また, PEXIVAS 試験のサブグループ解析では, 死亡または ESRD (全期間) に対する PE 追加の PE 未使用に対する効果は,

	<p>以上より、再燃を除く複数の指標で、PE 有のほうがPE 無よりやや優れる方向にあった。得られる効果の程度より、望ましい効果は小さいとした。</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・血清 Cr 5.6 未満の患者：HR 0.98 [0.65-1.48] ・血清 Cr 5.6 以上または透析の患者：HR 0.77 [0.53-1.11] <p>以上より、高度な腎障害（血清 Cr 5.7 以上など）を伴う場合において、PE 追加はPE 未使用に対して ESRD 抑制効果が高いものと考えられる。</p> <p>文献 MEPEX 試験. J Am Soc Nephrol. 2007; 18: 2180-2188. ACR2021 ガイドライン. Arthritis Care Res (Hoboken). 2021; 73: 1088-1105.</p>
--	--	--

基準 3. 望ましくない効果 予期される望ましくない効果はどの程度のものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中 <input checked="" type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない 	<p>CY/RTX+GC+PE（PE 有）と CY/RTX+GC（PE 無）の比較で、</p> <p>重大なアウトカムについて PE 有の PE 無に対する効果推定値は以下のとおり、</p> <ul style="list-style-type: none"> ・重篤な有害事象（6 年）：1,000 人当たり、0 人減少（70 人減少～70 人増加）、NNT 352 ・重篤な感染症（6 年）：1,000 人当たり、31 人増加（24 人減少～105 人増加）、NNT 32 <p>以上より、重篤な有害事象については両者でほとんど差がなく、重篤な感染症では PE 有が PE 無に比べてやや多い方向性であった。得られる効果の程度より、望ましくない効果は小さいとした。</p>	

基準 4. エビデンスの確実性 効果に関する全体的なエビデンスの確実性はどの程度か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> 非常に弱い <input type="radio"/> 弱 <input checked="" type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 強 <input type="radio"/> 採用研究なし 	<p>重大なアウトカムの中で最も確実性の低い末期腎不全は「中」であることより、全体的なエビデンスの強さは「中」とした。</p>	

基準 5. 価値観 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やばらつきはあるか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきあり <input checked="" type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり <input 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はなし 	<p>アウトカムの重要性に関するばらつきは比較的少ないものとする。一方、PE には、新鮮凍結血漿製剤における感染症のリスクや、体外循環、バスキュラーアクセス等に関連した合併症があり、患者の価値観においてばらつきがでる可能性がある。</p> <p>『ANCA 関連血管炎診療ガイドライン 2017』36 ページ 図 5 参照</p>	
基準 6. 効果のバランス 望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしくは比較対照を支持するか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> 比較対照が優れている <input type="radio"/> 比較対照がおそらく優れている <input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input type="radio"/> おそらく介入が優れている <input type="radio"/> 介入が優れている <input checked="" type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない 	<p>CY/RTX+GC+PE (PE 有) と CY/RTX+GC (PE 無) の比較で、</p> <p>望ましい効果では、重大なアウトカムである死亡、ESRD 発症、寛解維持について、それぞれ PE 有が PE 無に比べて程度は低いがある方向性であった。</p> <p>一方、望ましくない効果では、重大なアウトカムである重篤な有害事象は両者でほぼ差がなかった。重篤な感染症では PE 有は PE 無に比べて程度は低いがある方向性であった。</p> <p>以上、PE 有は PE 無に対して、望ましい効果と望ましくない効果の両方向性を有することより、効果のバランスはさまざまとした。</p>	
基準 7. 費用対効果 その介入の費用対効果は介入または比較対照のどちらを支持するか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がよい <input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がおそらくよい <input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input type="radio"/> 介入の費用対効果がおそらくよい <input type="radio"/> 介入の費用対効果がよい <input type="radio"/> さまざま <input checked="" type="radio"/> 採用研究なし 	<p>PE の有無による費用対効果を検討した根拠となる研究エビデンスはない。</p>	<p>なお PE は、7 回分で 234 万円（『エビデンスに基づく RPGN ガイドライン診療 2020』より）費用がかかるが、透析が 5 か月ほど必要なくなれば相殺される。</p>

基準 8. 必要資源量 資源利用はどの程度大きい？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 大きな増加 <input checked="" type="radio"/> 中等度の増加 <input type="radio"/> 無視できるほどの増加や減少 <input type="radio"/> 中等度の減少 <input type="radio"/> 大きな減少 <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない		PE では 1 回 60 mL/kg, 計 7 回程度の血漿またはアルブミンを使用する。これらは健常者から採取する貴重な資源である。また PE では、医療スタッフの人的資源も必要とする。
基準 9. 容認性 この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<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 <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない		ANCA 型急速進行性糸球体腎炎に対して PE の保険適用が得られているが、それ以外の病態（肺出血など）については、保険適用がないことより実施には保険診療上の制約がある。
基準 10. 実行可能性 その介入は実行可能か？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<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 <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない		PE が実施できない施設においては、実施できる施設への転院が必要となる。

CQ2-1 文献検索式と文献選択 (2015年以降の論文を追加検索)

◆Pubmed(Medline)検索式

#7 Add Search #5 AND #6 #6 Add Search (“Plasma Exchange”[MH] OR “Blood Component Removal”[MH])#5 Add Search #1 AND #2 AND #3 AND #4 #4 Add Search (Humans[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND (“2015/1/1”[PDAT] : “2020/11/30”[PDAT])) #3 Add Search (“Randomized Controlled Trial”[PT] OR “Controlled Clinical Trial”[PT] OR “Clinical Trial”[PT] OR “Case-Control Studies”[MH] OR “Cohort Studies”[MH] OR randomized[TIAB] OR randomly[TIAB] OR trial[TIAB] OR groups[TIAB]) NOT “Case Reports”[PT]) #2 Add Search cyclophosphamide #1 Add Search (“Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis”[MH] OR (((antibodies OR antibody) AND (antineutrophil OR anti-neutrophil) AND cytoplasmic) OR (anca AND vasculitis)) OR (microscopic polyangiitis) OR “Granulomatosis with Polyangiitis”[MH] OR “Churg-Strauss Syndrome”[MH] OR (renal limited vasculitis) OR (small vessel vasculitis) OR (rapidly progressive glomerulonephritis) OR (pauci immune glomerulonephritis) OR (crescentic glomerulonephritis))

検索日: 2020年12月9日

◆医中誌検索式

#1 ((血管炎-抗好中球細胞質抗体関連/TH or ANCA関連血管炎/AL) or 血管炎-抗好中球細胞質抗体関連/TH or 顕微鏡的多発血管炎/TH or 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症/TH or 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症/TH or 多発血管炎性肉芽腫症/TH or 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症/TH or (腎限局/AL and (血管炎/TH or 血管炎/AL)) or (pauci/AL and immune/AL) or 糸球体腎炎-急速進行性/TH or 抗糸球体基底膜抗体症/TH or ((多発動脈炎-結節性/TH or 多発動脈炎-結節性/AL) or (多発動脈炎-結節性/TH or 結節性多発動脈炎/AL) or (多発動脈炎-結節性/TH or 結節性多発動脈炎/AL) or (多発動脈炎-結節性/TH or 結節性動脈周囲炎/AL) and ((PDAT=1994/01/01:2006/12/31) or (DT=1994:2006)))) not (エリテマトーデス-全身性/TH or 全身性エリテマトーデス/AL or Goodpasture症候群/AL or グッドパスチャー症候群/AL or (IgA/TH and 血管炎/TH) or Henoch-Schoenlein/AL)

#2 ((血管炎-抗好中球細胞質抗体関連/TH or ANCA関連血管炎/AL) or 血管炎-抗好中球細胞質抗体関連/TH or 顕微鏡的多発血管炎/TH or 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症/TH or 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症/TH or 多発血管炎性肉芽腫症/TH or 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症/TH or (腎限局/AL and (血管炎/TH or 血管炎/AL)) or (pauci/AL and immune/AL) or 糸球体腎炎-急速進行性/TH or 抗糸球体基底膜抗体症/TH or ((多発動脈炎-結節性/TH or 多発動脈炎-結節性/AL) or (多発動脈炎-結節性/TH or 結節性多発動脈炎/AL) or (多発動脈炎-結節性/TH or 結節性多発動脈炎/AL) or (多発動脈炎-結節性/TH or 結節性動脈周囲炎/AL) and ((PDAT=1994/01/01:2006/12/31) or (DT=1994:2006)))) and (エリテマトーデス-全身性/TH or 全身性エリテマトーデス/AL or Goodpasture症候群/AL or グッドパスチャー症候群/AL or (IgA/TH and 血管炎/TH) or Henoch-Schoenlein/AL)

#3 #1 or #2

#4 (RD=メタアナリシス or RD=ランダム化比較試験 or RD=準ランダム化比較試験 or RD=比較研究 or コホート研究/TH or 症例対照研究/TH) and (CK=ヒト and CK=成人(19~44) or CK=中年(45~64) or CK=高齢者(65~) or CK=高齢者(80~)) and (PDAT=2015/01/17:2020/11/26) and (PT=原著論文) and (LA=日本語)

#5 #3 and #4

#6 ((Cyclophosphamide/TH or Cyclophosphamide/AL) or 経口シクロホスファミド/AL) and (血漿交換/TH or 血漿交換/AL or (血液成分除去法/TH or アフェレーシス/AL))

#7 #5 and #6

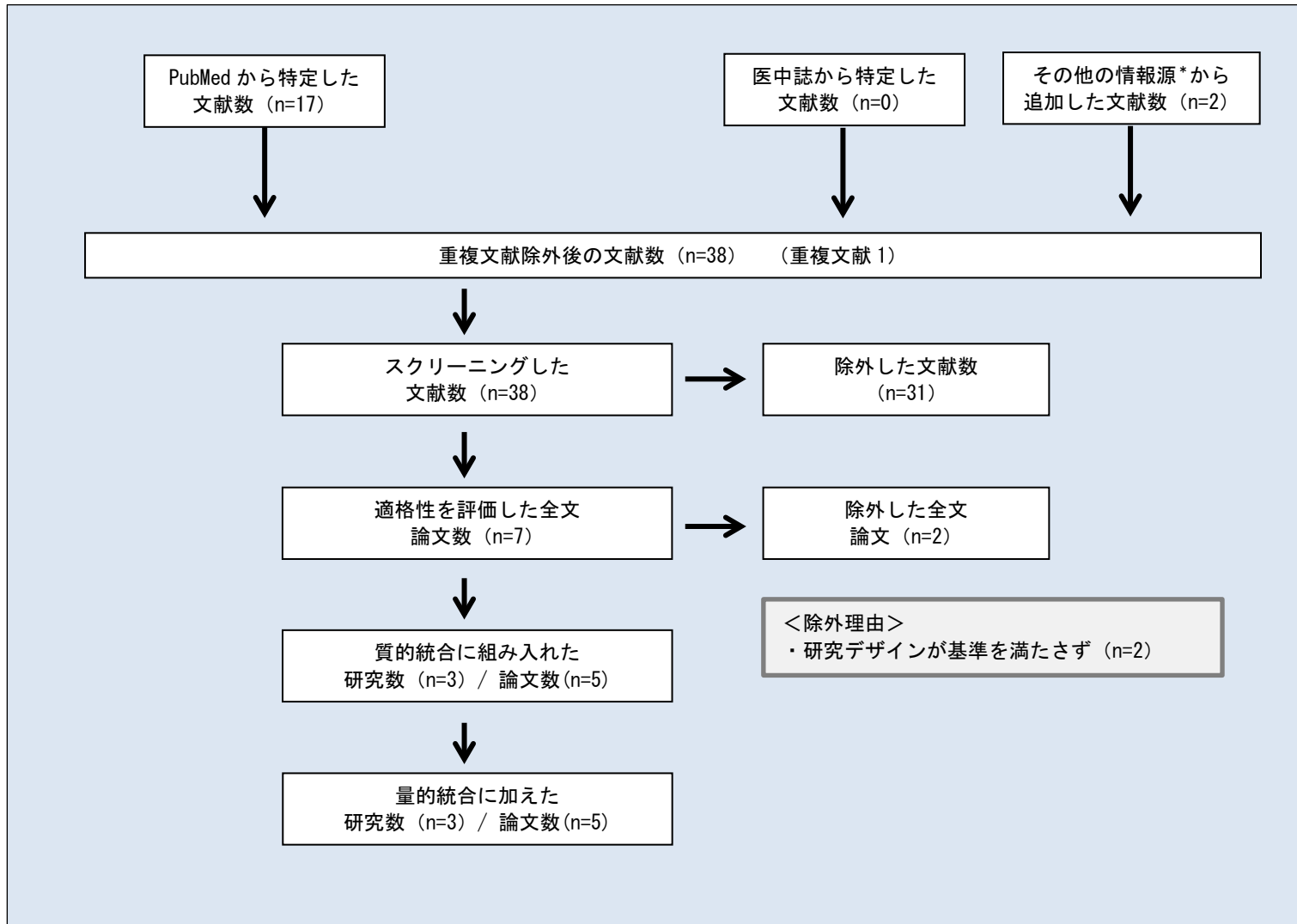
検索日: 2020年12月9日

◆Cochrane(CENTRAL)検索式

- #1 MeSH descriptor: [Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis] explode all trees
- #2 (((antibody antineutrophil cytoplasmic) or anca) and vasculitis) or (microscopic polyangiitis) or (Granulomatosis with Polyangiitis) or (Churg Strauss Syndrome) or (renal limited vasculitis) or (small vessel vasculitis) or (rapidly progressive glomerulonephritis) or (pauci immune glomerulonephritis) or (crescentic glomerulonephritis):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #3 #1 or #2
- #4 cyclophosphamide:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #5 #3 and #4
- #6 ((plasma exchange) or plasmapheresis or apheresis):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #7 #5 and #6 with Publication Year from 2015 to 2020, in Trials
- #8 #7 not pubmed

検索日:2020年12月9日

◆文献選択



CQ2-1 アブストラクトテーブル

CQ2-1 重症な MPA/GPA の寛解導入治療で経口グルココルチコイド+グルココルチコイド大量静注療法+シクロホスファミドまたはリツキシマブと経口グルココルチコイド+グルココルチコイド大量静注療法+シクロホスファミドまたはリツキシマブ+血漿交換のどちらが有用か？

◆M. Walsh. N Engl J Med 2020;382:622-31.

試験デザイン	RCT
主な実施国	オーストラリア、ベルギー、カナダ、スイス、デンマーク、フランス、イタリア、日本、メキシコ、ニュージーランド、ノルウェー、ポーランド、スペイン、スウェーデン、イギリス、アメリカ
組み入れ基準（EUVAS 病型分類などもあれば記載）	<p>15 才以上で Chapell-Hill 分類を満たす MPO-または PR3-ANCA(ELISA) 陽性の GPA または MPA 症例、かつ重症血管炎の条件（以下）のいずれかを満たす症例</p> <ul style="list-style-type: none"> ・生検での壊死性糸球体腎炎の証明または炎症性円柱と蛋白尿を伴う糸球体腎炎で、かつ $eGFR < 50\text{ml/min/1.73m}^2$ を満たす症例 ・活動性血管炎に伴う肺泡出血が画像的(レントゲンまたは CT)に同定され、かつ気管支鏡検査や肉眼的に血痰を生じた症例または CO2 貯留や他に原因を指摘できない貧血を認めた症例
除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・3 ヶ月以上前から $eGFR < 50$ の症例 ・抗 GBM 抗体陽性例または腎生検で線状の免疫複合体の沈着を認めた症例 ・ランダム割付の 21 日以上前から透析導入となった症例 ・15 未満の症例や妊婦 ・組入前にシクロホスファミド静注を使用した症例、14 日以内に経口シクロホスファミドや 30mg/日以上のをプレドニゾン/プレドニゾンを使用した症例、28 日以内にリツキシマブを使用した症例 ・合併症などの状況により評価者の判断で CYC/RTX,ステロイド,または血漿交換療法の使用は不適切と判断された症例 ・ランダム割付の 3 ヶ月前に PE を施行した症例
介入方法	<p>ステロイドの標準投与群 (Standard-dose group) と減量投与群 (Reduced-PSL-dose group) それぞれで PSL + CYC or RTX に血漿交換療法を行う群と行わない群を設け、4 群を比較検討を行った。</p> <p>GC の使用方法: メチルプレドニゾンパルス療法(0.5g~1g/回、計 1g-3g)を施行した後、体重に応じて 50~75mg/日の投与を開始</p> <ul style="list-style-type: none"> ・Standard-dose group: 投与 3 週目より 10~15mg/week で 30mg/日まで減量し、以後は 2.5~5mg/week で減量し

	<p>week23 に 5mg/日を達成する</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ Reduced-dose group: 投与 2 週目より 25~40mg/日に減量し、以降 2.5~5mg/week で減量し 19 週目には 5mg/日を達成する ・ week23 から week52 までは 5mg/日を継続する <p>CYC の使用方法 :</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ IVCY の場合: 15mg/kg(最大 1.2g/回)を最初の 3 回は 2 週間毎に投与し、その後 3 回は 3 週間毎に投与に投与する ・ POCY の場合: 2mg/kg/日(最大 200mg/日) ・ 投与量は年齢や腎機能に合わせ減量し、投与中に白血球減少が起きた場合に回数や投与量の調整を行うことは許容された ・ 血漿交換は IVCY の 24 時間以内には行わない (経口の場合は 12 時間以上あけてから血漿交換を行う) ・ 3~6 ヶ月の CYC 使用後は AZA を week52 まで使用 <p>RTX の使用方法 :</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 375mg/m² を 7 日おきに計 4 回投与する(5-14 日の投与期間調整は許容) ・ 組入 14 日以内に初回投与を行い、4 回目の投与は組入 42 日以内に終了する ・ 血漿交換は RTX 投与後 48 時間以内には行わない ・ RTX 投与毎に投与反応の予防的にヒドロコルチゾン 100mg 相当のステロイドまたは抗ヒスタミン薬を投与する <p>血漿交換の方法 :</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 遠心分離法または膜式分離法での血漿交換は認めるが、2 重濾過法は認めない ・ 60/ml/kg (実体重) のアルブミン置換を行い、免疫グロブリン静注療法は行わない (ただし出血リスクの高い症例に対しての血漿置換は許容) ・ ランダム割付後 14 日以内に 7 回行う
μ μ 観察期間	6 年
寛解、再燃などの定義	<p>寛解判定基準 (sustained Remission) ; ランダム割付後 6 ヶ月以内の寛解達成および 12 ヶ月以上の再燃なし</p> <p>再燃判定基準 (major) ; 寛解達成後、BVAS/WG での major item のうち 1 つ以上の新規出現または悪化</p> <p>再燃判定基準 (minor) ; 寛解達成後、BVAS/WG での major item に含まれない 1 つ以上の新規出現または悪化</p>
評価可能なアウトカムと評価時期	死亡、再燃 (寛解維持率)、末期腎不全、重篤合併症発現、重篤感染症発現; 12 ヶ月
参加者の年齢 (平均など)	<p>PE 群 : 平均 62.8 ± 14.4</p> <p>No PE 群 : 63.5 ± 13.7</p>

参加者の基礎疾患内訳	PE 群 : PR3 陽性 143 人 (40.6%), MPO 陽性 209 人 (59.4%) No PE 群 : PR3 陽性 143 人 (40.6%), MPO 陽性 209 人 (59.4%) 全体 : PR3 陽性 286 人 (40.6%), MPO 陽性 418 人 (59.4%)
腎病変患者の割合 (記載あれば)	PE 群 : 342 人 (97.2%) No PE 群 : 349 人 (99.1%) 全体 : 691 人 (98.1%)
腎病変 (Cr など) 程度	PE 群 : 血清クレアチニン 平均 327 (IQR: 206-491) μ mol/L, 透析施行 66 人 (18.8%) No PE 群 : 血清クレアチニン 平均 336 (IQR: 209-495) μ mol/L, 透析施行 74 人 (21.0%)

CQ2-1 リスク・バイアステーブル

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 バイアスのコメント (highのとき理由を記載)	
	著者名・報告年	方法 (RCT?)	介入	対照	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	効果指標 点推定 (95% 信頼区間)		Overall Bias
死亡 (6年)	Walsh, 2020	RCT	CYC/RT X+PE	CYC/RT X	352	46 [※]	352	53 [※]	Hazard ratio: 0.87(0.58-1.29)	Low	
死亡 (10年)	Zauner, 2002	RCT	CYC+PE	CYC	18	2	15	2	Risk ratio [†] : 0.83(0.133-5.23)	High	割付方法も不明で盲検化されていない。事前に提出されたプロトコルがない。
死亡 (AAV関連) (5年)	Szpirt, 2011	RCT	CYC(± CyA)+PE	CYC(± CyA)	16	4	16	6	Risk ratio [†] : 0.67(0.67-1.92)	some concerns	オープンラベルの試験であり評価者の影響が含まれるため
寛解維持 (1年)	Walsh, 2020	RCT	CYC/RT X+PE	CYC/RT X	352	204 [†]	352	202 [†]	Relative risk ratio: 1.01(0.89-1.15)	some concerns	オープンラベルの試験であり評価者の影響が含まれるため
再燃 (10年)	Zauner, 2002	RCT	CYC+PE	CYC	18	4	15	3	Risk ratio [†] : 1.11(0.29-4.21)	High	割付方法も不明で盲検化されていない。事前に提出されたプロトコルがない。
再燃 (5年)	Szpirt, 2011	RCT	CYC(± CyA)+PE	CYC(± CyA)	16	9	16	9	Risk ratio [†] : 1.00(0.54-1.84)	some concerns	オープンラベルの試験であり評価者の影響が含まれるため
ESRD発症率 (6年)	Walsh, 2020	RCT	CYC/RT X+PE	CYC/RT X	352	67 [※]	352	71 [※]	Hazard ratio: 0.81(0.57-1.13)	some concerns	オープンラベルの試験であり評価者の影響が含まれるため
ESRD発症率 (10年)	Zauner, 2002	RCT	CYC+PE	CYC	18	7	15	6	Risk ratio [†] : 1.25(0.58-2.71)	High	割付方法も不明で盲検化されていない。事前に提出されたプロトコルがない。打ち切り、競合イベントを考慮した解析がされていない。
ESRD発症率 (3ヶ月)	Szpirt, 2011	RCT	CYC(± CyA)+PE	CYC(± CyA)	16	0	16	4	Risk ratio [†] : 0.11(0.01-1.91)	some concerns	オープンラベルの試験であり評価者の影響が含まれるため
ESRD発症率 (5年)	Szpirt, 2011	RCT	CYC(± CyA)+PE	CYC(± CyA)	16	2	16	7	Risk ratio [†] : 0.29(0.07-1.17)	some concerns	オープンラベルの試験であり評価者の影響が含まれるため
SAE発症率 (6年)	Walsh, 2020	RCT	CYC/RT X+PE	CYC/RT X	352	224 [※]	352	225 [※]	Incidence rate ratio: 1.21(0.96-1.52)	some concerns	オープンラベルの試験であり評価者の影響が含まれるため
重症感染症発症率 (12ヶ月)	Walsh, 2020	RCT	CYC/RT X+PE	CYC/RT X	352	76 [†]	352	65 [†]	Incidence rate ratio: 1.16(0.87-1.56)	some concerns	オープンラベルの試験であり評価者の影響が含まれるため
患者QOL SF36-PCS (12ヶ月)	Walsh, 2020	RCT	CYC/RT X+PE	CYC/RT X	352	評価不能	352	評価不能	Mean Difference [†] : 1.07 (-0.47 to 2.61)	some concerns	オープンラベルの試験であり評価者の影響が含まれるため
患者QOL SF36-MCS (12ヶ月)	Walsh, 2020	RCT	CYC/RT X+PE	CYC/RT X	352	評価不能	352	評価不能	Mean Difference [†] : 0.55 (-0.67 to 1.76)	some concerns	オープンラベルの試験であり評価者の影響が含まれるため

※ Cochrane Database Syst Rev. 2020;1:CD003232.(<https://doi.org/10.1002/14651858.CD003232.pub4>)より引

† イベント数からRevman5.4を使用し計算にて算出

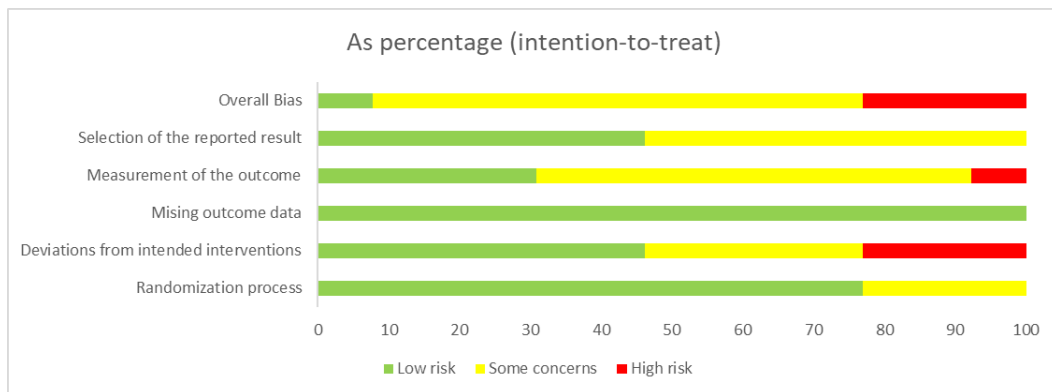
CQ2-1 リスク・バイアスサマリーとグラフ

Outcome

		D1	D2	D3	D4	D5	Overall
death	Walsh 2020	+	+	+	+	+	+
sustained remission	Walsh 2020	+	+	+	!	+	!
ESRD	Walsh 2020	+	+	+	!	+	!
SAEs	Walsh 2020	+	+	+	!	+	!
severe infections (12m)	Walsh 2020	+	+	+	!	+	!
SF36	Walsh 2020	+	+	+	!	+	!
death 10y	Zauner 2002	!	-	+	+	!	-
NA	Zauner 2002	!	-	+	+	!	-
relapse 10y	Zauner 2002	!	-	+	-	!	-
AAV-related death 5y	Spzirt 2011	+	!	+	+	!	!
relapse 5y	Spzirt 2011	+	!	+	!	!	!
ESRD 3m	Spzirt 2011	+	!	+	!	!	!
ESRD 5y	Spzirt 2011	+	!	+	!	!	!

- + Low risk
- ! Some concerns
- High risk

- D1 Randomisation process
- D2 Deviations from the intended interventions
- D3 Missing outcome data
- D4 Measurement of the outcome
- D5 Selection of the reported result



CQ2-1 フォレストプロット

◆CQ2-1:フォレストプロット 死亡(全期間)

Study or Subgroup	血漿交換あり		血漿交換なし		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
	Events	Total	Events	Total			
Zauner 2002	2	18	2	15	3.4%	0.83 [0.13, 5.23]	2002
Szpirt 2011	4	16	6	16	10.3%	0.67 [0.23, 1.92]	2011
Walsh 2020	46	352	53	352	86.2%	0.87 [0.60, 1.25]	2020
Total (95% CI)		386		383	100.0%	0.84 [0.60, 1.19]	

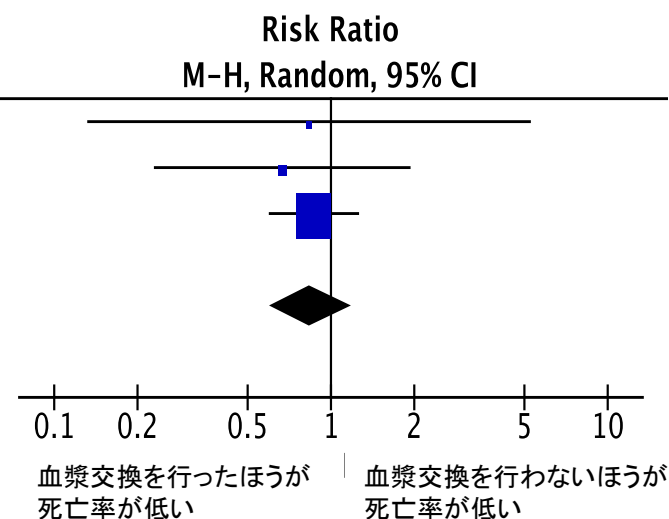
Total events

52

61

Heterogeneity: $\text{Tau}^2 = 0.00$; $\text{Chi}^2 = 0.21$, $\text{df} = 2$ ($P = 0.90$); $I^2 = 0\%$

Test for overall effect: $Z = 0.98$ ($P = 0.33$)



◆CQ2-1:フォレストプロット ERS(末期腎不全)も発症(全期間)

Study or Subgroup	血漿交換あり		血漿交換なし		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
	Events	Total	Events	Total			
Zauner2002	7	18	6	15	21.9%	0.97 [0.42, 2.27]	2002
Szpirt, 2011	2	16	7	16	9.2%	0.29 [0.07, 1.17]	2011
Walsh2020	67	352	71	352	68.9%	0.94 [0.70, 1.27]	2020
Total (95% CI)		386		383	100.0%	0.85 [0.54, 1.33]	

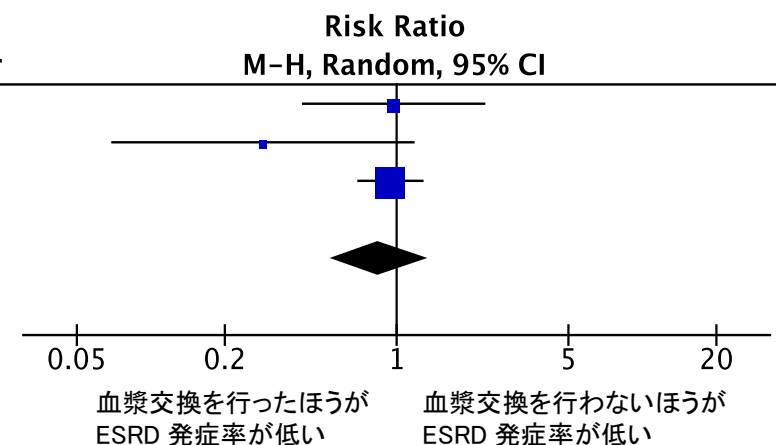
Total events

76

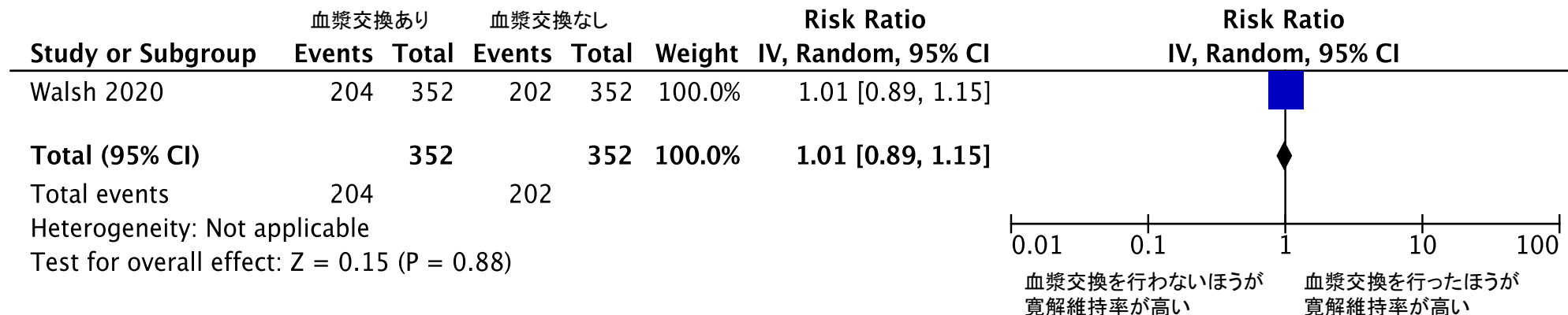
84

Heterogeneity: $\text{Tau}^2 = 0.05$; $\text{Chi}^2 = 2.68$, $\text{df} = 2$ ($P = 0.26$); $I^2 = 25\%$

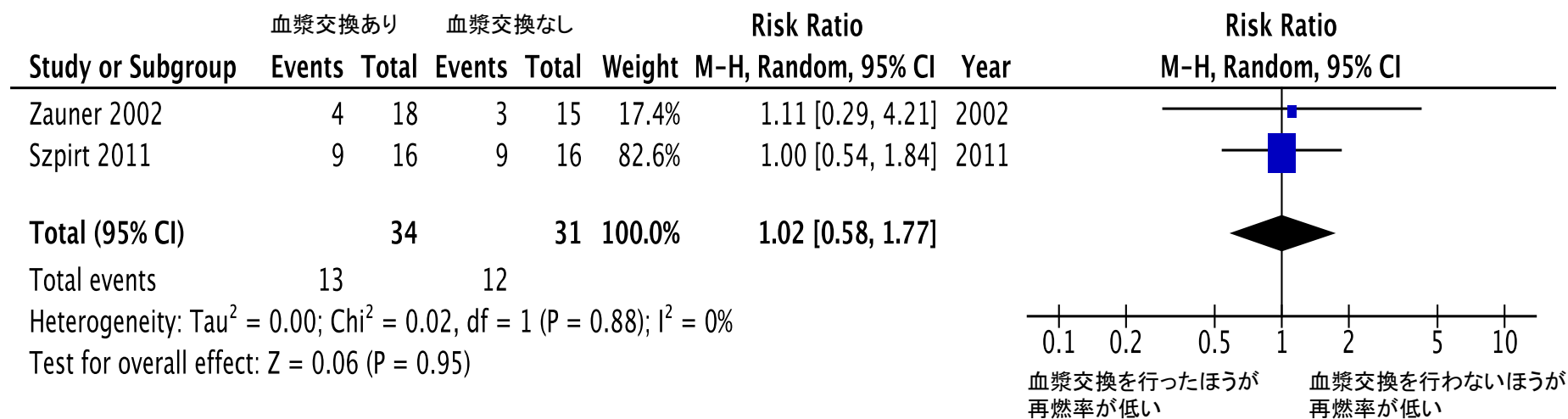
Test for overall effect: $Z = 0.70$ ($P = 0.48$)



◆CQ2-1: フォレストプロット 寛解維持(12か月)



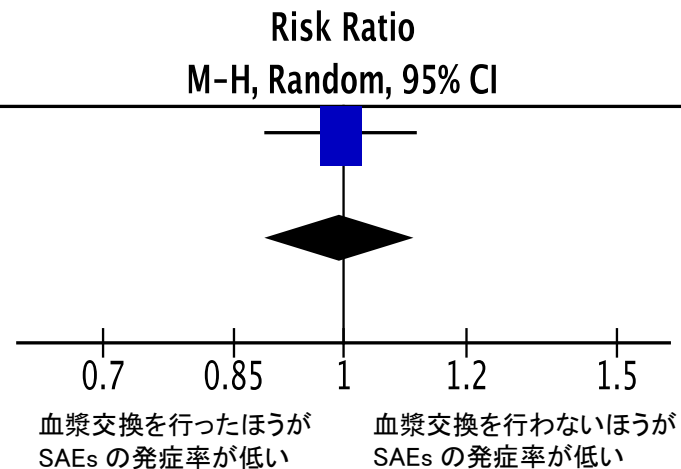
◆CQ2-1: フォレストプロット 再燃(全期間)



◆CQ2-1: フォレストプロット SEAs(重篤な有害事象)(6年)

Study or Subgroup	血漿交換あり		血漿交換なし		Weight	Risk Ratio
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI
Walsh 2020	224	352	225	352	100.0%	1.00 [0.89, 1.11]
Total (95% CI)		352		352	100.0%	1.00 [0.89, 1.11]
Total events	224		225			

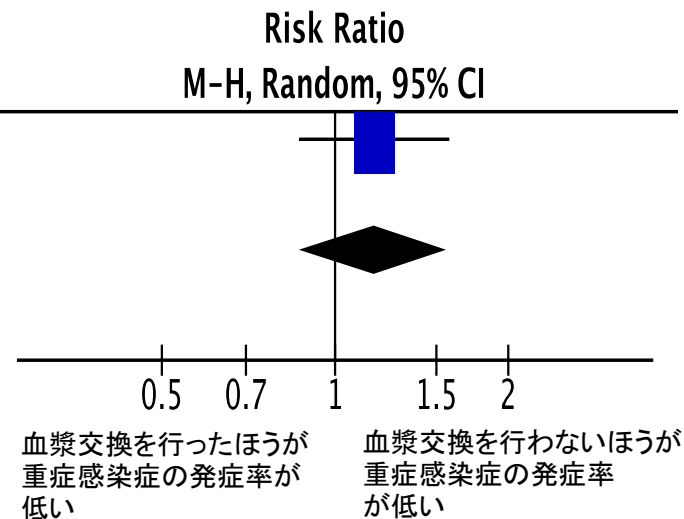
Heterogeneity: Not applicable
 Test for overall effect: $Z = 0.08$ ($P = 0.94$)



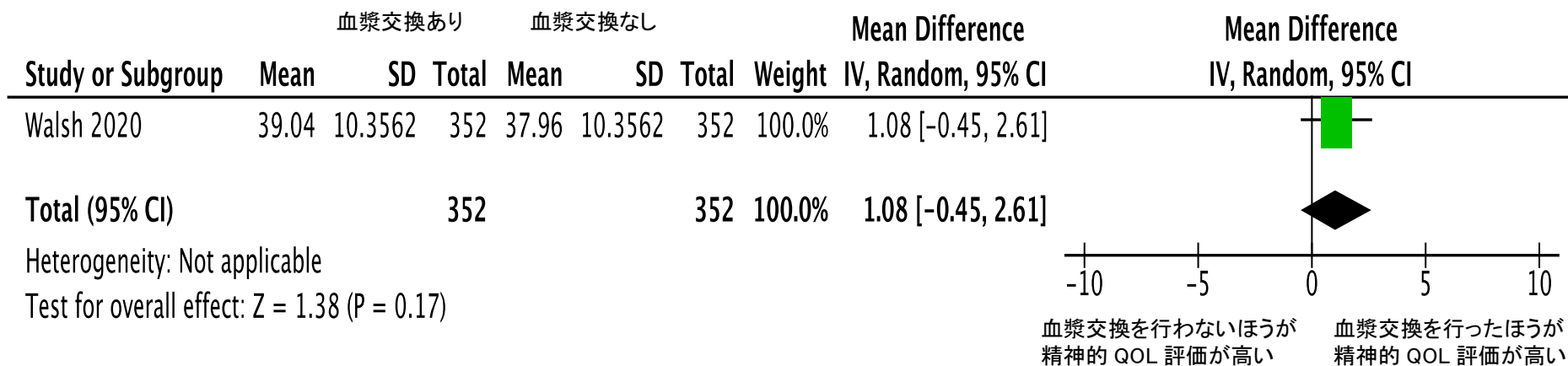
◆CQ2-1: フォレストプロット 重症感染症(12か月)

Study or Subgroup	血漿交換あり		血漿交換なし		Weight	Risk Ratio
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI
Walsh 2020	76	352	65	352	100.0%	1.17 [0.87, 1.57]
Total (95% CI)		352		352	100.0%	1.17 [0.87, 1.57]
Total events	76		65			

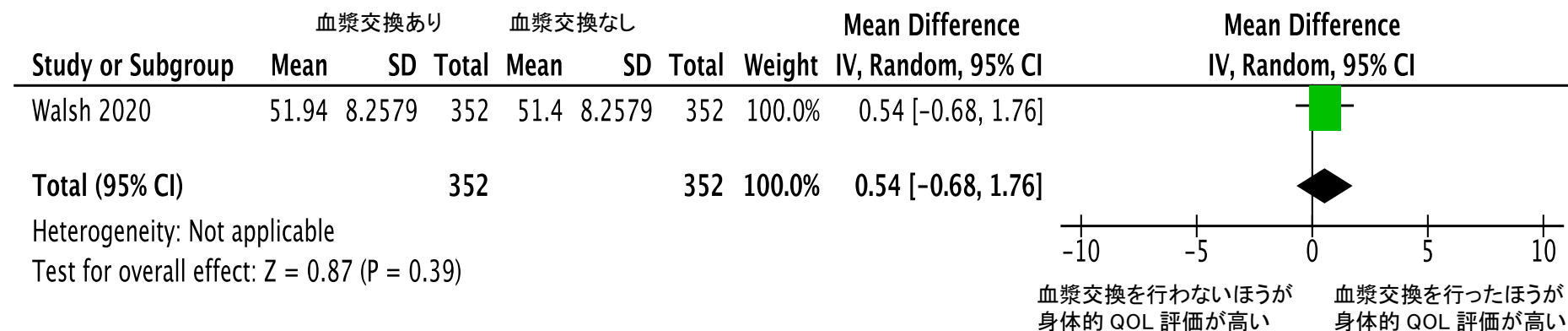
Heterogeneity: Not applicable
 Test for overall effect: $Z = 1.03$ ($P = 0.30$)



◆CQ2-1: フォレストプロット SF36-PCS (精神的 QOL 評価) (12 か月)



◆CQ2-1: フォレストプロット SF36-MCS(身体的 QOL 評価) (12 か月)



CQ2-1 結果のまとめ (SoF) テーブル (RCT)

CQ2-1 : 重症な MPA/GPA の寛解導入治療で経口グルココルチコイド+グルココルチコイド大量静注療法+シクロホスファミドまたはリツキシマブと経口グルココルチコイド+グルココルチコイド大量静注療法+シクロホスファミドまたはリツキシマブ+血漿交換のどちらが有用か？

Patient or population: AAV

Setting:

Intervention: PE

Comparison: no PE

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with no PE	Risk with PE				
死亡 (全期間)	159 per 1,000	134 per 1,000 (96 to 190)	RR 0.84 (0.60 to 1.19)	769 (3 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	
ESRD (全期間)	219 per 1,000	186 per 1,000 (118 to 292)	RR 0.85 (0.54 to 1.33)	769 (3 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ¹	
寛解維持 (12 ヶ月)	574 per 1,000	580 per 1,000 (511 to 660)	RR 1.01 (0.89 to 1.15)	704 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	
再燃 (全期間)	387 per 1,000	395 per 1,000 (225 to 685)	RR 1.02 (0.58 to 1.77)	65 (2 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ^{1,2}	
SAEs (6 年)	639 per 1,000	639 per 1,000 (569 to 710)	RR 1.00 (0.89 to 1.11)	704 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	
重症感染症 (12 ヶ月)	185 per 1,000	216 per 1,000 (161 to 290)	RR 1.17 (0.87 to 1.57)	704 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	
SF36-PCS (12 ヶ月)	The mean SF36-PCS was 0	MD 1.08 higher (0.45 lower to 2.61 higher)	-	704 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	
SF36-MCS (12 ヶ月)	The mean SF36-MCS was 0	MD 0.54 higher (0.68 lower to 1.76 higher)	-	704 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; MD: Mean difference

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

- 1: 効果推定区間が、相当な利益、相当な害として規定された基準をともにまたぐため
- 2: 再燃の定義が明確でないため、評価者および患者に対し盲検化されておらず評価に影響が出た可能性がある

CQ2 文献検索式と文献選択

◆PubMed 検索式

#7 Add Search #5 AND #6 46 12:10:20

#6 Add Search ("Plasma Exchange"[MH] OR "Blood Component Removal"[MH]) 21114 11:59:36

#5 Add Search #1 AND #2 AND #3 AND #4 339 11:57:19

#4 Add Search (Humans[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND ("1994"[PDAT] : "3000"[PDAT])) 7665228 11:57:03

#3 Add Search (("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Controlled Clinical Trial"[PT] OR "Clinical Trial"[PT] OR "Case-Control Studies"[MH] OR "Cohort Studies"[MH] OR randomized[TIAB] OR randomly[TIAB] OR trial[TIAB] OR groups[TIAB]) NOT "Case Reports"[PT]) 3329496 11:56:35

#2 Add Search cyclophosphamide 62732 11:56:07

#1 Add Search ("Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis"[MH] OR (((antibodies OR antibody) AND (antineutrophil OR anti-neutrophil) AND cytoplasmic) OR anca AND vasculitis) OR (microscopic polyangiitis) OR "Granulomatosis with Polyangiitis"[MH] OR "Churg-Strauss Syndrome"[MH] OR (renal limited vasculitis) OR (small vessel vasculitis) OR (rapidly progressive glomerulonephritis) OR (pauci immune glomerulonephritis) OR (crescentic glomerulonephritis)) 14950 11:55:35

検索日 : 2015/1/12

◆医中誌検索式

CQ2-1

血管炎-抗好中球細胞質抗体関連/TH or ANCA 関連血管炎/AL) or 血管炎-抗好中球細胞質抗体関連/TH or 顕微鏡的多発血管炎/TH or 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症/TH or 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症/TH or 多発血管炎性肉芽腫症/TH or 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症/TH or (腎限局/AL and (血管炎/TH or 血管炎/AL)) or (pauci/AL and immune/AL) or 糸球体腎炎-急速進行性/TH or 抗糸球体基底膜抗体症/TH or ((多発動脈炎-結節性/TH or 多発動脈炎-結節性/AL) or (多発動脈炎-結節性/TH or 結節性多発動脈炎/AL) or (多発動脈炎-結節性/TH or 結節性多発動脈炎/AL) or (多発動脈炎-結節性/TH or 結節性動脈周囲炎/AL) and ((PDAT=1994/01/01:2006/12/31) or (DT=1994:2006))) not (エリテマトーデス-全身性/TH or 全身性エリテマトーデス/AL or Goodpasture 症候群/AL or グッドパスチャー症候群/AL or (IgA/TH and 血管炎/TH) or Henoch-Schoenlein/AL) 11,559

#2 ((血管炎-抗好中球細胞質抗体関連/TH or ANCA 関連血管炎/AL) or 血管炎-抗好中球細胞質抗体関連/TH or 顕微鏡的多発血管炎/TH or 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症/TH or 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症/TH or 多発血管炎性肉芽腫症/TH or 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症/TH or (腎限局/AL and (血管炎/TH or 血管炎/AL)) or (pauci/AL and immune/AL) or 糸球体腎炎-急速進行性/TH or 抗糸球体基底膜抗体症/TH or ((多発動脈炎-結節性/TH or 多発動脈炎-結節性/AL) or (多発動脈炎-結節性/TH or 結節性多発動脈炎/AL) or (多発動脈炎-結節性/TH or 結節性多発動脈炎/AL) or (多発動脈炎-結節性/TH or 結節性動脈周囲炎/AL) and ((PDAT=1994/01/01:2006/12/31) or (DT=1994:2006))) and (エリテマトーデス-全身性/TH or 全身性エリテマトーデス/AL or Goodpasture 症候群/AL or グッドパスチャー症候群/AL or (IgA/TH and 血管炎/TH) or Henoch-Schoenlein/AL) 808

#3 #1 or #2 12,367

#4 (RD=メタアナリシス or RD=ランダム化比較試験 or RD=準ランダム化比較試験 or RD=比較研究 or コホート研究/TH or 症例対照研究/TH) and (CK=ヒト and (CK=成人(19~44) or CK=中年(45~64) or CK=高齢者(65~) or CK=高齢者(80~)) and PDAT=1994/01/01:2014/12/31) and (PT=原著論文) and (LA=日本語) 72,640

#5 #3 and #4 23

#6 ((Cyclophosphamide/TH or Cyclophosphamide/AL) or 経口シクロホスファミド/AL) and (("パルス療法(薬物療法)"/TH or パルス療法/AL) or ((血漿交換/TH or 血漿交換/AL) or (血液成分除去法/TH or アフェレーシス/AL))) 2,056

#7 #5 and #6 5

検索日 : 2015/1/17

CQ2-2

#1 ((血管炎-抗好中球細胞質抗体関連/TH or ANCA 関連血管炎/AL) or 血管炎-抗好中球細胞質抗体関連/TH or 顕微鏡的多発血管炎/TH or 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症/TH or 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症/TH or 多発血管炎性肉芽腫症/TH or 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症/TH or (腎限局/AL and (血管炎/TH or 血管炎/AL)) or (pauci/AL and immune/AL) or 糸球体腎炎-急速進行性/TH or 抗糸球体基底膜抗体症/TH or ((多発動脈炎-結節性/TH or 多発動脈炎-結節性/AL) or (多発動脈炎-結節性/TH or 結節性多発動脈炎/AL) or (多発動脈炎-結節性/TH or 結節性多発動脈炎/AL) or (多発動脈炎-結節性/TH or 結節性動脈周囲炎/AL) and ((PDAT=1994/01/01:2006/12/31) or (DT=1994:2006)))) not (エリテマトーデス-全身性/TH or 全身性エリテマトーデス/AL or Goodpasture 症候群/AL or グッドパスチャー症候群/AL or (IgA/TH and 血管炎/TH) or Henoch-Schoenlein/AL) 11, 559

#2 ((血管炎-抗好中球細胞質抗体関連/TH or ANCA 関連血管炎/AL) or 血管炎-抗好中球細胞質抗体関連/TH or 顕微鏡的多発血管炎/TH or 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症/TH or 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症/TH or 多発血管炎性肉芽腫症/TH or 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症/TH or (腎限局/AL and (血管炎/TH or 血管炎/AL)) or (pauci/AL and immune/AL) or 糸球体腎炎-急速進行性/TH or 抗糸球体基底膜抗体症/TH or ((多発動脈炎-結節性/TH or 多発動脈炎-結節性/AL) or (多発動脈炎-結節性/TH or 結節性多発動脈炎/AL) or (多発動脈炎-結節性/TH or 結節性多発動脈炎/AL) or (多発動脈炎-結節性/TH or 結節性動脈周囲炎/AL) and ((PDAT=1994/01/01:2006/12/31) or (DT=1994:2006)))) and (エリテマトーデス-全身性/TH or 全身性エリテマトーデス/AL or Goodpasture 症候群/AL or グッドパスチャー症候群/AL or (IgA/TH and 血管炎/TH) or Henoch-Schoenlein/AL) 808

#3 #1 or #2 12, 367

#4 (RD=メタアナリシス or RD=ランダム化比較試験 or RD=準ランダム化比較試験 or RD=比較研究 or コホート研究/TH or 症例対照研究/TH) and (CK=ヒト and (CK=成人(19~44) or CK=中年(45~64) or CK=高齢者(65~) or CK=高齢者(80~)) and PDAT=1994/01/01:2014/12/31) and (PT=原著論文) and (LA=日本語) 72, 640

#5 #3 and #4 23

#6 ((Cyclophosphamide/TH or Cyclophosphamide/AL) or 経口シクロホスファミド/AL) and (血漿交換/TH or 血漿交換/AL or (血液成分除去法/TH or アフェレーシス/AL)) 561

#7 #5 and #6 1

検索日 : 2015/1/17

CQ2-3

#1 ((血管炎-抗好中球細胞質抗体関連/TH or ANCA 関連血管炎/AL) or 血管炎-抗好中球細胞質抗体関連/TH or 顕微鏡的多発血管炎/TH or 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症/TH or 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症/TH or 多発血管炎性肉芽腫症/TH or 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症/TH or (腎限局/AL and (血管炎/TH or 血管炎/AL)) or (pauci/AL and immune/AL) or 糸球体腎炎-急速進行性/TH or 抗糸球体基底膜抗体症/TH or ((多発動脈炎-結節性/TH or 多発動脈炎-結節性/AL) or (多発動脈炎-結節性/TH or 結節性多発動脈炎/AL) or (多発動脈炎-結節性/TH or 結節性多発動脈炎/AL) or (多発動脈炎-結節性/TH or 結節性動脈周囲炎/AL) and ((PDAT=1994/01/01:2006/12/31) or (DT=1994:2006)))) not (エリテマトーデス-全身性/TH or 全身性エリテマトーデス/AL or Goodpasture 症候群/AL or グッドパスチャー症候群/AL or (IgA/TH and 血管炎/TH) or Henoch-Schoenlein/AL) 11, 559

#2 ((血管炎-抗好中球細胞質抗体関連/TH or ANCA 関連血管炎/AL) or 血管炎-抗好中球細胞質抗体関連/TH or 顕微鏡的多発血管炎/TH or 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症/TH or 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症/TH or 多発血管炎性肉芽腫症/TH or 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症/TH or (腎限局/AL and (血管炎/TH or 血管炎/AL)) or (pauci/AL and immune/AL) or 糸球体腎炎-急速進行性/TH or 抗糸球体基底膜抗体症/TH or ((多発動脈炎-結節性/TH or 多発動脈炎-結節性/AL) or (多発動脈炎-結節性/TH or 結節性多発動脈炎/AL) or (多発動脈炎-結節性/TH or 結節性多発動脈炎/AL) or (多発動脈炎-結節性/TH or 結節性動脈周囲炎/AL) and ((PDAT=1994/01/01:2006/12/31) or (DT=1994:2006)))) and (エリテマトーデス-全身性/TH or 全身性エリテマトーデス/AL or Goodpasture 症候群/AL or グッドパスチャー症候群/AL or (IgA/TH and 血管炎/TH) or Henoch-Schoenlein/AL) 808

#3 #1 or #2 12, 367

#4 (RD=メタアナリシス or RD=ランダム化比較試験 or RD=準ランダム化比較試験 or RD=比較研究 or コホート研究/TH or 症例対照研究/TH) and (CK=ヒト and (CK=成人(19~44) or CK=中年(45~64) or CK=高齢者(65~) or CK=高齢者(80~)) and PDAT=1994/01/01:2014/12/31) and (PT=原著論文) and (LA=日本語) 72, 640

#5 #3 and #4 23

#6 ((Cyclophosphamide/TH or Cyclophosphamide/AL) or シクロホスファミドパルス/AL) and (血漿交換/TH or 血漿交換/AL or (血液成分除去法/TH or アフェレーシス/AL)) 567

#7 #5 and #6 1

検索日 : 2015/1/17

◆CENTRAL 検索式

#1

MeSH descriptor: [Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis] explode all trees 72

#2

((antibody antineutrophil cytoplasmic) or anca) and vasculitis) or (microscopic polyangiitis) or (Granulomatosis with Polyangiitis) or (Churg Strauss Syndrome) or (renal limited vasculitis) or (small vessel vasculitis) or (rapidly progressive glomerulonephritis) or (pauci immune glomerulonephritis) or (crescentic glomerulonephritis):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 178

#3

#1or #2 197

#4

cyclophosphamide:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 7018

#5

#3 and #4 110

#6

((plasma exchange) or plasmapheresis or apheresis):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 1738

#7

#5 and #6 18

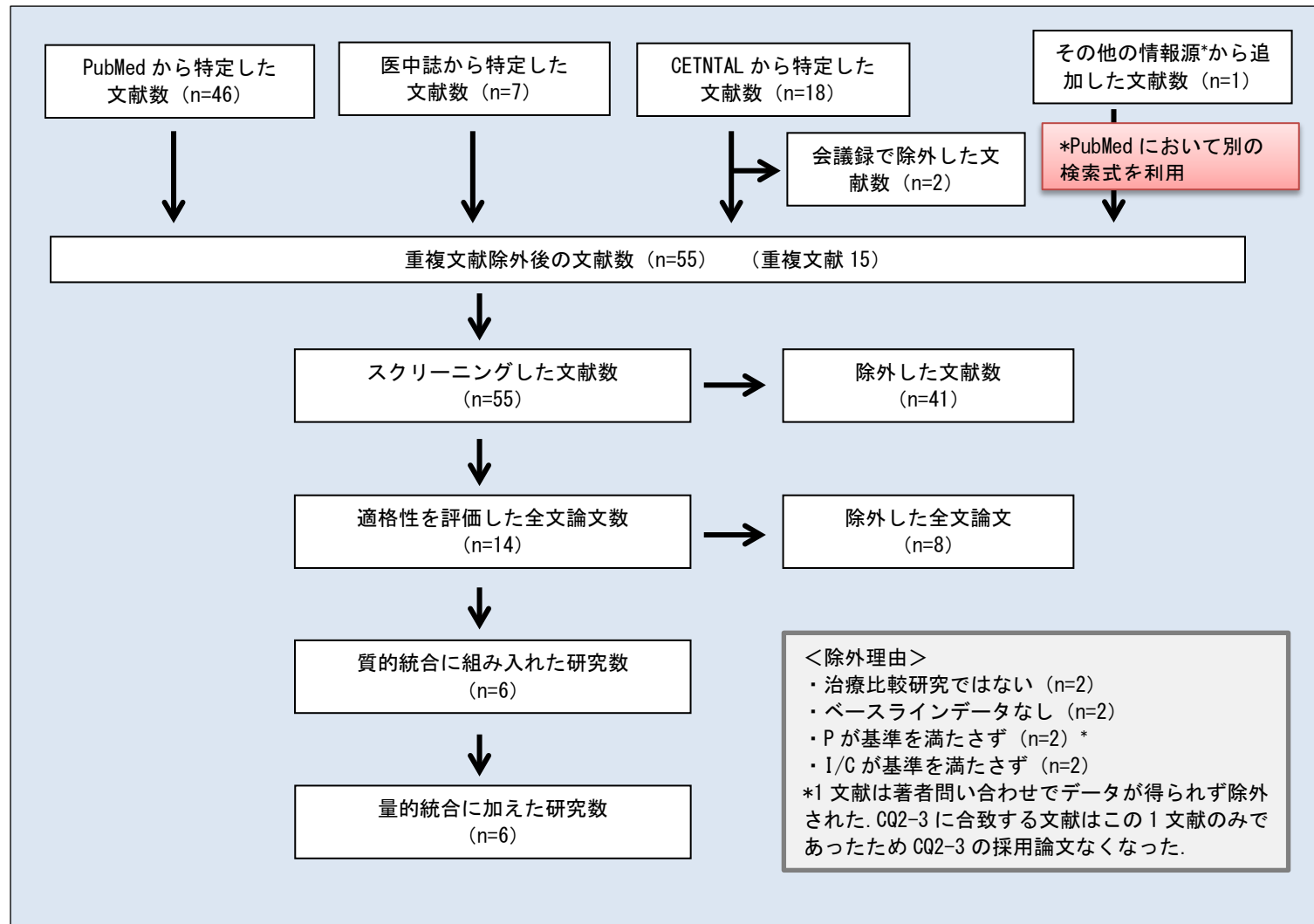
Publication Year from 1994 to 2015, in Trials

#8

#7 not pubmed 7

検索日 : 2015/1/17

◆文献選択



CQ2-2 エビデンスプロファイル*

Quality assessment							No. of patients		Effect		Quality	Importance
No. of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	GC+POCY +PE	GC+POCY +GC パルス	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
死亡 (3 か月)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ²	none	11/70 (15.7%)	11/67 (16.4%)	RR 0.96 (0.45 to 2.06)	7 fewer per 1000 (from 90 fewer to 174 more)	⊕⊕○○ LOW ²	CRITICAL
死亡 (12 か月)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ²	none	19/70 (27.1%)	16/67 (23.9%)	RR 1.14 (0.64 to 2.02)	33 more per 1000 (from 86 fewer to 244 more)	⊕⊕○○ LOW ²	CRITICAL
死亡 (5 年)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ²	none	35/69 (50.7%)	35/68 (51.5%)	RR 0.99 (0.71 to 1.37)	5 fewer per 1000 (from 149 fewer to 190 more)	⊕⊕○○ LOW ²	CRITICAL
末期腎不全 (3 か月)**												
1	randomised trials	serious ¹	not serious	not serious	serious ³	none	22/70 (31.4%)	34/67 (50.7%)	RR 0.62 (0.41 to 0.94)	193 fewer per 1000 (from 30 fewer to 299 fewer)	⊕⊕○○ LOW ^{1,3}	CRITICAL
末期腎不全 (12 か月)**												
1	randomised trials	serious ¹	not serious	not serious	serious ³	none	29/70 (41.4%)	38/67 (56.7%)	RR 0.73 (0.52 to 1.03)	153 fewer per 1000 (from 17 more to 272 fewer)	⊕⊕○○ LOW ^{1,3}	CRITICAL
末期腎不全 (5 年) **												
1	randomised trials	serious ¹	not serious	not serious	serious ³	none	40/69 (58.0%)	46/68 (67.6%)	RR 0.86 (0.66 to 1.11)	95 fewer per 1000 (from 74 more to 230 fewer)	⊕⊕○○ LOW ^{1,3}	CRITICAL

Quality assessment							No. of patients		Effect		Quality	Importance
No. of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	GC+POCY +PE	GC+POCY +GC パルス	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
重篤合併症発現 (12 か月)												
1	randomised trials	serious ¹	not serious	not serious	very serious ²	none	35/70 (50.0%)	32/67 (47.8%)	RR 1.05 (0.74 to 1.48)	24 more per 1000 (from 124 fewer to 229 more)	⊕○○○ VERY LOW ^{1,2}	CRITICAL
重篤感染症発現 (12 か月)												
1	randomised trials	serious ¹	not serious	not serious	very serious ²	none	20/70 (28.6%)	17/67 (25.4%)	RR 1.13 (0.65 to 1.96)	33 more per 1000 (from 89 fewer to 244 more)	⊕○○○ VERY LOW ^{1,2}	CRITICAL
再燃 (5 年)												
1	randomised trials	serious ¹	not serious	not serious	very serious ²	none	10/69 (14.5%)	16/68 (23.5%)	RR 0.62 (0.30 to 1.26)	89 fewer per 1000 (from 61 more to 165 fewer)	⊕○○○ VERY LOW ^{1,2}	IMPORTANT

MD : mean difference, RR : relative risk

* : 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。

** : 末期腎不全 : 死亡かつ末期腎不全。

1. 盲検化されておらず、アウトカムの判断に影響する可能性がある。
2. 効果推定値の信頼区間は相当な利益と相当な害の双方の臨床決断閾値をまたぐため。
3. 効果推定値の信頼区間は相当な利益の臨床決断閾値をまたぐため。

CQ2-2 Evidence to Decision テーブル

基準 CRITERIA		判定 JUDGEMENTS	リサーチエビデンス RESEARCH EVIDENCE	追加事項 ADDITIONAL CONSIDERATIONS	
問題 PROBLEM	その問題は優先順位が高いですか？ Is there a problem priority?	<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらくいいえ <input type="radio"/> 不確実 <input checked="" type="radio"/> おそらくはい <input type="radio"/> はい ----- <input type="radio"/> 一概には言えない	記載の根拠となるエビデンスなし	ステロイドパルスと血漿交換の両者を行うこともあるがどちらかを選択することは重要であろう。	
	より重篤な問題や緊急性のある問題は、より優先順位が高くなる	<input type="radio"/> 一概には言えない			
その治療の利益と害 BENEFITS & HARMS OF THE OPTIONS	このエビデンスの全体的な信頼性（確信の程度）はどれですか？ What is the overall certainty of this evidence?	<input type="radio"/> 研究なし <input checked="" type="radio"/> 非常に低い <input type="radio"/> 低い <input type="radio"/> 中等度 <input type="radio"/> 高い	エビデンスの全体的な信頼性 →エビデンスプロファイルの“Quality”を参照 予想される望ましい効果・望ましくない効果の大きさ →エビデンスプロファイルの“Effect”を参照	なし	
	主要なアウトカムにどれだけの価値を置くかについて、重大な不確実性がありますか？ Is there important uncertainty about how much people value the main outcomes?	<input type="radio"/> 不確実性や多様性が大きい <input type="radio"/> 不確実性や多様性が大きい可能性 <input type="radio"/> 大きな不確実性や多様性がない可能性 <input checked="" type="radio"/> 大きな不確実性や多様性がない <input type="radio"/> 価値を置いているかどうか不明			死亡、末期腎不全など重大なアウトカムが含まれる。 VI 患者アンケート調査【1】 - (5) (本文 p36 図 5) 参照
	予想される望ましい効果は大きいですか？ Are the desirable anticipated effects large?	<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input type="radio"/> 不明 <input checked="" type="radio"/> たぶんはい <input type="radio"/> はい ----- <input type="radio"/> 一概には言えない			なし
	予想される望ましくない効果は小さいですか？ Are the undesirable anticipated effects small?	<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input type="radio"/> 不明 <input checked="" type="radio"/> たぶんはい <input type="radio"/> はい ----- <input type="radio"/> 一概には言えない			血漿交換自体にも有害事象はある。しかし、血漿交換ができる施設では、AAV に対しての血漿交換の経験はないかもしれないが他疾患では経験があると思われ、副作用に対応できるのではないか。
	望ましい効果は望ましくない効果よりも大きいですか？ Are the desirable effects large relative to undesirable effects?	<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input type="radio"/> 不明 <input checked="" type="radio"/> たぶんはい <input type="radio"/> はい ----- <input type="radio"/> 一概には言えない			

資源利用 RESOURCE USE	必要とされる資源は少ないですか？ Are the resources required small?	<input checked="" type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input type="radio"/> 不明 <input type="radio"/> たぶんはい <input type="radio"/> はい <hr/> <input type="radio"/> 一概には言えない	記載の根拠となるエビデンスなし	血漿交換に必要な資源は少ない（資源を必要とする）と思われる。 推奨作成関連資料⑥ 共通資料B『日本腎臓学会都道府県別研修施設数』 参照 (血漿交換可能と思われる)腎臓学会研修施設(587施設)。
	増分コストは正味の利益(利益から害を引いた残り)に比べて小さいですか？ Is the incremental cost small relative to the net benefits?	<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input type="radio"/> 不明 <input checked="" type="radio"/> たぶんはい <input type="radio"/> はい <hr/> <input type="radio"/> 一概には言えない	コストは 推奨作成関連資料⑥ 共通資料F『モデルケースにおける医療費』 を参照 (2) 血漿交換療法 (4) 合併症のコスト ① 肺炎で2週間入院 ② 腎盂腎炎で2週間入院	血漿交換はコストがかかるものの、透析が3か月程度離脱できれば、相殺される。
公平さ EQUITY	健康格差への影響は何でしょうか？ What would be the impact on health inequities? 健康格差を減らす政策やプログラムはより優先される	<input type="radio"/> 増加 <input checked="" type="radio"/> たぶん増加 <input type="radio"/> 不明 <input type="radio"/> たぶん減少 <input type="radio"/> 減少 <hr/> <input type="radio"/> 一概には言えない	記載の根拠となるエビデンスなし	病院によって施行するかどうか変わる可能性があり VI 患者アンケート調査【5】 (p38 図12)参照
受け入れ ACCEPTABILITY	そのオプションは主要なステークホルダーに受け入れられますか？ Is the option acceptable to key stakeholders?	<input type="radio"/> いいえ <input checked="" type="radio"/> たぶんいいえ <input type="radio"/> たぶんはい <input type="radio"/> はい <hr/> <input type="radio"/> 一概には言えない	記載の根拠となるエビデンスなし	血漿交換は保険適用外であり、行政は受け入れ難いであろう。今後は費用対効果の分析が必要であろう。
実現可能性 FEASIBILITY	そのオプションは実現が可能ですか？ Is the option feasible to implement?	<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> たぶんいいえ <input type="radio"/> 不確実 <input checked="" type="radio"/> たぶんはい <input type="radio"/> はい <hr/> <input type="radio"/> 一概には言えない	記載の根拠となるエビデンスなし	なし

CQ2-2 アブストラクトテーブル (RCT)

◆Jayne DR, et al. J Am Soc Nephrol. 2007; 18:2180-2188.

試験デザイン	RCT
主な実施国	欧州 9 か国, 28 病院
組み入れ基準 (EUVAS 病型分類などもあれば記載)	新規の ANCA 関連血管炎. Cr 500 μ mol/L 以上
除外基準	18 歳未満, 80 歳以上. 不十分な避妊. 妊娠中. 悪性腫瘍. B 型肝炎, C 型肝炎, HIV 感染症. 他の自己免疫疾患. 血中 GBM 抗体陽性または腎生検で係蹄壁の線状型染色. 入院 24 時間以内に人工呼吸器管理を要するような肺胞出血を含む重篤な血管炎. エントリー前に 2 週間の透析. エントリー 1 年前に Cr200 μ mol/L 以上. 腎障害の明らかな二次性原因. 壊死性半月体形成性腎炎の証明が以前にある. CY や AZA で治療が 2 週間以上. 500mg 以上の GC パルス. 前年以内に PE 施行. 経口 GC 治療が 3 か月以上. 試験薬剤へのアレルギー
介入方法	GC と POCY は両群とも同様. 6 か月後に POCY より AZA へ変更 GC: PSL1mg/kg/day で開始し 5~12 か月に 10mg/day まで漸減 POCY: 2.5mg/kg, 3 か月で 1.5mg/kg AZA: 2mg/kg PE 群 (n=70) PE は 7 回を 14 日以内に施行 GC パルス群 (n=67) GC パルスは 1,000mg/day エントリー開始から連続 3 か月
観察期間	12 か月
寛解, 再燃などの定義	末期腎障害: 腎回復なく, なくとも 6 週間要した透析療法 寛解・再燃の定義: 記載なし
評価可能なアウトカムと評価時期	1. 死亡: 3, 12 か月 2. 末期腎不全: 3, 12 か月 3. 重篤合併症発現: 12 か月 4. 重篤感染症発現: 12 か月
参加者の年齢 (平均など)	平均年齢 66 歳 (22~81)
参加者の基礎疾患内訳	PE 群 (70) GC パルス群 (67) GPA/MPA 18 名/52 名 24 名/43 名
腎病変患者の割合	100% (Cr 500 μ mol/L 以上: 735 (498~1,669))
腎病変 (Cr など) 程度	平均クレアチニン PE 群: 754 (500~1,669) μ mol/L GC パルス群: 718 (498~1,566) μ mol/L

◆Walsh M, et al. Kidney Int. 2013; 84: 397-402.

試験デザイン	RCT									
主な実施国	欧州 9 か国, 28 施設									
組み入れ基準 (EUVAS 病型分類などもあれば記載)	新規の GPA, MPA137 名 病理では Pauci-immune の壊死性または, かつ, 半月体腎炎. Cr 500 μ mol/L 以上または透析療法を要する者									
除外基準	年齢 <18 or >80 歳, 不十分な避妊, 妊娠, 悪性腫瘍の既往, B 型肝炎抗原血症, HCV 抗体+, HIV 抗体+, その他の全身性自己免疫性疾患, GBM 抗体+または腎生検 IgG 染色で線状の陽性, 入院 24 時間以内に人工呼吸器管理を要する肺胞出血のような life-threatening な腎外病変, 2 週間より以前の透析, 1 年前の Cr が >2.3mg/dL, 二次的な原因による腎不全, 組織学的に証明された壊死性・半月体形成性腎炎の既往, 2 週間以上の CY・AZA, >500mg の静注 mPSL, 1 年以内の血漿交換, >3 か月の経口 PSL, 試験で用いる薬へのアレルギー									
介入方法	GC と POCY は同等. 6 か月後に POCY より AZA 変更 GC: PSL1mg/kg/day で開始し 5~12 か月に 10mg/day まで漸減 POCY: 5mg/kg (>60 歳なら 2mg/kg/日) で開始し, 3 か月の時点で 1.5mg/kg/日に減量. AZP: 2mg/kg PE 群 (n=69) PE は 7 回を 14 日以内に施行 GC パルス群 (n=68) GC パルスは 1,000mg/day エントリー開始から連続 3 か月									
観察期間	5 年									
寛解, 再燃などの定義	寛解: 記載なし 再燃: 治療強化を要するような新規または増悪状態									
評価可能なアウトカム と評価時期	1. 死亡: 5 年 2. 末期腎不全: 5 年 3. 再燃: 5 年									
参加者の年齢 (平均など)	PE 群 : 67 歳 (60~70) GC パルス群: 66 歳 (59~71)									
参加者の基礎疾患内訳	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>PE 群</th> <th>GC パルス群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PR3-ANCA 陽性:</td> <td>27 名</td> <td>31 名</td> </tr> <tr> <td>GPA:</td> <td>17 名</td> <td>25 名</td> </tr> </tbody> </table>		PE 群	GC パルス群	PR3-ANCA 陽性:	27 名	31 名	GPA:	17 名	25 名
	PE 群	GC パルス群								
PR3-ANCA 陽性:	27 名	31 名								
GPA:	17 名	25 名								
腎病変患者の割合	100% (Cr 500 μ mol/L 以上または透析療法を要する者)									
腎病変 (Cr など) 程度	平均クレアチニン PE 群 701 μ mol/L GC パルス群: 732 μ mol/L									

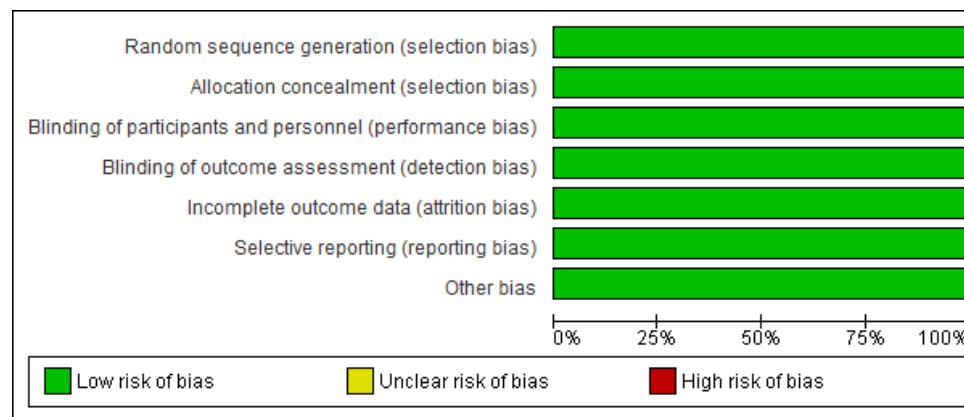
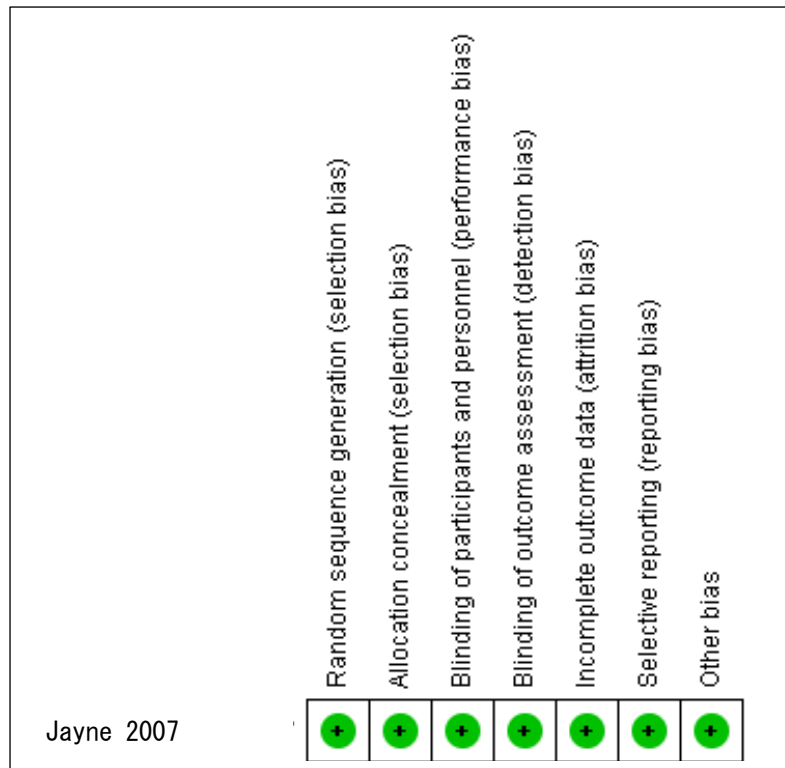
CG2-2 リスク・バイアステーブル (RCT)

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 バイアスのコメント (highのとき理由を記載)
	著者名、報告年	方法 (RCT?)	介入方法 (簡単に)	PE 群 全症例数	PE 群 イベント 症例数	IV Mep 群 全症例数	IV Mep 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 (3 か月)	Jayne, 2007	RCT	GC+POCY+PE と GC+POCY+GC パルス	70	11	67	11	low	low	low	low	low	low	low	
死亡 (12 か月)	Jayne, 2007	RCT	GC+POCY+PE と GC+POCY+GC パルス	70	19	67	16	low	low	low	low	low	low	low	
死亡 (5 年)	Walsh, 2013	RCT	GC+POCY+PE と GC+POCY+GC パルス	69	35	68	35	low	low	low	low	low	low	low	
末期腎不全 (3 か月)	Jayne, 2007	RCT	GC+POCY+PE と GC+POCY+GC パルス	70	22	67	34	low	low	high	high	low	low	low	盲検化されておらず、腎の生死時期に影響する可能性がある
末期腎不全 (12 か月)	Jayne, 2007	RCT	GC+POCY+PE と GC+POCY+GC パルス	70	29	67	38	low	low	high	high	low	low	low	盲検化されておらず、腎の生死時期に影響する可能性がある
末期腎不全 (5 年)	Jayne, 2007 (Walsh, 2013)	RCT	GC+POCY+PE と GC+POCY+GC パルス	69	40	68	46	low	low						
重篤合併症 発現率 (12 か月)	Jayne, 2007	RCT	GC+POCY+PE と GC+POCY+GC パルス	70	35	67	32	low	low	high	high	low	low	low	盲検化されていない。重篤合併症には主治医判断が影響する可能性がある
重篤感染症 発現率 (12 か月)	Jayne, 2007	RCT	GC+POCY+PE と GC+POCY+GC パルス	70	20	67	17	low	low	high	high	low	low	low	盲検化されていない。重篤感染症には主治医判断が影響する可能性がある
再燃 (5 年)	Jayne, 2007 (Walsh, 2013)	RCT	GC+POCY+PE と GC+POCY+GC パルス	69	10	68	16	low	low	high	high	low	low	low	盲検化されておらず、主治医の判断が影響する可能性がある

腎生存率は死亡・腎死ともになし

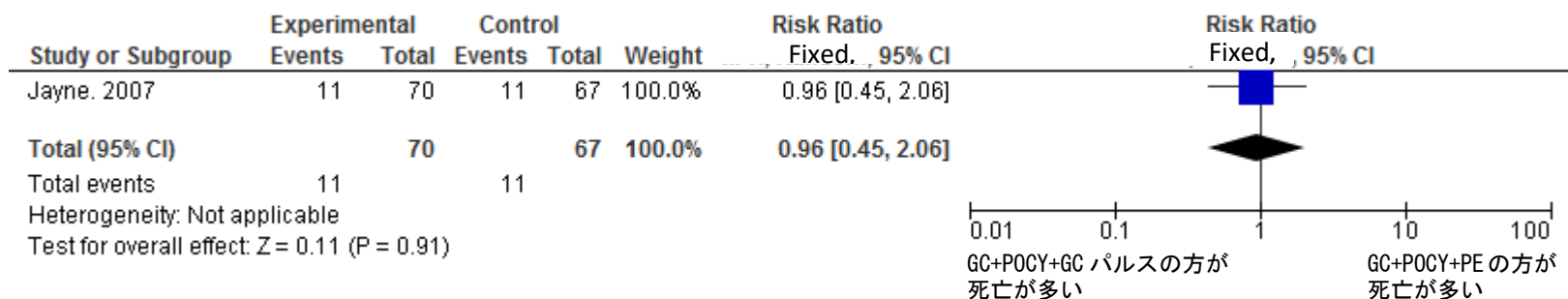
CQ2-2 リスク・バイアスサマリーとグラフ, フォレストプロット (RCT)

◆CQ2-2: Risk of Bias 死亡

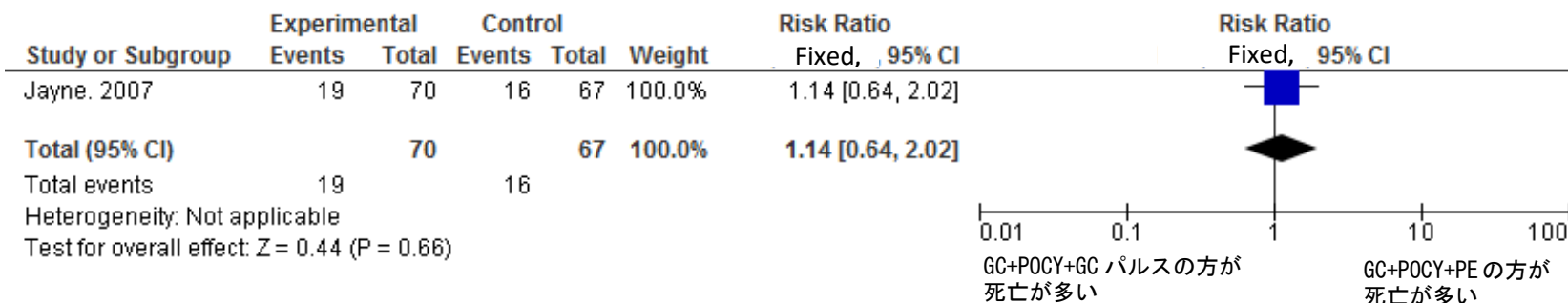


◆CQ2-2: フォレストプロット 死亡

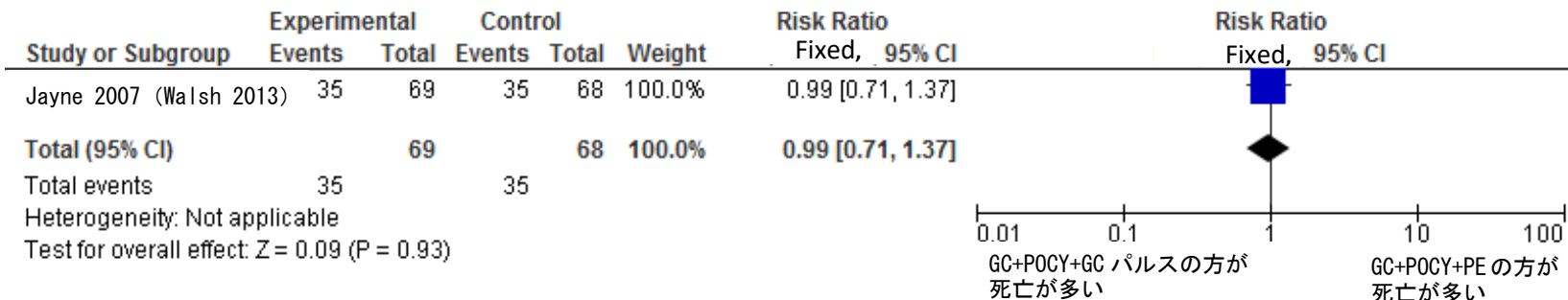
死亡(3 か月)



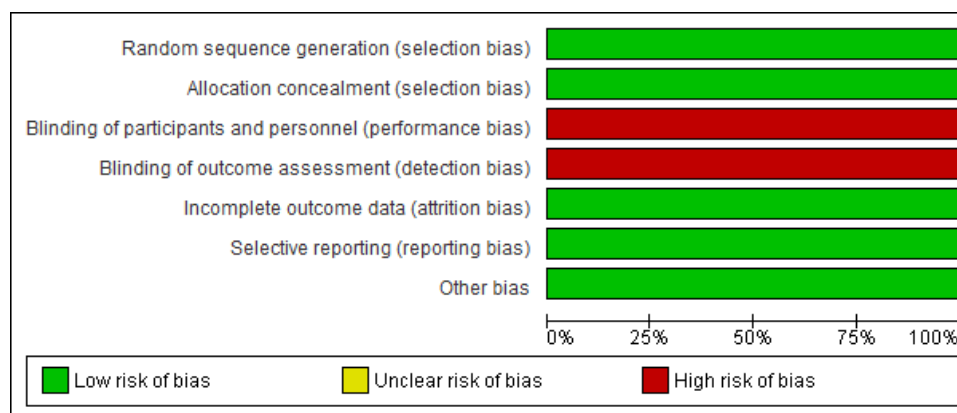
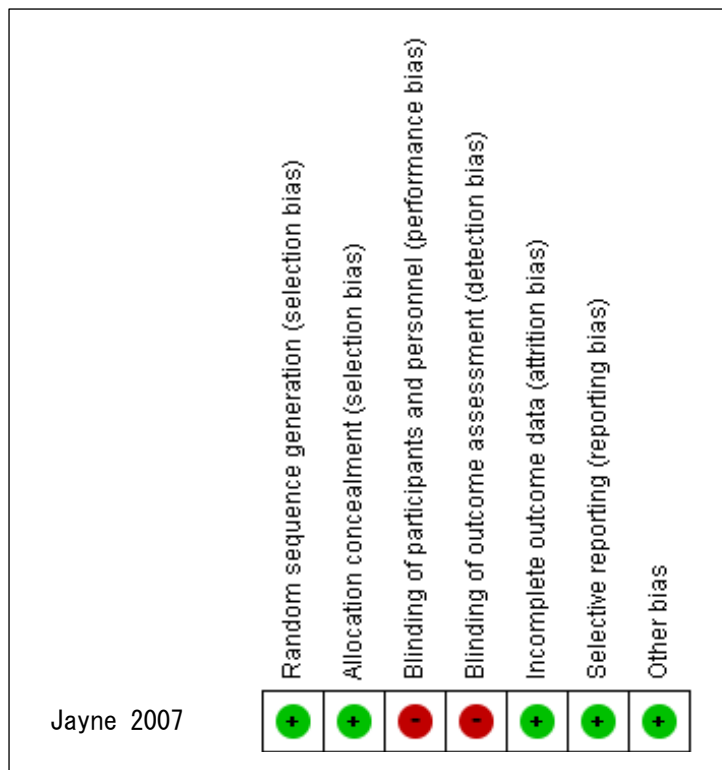
死亡(12 か月)



死亡(5 年)

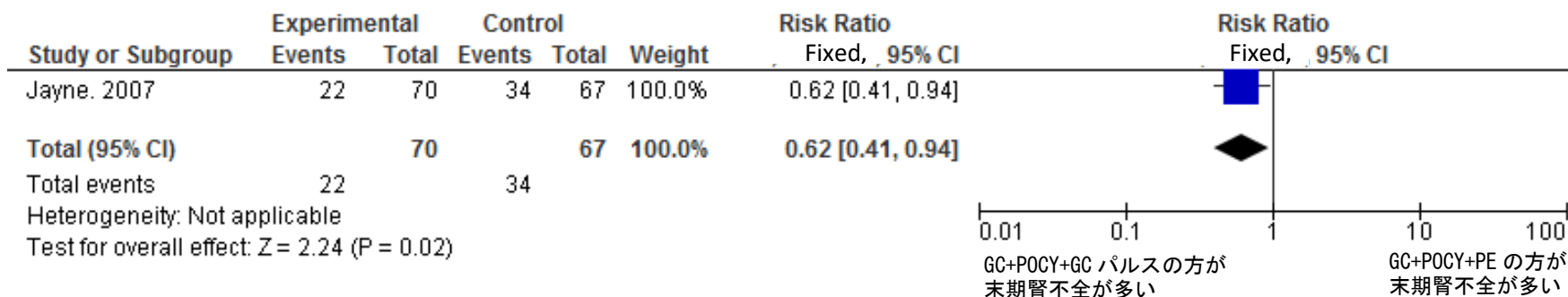


◆CQ2-2:Risk of Bias 图 末期腎不全

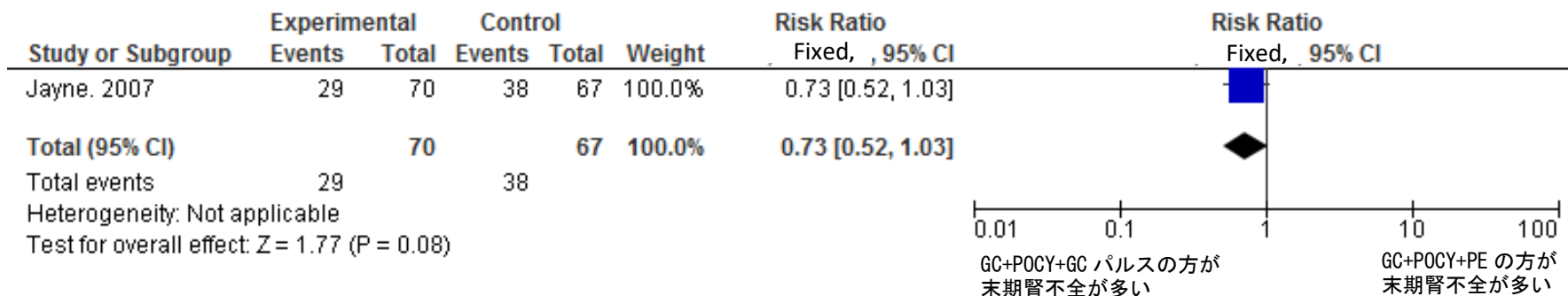


◆CQ2-2: フォレストプロット 末期腎不全

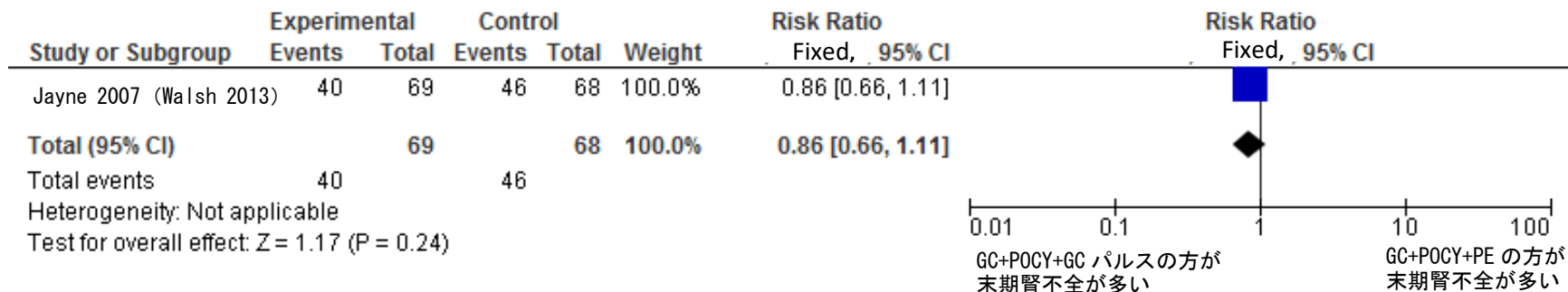
末期腎不全 (3 か月)



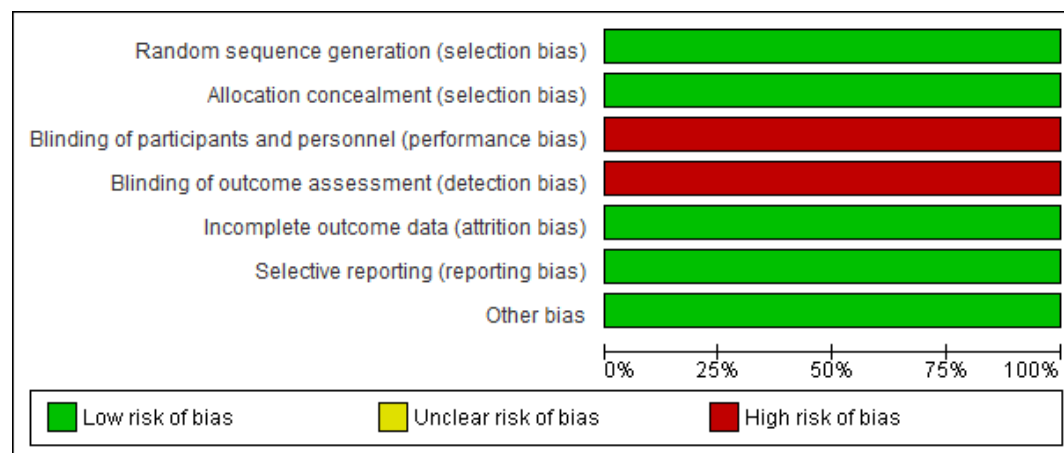
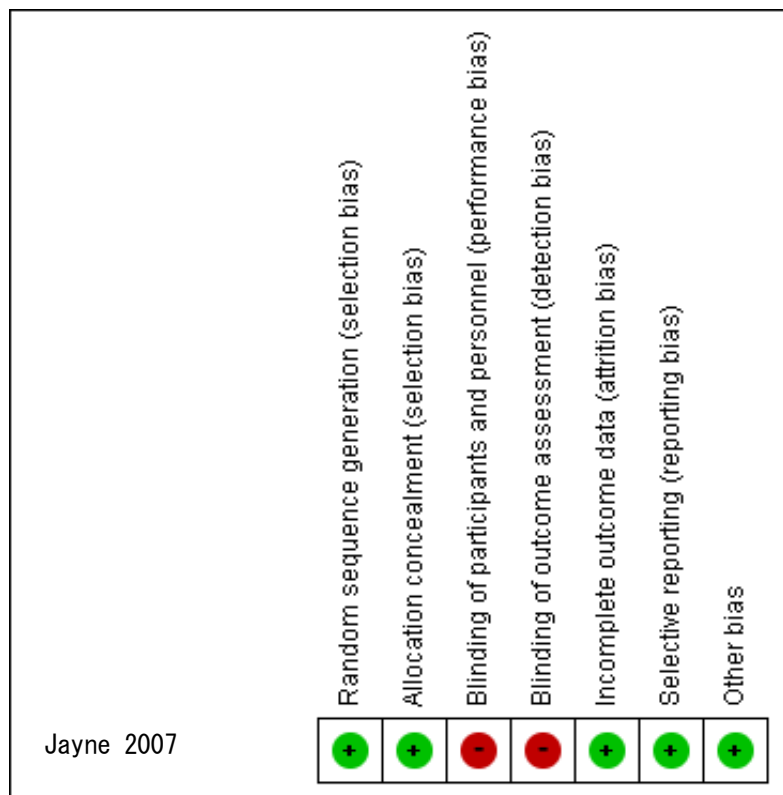
末期腎不全 (12 か月)



末期腎不全 (5 年)

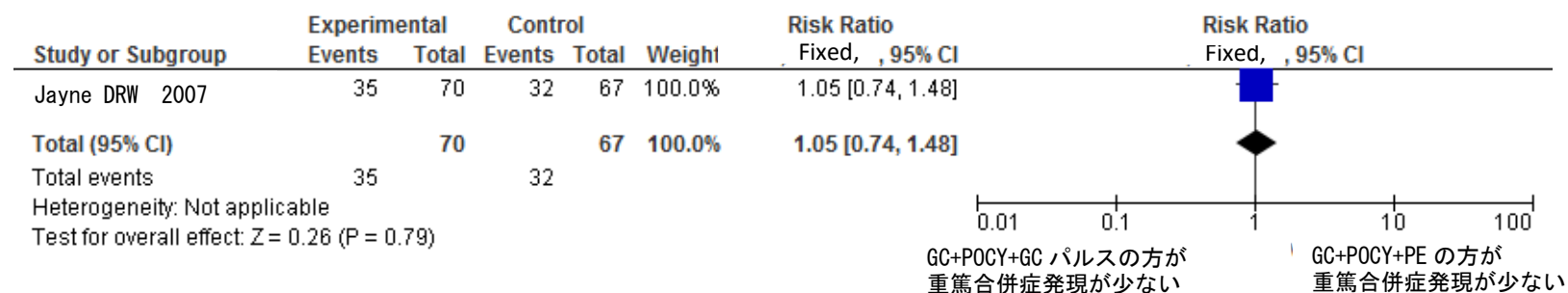


◆CQ2-2:Risk of Bias 図 重篤合併症発現

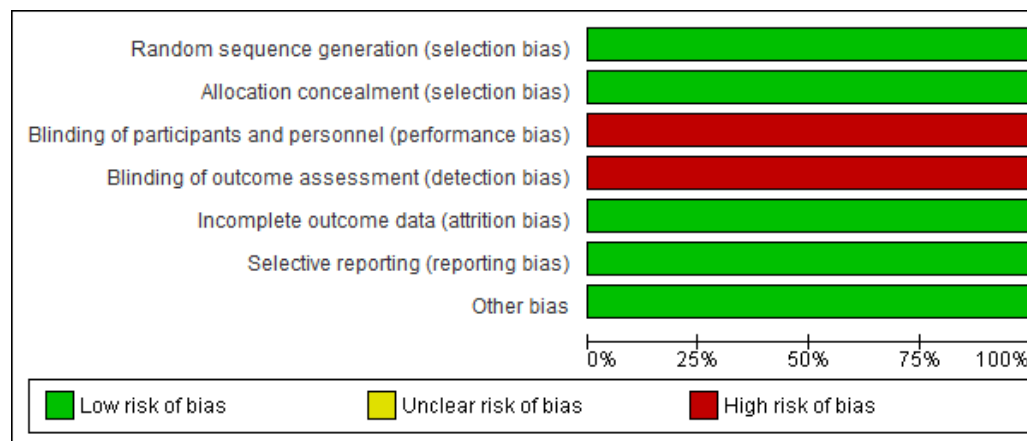
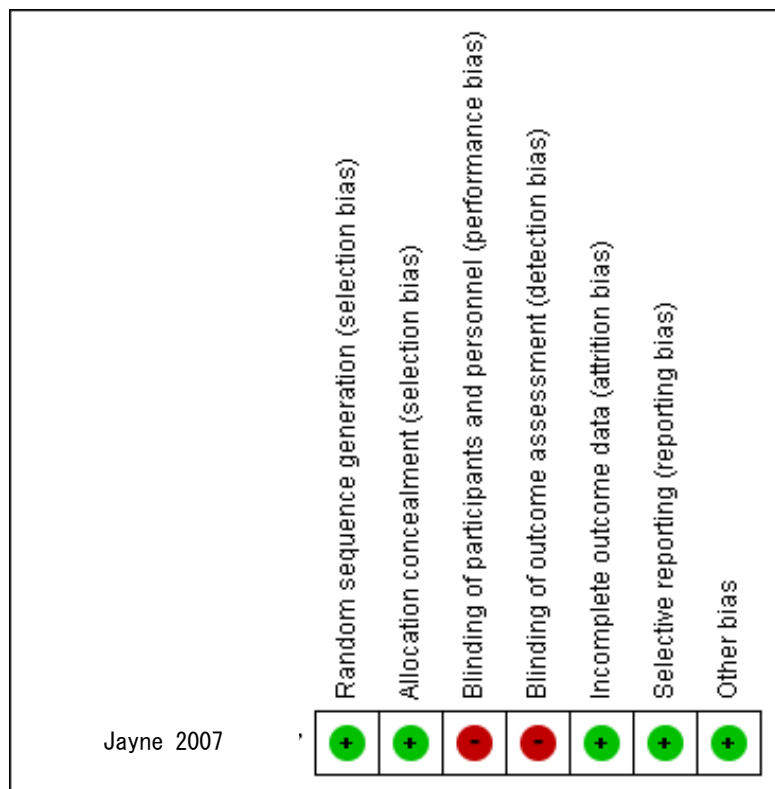


◆CQ2-2: フォレストプロット 重篤合併症発現

重篤合併症発現率(12か月)

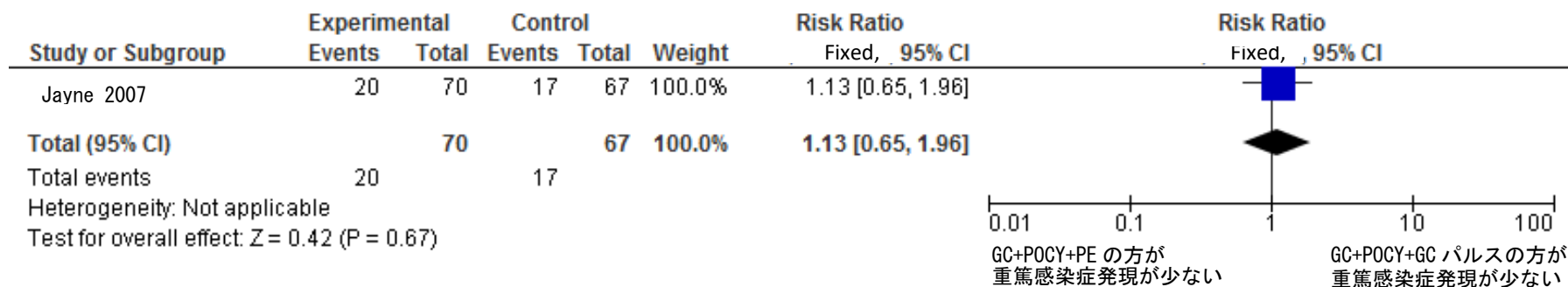


◆CQ2-2:Risk of Bias 図 重篤感染症発現率

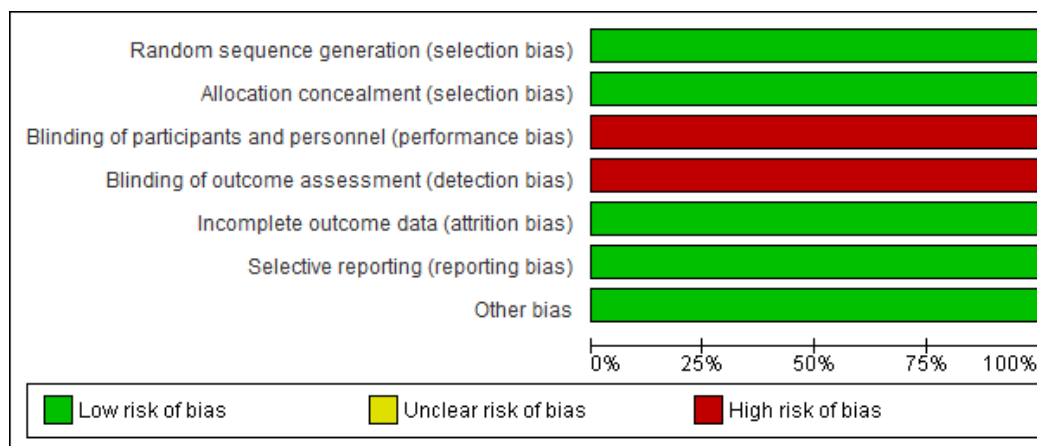
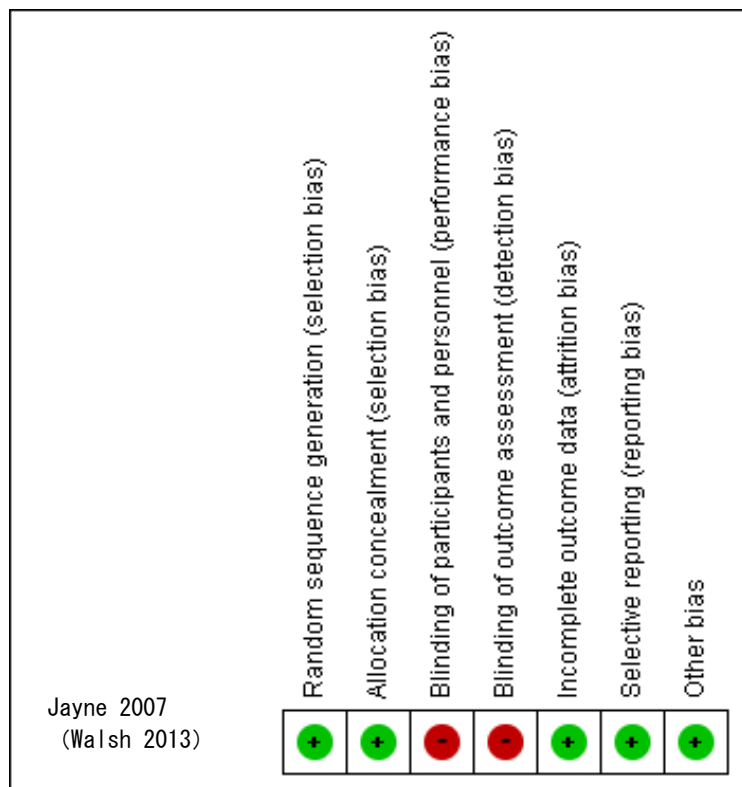


◆CQ2-2: フォレストプロット 重篤感染症発現率

重篤感染症発現率(12か月)

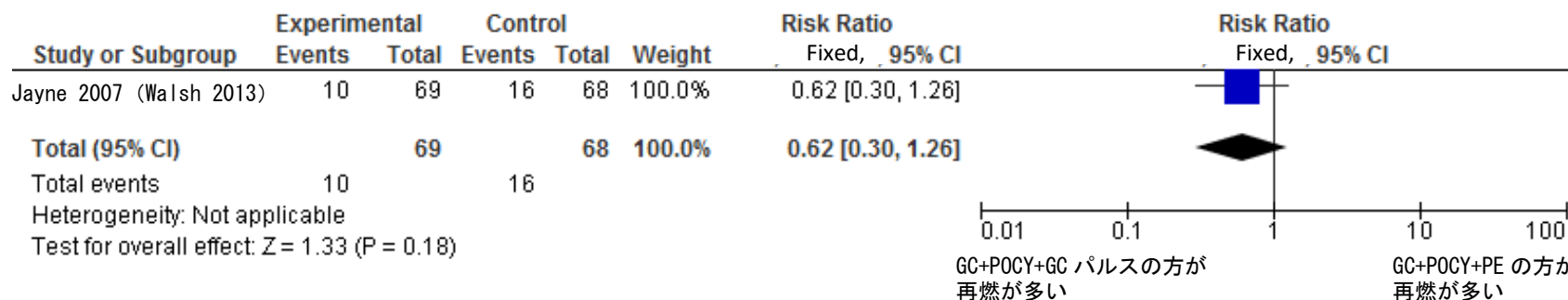


◆CQ2-2:Risk of Bias 図 再燃



◆CQ2-2: フォレストプロット 再燃

再燃(5年)



CQ2-2 結果のまとめ (SoF) テーブル (RCT)

CQ2-2: 重症な腎障害を伴う ANCA 関連血管炎の寛解導入治療でグルココルチコイド+経口シクロホスファミドと併用するのは、グルココルチコイドパルスと血漿交換のどちらが有用か？

Setting:

Intervention: GC+POCY+PE

Comparison: GC+POCY+GC パルス

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with GC+POCY+GC パルス	Risk with GC+POCY+PE				
死亡 (3 か月)	Study population		RR0.96 (0.45 to 2.06)	137 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ²	
	164 per 1000	158 per 1000 (74 to 338)				
死亡 (12 か月)	Study population		RR1.14 (0.64 to 2.02)	137 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ²	
	239 per 1000	272 per 1000 (153 to 482)				
死亡 (5 年)	Study population		RR0.99 (0.71 to 1.37)	137 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ²	
	515 per 1000	510 per 1000 (365 to 705)				
末期腎不全 (3 か月)*	Study population		RR0.62 (0.41 to 0.94)	137 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{1,3}	
	507 per 1000	315 per 1000 (208 to 477)				
末期腎不全 (12 か月)*	Study population		RR0.73 (0.52 to 1.03)	137 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{1,3}	
	567 per 1000	414 per 1000 (295 to 584)				
末期腎不全 (5 年)*	Study population		RR0.86 (0.66 to 1.11)	137 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{1,3}	
	676 per 1000	582 per 1000 (446 to 751)				
重篤合併症 発現 (12 か月)	Study population		RR.05 (0.74 to 1.48)	137 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{1,2}	
	478 per 1000	501 per 1000 (353 to 707)				
重篤感染症 発現 (12 か月)	Study population		RR1.13 (0.65 to 1.96)	137 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{1,2}	
	254 per 1000	287 per 1000 (165 to 497)				
再燃 (5 年)	Study population		RR 0.62 (0.30 to 1.26)	137 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{1,2}	
	235 per 1000	146 per 1000 (71 to 296)				

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; OR: Odds ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate quality: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low quality: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low quality: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

* 末期腎不全：死亡かつ末期腎不全

1. 盲検化されておらず、アウトカムの判断に影響する可能性がある。
2. 効果推定値の信頼区間は相当な利益と相当な害の双方の臨床決断閾値をまたぐため。
3. 効果推定値の信頼区間は相当な利益の臨床決断閾値をまたぐため。