

推奨作成関連資料① CQ1-1, CQ1-2

- 1-1 CQ1-1 エビデンスプロファイル
- 1-2 CQ1-1 Evidence to Decision テーブル
- 1-3 CQ1-1 文献検索式と文献選択
- 1-4 CQ1-1 アブストラクトテーブル(RCT)
- 1-5 CQ1-1 リスク・バイアステーブル(RCT)
- 1-6 CQ1-1 リスク・バイアスサマリーとグラフ(RCT)
- 1-7 CQ1-1 フォレストプロット(RCT)
- 1-8 CQ1-1 結果のまとめ(SoF) テーブル(RCT)
- 1-9 CQ1-1 アブストラクトテーブル(非RCT)
- 1-10 CQ1-1 リスク・バイアステーブル(非RCT)
- 1-11 CQ1-1 リスク・バイアスサマリーとグラフ(非RCT)
- 1-12 CQ1-1 フォレストプロット(非RCT)
- 1-13 CQ1-1 結果のまとめ (SoF) テーブル (非RCT)
- 1-14 CQ1-2 エビデンスプロファイル
- 1-15 CQ1-2 Evidence to Decision テーブル
- 1-16 CQ1-2 文献検索式と文献選択
- 1-17 CQ1-2 アブストラクトテーブル (RCT)
- 1-18 CQ1-2 リスク・バイアステーブル (RCT)
- 1-19 CQ1-2 リスク・バイアスサマリーとグラフ(RCT)
- 1-20 CQ1-2 フォレストプロット(RCT)
- 1-21 CQ1-2 結果のまとめ (SoF) テーブル (RCT)

※項目をクリックすると該当ページへとジャンプいたします

資料作成：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ム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。

1-1 CQ1-1 エビデンスプロファイル

◆CQ1-1 RCT*

No. of studies	Study design	Risk of bias	Quality assessment				No. of patients		Effect		Quality	Importance
			Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	CY+GC	GC	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
死亡（5年）												
1	randomised trials	serious ¹	not serious	not serious	very serious ²	none	3/10 (30.0%)	5/10 (50.0%)	RR 0.60 (0.19 to 1.86)	200 fewer per 1,000 (from 405 fewer to 430 more)	⊕○○○ VERY LOW ^{1,2}	CRITICAL
末期腎不全（1年）												
1	randomised trials	very serious ³	not serious	not serious	very serious ²	none	6/10 (60.0%)	6/10 (60.0%)	RR 1.00 (0.49 to 2.05)	0 fewer per 1,000 (from 306 fewer to 630 more)	⊕○○○ VERY LOW ^{2,3}	CRITICAL
末期腎不全（2年）												
1	randomised trials	very serious ³	not serious	not serious	very serious ²	none	6/10 (60.0%)	7/10 (70.0%)	RR 0.86 (0.45 to 1.64)	98 fewer per 1,000 (from 385 fewer to 448 more)	⊕○○○ VERY LOW ^{2,3}	CRITICAL
末期腎不全（5年）												
1	randomised trials	very serious ³	not serious	not serious	very serious ²	none	6/10 (60.0%)	7/10 (70.0%)	RR 0.86 (0.45 to 1.64)	98 fewer per 1,000 (from 385 fewer to 448 more)	⊕○○○ VERY LOW ^{2,3}	CRITICAL
再燃（5年）												
1	randomised trials	very serious ⁴	not serious	not serious	very serious ²	none	0/10 (0.0%)	3/10 (30.0%)	RR 0.11 (0.01 to 1.63)	267 fewer per 1,000 (from 189 more to 297 fewer)	⊕○○○ VERY LOW ^{2,4}	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。

1: ランダム化の手法が明示されておらず、割り付けの隠蔽もされていない。

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: ランダム化の手法が明示されておらず、割り付けの隠蔽もされていない。オープン試験であり、盲検化がない。

4: ランダム化の手法が明示されておらず、割り付けの隠蔽もされていない。オープン試験であり、盲検化がない。寛解について定義がないなかで再燃を評価となっている。

◆CQ1-1 非RCT*

No. of studies	Study design	Risk of bias	Quality assessment				No. of patients		Effect		Quality	Importance
			Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	CY+GC	GC	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
死亡 (6か月)												
1	observational studies	serious ¹	not serious	not serious	very serious ²	none	4/29 (13.8%)	5/35 (14.3%)	RR 0.97 (0.29 to 3.27)	4 fewer per 1,000 (from 101 fewer to 324 more)	⊕○○○	VERY LOW ^{1,2}
死亡 (1年)												
1	observational studies	very serious ³	not serious	not serious	very serious ²	none	4/26 (15.4%)	8/35 (22.9%)	RR 0.67 (0.23 to 2.00)	75 fewer per 1,000 (from 176 fewer to 229 more)	⊕○○○	VERY LOW ^{2,3}
死亡 (2年)												
1	observational studies	very serious ³	not serious	not serious	very serious ²	none	5/20 (25.0%)	8/32 (25.0%)	RR 1.00 (0.38 to 2.63)	0 fewer per 1,000 (from 155 fewer to 408 more)	⊕○○○	VERY LOW ^{2,3}
死亡 (4年)												
1	observational studies	very serious ³	not serious	not serious	very serious ²	none	5/15 (33.3%)	10/25 (40.0%)	RR 0.83 (0.35 to 1.97)	68 fewer per 1,000 (from 260 fewer to 388 more)	⊕○○○	VERY LOW ^{2,3}
死亡 (6年)												
1	observational studies	very serious ³	not serious	not serious	very serious ²	none	7/11 (63.6%)	12/17 (70.6%)	RR 0.90 (0.52 to 1.55)	71 fewer per 1,000 (from 339 fewer to 388 more)	⊕○○○	VERY LOW ^{2,3}
死亡 (8年)												
1	observational studies	very serious ³	not serious	not serious	serious ⁴	none	8/11 (72.7%)	13/13 (100.0%)	RR 0.73 (0.50 to 1.07)	270 fewer per 1,000 (from 70 more to 500 fewer)	⊕○○○	VERY LOW ^{3,4}
末期腎不全 (6か月) (腎生存者/追跡可能者、死亡者含む)												
1	observational studies	very serious ³	not serious	not serious	very serious ²	none	3/29 (10.3%)	7/35 (20.0%)	RR 0.52 (0.15 to 1.82)	96 fewer per 1,000 (from 164 more to 170 fewer)	⊕○○○	VERY LOW ^{2,3}
寛解												
1	observational studies	very serious ³	not serious	not serious	serious ⁵	none	25/29 (86.2%)	32/35 (91.4%)	RR 0.94 (0.79 to 1.13)	55 fewer per 1,000 (from 119 more to 192 fewer)	⊕○○○	VERY LOW ^{3,5}

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

1:背景で、介入群の方が男性の比率が優位に多い。

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:背景で、介入群の方が男性の比率が優位に多い。観察期間が達していない患者や追跡不可の患者がいる。

4: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。

5:イベント数・サンプル数が最適情報量の基準を満たさないため。

◆CQ1-1 非RCT (Nachman 1996) *

Quality assessment							No. of patients		Effect		Quality	Importance
No. of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	CY+GC	GC	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
寛解												
1	observational studies	very serious ¹	not serious	not serious	serious ²	none	61/72 (84. 7%)	14/25 (56. 0%)	RR 1.51 (1.05 to 2.17)	286 more per 1,000 (from 28 more to 655 more)	⊕○○○ VERY LOW ^{1,2}	CRITICAL

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

1. 寛解に関する交絡因子について言及なし。治療群毎のベースラインデータなし。アウトカム評価は盲検化されていない。

2. 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。

1-2 CQ1-1 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? 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"/> いいえ <input type="radio"/> おそらくいいえ <input type="radio"/> 不確実 <input type="radio"/> おそらくはい <input checked="" 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	欧米では GC+CY は標準とされる一方、日本の現場では GC 単独治療もおこなわれており、ギャップもある。(パネル会議)
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	VI 患者アンケート調査【1】-(5)~(8) (p36 図 5) 参照
	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		
	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 <hr/> <input type="radio"/> 一概には言えない	SR 対象研究では CY の優位性を示唆するものがなかった。しかし、対象年以前あるいは患者背景の比較がない研究(ともに適格性基準を満たさず今回は採用できず)ではエビデンスの信頼性は低いものの CY の優位性を示すものがあり、既存ガイドラインはそれらを根拠として推奨している。判定には、これらを考慮して行った。上記の具体的な内容として、「KDIGO guideline」では、「J Am Soc Nephrol. 1996;7:33」を主な根拠として引用している〔エビデンスプロファイル(非RCT Nachman 1996)および推奨作成関連資料⑥ CQ1-1 別資料 1-1-1〕。「EULAR 推奨 2009」では、「Ann Intern Med. 1992;116:488」を主な根拠として引用している〔推奨作成関連資料⑥ CQ1-1 別資料 1-1-2〕。また、本邦の「急速進行性腎炎症候群の診療ガイドライン 2014」においても、臨床重症度、年齢、透析試行の有無などを考慮したうえで POCY または IVCY の併用を推奨している〔推奨作成関連資料⑥ CQ1-1 別資料 1-1-3〕。本邦のコホート研究における治療データは推奨作成関連資料⑥ 共通資料 A 『わが国でのコホート研究の治療成績』参照。	SR 対象研究では CY の優位性を示唆するものがなかった。しかし、対象年以前あるいは患者背景の比較がない研究(ともに適格性基準を満たさず今回は採用できず)ではエビデンスの信頼性は低いものの CY の優位性を示すものがあり、既存ガイドラインはそれらを根拠として推奨している。判定には、これらを考慮して行った。上記の具体的な内容として、「KDIGO guideline」では、「J Am Soc Nephrol. 1996;7:33」を主な根拠として引用している〔エビデンスプロファイル(非RCT Nachman 1996)および推奨作成関連資料⑥ CQ1-1 別資料 1-1-1〕。「EULAR 推奨 2009」では、「Ann Intern Med. 1992;116:488」を主な根拠として引用している〔推奨作成関連資料⑥ CQ1-1 別資料 1-1-2〕。また、本邦の「急速進行性腎炎症候群の診療ガイドライン 2014」においても、臨床重症度、年齢、透析試行の有無などを考慮したうえで POCY または IVCY の併用を推奨している〔推奨作成関連資料⑥ CQ1-1 別資料 1-1-3〕。本邦のコホート研究における治療データは推奨作成関連資料⑥ 共通資料 A 『わが国でのコホート研究の治療成績』参照。
	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 <hr/> <input type="radio"/> 一概には言えない		膀胱癌のリスクを高めるほどの CY 投与量ではない。本邦のコホート研究における合併症の頻度は VII 害について「2.1 重篤な感染症の発現状況」(p39) 参照。CY の膀胱癌リスク増加については VII 害について「3.2.3 悪性腫瘍リスク」(p41) 参照。

	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のでですか? Are the resources required small?	<input 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 checked="" 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	どちらの薬剤も容易に使用可能と思われる (パネル会議)
	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 type="radio"/> たぶんはい <input type="radio"/> はい <input checked="" type="radio"/> 一概には言えない	(追加事項) 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』 参照 (1) 寛解導入治療(24週間) ①GCのみを行った場合 ②GC+IVCY 750mg/4週 (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	地域によっても入院・外来か異なり、また1泊・2泊などバリエーションがある。コストはこれらの組み合わせによってかわる(パネル会議)
公平性 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 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 <input checked="" type="radio"/> 一概には言えない	(追加事項) 特定疾患医療受給者証による自己負担限度額 入院: 0~23,100円/月 外来: 0~11,550円/月 (対象患者が生計中心者の場合、限度額は上記の1/2) 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』 の直接医療費と特定疾患医療受給者証による医療費助成後の自己負担額	上記同様、入院・外来、1泊・2泊などにより、費用の自己負担が発生する可能性あり。 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 type="radio"/> たぶんいいえ <input type="radio"/> たぶんはい <input checked="" 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	GC+CYは、AAV 寛解導入治療として、行われている。
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 type="radio"/> たぶんはい <input checked="" 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	上記同様、 VI. 患者アンケート調査【2】-(1)(p36 図6) 参照

1-3 CQ1-1 文献検索式と文献選択

◆PubMed 検索式

#9 Add Search (#5 AND #8) NOT #6 145 00:04:05
#8 Add Search ("Adrenal Cortex Hormones"[MH] OR glucocorticoids OR prednisolone OR prednisone OR methylprednisolone OR corticosteroid*[TIAB] OR glucocorticosteroid*[TIAB] OR steroids[TIAB] OR steroid[TIAB]) 503748 00:02:38
#7 Add Search #5 NOT #6 183 00:01:17
#6 Add Search (rituximab OR methotrexate OR (mycophenolate mofetil) OR "Plasma Exchange"[MH] OR "Blood Component Removal"[MH] OR cyclosporin) 127904 23:59:09
#5 Add Search #1 AND #2 AND #3 AND #4 339 23:58:20
#4 Add Search (Humans[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND ("1994"[PDAT] : "3000"[PDAT])) 7668797 23:58:00
#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]) 3330113 23:57:43
#2 Add Search cyclophosphamide 62739 23:57:26
#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 23:56:44

検索日：2015/1/13

◆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 顯微鏡的多発血管炎/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 結節性多発性動脈炎/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 顯微鏡的多発血管炎/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 結節性多発性動脈炎/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 ((Glucocorticoids/TH or Glucocorticoid/AL) or (Glucocorticoids/TH or 糖質コルチコイド/AL)) and ((Cyclophosphamide/TH or Cyclophosphamide/AL) or 経口シクロホスファミド/AL) and ((Cyclophosphamide/TH or Cyclophosphamide/AL) or シクロホスファミドパルス/AL) 7,891
#7 #5 and #6 6

検索日：2015/1/13

◆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

(rituximab or methotrexate or (mycophenolate mofetil) or (plasma exchange) or plasmapheresis or apheresis or cyclosporin*):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 13584

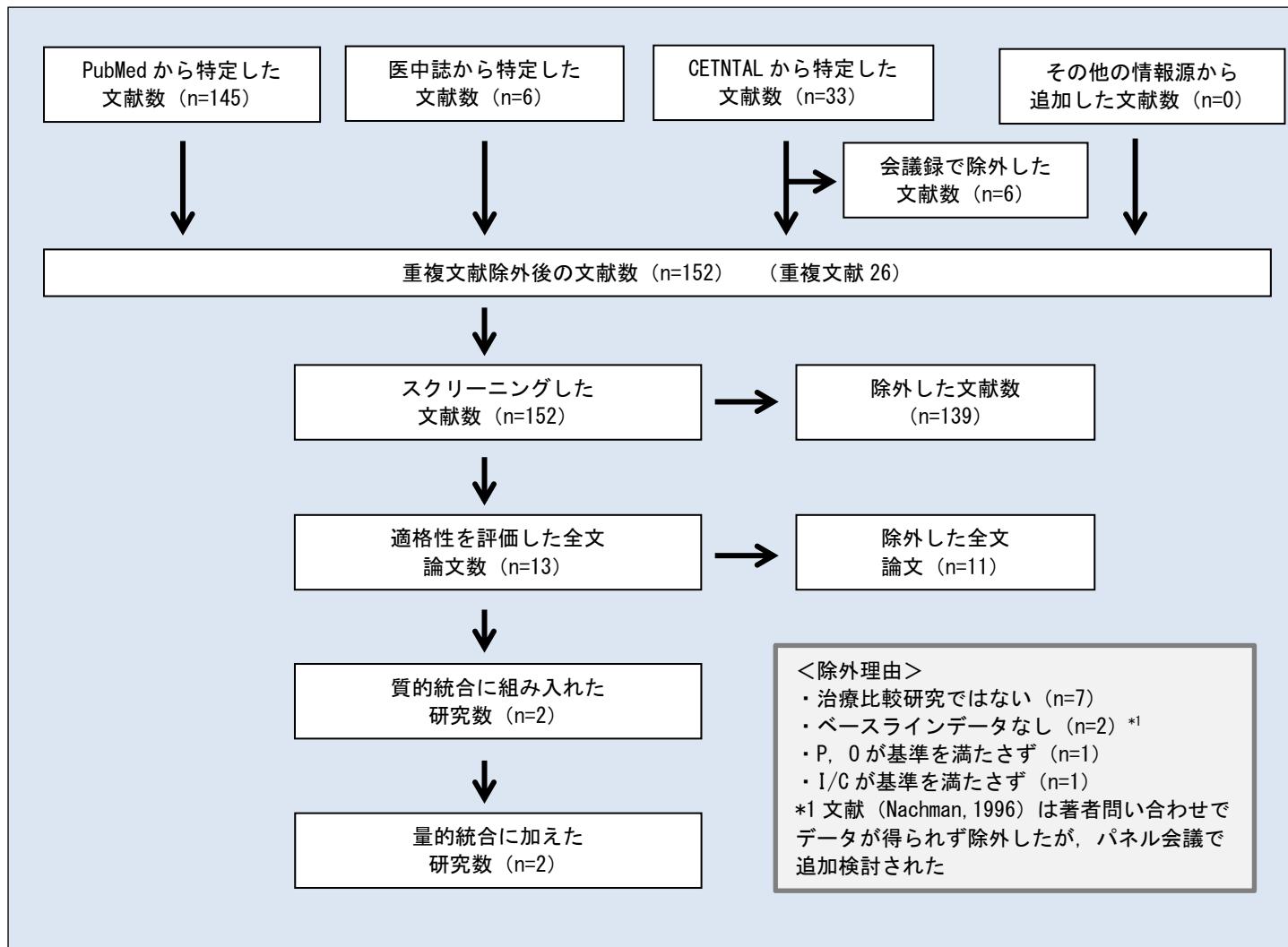
#7

#5 not #6 33

Publication Year from 1994 to 2015, in Trials

検索日 : 2015/1/17

◆文献選択



1-4 CQ1-1 アブストラクトテーブル (RCT)

◆高平修二. 埼玉医大誌 2002;29:221-228.

試験デザイン	RCT (非盲検)
主な実施国	埼玉医科大学腎臓病センター
組み入れ基準 (EUVAS 病型分類などあれば記載)	MPO-ANCA 陽性で、臨床的には急速進行性糸球体腎炎症候群、病理組織診断で壊死性半月体形成性糸球体腎炎患者
除外基準	PR3-ANCA 陽性例、診断時に悪性腫瘍、C 型肝炎ウイルス陽性、血清クレアチニン 5.0mg/dL 以上、この研究開始以前にすでに 2 週間以上血液透析を施行していた患者
介入方法	<p>※すべての患者はまず 3 日間の methyl prednisolone 7mg/kg のパルス療法をおこなった。</p> <p>① 副腎皮質ステロイドホルモン投与群 (OCS 群) : OCS 群はパルス療法後、1か月間プレドニゾロン (PSL) を 0.7mg/kg 経口で連日投与し以後 1 週間にごとに PSL の投与量を 1.8 mg/kg/週の割合で減量し、6 か月目で 7.5mg/日とし、以後この研究の終了まで投与量を維持した【10 例】</p> <p>② シクロホスファミド投与群 (CYC 群) : CYC 群はシクロホスファミド 750mg/回の投与を 4 週ごとに施行した。クレアチニクリアランスが 30mL/min 以下の症例では初期投与量を 500mg/回に減量した。この投与量で 4 週ごとに 1 年間、次の 2 年間は投与を 6 か月ごとに行った。PSL の投与量は OCS 群と同様とした【10 例】</p>
観察期間	5 年間
寛解、再燃などの定義	<p>◆ 再燃は以下の症状および徵候のいずれかを認めた場合とした。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 血清クレアチニンの急速な上昇に赤血球円柱や顆粒円柱などの活動性を示唆する尿所見が得られた時 2) 全身性血管炎の症状と考えられる血痰、肺出血、消化管出血、皮膚炎が認められた時 3) 腎臓を含む臓器で血管炎と診断しえる組織所見が得られた時
評価可能なアウトカムと評価時期	死亡:5 年、末期腎不全:1 年、再燃:5 年 (ただし、再燃率の分母が全例となっている) ※寛解については評価せず
参加者の年齢 (平均など)	OCS 群の平均年齢は 71.4 ± 7.4 歳、CYC 群の平均年齢は 66.3 ± 1.3 歳
参加者の基礎疾患内訳	全例 MPO-ANCA 陽性壊死性半月体形成性糸球体腎炎 (MPA や GPA などの診断は不明)
腎病変患者の割合 (記載あれば)	100%
腎病変 (Cr など) 程度	血清クレアチニン値は OCS 群で 3.3 ± 0.5 mg/dL、CYC 群で 3.7 ± 1.1 mg/dL

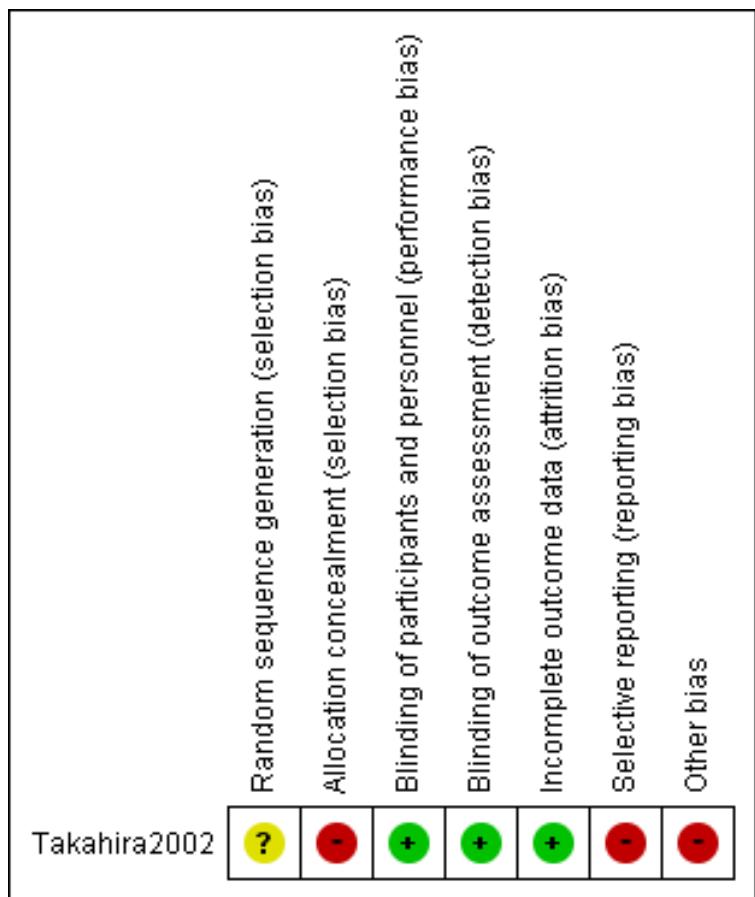
1-5 CQ1-1 リスク・バイアステーブル(RCT)

	研究内容の特徴			主な結果				Risk of Bias							その他
アウトカムの種類	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)	バイアスのコメント(high のとき理由を記載)
死亡(5年)	高平, 2002	RCT	全例 GC パルス+経口 GCあり。IVCY 群(介入群)は、並行して 750 mg /回の投与を 4 週ごとに施行。	10	3	10	5	unclear	high	low	low	low	high	high	ランダム化の手法が明示されておらず、割り付けの隠蔽もされていない。オープン試験であり、盲検化がない。ただし、死亡については、hard endpoint として、「対象者・ケア提供者の盲検化」は low にする。単施設の試験。
末期腎不全(1年)	高平, 2002	RCT	全例 GC パルス+経口 GCあり。IVCY 群(介入群)は、並行して 750 mg /回の投与を 4 週ごとに施行。	10	6	10	6	unclear	high	high	high	low	high	high	ランダム化の手法が明示されておらず、割り付けの隠蔽もされていない。オープン試験であり、盲検化がない。
末期腎不全(2年)	高平, 2002	RCT	全例 GC パルス+経口 GCあり。IVCY 群(介入群)は、並行して 750 mg /回の投与を 4 週ごとに施行。	10	6	10	7	unclear	high	high	high	low	high	high	ランダム化の手法が明示されておらず、割り付けの隠蔽もされていない。オープン試験であり、盲検化がない。
末期腎不全(5年)	高平, 2002	RCT	全例 GC パルス+経口 GCあり。IVCY 群(介入群)は、並行して 750 mg /回の投与を 4 週ごとに施行。	10	6	10	7	unclear	high	high	high	low	high	high	ランダム化の手法が明示されておらず、割り付けの隠蔽もされていない。オープン試験であり、盲検化がない。
再燃(5年) (再燃者/全症例数)	高平, 2002	RCT	全例 GC パルス+経口 GCあり。IVCY 群(介入群)は、並行して 750 mg /回の投与を 4 週ごとに施行。	10	0	10	3	unclear	high	high	high	low	high	high	ランダム化の手法が明示されておらず、割り付けの隠蔽もされていない。オープン試験であり、盲検化がない。「再燃」が定義され、評価されているが、「寛解」が定義も評価もされていないので、一般的な意味での「再燃」ではなく、厳密には「再燃」についても評価できないかもしれない。

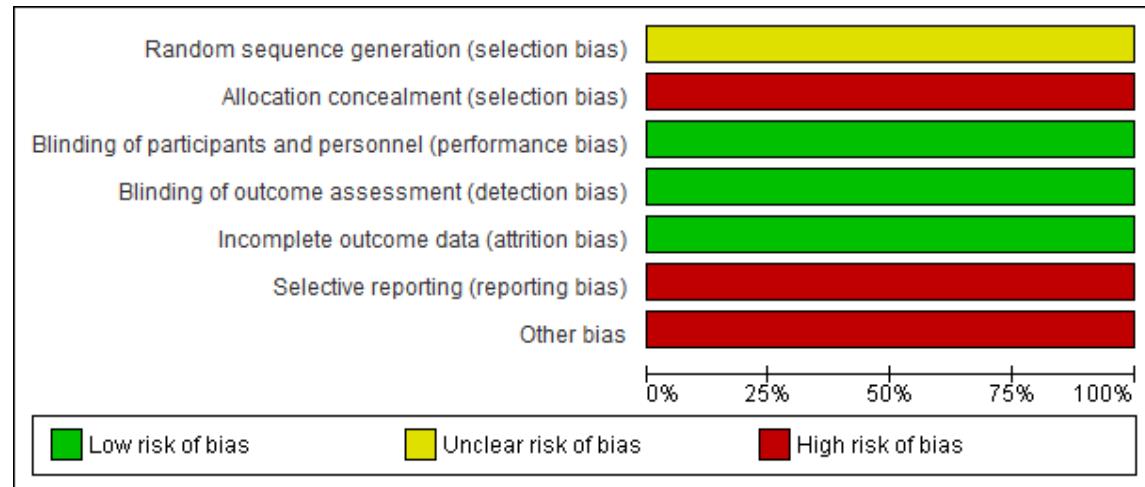
1-6 CQ1-1 リスク・バイアスサマリーとグラフ(RCT)

◆CQ1-1: Risk of Bias 図 死亡

死亡(5年)

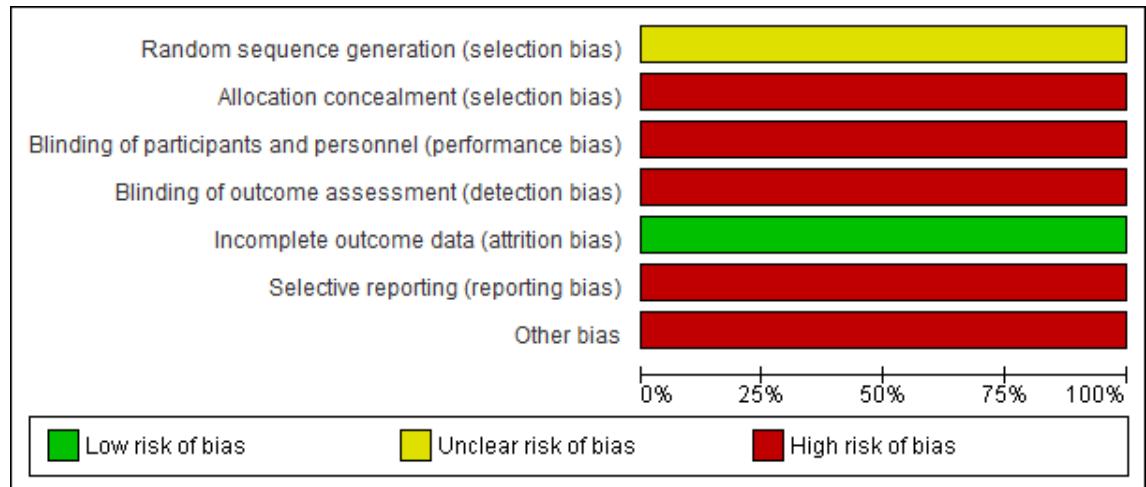
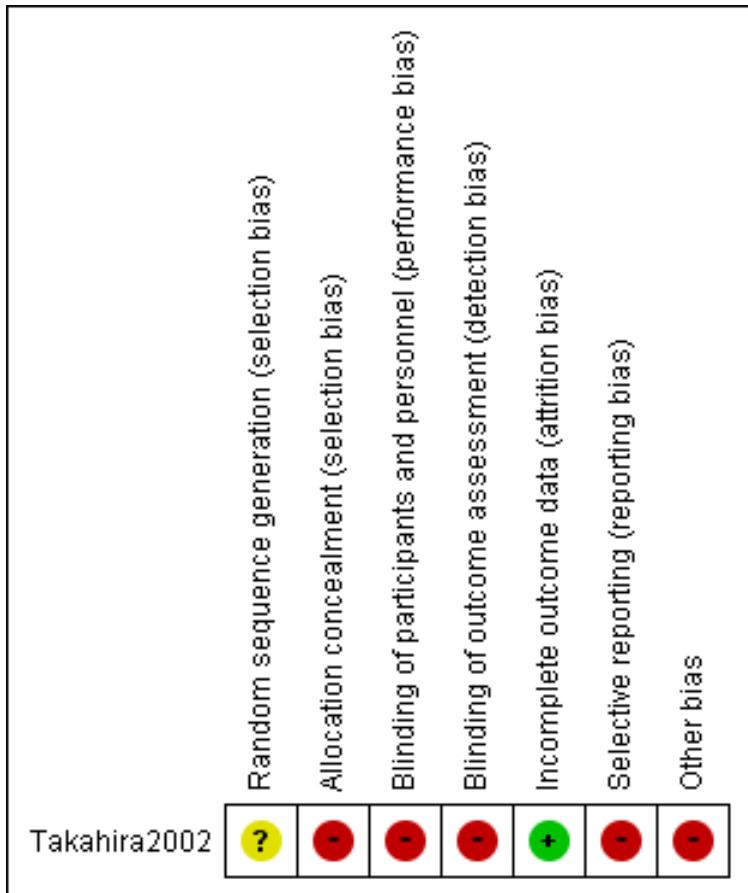


* 死亡については、hard endpoint として、「対象者・ケア提供者の盲検化」「アウトカム評価者の盲検化」の Risk of Bias は low にする。



- ランダム化の手法が明示されておらず、割り付けの隠蔽もされていない。
- オープン試験であり、盲検化がない。ただし、死亡については、hard endpoint として、「対象者・ケア提供者の盲検化」「アウトカム評価者の盲検化」は low にする。
- 寛解について評価されておらず、死亡以外の有害事象の評価も曖昧である。
- 単施設の試験。

◆CQ1-1: Risk of Bias 図 死亡以外



- ・ ランダム化の手法が明示されておらず、割り付けの隠蔽もされていない。
- ・ オープン試験であり、盲検化がない。ただし、死亡については、hard endpointとして、「対象者・ケア提供者の盲検化」「アウトカム評価者の盲検化」は low にする。
- ・ 寛解について評価されておらず、死亡以外の有害事象の評価も曖昧である。
- ・ 単施設の試験。

1-7 CQ1-1 フォレストプロット(RCT)

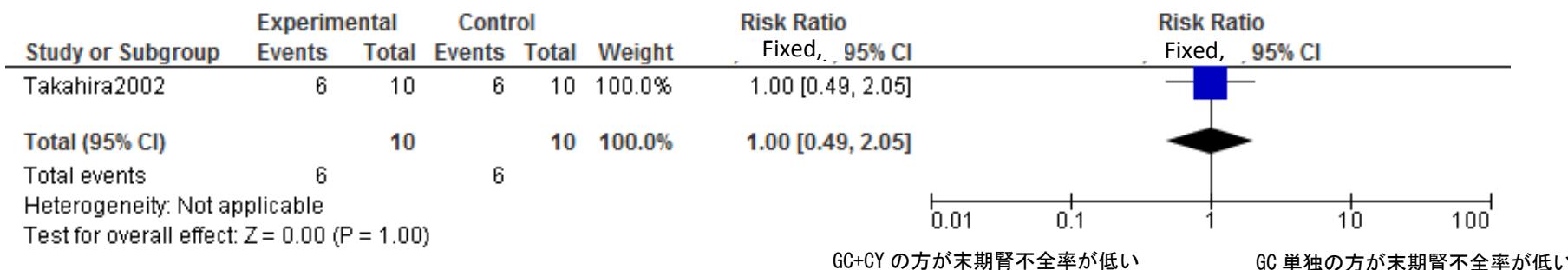
◆CQ1-1 フォレストプロット 死亡

死亡(5年)

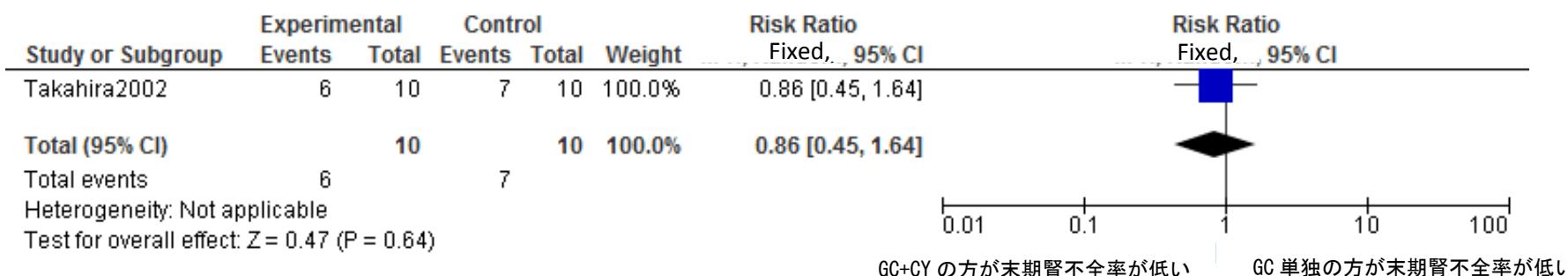


◆CQ1-1 フォレストプロット 死亡以外

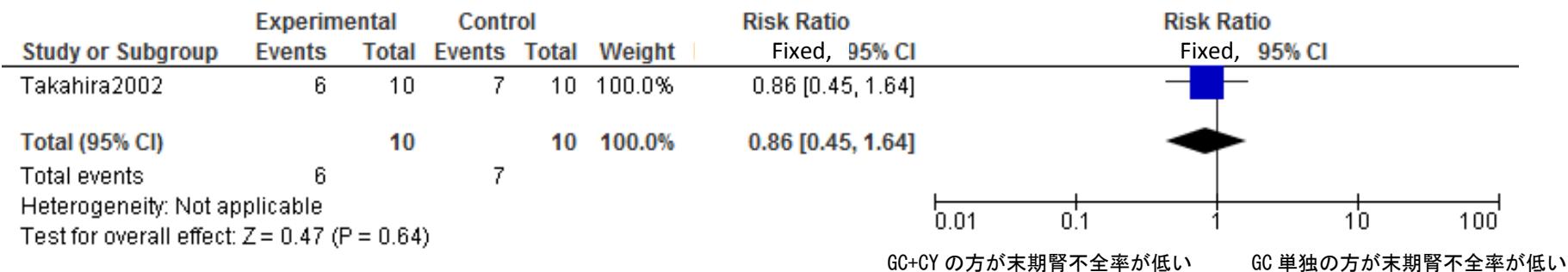
末期腎不全(1年)



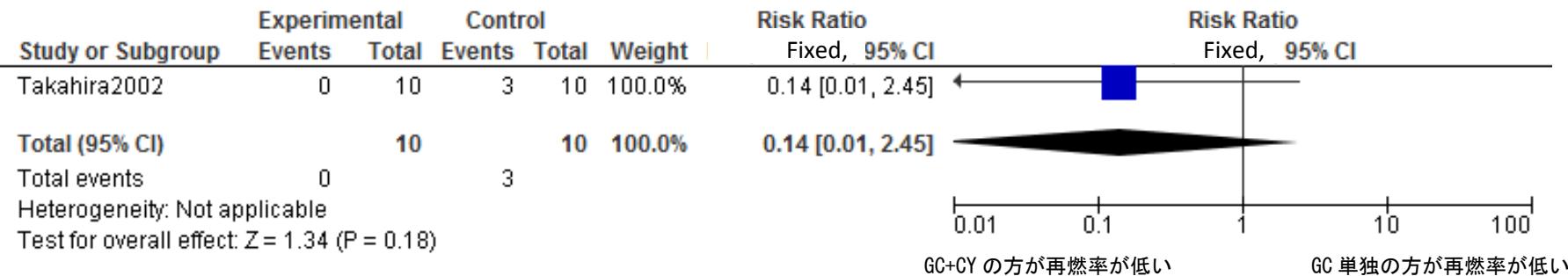
末期腎不全(2年)



末期腎不全(5年)



再燃(5年)



1-8 CQ1-1 結果のまとめ (SoF) テーブル (RCT)

CQ1-1 : ANCA 関連血管炎の寛解導入治療にグルココルチコイドとグルココルチコイド+経口シクロホスファミド（または静注シクロホスファミドパルス）のどちらが有用か？ (RCT)

Setting:

Intervention: CY+GC

Comparison: GC

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95%CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with GC	Risk with CY+GC				
死亡 (5年)	500 per 1,000	300 per 1,000 (95 to 930)	RR 0.60 (0.19 to 1.86)	20 (1RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{1,2}	
末期腎不全 (1年)	600 per 1,000	600 per 1,000 (294 to 1,000)	RR 1.00 (0.49 to 2.05)	20 (1RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{2,3}	
末期腎不全 (2年)	700 per 1,000	602 per 1,000 (315 to 1,000)	RR 0.86 (0.45 to 1.64)	20 (1RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{2,3}	
末期腎不全 (5年)	700 per 1,000	602 per 1,000 (315 to 1,000)	RR 0.86 (0.45 to 1.64)	20 (1RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{2,3}	
再燃 (5年)	300 per 1,000	33 per 1,000 (3 to 489)	RR 0.11 (0.01 to 1.63)	20 (1RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{2,4}	

*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

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

1:ランダム化の手法が明示されておらず、割り付けの隠蔽もされていない。

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:ランダム化の手法が明示されておらず、割り付けの隠蔽もされていない。オープン試験であり、盲検化がない。

4:ランダム化の手法が明示されておらず、割り付けの隠蔽もされていない。オープン試験であり、盲検化がない。寛解について定義がないなかで再燃を評価となっている。

1-9 CQ1-1 アブストラクトテーブル（非RCT）

◆Nakaya I, et al. Intern Med 2013;52:2503-2509.

試験デザイン	後ろ向きコホート研究, 単施設, 連続新規診断症例
主な実施国	日本
組み入れ基準 (EUVAS 病型分類などあれば記載)	2000～2010年に新規診断された ANCA陽性 MPA および RLV
除外基準	GPA, EGPA, PAN, PTU-induced MPA, 活動性のある悪性疾患を持つもの, 治療拒否患者, 前医にてすでに PSL 投与されている患者
介入方法	主治医判断（非ランダム化） 全例経口 GC あり。CY 群の 55%, GC 単独群の 60% がステロイドパルス療法あり。 IVCY が 4 例（それも、投与量は 500mg/month for two to six months）、POCY が 50mg/d が 5 例、25mg/d が 16 例、25mg/qod が 4 例、GC 単独が 35 例。 両群とも、一部症例で、寛解維持治療として追加免疫抑制薬の投与あり。
観察期間	GC 治療開始後少なくとも 6 か月、原則的に死亡まで追跡（最長 8 年間）
寛解、再燃などの定義	◆ 寛解：ANCA 血管炎ガイドライン 2011 発行版を参考にしました。急性期を過ぎ、CRP が陰性化、BVAS が 0～1 点、腎炎が沈静化などで決定しました。 経過が良好なものは退院日などにしました。PSL の用量は規定していません（以上、論文中の記載なく、著者問い合わせ）。
評価可能なアウトカム と評価時期	死亡（6 か月～8 年）、寛解（観察期間のどこかの時点で一度でも寛解に達したことのある患者数/全観察者）、 末期腎不全（6 か月）
参加者の年齢（平均など）	GC+CY-group : 68±10 歳（平均±標準偏差） GC-group : 69±13 歳（平均±標準偏差） 全体 : 69±12 歳（平均±標準偏差）
参加者の基礎疾患内訳	GC+CY-group : MPA 25 人 (86%) RLV 4 人 (14%) GC-group : MPA 32 人 (91%) RLV 3 人 (9%) 全体 : MPA 57 人 (89%) RLV 7 人 (11%)
腎病変患者の割合（記載あれば）	GC+CY-group : 90% 以上 GC-group : 90% 以上 全体 : 90% 以上
腎病変 (Cr など) 程度	GC+CY-group : GFR19.7 (11.6～41.1) [中央値 (四分位値)] GC-group : GFR23.3 (10.0～62.2) [中央値 (四分位値)] 全体 : GFR20.5 (11.1～48.0) [中央値 (四分位値)]

本論文は、適格性評価の結果、採用基準を満たさなかった。著者問合せによりデータ取得を試みたが得られず、除外された。

試験デザイン	前向き観察研究
主な実施国	米国 (North Carolina and throughout the southeastern United States)
組み入れ基準 (EUVAS 病型分類などもあれば記載)	ANCA 関連 MPA または ANCA 関連壊死性半月体形成性糸球体腎炎で、腎生検を行われた患者
除外基準	GPA
介入方法	全例ステロイドパルス療法 (mPSL 7mg/kg/day × 3 日間) + 経口 GC (prednisone 1mg/kg/day, 4 週間, 以後漸減). 主治医判断により、GC 単独 (25 例), POCY (2mg/kg, 6~12 か月) または IVCY (0.5~1.0g/m ² /月 × 6 か月) 併用 (POCY と IVCY で合計 72 例). 肺胞出血の 4 例で PE 併用.
観察期間	研究終了時、または腎死（透析または腎移植）ないし死亡まで（平均 2.7 年, 3 日～12 年）
寛解、再燃などの定義	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 寛解：腎機能（血清クレアチニン濃度で評価）の安定化なし改善、血尿の消失、全身性血管炎の腎外症状の消失 ◆ 治療継続しながらの寛解：免疫抑制療法なし 7.5mg/日より多いプレドニゾンなし相当量の治療を受けながらの寛解達成 ◆ 治療抵抗性：免疫抑制療法にもかかわらず、活動性の尿沈査の持続なし腎外血管炎症状の持続なし新規出現を伴う腎機能の進行性悪化 ◆ 再燃：以下の一つ以上。 <ol style="list-style-type: none"> 1) 活動性の尿沈査を伴う血清クレアチニン濃度の急激な上昇. 2) 活動性壊死なし半月体形成を示す腎生検. 3) 咳血、肺胞出血、または感染の証拠を伴わない新規なし拡大する肺結節. 4) 経内視鏡的生検で示された気道なし消化管の活動性血管炎. 5) 虹彩炎またはぶどう膜炎. 6) 新規多発性単神経炎. 7) いずれかの臓器の生検で同定された壊死性血管炎.
評価可能なアウトカムと評価時期	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 寛解（特定の時期での判定ではなく、観察期間中に寛解に一度は入った患者の数）. ◆ 再燃については、リスク比や p 値の記載はあるが、実数や頻度については記載なく、著者問い合わせれば、データは得られる可能性あり. ◆ 死亡については、関連論文 (PMID 8808106) で多変量解析の因子の一つとしての解析があるので、著者問い合わせれば、データは得られる可能性あり.
参加者の年齢（平均など）	平均 57.6 歳、中央値 61 歳 (2~81 歳). 治療群ごとのデータ記載なし.
参加者の基礎疾患内訳	MPA 65 例、壊死性半月体形成性糸球体腎炎 32 例（治療した症例のみ）。治療群ごとのデータ記載なし.
腎病変患者の割合（記載あれば）	100%
腎病変 (Cr など) 程度	記載なし（ただし、同一の患者集団を対象とした別の論文では、治療しなかった 10 例も含む 107 例全体で、平均±SD で、血清 Cr $5.9 \pm 4.0 \text{ mg/dL}$ との記載あり）。患者背景のデータなし（再燃率について、多変量解析すると CY の再燃抑制効果は調整前より上昇するとの趣旨の記載があるので、おそらく、治療群間の差がある）。
主な結果	<ul style="list-style-type: none"> • We found that treatment with CY was beneficial over the use of GC alone for patient survival ($p = 0.012$). • There was a significant difference in the remission rate between the GC-treated patients and the CY-treated patients (56% vs. 85%, $p = 0.003$). • Among the 75 patients who responded to their initial treatment, CY-treated patients were approximately half as likely to suffer a relapse as the GC-treated patients (RR 0.50, $p = 0.09$).

1-10 CQ1-1 リスク・バイアステーブル(非RCT)

	研究内容の特徴			主な結果				Risk of Bias for Non-randomized Studies (RoBANS)					その他	
アウトカムの種類	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	バイアスのコメント (high のとき理由を記載)
死亡 (6か月)	Nakaya, 2013	2000～2010年の 単施設連続診断 64名の後ろ向き 研究 (MPA)	IVCY が 4 例, POCY が 50mg/d が 5 例, 25mg/d が 16 例, 25mg/qod4 例, GC 単独が 35 例 (CY 投与群を介入群と した)	29	4	35	5	low	unclear	low	low	low	high	背景で、介入群の方が男性の比率が優位に多いが、それが「交絡変数」として risk かどうか不明。アウトカムは盲検化されていないが、死亡については、hard endpoint として、「アウトカム評価者の盲検化」は low にする。再燃や有害事象については検討されておらず、「アウトカム報告バイアス」は high にする。
死亡 (1年)	Nakaya, 2013	2000～2010年の 単施設連続診断 64名の後ろ向き 研究 (MPA)	IVCY が 4 例, POCY が 50mg/d が 5 例, 25mg/d が 16 例, 25mg/qod4 例, GC 単独が 35 例 (CY 投与群を介入群と した)	26	4	35	8	low	unclear	low	low	high	high	背景で、介入群の方が男性の比率が優位に多いが、それが「交絡変数」として risk かどうか不明。アウトカムは盲検化されていないが、死亡については、hard endpoint として、「アウトカム評価者の盲検化」は low にする。介入群 3 名は観察期間が 1 年に達していないので、「不完全なアウトカム」は high にする。再燃や有害事象については検討されておらず、「アウトカム報告バイアス」は high にする。
死亡 (2年)	Nakaya, 2013	2000～2010年の 単施設連続診断 64名の後ろ向き 研究 (MPA)	IVCY が 4 例, POCY が 50mg/d が 5 例, 25mg/d が 16 例, 25mg/qod4 例, GC 単独が 35 例 (CY 投与群を介入群と した)	20	5	33	8	low	unclear	low	low	high	high	背景で、介入群の方が男性の比率が優位に多いが、それが「交絡変数」として risk かどうか不明。アウトカムは盲検化されていないが、死亡については、hard endpoint として、「アウトカム評価者の盲検化」は low にする。介入群 9 名と対照群 2 名は観察期間が 2 年に達しておらず、対照群の 1 名は追跡不可なので、「不完全なアウトカム」は high にする。再燃や有害事象については検討されておらず、「アウトカム報告バイアス」は high にする。
死亡 (4年)	Nakaya, 2013	2000～2010年の 単施設連続診断 64名の後ろ向き 研究 (MPA)	IVCY が 4 例, POCY が 50mg/d が 5 例, 25mg/d が 16 例, 25mg/qod4 例, GC 単独が 35 例 (CY 投与群を介入群と した)	15	5	26	10	low	unclear	low	low	high	high	背景で、介入群の方が男性の比率が優位に多いが、それが「交絡変数」として risk かどうか不明。アウトカムは盲検化されていないが、死亡については、hard endpoint として、「アウトカム評価者の盲検化」は low にする。介入群 14 名と対照群 9 名は観察期間が 4 年に達しておらず、対照群の 1 名は追跡不可なので、「不完全なアウトカム」は high にする。再燃や有害事象については検討されておらず、「アウトカム報告バイアス」は high にする。

死亡 (6年)	Nakaya, 2013	2000～2010年の 単施設連続診断 64名の後ろ向き 研究 (MPA)	IVCY が 4 例, POCY が 50mg/d が 5 例, 25mg/d が 16 例, 25mg/qod4 例, GC 単独が 35 例 (CY 投与群を介入群と した)	11	7	18	12	low	unclear	low	low	high	high	背景で、介入群の方が男性の比率が優 位に多いが、それが「交絡変数」とし て risk かどうか不明。アウトカムは盲 検査されていないが、死亡については、 hard endpoint として、「アウトカム評 価者の盲検化」は low にする。介入群 18名と対照群17名は観察期間が6年に 達しておらず、対照群の 1 名は追跡不 可なので、「不完全なアウトカム」は high にする。再燃や有害事象につ いては検討されておらず、「アウトカム報 告バイアス」は high にする。
死亡 (8年)	Nakaya, 2013	2000～2010年の 単施設連続診断 64名の後ろ向き 研究 (MPA)	IVCY が 4 例, POCY が 50mg/d が 5 例, 25mg/d が 16 例, 25mg/qod4 例, GC 単独が 35 例 (CY 投与群を介入群と した)	11	8	14	13	low	unclear	low	low	high	high	背景で、介入群の方が男性の比率が優 位に多いが、それが「交絡変数」とし て risk かどうか不明。アウトカムは盲 検査されていないが、死亡については、 hard endpoint として、「アウトカム評 価者の盲検化」は low にする。介入群 18名と対照群21名は観察期間が8年に 達しておらず、対照群の 1 名は追跡不 可なので、「不完全なアウトカム」は high にする。
寛解 (観察期間 内に達成)	Nakaya, 2013	2000～2010年の 単施設連続診断 64名の後ろ向き 研究 (MPA)	IVCY が 4 例, POCY が 50mg/d が 5 例, 25mg/d が 16 例, 25mg/qod4 例, GC 単独が 35 例 (CY 投与群を介入群と した)	29	25	35	32	low	unclear	low	high	low	high	背景で、介入群の方が男性の比率が優 位に多いが、それが「交絡変数」とし て risk かどうか不明。アウトカムは盲 検査されておらず、「アウトカム評価者 の盲検化」は high にする。再燃や有害 事象については検討されておらず、「ア ウトカム報告バイアス」は high する。 なお、寛解の定義は、著者問い合わせ で確認した。
末期腎不全 (6か月)	Nakaya, 2013	2000～2010年の 単施設連続診断 64名の後ろ向き 研究 (MPA)	IVCY が 4 例, POCY が 50mg/d が 5 例, 25mg/d が 16 例, 25mg/qod4 例, GC 単独が 35 例 (CY 投与群を介入群と した)	29	3	35	7	low	unclear	low	high	low	high	背景で、介入群の方が男性の比率が優 位に多いが、それが「交絡変数」とし て risk かどうか不明。再燃や有害事象 については検討されておらず、「ア ウトカム報告バイアス」は high する。

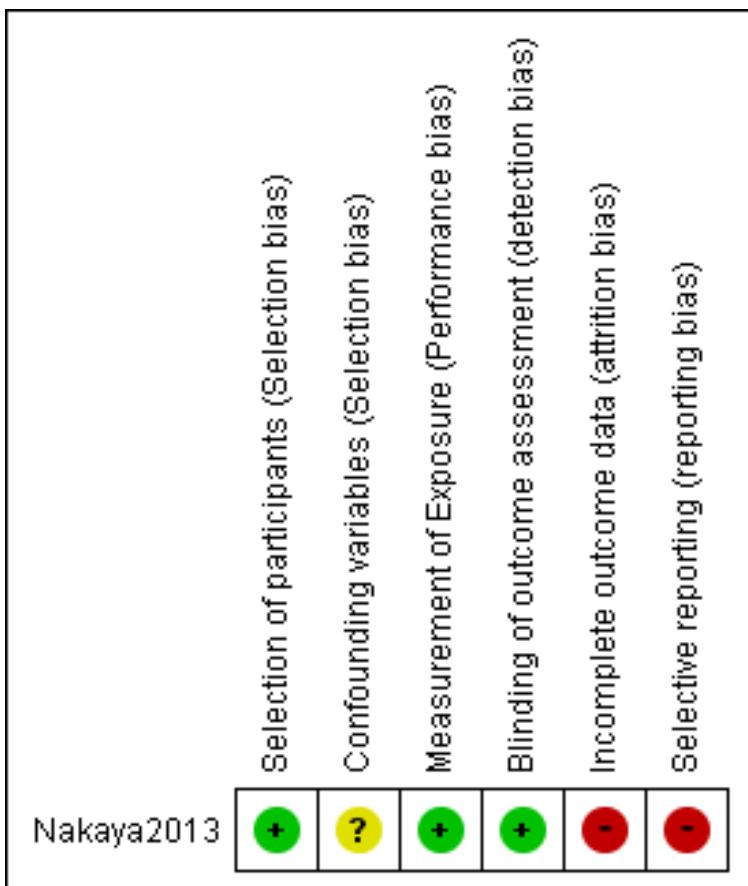
1-10 CQ1-1 リスク・バイアステーブル(非RCT Nachman, 1996)

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(コホト研究?)	介入方法(簡単に)	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	
寛解(観察期間中に達成)	Nachman, 1996	前向き観察研究. ANCA 関連 MPA または ANCA 関連壞死性半月体形成性糸球体腎炎で、腎生検を行われた患者を対象。診断時から研究終了・腎死・死亡まで観察。	全例ステロイドパルス療法(mPSL 7mg/kg/day × 3 日間) + 経口 GC (prednisone 1mg/kg/day, 4 週間, 以後漸減)。主治医判断により, GC 単独 (25 例), POCY (2 mg/kg, 6~12 か月) または IVCY (0.5~1.0g/m2/mo × 6 か月) 併用。CY 投与群を介入群とした。肺胞出血の 4 例で PE 併用。MPA 65 例, 壊死性半月体形成性糸球体腎炎 32 例。	72	61	25	14	low	unclear	low	high	low	low	寛解に関する交絡因子について言及なし。治療群ごとのベースラインデータなし。アウトカム評価は盲検化されていない。

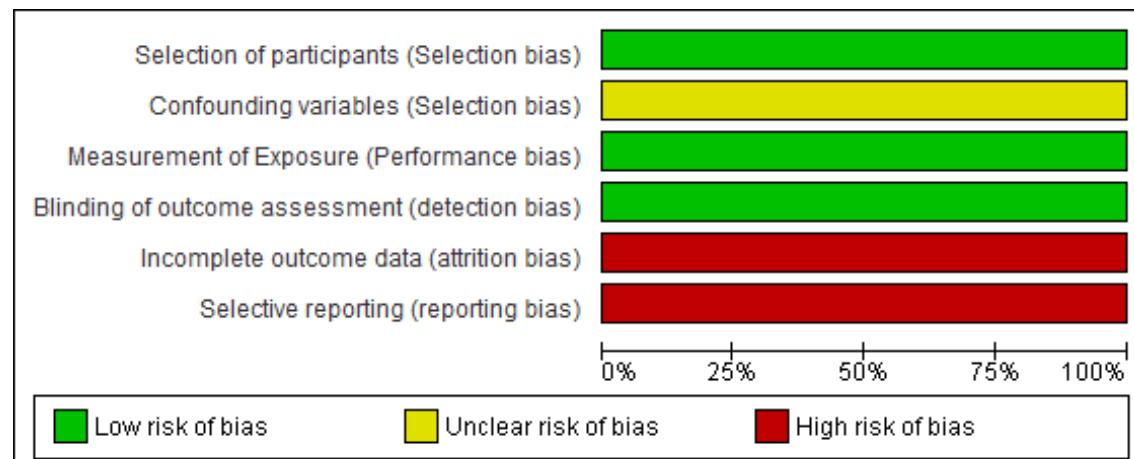
◆目次へ戻る◆

1-11 CQ1-1 リスク・バイアスサマリーとグラフ(非RCT)

◆CQ1-1: Risk of Bias 図 死亡(非RCT)

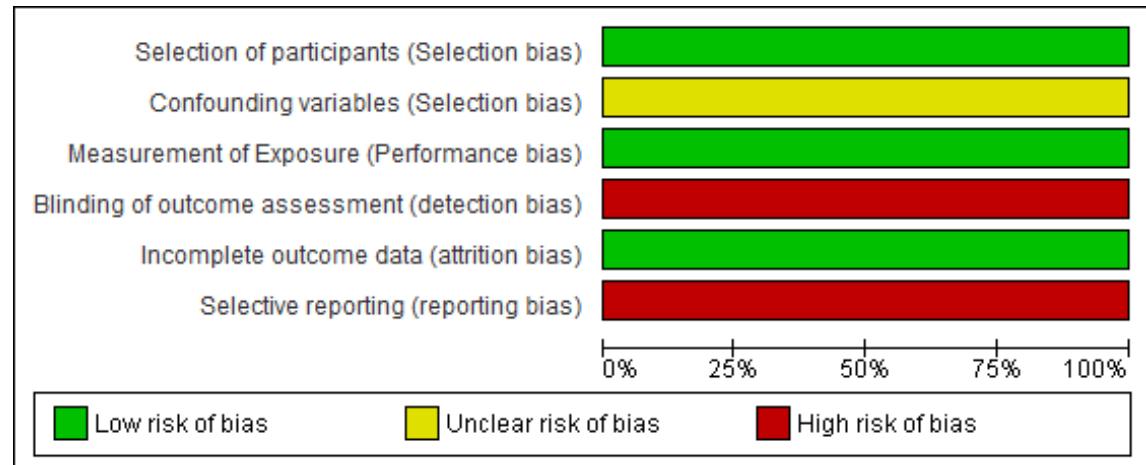
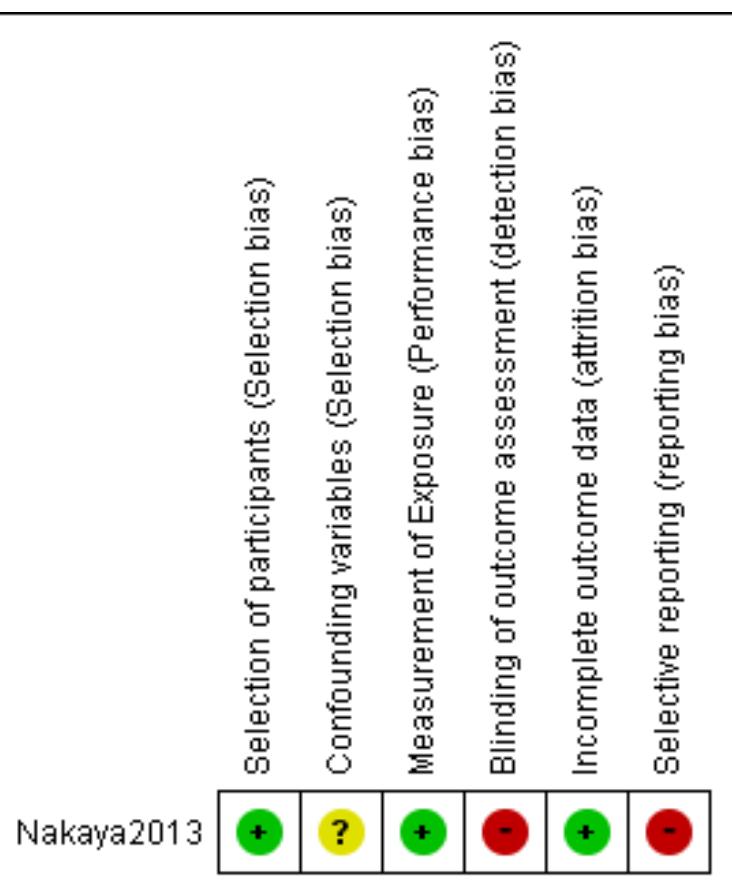


*死亡については、hard endpointとして、「アウトカム評価者の盲検化」のRoBはlowにする。



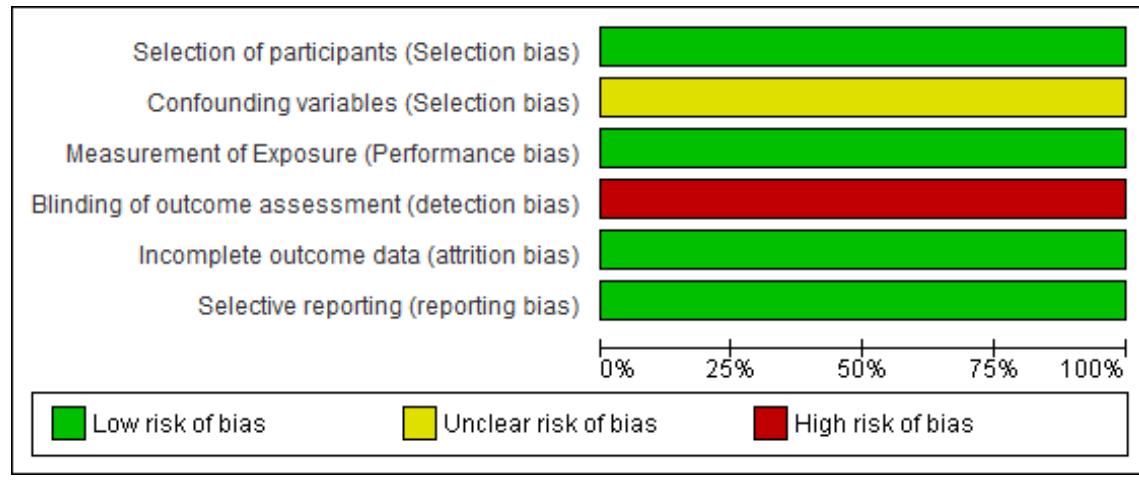
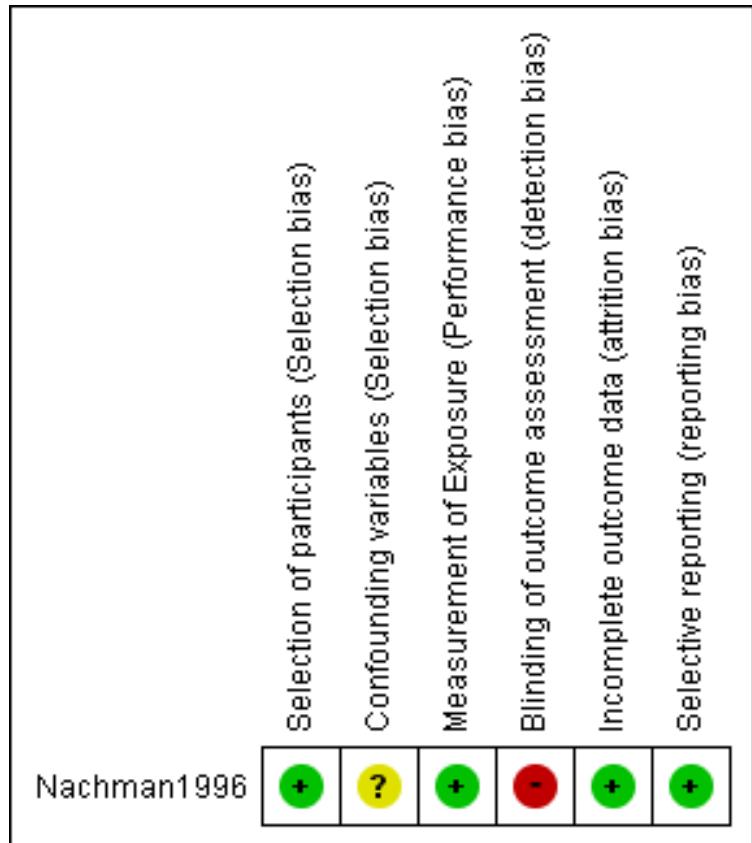
- 背景で、介入群の方が男性の比率が有意に多いが、それが「交絡変数」として risk かどうか unclear.
- 死亡 1 年以上については、両群で観察期間に達していない患者が数人いるので、「不完全なアウトカム」は high にする（死亡 6か月については、low）.

◆CQ1-1: Risk of Bias 図 死亡以外(非RCT)



- 背景で、介入群の方が男性の比率が優位に多いが、それが「交絡変数」として risk かどうか unclear.
- アウトカムは盲検化されておらず、「アウトカム評価者の盲検化」は high にする。
- 有害事象や再燃については検討されておらず、「アウトカム報告バイアス」は high にする。

◆CQ1-1: Risk of Bias 図 寛解(非RCT Nachman, 1996)



- 交絡因子について discussion で調整をしたという記述がうかがえるが results には示されていないので「交絡変数」が risk かどうか unclear.
- アウトカムは盲検化されておらず、「アウトカム評価者の盲検化」は high にする.

1-12 CQ1-1 フォレストプロット(非RCT)

◆CQ1-1: フォレストプロット 死亡(非RCT)

死亡(6か月)



◆CQ1-1: フォレストプロット 死亡以外(非RCT)

死亡(1年)



死亡(2年)



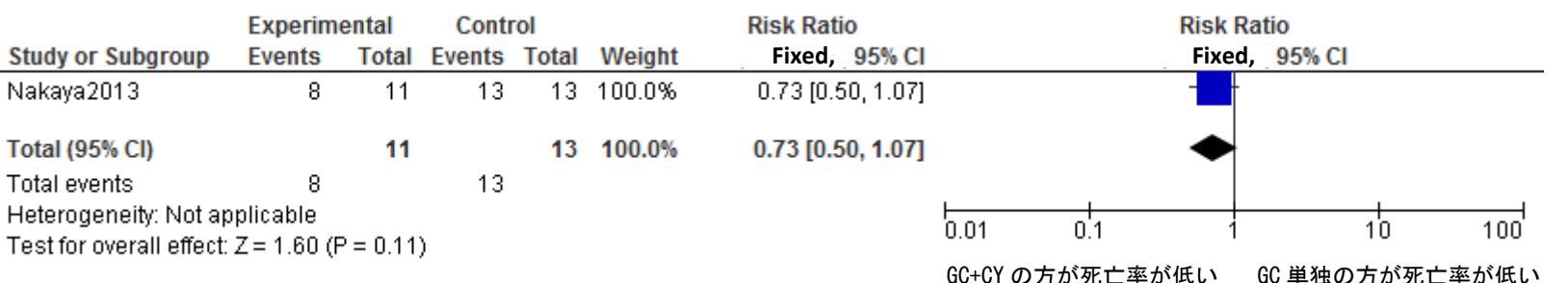
死亡(4年)



死亡(6年)



死亡(8年)



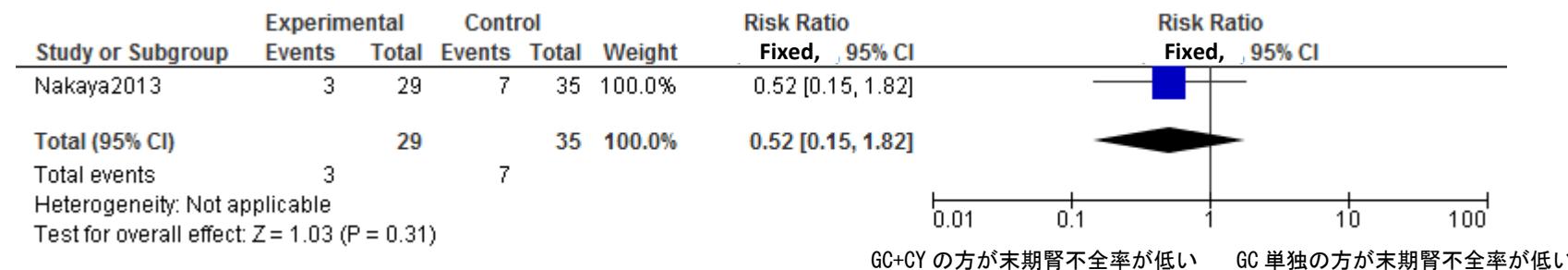
◆CQ1-1: フォレストプロット 死亡以外(非RCT)

寛解

(観察期間のどこかの時点で一度でも寛解に達したことのある患者数/全観察者)



末期腎不全(6か月)



◆CQ1-1: フォレストプロット 寛解(非RCT Nachman1996)

寛解(期間は不定)



1-13 CQ1-1 結果のまとめ (SoF) テーブル (非RCT)

CQ1-1 : ANCA関連血管炎の寛解導入治療にグルココルチコイドとグルココルチコイド+経ロシクロホスファミド（または静注シクロホスファミドパルス）のどちらが有用か？(非RCT)

Patient or population: [AAV induction]

Setting:

Intervention: CY+GC

Comparison: GC

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with GC	Risk with CY+GC				
死亡 (6か月)	143 per 1,000	139 per 1,000 (41 to 467)	RR 0.97 (0.29 to 3.27)	64 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^{1,2}	
死亡 (1年)	229 per 1,000	153 per 1,000 (53 to 457)	RR 0.67 (0.23 to 2.00)	61 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^{2,3}	
死亡 (2年)	250 per 1,000	250 per 1,000 (95 to 658)	RR 1.00 (0.38 to 2.63)	52 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^{2,3}	
死亡 (4年)	400 per 1,000	332 per 1,000 (140 to 788)	RR 0.83 (0.35 to 1.97)	40 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^{2,3}	
死亡 (6年)	706 per 1,000	635 per 1,000 (367 to 1,000)	RR 0.90 (0.52 to 1.55)	28 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^{2,3}	
死亡 (8年)	1,000 per 1,000	730 per 1,000 (500 to 1,000)	RR 0.73 (0.50 to 1.07)	24 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^{3,4}	
末期腎不全(6か月) (腎生存者/追跡可能者、死亡者含む)	200 per 1,000	104 per 1,000 (30 to 364)	RR 0.52 (0.15 to 1.82)	64 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^{2,3}	
寛解	914 per 1,000	859 per 1,000 (722 to 1,000)	RR 0.94 (0.79 to 1.13)	64 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^{3,5}	

*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

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

1:背景で、介入群のほうが男性の比率が優位に多い。

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:背景で、介入群のほうが男性の比率が優位に多い。観察期間が達していない患者や追跡不可の患者がいる。

4: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。

5:イベント数・サンプル数が最適情報量の基準を満たさないため。

1-13 CQ1-1 結果のまとめ (SoF) テーブル (非RCT Nachman, 1996)

CQ1-1 : ANCA関連血管炎の寛解導入治療にグルココルチコイドとグルココルチコイド+経口シクロホスファミド（または静注シクロホスファミドパルス）のどちらが有用か？（非RCT）

Patient or population: [AAV induction]

Setting:

Intervention: CY+GC

Comparison: GC

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with GC	Risk with CY+GC				
寛解	560 per 1,000	846 per 1,000 (588 to 1,000)	RR 1.51 (1.05 to 2.17)	97 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^{1,2}	

*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

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

1:寛解に関する交絡因子について言及なし。治療群毎のベースラインデータなし。アウトカム評価は盲検化されていない。

2: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。

1-14 CQ1-2 エビデンスプロファイル*

No. of studies	Study design	Quality assessment					No. of patients		Effect		Quality	Importance
		Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	GC +IVCY	GC +POCY	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
死亡 (6か月)												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ⁷	none	7/103 (6.8%)	13/96 (13.5%)	RR 0.49 (0.21 to 1.17)	69 fewer per 1,000 (from 23 more to 107 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE ⁷	CRITICAL
死亡 (1年)												
3	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ⁷	none	9/125 (7.2%)	19/121 (15.7%)	RR 0.47 (0.23 to 0.99)	83 fewer per 1,000 (from 2 fewer to 121 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE ⁷	CRITICAL
死亡 (2年)												
3	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ⁷	none	11/125 (8.8%)	23/121 (19.0%)	RR 0.48 (0.26 to 0.92)	99 fewer per 1,000 (from 15 fewer to 141 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE ⁷	CRITICAL
死亡 (最終観察時)												
3	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious ⁸	none	25/125 (20.0%)	27/121 (22.3%)	RR 0.86 (0.54 to 1.37)	31 fewer per 1,000 (from 83 more to 103 fewer)	⊕⊕○○ LOW ⁸	CRITICAL
症状改善 (寛解)												
3	randomised trials	serious ¹	not serious	not serious	serious ⁹	none	113/125 (90.4%)	103/121 (85.1%)	RR 1.07 (0.96 to 1.19)	60 more per 1000 (from 34 fewer to 162 more)	⊕⊕○○ LOW ^{1,9}	CRITICAL
重篤合併症発現 (Haubitz らの研究 1症例1イベントとして解析)												
3	randomised trials	very serious ^{1,2,3,4,5}	not serious	not serious	serious ⁷	none	47/125 (37.6%)	73/121 (60.3%)	RR 0.62 (0.40 to 0.96)	229 fewer per 1000 (from 24 fewer to 362 fewer)	⊕○○○ VERY LOW ^{1,2,3,4,5,7}	CRITICAL
重篤合併症発現 (Haubitz らの研究を除外)												
2	randomised trials	very serious ^{1,4,5,6}	not serious	not serious	serious ⁷	none	40/103 (38.8%)	54/96 (56.3%)	RR 0.71 (0.49 to 1.03)	163 fewer per 1000 (from 17 more to 287 fewer)	⊕○○○ VERY LOW ^{1,4,5,6,7}	CRITICAL
末期腎不全												
3	randomised trials	serious ¹⁰	not serious	not serious	serious ¹¹	none	24/125 (19.2%)	15/121 (12.4%)	RR 1.51 (0.83 to 2.74)	63 more per 1,000 (from 21 fewer to 216 more)	⊕⊕○○ LOW ^{10,11}	CRITICAL
重篤感染症発現 (Haubitz らの研究 1症例1イベントとして解析)												
3	randomised trials	very serious ^{1,2,4,5}	not serious	not serious	serious ⁷	none	21/125 (16.8%)	36/121 (29.8%)	RR 0.56 (0.37 to 0.86)	131 fewer per 1000 (from 42 fewer to 187 fewer)	⊕○○○ VERY LOW ^{1,2,4,5,7}	CRITICAL

重篤感染症発現 (Haubitz らの研究を除外)												
2	randomised trials	very serious ^{1,2,4,5}	not serious	not serious	serious ⁷	none	18/103 (17.5%)	26/96 (27.1%)	RR 0.61 (0.38 to 0.96)	106 fewer per 1000 (from 11 fewer to 168 fewer)	⊕○○○ VERY LOW ^{1,2,4,5,7}	CRITICAL
再燃 18か月												
2	randomised trials	very serious ^{1,5}	not serious	not serious	serious ¹¹	none	21/89 (23.6%)	10/85 (11.8%)	RR 1.89 (0.78 to 4.59)	105 more per 1,000 (from 26 fewer to 422 more)	⊕○○○ VERY LOW ^{1,5,11}	IMPORTANT
再燃 最終観察時												
3	randomised trials	very serious ^{1,5}	not serious	not serious	serious ¹¹	none	50/112 (44.6%)	24/102 (23.5%)	RR 1.86 (1.23 to 2.80)	202 more per 1,000 (from 54 more to 424 more)	⊕○○○ VERY LOW ^{1,5,11}	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。

1. 全ての研究で、対象者、ケア提供者、アウトカム評価者が盲検化されていない。
2. Guillemin らの研究では、重篤の定義が明確でなく、食道カンジダ症や帶状疱疹を含む。
3. Guillemin らの研究では治療関連有害事象のみ報告、また食道カンジダ症や帶状疱疹を含む。Haubitz らの研究では骨髄毒性と入院を要する感染症のみ報告。
4. 試験の途中から ST 合剤の予防投与が行われている研究が含まれている。
5. Guillemin らの研究では重篤な副作用と再発率に有意差が判明、Haubitz らの研究では治療関連有害事象に有意差が判明し、早期試験中止。
6. Guillemin らの研究では治療関連有害事象のみ報告、また食道カンジダ症や帶状疱疹を含む。
7. 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。
8. 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。
9. イベント数・サンプル数が最適情報量の基準を満たさないため。
10. 全ての研究で、対象者、ケア提供者が盲検化されていない。
11. 効果推定値の信頼区間は相当な害の臨床決断閾値をまたぐため。

1-15 CQ1-2 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	<p>その問題は優先順位が高いですか? Is there a problem priority?</p> <p>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</p>	<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 <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
その治療の利益と害 BENEFITS & HARMS OF THE OPTIONS	<p>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?</p>	<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
	<p>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?</p>	<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		CQ1-1 と同様。 VI 患者アンケート調査【1】-(5) (本文 p36 図 5) 参照
	<p>予想される望ましい効果は大きいですか? Are the desirable anticipated effects large?</p>	<input type="radio"/> いいえ <input checked="" 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		リサーチエビデンスからは、IVCY には利点も欠点もあり、本邦のコホート研究における治療データは 推奨作成関連資料⑥ 共通資料 A『わが国でのコホート研究の治療成績』参照
	<p>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?</p>	<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		本邦のコホート研究における合併症の頻度は VII 害について「2.1 重篤な感染症の発現状況」(p39) 参照 CY の膀胱癌リスク増加については VII 害について「3.2.3 悪性腫瘍リスク」(p41) 参照
	<p>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?</p>	<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		

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 type="radio"/> いいえ <input checked="" 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	IVCY は点滴を行うため、資源を要する
	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	<p>(追加事項) 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</p> <p>(1) 寛解導入治療（24週間） ①GC+POCYにおけるPOCY分の薬価（POCYの薬価はエンドキサン錠50 36.1円。100mg/日として1か月2,166円。6か月で約1.3万円） ②GC+IVCY 750mg/4週におけるIVCY分の薬価（IVCYの薬価は、エンドキサン500mg注1,254円、100mg注320円、6か月では、6.5回投与のため、約1.4万円）</p> <p>(4) 合併症のコスト ①肺炎で2週間入院 ②腎孟腎炎で2週間入院</p>	IVCY の増分コストは、時間、場所を必要とする点のみ。 重篤感染症で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』（合併症）のようなコストが発生するが、IVCYの方が有意に発生は少ない。
公平性 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 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 checked="" 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	CQ1-1と同様、入院・外来、1泊・2泊などにより、費用の自己負担が発生する可能性あり。
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 type="radio"/> たぶんいいえ <input type="radio"/> たぶんはい <input checked="" 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	保険収載されている
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 type="radio"/> たぶんはい <input checked="" 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	VI 患者アンケート調査【2】- (2) (p36 図7) 参照

1-16 CQ1-2 文献検索式と文献選択

◆PubMed 検索式

#7 Add Search #5 AND #6 54 10:55:28
#6 Add Search ((oral OR orally) AND (intravenous* OR iv[TIAB] OR i.v. OR pulse OR pulses OR pulsed OR injection OR infusion OR infusions)) 112220 10:49:24
#5 Add Search #1 AND #2 AND #3 AND #4 339 10:20:01
#4 Add Search (Humans[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND ("1994"[PDAT] : "3000"[PDAT])) 7665228 10:19:43
#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 10:19:25
#2 Add Search cyclophosphamide 62732 10:17:40
#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 10:16:19

検索日： 2015/1/12

◆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 顯微鏡的多発血管炎/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 結節性多発性動脈炎/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 グッドパスチャ一症候群/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 顯微鏡的多発血管炎/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 結節性多発性動脈炎/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 グッドパスチャ一症候群/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 ((Cyclophosphamide/TH or Cyclophosphamide/AL) or シクロホスファミドパルス/AL) 20,138
#7 #5 and #6 6

検索日： 2015/1/13

◆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

((oral or orally) and (intravenous* or iv or pulse or injection or infusion)):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 17725

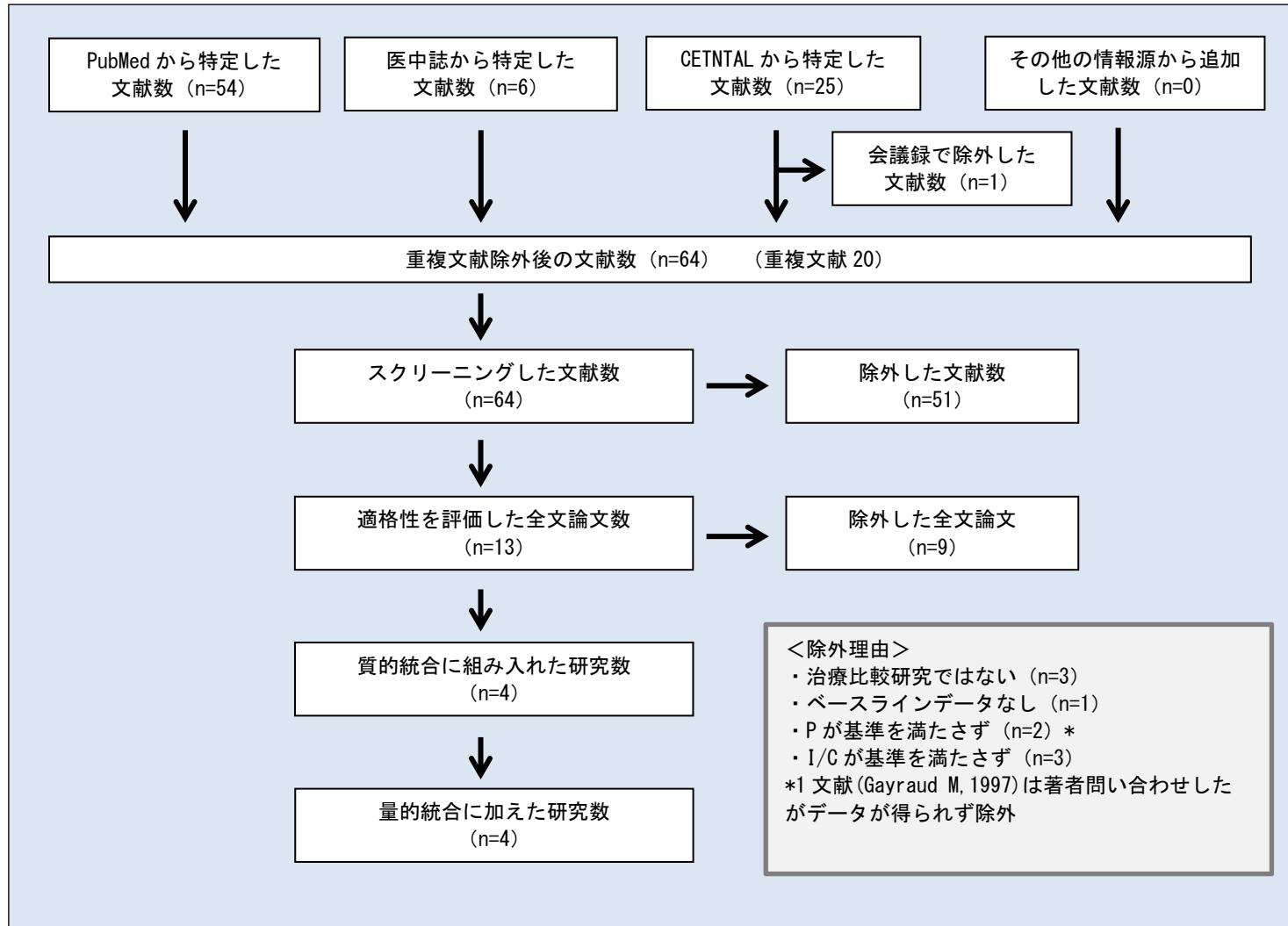
#7

#5 and #6 25

Publication Year from 1994 to 2015, in Trials

検索日 : 2015/1/13

◆文献選択



1-17 CQ1-2 アブストラクトテーブル (RCT)

◆de Groot K, et al. Ann Intern Med 2009;150:670-680.

試験デザイン	多施設オープンラベル RCT 中央登録 国と疾患で層別した置換ブロック法（ブロックサイズ=4）
主な実施国	12 欧州諸国とメキシコの 42 施設
組み入れ基準 (EUVAS 病型分類などもあれば記載)	<p>新規に診断された GPA, MPA, RLV 診断は 1992 年 Chapel Hill 分類に準じ、EUVAS 研究に使用された診断基準 活動性血管炎による腎病変の定義 下記の一つ以上を満たすもの</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 血清 creatinine >150μmol/L [$>1.7 \text{ mg/dL}$] かつ $\leq 500\mu\text{mol/L} [\leq 5.7\text{mg/dL}]$ 2. 生検による壞死性糸球体腎炎の証明 3. 赤血球円柱または血尿 [$>30\text{RBC per hpf}$]+蛋白尿 [$>1\text{g/dL}$]) 4. 血管炎の組織所見+ANCA 陽性
除外基準	<ol style="list-style-type: none"> 1. 他の系統的自己免疫疾患の併存 2. HBV, HCV, HIV 感染 3. 血清 creatinine $>500\mu\text{mol/L} (>5.7\text{mg/dL})$ 4. 悪性腫瘍の既往 5. 妊娠 6. 18 歳未満または 80 歳超
介入方法	<p>GC+IVCY 群 (n=76) IVCY (15mg/kg) 2 週間隔で 3 回、その後 IVCY (15mg/kg) または間欠的経口 CY パルス (5mg/kg × 連日 3 日間) を 3 週間隔で寛解到達後 3 か月まで継続 GC+POCY 群 (n=73) CY (2mg/kg/日) を寛解到達まで投与、以後 1.5mg/kg/日に減量して 3 か月継続 いずれも年齢・腎機能で用量調節 両群とも経口プレドニゾロンを初期量 1mg/kg/day で開始し、3 か月までに 12.5mg/日に減量、18 か月までに 5mg/日まで減量。 また CY 治療が終了時以降、寛解維持療法としてアザチオプリン (2mg/kg/日) を 18 か月まで使用。</p>
観察期間	18 か月
寛解、再燃などの定義	<p>Remission : BVAS の新規出現または増悪した項目がなく、持続性活動性病変項目 1 以下 (BVAS≤1). Major relapse: BVAS の重要臓器機能を脅かす病態が活動性血管炎により一つ以上再燃または出現 Minor relapse: BVAS の上記以外の病態が、活動性血管炎により少なくとも三つ以上再燃または出現</p>
評価可能なアウトカム と評価時期	<p>SR での採用アウトカム</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 死亡 : 3, 6, 9, 12, 15, 18 か月 2. 症状改善 (寛解) : 3, 6, 9, 12, 15, 18 か月 3. 重篤合併症発現 : 18 か月 (試験期間全体) 4. 末期腎不全 : 3, 6, 9, 12, 15, 18 か月 5. 重篤感染症発現 : 18 か月 (試験期間全体) 6. 患者 QOL (SF-36) : なし 7. 再燃 : 3, 6, 9, 12, 15, 18 か月

	<p>その他のアウトカム</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 寛解到達時間（本研究の Primary outcome）: 9か月まで連続的（K-M曲線） 2. 推定GFR: 0, 1.5, 3, 4.5, 6, 7.5, 9, 12, 15, 18か月 3. BVASスコア: 0, 1.5, 3, 4.5, 6, 7.5, 9, 12, 15, 18か月 4. CYとPSLの累積投与量: 3, 6, 9, 12, 15, 18か月 5. CRP (g/dL): 0, 1.5, 3, 4.5, 6, 7.5, 9, 12, 15, 18か月 6. 総有害事象（全期間での患者数、エピソード数） 7. 白血球減少（全期間で発症したエピソード数、患者数、複数回発症した患者数、初回発症までの期間） 8. 総感染症（非重篤を含む） 9. 感染症初回発症までの期間 10. 個々の有害事象の全期間で発症した総数 11. 糖尿病、肝機能障害、禿頭、AZAに対する過敏反応、骨粗鬆症、悪性腫瘍、出血性膀胱炎、無月経、白内障、高血圧、心血管イベント、肺塞栓または深部静脈血栓 								
参加者の年齢（平均など）	平均 [標準偏差] Pulse群 56.5[15.3] Daily oral群 58.2[13.7]								
参加者の基礎疾患内訳	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center; width: 50%;">Pulse群 (n=76)</th> <th style="text-align: center; width: 50%;">Daily oral群 (n=73)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>GPA 25 33%</td> <td>31 42%</td> </tr> <tr> <td>MPA 38 50%</td> <td>33 45%</td> </tr> <tr> <td>RLV 13 17%</td> <td>9 12%</td> </tr> </tbody> </table>	Pulse群 (n=76)	Daily oral群 (n=73)	GPA 25 33%	31 42%	MPA 38 50%	33 45%	RLV 13 17%	9 12%
Pulse群 (n=76)	Daily oral群 (n=73)								
GPA 25 33%	31 42%								
MPA 38 50%	33 45%								
RLV 13 17%	9 12%								
腎病変患者の割合 (記載あれば)									
腎病変 (Crなど) 程度	血清クレアチニン (mg/dL, 平均 [標準偏差]) Pulse群 2.55 [1.45] Daily oral群 2.51 [1.36] 推定GFR (mL/分/1.73m ² , 平均 [標準偏差]) Pulse群 38 [27] Daily oral群 35 [21]								

◆Harper L , et al. Ann Rheum Dis 2012;71:955–960.

試験デザイン	CYCLOPS 試験 (de Groot K, et al. Ann Intern Med 2009;150:670–680.) の長期観察研究
主な実施国	12 欧州諸国とメキシコの 42 施設
組み入れ基準 (EUVAS 病型分類などもあれば記載)	CYCLOPS 試験に参加した症例の長期観察データが得られた症例
除外基準	de Groot K, et al. Ann Intern Med 2009;150:670–680. を参照
介入方法	非該当
観察期間	中央値 4.3 年 (IQR, 2.95~5.44 年).
寛解、再燃などの定義	Remission : BVAS の新規出現または増悪した項目がなく、持続性活動性病変項目 1 以下 (BVAS≤1). Major relapse: BVAS の重要臓器機能を脅かす病態が活動性血管炎により一つ以上再燃または出現 Minor relapse: BVAS の上記以外の病態が、活動性血管炎により少なくとも三つ以上再燃または出現
評価可能なアウトカム と評価時期	SR での採用アウトカム 1. 死亡：約 80 か月までの KM 曲線；0, 20, 40, 60, 80 か月での死亡数と観察症例数 2. 症状改善（寛解）：なし 3. 重篤合併症発現：なし 4. 末期腎不全：観察期間全体 5. 重篤感染症発現：観察期間全体 6. 患者 QOL (SF-36)：なし 7. 再燃：約 80 か月までの KM 曲線；0, 20, 40, 60, 80 か月での再燃者数と観察症例数 その他のアウトカム 1. PR3-, MPO-ANCA 別の再燃：約 80 か月までの KM 曲線；0, 20, 40, 60, 80 か月での再燃者数（各時点での観察母数不明） 2. 最終観察時点での血清クレアチニン 3. 18 か月を超えたステロイド治療の期間 4. 18 か月を超えた Anti-proliferative therapy の期間 5. 個々の有害事象の全期間で発症した総数 ● 悪性腫瘍、心血管障害、脳血管障害、静脈血栓症、糖尿病、骨折
参加者の年齢（平均など）	平均 [標準偏差] Pulse 群 56.5[15.3] Daily oral 群 58.2[13.7]
参加者の基礎疾患内訳	GC+IVCY 群：試験開始時 76 例、長期観察では 69 例（7 例が長期観察不能） GC+POCY 群：試験開始時 73 例、長期観察では 65 例（7 例が長期観察不能、うち 1 例が EGPA であったため除外）観察不能例の基礎疾患内訳はいずれも不明
腎病変患者の割合（記載あれば）	
腎病変（Cr など）程度	血清クレアチニン (mg/dL, 平均[標準偏差]) Pulse 群 2.55[1.45] Daily oral 群 2.51[1.36] 推定 GFR (mL/分/1.73m ² , 平均[標準偏差]) Pulse 群 38[27] Daily oral 群 35[21]

◆Haubitz M, et al. Arthritis Rheum 1998;41:1835-1844.

試験デザイン	RCT (疾患 [GPA or MPA] で層別化)
主な実施国	ドイツ
組み入れ基準 (EUVAS 病型分類などもあれば記載)	GPA : ACR1990 criteria+ (cANCA または肉芽腫性炎症) MPA : (Pauciimmune GN または非肉芽腫性細小血管炎) +ANCA Renal involvement in GPA or MPA : 蛋白尿十血尿
除外基準	18歳未満, 妊娠, HIV 感染, 悪性腫瘍, 1年以上前から血清クレアチニン>200 μmol/L, エントリー前に10日以上血液透析を要した
介入方法	GC+IVCY 群 (n=22) 4週間隔で IVCY (0.75g/m ²) で寛解到達後 12か月まで継続, 6か月寛解が維持され ANCA が 64倍未満であれば中止. ANCA が 64倍以上の場合は, 64倍未満になるか 12か月間寛解が維持されれば中止. 12か月で寛解に至らなければ中止 GC+POCY 群 (n=25) 初回 IVCY 後 10日目から CY を経口連日 2mg/kg/日で寛解到達後 12か月まで継続. 以後 4か月おきに 25%ずつ漸減中止. 好中球数により用量調節. 最大 1回投与量は 3mg/kg/日 ステロイド治療は、両群とも mPSL 0.5g を 3日間 (Day1-3), 以後プレドニゾロン 1mg/kg/日を 11日間. 以後減量. 治療開始 6か月目には 12.5mg/日まで減量. (減量の目安) 10mg/日ずつ 7日ごとに 30mg/日になるまで減量. その後, 5mg/日ずつ同じペースで減量. 15mg/日未満から 2.5mg/日ずつ減量.
観察期間	平均 (標準偏差) Pulse CYC 群 43 (12)か月, Daily oral CYC 群 37 (19)か月
寛解, 再燃などの定義	寛解 : BVAS≤1 腎炎活動性の消失は血清 Cre の上昇なく, 赤血球円柱が消失 部分寛解 : 改善および疾患の進行停止を伴う明らかな疾患活動性の抑制, 腎機能の安定化 再発 : 治療強化を要する疾患活動性による新規病変または再増悪病変あり
評価可能なアウトカム と評価時期	SRでの採用アウトカム 1. 死亡 : CY 治療中の死亡数, エンドポイントまでの死亡数, 治療開始 2年後, 3年後の死亡 2. 症状改善 (寛解) : 12か月以内に寛解に至った例数 3. 重篤合併症発現 : Toxic event-free survival (重症感染症, 白血球減少, 血小板減少症がない生存) の K-M 曲線 (12か月以内) からの例数 4. 末期腎不全 : 2年後, 3年後 5. 重篤感染症発現 : 全期間における例数 6. 患者 QOL (SF-36) : 評価なし 7. 再燃 : 再発例数と各々の再発時期 その他のアウトカム 1. CY 投与量 : 1か月あたりの CY 投与量, 累積投与量の平均値, 標準偏差 2. プレドニゾン投与量 : 3, 6, 9, 12か月の平均値, 標準偏差 3. 非透析例での治療開始時, CY 治療終了時の血清 Cre 値 4. 治療開始時透析例, 透析離脱例数 5. WBC<3000, Lymph<400, PLT<80,000 を一度でも來した症例率 6. 嘔気, 嘔吐を來した症例数 7. FSH : 治療前, 3か月, 6か月
参加者の年齢 (平均など)	不明
参加者の基礎疾患内訳	Pulse 群 GPA 11例, MPA 11例 Daily oral 群 GPA 11例, MPA 14例
腎病変患者の割合 (記載あれば)	腎機能低下 Pulse 群 23例, Daily oral 群 20例
腎病変 (Cr など) 程度	GC+IVCY 群 10例は血液透析, 12例は非透析例 非透析例の血清 Cre Mean 3.71, SD 1.66(mg/dL) うち Cr>1.0 mg/dL 10例 GC+POCY 群 11例は血液透析, 14例は非透析例 非透析例の血清 Cre Mean 2.89, SD 1.63(mg/dL) うち Cr>1.0mg/dL 12例

試験デザイン	RCT
主な実施国	フランス
組み入れ基準 (EUVAS 病型分類などもあれば記載)	診断後 1 週以内、治療開始前の GPA のうち下記をすべて満たす <ul style="list-style-type: none"> ● 15 歳以上 ● 全身型 GPA (重篤な全身症状を伴い ENT または/かつ肺または/かつ RPGN がある) または重篤な臓器障害や生命の危険のリスクのある単一臓器障害を有する GPA ● 組織所見 (壞死性肉芽腫性血管炎または肉芽腫性炎症と血管炎または肉芽腫性炎症と巣状壊死性糸球体腎炎)
除外基準	記載なし
介入方法	全例への初期治療 : mPSL パルス (15mg/kg/日 3 日間) 後、IVCY 0.7g/m ² を 1 回とプレドニゾン 1mg/kg/日開始. GC+IVCY 群 (n=27) : 初期治療後 3 週間隔で IVCY (0.7 g/m ²) で寛解到達後 12 か月まで継続、以後 4 週間隔で 4 か月→5 週間隔で 4 か月、6 週間隔で治療開始後 2 年目まで投与。好中球数や腎機能により用量調節。最大 1 回投与量は 1 g/m ² GC+POCY 群 (n=23) : 初期治療の初回 IVCY 後 10 日目から CY を経口連日 2 mg/kg/日で寛解到達後 12 か月まで継続。以後 4 か月おきに 25%ずつ漸減中止。好中球数により用量調節。最大 1 回投与量は 3 mg/kg/日 ステロイド治療は、両群ともプレドニゾン 1 mg/kg/日を 6 週間、以後寛解にあれば、2.5 mg/日ずつ 10 日ごとに初期投与量の半量になるまで減量。初期量の半量を 3 週間継続後、20mg/日まで同じペースで減量。20mg/日未満から 10mg/日までは 1mg/日ずつ 14 日ごとに減量、10mg/日未満では 1 mg/日ずつ 1 か月ごとに減量。
観察期間	平均 (標準偏差) Pulse CYC 群 30.6 (16.7) か月, Daily oral CYC 群 24.9 (18.8) か月
寛解、再燃などの定義	寛解：全身状態が改善し、WG による新たな臓器病変症候の出現がなく、赤沈正常（基準値なし）、かつエントリー時に腎障害を有する例では腎機能などの所見が安定または改善傾向にあること。 部分寛解：臨床的画像的症候が安定、改善傾向にあり検査値異常も改善傾向にあること。 治療失敗：当初から疾患活動性の制御が得られない、または再発した場合一試験から離脱 再燃：WG による重大な臓器障害徵候の出現または再燃
評価可能なアウトカムと評価時期	SR での採用アウトカム <ol style="list-style-type: none"> 1. 死亡 : 6 か月, Long term (6 か月以降~Final), Final 2. 症状改善 (寛解) : 6 か月, Long term, Final 3. 重篤合併症発現 : 重篤・非重篤の区別に関する記載なし (ア) 一つ以上の” side effect ” を来たした症例数 (イ) CY に関連した” side effect ” イベント数: 出血性膀胱炎, transient aplasia, 無月経, 嘔気, dysmelopoiesis (ウ) ステロイドに関連した” side effect ” イベント数: 糖尿病, 緑内障, 骨折を伴う骨粗鬆症 (エ) 治療レジメンに関連した” side effect ” イベント数: 感染症, 精神障害, 動脈硬化症 4. 末期腎不全 : 6 か月 5. 重篤感染症発現 : 重篤・非重篤の区別に関する記載なく不明 (ア) 感染症総イベント数 (イ) 細菌性感染症イベント数 : 細菌性肺炎, 菌血症, カテーテル菌血症, 敗血症性関節炎 (ウ) ウィルス感染症イベント数 : 帯状疱疹または CMV 感染症, Papovavirus multifocal leukoencephalitis (エ) 日和見感染症イベント数 : ニューモシスチス肺炎, 食道カンジダ症 6. 患者 QOL (SF-36) : 評価なし 7. 再燃 : Long term (6 か月以降~Final)

	<p>その他のアウトカム</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. CY 投与量：全期間の累積投与量の平均値と標準偏差 2. プレドニゾン投与量：初期投与量、1年時の投与量の平均値と標準偏差 3. 死因：いずれも全期間 (ア) GPA 関連：肺胞出血、腎不全、多臓器病変 (イ) 感染症関連：ニューモシスチス肺炎、細菌性肺炎、Papovavirus multifocal leukoencephalitis、敗血症性ショック (ア) その他：自殺、脳出血
参加者の年齢（平均など）	平均 [標準偏差] Pulse 群 54 [13] Daily oral 群 53 [15]
参加者の基礎疾患内訳	全例 GPA
腎病変患者の割合（記載あれば）	GC+IVCY 群 22/27 (81.5%) GC+POCY 群 15/23 (65.2%)
腎病変 (Cr など) 程度	平均 [標準偏差] GC+IVCY 群 252.4 [283.9] GC+POCY 群 182.5 [152]

1-18 CQ1-2 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	備考	
	著者名・報告年	方法(RCT?)	介入方法(簡単に)	Pulse CYC群全症例数	Pulse CYC群イベント症例数	Daily oral CYC群全症例数	Daily oral CYC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)	バイアスのコメント(highのとき理由を記載)	
死亡(6か月)	de Groot K 2009, (Harper L 2012)	RCT	ステロイド併用下にIVCY(経口Pulseも可)とPOCY	76	3	73	7	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low		
死亡(6か月)	Guillemin L 1997	RCT	ステロイドパルス、IVCY1回投与後、ステロイド併用下にIVCYとPOCY	27	4	23	6	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	Low	High	重篤な副作用と再発率に有意な差が判明し早期試験中止。	
死亡(1年)	de Groot K 2009, (Harper L 2012)	RCT	ステロイド併用下にIVCY(経口Pulseも可)とPOCY	76	5	73	9	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low		
死亡(1年)	Guillemin L 1997	RCT	ステロイドパルス、IVCY1回投与後、ステロイド併用下にIVCYとPOCY	27	4	23	7	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	Low	High	重篤な副作用と再発率に有意な差が判明し早期試験中止。	
死亡(1年)	Haubitz M 1998	RCT	ステロイドパルス後、ステロイド併用下にIVCYとPOCY	22	0	25	3	Unclear	Unclear	Low	Low	High	Low	High	Per protocolで解析されている。各観察時点までの脱落・打ち切り例数の記載なし。治療関連有害事象に有意な差が判明し早期試験中止。	POCY群:3例死亡、1例Lost to follow up
死亡(2年)	de Groot K 2009, (Harper L 2012)	RCT	ステロイド併用下にIVCY(経口Pulseも可)とPOCY	76	5	73	9	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low		18か月のデータを採用
死亡(2年)	Guillemin L 1997	RCT	ステロイドパルス、IVCY1回投与後、ステロイド併用下にIVCYとPOCY	27	6	23	10	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	Low	High	重篤な副作用と再発率に有意な差が判明し早期試験中止。	
死亡(2年)	Haubitz M 1998	RCT	ステロイドパルス後、ステロイド併用下にIVCYとPOCY	22	0	25	4	Unclear	Unclear	Low	Low	High	Low	High	Per protocolで解析されている。各観察時点までの脱落・打ち切り例数の記載なし。治療関連有害事象に有意な差が判明し早期試験中止。	

死亡 (最終観察時)	de Groot K 2009, (Harper L 2012)	RCT	ステロイド併用下にIVCY(経口 Pulse も可)とPOCY	76	13	73	13	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	母数は治療開始時の症例数.
死亡 (最終観察時)	Guillemin L 1997	RCT	ステロイドパルス、IVCY1回投与後、ステロイド併用下にIVCYとPOCY	27	9	23	10	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	Low	High	重篤な副作用と再発率に有意な差が判明し早期試験中止.
死亡 (最終観察時)	Haubitz M 1998	RCT	ステロイドパルス後、ステロイド併用下にIVCYとPOCY	22	3	25	4	Unclear	Unclear	Low	Low	High	Low	High	Per protocolで解析されている。各観察時点までの脱落・打ち切り例数の記載なし。治療関連有害事象に有意な差が判明し早期試験中止.
症状改善 (寛解)	de Groot K 2009, (Harper L 2012)	RCT	ステロイド併用下にIVCY(経口 Pulse も可)とPOCY	76	61	73	58	Low	Low	High	High	Low	Low	Low	対象者・ケア提供者が盲検化されていない、アウトカム評価者が盲検化されていない。
症状改善 (寛解)	Guillemin L 1997	RCT	ステロイドパルス、IVCY1回投与後、ステロイド併用下にIVCYとPOCY	27	24	23	18	Unclear	Unclear	High	High	Low	Low	High	対象者・ケア提供者が盲検化されていない、アウトカム評価者が盲検化されていない、重篤な副作用と再発率に有意な差が判明し早期試験中止.
症状改善 (寛解)	Haubitz M 1998	RCT	ステロイドパルス後、ステロイド併用下にIVCYとPOCY	22	22	25	21	Unclear	Unclear	High	High	High	Low	High	対象者・ケア提供者が盲検化されていない、アウトカム評価者が盲検化されていない、Per protocolで解析されている。各観察時点までの脱落・打ち切り例数の記載なし。治療関連有害事象に有意な差が判明し早期試験中止.
重篤合併症 発現	de Groot K 2009, (Harper L 2012)	RCT	ステロイド併用下にIVCY(経口 Pulse も可)とPOCY	76	19	73	31	Low	Low	High	High	Low	Low	Low	IVCYは平均3.6(2-9)か月、Dailyは平均4.1(1.5-12)カ月で寛解到達の記載のみで、各時期での寛解率は不明

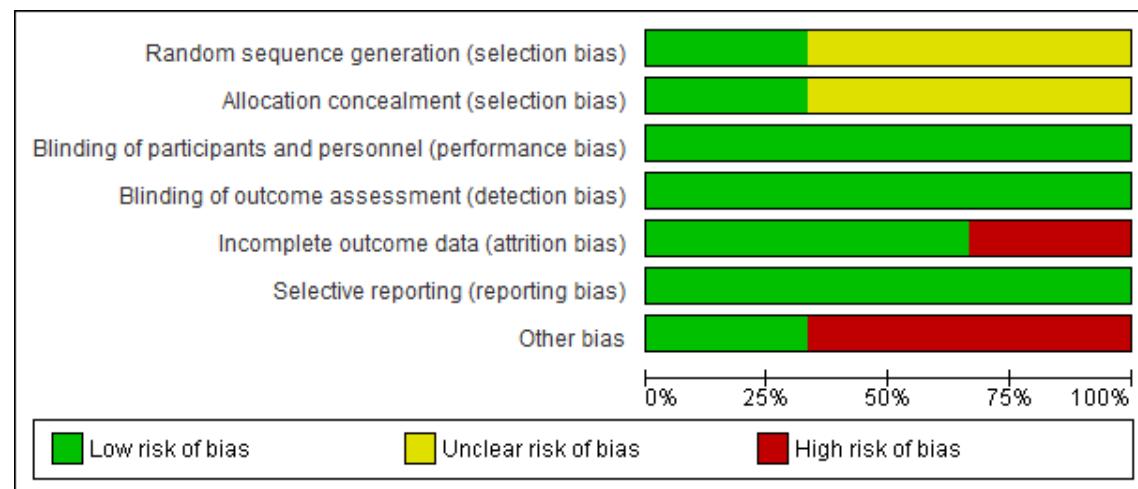
重篤合併症 発現	Guillevin L 1997	RCT	ステロイドパルス、IVCY1回投与後、ステロイド併用下にIVCYとPOCY	27	21	23	23	Unclear	Unclear	High	High	High	High	High	対象者・ケア提供者が盲検化されていない、アウトカム評価者が盲検化されていない、重篤合併症ではなく治療関連有害事象が報告されている。初めの12名のみPCP予防あり、いずれの群の予防投与症例数が不明。重篤な副作用と再発率に有意な差が判明し早期試験中止。	平均観察期間: IVCY群 30.6±16.7か月、Daily oral CY群 24.9±18.8か月
重篤合併症 発現	Haubitz M 1998	RCT	ステロイドパルス後、ステロイド併用下にIVCYとPOCY	22	7	25	19	Unclear	Unclear	High	High	High	High	High	対象者・ケア提供者が盲検化されていない、アウトカム評価者が盲検化されていない。Per protocolで解析されている。重篤の合併症の定義なし。骨髓毒性と入院治療を要する感染症のみの解析。治療関連有害事象に有意な差が判明し早期試験中止。	Table 1と Toxic-free survival curve から計算
末期腎不全	de Groot K 2009, (Harper L 2012)	RCT	ステロイド併用下にIVCY(経口 Pulseも可)とPOCY	76	10	73	8	Low	Low	High	Low	Low	Low	Low	対象者・ケア提供者が盲検化されていない。	
末期腎不全	Guillevin L 1997	RCT	ステロイドパルス、IVCY1回投与後、ステロイド併用下にIVCYとPOCY	27	6	23	1	Unclear	Unclear	High	Low	Low	Low	High	対象者・ケア提供者が盲検化されていない。重篤な副作用と再発率に有意な差が判明し早期試験中止。	平均観察期間: IVCY群 30.6±16.7か月、Daily oral CY群 24.9±18.8か月
末期腎不全	Haubitz M 1998	RCT	ステロイドパルス後、ステロイド併用下にIVCYとPOCY	22	8	25	6	Unclear	Unclear	High	Low	High	Low	High	対象者・ケア提供者が盲検化されていない。Per protocolで解析されている。治療関連有害事象に有意な差が判明し早期試験中止。	平均 (SD) 観察期間 : IVCY 43 (12)か月、POCY 37 (19)か月
重篤感染症 発現	de Groot K 2009, (Harper L 2012)	RCT	ステロイド併用下にIVCY(経口 Pulseも可)とPOCY	76	7	73	10	Low	Low	High	High	Low	Low	Low	対象者・ケア提供者が盲検化されていない。アウトカム評価者が盲検化されていない。	

重篤感染症発現	Guillevin L 1997	RCT	ステロイドパルス、IVCY1回投与後、ステロイド併用下にIVCYとPOCY	27	11	23	16	Unclear	Unclear	High	High	Low	High	High	対象者・ケア提供者が盲検化されていない、アウトカム評価者が盲検化されていない、重篤の定義が明確でない。初めの12名のみPCP予防あり、それらがいずれの群か不明。重篤な副作用と再発率に有意な差が判明し早期試験中止。	ニューモシスチス肺炎はIVCY 3例(11.1%)、POCY 7例(30.4%) 平均観察期間: IVCY群 30.6±16.7か月, Daily oral CY群 24.9±18.8か月。
重篤感染症発現	Haubitz M 1998	RCT	ステロイドパルス後、ステロイド併用下にIVCYとPOCY	22	3	25	10	Unclear	Unclear	High	High	High	Low	High	対象者・ケア提供者が盲検化されていない、アウトカム評価者が盲検化されていない。Per protocolで解析されている。治療関連有害事象に有意な差が判明し早期試験中止。	Table 1とToxic-free survival curveから計算
再燃(18か月)	de Groot K 2009, (Harper L 2012)	RCT	ステロイド併用下にIVCY(経口Pulseも可)とPOCY	67	13	64	4	Low	Low	High	High	Low	Low	Low	対象者・ケア提供者が盲検化されていない。アウトカム評価者が盲検化されていない。	全症例数は寛解到達患者総数
再燃(18か月・最終観察時)	Haubitz M 1998	RCT	ステロイドパルス後、ステロイド併用下にIVCYとPOCY	22	8	21	6	Unclear	Unclear	High	High	High	Low	High	対象者・ケア提供者が盲検化されていない。アウトカム評価者が盲検化されていない。Per protocolで解析されている。治療関連有害事象に有意な差が判明し早期試験中止。	IVCY群は本文中には9か月以内に22例全例寛解と記載。Table 3ではIVCY(n=20)と記載
再燃(最終観察時)	de Groot K 2009, (Harper L 2012)	RCT	ステロイド併用下にIVCY(経口Pulseも可)とPOCY	67	30	64	15	Low	Low	High	High	Low	Low	Low	対象者・ケア提供者が盲検化されていない。アウトカム評価者が盲検化されていない。	全症例数は寛解到達患者総数
再燃(最終観察時)	Guillevin L 1997	RCT	ステロイドパルス、IVCY1回投与後、ステロイド併用下にIVCYとPOCY	23	12	17	3	Unclear	Unclear	High	High	Low	Low	High	対象者・ケア提供者が盲検化されていない、アウトカム評価者が盲検化されていない。重篤な副作用と再発率に有意な差が判明し早期試験中止。	sustained remissionに相当。平均観察期間: IVCY群 30.6±16.7か月, Daily oral CY群 24.9±18.8か月

1-19 CQ1-2 リスク・バイアスサマリーとグラフ(RCT)

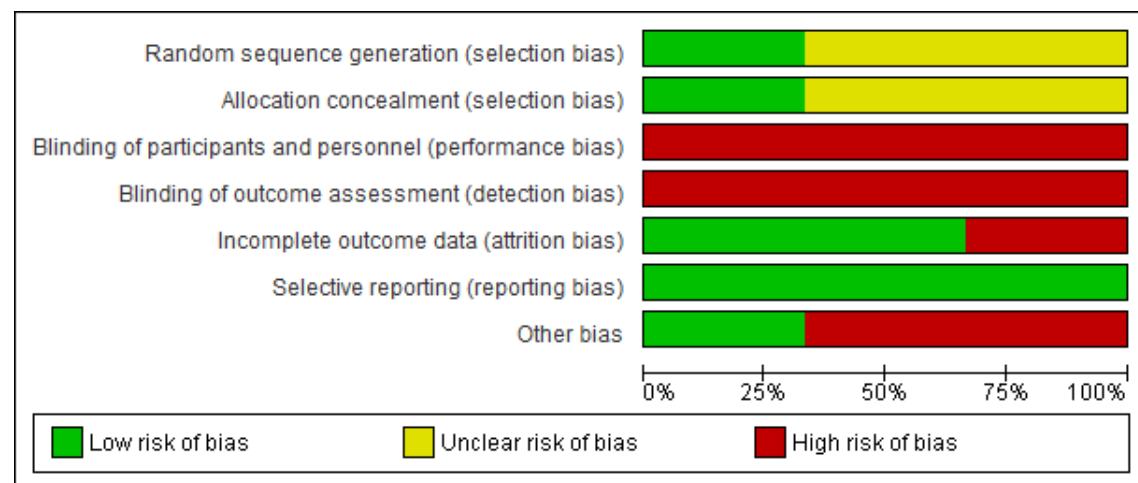
◆CQ1-2: Risk of Bias 図 死亡

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
de Groot K 2009, Harper L 2012	+	+	+	+	+	+	+
Guillevin L 1997	?	?	+	+	+	+	-
Haubitz M 1998	?	?	+	+	-	+	-

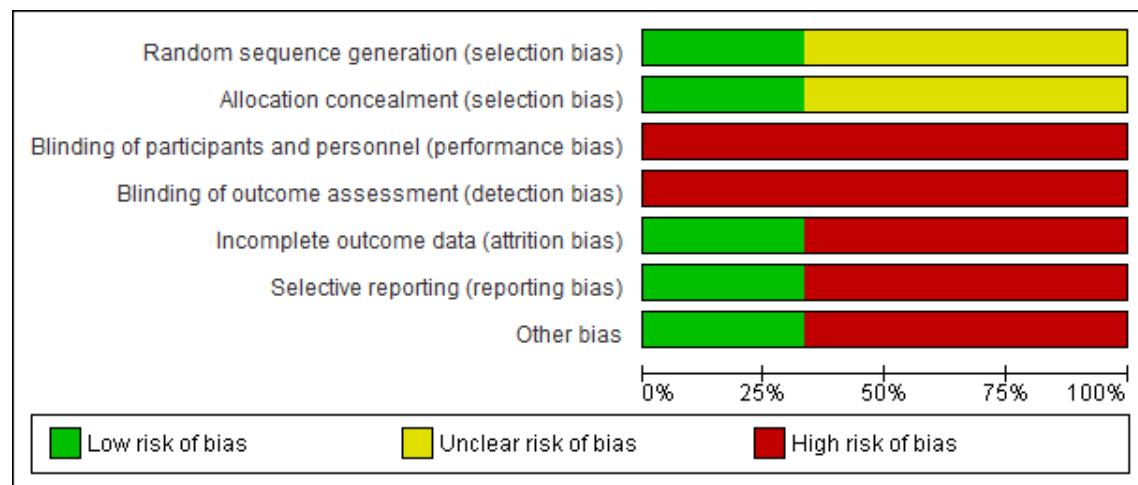
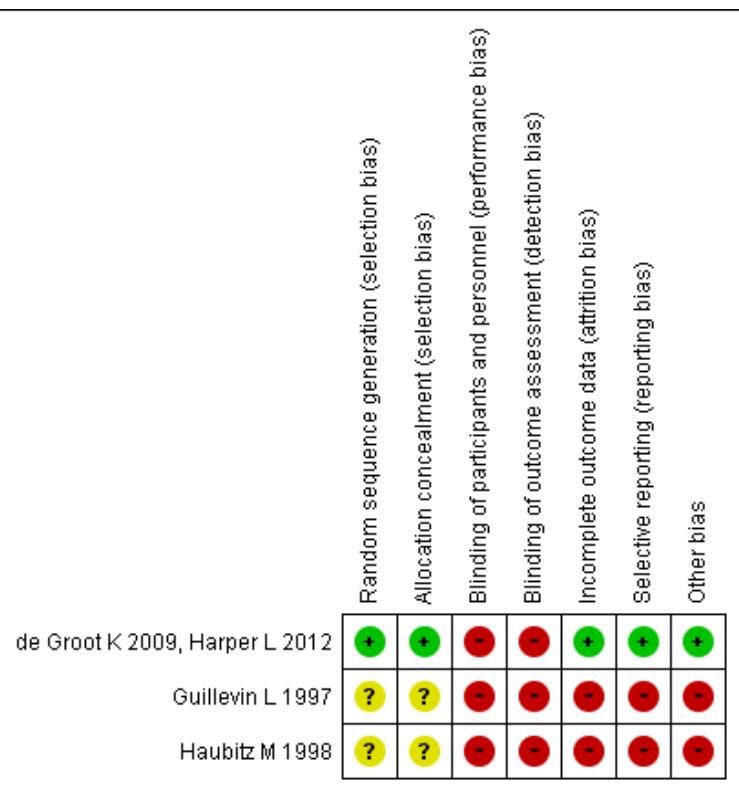


◆CQ1-2: Risk of Bias 図 症状改善（寛解）

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
de Groot K 2009, Harper L 2012	+	+	-	-	+	+	+
Guillemin L 1997	?	?	-	-	+	+	-
Haubitz M 1998	?	?	-	-	-	+	-

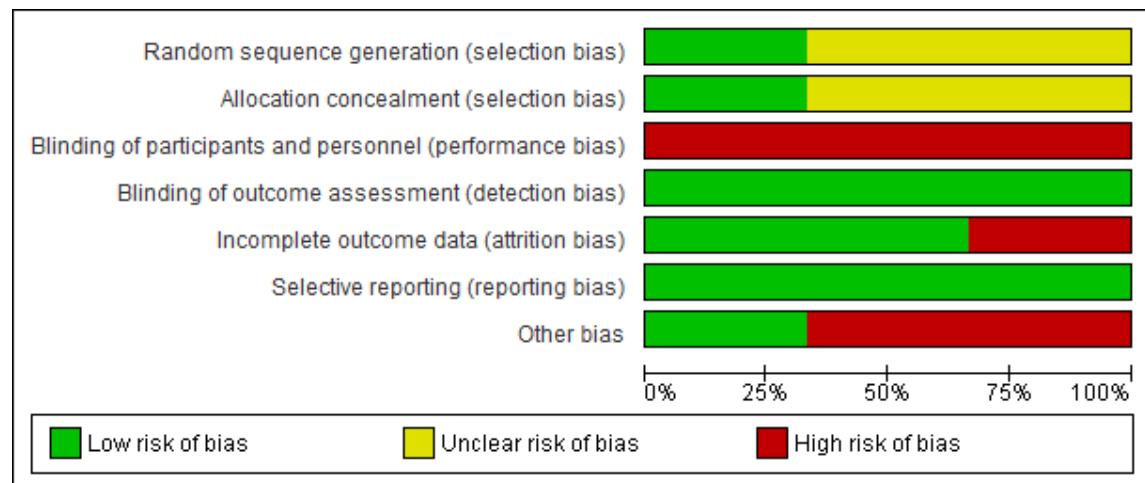


◆CQ1-2: Risk of Bias 図 重篤合併症発現

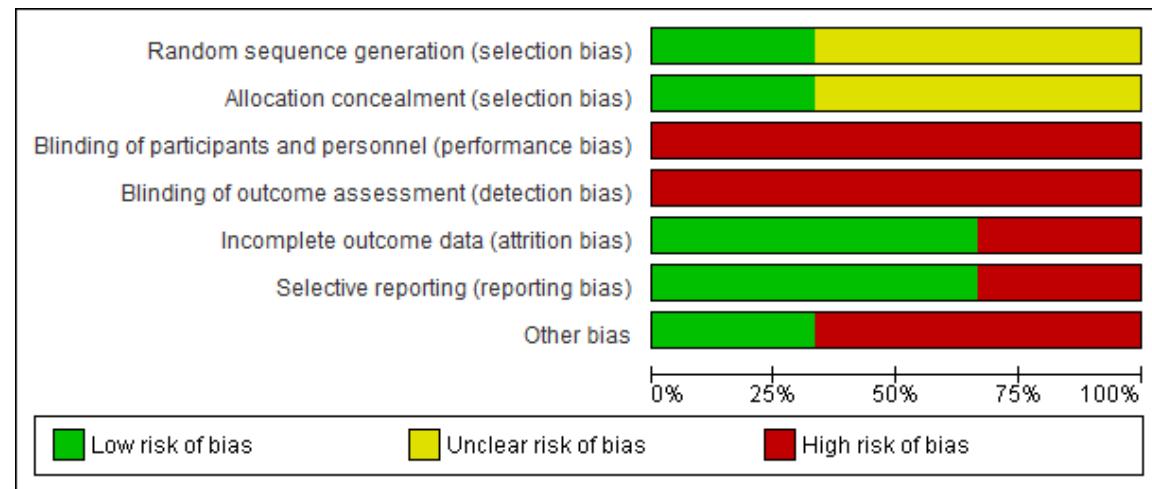
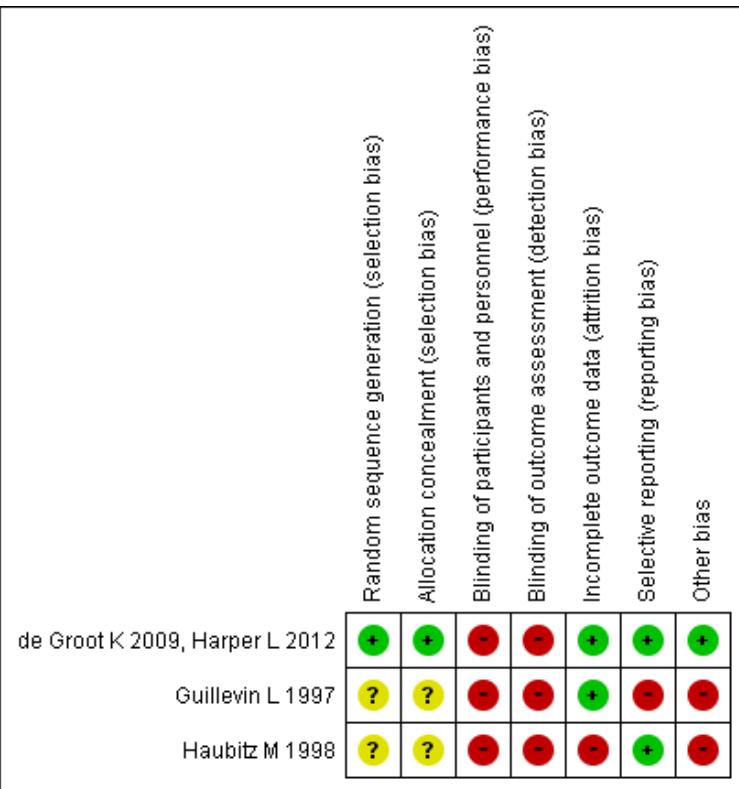


◆CQ1-2: Risk of Bias 図 末期腎不全

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
de Groot K 2009, Harper L 2012	+	+	-	+	+	+	+
Guillevin L 1997	?	?	-	+	+	+	-
Haubitz M 1998	?	?	-	+	-	+	-

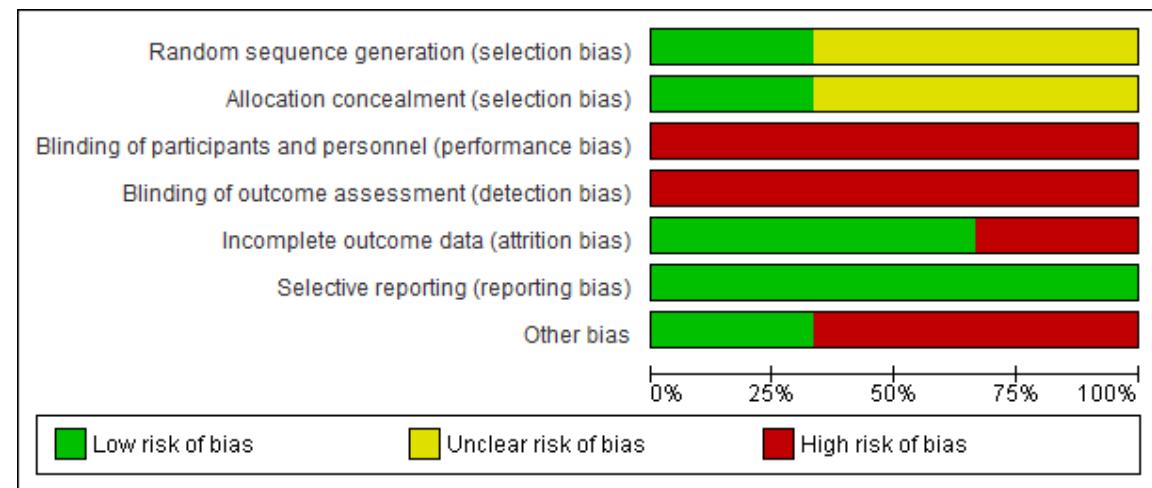


◆CQ1-2: Risk of Bias 図 重篤感染症発現



◆CQ1-2: Risk of Bias 図 再燃

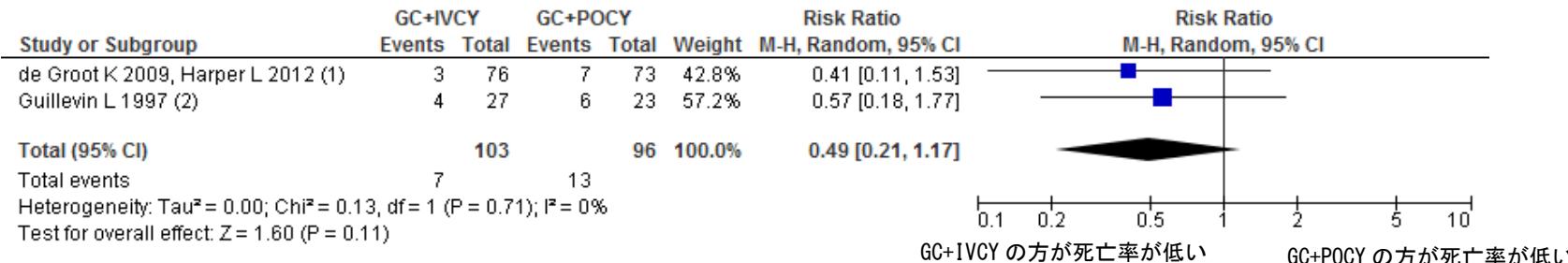
	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
de Groot K 2009, Harper L 2012	+	+	-	-	+	+	+
Guillevin L 1997	?	?	-	-	+	+	-
Haubitz M 1998	?	?	-	-	-	+	-



1-20 CQ1-2 フォレストプロット(RCT)

◆CQ1-2: フォレストプロット 死亡

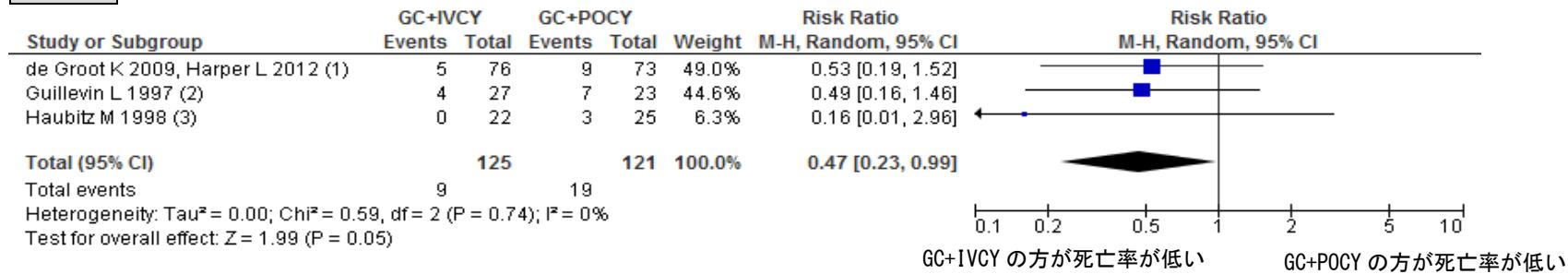
死亡(6か月)



Footnotes

- (1) 母数は治療開始時の症例数.
- (2) 母数は治療開始時の症例数.

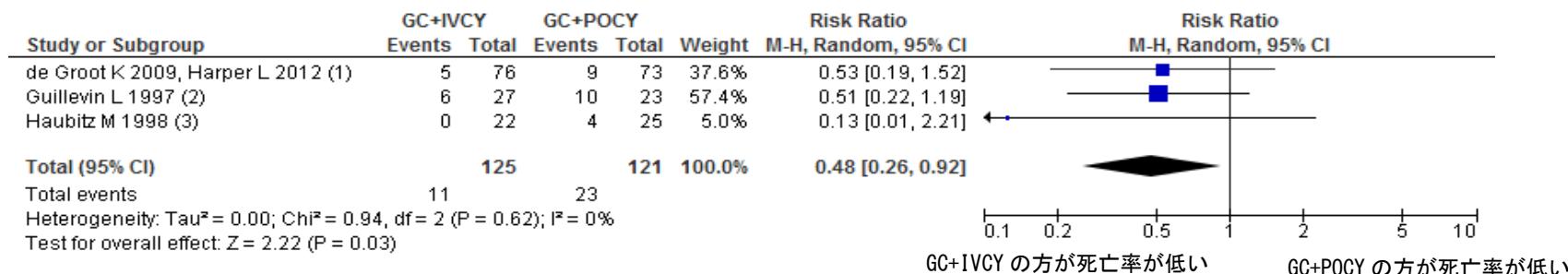
死亡(1年)



Footnotes

- (1) 母数は治療開始時の症例数.
- (2) 母数は治療開始時の症例数.
- (3) 母数は治療開始時の症例数.

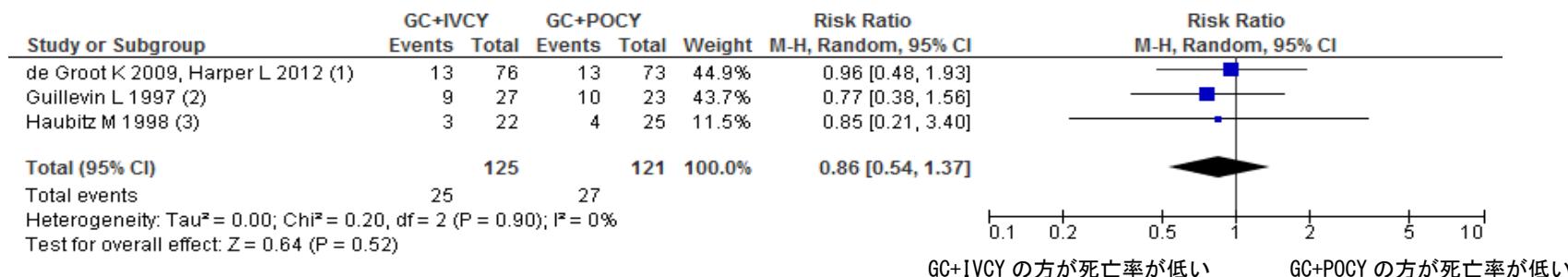
死亡(2年)



Footnotes

- (1) 母数は治療開始時の症例数。
- (2) 母数は治療開始時の症例数。
- (3) 母数は治療開始時の症例数。

最終観察時

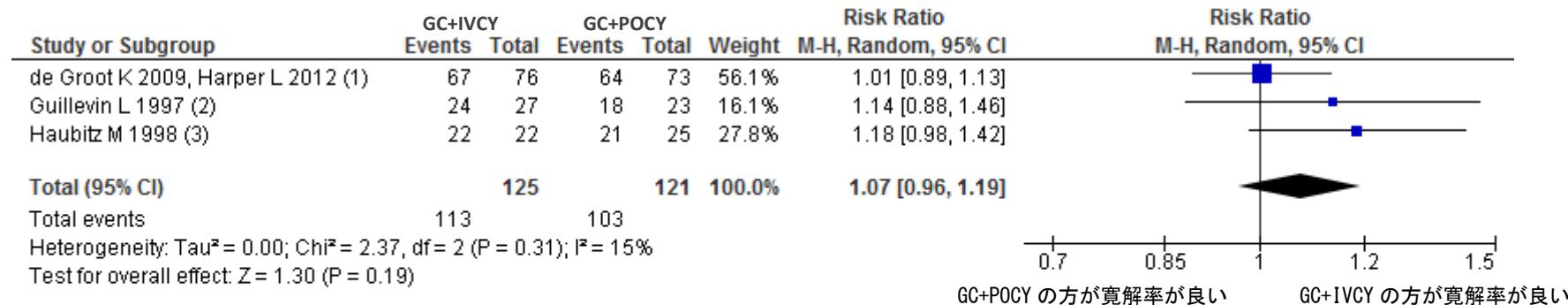


Footnotes

- (1) 観察期間（中央値 四分位）両群 4.3年 [2.95-5.44]。Harper Lの論文で除外されたEGPA1例（18か月以内に死亡、POCY群）を含む。
- (2) 観察期間（平均±標準偏差）：IVCY群 30.6 ± 16.7 ヶ月、POCY群 24.9 ± 18.8 ヶ月
- (3) 観察期間（平均±標準偏差）：IVCY群 43 ± 12 ヶ月、POCY群 24.9 ± 18.8 ヶ月

◆CQ1-2: フォレストプロット 症状改善(寛解)

症状改善(寛解)

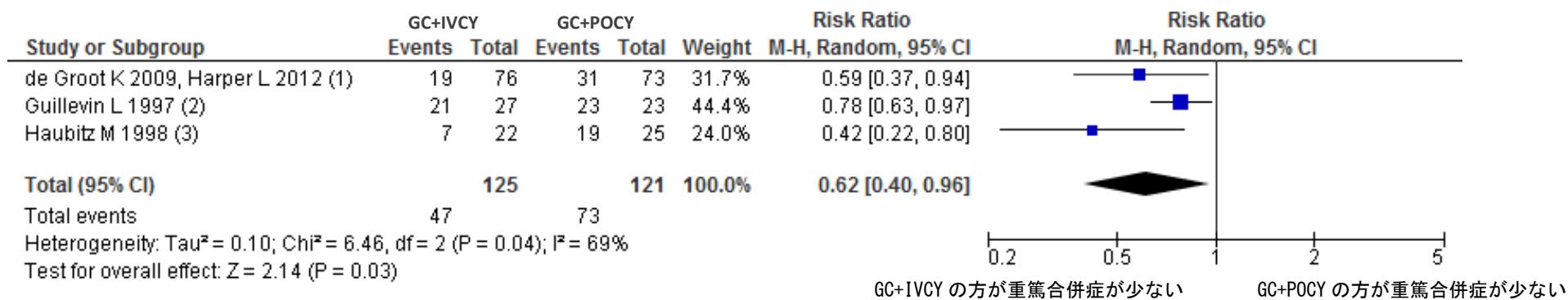


Footnotes

- (1) 9か月までの累積寛解到達患者数.
- (2) 6ヶ月時の寛解到達患者数. 寛解はPartial remissionを含む.
- (3) 12か月までの累積寛解到達患者数. IVCY群では平均3.6か月（2~9か月の間）、POCY群では平均4.1か月（1.5~12か月の間）で寛解到達.

◆CQ1-2: フォレストプロット 重篤合併症発現

重篤合併症発現 Haubitz らの研究 1症例1イベントとして解析

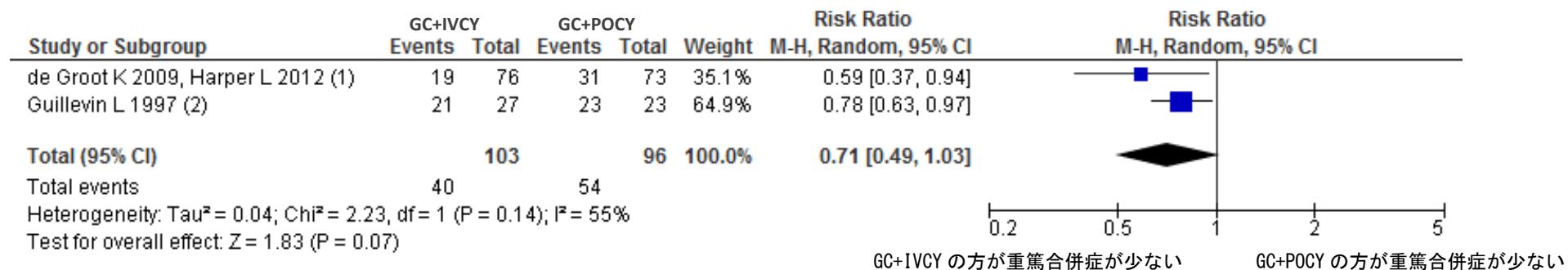


Footnotes

- (1) 18か月間の重篤有害事象のイベント数で解析
- (2) 治療関連有害事象のイベント数で解析. 観察期間（平均±標準偏差）：IVCY群 30.6 ± 16.7 ヶ月, POCY群 24.9 ± 18.8 ヶ月.
- (3) 骨髓毒性と入院治療を要した重症感染症、死亡のイベント数で解析. 観察期間（平均±標準偏差）：IVCY群 43 ± 12 ヶ月, POCY群 24.9 ± 18.8 ヶ月.

◆CQ1-2: フォレストプロット 重篤合併症発現

重篤合併症発現 (Haubitz らの研究を除外)



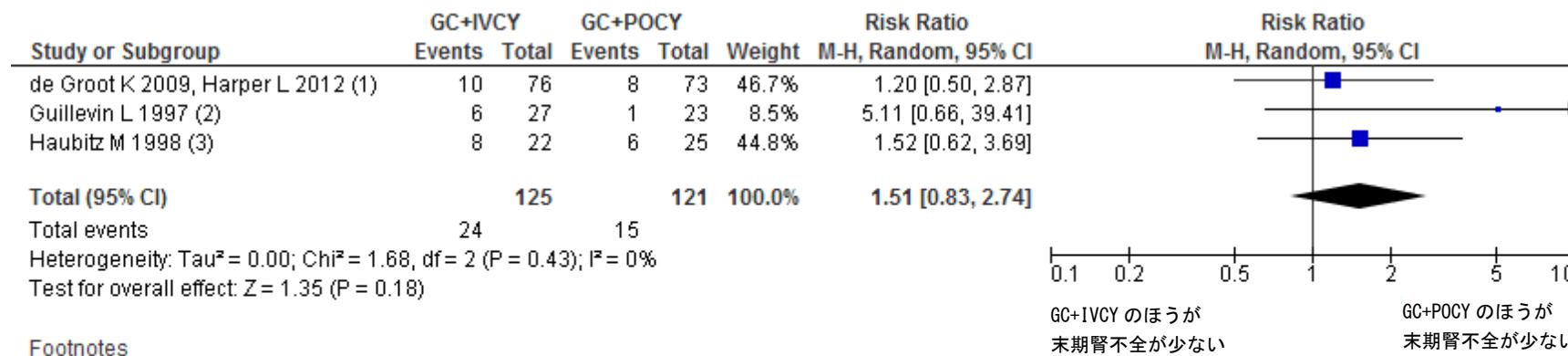
Footnotes

(1) 18か月間の重篤有害事象のイベント数で解析

(2) 治療関連有害事象のイベント数で解析。観察期間（平均±標準偏差）：IVCY群 30.6 ± 16.7 ヶ月, POCY群 24.9 ± 18.8 ヶ月。

◆CQ1-2: フォレストプロット 末期腎不全

末期腎不全



Footnotes

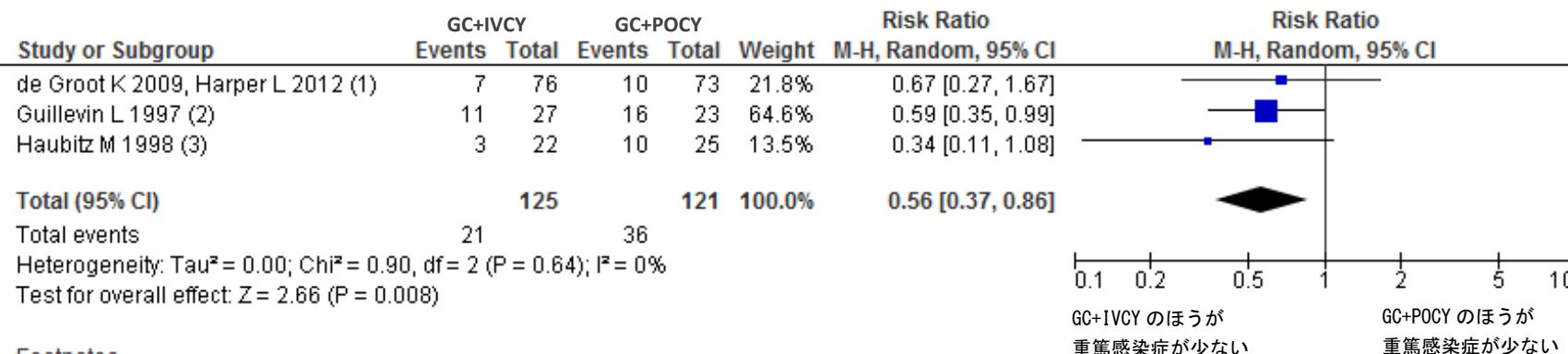
(1) 観察期間（中央値 [四分位]）両群 4.3年 [2.95-5.44]。

(2) 観察期間（平均±標準偏差）：IVCY群 30.6 ± 16.7 ヶ月, POCY群 24.9 ± 18.8 ヶ月

(3) 観察期間（平均±標準偏差）：IVCY群 43 ± 12 ヶ月, POCY群 24.9 ± 18.8 ヶ月

◆CQ1-2: フォレストプロット 重篤感染症発現

重篤感染症発現 (Haibitz らの研究 1症例1イベントとして解析)



Footnotes

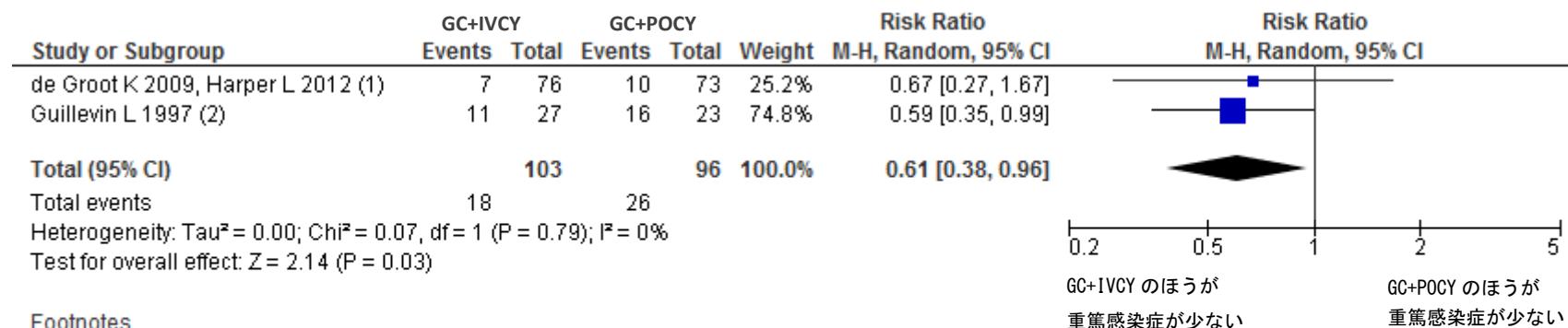
(1) 18か月間の重篤感染症のイベント数

(2) 感染性有害事象の総件数。観察期間（平均±標準偏差）：IVCY群 30.6 ± 16.7 ヶ月, POCY群 24.9 ± 18.8 ヶ月。

(3) 重篤感染症のイベント数。観察期間（平均±標準偏差）：IVCY群 43 ± 12 ヶ月, POCY群 24.9 ± 18.8 ヶ月

◆CQ1-2: フォレストプロット 重篤感染症発現

重篤感染症発現 (Haibitz らの研究を除外)



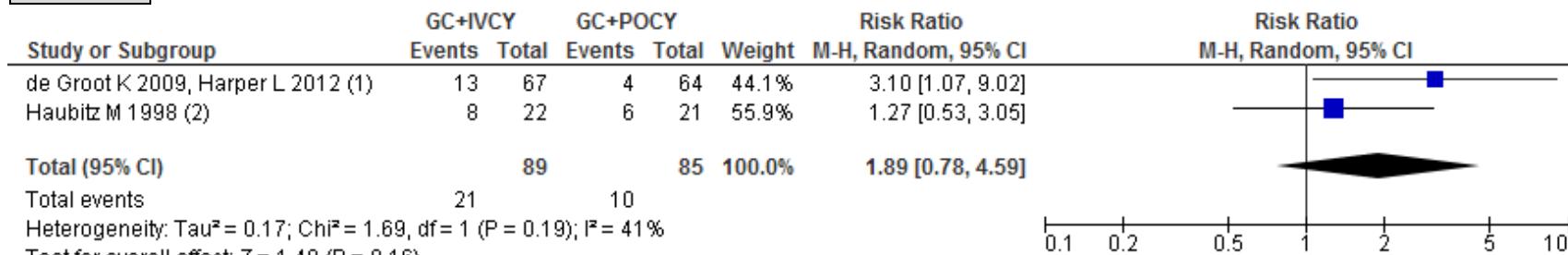
Footnotes

(1) 18か月間の重篤感染症のイベント数

(2) 感染性有害事象の総イベント数。観察期間（平均±標準偏差）：IVCY群 30.6 ± 16.7 ヶ月, POCY群 24.9 ± 18.8 ヶ月。

◆CQ1-2: フォレストプロット 再燃 (18か月, 最終観察時)

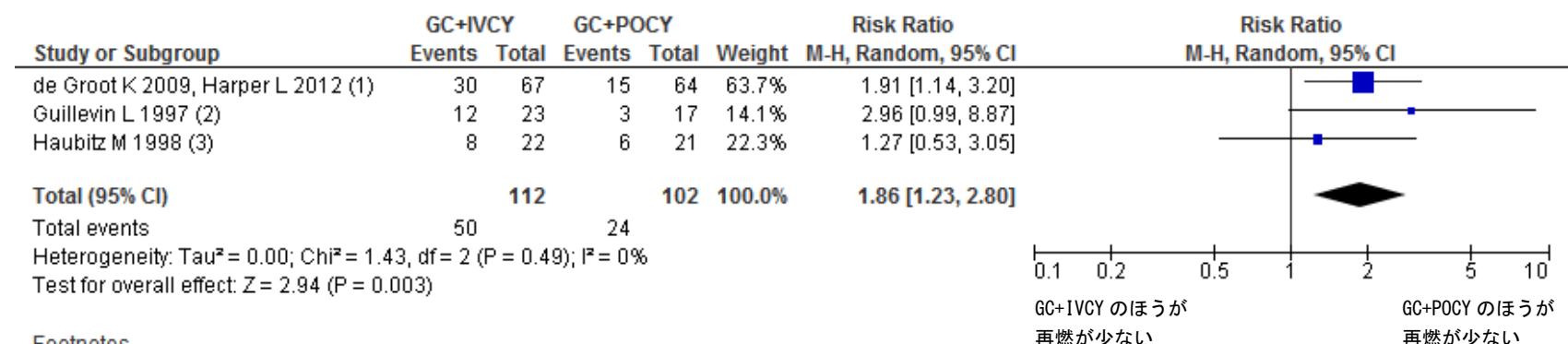
再燃(18か月)



Footnotes

- (1) 母数は9か月までの累積完解患者数。
- (2) 母数は研究期間中の完解到達例数。

最終観察時



Footnotes

- (1) 母数は9か月までの累積完解患者数。観察期間（中央値[四分位】）両群 4.3年 [2.95-5.44]。
- (2) 母数は研究期間中の完解到達例数。観察期間（平均±標準偏差）：IVCY群 30.6 ± 16.7 ヶ月, POCY群 24.9 ± 18.8 ヶ月。
- (3) 母数は研究期間中の完解到達例数。観察期間（平均±標準偏差）：IVCY群 43 ± 12 ヶ月, POCY群 24.9 ± 18.8 ヶ月。

1-21 CQ1-2 結果のまとめ (SoF) テーブル (RCT)

CQ1-2: ANCA 関連血管炎の寛解導入治療にコルチコイド+経口シクロホスファミドとコルチコイド+静注シクロホスファミドのどちらが有用か?

Patient or population: ANCA-associated vasculitis

Intervention: IVCY

Comparison: POCY

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with GC+POCY	Risk with GC+IVCY				
死亡 (6か月)	Study population		RR 0.49 (0.21 to 1.17)	199 (2RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ⁷	
	135 per 1000	66 per 1000 (28 to 158)				
死亡 (1年)	Study population		RR 0.47 (0.23 to 0.99)	246 (3RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ⁷	
	157 per 1000	74 per 1000 (36 to 155)				
死亡 (2年)	Study population		RR 0.48 (0.26 to 0.92)	246 (3RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ⁷	
	190 per 1000	91 per 1000 (49 to 175)				
死亡 (最終観察時)	Study population		RR 0.86 (0.54 to 1.37)	246 (3RCTs)	⊕⊕○○ LOW ⁸	
	223 per 1000	192 per 1000 (120 to 306)				
症状改善 (寛解)	Study population		RR 1.07 (0.96 to 1.19)	246 (3RCTs)	⊕⊕○○ LOW ^{1,9}	
	851 per 1000	911 per 1000 (817 to 1000)				
重篤合併症発現 (Haubitz らの研究 1症例 1イベントとして解析)	Study population		RR 0.62 (0.40 to 0.96)	246 (3RCTs)	⊕○○○ VERY LOW ^{1,2,3,4,7}	
	603 per 1000	374 per 1000 (241 to 579)				
重篤合併症発現 (Haubitz らの研究を除外)	Study population		RR 0.71 (0.49 to 1.03)	199 (2RCTs)	⊕○○○ VERY LOW ^{1,4,5,6,7}	
	563 per 1000	399 per 1000 (276 to 579)				
末期腎不全	Study population		RR 1.51 (0.83 to 2.74)	246 (3RCTs)	⊕⊕○○ LOW ^{10,11}	
	124 per 1000	187 per 1000 (103 to 340)				
重篤感染症発現 (Haubitz らの研究 1症例 1イベントとして解析)	Study population		RR 0.56 (0.37 to 0.86)	246 (3RCTs)	⊕○○○ VERY LOW ^{1,2,4,5,7}	
	298 per 1000	167 per 1000 (110 to 256)				
重症感染症発現 (Haubitz らの研究を除外)	Study population		RR 0.61 (0.38 to 0.96)	199 (2RCTs)	⊕○○○ VERY LOW ^{1,2,4,5,7}	
	271 per 1000	165 per 1000				
再燃 18か月	Study population		RR 1.89 (0.78 to 4.59)	174 (2RCTs)	⊕○○○ VERY LOW ^{1,5,11}	
	118 per 1000	222 per 1000 (92 to 540)				
再燃 最終観察時	Study population		RR 1.86 (1.23 to 2.80)	214 (3RCTs)	⊕○○○ VERY LOW ^{1,5,11}	
	235 per 1000	438 per 1000 (289 to 659)				

*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 95% CI).

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

1. 全ての研究で、対象者、ケア提供者、アウトカム評価者が盲検化されていない。
2. Guillemin らの研究では、重篤の定義が明確でなく、食道カンジダ症や帯状疱疹を含む。
3. Guillemin らの研究では治療関連有害事象のみ報告、また食道カンジダ症や帯状疱疹を含む。Haubitz らの研究では骨髓毒性と入院を要する感染症のみ報告。
4. 試験の途中から ST 合剤の予防投与が行われている研究が含まれている。
5. Guillemin らの研究では重篤な副作用と再発率に有意差が判明、Haubitz らの研究では治療関連有害事象に有意差が判明し、早期試験中止。
6. Guillemin らの研究では治療関連有害事象のみ報告、また食道カンジダ症や帯状疱疹を含む。
7. 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。
8. 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。
9. イベント数・サンプル数が最適情報量の基準を満たさないため。
10. 全ての研究で、対象者、ケア提供者が盲検化されていない。
11. 効果推定値の信頼区間は相当な害の臨床決断閾値をまたぐため。