

ANCA関連血管炎

診療ガイドライン 2017

編集 ● 厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業)
難治性血管炎に関する調査研究班 有村義宏
難治性腎疾患に関する調査研究班 丸山彰一
びまん性肺疾患に関する調査研究班 本間 栄



Part 1

診療ガイドライン

〈 推奨作成関連資料は下記ホームページの本書紹介ページにて掲載 〉
[<http://www.shindan.co.jp/>]

I

背景・目的と使用上の注意

1. 本診療ガイドライン作成の背景と目的

抗好中球細胞質抗体(ANCA)関連血管炎(AAV)は、小血管(細小動脈・毛細血管)の壊死性血管炎と高いANCA陽性率を共通の特徴とする血管炎である。AAVには複数の疾患が含まれ、代表的疾患として顕微鏡的多発血管炎(MPA)、多発血管炎性肉芽腫症(GPA)〔旧 Wegener 肉芽腫症(WG)〕、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(EGPA)〔旧 Churg-Strauss 症候群(CSS)〕があり、このほか MPA で腎(壊死性糸球体腎炎)のみに臓器障害を認める腎限局型血管炎(RLV)、いずれの疾患分類にも分類されない分類不能 AAV (unclassifiable) が含まれる。

AAV はかつて予後不良とされたが、グルココルチコイド(GC)および免疫抑制薬を用いた治療法の開発によりその治療成績は改善しつつある。診療水準の向上と標準化には診療ガイドライン(CPG)が有用とされ、欧米では AAV の CPG が複数発行されている。しかし、日本と欧米では、人種、医療環境が異なるだけでなく、本疾患の臨床像も異なることが知られている。したがって、欧米の CPG を、そのままわが国に適用するべきではなく、わが国の AAV の臨床像と、診療事情に即した CPG が必要である。

わが国における AAV の CPG は 2011 年に発行され、2014 年に改訂された。この CPG は「ANCA 関連血管炎のわが国における治療法の確立のための多施設共同前向き臨床研究班」「難治性血管炎に関する調査研究班」「進行性腎障害に関する調査研究班」の 3 班合同で作成され、さらに日本内科学会、日本リウマチ学会、日本腎臓学会、日本呼吸器学会、日本皮膚科学会など本疾患の診療にかかわる関連学会の意見が取り入れられた。内容は疾患の詳細な解説に加え、わが国で行われた臨床研究の結果を紹介しており、AAV の診療に必要な情報を十分に盛り込んだ内容であった。

初版の発行から 5 年が経過し、この間、リツキシマブ(RTX)の臨床応用と保険収載に代表される治療法の進歩がみられた。また、CPG 作成法も変化しつつある。さらに、本疾患の診療を担当する医師は一般内科、膠原病内科、腎臓内科、呼吸器内科、皮膚科、耳鼻科など多岐にわたり、各分野の協力が重要となる一方で、必ずしも専門医のみが本疾患の診療を行うとは限らず、専門医が少ない地域では非専門医が診療を行わざるを得ない実情がある。以上の観点から、CPG 改訂

の必要性が生じ、「難治性血管炎に関する調査研究班」では、わが国の AAV の診療水準の向上と標準化のため、CPG の全面改訂を行うこととなった。

新たに作成される CPG では、これらの問題点が考慮されていなければならない。すなわち、新たな治療法を含めたエビデンスのシステマティックレビュー(SR)、最新の CPG 作成法の適用、対象疾患を有する患者およびその家族を含めた多様な立場のパネリストの参加、CPG 利用者の明確化(一般医をおもな対象)である。GRADE システムに代表される最新の CPG 作成法では、診療上重要とされる臨床上の疑問点〔クリニカルクエスチョン(CQ)〕に対して、エビデンスの SR をもとに、本疾患にかかわる様々な立場のパネリストが討議を重ね、推奨が決定される。その際、エビデンスの質(確実性)のほか、利益と害、医療消費者の価値観や優先度、コストなどが考慮される。本手法を用いることによって前述の問題点を解消できる可能性が期待されることから、今回の CPG は GRADE システムに準拠することとした(Part 1 「診療ガイドライン」)。

また、より多くの医療消費者の意見を取り入れるため、パネリストとして医療消費者に参加していただくと同時に、全国膠原病友の会の協力を得て患者アンケート調査を行い、パネル会議での参考資料とした。なお、時間の制約から利用者への調査に基づいた CQ の策定は行えないため、Minds 2014 の方法を参考に CQ を作成することとした。以上の作業は「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(分科会長：針谷正祥)」が行った。

一方、本 CPG のおもな利用者を一般医と設定したため、治療法以外にも疫学・病態・症状・検査・診断など、多岐にわたる情報提供が必要である。これらは GRADE システムによる推奨のみではカバーできないため、従来の CPG と同様に、専門家による解説形式とし、「難治性血管炎に関する調査研究班」「難治性腎疾患に関する調査研究班」「びまん性肺疾患に関する調査研究班」の 3 班合同で作成した(Part 2 「ANCA 関連血管炎の基礎と臨床」)。

なお、わが国では「進行性腎障害に関する調査研究班」による「エビデンスに基づく急速進行性腎炎症候群(RPGN)診療ガイドライン 2014」が発行されている。この CPG は RPGN の観点から AAV をとりあげ、推奨が作成されている。一方、本 CPG は特定の臓器に特化したものではなく、全身疾患としての AAV について、GRADE システムを用いて作成された CPG である。つ

まり、対象疾患のとらえ方およびCPG作成法が両者では異なっている。したがって、両者の推奨には若干の相違が存在することを付記しておく。このほか、「血管炎・血管障害ガイドライン」(日本皮膚科学会)、「膠原病・血管炎に伴う皮膚潰瘍診療ガイドライン」(日本皮膚科学会)、「血管炎症候群の診療ガイドライン」(日本循環器学会)が刊行されているが、これらについても同様である。

2. 本診療ガイドラインの対象疾患

本CPGの対象疾患は成人のAAVである。小児、AAV以外の血管炎は対象外である。Part 1ではAAVに含まれる各疾患の治療に関するSRを行ったが、最終的に採用された論文は結果的にMPA(腎限局型を含む)、GPAのみであり、EGPAの治療に関する論文は基準を満たさず不採用となった。したがって、本CPGの推奨文の対象疾患は成人のMPA、GPAである。

Part 2では、MPA、GPA、EGPA、分類不能AAVを網羅した内容となっている。

3. 本診療ガイドラインの利用者

本CPGのおもな利用者は、わが国のAAV患者とその家族、医療スタッフ、わが国でAAV診療に携わる基幹病院の非専門医(内科、皮膚科、耳鼻科など)を含む医師である。

患者およびその家族は、本CPGからAAVの標準的な診療に関する情報を得ることができる。AAV患者を担当する基幹病院の非専門医は、本CPGを利用して、自らの医療機関で診療するか専門医に紹介するかを判断し、自らの医療機関で診療する場合には、本CPGを活用して適切な診療を行うことができる。AAV患者を担当するAAV診療を専門とする医師は、本CPGに記載されたAAVの標準的な診療を十分に理解し、自らの診療経験および知見とあわせて、個々の患者の状況に最も適したAAVの診療を行うことが期待される。

4. 使用上の注意

- ・CQおよび推奨は本CPGのすべての利用者が理解できるように配慮したが、Part 1の推奨の作成過程およびPart 2「ANCA関連血管炎の基礎と臨床」は医療

従事者以外の方にはわかりづらい内容が多く含まれることをご理解いただきたい。なお、医療従事者以外の利用者向けに「クイックリファレンス」を設けた。

- ・推奨作成過程で採用されたエビデンスの内容から、Part 1に記載した本CPGの推奨は成人のMPA、GPAが対象である。推奨された治療を行う前に、治療対象となる患者の診断が成人のMPAあるいはGPAかどうか確認すること。対象とならないAAVの治療についてはPart 2を参考にされたい。
- ・本CPGは治療内容を推奨するものであるが、実際の治療を束縛するものではない。
- ・本CPGに示されるのは一般的な診療方法であるため、必ずしも個々の患者の状況にあてはまるとは限らない。
- ・一方、AAVの診療経験あるいは推奨される薬剤の使用経験が少ない医師は、それらの経験が豊富な医師に相談することが望ましい。
- ・AAVは多臓器病変を伴うため、各領域の専門医による集学的な治療を行うこと、特に、RPGNを含む重症な腎障害例は腎臓専門医に相談することが望ましい。
- ・本CPGは診療水準の向上を目的とし、エビデンスに基づいて作成されたため、保険適用外の薬剤についても記載した。しかし、保険適用外の薬剤・治療は、一般には奨励できない。このため推奨文では保険適用外であることを明記した。
- ・本CPGの推奨は2015年1月上旬までのエビデンスをもとに作成された(詳細は推奨作成関連資料①～⑤ 資料1-3 CQ1-1文献検索式と文献選択, 1-16 CQ1-2文献検索式と文献選択, 1-22 CQ1-3, CQ1-4文献検索式と文献選択, 1-39 CQ1-5文献検索式と文献選択, 1-46 CQ1-6文献検索式と文献選択, 2-1 CQ2文献検索式と文献選択, 3-3 CQ3-1文献検索式と文献選択, 3-14 CQ3-2文献検索式と文献選択, 3-21 CQ3-3文献検索式と文献選択, 3-28 CQ3-4文献検索式と文献選択, 3-35 CQ3-5文献検索式と文献選択参照)。今後、研究の発展や医療環境の整備とともに治療法が変化・進歩することが期待される。したがって、本CPGもこれらに応じて定期的に改訂される予定である。
- ・本CPGは臨床現場で医師や患者が、適切な判断や決断を下せるように支援する目的で作成された。医師紛争や医療裁判の資料としての利用はその目的から逸脱しているので用いないこと。

II

診療ガイドライン作成組織

1. 診療ガイドライン作成

本診療ガイドライン(CPG)はPart 1「診療ガイドライン」とPart 2「ANCA 関連血管炎の基礎と臨床」から構成されている。Part 1は「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」が担当した。Part 2は、同班および「びまん性肺疾患に関する調査研究班」「難治性腎疾患に関する調査研究班」が合同で作成した。

Part 1の作成にあたり、統括委員会、CPG作成グループ、システムティックレビュー(SR)チームを設置し、CPG事務局が全体の進捗管理を行った。各組織の構成員は表1のとおりである。

2. 診療ガイドライン作成資金

本CPGの作成には、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業「難治性血管炎に関する調査研究班」の平成26～28年度研究費および東京医科歯科大学大学院薬害監視学講座の研究費を用いた。この資金は、CPG作成に関する会議の会場費、交通費、通信費、弁当代などに使用された。各構成員には報酬は支払われていない。

3. 利益相反

CPGの作成過程の厳密さ、および透明性の担保のために、CPG作成にかかわったすべての医療関係者の利益相反(COI)の管理が必要である¹⁾。

経済的COIについて、本CPGでは統括委員会において利益相反自己申告書の様式とその管理方法が討議され、日本リウマチ学会に利益相反の管理を依頼することとした。統括委員会、CPG作成グループ、SRチーム、CPG事務局の構成員は定められた様式に基づいて、各自の利益相反自己申告書を日本リウマチ学会に提出し、同学会の利益相反委員会に審査および管理を依頼した。

アカデミックCOIについては、本CPGでは複数の診療科の専門家にCPG作成グループまたはSRチームの構成員として参加を依頼し、個人あるいは専門学会の専門性・好み・学問的発展・組織間の競争などの影響を排除するように努めつつ、CPG作成を進めた。CPG作成担当者および外部評価委員のアカデミックCOIを付録に記した(推奨作成関連資料⑧)。

■ 文献

- 1) 相原守夫. 診療ガイドラインのためのGRADEシステム(第2版). 凸版メディア, 2015: 250-251.

表1 本診療ガイドライン作成にあたった各組織の構成員(敬称略, 50音順)

	氏名	所属
統括委員会	有村 義宏 針谷 正祥 本間 栄 山縣 邦弘	杏林大学医学部第一内科 腎臓・リウマチ膠原病内科 東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター 東邦大学医学部内科学講座呼吸器内科学分野(大森) 筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学
診療ガイドライン作成グループ (診療ガイドラインパネル)	天野 宏一 白井 丈一 川上 民裕 岸部 幹 土橋 浩章 南郷 栄秀 坂東 政司 村川 洋子 和田 隆志 医療消費者 2名	埼玉医科大学総合医療センターリウマチ・膠原病内科 筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学 聖マリアンナ医科大学皮膚科 旭川医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学教室 香川大学医学部血液・免疫・呼吸器内科 地域医療振興協会東京北医療センター総合診療科 自治医科大学内科学講座呼吸器内科学部門 島根大学医学部内科学講座・内科学第三 金沢大学大学院医薬保健学総合研究科腎臓内科学
システマティックレビューチーム	板橋 美津世 伊藤 聡 勝又 康弘 川嶋 聡子 佐田 憲映 難波 大夫 萩野 昇 林 太智 原 章規 堀田 哲也	東京女子医科大学第四内科 新潟県立リウマチセンターリウマチ科 東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター 杏林大学医学部第一内科 腎臓・リウマチ膠原病内科 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科腎・免疫・内分泌代謝内科学 名古屋市立大学大学院医学研究科呼吸器・免疫アレルギー内科学 帝京大学ちば総合医療センター血液・リウマチ内科 筑波大学医学医療系臨床医学域内科膠原病・リウマチ・アレルギー 金沢大学医薬保健研究域医学系環境生態医学・公衆衛生学 北海道大学病院内科II
医療経済担当	田中 栄一	東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター
診療ガイドライン作成方法専門家	中山 健夫 南郷 栄秀	京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻健康情報学分野 地域医療振興協会東京北医療センター総合診療科
診療ガイドライン事務局	堤野 みち 長坂 憲治	東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科薬害監視学講座
外部評価委員会委員	相原 守夫 大田えりか 笠井 祥子 矢吹 拓	相原内科小児科医院(GRADE working group member)／ 弘前大学医学部附属病院 消化器・血液内科 聖路加国際大学大学院看護学研究科国際看護学(コクラン日本支部推薦) 東京医科歯科大学医学部附属病院臨床試験管理センター (一般社団法人 日本リウマチ学会推薦) 国立病院機構栃木医療センター内科 (一般社団法人 日本プライマリ・ケア連合学会推薦)

III

重要臨床課題・アウトカムとクリニカル
クエスチョン

1. 重要臨床課題の選択

重要臨床課題は、診療ガイドライン(CPG)作成グループメンバーの決定前であったため、「難治性血管炎に関する調査研究班」の研究分担者・協力者(膠原病医、腎臓内科医、呼吸器内科医、皮膚科医、耳鼻科医)にて討論された。

まず、モデル症例を用いて各メンバーが選択する治療法を比較した。すると、同じ症例にもかかわらず、メンバーにより治療内容に相違がみられることが確認され、治療レジメンの選択は重要臨床課題の候補となると考えられた。

次に、重要臨床課題選択の参考資料とするため、治療アルゴリズムを検討した。欧州血管炎研究グループ(EUVAS)による病型分類は広く知られているため、このアルゴリズムの利用を試みたが、実際に病型を分類すると専門医間での解釈に相違がみられ、必ずしもコンセンサスが得られていないことがわかった。また同じ臓器病変でも程度や悪化スピードは異なるため、臓器ごとの分類では対応できない可能性があること、さらには、特に重症・重篤な病態では病型間での治療法に差がないこと、などの問題点があげられた。

一方、抗好中球細胞質抗体(ANCA)関連血管炎(AAV)患者に対する治療の流れを考えた場合には、寛解導入、寛解維持、休薬(可能な場合)、再燃時の寛解再導入という一連のステージがあり[クイックリファレンス「3.1 治療アルゴリズム」(p x), Part 2 VIII「1. 治療アルゴリズム」(p112)参照]、各ステージでの治療法の選択は臨床で非常に重要である。この考え方についてはコンセンサスを得やすく、最近の国内・外のCPGとも矛盾しない。以上の点を考慮し、病型分類ではなく治療のステージの考え方にに基づき重要臨床課題を選択することで合意が得られた。

続いて、重要臨床課題の抽出作業に移った。GRADEシステムでは、ランダム化比較試験(RCT)やコホート研究、ケースコントロール研究など、治療法の比較が可能、かつこれらのエビデンスが存在することが推奨作成の前提となる。①寛解導入治療、②補助療法(血漿交換)、③寛解維持治療については条件が満たされ、④薬物[グルココルチコイド(GC)]減量についてはメタアナリシスの論文が確認され、これらが重要臨床課題の候補となった。70%以上の同意が得られた内容を課題として採択することとし、検討と投票を行った。10名が投票に参加し、①寛解導入治療(同意者10名)、②

補助療法(血漿交換)(同9名)、③寛解維持治療(同10名)が採用となり、④薬物(GC)減量(同9名)は「システマティックレビュー(SR)の対象となるエビデンスがあるならば」の条件付き採用となった。このほかの項目(単一臓器血管炎に対する治療:1名、寛解導入治療薬の投与量調整:1名、感染症対策:1名、再寛解導入治療:2名、薬剤の中止:1名)は不採用となった。

なお、GCの減量法を比較した臨床試験の論文はなかった。唯一報告されていたメタアナリシス(Walsh M, et al. Arthritis Care Res(Hoboken)2010;62:1166-1173)を詳細に検討したところ、解析に用いられた論文はGC減量法の比較論文ではなかったこと、異質性も高いことから、CPG作成資料としては不適格と判定した。以上から、「薬剤(GC)減量」はSR対象から除外し、重要臨床課題は「寛解導入治療」「血漿交換」「寛解維持治療」の3項目に決定した。

2. アウトカムの抽出

アウトカムの選択は、CPG作成グループが行った。まず、グループのパネリストは重要臨床課題ごとに、「患者にとって益」であること、SRで評価すべき内容であること、RCTなどの比較研究で評価されているものが対象となることを考慮のうえ、アウトカムの候補をあげた。候補をあげる際には代用アウトカムを極力避けるよう心がけた。

「寛解導入治療」では、生存、非維持透析、重篤合併症発現、重篤感染症発現、症状改善(寛解)、非再燃、患者QOL(SF-36[®])により評価)、不可逆的な臓器障害〔血管炎障害指標(VDI)により評価〕が候補となった。「血漿交換」では、生存、非維持透析、重篤合併症発現、重篤感染症発現、症状改善(寛解)、非再燃、患者QOL(SF-36[®])、不可逆的な臓器障害(VDI, 検索範囲で評価なし)が候補となった。また、「寛解維持治療」では、生存、非維持透析、重篤合併症発現、重篤感染症発現、非再燃、患者QOL(SF-36[®])、不可逆的な臓器障害(VDI, 検索範囲で評価なし)が候補となった。

これらのアウトカム候補について、問題点および意見をあげ、検討した。「非再燃の判定時期についてアウトカムで明記すべき」との意見があったが、観察期間が研究により異なる(寛解導入治療では6・12・18か月、維持治療では18・42か月など)ため、統一することは困難であった。このため、個々の報告で記載された時期を付記することで対応することとした。また、

表 1 採用・不採用となったアウトカムとその重要性

	採用されたアウトカム		不採用のアウトカム
	重大	重大ではないが重要	
寛解導入治療	<ul style="list-style-type: none"> ・生存 ・寛解 ・重篤合併症発現 ・腎生存 ・重篤感染症発現 	<ul style="list-style-type: none"> ・患者 QOL (SF-36[®]) ・非再燃 	<ul style="list-style-type: none"> ・不可逆的な臓器障害 (VDI) (重要と判定されたが上限 7 個までのため採用できず、本文参照)
血漿交換	<ul style="list-style-type: none"> ・生存 ・腎生存 	<ul style="list-style-type: none"> ・重篤合併症発現 ・重篤感染症発現 ・患者 QOL (SF-36[®]) ・不可逆的な臓器障害 (VDI) ・非再燃 	
寛解維持治療	<ul style="list-style-type: none"> ・生存 ・非再燃 ・重篤合併症発現 ・重篤感染症発現 ・腎生存・患者 QOL (SF-36[®]) 	<ul style="list-style-type: none"> ・不可逆的な臓器障害 (VDI) 	

「VDI に関しては個々の臓器障害と評価時期に関する情報があるとよい」とされたが、論文等では末期腎不全以外には臓器別障害の記載はなく評価不可能であり、また評価時期も報告ごとに観察期間が異なるため統一は困難であった。「非維持透析」は内容がわかりづらいとの意見があり、「腎生存」に修正した。医療消費者からは「QOL のほかにも患者は重い悩みを抱えているのでメンタル面の評価をアウトカムに加えてはどうか」との意見があったが、SF-36[®] 以外にはメンタルヘルス関連の質問票を評価した報告がないため、SF-36[®] のみを対象にすることとした。なお、各研究論文によってアウトカムの情報は様々であり、アウトカムとして採用されても実際には SR の過程で解析できない可能性があることが確認された。

討論に続いて、アウトカムの抽出作業を行った。パネルは各アウトカム項目について、1~9 の点数 (7~9: 意思決定として重大, 4~6: 意思決定には重要だが重大ではない, 1~3: 患者には重要でない) をつけ、「重大 (7~9 点)」または「重大ではないが重要 (4~6 点)」と選択された項目から、上位最大 7 個をアウトカムとして採用することとした。アウトカムの抽出はデルファイ法を用いて 3 回投票を行い、70% 以上の合意を目安とした。その結果、表 1 のアウトカムが採用された。

なお、二値アウトカムの場合は害を数えることが一般的であり、アウトカムは「発生する」との観点もある。したがって、SR における解析に際してはこれら二つの点を考慮し、一部のアウトカムについて表現を修正した。具体的には、「生存」→「死亡」(の減少)、「腎生存」→「末期腎不全」(の減少)、「非再燃」→「再燃」(の減少)に置き換えた。

SR の後に、再度アウトカムの重要性の評価を行った。その結果、CQ2 での重篤合併症発現、重篤感染症発現が重大と判定され、最終的には表 2 のとおりとなった。

3. クリニカルクエスチョン

三つの重要臨床課題(「寛解導入治療」「血漿交換」「寛解維持治療」)について、CPG 作成グループは以下のクリニカルクエスチョン(CQ)を作成した。

- CQ1: ANCA 関連血管炎の寛解導入治療では、どのようなレジメンが有用か？
- CQ2: 重症な腎障害を伴う ANCA 関連血管炎の寛解導入治療で血漿交換は有用か？
- CQ3: ANCA 関連血管炎の寛解維持治療では、どのようなレジメンが有用か？

一つの CQ には複数の治療法が含まれる可能性があるため、治療薬の比較検討を行う段階ではサブ CQ 候補(①~⑨で表記)を作成し、推奨作成の段階で統合を含めた検討を行うこととした。次に、どのサブ CQ を採用するか検討した。原則的には、「日常診療で治療選択に悩む」ために CPG で答える必要がある問題が CQ として採用される。この点を考慮のうえ、討議の後に投票を行った。投票はデルファイ法を用いて 3 回行い 70% 以上の賛成で採用とした。

スコーピングサーチ(SR の前に行う下調べのこと)の段階で、CQ1 では以下の比較研究報告がみられた。

- ①グルココルチコイド(GC)と GC+経口シクロホスファミド(POCY)〔または静注シクロホスファミドパルス(IVCY)〕
- ②GC+POCY と GC+IVCY

表2 重要性再評価後のアウトカム

	採用されたアウトカム	
	重大	重大ではないが重要
寛解導入治療	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡 ・寛解 ・重篤合併症発現 ・末期腎不全 ・重篤感染症発現 	<ul style="list-style-type: none"> ・患者 QOL (SF-36[®]) ・再燃
血漿交換	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡 ・末期腎不全 ・重篤合併症発現 ・重篤感染症発現 	<ul style="list-style-type: none"> ・患者 QOL (SF-36[®]) ・不可逆的な臓器障害 (VDI) ・再燃
寛解維持治療	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡 ・再燃 ・重篤合併症発現 ・重篤感染症発現 ・末期腎不全 ・患者 QOL (SF-36[®]) 	<ul style="list-style-type: none"> ・不可逆的な臓器障害 (VDI)

③GC+IVCY と GC+リツキシマブ(RTX)

④GC+POCY と GC+RTX

⑤GC+POCY と GC+メトトレキサート(MTX)

⑥GC+IVCY と GC+ミコフェノール酸モフェチル(MMF)

⑦GC+POCY と GC+アザチオプリン(AZA)

⑧GC+IVCY6回と GC+IVCY12回〔好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(EGPA)〕

⑨透析を要する AAV での GC+POCY+血漿交換と GC+IVCY+血漿交換

保険適用外の薬剤については除外すべきとの意見がみられたが、別途表記方法を検討することとし、この段階では除外しないこととした。投票の結果、①～⑥の内容が採択された。

CQ2では、以下の三つが報告がスコアリングサーチでみられ、サブCQ候補となった。

①GC+POCY+GC 大量静注療法(ステロイドパルス)と GC+POCY+血漿交換

②GC+POCY と GC+POCY+血漿交換

③GC+IVCY と GC+IVCY+血漿交換

血漿交換を併用するか否かは GC+POCY よりも GC+IVCY で重要との意見があり、①②以上に③が目された。しかし③は結節性多発動脈炎(PAN)と EGPA を対象とした研究であった。パネル会議による論文採用基準により、本サブCQは「著者問合せて EGPA の結果を抽出できれば採用」となった。その後、著者に連絡し EGPA の情報入手を試みたが入手できず、③は削除となった。

CQ3は、以下の報告がスコアリングサーチでみられた。

①GC+POCY と GC+AZA

②GC+AZA と GC+RTX

③GC+AZA と GC+MTX

④GC+AZA と GC+MMF

⑤GC+AZA と GC+レフルノミド(LEF)

⑥GC+AZA と GC+シクロスポリン A(CsA)

⑦GC+POCY と GC+MTX

⑧間欠的な GC+POCY 投与と GC+AZA の連日投与

⑦は採用基準を満たさないこと、⑧は日常診療では行わない治療であることから除外された。また、⑤については、LEFが日本人の関節リウマチ診療においてみられた合併症をふまえ、取り扱うべきではないとの意見があった。投票の結果、①・②・③・④・⑥が採択された。

採択されたCQ、不採択となったCQは以下のとおりである。

【採択されたCQ】

CQ1: ANCA 関連血管炎の寛解導入治療では、どのようなレジメンが有用か？

CQ1-1: AAV の寛解導入治療では、GC と GC+POCY (またはIVCY)のどちらが有用か？

CQ1-2: AAV の寛解導入治療では、GC+POCY と GC+IVCY のどちらが有用か？

CQ1-3: AAV の寛解導入治療では、GC+IVCY と GC+RTX のどちらが有用か？

CQ1-4: AAV の寛解導入治療では、GC+POCY と GC+RTX のどちらが有用か？

CQ1-5: AAV の寛解導入治療では、GC+POCY と GC+MTX のどちらが有用か？

CQ1-6: AAV の寛解導入治療では、GC+IVCY と GC+MMF のどちらが有用か？

CQ2：重症な腎障害を伴う ANCA 関連血管炎の寛解導入治療で血漿交換は有用か？

CQ2-1：重症な腎障害を伴う AAV の寛解導入治療で GC+POCY と併用するのは、ステロイドパルスと血漿交換のどちらが有用か？

CQ2-2：重症な腎障害を伴う AAV の寛解導入治療で GC+POCY と、GC+POCY+血漿交換のどちらが有用か？

CQ3：ANCA 関連血管炎の寛解維持治療では、どのようなレジメンが有用か？

CQ3-1：AAV の寛解維持治療では、GC+POCY と GC+AZA のどちらが有用か？

CQ3-2：AAV の寛解維持治療では、GC+AZA と GC+RTX のどちらが有用か？

CQ3-3：AAV の寛解維持治療では、GC+AZA と GC+MTX のどちらが有用か？

CQ3-4：AAV の寛解維持治療では、GC+AZA と GC+MMF のどちらが有用か？

CQ3-5：AAV の寛解維持治療では、GC+POCY と GC+CsA のどちらが有用か？

【不採択となったサブ CQ】

〈CQ1〉

- ・ AAV の寛解導入治療では、GC+POCY と GC+AZA のどちらが有用か？
- ・ EGPA の寛解導入治療では、GC+IVCY6 回と GC+IVCY12 回のどちらが有用か？
- ・ 透析を要する AAV の寛解導入治療では、GC+POCY+血漿交換と GC+IVCY+血漿交換のどちらが有用か？

〈CQ2〉

- ・ 重症な腎障害を伴う AAV の寛解導入治療で IVCY+GC に加え血漿交換を併用するのは、併用しないのと比べて、どちらが有用か？

(著者問い合わせで条件を満たせば採用予定であった。しかし EGPA の情報を得られなかったため不採用となった)

〈CQ3〉

- ・ AAV の寛解維持治療では、GC+AZA と GC+LEF のどちらが有用か？
- ・ AAV の寛解維持治療では、GC+POCY と GC+MTX のどちらが有用か？
- ・ AAV の寛解維持治療では、間欠的な GC+POCY 投与と GC+AZA の連日投与のどちらが有用か？

IV

システマティックレビュー、エビデンスの質(確実性)の評価と推奨の作成

1. システマティックレビューでの論文採用基準

システマティックレビュー(SR)に先立って、論文の採用範囲を検討した。統括委員会で示された採用論文の対象は、成人の抗好中球細胞質抗体(ANCA)関連血管炎(AAV)、治療法比較を行うため研究デザインはランダム化比較試験(RCT)・治療比較群のあるコホート研究・ケースコントロール研究、検索範囲は最近20年(1994年以降)、寛解導入失敗例に対する研究は除外、であった。この基準をもとにSRを行うなかで発生する問題点についてはパネル会議で討論し、合意が得られない場合は統括委員会で最終決定することとした。

コホート研究・ケースコントロール研究では比較される治療群の患者背景の記載がない論文(たとえば、コホート全体の背景は示されているが治療群ごとのデータがない、あるいは、両者のベースラインを比較したが差はないという記述のみ)がある。このため、「(著者問い合わせも含め)比較する両群のベースラインデータが利用できる場合に採用」「『比較したが差なし』の記載があれば採用」のいずれの方法を選択するべきかを検討した。パネル会議では、「より広い情報を知りたい」「より正確なデータが求められるのではないか」との理由で「(著者問い合わせも含め)比較する両群のベースラインデータが利用できる場合に採用」とする意見と、「peer reviewされた論文であれば信用してよい」「広くSRを行うため」との理由で「『比較したが差なし』の記載があれば採用」とする意見がわかれ、いずれも70%の合意には至らず結論を得られなかった。このため、統括委員会で検討することとなった。その結果、評価可能な論文数をできるだけ減らさずに、かつ、エビデンスの質(確実性)を正しく評価するため、「比較する両群のベースラインデータが記載された論文を採用。『比較したが差なし』の場合は著者問い合わせをしてデータが得られれば採用」となった。

次に、AAV以外の患者を含む場合の論文の扱いについて検討した。血管炎では疾患名・分類が時代によって変更されてきた。現在では結節性多発動脈炎(PAN)はAAVに含まれないが、PANと好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(EGPA)を一つの群としている研究がある。この問題への対応について、「該当する疾患(例ではEGPA)のみ抽出できる(著者問い合わせも含め)場合に採用」「一定数以上いれば採用」「採用して非直接性をグレードダウン」のいずれの方法を選択するべき

かを検討した。パネル会議では、「顕微鏡的多発血管炎(MPA)+多発血管炎性肉芽腫症(GPA)は許容できるが、EGPAとPANは異なる疾患でありPAN+EGPAをEGPAとして扱うことは問題である」との理由で、「(著者問い合わせも含め)該当する疾患のみ抽出できる場合に採用」との意見が多かった。一方、著者問い合わせでのデータ入手は困難が予想されるため「採用して非直接性をグレードダウン」との意見もあり、合意には達しなかった。この問題についても統括委員会で検討することとなった。その結果、PANとEGPAの違いを考慮し、「該当する疾患のみ抽出できれば採用。ない場合は著者問い合わせをしデータが得られれば採用」に決定した。

2. GRADE システムについて

Part 1の推奨の作成にあたっては、SRと診療ガイドライン(CPG)作成の国際標準様式であるGRADEシステム^{1,2)}を採用することを統括委員会で決定した。GRADEシステムではクリニカルクエスチョン(CQ)についてアウトカムごとにSRを行い、その結果に基づいて推奨を作成するという2段階の方法をとる(図1)。以下にGRADEシステムの手順を解説する。

2.1 システマティックレビュー

CPG作成グループ(CPGパネル)によって決められたCQは患者(patient)、介入(intervention)、比較(comparison)、アウトカム(outcome)、略してPICOの形式で定式化された。各CQにおいて、その介入治療を受ける患者にとって重要と考えられるアウトカムをCPG作成グループで決定した。その重要度は9(最も重要)~1(最も重要でない)に相対的にランクづけられ、最終的に重大(9~7)、重要(6~4)、重要でない(3~1)に分類された。この内、「重大」なアウトカムと「重要」なアウトカムについてSRを行った。

CQよりPICOを抽出し検索語を決定し、PubMed, CENTRAL, 医学中央雑誌のデータベースを用いて文献検索を行った。文献検索は日本医学図書館協会に委託したが、検索式および検索語に関しては日本医学図書館協会の検索担当者と事務局で検討を重ねながら作業をすすめた。採用した論文は原則としてRCTと治療比較群のある観察研究であり、1994年以降20年間(結果的には検索日である2015年1月上旬まで)の文献を

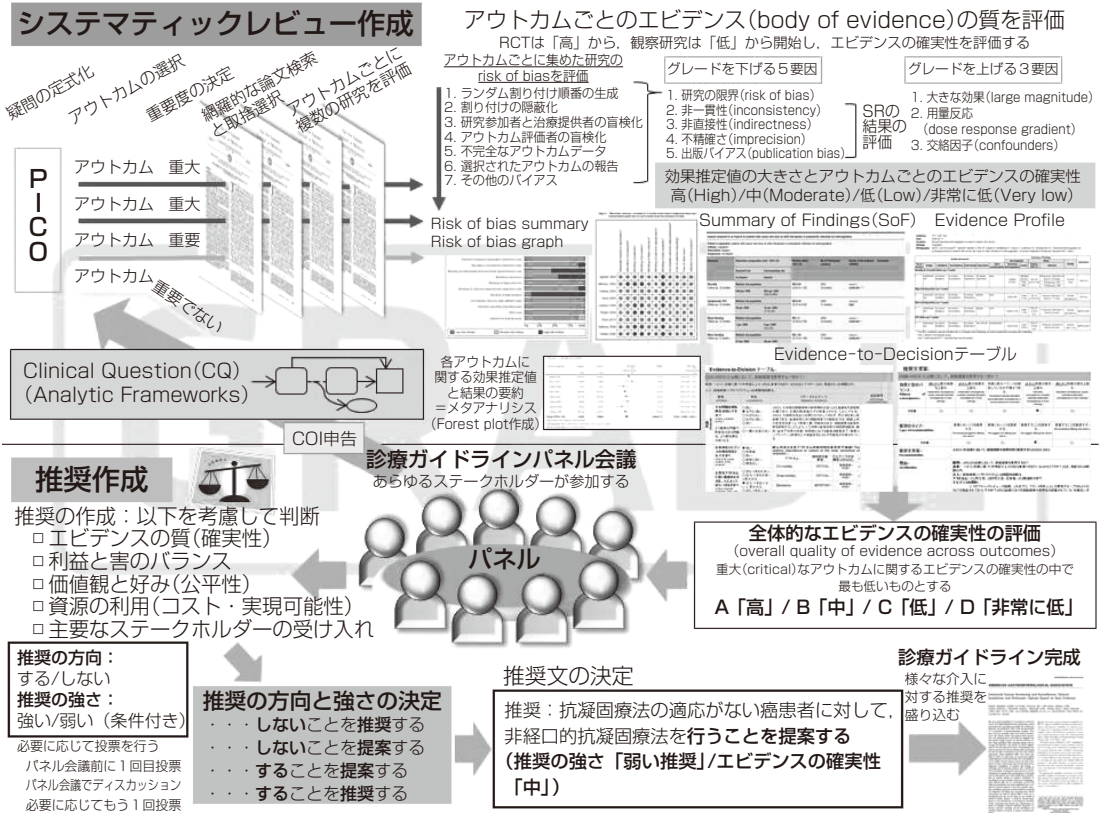


図1 システマティックレビュー作成

検索した。CQによっては、これとは別に Cochrane Review やその他の SR も検索し、それに含まれる論文も検討した。検索された文献について、重複した研究を除き SR チームは前述の論文採用基準に基づいて論文タイトルとアブストラクトをもとにスクリーニングを行い、基準に合致しない文献を除外した。次に、スクリーニングで除外されなかった論文の全文を確認し、適格性の評価を行った。なお、各々の工程は SR チーム2名が独立して作業を行った後、2名で内容を検討のうえ最終決定とした。意見が分かれた場合、第三者に意見を求めたうえで判定した。文献検索式および選択の流れは**推奨作成関連資料①～⑤**の「**文献検索式と文献選択**」に示した。また、採用論文は**V「推奨」**でリストアップし、論文の概要は**推奨作成関連資料①～⑤「アブストラクトテーブル」**に示した。

各CQの各アウトカムに分けられた論文のデータのメタアナリシスは、Cochrane Review Manager (Rev Man5) software ver. 5.3 (<http://tech.cochrane.org/revman>) を用いて統合して行った。二値変数のアウトカムについては、ランダム効果モデル (random-effects model) を用いて統合し、リスク比とその95%CIを計算した。ただし、一つの研究しか分析できない場合は固定効果モ

デル (fixed-effect model) を用いた。連続変数のアウトカムに関しても、ランダム効果モデル (random-effects model, inverse variance 法)、平均差 (mean difference) と標準偏差 (SD) を計算した。

2.2 エビデンスの質(確実性)の評価

各CQの各アウトカムをメタアナリシスに組み入れた論文に対して、それぞれ2名のSR担当者がそのエビデンスの質(確実性)を評価した。2名の評価が食い違った場合は議論して結論を出した。エビデンスの質(確実性)の評価においては、GRADE working groupの提唱する方法に従い、最終的に high(高), moderate(中), low(低), very low(非常に低)の4段階にグレードイングした。RCTの評価において、エビデンスの質(確実性)は high(高)から開始し、グレードを下げる5要因を評価して、グレードの調整を行った。非RCTではグレードを上げる3要因についても評価した。

グレードを下げる5要因は、「バイアスのリスク (risk of bias)」「非一貫性 (inconsistency)」「非直接性 (indirectness)」「不精確さ (imprecision)」「出版バイアス (publication bias)」である(表1)。

表1 グレードダウンの5要因

要因	説明
バイアスのリスク(risk of bias)	個々の研究の結果を歪めるバイアスが含まれる可能性が研究方法にどのくらい存在しうるか
非一貫性(inconsistency)	研究間の治療効果の推定値のばらつき
非直接性(indirectness)	集められた研究の PICO が推奨を作成する CQ の想定している PICO とどれだけ乖離しているか(外的妥当性)
不精確さ(imprecision)	研究に含まれる患者数(サンプルサイズ)やイベント数が少ないためにランダム誤差が大きくなって効果推定値の確実性が損なう程度
出版バイアス(publication bias)	出版されていない研究結果が存在するために効果推定値が正しい値を示さないこと

表2 ランダム化比較試験のバイアスのリスク(risk of bias)評価項目

項目	説明
ランダム割り付け順番の生成 random sequence generation(選択バイアス: selection bias)	介入の有無以外の outcome に影響しうる因子(=交絡因子)を群間で揃えるために行う。
割り付けの隠蔽化 allocation concealment(選択バイアス: selection bias)	研究に患者などの研究参加者を組み入れる際に、その研究参加者がどちらの群に割り付けられる可能性が高いかを隠しておく。
研究参加者と治療提供者のマスクング blinding of participants and personnel(施行バイ アス: performance bias)	介入内容を知っていることによって患者などの研究参加者と治療提供者の行動が変わり、アウトカムの発生に影響を及ぼしてしまうのを防ぐ。
アウトカム評価者のマスクング blinding of outcome assessment(検出バイアス: detection bias)	アウトカム評価者についても介入内容を知っていると結果の判定に影響が生じるのを防ぐ。
不完全なアウトカムデータ incomplete outcome data(症例減少バイアス: attrition bias)	ランダム割り付けされた人が脱落したり、解析の際に除外されたりすると、ランダム割り付けで各群の背景因子が揃ったにもかかわらず、群間に差がでてしまう。
選択されたアウトカムの報告 selective outcome reporting(報告バイアス: reporting bias)	研究計画で決められたものと異なるアウトカムを報告している場合は、バイアスとなりうる。
その他のバイアス(other sources of bias)	その他、研究における効果推定値の確実性を揺るがす他のあらゆるバイアスの可能性を検討する。

バイアスのリスクとは、個々の研究の結果を歪めるバイアスが含まれる可能性が研究方法にどのくらい存在しうるかを low(低), high(高), unclear(不明)の3段階で評価するものである。RCTについてのバイアスのリスクの評価項目は、Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0³⁾にある表2に示すものを用いた。バイアスのリスクが低い(low risk of bias)とは、結果にバイアスが含まれる可能性が低いことを意味する。集まった研究のバイアスのリスクの評価結果は、risk of bias 図(リスク・バイアスサマリーとリスク・オブ・バイアスグラフ)にまとめた。そして、全体として評価し、バイアスのリスクが高い場合にはメタアナリシスにより統合された結果の効果推定値の確実性が損なわれると判断し、グレードを1段階また

は2段階下げた。非RCTについて、非ランダム化試験用のバイアスのリスク評価ツール(RoBANS)⁴⁾をもとに評価した。

非一貫性は、研究間の治療効果の推定値のばらつきのことであり、異質性(heterogeneity)で評価する。異質性は、RevMan5によりI²統計量で示され、GRADE Handbookに示されているとおり、40%未満は異質性が低く、30~60%は中程度、50~90%は高く、75~100%は相当高いと判定して、効果推定値の確実性が損なわれると判断された場合はグレードを1段階または2段階下げた。

非直接性(indirectness)は外的妥当性と同義で、集められた研究のPICOが推奨を作成するCQの想定しているPICOとどれだけ乖離しているかを評価した。効

表3 アウトカムごとのエビデンスの質（確実性）

用語	シンボル	説明
high (高)	⊕⊕⊕⊕	真の効果が効果推定値に近いことが確実にいえる。
moderate (中)	⊕⊕⊕○	効果推定値に対し中等度の確信がある。つまり、真の効果が効果推定値に近いと考えられるが、大きく異なる可能性も否めない。
low (低)	⊕⊕○○	効果推定値に対する確信には限界がある。真の効果は効果推定値とは大きく異なるかもしれない。
very low (非常に低)	⊕○○○	効果推定値に対し、ほとんど確信が持てない。真の効果は、効果推定値とは大きく異なるものと考えられる。

果推定値の確実性が損なわれると判断された場合はグレードを1段階または2段階下げた。

不精確さ(imprecision)は、研究に含まれる患者数(サンプルサイズ)やイベント数が少ないためにランダム誤差が大きくなって効果推定値の確実性が損なわれる程度を示すものである。不精確さのグレーディングは、治療効果の信頼区間の幅の広さと最適情報量(optimal information size: OIS)で判定される。集められた研究の統合した効果推定値とその95%CIはRev-Man5により算出される。一般的には臨床決断閾値(治療に踏み切ろうと決断する効果の最低値、または治療をやめようとして決断する害の最大許容値)を設定し、効果推定値の95%CIが臨床決断閾値をまたぐか、臨床決断閾値をまたがなくてもOISを満たさない場合には効果推定値の確実性が損なわれると判断され、グレードを1段階または2段階下げる。

出版バイアス(publication bias)は、すべての研究結果が発表されていないために真の治療効果が示されないことである。集まった研究数が10件以上の場合にはfunnel plotを用いて出版バイアスの有無を判定するが、今回の検討ではいずれも10件未満であった。

非RCTでは、グレードを上げる3要因[大きな効果(large magnitude)、容量反応(dose response gradient)、交絡因子(confounders)]についても評価を行った。

このようにしてhigh(高)、moderate(中)、low(低)、very low(非常に低)のいずれかに決められたエビデンスの質(確実性)の意味するところは表3に示すとおりである。

最終的なエビデンスの質(確実性)が決定した後、SRの結果をもとに結果のまとめ(SoF)テーブルとエビデンスプロファイルの表を作成した。両表の作成には、GRADE pro GDT(<http://gdt.guidelinedevelopment.org/>)を用いた。

なお、採用されたアウトカムのなかで、論文の中で

表4 推奨決定の4要因

要因	説明
アウトカム全般にわたる全体的なエビデンスの質(確実性)	エビデンスの質(確実性)が高いほど、推奨に確実性が増す。
利益と害のバランス	利益が害を凌駕するならば強く推奨できる。
患者の価値観や好み(優先度)のばらつき	価値観や好み(優先度)のばらつきが少ないほど強く推奨できる。
資源(コストやリソース)	必要とするコストが低く、リソースが少ないほど強く推奨できる。

報告がなく解析できなかったものがある。これらは、リスク・バイアステーブル・エビデンスプロファイル・SoFテーブルから除外した。また、SoFテーブルの作成に際して、わが国のデータを用いて各アウトカムにおける効果推定値を算出することが好ましいとされるが、利用可能なデータがないことから、解析に利用した論文のデータのみを利用した。

2.3 推奨の作成手順

パネル会議は、各CQに対して、アウトカムごとに評価されたSoFテーブルとエビデンスプロファイルの表を検討して、アウトカム全般に関するエビデンスの質(確実性)を決定した。各CQで検討されたアウトカムのうち「重大」なアウトカムの効果がいずれも患者にとって利益となる(あるいは不利益となる)方向であれば最も高いエビデンスの質(確実性)を、アウトカムによって方向が異なる場合は最も低いエビデンスの質(確実性)をアウトカム全般に関するエビデンスの質(確実性)とした。このエビデンスの質(確実性)(quality)は、メタアナリシスした効果推定値の確信性(confidence)、確実性(certainty)と同義である。

推奨は、表4に示すように、エビデンスの質(確実性)と利益と害のバランスに加え、患者の価値観とコストやリソースを検討して決定した。具体的にはSoFテーブルとエビデンスプロファイルをもとにEvidence to Decision Framework(Evidence to Decision テーブル)^{1,2)}とよばれる表を作成したうえで、推奨文案を作成した。

Evidence to Decision テーブルには、エビデンスの質(確実性)、利益と害の大きさとバランス、患者の価値観や好みのばらつき、コストやリソースといった資源についての検討事項を記載し、それを包括的に考えて推奨を決定する。エビデンスの質(確実性)は、SRで評価したアウトカムごとのエビデンスの質(確実性)である。利益と害の大きさのバランスは、利益が害を凌駕

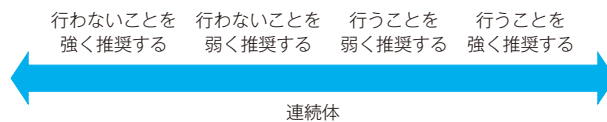


図2 推奨の強さと方向

表5 推奨の強さとエビデンスの質(確実性)のグレード

推奨の強さ	表現	定義	説明
強い推奨	～する/しないことを推奨する	介入による望ましい効果(利益)が望ましくない効果(害・負担・コスト)を上回る, または下回る確実性が高い。	明確な根拠がない限り, ほとんどの環境でほぼ全員の患者が行うべき治療である。
弱い推奨	～する/しないことを提案する	介入による望ましい効果(利益)が望ましくない効果(害・負担・コスト)を上回る, または下回る確実性が低い。	推奨の内容に従うことが提案されるが, 実際の判断は現場の状況や患者の価値観に応じて決めるべきであり, 推奨に反する判断をすることも許容される。

するならば推奨できるが, 害のほうが大きいようならば推奨できない。

コストやリソースは現在のわが国の状況を鑑み, それを費やすのに見合うほどの利益があるかを検討した。さらに推奨の決定にあたっては, 現在のわが国の診療の現状と既存のCPGの推奨も勘案した。

2.4 推奨の見かた

パネル会議パネリストには, 医療消費者, 腎臓専門医, リウマチ膠原病専門医, 呼吸器内科専門医, 皮膚科専門医, 耳鼻咽喉科専門医, 総合診療医などあらゆるステークホルダーが参加した。パネル会議では, 推奨文案が全会一致となるまで議論を重ねた。

推奨には, 「推奨の方向」「推奨の強さ」「エビデンスの質(確実性)」の三つの要素があり, その組合せで表現される。「推奨の方向」はその推奨を行うか否かであ

り, 「推奨の強さ」は「強い」か「弱い」か, 「エビデンスの質(確実性)」は「high(高)」「moderate(中)」「low(低)」「very low(非常に低)」のいずれかである。「推奨の方向」と「推奨の強さ」はその組合せによって機械的に四つに分かれるが, これは4種類の推奨があるのではなく, 推奨の方向と強さについての確実性の程度は連続体であることに注意されたい(図2)。また「推奨の強さ」の意味するところを表5に示す。

文献

- 1) GRADE working group.
<http://www.gradeworkinggroup.org>
- 2) 相原守夫. 診療ガイドラインのためのGRADEシステム(第2版). 凸版メディア, 2015: 250-251.
- 3) Higgins JPT, et al. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0.
<http://handbook.cochrane.org>
- 4) Kim SY, P et al. J Clin Epidemiol 2013; 66: 408-414.

V

推奨

1. CQ1 の推奨のまとめ

CQ 1 ANCA 関連血管炎の寛解導入治療では、どのようなレジメンが有用か？		
推奨	推奨の強さ	エビデンスの確実性
ANCA 関連血管炎の寛解導入治療では、グルココルチコイド単独よりも、グルココルチコイド+静注シクロホスファミドパルスまたは経口シクロホスファミドを提案する。	弱い	非常に低
① ANCA 関連血管炎の寛解導入治療では、グルココルチコイド+経口シクロホスファミドよりも、グルココルチコイド+静注シクロホスファミドパルスを提案する。	弱い	非常に低
静注シクロホスファミドパルスの代替として経口シクロホスファミドを用いてもよい。		
② ANCA 関連血管炎の寛解導入治療では、グルココルチコイド+リツキシマブよりも、グルココルチコイド+シクロホスファミドを提案する。	弱い	非常に低 ^{#1} /低 ^{#2}
ANCA 関連血管炎の治療に対して十分な知識・経験をもつ医師のもとで、リツキシマブの使用が適切と判断される症例においては、グルココルチコイド+シクロホスファミドの代替として、グルココルチコイド+リツキシマブを用いてもよい。		
③ シクロホスファミド、リツキシマブともに使用できない場合で、重症臓器病変がなく腎機能障害の軽微な ANCA 関連血管炎患者の寛解導入治療では、グルココルチコイド+メトトレキサート*を提案する。	弱い	非常に低
④ シクロホスファミド、リツキシマブともに使用できない場合で上記推奨③に該当しない場合には、グルココルチコイド+ミコフェノール酸モフェチル*を提案する。	弱い	非常に低

1：静注シクロホスファミドパルスとの比較

2：経口シクロホスファミドとの比較

*：保険適用外。クイックリファレンス[2. 診療ガイドラインの使い方](p viii)および Part 1 I [4. 使用上の注意](p3) 参照。

- 1) 本推奨文での ANCA 関連血管炎は、顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症を意味する。
- 2) 急速進行性糸球体腎炎(RPGN)を含む重症な腎障害例は腎臓専門医に相談することが望ましい。
- 3) 各薬剤を安全に使用するために、添付文書、Part 2 VIII[治療](p112) 参照。

2. CQ1 の推奨と解説 (推奨①)

CQ 1 ANCA 関連血管炎の寛解導入治療では、どのようなレジメンが有用か？

CQ 1-1 ANCA 関連血管炎の寛解導入治療では、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？

CQ 1-2 ANCA 関連血管炎の寛解導入治療では、グルココルチコイド+経口シクロホスファミドとグルココルチコイド+静注シクロホスファミドパルスのどちらが有用か？

	推奨	推奨の強さ	エビデンスの確実性
	ANCA 関連血管炎の寛解導入治療では、グルココルチコイド単独よりも、グルココルチコイド+静注シクロホスファミドパルスまたは経口シクロホスファミドを提案する。	弱い	非常に低
①	ANCA 関連血管炎の寛解導入治療では、グルココルチコイド+経口シクロホスファミドよりも、グルココルチコイド+静注シクロホスファミドパルスを提案する。	弱い	非常に低
	静注シクロホスファミドパルスの代替として経口シクロホスファミドを用いてもよい。		

- 1) 本推奨文での ANCA 関連血管炎は、顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症を意味する。
- 2) RPGN を含む重症な腎障害例は腎臓専門医に相談することが望ましい。
- 3) 各薬剤を安全に使用するために、添付文書、Part 2 VIII「治療」(p112)参照。

2.1 背景

抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 関連血管炎 (AAV) の寛解導入治療は、海外の主要な診療ガイドライン (CPG) ではグルココルチコイド (GC) とシクロホスファミド (CY) の併用が推奨され、わが国の CPG においても GC と CY の併用治療が主たる治療として位置づけられている。欧米においては古くから GC+CY が標準とされていることから、欧米では GC 単独療法の有用性を検討する必要性はないと考えられる。一方わが国では、2011 年の CPG 発刊の 2 年前にスタートしたコホート研究によれば、AAV の約半数は GC 単独療法で行われ、免疫抑制薬の併用が少ない¹⁾。すなわちエビデンス・診療ギャップが存在し、実臨床では GC+CY が行われていないケースが多い可能性がある。このため、GC 単独療法と GC+CY の報告を検討し、GC+CY が患者予後の改善に有効か否かを検討した。加えて CY の投与方法について、汎用される静注シクロホスファミドパルス (IVCY) と経口シクロホスファミド (POCY) の優位性を検討した。

2.2 解説(エビデンスの要約)

GC 単独療法と GC+CY の比較では、システムティックレビュー (SR) の結果、ミエロペルオキシダーゼ (MPO)-ANCA 陽性壊死性半月体形成性糸球体腎炎を対象とした 1 件 (20 名) のランダム化比較試験 (RCT) と ANCA 陽性顕微鏡的多発血管炎 (MPA) および腎限局型血管炎 (RLV) を対象とした 1 件 (64 名) の後ろ向きコホート研究が見つかった。いずれも「重大」なアウトカムである死亡、末期腎不全、寛解には優劣は認められなかった。

GC+POCY と GC+IVCY の比較では、SR により 3 件の RCT (199 名) およびこのうち 1 件の長期成績が見つかった。GC+IVCY は GC+POCY に比して、「重大」なアウトカムである 1、2 年死亡、重篤合併症発現、重篤感染症合併が優れていた。しかし、「重要」なアウトカムである再燃で GC+POCY よりも劣っていた。

なお、安全性に関連して、GC+POCY と GC+IVCY の比較で採用となった論文の参加症例は、平均年齢 50 歳代 (組み入れ基準は 18~80 歳)、腎障害は平均血清クレアチニン 2~3 mg/dL (組み入れ基準 1.36~5.7 mg/dL) である (詳細は推奨作成関連資料① 1-17 CQ1-2

アブストラクトテーブル(RCT)を参照)。

2.3 パネル会議

2.3.1 アウトカム全般に関するエビデンスの質(確実性)はどうか？

GC単独療法とGC+CYの比較研究で集まった研究(1件のRCTと1件の非RCT)におけるエビデンスの質(確実性)は、RCT、観察研究ともに「バイアスのリスク」が高く、また「不精確さ」もグレードダウンしたため、各アウトカムにおけるエビデンスの質(確実性)は「very low(非常に低)」であった。

GC+POCYとGC+IVCYの検討における3件のRCT(およびこのうちの1件の長期成績)のエビデンスの質(確実性)は、死亡以外のアウトカムで「バイアスのリスク」に問題があり、加えてすべてのアウトカムで「不精確さ」によりグレードダウンしたため、「moderate(中)」～「very low(非常に低)」となった。「重大」なアウトカムにおける介入(GC+IVCY)の効果をみると、患者にとって同じ方向ではなかった*1ため、アウトカム全体のエビデンスの質(確実性)は最も低いものを採用し、「very low(非常に低)」とした。

*1: 重大と判断された一連のアウトカムに関する介入の効果は、利益または害のいずれか一方ではなく、利益と害を示していた。

2.3.2 利益と害のバランスはどうか？

前述したように、今回のSRの対象となった研究ではGC単独治療と比較してGC+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²⁾あるいは患者背景の比較がないため今回の検討で採用とはならなかった研究³⁾では、エビデンスの信頼性は低いもののCYの優位性を示唆する報告があり、欧州リウマチ学会(EULAR)⁴⁾あるいはKDIGOの診療ガイドライン(<http://kdigo.org/home/glomerulonephritis-gn/>)ではGC+CYを推奨する根拠としてこれらの論文を採用し、欧米ではGC+CYが標準治療となっている。GCとGC+CYの比較についてこれまで検討した二つの論文では不十分と考えられたため、上記引用文献3)について追加検討を行った(本論文は非RCTであり、著者問い合わせするも条件が満たされず、当初は不採用となっていた)。エビデンスの質(確実性)は「very low(非常に低)」であり、「重大」なアウトカムである「寛解」について、GC単独よりもGC+CYが優れていた。(引用文献3の内容は**推奨作成関連資料① 1-1 CQ1-1 エビデンスプロファイル, 1-9 CQ1-1 アブストラクトテーブル(非RCT)および1-10 CQ1-1 リスク・バイアステーブル(非RCT)**に記載)。また、AAVの寛解導

入治療に関する研究の多くはGC+CYをコントロールとして用いており、GC+CYの有効性・安全性について多くのデータがある。これらを加味してGC+CYのほうがGCよりも望ましい効果が多分に大きいと判断した。なお、GCとGC+CYの比較で検討した論文では害に関するアウトカムのデータが得られなかった。しかし、わが国におけるコホート研究であるRemIT-JAVでの安全性の解析の解析結果では、寛解導入治療における重篤な感染症合併のリスク因子でGC初期投与量(≥0.8 g/kg)が抽出され、GC単独療法にも副作用の懸念があると考えられた。今回抽出されたSRの対象研究のみでは両者の有効性は同等となるが、追加検討した引用文献3)に関する情報およびその他の情報を総合的に判断し、GC+CYはGC単独療法と比較すると、利益が害をおそらく上まわると判断した。

一方、GC+POCYとGC+IVCYの利益の検討ではGC+IVCYはGC+POCYと比較し、「重大」なアウトカム(1, 2年死亡)で優れていた(再燃では劣っていたが、再燃は「重大」ではなく「重要」なアウトカム)。一方、害をみると重篤合併症発現・重篤感染症発現はGC+IVCYのほうが低かった。したがって、アウトカムの重要性とエビデンスの質(確実性)を考慮すると、GC+IVCYのほうが望ましい効果がおそらく大きいと考えた。さらに、GC+POCYについては、リウマチ性疾患における毒性を検討したMonachらのレビュー⁵⁾において、信頼区間は広いものの、すべての研究でPOCY使用に伴う膀胱癌発症のリスクが対照と比べて高かった(OR: 3.6~100; 膀胱癌発症例の多くは100g以上の累積服用があり、少なくとも30gでリスクが上昇する)。以上から、害についてもGC+IVCYのほうがおそらく小さいと判断した。したがって、GC+IVCYはGC+POCYと比較し利益がその害をおそらく上まわると判断した。なお、重篤感染症、重篤合併症に関して、総数のみならず、各論文で扱われている個々の有害事象をエビデンスプロファイルに反映することはできなかった。重篤感染症・合併症の発生総数のみならず個々の内容の分析と考察を行うことは今後の課題である。

2.3.3 患者の価値観や優先度はどうか？

患者アンケートの結果やパネル会議での意見では、治療選択は確実に寛解が得られるのであれば多少の経済的負担増は仕方ないが、経済的負担は少ないほうがよい。時間的な問題も重要で治療のための通院回数が少なくなることを望んでいる。加えて、専門外の医師を含めて治療薬剤や治療法をすべからず認知していることを望んでいると考えられた。

患者アンケート結果をみると、GC単独とGC+CY

の治療選択を想定した質問では、GC単独、GC+CYともに大きな差はなく、わからないという意見も多数みられた。GC+POCYとGC+IVCYの治療選択を想定した質問でも同様であり、個々の治療に関しては患者の価値観・優先度は多様であると考えられた。

2.3.4 正味の利益とコストや資源のバランスはどうか？

医療費を総合的に検討すべきではあるが利用可能な情報がないため、モデルケースを用いた直接医療費および薬剤費の検討を行った。GCとGC+CYの比較では、GC+CYはGCと比較し、前述のように正味の利益がおそらく上まわる。CY併用コストも発生するがバリエーションが多いため、正味の利益とコストのバランスは「一概にはいえない」とした。

GC+POCYとGC+IVCYの比較では、GC+IVCYのコストは入院での投薬か外来での投薬かによっても異なり、入院治療の場合医療費の概算は114,820円/回となり医療費の増大につながる。患者負担に関しても、特定疾患医療受給者証による個々の自己負担限度額によって異なるとはいえ、入院の場合は0~23,100円/月、外来では0~11,550円/月となる。この額は、追加治療を行う際の自己負担の上限希望額(患者アンケートでは、年間3万円までが20%、6万円までが60%)を超えている。また、GC+IVCYは点滴に要する時間、点滴のスペースやスタッフなど、資源も要する。しかし重篤合併症発現はGC+POCYに比べGC+IVCYが少なく、合併症に対するコストを考慮すると、GC+IVCYでは「正味の利益のほうが多分大きい」と判断した。

2.3.5 推奨のグレーディング

GCとの比較において、今回のSRの対象となった研究ではGC+CYの有効性を強く示唆するエビデンスは存在しなかった。しかし、追加検討した研究ではエビデンスの信頼性は低いもののCYの優位性を示唆する報告³⁾があった。GC+CYはグローバルに標準療法と認知されており、寛解導入治療に関する多くのRCTにおいてもコントロール群として用いられている。一方、GC単独療法でも使用法によっては合併症のリスク因子となる。したがって、単にCYを併用するのではなく、GC投与量の抑制とCY併用の組合せが重要と考えられた。以上をふまえ、パネル会議ではGC単独とGC+CYを比較した場合は、原則としてGC+CYを行うべきであり、GC投与量の抑制によりGCの副作用を減少させる可能性を考えた。GC単独療法をすべきケースも存在することをCPG利用者に注意喚起することを前提に、GC+CYを推奨する方向で意見が一致

した。また、CY投与法は正味の利益とコストや資源のバランスに配慮し、IVCYを優先させることとなった。

推奨のグレーディングに関して、上記議論をもとに推奨(強い推奨)との意見が多数であったが、すべての症例でCYを併用するわけではないこと、エビデンスの質(確実性)が「非常に低」であることから、GRADEの提唱に則り、提案(弱い推奨)とした。

しかしながら、高齢者、透析を要する腎障害、易感染、など、副作用リスクが高い^{6,7)}と考えられる場合、あるいは限局型で重症臓器病変がない場合〔限局型AAVの分類：Part 2付録「3. EULARの重症度分類」(p161)、単一臓器血管炎の治療：Part 2 VIII「4.5皮膚」(p138)参照〕など、GC単独で治療するケースがあることを付記しておく。

2.4 関連する他の診療ガイドラインの記載

わが国のAAVではMPAが多く、RPGNを合併することが多い。ANCA陽性RPGNの治療については厚生労働省「進行性腎障害に関する調査研究班」が作成した「エビデンスに基づく急速進行性腎炎症候群(RPGN)診療ガイドライン2014」が提唱されている⁸⁾。このCPGでは臨床重症度により分類された治療アルゴリズムが提唱されているが、このCPGでもNachmanらのエビデンス³⁾に加えてKDIGO、英国リウマチ学会(BSR)/英国リウマチ医療従事者協会(BHPR)、EULARのCPGをふまえ、寛解導入治療には臨床重症度、年齢、透析療法の有無などを考慮したうえで、GCに加えてIVCYないしはPOCYの併用を推奨している(推奨グレードは「科学的根拠があり、行うよう勧められる」)であり、本CPGと同様に弱い推奨となっている。

2.5 治療のモニタリングと評価

Part 2 VI「疾患活動性の評価」(p93)、VIII「2.1 グルココルチコイド」(p114)、「2.2 シクロホスファミド」(p119)を参照。

2.6 今後の研究の可能性

AAVの寛解導入治療におけるGC+CYの有効性は十分なエビデンスは存在しないものの、わが国および欧米のCPGでは強く推奨されており、多くの臨床試験でも標準療法として位置づけられている。しかしながら、CYはその薬剤特性によりすべてのAAVに対しては使用できない。特に重篤な腎障害や感染症の合併、血球減少を伴う場合にはリスクが大きいと考えられ

る。このような AAV 患者に対しては代替療法が必要となる。RTX はその一つと考えられるが安全性において十分なエビデンスは存在せず、わが国における新たなエビデンスが必要である。また、RTX 以外にも抗 IL-6 受容体抗体などの有用性も期待されており、幅広く AAV 患者に適応可能な新たな寛解導入治療の策定が望まれる。

2.7 採用論文リスト

CQ1-1【RCT】

高平修二. 埼玉医大誌 2002 ; 29 : 221-228.

CQ1-1【非 RCT】

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

CQ1-2【RCT】

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

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

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

Guillevin L, et al. Arthritis Rheum 1997 ; 40 : 2187-2198.

エビデンスプロファイル

2.8 Evidence to Decision テーブル

CQ1-1, CQ1-2, それぞれ**推奨作成関連資料**①を参照

■ 文献

- 1) 山形昌弘, 他. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)平成 22 年度研究終了報告書. 2011, 127-130.
- 2) Hoffman GS, et al. Ann Intern Med 1992 ; 116 : 488-498.
- 3) Nachman PH, et al. J Am Soc Nephrol 1996 ; 7 : 33-39.
※アブストラクトテーブルに記載

- 4) Mukhtyar C, et al ; European Vasculitis Study Group. Ann Rheum Dis 2009 ; 68 : 310-317.
- 5) Monach PA, et al. Arthritis Rheum 2010 ; 62 : 9-21.
- 6) 進行性腎障害に関する調査研究班. 日腎会誌 2011 ; 53 : 509-555.
- 7) 尾崎承一, 他(編). ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン. 厚生労働省難治性疾患克服事業, 2011.
<http://minds4.jcqhc.or.jp/minds/ANCA/anca.pdf>
- 8) 松尾清一(監修). エビデンスに基づく急速進行性腎炎症候群(RPGN)診療ガイドライン 2014. 東京医学社. 2014

■ 推奨作成関連資料一覧(推奨作成関連資料①に掲載)

資料 1-1 CQ1-1 エビデンスプロファイル

資料 1-2 CQ1-1 Evidence to Decision テーブル

資料 1-3 CQ1-1 文献検索式と文献選択

資料 1-4 CQ1-1 アブストラクトテーブル(RCT)

資料 1-5 CQ1-1 リスク・バイアステーブル(RCT)

資料 1-6 CQ1-1 リスク・バイアスサマリーとグラフ(RCT)

資料 1-7 CQ1-1 フォレストプロット(RCT)

資料 1-8 CQ1-1 結果のまとめ(SoF)テーブル(RCT)

資料 1-9 CQ1-1 アブストラクトテーブル(非 RCT)

資料 1-10 CQ1-1 リスク・バイアステーブル(非 RCT)

資料 1-11 CQ1-1 リスク・バイアスサマリーとグラフ(非 RCT)

資料 1-12 CQ1-1 フォレストプロット(非 RCT)

資料 1-13 CQ1-1 結果のまとめ(SoF)テーブル(非 RCT)

資料 1-14 CQ1-2 エビデンスプロファイル

資料 1-15 CQ1-2 Evidence to Decision テーブル

資料 1-16 CQ1-2 文献検索式と文献選択

資料 1-17 CQ1-2 アブストラクトテーブル(RCT)

資料 1-18 CQ1-2 リスク・バイアステーブル(RCT)

資料 1-19 CQ1-2 リスク・バイアスサマリーとグラフ(RCT)

資料 1-20 CQ1-2 フォレストプロット(RCT)

資料 1-21 CQ1-2 結果のまとめ(SoF)テーブル(RCT)

※ファンネルプロット(RCT)はいずれのサブ CQ も論文数が 9 件以下のため作成せず

3. CQ1 の推奨と解説 (推奨②)

CQ 1	ANCA 関連血管炎の寛解導入治療では、どのようなレジメンが有用か？									
CQ 1-3	ANCA 関連血管炎の寛解導入治療では、グルココルチコイド+静注シクロホスファミドパルスとグルココルチコイド+リツキシマブのどちらが有用か？									
CQ 1-4	ANCA 関連血管炎の寛解導入治療では、グルココルチコイド+経口シクロホスファミドとグルココルチコイド+リツキシマブのどちらが有用か？									
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>推奨</th> <th>推奨の強さ</th> <th>エビデンスの確実性</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> ANCA 関連血管炎の寛解導入治療では、グルココルチコイド+リツキシマブよりも、グルココルチコイド+シクロホスファミドを提案する。 ② </td> <td>弱い</td> <td>非常に低^{#1} /低^{#2}</td> </tr> <tr> <td colspan="3"> ANCA 関連血管炎の治療に対して十分な知識・経験をもつ医師のもとで、リツキシマブの使用が適切と判断される症例においては、グルココルチコイド+シクロホスファミドの代替として、グルココルチコイド+リツキシマブを用いてもよい。 </td> </tr> </tbody> </table>	推奨	推奨の強さ	エビデンスの確実性	ANCA 関連血管炎の寛解導入治療では、グルココルチコイド+リツキシマブよりも、グルココルチコイド+シクロホスファミドを提案する。 ②	弱い	非常に低 ^{#1} /低 ^{#2}	ANCA 関連血管炎の治療に対して十分な知識・経験をもつ医師のもとで、リツキシマブの使用が適切と判断される症例においては、グルココルチコイド+シクロホスファミドの代替として、グルココルチコイド+リツキシマブを用いてもよい。		
推奨	推奨の強さ	エビデンスの確実性								
ANCA 関連血管炎の寛解導入治療では、グルココルチコイド+リツキシマブよりも、グルココルチコイド+シクロホスファミドを提案する。 ②	弱い	非常に低 ^{#1} /低 ^{#2}								
ANCA 関連血管炎の治療に対して十分な知識・経験をもつ医師のもとで、リツキシマブの使用が適切と判断される症例においては、グルココルチコイド+シクロホスファミドの代替として、グルココルチコイド+リツキシマブを用いてもよい。										

1：静注シクロホスファミドパルスとの比較

2：経口シクロホスファミドとの比較

- 1) 本推奨文での ANCA 関連血管炎は、顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症を意味する。
- 2) RPGN を含む重症な腎障害例は腎臓専門医に相談することが望ましい。
- 3) 各薬剤を安全に使用するために、添付文書、Part 2 VIII「治療」(p112)参照。

3.1 背景

AAV の寛解導入治療は GC と CY の併用が標準治療とされている。難治性の多発血管炎性肉芽腫症(GPA) に対して RTX が有効であったことが 2001 年に報告されて以降、AAV に対する新たな治療戦略として RTX による B 細胞標的治療が着目され、GPA および MPA 患者に対する RTX の使用について報告されるようになった。海外において二つの臨床試験(RAVE, RITUXVAS)^{1,2)} が行われ、RTX 療法の有効性と安全性が報告された。その結果、米国で 2011 年 4 月に、カナダで 2012 年 1 月に、GPA および MPA に対する RTX が承認された。また、2008 年に発表された EULAR の治療ガイドライン³⁾では、GC+CY にて寛解導入が困難な症例、再発を繰り返す症例、またはこれらの薬剤が禁忌である症例に対して RTX の使用を考慮するとの記載であったが、2014 年の BSR/BHPR ガイドライン⁴⁾では初期治療として GC+RTX が推奨され、2016 年に改訂された EULAR の recommendation でも同様の記載となった。

わが国でも 2013 年 6 月 14 日に RTX(リツキサン®) 注 10 mg/mL の GPA および MPA の治療に対する適応追加の公知申請が承認された。この根拠として、おもに海外・国内の前向き研究の結果ならびに「難治性血管炎に関する調査研究班」で行われた AAV に対する RTX 療法の多施設共同前向き臨床研究〔シクロホスファミド抵抗性 ANCA 関連血管炎に対するリツキシマブの有用性の検討〕⁵⁾の結果が用いられている。

わが国の AAV の寛解導入治療における GC+RTX の位置づけは十分には確定していないが、標準治療である GC+CY が禁忌または効果不十分な患者、または再発・再燃患者において、代替治療として RTX が期待されている。そこで、本 CQ で扱う寛解導入治療に関して、GC+CY (IVCY ないしは POCY) と GC+RTX の報告を検討し、GC+RTX が患者予後の改善に有効か否かを検討した。

GC+RTX と GC+CY との比較では、GC+IVCY との比較(CQ1-3)および GC+POCY との比較(CQ1-4)が報告されていた。

3.2 解説(エビデンスの要約)

まず、GC+IVCY と GC+RTX の比較(CQ1-3)において、SR の結果、新たに診断された腎障害を有する GPA/MPA/RLV を対象とした 1 件の RCT(44 名)およびその長期成績がみつかった。「重大」なアウトカムである死亡に関して、信頼区間が広く、優劣はつけがたいと判断した。同様に、寛解、重篤合併症発現、重篤感染症発現、「重要」なアウトカムである再燃のいずれにおいても優劣は認められなかった。

次に、GC+POCY と GC+RTX の比較(CQ1-4)では、

次に、GC+POCY と GC+RTX の比較(CQ1-4)では、

新規・再燃のバーミンガム血管炎活動性スコア (BVAS)3点以上の ANCA 陽性 GPA/MPA を対象とした 1 件の RCT(197 名)およびその長期成績がみつかった。「重大」なアウトカムである死亡、寛解、重篤合併症発現、重篤感染症発現、「重要」なアウトカムである再燃、患者 QOL のいずれのアウトカムにおいても優劣は認められなかった。

なお、安全性に関連して、採用となった論文での患者背景をみると、GC+IVCY と GC+RTX の比較ではすべての患者が腎障害を有しており、糸球体濾過量 (GFR) 中央値 (第 1~3 四分値) は GC+IVCY 群: 12 (9~33) mL/分/1.73 m², GC+RTX 群: 20 (5~44) mL/分/1.73 m²であった。同様に、GC+POCY と GC+RTX の比較研究では、重篤な腎障害・肝障害・肺胞出血症例は除外されており、腎障害の頻度は 67%、クレアチニンクリアランスの平均値±標準偏差は GC+POCY 群: 69±4 mL/分, GC+RTX 群: 54±3 mL/分であった(推奨作成関連資料② 1-25 CQ1-3 アブストラクトテーブル (RCT), 1-32 CQ1-4 アブストラクトテーブル (RCT) 参照)。

3.3 パネル会議

3.3.1 アウトカム全般に関するエビデンスの質(確実性)はどうか?

GC+CY と GC+RTX の比較研究で集まった研究は 1 件の RCT とその長期成績であった。

まず、GC+RTX と GC+IVCY の比較について、研究は盲検化されていないことから死亡以外のアウトカムで「バイアスのリスク」に問題があり、またすべてのアウトカムでは「不精確さ」もあり、計 1~3 段階グレードダウンしたため、エビデンスの質(確実性)は「low(低)」~「very low(非常に低)」となった。「重大な」アウトカムにおける介入(GC+RTX)の効果をみると、患者にとって同じ方向ではなかったため、アウトカム全般のエビデンスの質(確実性)は最も低いものを採用し、「very low(非常に低)」とした。

次に、GC+RTX と GC+POCY の比較研究では、エビデンスの質(確実性)はすべてのアウトカムで「不精確さ」の項目で 1~2 段階グレードダウンしたため、「moderate(中)」~「low(低)」となった。「重大な」アウトカムにおける介入(GC+RTX)の効果をみると、患者にとって同じ方向ではなかったため、アウトカム全般のエビデンスの質(確実性)は最も低いものを採用し、「low(低)」とした。

3.3.2 利益と害のバランスはどうか?

前述したように今回の SR の対象研究では寛解導入

治療の「重大」なアウトカムである死亡、寛解、重篤合併症発現、重篤感染症発現において GC+CY と GC+RTX の間に優位性を示唆するものがなかった。「重要」なアウトカムである患者 QOL、再燃においても同様であった。よって、利益と害のバランスは同等と判断した。

3.3.3 患者の価値観や優先度はどうか?

患者アンケートでの GC+RTX と GC+IVCY を想定した質問の結果、医療助成制度により自己費用負担は変わらないものの 45% が薬剤費の少ない GC+IVCY を想定する選択肢を選んでいて、しかしながら、有効性と安全性が同じにもかかわらず、25% の患者がコストのかかる GC+RTX を想定する選択肢を選んでいて、ただし、パネル会議では「アンケートは入院費を考慮しない薬剤費のみの比較であるため、GC+RTX の高コストがより目立ち、結果として GC+IVCY が選ばれたのではないか」との意見があった。また、医療消費者から「GC+RTX では点滴回数が少なくなるなど通院にかかる時間を考慮すると、有効性が同等であれば通院回数が少なくなることはよい」との意見があった。

一方、患者アンケート結果をみると、「わからない」という意見も多数みられ、個々の治療に関しては患者の価値観・優先度は多様であると考えられた。

3.3.4 正味の利益とコストや資源のバランスはどうか?

医療費を総合的に検討すべきではあるが利用可能な情報がないため、モデルケースを用いた直接医療費および薬剤の検討を行った。GC+CY と GC+RTX の比較では有効性と安全性は同等であるが、寛解導入全体にかかる直接医療費は GC+IVCY (IVCY を 1 泊入院で計 6 回と試算) に比べ GC+RTX (RTX を 4 回と試算) のほうが 6 か月で約 30 万円医療費が多く必要 (GC+IVCY: 1,676,970 円, GC+RTX: 1,963,330 円) であり、IVCY を外来投与の場合、差はさらに大きくなる。また、2013 年に発表された、わが国における「抗好中球細胞質抗体関連血管炎に対するリツキシマブ療法に関するステートメント」では RTX に使い慣れた施設でないと投与しにくいと、資源の観点でも施設間格差・地域格差が存在する可能性がある。よって、GC+RTX は GC+CY と比べ、正味の利益がない一方で資源・コストをおそらく要するであろうと判断した。

3.3.5 推奨のグレーディング

今回の SR の対象となった研究では寛解導入治療における GC+RTX は GC+CY と比較しその有効性・安

全性ともに同等と考えられる。医療消費者の意見も多様ではあるがGC+RTXを優先する意見は多くはなかった。RTXはCYと比較して薬価が高く、増分コストを上まわるだけの有効性・安全性は得られなかった。さらに、本CPGの対象には非専門医が含まれることを考慮する必要がある。以上から、現時点ではGC+RTXよりもGC+CYが優先されると判断され、推奨のグレーディングについては、提案(弱い推奨)とした。

ただし、安全性に関する懸念(後述)、使用経験、コストなどのRTXの問題点をふまえたうえで、CYの代わりにRTXを寛解導入治療に使用することも考えられる。また、妊孕性や毒性の問題からCYを使用できない場合やCYが禁忌の場合は、RTXが代替薬となる。

なお、わが国では、高齢患者の割合が高く、免疫抑制薬・GCの使用法にも欧米とは大きな差異があることや、わが国の患者を対象としたRiCRAV研究においても、重篤感染症に注意を要すべき結果が報告されているため、RTXを用いる場合は、難治性血管炎に関する調査研究班・日本リウマチ学会・日本腎臓病学会合同による「抗好中球細胞質抗体関連血管炎に対するリツキシマブ療法に関するステートメント」の記載のように、緊急時に十分な対応ができる医療施設において、AAVの治療に対して十分な知識・経験をもつ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例にのみ行うことが望ましい。

関連する他の診療ガイドライン

3.4 の記載

わが国のAAVではMPAが多く、RPGNを合併することが多い。ANCA陽性RPGNの治療については「進行性腎障害に関する調査研究班」が作成した「エビデンスに基づく急速進行性腎炎症候群(RPGN)診療ガイドライン2014」が提唱されている⁶⁾。このCPGでのRTXは本CPGと同様の有効性と安全性エビデンスにより¹⁵⁾、副作用などにより既存治療が行えないか既存治療が効果不十分の場合、あるいは再発を繰り返すANCA陽性RPGNに対しRTXを推奨している(推奨グレードは、「科学的根拠があり、行うよう勧められる」)。現時点では本CPGと同様に寛解導入の標準療法としてはGC+CYがGC+RTXより優位性があるとされている。

3.5 治療のモニタリングと評価

Part 2 VI「疾患活動性の評価」(p93)、VIII「2.1 グルコルチコイド」(p114)、「2.8 リツキシマブ」(p126)を参照。

3.6 今後の研究の可能性

AAVの寛解導入治療におけるGC+CYの有効性は十分なエビデンスは存在しないものの、多くのCPGでは強く推奨されている。しかしながら、CYはその薬剤特性によりすべてのAAVに対しては使用できず、副作用の観点でも問題が残る。このようなAAV患者に対してRTXは代替療法の一つになると考えられる一方、安全性において十分なエビデンスは存在していない。「難治性血管炎に関する調査研究班」で行われたRiCRAVでも感染症や悪性腫瘍などの合併が懸念される結果が抽出されており、わが国における新たな安全性エビデンスの構築が必要である。

3.7 採用論文リスト

CQ1-3[RCT]

Jones RB, et al. N Engl J Med 2010 ; 363 : 211-220.
Jones RB, et al. Ann Rheum Dis 2015 ; 74 : 1178-1182.

CQ1-4[RCT]

Stone JH, et al. N Engl J Med 2010 ; 363 : 221-232.
Specks U, et al. N Engl J Med 2013 ; 369 : 417-427.

エビデンスプロファイル

3.8 Evidence to Decision テーブル

CQ1-3, CQ1-4, それぞれ**推奨作成関連資料②**を参照

■ 文献

- 1) Stone JH, et al. N Engl J Med 2010 ; 363 : 221-232.
- 2) Jones RB, et al. N Engl J Med 2010 ; 363 : 211-220.
- 3) Mukhtyar C, et al. Ann Rheum Dis 2009 ; 68 : 310-317.
- 4) Ntatsaki E, et al. Rheumatology (Oxford) 2014 ; 53 : 2306-2309.
- 5) 尾崎承一. RiCRAV 報告. 平成 21 年度総括・分担研究報告書 2010 : 99-102.
- 6) 松尾清一(監修). エビデンスに基づく進行性腎障害(RPGN)診療ガイドライン 2014. 東京医学社, 2014.

■ 推奨作成関連資料一覧(推奨作成関連資料②に掲載)

資料 1-22 CQ1-3, CQ1-4 文献検索式と文献選択
資料 1-23 CQ1-3 エビデンスプロファイル
資料 1-24 CQ1-3 Evidence to Decision テーブル
資料 1-25 CQ1-3 アブストラクトテーブル(RCT)
資料 1-26 CQ1-3 リスク・バイアステーブル(RCT)
資料 1-27 CQ1-3 リスク・バイアスママリーとグラフ(RCT)
資料 1-28 CQ1-3 フォレストプロット(RCT)
資料 1-29 CQ1-3 結果のまとめ(SoF)テーブル(RCT)
資料 1-30 CQ1-4 エビデンスプロファイル
資料 1-31 CQ1-4 Evidence to Decision テーブル
資料 1-32 CQ1-4 アブストラクトテーブル(RCT)
資料 1-33 CQ1-4 リスク・バイアステーブル(RCT)
資料 1-34 CQ1-4 リスク・バイアスママリーとグラフ(RCT)
資料 1-35 CQ1-4 フォレストプロット(RCT)
資料 1-36 CQ1-4 結果のまとめ(SoF)テーブル(RCT)

※ファンネルプロット(RCT): いずれのサブCQも論文数が9件以下のため作成せず

4. CQ1の推奨と解説(推奨③)

CQ 1	ANCA 関連血管炎の寛解導入治療では、どのようなレジメンが有用か？
CQ 1-5	ANCA 関連血管炎の寛解導入治療では、グルココルチコイド+経口シクロホスファミドとグルココルチコイド+メトトレキサートのどちらが有用か？
CQ 1-6	ANCA 関連血管炎の寛解導入治療では、グルココルチコイド+静注シクロホスファミドパルスとグルココルチコイド+ミコフェノール酸モフェチルのどちらが有用か？

	推奨	推奨の強さ	エビデンスの確実性
③	シクロホスファミド、リツキシマブともに使用できない場合で、重症臓器病変がなく腎機能障害の軽微な ANCA 関連血管炎患者の寛解導入治療では、グルココルチコイド+メトトレキサート*を提案する。	弱い	非常に低
④	シクロホスファミド、リツキシマブともに使用できない場合で、上記推奨③に該当しない場合には、グルココルチコイド+ミコフェノール酸モフェチル*を提案する。	弱い	非常に低

*：保険適用外。クイックリファレンス[2. 診療ガイドラインの使い方](p viii)および Part 1 I [4. 使用上の注意](p3) 参照。

- 1) 本推奨文での ANCA 関連血管炎は、顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症を意味する。
- 2) RPGN を含む重症な腎障害例は腎臓専門医に相談することが望ましい。
- 3) 各薬剤を安全に使用するために、添付文書、Part 2 VIII 「治療」(p112) 参照。

4. 1 背景

AAV の寛解導入治療は GC と CY の併用 (GC+CY) が標準とされている。また、GC+RTX も有効性のエビデンスは GC+CY と同等であり、わが国でも RTX が保険適用となった。しかし、おもに安全性の観点から、CY に代わる薬剤は RTX 以外にも検討されてきた。また、CY および RTX がともに使用しづらい場合には、これらの代替治療が重要となる。そのため GC+CY (IVCY ないしは POCY) と GC+メトトレキサート (MTX)、GC+ミコフェノール酸モフェチル (MMF) を検討し、アウトカムの改善に有効か否かを検討した。

4. 2 解説

GC+POCY (対照群) と GC+MTX の比較 (CQ1-5) では、SR の結果 1 件の RCT (95 名：GPA 89 名、MPA 6 名) がみつかった。「重大」なアウトカムである死亡、寛解、重篤合併症発現、重篤感染症発現においては優劣を認めなかった。「重要」なアウトカムである再燃 (本研究では 18 か月) のみ GC+MTX が劣っていた (RR : 0.57, 95%CI : 0.34~0.97)。ただし、この研究は、試験参加者の 94% が GPA であり、また寛解導入治療を含め 12 か月の治療後に 6 か月の無治療期間を経

て 18 か月のアウトカムを評価している点で、日常臨床とは合致しないことに留意する必要がある。また、本研究の対象症例は重症臓器病変がなく腎機能障害の軽微 [平均血清クレアチニン 0.95 mg/dL (0.48~1.69)] な GPA に限られ、平均年齢は 53 歳 (18~78 歳) であった。

GC+IVCY (対照群) と GC+MMF の比較 (CQ1-6) では、対象者のほぼ全例が MPA であった 2 件の RCT (76 名：MPA 75 名、GPA 1 名) がみつかった。1 件は重症肺胞出血、中枢神経病変などの重要臓器病変のない MPO-ANCA 陽性 MPA 41 名を対象とした RCT で、各群の血清クレアチニンは GC+IVCY 群 : 306.9 ± 163.0 μmol/L (3.47 ± 1.84 mg/dL)、GC+MMF 群 : 318.7 ± 283.4 μmol/L (3.60 ± 3.21 mg/dL) であった。もう 1 件は腎病変 (血尿または赤血球円柱) のある血清クレアチニン 500 μmol/L (5.66 mg/dL) 未満の MPA/GPA を対象とした RCT (MPA 34 名、GPA 1 名) で、各群の血清クレアチニンは GC+IVCY 群 : 3.57 ± 1.47 mg/dL、GC+MMF 群 : 3.55 ± 1.1 mg/dL であった。GC+MMF は GC+IVCY と比較して、「重大」なアウトカムである死亡、寛解、重篤合併症発現 (採用論文では胃腸症状・検査値異常を含む合併症発現率)、重篤感染症発現、再燃のいずれのアウトカムにおいても優劣は認めなかった。なお、2 件の試験では対象患者の平均年齢はそれぞれ 56 歳 (29~70 歳)、49.1 歳 (18~71 歳) と比較的若

く、1例のGPAを除いて腎障害を有するMPAであった。

4.3 パネル会議

4.3.1 アウトカム全般に関するエビデンスの質(確実性)はどうか？

GC+POCYとGC+MTXの比較研究(1件)は、非盲検化に伴う「バイアスのリスク」と「不精確さ」などにて、それぞれの主要アウトカムのエビデンスの質(確実性)は「low(低)」～「very low(非常に低)」であった。「重大」なアウトカムにおける介入(GC+MTX)の効果をみると、患者にとって同じ方向ではなかったため、アウトカム全体のエビデンスの質(確実性)は、最も低いものを採用し、「very low(非常に低)」とした。

GC+CYとGC+MMFの比較研究(2件)では、割り付け方法、非盲検、脱落例の多さに関して「バイアスのリスク」に問題があり、「不精確さ」から、各アウトカムのエビデンスの質(確実性)は、「low(低)」～「very low(非常に低)」であった。「重大」なアウトカムにおける介入(GC+MMF)の効果をみると、患者にとって同じ方向ではなかった。よって、全体のエビデンスの質(確実性)は「very low(非常に低)」と判断した。

4.3.2 利益と害のバランスはどうか？

GC+POCYとGC+MTXの比較では、「重大」なアウトカムである死亡、寛解、重篤合併症発現、重篤感染症発現に関して、GC+MTXの優位性を示唆するものがなかった。一方、GC+MTXは再燃(18か月)でGC+POCYよりも劣っていたが、前述のように6か月の無治療期間後の判定であり日常臨床とは合致しないため、結果をそのままでは採用しがたいと考えられた。GC+POCYと比較してGC+MTXの望ましい効果は望ましくない効果と比較して多分大きくないと考えられ、よって利益と害のバランスに関して、GC+MTXはGC+POCYと同等と判断した。

GC+IVCYとGC+MMFの比較では、「重大」なアウトカムである死亡、寛解、重篤合併症発現(採用論文では胃腸症状・検査値異常を含む)、重篤感染症発現に関して、優位性を示唆するものがなかった。点推定値のみをみれば、すべてのアウトカムで有効性・安全性ともにGC+MMFはGC+IVCYと同等以上の可能性があるが、「バイアスのリスク」の観点、「対象とされた患者も76名中75名が腎障害を有するMPAのため腎障害のない症例での判断がむずかしい」などより、AAV一般における利益の大きさは判定しがたかった。よって、利益はあり害は少ないと思われるがその大き

さについては、不明と判断した。

4.3.3 患者の価値観や優先度はどうか？

今回の患者アンケートでは、GC+MTX、GC+MMFを想定した質問を行っていない。パネル会議では、標準治療を受けられない患者もいるので、保険適用外の薬剤であり十分なエビデンスはないが、AAV治療に携わる専門外の医師がこれらの治療選択肢があることを認知していることが重要と考えられた。

4.3.4 正味の利益とコストや資源のバランスはどうか？

GC+POCYとGC+MTXの比較では、利益と害のバランスは同等であり、医療費増分コストもほぼ同等であった。しかしMTXはわが国では保険適用外の薬剤であること、AAV診療に携わる施設や医師の専門性によってはMTXの使用頻度が大きく異なることが問題点としてあげられた。

GC+IVCYとGC+MMFの比較では、GC+MMFは正味の利益は大きくないながらも存在すると考えられるが、その大きさについては不明である。直接医療費は1泊入院のIVCYと比較しMMFは安価であり、経口薬のため、多くの資源は必要としない。しかし、MMFはわが国では保険適用外の薬剤であり、薬剤の使用には施設間・医師間で差が生じ、健康格差に影響する可能性がある。

4.3.5 推奨のグレーディング

MTXは保険適用外であり薬剤使用に施設間、診療医間格差が考えられる。加えて今回抽出された唯一のRCTも腎障害がなく、重要な臓器障害のないGPAを対象とした非劣性試験であることから、推奨内容およびグレーディングは、「CY、RTXともに使用できない場合、重症臓器病変がなく腎機能障害の軽微なAAV患者の寛解導入治療では、GC+MTXを提案する」と、弱い推奨とすることに全員一致で決定した。

MMFも保険適用外である。正味の利益は大きくないながらも存在するとは考えられるが、採用論文の対象症例は腎障害を有するMPAに限定されていることなどから、GPAに関するエビデンスは不十分であり、正味の利益の程度も不明である。よって推奨の内容およびグレーディングは、「CY、RTXともに使用できない場合GC+MTXの推奨内容に該当しない場合に、GC+MMFを提案する」と、弱い推奨とすることに全員一致で決定した。ただし、2件の試験では対象患者の平均年齢はそれぞれ56歳(29～70歳)、49.1歳(18～71歳)と比較的若く、1例のGPAを除いて腎障害を有するMPAであることに留意する必要がある。

関連する他の診療ガイドライン

4.4 の記載

以前の EULAR ガイドライン¹⁾では MTX は CY より毒性の少ない選択肢として限局型・早期全身型 AAV 寛解導入治療の第一選択薬の一つとして推奨され、MMF は標準療法を行っても寛解に達しない難治性症例に対して考慮するとされていた。

一方で、BSR ガイドライン²⁾では MTX、MMF ともに臓器障害のない BVAS で定義される軽症例の代替療法として考慮すると位置づけられ、2016 年に改訂された EULAR recommendation でも同様の記載となった。このような相違はエビデンスが十分ではなく、また研究対象が限られた集団に限定されていることに起因すると考えられる。

4.5 治療のモニタリングと評価

Part 2 VI 「疾患活動性の評価」(p93), VIII 「2.1 グルココルチコイド」(p114), 「2.4 メトトレキサート」(p123), 「2.6 ミコフェノール酸モフェチル」(p125)を参照。

4.6 今後の研究の可能性

わが国では、AAV 寛解導入治療において MTX も MMF も保険適用外である。しかしながら、本 CPG における AAV 標準療法として第一に推奨される GC+CY や次いで提案される GC+RTX が使用できない場合も存在する。そのため、MTX や MMF による寛解導入治療の意義も十分に存在すると考えられる。限られた AAV 集団においても、今後、わが国の新たな寛解導

入治療としてのエビデンスを構築する必要がある。

4.7 採用論文リスト

- CQ1-5【RCT】
de Groot K, et al. Arthritis Rheum 2005 ; 52 : 2461-2469.
CQ1-6【RCT】
Hu W, et al. Nephrol Dial Transplant 2008 ; 23 : 1307-1312.
Han F, et al. Am J Nephrol 2011 ; 33 : 185-192.

エビデンスプロファイル

4.8 Evidence to Decision テーブル

CQ1-5, CQ1-6, それぞれ推奨作成関連資料③を参照。

■ 文献

- 1) Mukhtyar C, et al. Ann Rheum Dis 2009 ; 68 : 310-317.
- 2) Ntatsaki E, et al. Rheumatology(Oxford)2014;53:2306-2309.

■ 推奨作成関連資料一覧(推奨作成関連資料③に掲載)

- 資料 1-37 CQ1-5 エビデンスプロファイル
資料 1-38 CQ1-5 Evidence to Decision テーブル
資料 1-39 CQ1-5 文献検索式と文献選択
資料 1-40 CQ1-5 アブストラクトテーブル(RCT)
資料 1-41 CQ1-5 リスク・バイアステーブル(RCT)
資料 1-42 CQ1-5 リスク・バイアサマリーとグラフ、
フォレストプロット(RCT)
資料 1-43 CQ1-5 結果のまとめ(SoF)テーブル(RCT)
資料 1-44 CQ1-6 エビデンスプロファイル
資料 1-45 CQ1-6 Evidence to Decision テーブル
資料 1-46 CQ1-6 文献検索式と文献選択
資料 1-47 CQ1-6 アブストラクトテーブル(RCT)
資料 1-48 CQ1-6 リスク・バイアステーブル(RCT)
資料 1-49 CQ1-6 リスク・バイアサマリーとグラフ、
フォレストプロット(RCT)
資料 1-50 CQ1-6 結果のまとめ(SoF)テーブル(RCT)
※ファンネルプロット(RCT)：いずれのサブ CQ も論文数が 9
件以下のため作成せず

5. CQ2 の推奨と解説

CQ 2	重症な腎障害を伴う ANCA 関連血管炎の寛解導入治療で血漿交換は有用か？		
CQ 2-1	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大量静注療法と血漿交換のどちらが有用か？		
CQ 2-2	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グルココルチコイド+経口シクロホスファミド+血漿交換のどちらが有用か？		
	推奨	推奨の強さ	エビデンスの確実性
①	重症な腎障害を伴う ANCA 関連血管炎の寛解導入治療では、グルココルチコイド+経口シクロホスファミド+グルココルチコイド大量静注療法よりも、グルココルチコイド+経口シクロホスファミド+血漿交換*を提案する。	弱い	非常に低
	重症な腎障害を伴う ANCA 関連血管炎の寛解導入治療では、グルココルチコイド+経口シクロホスファミドよりも、グルココルチコイド+経口シクロホスファミド+血漿交換*を提案する。	弱い	非常に低

*：保険適用外、クイックリファレンス[2. 診療ガイドラインの使い方](p viii)および Part 1 | 4. 使用上の注意](p3)参照。

- 1) 本推奨文での ANCA 関連血管炎は、顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症を意味する。
- 2) 血漿交換の十分な経験がある医師のもとで治療すること。
- 3) RPGN を含む重症な腎障害例は腎臓専門医に相談することが望ましい。
- 4) 各薬剤を安全に使用するために、添付文書、Part 2 VIII[治療](p112)参照

5. 1 背景

海外の AAV の CPG において、血液浄化療法は高度腎不全や肺胞出血を呈する重症例の補助的治療法という位置づけである。血液浄化療法のうち、単純血漿交換を選択することが一般的である。しかし、血漿交換の有効性を評価しうるエビデンスは限られ、その有効性の見解は一致していなかった。理由として、AAV は稀少疾患であり試験のサンプルサイズが小さいこと、十分な免疫抑制療法との併用療法であること、血漿交換の処方(方法、血漿処理量、回数等)の設定等が結果に大きく影響していると考えられてきた。2007年に発表された欧州血管炎研究グループ(EUVAS)による MEPEX trial (high-dosage methylprednisolone versus plasma exchange)は高度腎不全症例の透析離脱率改善効果の検証を念頭に置いた試験である。AAVの重症腎障害例に対象を絞り結果の解釈を明瞭にしたと同時に、それまでの報告と比較してサンプルサイズが大きく試験結果の信頼性が高い。このエビデンスの出現をふまえ、今回、重症な腎障害を伴う AAV の寛解導入治療の際の血漿交換併用の有用性を検討した。

5. 2 解説(エビデンスの要約)

寛解導入治療である GC+POCY との併用療法として GC 大量静注療法(ステロイドパルス)(対照群)と血漿交換の有効性を比較検証した研究の SR の結果、前述した1件の RCT(137名)とその長期成績以外の試験はみつからなかった。「重大」なアウトカムである末期腎不全で血漿交換の併用の優位性を認めた(3か月；RR：0.62, 95%CI：0.41~0.92, 12か月；RR：0.73, 95%CI：0.52~1.03)。死亡、重篤合併症発現および重篤感染症発現は、両者で差はなかった。以上より、ステロイドパルスと比較し血漿交換の併用は12か月までの末期腎不全を減少させる可能性があると判断した。

次に、寛解導入治療としての GC+POCY に対する血漿交換併用の有効性を比較した研究の SR の結果、2件の RCT(32+33名)と2件の後ろ向きコホート研究(26+75名)が見つかった。RCTの結果では、「重大」なアウトカムである末期腎不全について、血漿交換の併用により末期腎不全の発生はなかったが、信頼区間が広く明らかな優位性はなかった。死亡は両者で差はなく、重篤合併症発現および重篤感染症発現は結果がなく解析できなかった。したがって、重症の腎障害例

の寛解導入治療における血漿交換の併用は12か月までの末期腎不全を減少させる可能性がある。

なお、安全性に関連して、中心的なエビデンスであるMEPEX trialの組み入れ基準をみると、年齢22～81歳(平均66歳)、血清クレアチニン500 μ mol/L以上あるいは透析を要しており、実際の治療では患者の状況がこれらに合致しているか確認が必要である。

5.3 パネル会議

5.3.1 アウトカム全般に関するエビデンスの質(確実性)はどうか？

寛解導入治療の併用療法としてのステロイドパルスと血漿交換の有効性比較において、1件のRCTとその長期成績についてエビデンスの質(確実性)をみると、すべてのアウトカムで「不精確さ」に問題があり、末期腎不全、重篤合併症発現、重篤感染症発現では、「バイアスのリスク」に問題があり、エビデンスの質(確実性)は、「low(低)」～「very low(非常に低)」であった。「重大」なアウトカムにおける血漿交換介入の効果をみると、患者にとって同じ方向ではないため、全体のエビデンスの質(確実性)は「very low(非常に低)」と判断した。

次に、寛解導入治療への血漿交換の併用の有効性の検討では、2件のRCTをもとに同様の検討を行った。エビデンスの質(確実性)をみると、すべてのアウトカムで「不精確さ」に問題があり、末期腎不全(1か月・3か月)では、「バイアスのリスク」「非直接性」に問題があった。各アウトカムのエビデンスの質(確実性)は「low(低)」～「very low(非常に低)」であり、「重大」なアウトカムにおける血漿交換介入の効果は患者にとって同じ方向ではないため、全体のエビデンスの質(確実性)は「very low(非常に低)」と判断した。

5.3.2 利益と害のバランスはどうか？

血漿交換の合併症(新鮮凍結血漿を含む置換液、体外循環、バスキュラーアクセスなどに関連した合併症)に注意が必要である(害)。しかし、GC+POCYと併用する場合のステロイドパルスと血漿交換の有効性の比較検討では、優位性を示した末期腎不全以外の「重大」なアウトカム(死亡、重篤合併症発現、重篤感染症発現)、「重要」なアウトカムである再燃のいずれも優劣は認められなかった。そのため、予想される望ましい効果は「多分大きい」、予想される望ましくない効果は「多分小さい」、総合的に「望ましい効果は望ましくない効果より多分大きい」、すなわち利益がその害を上まわると判断した。

GC+POCYと血漿交換併用の有効性の比較検討では、信頼区間が広く明らかな優位性はないものの、血漿交換併用では1か月および3か月で末期腎不全の発生はなかった。死亡および再燃について優劣はなく、害の指標となる重篤合併症発現、重篤感染症発現は検討できなかった。以上より、予想される望ましい効果は「多分大きい」「望ましい効果は望ましくない効果より多分大きい」と考えられ、利益がその害を上まわると判断した。これらの結果をふまえ、血漿交換の併用の有効性はその利益がその害を上まわると判断した。

5.3.3 患者の価値観や優先度はどうか？

患者アンケートの結果やパネル会議での意見では、治療選択は確実に寛解が得られるのであれば多少の経済的負担増は仕方ないが、経済的負担は少ないほうがよい。時間的な問題も重要で、治療のための通院回数が少なくなることを望んでいる。加えて専門外の医師を含めて治療薬剤や治療法をすべからず認知していることを望んでいると考えられた。これらいずれの点においても血漿交換の選択に影響が出る可能性はある。

患者アンケートにおける重症の腎障害例での血漿交換の治療選択を想定した質問では、血漿交換の併用の希望あるいはどちらかといえば希望する意見がやや多かった。パネル会議では医療消費者から、「仕事をしている場合、透析で職場を離れることは苦痛であり、透析を遅らせることは大切であろう」との意見があった。一方で、アンケートではわからないという意見もある程度みられた。個々の治療に関しては患者の価値観・優先度は多様であると考えられた。

5.3.4 正味の利益とコストや資源のバランスはどうか？

医療費を総合的に検討すべきではあるが利用可能な情報がないため、モデルケースを用いた直接医療費および薬剤の検討を行った。血漿交換のコストは7回分で1,960,000円であり、ステロイドパルス(約20,000円)と比較し高額である。血漿交換は通常は入院のうえ実施されるので、患者負担が増額されることはないが、医療費の増大につながる。また、わが国ではAAVに対する血漿交換は保険適用外であることを考慮する必要がある。医療行政の視点からは受け入れの点で課題がある。

資源面では、血漿交換は特殊な医療処置であり、熟練した医師のもとで治療を受ける必要がある。その他、設備や専任スタッフ、血漿交換の機器、血漿交換に要する時間など多くの資源も要する。ただし、わが国では血液浄化施設は全国にゆきわたり、偏在はあるものの腎臓専門医もすべての都道府県で勤務していることを考慮すると、血漿交換の実施の実現可能性は高い。

上記をふまえたパネル会議において、医療費および資源に大きな課題はあるものの、血漿交換の併用による正味の利益は増分コストや健康格差における不公平さと比べて「多分大きい」と判断した。

5.3.5 推奨のグレーディング

パネル会議では、血漿交換の副作用、コストおよび資源の課題はあるものの、重症の腎障害例の寛解導入治療における血漿交換の併用は12か月までの末期腎不全を減少させる可能性があることから、「重症の腎障害例の寛解導入治療において血漿交換の併用を提案する」ことに全会一致で決定した。

なお、実際の臨床現場においては、POCYではなくIVCYが用いられる場合があること、高齢者、透析を要する腎障害、易感染など、副作用リスクが高いと考えられる場合はCYを併用せずGC+血漿交換で治療するケースがあること、さらに、ステロイドパルスが併用される場合があることを付記しておく。

関連する他の診療ガイドラインの

5.4 記載

関連するCPGとして、「進行性腎障害に関する調査研究班」が作成した「エビデンスに基づく急速進行性腎炎症候群(RPGN)診療ガイドライン2014」がある。重症な腎障害を合併したANCA関連RPGNでは初期治療時の補助療法として血漿交換が推奨されている。文言に違いがあるものの、同一のエビデンス(MEPEX trial)に基づき作成された推奨文である。また、推奨グレードは「科学的根拠はない(あるいは弱い)が、行うよう勧められる」であり、本CQの「弱い推奨」とその程度は同等である。そのため、重症の腎障害例にエビデンスがあるという主旨は本CQと同様である。

5.5 治療のモニタリングと評価

Part 2 VI「1. 腎」(p93)、VIII「3.1 血漿交換」(p130)を参照。

5.6 今後の研究の可能性

血漿交換の有用性に関するわが国のRCTはなく、国際的にも質の高いエビデンスが限られており、さらなるエビデンスの創出が望まれる。また、軽症の腎障害

や肺腎症候群(肺胞出血を伴う腎障害)でのエビデンスの創出も期待される。

さらに増分コストの課題があげられる。重症の腎障害例において、非改善例での維持透析に関する費用との対比を基準とした血漿交換の対費用効果分析が必要である。

その他、血漿交換の血漿分離方法(膜分離か遠心分離か)、置換液の内容、実施回数や頻度による効果の違いの検証が必要である。

5.7 採用論文リスト

CQ2-1【RCT】

Jayne DR, et al. J Am Soc Nephrol 2007; 18: 2180-2188.
Walsh M, et al. Kidney Int 2013; 84: 397-402.

CQ2-2【RCT】

Zäuner I, et al. Am J Kidney Dis 2002; 39: 28-35.
Szpiro WM, et al. Nephrol Dial Transplant 2011; 26: 206-213.

CQ2-2【非RCT】

Frasca GM, et al. Ther Apher Dial 2003; 7: 540-546.
Gregersen JW, et al. Clin Exp Rheumatol 2012; 30: S39-47.

エビデンスプロファイル

5.8 Evidence to Decision テーブル

CQ2-1, CQ2-2, それぞれ**推奨作成関連資料④**を参照

■ 推奨作成関連資料一覧(推奨作成関連資料④に掲載)

資料 2-1 CQ2 文献検索式と文献選択

資料 2-2 CQ2-1 エビデンスプロファイル

資料 2-3 CQ2-1 Evidence to Decision テーブル

資料 2-4 CQ2-1 アブストラクトテーブル(RCT)

資料 2-5 CQ2-1 リスク・バイアステーブル(RCT)

資料 2-6 CQ2-1 リスク・バイアスマサマリーとグラフ、
フォレストプロット(RCT)

資料 2-7 CQ2-1 結果のまとめ(SoF)テーブル(RCT)

資料 2-8 CQ2-2 エビデンスプロファイル

資料 2-9 CQ2-2 Evidence to Decision テーブル

資料 2-10 CQ2-2 アブストラクトテーブル(RCT)

資料 2-11 CQ2-2 リスク・バイアステーブル(RCT)

資料 2-12 CQ2-2 リスク・バイアスマサマリーとグラフ、
フォレストプロット(RCT)

資料 2-13 CQ2-2 結果のまとめ(SoF)テーブル(RCT)

資料 2-14 CQ2-2 アブストラクトテーブル(非RCT)

資料 2-15 CQ2-2 リスク・バイアステーブル(非RCT)

資料 2-16 CQ2-2 リスク・バイアスマサマリーとグラフ、
フォレストプロット(非RCT)

資料 2-17 CQ2-2 結果のまとめ(SoF)テーブル(非RCT)

※ファンネルプロット(RCT): いずれのサブCQも論文数が9
件以下のため作成せず

6. CQ3の推奨と解説

CQ 3	ANCA 関連血管炎の寛解維持治療では、どのようなレジメンが有用か？
CQ 3-1	ANCA 関連血管炎の寛解維持治療では、グルココルチコイド+経口シクロホスファミドとグルココルチコイド+アザチオプリンのどちらが有用か？
CQ 3-2	ANCA 関連血管炎の寛解維持治療では、グルココルチコイド+アザチオプリンとグルココルチコイド+リツキシマブのどちらが有用か？
CQ 3-3	ANCA 関連血管炎の寛解維持治療では、グルココルチコイド+アザチオプリンとグルココルチコイド+メトトレキサートのどちらが有用か？
CQ 3-4	ANCA 関連血管炎の寛解維持治療では、グルココルチコイド+アザチオプリンとグルココルチコイド+ミコフェノール酸モフェチルのどちらが有用か？
CQ 3-5	ANCA 関連血管炎の寛解維持治療では、グルココルチコイド+経口シクロホスファミドとグルココルチコイド+シクロスポリン A のどちらが有用か？

	推奨	推奨の強さ	エビデンスの確実性
①	ANCA 関連血管炎の寛解維持治療では、グルココルチコイドに加え、アザチオプリンを併用することを提案する。 寛解維持治療に用いる他の薬剤として、リツキシマブ、メトトレキサート [*] 、ミコフェノール酸モフェチル [*] が選択肢となりうる。	弱い	非常に低

*：保険適用外。クイックリファレンス[2. 診療ガイドラインの使い方](p viii)および Part 11[4. 使用上の注意](p3)参照。

- 1) 本推奨文での ANCA 関連血管炎は、顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症を意味する。
- 2) 各薬剤を安全に使用するために、添付文書、Part 2 VIII「治療」(p112)参照

6. 1 背景

AAV の患者では、寛解導入後の再燃率が高いため、有効(再燃が少ない)、かつ安全な(重篤な感染症や合併症の併発が少ない)寛解維持治療が必要とされている。かつてはGCとCYが併用された時代もあったが、CYの長期使用に伴う安全性の問題から、寛解維持の目的ではCYは用いられなくなった。GCにアザチオプリン(AZA)を併用する治療は、2016年現在、寛解維持治療の標準療法として欧米で認められている治療である。また、わが国でもリツキシマブ(RTX)がAAVの寛解導入治療に適用が承認されたが、2014年に寛解維持治療への有用性が報告され¹⁾、今後使用される頻度が増えると予想される。GC+AZAの標準療法としての有用性と代替治療法に関して、死亡、再燃、重篤感染症発現、重篤合併症合併、末期腎不全の検討を行った。

6. 2 解説(エビデンスの要約)

AAVの寛解維持治療のレジメンを示す論文のSRを前述の五つのCQで行った。検討されたエビデンスはすべてGC+CYの寛解導入後の維持治療として比較

試験が行われていた。試験組み入れの寛解の基準としてはBVAS 0点が基準とされた[CQ3-5のシクロスポリン A(CsA)の試験を除く]。

GC+POCY(対照群)とGC+AZAの比較では1件のRCT[寛解導入時155名：GPA 61%、MPA 39%、比較試験編入時144名：AZA 71名、POCY 73名]²⁾、1件の観察研究(128名：プロテイナーゼ3(PR-3)-ANCA陽性73%、MPO-ANCA陽性27%：AZA 44名、POCY 84名)³⁾がみつかった。RCTにおける各アウトカムのRRおよび95%CIは、死亡0.34(0.01~8.27)、再燃1.13(0.51~2.50)、末期腎不全1.03(0.15~7.10)とも有意な上昇・低下はなく、重篤合併症発現のRRは1.18(95%CI：0.45~3.07)でPOCYのほうが重篤合併症は少ない傾向があった。非RCTでも再燃のGC+POCY(対照群)に対するGC+AZAのRRは1.05(95%CI：0.55~1.99)で有意な上昇・低下はなかった。

GC+AZA(対照群)とGC+RTXとの比較RCT(115名：GPA 76%、MPA 20%、RLV 4%：AZA 58名、RTX 57名)¹⁾では、死亡でGC+RTXが少ない傾向があり(RR：0.20, 95% CI：0.01~4.15)、再燃でGC+RTXの優位性が示された(RR：0.18, 95% CI：0.06~0.58)、重篤合併症(RR：1.02, 95% CI：0.67~1.54)、重篤感

染症(RR:1.40, 95% CI:0.61~3.22)では有意な上昇・低下はないが、GC+RTXのほうがこれらのリスクがやや高い傾向であった。

GC+AZA(対照群)とGC+MTXとの比較では、1件のRCT(96名:AZA, MTXとも48名, GPA 76%, MPA 24%)が認められたが、死亡(RR:3.00, 95%CI:0.12~72.27), 再燃(RR:0.91, 95%CI:0.57~1.47)と望ましい効果は大きくなく、一方、重篤合併症(RR:2.20, 95% CI:0.81~5.97), 重篤感染症(RR:5.00, 95% CI:0.60~41.59)は、信頼区間は広いもののMTXのリスクが高い傾向を示した⁴⁾。

GC+AZA(対照群)とGC+MMFとの比較試験は1件のRCT(156名)が認められた。死亡は同等で、GC+MMFの重篤合併症発現(RR:0.65, 95%CI:0.28~1.47), 重篤感染症発現(RR:0.39, 95%CI:0.11~1.43)は低い傾向(有意差なし)にあったが、再燃はGC+MMFが有意に多く、劣っていた(RR:1.47, 95%CI:1.04~2.09)⁵⁾。

CsAはわが国のAAV診療における使用頻度が比較的高い薬剤のため検討する価値は高いと判断され、SRでGC+CsAとGC+POCY(対照群)に関する1件のRCT(GPA:32名)が採用された。ここでは再燃のみの検討が行われているが、RR:1.25(95%CI:0.67~2.32)でCsAの再燃が多い傾向にあるが「バイアスのリスク」「不精確さ」からエビデンスの質(確実性)は「very low(非常に低)」と確実性が低かった。検討できるアウトカムは再燃のみであり、さらに試験デザインの問題(推奨作成関連資料⑤ 3-36 CQ3-5 アブストラクトテーブル(RCT), 症例数の少なさの問題点から、この研究によるGC+CsAの有効性・安全性の判断は不可能と考えられ、SRではこれ以外に該当研究がなかったためにCsAに関しては推奨の検討から削除された。

また、前述のようにGC+POCYも維持治療として長期服用する際には安全性の面で問題を生じることから、推奨の検討から削除された。

なお、寛解維持治療に関するSRのエビデンスはGC+CYによる寛解導入後の維持治療のみであり、その他の治療による寛解導入後の維持治療のエビデンスがない点が推奨作成の際に議論が上がった。この点については後述する。

採用論文の対象者は、CQ3-1のうち観察研究は1施設のAAV全症例を対象とし、全員ANCA陽性であった。その他のRCTの組み入れ基準は、年齢はCQ3-3においては18歳以上、他は18~75歳であった。ANCA陽性が組織学的に診断された患者で、多くのRCTでは新規に診断された症例が組み入れられたが、CQ3-2のRTXの試験では再燃症例も組み入れられた。腎障害か他の臓器障害を有する患者を組み入れた試験が多く

(CQ3-2はRTX, CQ3-4はMMF以外)、実際に腎障害を有する患者の割合は69~94%であった(CQ3-4のMMFの試験では記載なし)(詳細は付録資料⑤ 3-4 CQ3-1 アブストラクトテーブル(RCT), 3-8 CQ3-1 アブストラクトテーブル(非RCT), 3-15 CQ3-2 アブストラクトテーブル(RCT), 3-22 CQ3-3 アブストラクトテーブル(RCT), 3-29 CQ3-4 アブストラクトテーブル(RCT), 3-36 CQ3-5 アブストラクトテーブル(RCT)参照)。これらの組み入れられた患者はGC+CYにて治療され、寛解基準BVAS 0点で寛解維持治療のグループに割り付けられた。

6.3 パネル会議

6.3.1 アウトカム全般に関するエビデンスの質(確実性)はどうか?

エビデンスの質(確実性)に関して、GC+AZAとGC+POCYのRCTでは、再燃、重篤合併症発現、末期腎不全のアウトカムで非盲検化など「バイアスのリスク」に問題があり、重篤合併症発現ではその定義が不明確であった。また、すべてのアウトカムで「不精確さ」の点でグレードダウンした。以上から、エビデンスの質(確実性)は「low(低)」~「very low(非常に低)」となり、「重大」なアウトカムにおける介入の効果をみると、患者にとって同じ方向ではないことから、全体のエビデンスの質(確実性)としては低いほうを採用し、「very low(非常に低)」となった。

GC+AZAとGC+RTXの比較では、盲検化されていないが、死亡に関しては生死の判断には問題がなく、再燃も盲検化されていないもののデータ委員会で再検証がされていたので、「バイアスのリスク」は低いと考えられる。重篤合併症および重篤感染症は盲検化がなく定義が不明確であり、またすべてのアウトカムで「不精確さ」でグレードダウンし、エビデンスの質(確実性)は「moderate(中)」~「very low(非常に低)」で、全体のエビデンスの質(確実性)は「very low(非常に低)」となった。

GC+AZAとGC+MTXの比較では、死亡以外の各項目の評価に「バイアスのリスク」があり、「不精確さ」の問題から、エビデンスの質(確実性)は「low(低)」~「very low(非常に低)」となり、全体のエビデンスの質(確実性)は「very low(非常に低)」となった。

GC+AZAとGC+MMFの比較では、非盲検化の問題、すべてのアウトカムで「不精確さ」でダウングレードし、エビデンスの質(確実性)は「low(低)」~「very low(非常に低)」, 全体のエビデンスの質(確実性)は「very low(非常に低)」となった。

以上より、CQ3ではGC+AZAに関する推奨文が作成され、エビデンスの質(確実性)は「very low(非常に低)」とした。

6.3.2 利益と害のバランスはどうか？

GC+AZAについては、GC+POCYと比較して、「重大」なアウトカムである死亡、再燃、末期腎不全、重篤合併症では優劣をつけられなかったが、疫学研究のレビュー⁶⁾およびVII「害について」(p39)でも示されているようにCYの累積使用量の増加に伴う膀胱癌リスクの増加から、AZAによるリスク軽減を考慮し「望ましい効果は望ましくない効果より多分大きい」とし、GC+POCYに比してGC+AZAの利益が害を上まわると判断した。

GC+AZAとGC+RTXの比較では、「重大」なアウトカムである再燃でGC+RTXの優位性が示された。一方、重篤合併症、重篤感染症もGC+RTXのほうがやや高い傾向であるが、これらのアウトカムに関するエビデンスの質(確実性)は低いことから、GC+RTXはGC+AZAと比較して「望ましい効果は望ましくない効果より多分大きい」と判断された。

GC+AZAとGC+MTXの比較では、MTXの望ましい効果(死亡、再燃)は小さくなく、一方、重篤合併症、重篤感染症は、信頼区間が広いとはいえ、MTXのリスクが高い傾向を示し、GC+AZAに比べGC+MTXでは「望ましい効果は望ましくない効果に比べ大きくはない」と考えられた。

GC+AZAとGC+MMFの比較では死亡は同等で、GC+MMFは重篤合併症発現、重篤感染症発現において有意差はないが低い傾向にあった。しかし、GC+MMFの再燃はGC+AZAよりも有意に劣っていたため、「望ましい効果は望ましくない効果より大きくはない」と判断された。

以上より、GC+POCYに比してAZAの利益と害のバランスの優越性が示された。GC+RTXは「望ましい効果は望ましくない効果より多分大きい」と判断されたが、後述の正味の利益とコストや資源のバランスを鑑みる必要があると考えられた。また、GC+MTX、GC+MMFはGC+AZAを超える治療法ではないと考えられた。

6.3.3 患者の価値観や優先度はどうか？

パネル会議において医療消費者からは、支払いが安価で、入院はなるべく避けたく、通院間隔は長いほうがよいという意見が出された。この観点からは、POCY、MTXは比較的安価ながら有害事象がみられた際の費用や入院の必要性などを考慮するとPOCY、MTXに比べAZAが優位であると判断された。AZAとRTXの比較においては、事前の患者アンケートでは、

薬剤効果や方法のみではAZAの選択者が30%、RTXの選択者が50%であったが、医療機関による受け入れの可否、高額療養費の限度が収入により異なること、特定疾患の医療費助成の有無によってAZAの選択希望者が増加するという意見が出された。

6.3.4 正味の利益とコストや資源のバランスはどうか？

医療費を総合的に検討すべきではあるが利用可能な情報はない。個々の患者によって使用薬剤量が異なるが、コスト検討の資料とするため、モデルケースを用いた直接医療費および薬剤費の検討を行った。AZA(イムラン[®] 100 mg/日で1か月8,910円、6か月約53,000円)は、POCY(エンドキサン[®] 100 mg/日で1か月2,166円、6か月約13,000円)に比して高額であるが、長期使用における安全性(膀胱癌リスク)を考慮すれば、大きな負担ではなく、容易に入手でき非専門医でも治療可能で実現性が高いと判断された。

MTX(リウマトレックス[®] 16 mg/週で1か月9,152円、6か月約55,000円)はAZAと薬剤費はほぼ同等であるが、有害事象発生時のコストなどを考慮すると「一概にはいえない」と考えられた。また、保険適用外であること、膠原病内科医では使い慣れているものの他の専門分野の医師はあまり使い慣れていないこと、採用論文での使用量(15~25 mg/週)はわが国の関節リウマチに対する承認用量よりも多いことが問題点としてあげられた。

MMF(セルセプト[®] 2 g/日として1か月に約70,000円、6か月で約420,000円)はわが国で使い慣れている医師が少なく、保険適用外であり、高額なため実行しにくい。直接医療費は高いが合併症が減る可能性があり、医療費に関しては「一概にはいえない」。しかし、医療費助成の有無により格差を生じる可能性がある。

AZAとRTXと比較すると、再燃はRTXに優位性が認められた。しかし、RTXの薬剤費(500 mg/6か月で215,573円、1,000 mg/6か月で431,146円)は高額で、重篤合併症発現や重篤感染症発現はRTXに高い傾向があるため副作用に対する経費も必要となる可能性が高い。点滴であるため医療スタッフなど人的資源を要すること、医療機関によっては入院で治療している点など医療資源を必要とする。病状の安定した寛解維持期でのRTX治療は専門医でなくても可能かもしれないが、やや専門性が高いこと、さらには寛解維持での使用法が添付文書の使用法と異なること、いまだ維持治療に最適な用法・用量および治療期間が確立されていないことなど、コスト・資源以外にも解決すべき問題があげられた。

また、高額なので医療費助成の有無で格差を生じる

可能性があると判断された。

6.3.5 推奨のグレーディング

GC+AZAでの維持治療は複数のエビデンスがあり、前述の内容を総合的に考慮し、標準治療と考えられた。しかし、検討したエビデンスはすべてGC+CYで寛解導入された後の維持治療である。一方、実際の診療では複数の寛解導入治療が行われることが予想され、寛解導入内容を規定した維持治療の推奨文は利用しづらいと考えた。したがって、本推奨文では、寛解導入治療内容を規定しないこととした。寛解導入治療を規定しない維持治療のエビデンスはなく、検討したエビデンスでは賄いきれない部分があること、現状ではGC単独治療による寛解維持治療も一定割合みられることから、GC+AZAを推奨ではなく提案(弱い推奨)とした。RTXはAZAに比べ有用性が示されたが、医療資源、コスト、医療格差、維持治療におけるRCTの使用法が添付文書と異なること、維持治療に最適な用法・用量および治療期間が確定されていないことなどから、推奨・提案とはできなかった。しかし、AZAの代替療法として重要と判断されコメントに加えることとした。MTX、MMFも利益と害のバランスの問題、保険適用外、MMFは高額などの問題点はあるが、使用すべきではないと断定する明確な根拠はなく、ともに代替療法としては重要であることから、コメントに加えることを全会一致で決定した。

なお、エビデンスとしては示されていないが、GC単独で寛解導入治療を行った場合や、限局型で重症臓器病変がない場合には、GC単独治療による維持治療も選択しうる。しかし、免疫抑制薬併用によるGCの早期減量で、長期のGCの有害事象の軽減が期待できることも考慮する〔VII「害について」(p39)参照〕。

6.4 関連する他の診療ガイドラインの記載

厚生労働省進行性腎障害に関する調査研究班が作成した「エビデンスに基づく急速進行性腎炎症候群(RPGN)診療ガイドライン2014」では、ANCA型RPGNの維持治療でGCと免疫抑制薬の併用を推奨しており、推奨グレードは「科学的根拠があり、行うよう勧められる」である。免疫抑制薬ではAZA、ミゾリピン(MZR)のほか、MTX、MMFについて解説されている。使用薬剤について若干の相違がみられるが、GC+AZAを中心としている点で、本CPGとは矛盾はない。

海外のCPGをみると、BSR/BHPRのCPG(http://rheumatology.oxfordjournals.org/content/suppl/2014/04/11/ket445.DC1/ket445-Full_Guidelines_New.pdf)では

GC+CYで寛解を達成した症例ではCYをAZAまたはMTXへスイッチすることを推奨し、MMFを代替薬剤として位置づけている。また、RTXについても維持治療での使用が記載されており、大きな矛盾はない。ただし、MTXは保険適用外、処方医師のMTX使用経験、エビデンスと国内での薬剤投与量の違い、AAVにおけるMTXの使用頻度を考慮し、GC+MTXは代替治療とした。また、レフルノミド(LEF)はわが国の関節リウマチ患者での有害事象、AAVに保険適用外、から、CPGで扱う薬物としてふさわしくないことがパネル会議で決定していた。

6.5 治療のモニタリングと評価

Part 2 VI「疾患活動性の評価」(p93)、VIII「2.1 グルココルチコイド」(p114)、「2.3 アザチオプリン」(p122)、「2.4 メトトレキサート」(p123)、「2.6 ミコフェノール酸モフェチル」(p125)、「2.8 リツキシマブ」(p126)を参照。

6.6 今後の研究の可能性

GC+CYによる治療以外の方法で寛解導入した場合の寛解維持治療の有効性と安全性、RTXによる寛解維持の用法・用量や維持治療期間など、検討を要する。また、わが国の現状では、なおGC単独で治療されている頻度も多いことが研究班の調査で示されているが、欧米に比較してGCの減量の速度が遅く維持量が多いことで、比較試験の治療成績に示されていない骨粗鬆症、骨折、脳・心血管障害、糖尿病、眼障害、皮膚の脆弱性など、さらに長期の副作用に関する成績などの問題の検討が必要であると考えられる。また、複数治療の比較方法としてネットワークメタアナリシスがある。背景因子が大きく異なる状況ではあるが、今後の検討課題とした。

6.7 採用論文リスト

- CQ3-1【RCT】
Jayne D, et al. N Engl J Med 2003 ; 349 : 36-44.
- CQ3-1【非RCT】
Slot MC, et al. Arthritis Rheum 2004 ; 51 : 269-273.
- CQ3-2【RCT】
Guillevin L, et al. N Engl J Med 2014 ; 371 : 1771-1780.
- CQ3-3【RCT】
Pagnoux C, et al. N Engl J Med 2008 ; 359 : 2790-2803.
- CQ3-4【RCT】
Hiemstra TF, et al. JAMA 201 ; 304 : 2381-2388.
- CQ3-5【RCT】
Szpiert WM, et al. Nephrol Dial Transplant 2011 ; 26 : 206-213.

エビデンスプロファイル

6.8 Evidence to Decision テーブル

CQ3-1～CQ3-5, それぞれ**推奨作成関連資料**⑤を参照

■ 文献

- 1) Guillevin L, et al. N Engl J Med 2014 ; 371 : 1771-1780.
- 2) Jayne D, et al. N Engl J Med 2003 ; 349 : 36-44.
- 3) Slot MC, et al. Arthritis Rheum 2004 ; 51 : 269-273.
- 4) Pagnoux C, et al. N Engl J Med 2008 ; 359 : 2790-2803.
- 5) Hiemstra TF, et al. JAMA 2010 ; 304 : 2381-2388.
- 6) Monach PA, et al. Arthritis Rheum 2010 ; 62 : 9-21.

■ 推奨作成関連資料一覧(推奨作成関連資料⑤に掲載)

資料 3-1 CQ3-1 エビデンスプロファイル
 資料 3-2 CQ3-1 Evidence to Decision テーブル
 資料 3-3 CQ3-1 文献検索式と文献選択
 資料 3-4 CQ3-1 アブストラクトテーブル(RCT)
 資料 3-5 CQ3-1 リスク・バイアステーブル(RCT)
 資料 3-6 CQ3-1 リスク・バイアサマリーとグラフ,
 フォレストプロット(RCT)
 資料 3-7 CQ3-1 結果のまとめ(SoF)テーブル(RCT)
 資料 3-8 CQ3-1 アブストラクトテーブル(非 RCT)
 資料 3-9 CQ3-1 リスク・バイアステーブル(非 RCT)
 資料 3-10 CQ3-1 リスク・バイアサマリーとグラフ,
 フォレストプロット(非 RCT)
 資料 3-11 CQ3-1 結果のまとめ(SoF)テーブル(非 RCT)
 資料 3-12 CQ3-2 エビデンスプロファイル
 資料 3-13 CQ3-2 Evidence to Decision テーブル
 資料 3-14 CQ3-2 文献検索式と文献選択

資料 3-15 CQ3-2 アブストラクトテーブル(RCT)
 資料 3-16 CQ3-2 リスク・バイアステーブル(RCT)
 資料 3-17 CQ3-2 リスク・バイアサマリーとグラフ,
 フォレストプロット(RCT)
 資料 3-18 CQ3-2 結果のまとめ(SoF)テーブル(RCT)
 資料 3-19 CQ3-3 エビデンスプロファイル
 資料 3-20 CQ3-3 Evidence to Decision テーブル
 資料 3-21 CQ3-3 文献検索式と文献選択
 資料 3-22 CQ3-3 アブストラクトテーブル(RCT)
 資料 3-23 CQ3-3 リスク・バイアステーブル(RCT)
 資料 3-24 CQ3-3 リスク・バイアサマリーとグラフ,
 フォレストプロット(RCT)
 資料 3-25 CQ3-3 結果のまとめ(SoF)テーブル(RCT)
 資料 3-26 CQ3-4 エビデンスプロファイル
 資料 3-27 CQ3-4 Evidence to Decision テーブル
 資料 3-28 CQ3-4 文献検索式と文献選択
 資料 3-29 CQ3-4 アブストラクトテーブル(RCT)
 資料 3-30 CQ3-4 リスク・バイアステーブル(RCT)
 資料 3-31 CQ3-4 リスク・バイアサマリーとグラフ,
 フォレストプロット(RCT)
 資料 3-32 CQ3-4 結果のまとめ(SoF)テーブル(RCT)
 資料 3-33 CQ3-5 エビデンスプロファイル
 資料 3-34 CQ3-5 Evidence to Decision テーブル
 資料 3-35 CQ3-5 文献検索式と文献選択
 資料 3-36 CQ3-5 アブストラクトテーブル(RCT)
 資料 3-37 CQ3-5 リスク・バイアステーブル(RCT)
 資料 3-38 CQ3-5 リスク・バイアサマリーとグラフ,
 フォレストプロット(RCT)
 資料 3-39 CQ3-5 結果のまとめ(SoF)テーブル(RCT)
 ※ファンネルプロット(RCT) : いずれのサブCQも論文数が9
 件以下のため作成せず

VI

患者アンケート調査

1. 目的と概要

診療ガイドライン(CPG)の推奨作成会議では、医療消費者(患者)、医師、CPG 専門家など、様々な立場の委員が参加して検討を重ねる。その際、治療に関する研究結果のみならず、効果と副作用、治療の受けやすさ、経済的負担など、様々な要素について「患者がどのようなことを重要と考えているか」(価値観や優先度)も重要視する。医療消費者は委員として会議に参加するが、価値観は多様である。そこで、多くの医療消費者の意見を収集し、推奨作成会議の資料として利用するために、全国膠原病友の会(代表理事：森幸子)に協力いただき、抗好中球細胞質抗体(ANCA)関連血管炎(AAV)患者アンケート調査を行った。

CPG 作成事務局と全国膠原病友の会事務局で調査内容を事前に調整し、以下の内容に決定した。

まず、年齢、性別、病名、罹病期間に加え、診断までの経緯を調査した。次に、クリニカルクエスチョン(CQ)に関連して、使用頻度が高く臨床上也問題となりやすいと予想されるCQ1-1, CQ1-2, CQ1-3, CQ2-2, CQ3-2を想定した質問を、薬剤名を伏せたうえで行った。最後に、許容できる副作用の程度と自己負担額について、調査した。実際に使用したアンケートを付録に収載する(推奨作成関連資料⑦)。アンケートは無記名とし、全国膠原病友の会事務局より送付した。

なお、全国膠原病友の会で「血管炎」として登録されている患者には、AAVのほか、結節性多発動脈炎(PAN)、高動脈炎などが含まれる。アンケート送付段階でAAVのみを抽出することは不可能なため、「血管炎」として登録されている会員全員にアンケートを送付し、回答された病名をもとにAAV患者の意見を利用することとした。その他の血管炎患者の意見については、推奨会議の資料として直接利用はできないが、今後の参考とさせていただくことを明記した。

2. 結果

全国膠原病友の会で「血管炎」として登録されている163名宛に、2015年6月2日にアンケートを送付した。締め切りは6月30日であったが、7月21日までに返送された98名(回収率60.1%)の内容を確認した。このなかで、顕微鏡的多発血管炎(MPA)17名、多発血管炎性肉芽腫症(GPA)17名、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(EGPA)20名、その他のAAV3名の計57名を

解析対象とした。AAV以外の疾患は、PAN 21名、高動脈炎16名、巨細胞性血管炎1名、その他3名であった。PANのなかにAAVが含まれる可能性があるが、両者の区別できないため、PANは集計には用いなかった。

AAV 57名は、男性17名、女性40名で、平均年齢62.7歳、平均罹病期間8.28年であった。アンケート【1】～【5】の集計結果を、[図1～12](#)示す。

【1】(1)～(4)では、血管炎の診療(病気による影響と診察・治療)について質問した。病気になってから最も影響を受けたことは、身体的なことが56%で最多であり、心理的、経済・職業的なことをあげる方も多かった。症状がみられて初めてかかる医療機関は病院が67%であるが、2か所までで診断が確定するのは54%であり、3か所以上での診断確定が46%であった。診療に対する満足度では、初めての医療機関から専門医療機関を受診するまでの満足度は低く、どちらかといえば不満・不満の意見が多かった。治療開始後は、56%がどちらかといえば満足・満足であるが、どちらかといえば不満・不満も23%であり、AAVの診療について、改善すべき余地が多くあることが確認された([図1～4](#))。

【アウトカムに関する価値観について】【1】(5)～(8)では、治療の各段階で大切と思うことについて質問した。選択肢はIII【2. アウトカムの抽出】(p6)で検討したアウトカムに対応する。パネル会議で抽出されたアウトカムと、患者アンケートで得られる意見に相違がないかを確認した。なお、生死に関するアウトカムは当然ながら最重要であるため、選択肢には含めなかった。質問は、全体を通して、寛解導入、血漿交換、寛解維持の四つに分けて行った。その結果、パネル会議で抽出されたいずれのアウトカムも患者にとって大切であることが確認された。この他、寛解導入・血漿交換では「重い合併症がない」「重い感染症がない」の割合が高く、寛解維持では「再燃・再発しない」「仕事や家事を続けることができる(QOL)」の割合が高かった([図5](#))。

【2】(1)～(3)は寛解導入治療(CQ1)を想定した質問であり、(1)はサブCQ1-1[グルココルチコイド(GC)とGC+静注シクロホスファミドパルス(IVCY)の比較]、(2)はサブCQ1-2[GC+経口シクロホスファミド(POCY)とGC+IVCYの比較]、(3)はサブCQ1-4[GC+IVCYとGC+リツキシマブ(RTX)の比較]に対応する。いずれの質問においても、結果が大きく偏る

【1】-(1)病気になってから最も影響を受けたことは何ですか？

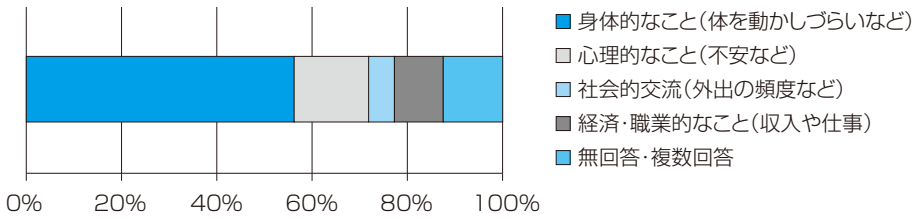
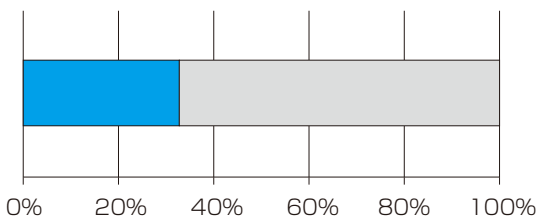


図1 血管炎の診療：病気になってから最も影響を受けたこと

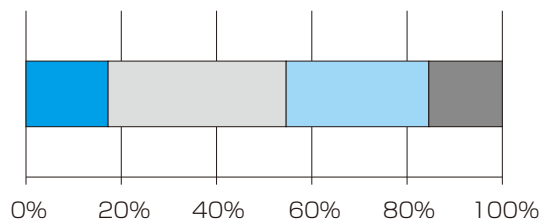
【1】-(2)症状がみられて、はじめてかかったのは？



■ 診療所・クリニック □ 病院

図2 血管炎の診療：症状がみられて初めてかかった医療機関

【1】-(3)症状がみられてから診断が確定するまでに、何か所の医療機関を受診しましたか？



■ 1か所 □ 2か所 □ 3か所 ■ 4か所以上

図3 血管炎の診療：診断が確定するまでに受診した医療機関数

【1】-(4)これまで受けてきた診療に満足していますか？

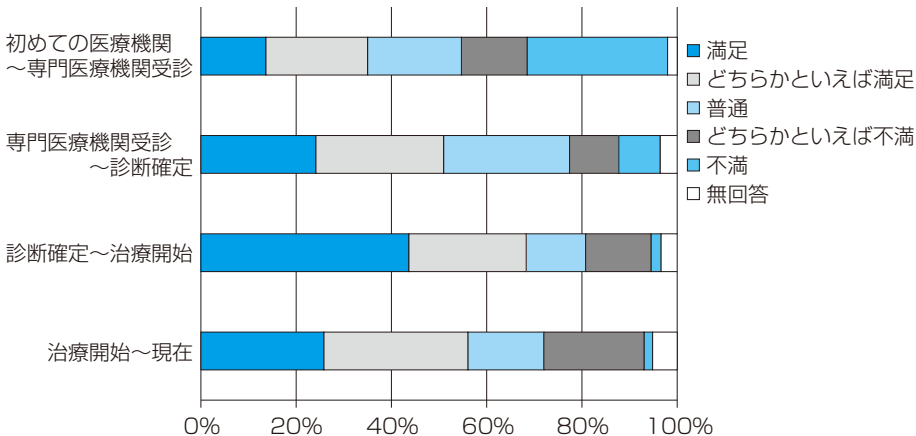


図4 血管炎の診療：診療への満足度

【1】-(5)~(8)血管炎治療の各段階で、「治ること(病気がおさまる薬を飲まなくてすむ)」以外に大切だと思うことは何ですか？(3つに○)

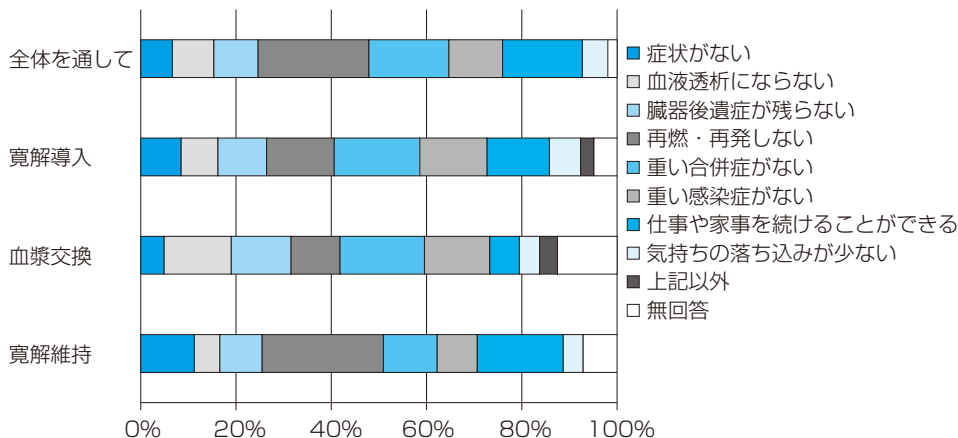


図5 血管炎治療の各段階で大切なこと(アウトカム)

【2】-(1)血管炎に対して最初に行う治療に関して、ステロイドのみ(単独)とステロイド+薬剤A(併用)のどちらを選びますか？

	ステロイドの減らし方	副作用
ステロイドのみ(単独)	ふつうのペース	可能性あり
ステロイド+薬剤A(併用)	早く減らせる可能性あり	さらに増える可能性あり

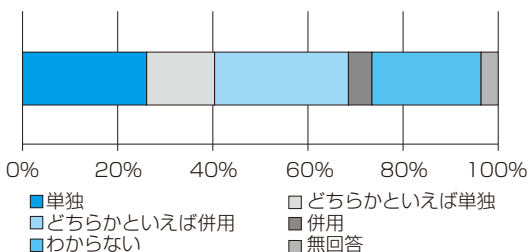


図6 寛解導入治療における治療法の選択(1)

【2】-(2)血管炎に対して最初に行う治療に関して、ステロイドと併用する薬剤は飲み薬と点滴のどちらを選びますか？

	投与方法	入院期間	病気の再燃	重い副作用
飲み薬	飲み薬(毎日)	1~2か月	点滴よりも少ない	点滴よりも増える可能性あり
点滴	月1回点滴、計6回		可能性あり	可能性あり

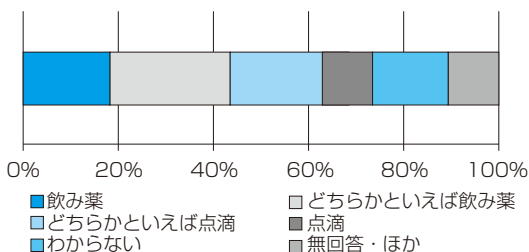


図7 寛解導入治療における治療法の選択(2)

ことはなく、「わからない」との回答も多数みられ、治療法の選択に関する意見は多様であることが確認された。

なお、自由記入欄では、(1)(2)は副作用の観点、(3)はコストの観点で回答したとの意見が多数みられた(図6~8)。

【2】(4)は寛解導入治療における血漿交換(CQ2)、また、【3】は寛解維持治療(CQ3)のなかで、サブCQ3-2[GC+AZAとGC+RTXの比較]に対応した質問である。【2】(1)~(3)での結果と同様、結果が大きく偏ることはなく、「わからない」との回答も一定数みられた。なお、【2】(4)では透析とならずにすむ可能性を期待し

て血漿交換を希望する意見のほうが多かったが、合併症や費用の懸念から希望しないとの意見もあった。また【3】では再燃が少なくなる可能性から薬剤G(RTX)を選択したほうが多かったが、入院とコストの観点で薬剤F(AZA)を選択した方もいた(図9, 10)。

AAVの治療では治療法により様々な副作用がみられる。【4】では疾患活動性制御目的で新たな薬剤を開始する際に許容できる副作用の程度について質問した。「(症状がなければ)検査異常のみの副作用は仕方がない」とする意見が28%で最も多く、次いで、「検査異常のみであっても副作用の可能性があってはなら

【2】-(3)血管炎に対して最初に行う治療に関して、ステロイドと併用する薬剤は薬剤Cと薬剤Dのどちらを選びますか？

	投与方法	入院期間	有効性と安全性	自己負担	もとの薬剤費
薬剤C	月1回点滴、計6回	1~2か月	どちらも同じ	どちらも同じ	1~2万円
薬剤D	週1回点滴、計4回				80~90万円

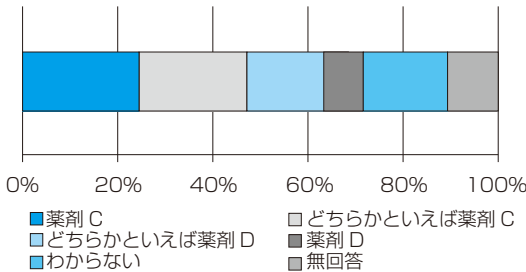


図8 寛解導入治療における治療法の選択(3)

【2】-(4)重い腎障害で維持透析となる危険がある場合の血漿交換の追加について、処置の追加を希望しますか？

	将来の維持透析	処置に伴う苦痛と合併症	自己負担	処置にかかる費用
処置なし	透析となる危険性あり	なし	どちらも同じ	なし
処置あり	透析とならずにすむ可能性	可能性あり		100万円(2週間)

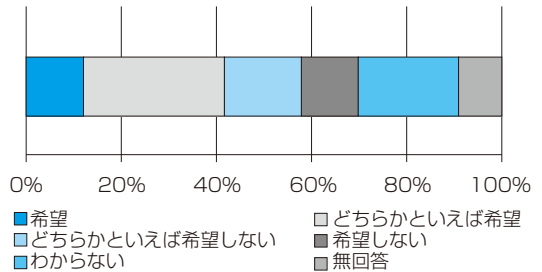


図9 血漿交換の追加について

【3】最初の治療がよく効いて改善。半年後、外来でステロイドを順調に減らしている段階の治療に関して、ステロイドと併用する薬剤は薬剤Fと薬剤Gのどちらを選びますか？

	投与方法	病気の再燃	副作用	自己負担	もとの薬剤費
薬剤F	飲み薬(毎日)	あり	どちらも同じ	どちらも同じ	5~6万円
薬剤G	半年ごとに点滴(1泊入院)	Fより少ない可能性			20万円

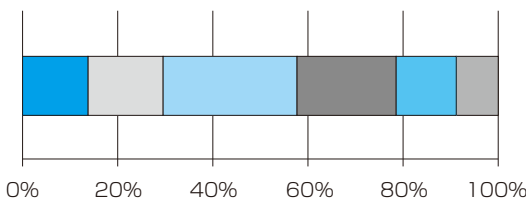


図10 寛解維持治療における薬剤の選択

ない」(18%)であった(図11)。

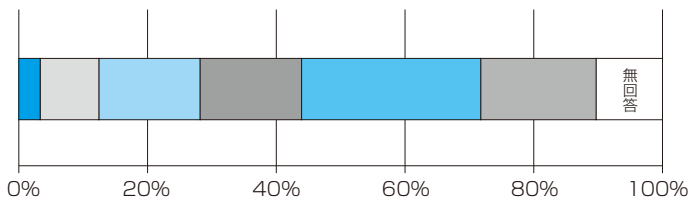
新たな薬剤や治療法のなかには高額な治療法があり、さらに、医療費助成制度が変更されれば、医療費の自己負担が増加する可能性がある。そこで、【5】では治療における自己負担の許容額を質問した。年間6万円(37%)が最多で、次いで年間3万円・年間6万円(各21%)が多かった(図12)。

アンケートの自由回答欄では、率直な意見を多数いただいた。なかでも、「診断・治療介入までに時間を要

し、神経症状が残り、現在も苦勞している」との意見が複数寄せられ、早期診断・早期治療介入についても重要な検討課題であることが確認された。パネル会議ではアンケート集計結果のほか、これらの意見を紹介し推奨作成の参考資料とした。

謝辞：アンケートにご協力いただきました、全国膠原病友の会および会員の皆様に御礼申し上げます。

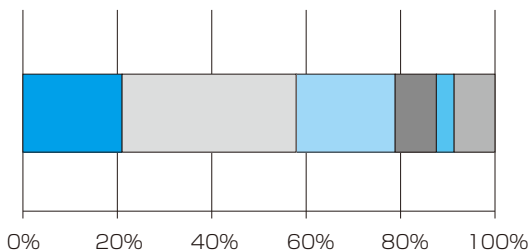
【4】現在の治療では完全にはおさえられていません。どの程度であれば副作用の可能性を受け入れて薬剤Hを試してみようと思いますか？



- 頻度は低いですが生命に危険がおよぶ可能性がある
- 生命の危険はないが、数週間の入院を要する副作用の可能性のある
- 入院の必要はないが、副作用のため通院回数が増える可能性がある
- 入院や通院回数増加の必要はないが、副作用により身体症状(薬の中止で改善)がみられる可能性がある
- 入院・通院回数増加・症状はないが、副作用により検査異常(薬の中止で改善)がみられる可能性がある
- 検査異常のみであっても副作用の可能性があってはならない

図 11 新たな薬剤を開始する際に許容できる副作用の程度

【5】医療費助成はなく、自己負担になると仮定して、どの程度の自己負担におさまれば薬剤Iを試してみようと思いますか？



- 年間3万円(2,500円/月)
- 年間6万円(5,000円/月)
- 年間12万円(10,000円/月)
- 年間24万円(20,000円/月)
- 年間48万円(40,000円/月)
- 無回答

図 12 治療における自己負担の許容額

VII

害について

1. ANCA 関連血管炎治療の全般的安全性

抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 関連血管炎 (AAV) の寛解導入治療における標準治療である中等量から高用量グルココルチコイド (GC) および免疫抑制薬の併用療法には、短・中・長期的な様々な副作用が知られている。治療期間を通じて最も頻度が高い副作用は感染症であり、AAV 患者の生命予後に直接影響する。また、中・長期的には、生殖機能不全、悪性腫瘍、心血管イベント、GC 使用に伴う各種の副作用が AAV 患者の QOL および日常生活動作を低下させる可能性がある。

AAV 患者は、診断時点およびそれ以後においても一般人口よりも死亡率が高いことが知られており¹⁾、感染症、感染症以外の副作用、白血球減少などの副作用は AAV 自体による臓器障害とともに、AAV 発症早期の死亡率の増加に寄与することが報告されている²⁾。

2. 難治性血管炎に関する調査研究班の観察研究における検討

難治性血管炎に関する調査研究班が実施した「ANCA 関連血管炎の寛解導入の現状とその有効性と安全性に関する観察研究」(RemIT-JAV) に登録された日本人 AAV 患者 156 名のうち、顕微鏡的多発血管炎または腎限局型血管炎 (MPA/RLV) 78 名、多発血管炎性肉芽腫症 (GPA) 33 名に認められた「重篤な感染症」を解析した³⁾。「重篤な感染症」とは、感染症により死亡、生命の危険、入院または入院期間の延長、重大な障害または機能不全をきたした場合である。

観察期間の中央値はいずれの群も 730 日であった。24 か月後まで観察が可能であった患者数は、MPA/RLV が 52 名、GPA が 28 名であった。

2.1 重篤な感染症の発現状況 (2 年間)

2 年間の観察期間中で、合計 76 件の重篤な感染症が 46 名 (41.4%) の患者に認められた。感染症は最初の 6 か月間が最も多く、27 例の患者に 43 件認められ、以降は時間の経過とともに減少した (表 1)。

最も頻度の高かった感染部位は呼吸器 (41 件) で、2 番目は皮膚・皮下組織 (12 件) であった。頻度の高かった日和見感染症は、真菌感染症 (14 件)、サイトメガロ

表 1 2 年間における重篤な感染症の発現状況

観察月	0~6 か月	7~12 か月	13~18 か月	19~24 か月
件数	43	20	9	4
患者数	27	18	7	4

[注] 同一患者が複数の期間で感染症を発現しているため、表の患者数の合計は 56 名になっている。

表 2 観察開始から 6 か月以内の重篤感染症の発現状況

感染部位	件数	死亡に至った件数
呼吸器	32	6
皮膚	5	0
腸管	4	0
骨・関節	1	0
その他	18	1

ウイルス感染症 (10 件)、帯状疱疹 (9 件) であった。

2.2 重篤な感染症のリスク因子

重篤な感染症が観察開始から 6 か月以内に最も多く発現していたことから、この期間における重篤な感染症の発現状況とリスク因子について解析した。

死亡に至った重篤感染症は 7 件、5 名に発現した。死亡した患者は全員 60 歳以上で、MPA/RLV が 4 名、GPA が 1 名で、3 名は重症型の AAV に分類されていた。全例が合併する肺疾患を有し、死因は全例が肺炎 (細菌性肺炎 3 名、ニューモシスチス肺炎 1 名、ニューモシスチス肺炎 + アスペルギルス肺炎 1 名) であった (表 2)。

治療開始から 6 か月以内に発現する重篤な感染症のリスク因子を、多変量解析を用いた二つの統計学的モデルによって検討した。第一のモデルでは、男性 (vs 女性, $p=0.021$)、重症型 AAV (vs 重症型以外, $p=0.037$)、プレドニゾロン (PSL) 初期投与量 ≥ 0.8 mg/kg/日 (vs < 0.8 mg/kg/日, $p=0.002$) が、重篤な感染症と有意に関連することが示された。第二のモデルでは、喫煙歴を男性の代わりに独立変数として使用し、喫煙歴あり (vs 喫煙歴なし, $p=0.003$) および PSL 初期投与量 ≥ 0.8 mg/kg/日 (vs < 0.8 mg/kg/日, $p=0.001$) が、重篤な感染症と有意に関連することが示された。

3. 海外の臨床試験・観察研究におけるエビデンス

3.1 短期的安全性

Glomerular Disease Collaborative Network の前向きコホート研究に登録された 489 名の AAV〔MPA 53%, GPA 25%, 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (EGPA) 1%, RLV 22%〕患者を対象とした観察研究では、登録時の平均年齢は 55 歳、女性が 47%、推算糸球体濾過量 (eGFR) の中央値は 19 mL/分/1.73 m² であった。1, 2, 5 年後の感染症累積発現率は 51, 58, 65%, 重篤感染症累積発現率は 22, 23, 26%, 累積再燃率は 14, 27, 41% であった。2 年間観察可能、あるいは 2 年以内に死亡した 374 名中 251 名が 1 件以上の感染症を発現し、96 名が 1 件以上の重篤感染症を発現した。多変量解析では、女性、ステロイド性糖尿病、eGFR 低値が重篤感染症発現と有意に関連していた。1, 2, 5 年後の累積死亡率は 1, 2, 7% であった。年齢、性、eGFR、重篤感染症を独立変数とする多変量モデルでは、年齢および重篤感染症〔HR: 4.2 (95%CI: 2.0~8.7)〕が 12 か月以内の死亡の有意な予測因子であった⁴⁾。

113 名の GPA 患者を対象とした観察研究では、観察開始から 3 年以内に感染症を発現した患者は、PSL ($p < 0.001$) および、シクロホスファミド (CY) ($p < 0.05$) の累積投与量が、感染症を発現しなかった患者よりも有意に多いと報告された。さらに、観察開始から 3 年以内に感染症を発現した患者は、より高頻度に PSL 換算で 20 mg/日を超える GC を使用していた ($p < 0.05$)⁵⁾。他の研究では、5 mg/日以上 PSL を 6 か月以上使用する患者は、PSL 非使用患者よりも感染症に罹りやすい ($p < 0.0001$) と報告された⁶⁾。

日本人の ANCA 陽性急速進行性糸球体腎炎 (RPGN) の治療と転帰の過去 20 年間にわたる推移を検討した研究では、高齢 (≥60 歳)、肺病変あり (間質性肺炎または肺胞出血)、腎機能、C 反応蛋白 (CRP) 値 (>10 mg/dL) が死亡のリスク因子であり、PSL 内服量の増加は患者の生命予後を有意に低下させた⁷⁾。免疫抑制治療が必要な日本人リウマチ性疾患患者 (AAV を含む) を対象とした観察研究では、高齢 (≥65 歳)、20 pack-years 以上の喫煙歴、観察開始時における血清クレアチニン、観察開始から 2 週間以内の最大 PSL 投与量が、肺感染症の有意なリスク因子であることが示された⁸⁾。

3.2 中・長期的安全性

3.2.1 血管炎障害指標の長期的増加

欧州血管炎研究グループ (EUVAS) が実施した AAV の 4 本の臨床試験に参加した患者 535 名中 (CYCLOPS 101 名, MEPEX 46 名, CYCAZAREM 70 名, NORAM 53 名)、302 名の長期調査結果 (各試験開始から平均 7.1 年後) が報告されている。ベースラインでは女性 49%、平均年齢 56.8 歳、MPA 44.7%、GPA 55.3%、平均 BVAS score 16.5、血清クレアチニンの中央値 176 μmol/L であった。長期調査までに 535 名中 133 名が死亡 (長期調査結果が得られた 302 名中 46 名、得られなかった 233 名中 87 名) した。死因が得られた 84 名の内訳は、血管炎 19%、免疫抑制 28.6%、敗血症 36.5% であった。535 名中 300 名で GC 使用に関するデータが得られ、そのうちの 47.8% (291 名中 139 名) が最終受診時に GC を使用し、平均使用期間は 40.4 か月であった。長期調査で頻度が高かった血管炎障害指標 (VDI) 項目は、GFR < 50 mL/分、高血圧、蛋白尿、鼻閉、聴力低下、末梢神経障害、骨粗鬆症、末期腎不全 (ESRD)、呼吸機能低下、悪性腫瘍であった。270 名の患者の平均 VDI は、ベースライン 0.57、12 か月後 2.45、長期調査時 2.66 と経時的に増加し、VDI を 5 項目以上満たす患者の割合もベースライン 2.2% から長期調査時 33.7% に増加した。治療に関連する可能性のある VDI 項目中、高血圧、骨粗鬆症、悪性腫瘍、糖尿病の頻度は 10% 以上増加し、狭心症・冠動脈バイパス移植術、白内障、筋萎縮・虚弱、脱毛の頻度は 5% 以上増加した⁹⁾。

これらの長期調査結果を使用した多変量解析結果が報告されている。長期調査時の VDI 陽性項目数を目的変数にした線形回帰モデルでは、ベースラインの年齢増加、GFR 減少、CRP 高値、BVAS 高値、経過中の再燃 4 回以上が、VDI 5 項目以上該当を目的変数としたロジスティック回帰モデルではベースラインの GFR 減少、経過中の再燃 4 回以上、GC 使用期間増加が、それぞれ有意な因子として抽出された¹⁰⁾。

3.2.2 心血管障害リスク

AAV 患者は一般人口と比較して心血管障害のリスクが高い。デンマークの National Hospital Register に登録された 293 名の GPA 患者 (2,482 患者・年) を一般人口と比較した研究では、急性心筋梗塞のリスクが有意に高く [標準化罹患比 (SIR) 2.5, 95%CI: 1.6~3.7]、GPA 発症から 5 年以内の心筋梗塞および虚血性心疾患のリスク、10 年以内の虚血性心疾患のリスクも有意に高かった¹¹⁾。1995~2005 年に英国の専門施設を受診した AAV 患者 113 名 (MPA 46 名, GPA 65 名, EGPA 2

名)と、診断時の年齢、性、喫煙歴、心疾患既往、慢性腎臓病(CKD)ステージを1:1でマッチさせたCKDクリニック登録患者を比較した後ろ向きコホート研究では、AAV群で23名、CKD群で16名の患者が心血管イベント(急性冠症候群、新規発症狭心症、症候性末梢血管疾患、脳卒中、一過性脳虚血)を発現し、CKD群と比較したAAV群の心血管イベントリスクはHR:2.23(95%CI:1.1~4.4)であった。イベント数が少ないため多変量解析は実施されず、AAV群内の単変量解析では心血管疾患既往、透析依存、喫煙歴あり、診断時年齢、寛解時のeGFR、初診時血清コレステロール値が心血管イベントと有意な関連を示した¹²⁾。

3.2.3 悪性腫瘍リスク

1973~1999年にデンマークで診断された293名のGPA患者の悪性腫瘍リスクを一般人口と比較した研究では、2,121患者・年の期間で50件の悪性腫瘍が発現し、SIRは2.1(95%CI:1.5~2.7)であった。各悪性腫瘍では急性骨髄性白血病(SIR:19.6)、膀胱癌(SIR:3.6)、非メラノーマ皮膚癌(SIR:4.7)のリスクが高く、前2者のリスクはCY総量が36gを超えた患者で有意に高く、CY非使用またはCY総量36g以下の患者ではリスクは高くなかった¹³⁾。1969~1994年にスウェーデンで診断されたGPA患者1,065名を最長26年間(5,708患者・年)観察し、110件の悪性腫瘍が診断された。一般人口と比較して悪性腫瘍リスクは2倍(SIR:2.0, 95%CI:1.7~2.5)に増加し、膀胱癌(SIR:4.8)、皮膚扁平上皮癌(SIR:7.3)、白血病(SIR:5.7)、悪性リンパ腫(SIR:4.2)で顕著な上昇が観察された¹⁴⁾。

より最近の疫学研究では、1995~2002年にEUVASが実施した4件の臨床研究に登録された535名の新規診断AAV患者を2,650患者・年追跡した研究が報告されている。50件の悪性腫瘍が46名の患者で診断され、すべての悪性腫瘍のSIR(95%CI)は1.58(1.17~2.08)、非メラノーマ皮膚癌を除いた場合は1.30(0.90~1.80)、膀胱癌2.42(0.66~6.17)、白血病3.23(0.39~11.65)、悪性リンパ腫1.11(0.03~6.19)、非メラノーマ皮膚癌2.78(1.56~4.59)であった¹⁵⁾。比較的古い時代と最近の研

究における悪性腫瘍リスクの違いについては、患者コホートが集積された時代の治療内容と関連している可能性が指摘されている¹⁶⁾。

The French Vasculitis Study Groupのコホート研究に登録された壊死性血管炎患者805名(MPA182名、GPA328名、EGPA138名、PAN157名、1998年以前の診断が49%、以後の診断が51%)中、出血性膀胱炎22名、尿路系悪性腫瘍7名(膀胱癌6名、尿管癌1名)が報告された。血管炎診断から癌の診断までの平均期間は8年(2.9~29.2年)、10年および20年累積発症率は1.3%、4.6%であった。一般人口を対照としたSIR(95%CI)は全患者で5.00(2.01~10.31)、GPAで5.96(1.23~17.41)、MPA、EGPA、PANで4.47(1.22~11.44)であった。CY使用に関するデータが得られた467名のコホート内症例対照研究において、尿路系悪性腫瘍、出血性膀胱炎発現患者の累積CY使用量は有意に高く、これらのいずれかを目的変数とした多変量解析では、累積CY投与量(10gあたりHR:1.09)、経口シクロホスファミド(POCY)の使用歴(HR:5.50)、GPA(HR:2.96)が有意なリスク因子として同定された¹⁷⁾。

■ 文献

- 1) Wall N, et al. *Nat Rev Nephrol* 2012; 8: 523-532.
- 2) Little MA, et al. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1036-1043.
- 3) Watanabe-Imai K, et al. *Mod Rheumatol* 2016 [Epub ahead of print].
- 4) McGregor JG, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30 (Suppl 1): i171-181.
- 5) Charlier C, et al. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 658-663.
- 6) McGregor JG, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 240-247.
- 7) Yamagata K, et al. *Clin Exp Nephrol* 2012; 16: 580-588.
- 8) Yamazaki H, et al. *J Rheumatol* 2015; 42: 614-622.
- 9) Robson J, et al. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 177-184.
- 10) Robson J, et al. *Rheumatology (Oxford)* 2015; 54: 471-481.
- 11) Faurischou M, et al. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 1187-1192.
- 12) Morgan MD, et al. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 3493-3500.
- 13) Faurischou M, et al. *J Rheumatol* 2008; 35: 100-105.
- 14) Knight A, et al. *Int J Cancer* 2002; 100: 82-85.
- 15) Heijl C, et al. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 1415-1421.
- 16) Westman K, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30 (Suppl 1): i60-66.
- 17) Le Guenno G, et al. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 1435-1445.

VIII

コストについて

1. 医療経済の考え方とコストの種類

抗好中球細胞質抗体(ANCA)関連血管炎(AAV)のような慢性疾患では、身体機能やQOLが低下し、日常生活動作や社会的活動が制限される。また、これらの慢性疾患患者が生涯に要する医療費負担は大きいとされている。近年の治療の進歩に伴う医療費の高騰が懸念され、重要な社会的問題となっている。

医療費は、疾病に関連して実際に支払いが発生する直接費用(direct cost)と、疾病によって働けなくなることから生じる間接費用(indirect cost)もしくは生産性損失(productivity loss)からなる(表1)。直接費用はさらに、投薬・検査・手術などのため、病院や薬局などへ支払う直接医療費と、本人や家族が支払う疾病以外にかかる費用、すなわち交通費・自具具・介護費用などの直接非医療費に分けられる。また間接費用とは、本人や介護者の生産性・労働性の低下などによる社会的損失のことである。

AAVでは、リツキシマブ(RTX)やミコフェノール酸モフェチル(MMF)などの新規の薬剤が使用されるようになり、特にRTXは静注シクロホスファミドパルス(IVCY)と同等な寛解導入効果が報告されているが、これらの薬剤は高額であるため、やはり費用対効果も検討しなければならない。使用される薬剤の効果と医療コストの両面を評価し、薬剤費用に見合った価値があるかどうかを分析するのが薬剤経済評価である。AAVのような慢性疾患における費用対効果の評価としては、おもに費用効用分析(cost-utility analysis)が用いられる。しかしながら、欧米を含めてAAVに関するこれまでの費用対効果を評価した報告はほとんどないのが現状である¹⁾。

英国では、2014年にNational Institute for Health and Care Excellenceが、RTXのシクロホスファミド(CY)に対する費用対効果の検討結果「RTXの使用は、CY使用後の再燃症例または、CYが使用できない症例にのみ費用対効果として妥当である²⁾と発表した。この見解に基づき、国民保健サービス(NHS)での使用を推奨し³⁾、その結果を受け、NHSではAAVに対するRTX使用に関する声明を出した⁴⁾。このように欧米の一部の国々では、新規薬剤の承認審査あるいは薬価審査において医療経済性評価成績が必要とされている。また、AAVでは離職などの就労障害が多いことも報告されており⁵⁾、疾患による間接費用も大きいことが予想

表1 医療費の種類

1. 直接費用
1.1 直接医療費(疾病の診断や治療のために支払う費用)
1.1.1 外来医療費(投薬料・注射料・検査料・診察料など)
1.1.2 入院医療費(入院基本料・手術料・食事料など)
1.1.3 代替医療費(健康食品・民間薬・はり灸など)
1.2 直接非医療費(本人や家族が支払う疾病以外にかかる費用:交通費・自具具・介護費用など)
2. 間接費用(本人や介護者の生産性・労働性の低下などによる社会的損失)

される。わが国でも高騰する医療費の適正化を考えると医療経済性の評価は重要であると考えられつつある。

2. AAV患者の医療費負担の違い

日本の保険医療は、国民皆保険制度、原則3割負担、後期高齢者医療制度、高額療養費の支給制度、身体障害者制度など、他国と異なる独自のシステムを採用している。顕微鏡的多発血管炎(MPA)、多発血管炎性肉芽腫症(GPA)、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(EGPA)などのAAVはいずれも医療費助成対象疾病の難病特定疾患であり、収入による違いはあるものの、患者の自己負担は月々1~2万円程度までで、残りは公費負担となる。これから高齢化社会を迎えるにあたり、医療財政の破綻も危惧されるなか、患者の自己負担に関する検討のみならず、間接費用や生命予後などの社会経済的な側面を考慮して、AAV医療費の検討を行っていく必要があると考えられる。

3. AAV患者の直接医療費の推定

日本人AAV患者における医療経済学的検討はこれまでほとんどなされておらず、わが国のAAV患者における医療費について解析することを目的として解析を行った。方法は、現在の日本人AAV患者の治療の一般的なモデルケースを作成した(表2および推奨作成関連資料⑥:共通資料F「モデルケースにおける医療費」を参照)。寛解導入治療期間は24週間とし、初めの6週間は入院、以後は月1回の外来通院とした。①グルココルチコイド(GC)のみで加療[プレドニゾン(PSL)60mgより行い徐々に減量]、②GC+IVCY併用、③GC+RTX併用、④GC+MTX併用、⑤GC+MMF併用の五つのケースを選択した場合の直接医療

表2 AAV患者の治療の一般的なモデルケース

(1) 寛解導入治療 24 週間
以下の①~④に共通：初めの6週間は入院とし、以後は月1回の外来で血液、尿検査を施行する。 ①GCのみを行った場合 PSL 60 mg(1週), 50 mg(1週), 30 mg(1週), 25 mg(3週), 20 mg(2週), 15 mg(8週), 12.5 mg(8週)。 ②GC+IVCY 750 mg/4週 入院期間は同じ、GC減量は①と同じ、入院中に2回IVCYを行い、以降のIVCYは1泊入院。合計で6回まで施行。 ③GC+RTX 500 mg/週×4 入院期間は同じ、GC減量は①と同じ。 ④GC+MTX 15 mg/週：MTX 2.5 mgの製剤を使用 入院期間は同じ、GC減量は①と同じ。
(2) 血漿交換
FFP 30 単位/回を7回。毎回、血液透析を組み合わせで行う。
(3) 維持治療 1 年間(24 週間の寛解導入治療に引き続いて実施する)
以下の①~④に共通：2か月に1回の外来で血液・尿検査を施行する。 ①GC+AZA 100 mg/日 PSL10mg(6か月), 7.5 mg(3か月), 5 mg(3か月)。 ②GC+RTX 1,000 mg/6か月 GC減量は①と同じ、RTXは1泊2日の入院、1年間で2回施行。 ③GC+MTX 15 mg/週：MTX 2.5 mgの製剤を使用 GC減量は①と同じ。 ④GC+MMF 2,000 mg/日 GC減量は①と同じ。
(4) 合併症のコスト
①肺炎で2週間入院加療を行う。 ②腎盂腎炎で2週間入院加療を行う。

GC：グルココルチコイド、PSL：プレドニゾン、IVCY：静注シクロホスファミドパルス、RTX：リツキシマブ、MTX：メトトレキサート、FFP：新鮮凍結血漿、AZA：アザチオプリン、MMF：ミコフェノール酸モフェテル。

費を推定した。血漿交換を行った場合の費用も推定した。維持治療期間は1年間とし、2か月に1回の外来通院とした。①GC+アザチオプリン(AZA)併用、②GC+RTX 併用、③GC+MTX 併用、④GC+MMF 併用の四つのケースの直接医療費を推定した。また、外来通院期間中に肺炎や腎盂腎炎で入院加療が必要になった場合(2週間入院)の費用も推定した。解析には日本の2015年時の薬価を用いることとし、社会的視点での費用の推定を行った。

結果は、24週間の寛解導入にかかる直接医療費は、それぞれ①110万円、②168万円、③196万円、④110万円、⑤150万円であった。血漿交換を行った場合はそれぞれに196万円が加算された。また、1年間の維持治療にかかる直接医療費は、それぞれ①20万円、②119万円、③11万円、④89万円であった。合併症による入院加療にかかる直接医療費は、肺炎で53万円、腎盂腎炎で47万円であった。以上の結果をまとめると、次のようになる。

- 寛解導入治療、維持治療ともに使用する薬剤の違いにより、社会的視点からみた直接医療費は大きく異なっていた。
- 特に、寛解導入時に血漿交換を併用した場合、および寛解導入治療や維持治療時にRTXやMMFを使

用した場合に直接医療費は高額となっていた。

- 難病特定疾患の制度を用いれば、患者負担はどのような治療法を用いても大きな差は生じなかった。
- 本CPGの推奨作成会議では、VI「患者アンケート調査」(p34)で述べた患者アンケートおよび上記の直接医療費をコストに関する資料として用いた。

日本人AAV患者における使用薬剤別のQOLの改善効果が明らかとなれば、高額な薬剤についての費用対効果の検討を行っていくことも可能となりうる。また、寛解導入・維持治療別に、さらには重症度別にどのような治療が医療経済的に有用なのかなどを明らかにしていく必要があると考えられる。

■ 文献

- Latimer NR, et al. Pharmacoeconomics 2014; 32: 1171-1183.
- Ntatsaki E, et al. Rheumatology(Oxford)2014; 53: 2306-2309.
- National Institute for Health and Care Excellence. NICE technology appraisal guidance [TA308], 2014.
<https://www.nice.org.uk/guidance/TA308>.
- NHS England. NHS England Specialised Services Clinical Reference Group for Specialised Rheumatology. 2015
<https://www.england.nhs.uk/commissioning/wp-content/uploads/sites/12/2015/01/a13-ritux-anca-vascul.pdf>
- Basu N, et al. Rheumatology(Oxford)2014; 53: 953-956.

IX

診療ガイドライン
をひろめるために

1. 診療ガイドラインの促進要因

診療ガイドライン(CPG)の作成後は普及が必要である。促進する要因として、配布経路、配布方法、CPG利用に伴う利用者へのメリット提供などが考えられる。配布経路は医療提供者(学会など)と医療消費者(患者会など)があげられ、関連各機関への協力要請が必要である。配布方法として、書籍での出版・販売を行うが、簡易版については学会、厚労省研究班、Mindsなどのホームページを利用して無償で提供する努力が必要である。CPGに関する研究会・講演会などを開催して普及に努めることも必要である。また、患者アンケートでは本疾患の認識不足および専門医の不足をあげる意見が複数みられた。本疾患群の理解の向上がCPGの促進につながるものと考えられる。このほか、医療の質指標(QI)としてのCPG遵守率の公開はCPGの普及・促進には有効な手段であるが、その前にCPGの適合・不適合症例の定義を作成する必要がある。現時点では実現しがたい。

2. 診療ガイドラインの阻害要因

一方、阻害要因として、まず、治療法そのものの受け入れがあげられる。CQ1①ではIVCYを提案するが、点滴治療に伴う資源の増加があるため、施設によっては阻害要因となる可能性がある。次に、採用となった論文は、ほぼ海外の臨床研究結果であった。わが国とは人種・抗好中球細胞質抗体(ANCA)関連血管炎(AAV)の疾患群の構成割合・医療制度の違いがあるため、海外の臨床研究結果を用いてわが国のCPGを作成することに異を唱える意見があることも事実であり、阻害要因となりうる。日本人を対象とした臨床研究の推進とこれをもとにしたCPGの作成が必要である。また、CPGの普及にはAAVの診療にかかわる診療科の連携が必要である。「難治性血管炎に関する調査研究班 横断協力分科会(分科会長:高崎芳成)」では、AAVの診療実態に関するアンケート調査を行った¹⁾。その結果、関係各科で連携するものの意見が異なることが多々みられ、意見の相違のポイントは、免疫抑制薬の使用法、GCの使用法、寛解導入プロトコールであった。わが国では臓器ごとにAAVのCPGが発刊され共通化されていない点は、本CPGの阻害要因となる可能性がある。将来的には関係機関の連携により、CPGを共通化する努力が必要である。なお、本CPGのCPG

作成グループはAAV診療に携わる各診療科医師が参加しており、各診療科の診療の実態や複数のCPGに配慮したうえで推奨するなど、阻害要因を軽減させる努力を行った。

■ 文献

- 1) 藤井隆夫, 他(編). ANCA 関連血管炎の診療ガイドラインに関する横断的アンケート調査. 第60回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2016.

X

外部評価

診療ガイドライン(CPG)は、その作成プロセスにおけるエビデンスの検索と要約の方法、推奨の作成方法などの質についての外部評価を受ける必要がある。CPGの評価手法として、いくつかのツールが開発報告されているが、本CPGでは、外部評価委員(CPG専門家2名、総合診療医1名、リウマチ専門医1名)を選定しAGREE IIによる評価を依頼した。AGREE IIはAppraisal of Guidelines for Research & Evaluation (AGREE)により2003年に発表、2009年に改訂されたツールで、「Minds 医療情報サービス」がCPGの評価に用いている¹⁾。また、外部評価委員以外に広く意見を求めるため、日本呼吸器学会、日本腎臓学会、日本リウマチ学会にパブリックコメントを依頼した。

専門家による内部評価として「難治性血管炎に関する調査研究班 横断協力分科会」の評価を受けた。

CPG作成事務局では、これらの外部評価委員、パブリックコメント、内部評価の意見に対する対応および修正に関する文書記録を保管してある。外部評価およびパブリックコメントの結果を**推奨作成関連資料⑨**に記載した。

外部評価の結果は、可能な限り本CPGに反映させた。反映できなかった内容は、本CPG改訂時の検討事項とした。

■ 文献

- 1) 相原守夫. 診療ガイドラインのためのGRADEシステム(第2版). 凸版メディア, 2015: 185-188.

XI

モニタリングと
監査

1. モニタリング

本診療ガイドライン(CPG)が公開後、適用可能性を検証するためにモニタリングを実施する。2015年時点での「ANCA関連血管炎に関連する診療ガイドライン」利用状況のベンチマークとして、「難治性血管炎に関する調査研究班 横断協力分科会」が実施した「ANCA関連血管炎の診療ガイドラインに関する横断的アンケート調査」結果が第60回日本リウマチ学会総会・学術集会以報告された¹⁾。

平成29年度以降に、本CPGのモニタリングとして、専門医・非専門医を対象とするアンケート調査を「難治性血管炎に関する調査研究班」が実施する予定である。その結果をふまえて本CPGの普及を目指していく。モニタリングに用いる基準として以下の項目があげられる。

- ①本CPGの浸透度・利用状況
- ②既存CPGとの利用状況の比較
- ③各推奨の遵守状況
- ④各推奨のエビデンスプラクティスギャップとその理由
これと並行して、患者とその家族を対象とするアンケート調査を新たに立案・実施し、患者・家族への浸透度、利便性、患者視点の反映度、改善点などについて意見を求めていく予定である。

2. 監査

本CPGを活用した抗好中球細胞質抗体(ANCA)関連血管炎(AAV)の診療内容の質を評価するための監査基準として、以下の医療の質指標(QI)を設定し、評価に用いる。

- ①寛解導入治療に用いる薬剤の種類および用法・用量
- ②血漿交換の実施頻度および方法
- ③寛解維持治療に用いる薬剤の種類および用法・用量
- ④グルココルチコイド(GC)の用法・用量
- ⑤GC・免疫抑制薬関連副作用の頻度・重症度
- ⑥寛解率、再燃率、末期腎不全率、死亡率
- ⑦血管炎障害指標(VDI)
- ⑧SF-36[®]、EQ5Dなどの健康関連QOL指標

これらの基準は今後の研究・検討によって改善・修正される可能性がある。これらのデータを多施設共同

コホート研究、保険データベース解析研究などから収集し、診療内容の質の変化を評価する。

■ 文献

- 1) 藤井隆夫, 他(編). ANCA関連血管炎の診療ガイドラインに関する横断的アンケート調査. 第60回日本リウマチ学会総会・学術集會, 2016.

XII

診療ガイドライン
の改訂1. 本診療ガイドラインの
改訂予定

本診療ガイドライン(CPG)の作成のためのシステムティックレビューは平成27年7月に終了し、CPGは平成28年12月に出版された。抗好中球細胞質抗体(ANCA)関連血管炎(AAV)の診療の進歩をCPGに適切に反映させるため、本CPGの改訂の必要性を3年後に検討する。

米国国立アカデミー医学研究所の「信頼できるガイドライン作成のための基準8：更新¹⁾」に基づいて、難治性血管炎に関する調査研究班はAAVに関する定期的な文献モニタリングを実施する。また、同研究班単独あるいは難治性腎疾患に関する調査研究班と共同で実施中のコホート研究結果が本CPGに及ぼす影響についても継続的にモニタリングを行う。

2. 改訂手続き

3年後、あるいは臨床的に重要な推奨事項の修正の必要性が考えられる場合には予定よりも早い時期であっても、本CPG作成に寄与した研究班あるいはその時点での後継の研究組織がCPG改訂について協議する。改訂時点での最新のCPG作成方法に則り、今回のCPGと少なくとも同等、あるいはより質の高いCPG作成を目指し、改訂作業を立案・実施する。

■ 文献

- 1) 相原守夫. 診療ガイドラインのためのGRADEシステム(第2版). 凸版メディア, 2015: 236-237.