

## 推奨作成関連資料（APS）

資料 1-1 CQ1 文献検索式と文献選択（CQ 1-1, 1-2, 1-3）  
資料 1-2 CQ1-1 リスク・バイアステーブル（RCT）  
資料 1-3 CQ1-1 リスク・バイアステーブル（非 RCT）  
資料 1-4 CQ1-1 エビデンスプロファイル（RCT）  
資料 1-5 CQ1-1 エビデンスプロファイル（非 RCT）  
資料 1-6 CQ1-1 Evidence to Decision テーブル  
資料 1-7 CQ1-2 リスク・バイアステーブル  
資料 1-8 CQ1-2 エビデンスプロファイル  
資料 1-9 CQ1-2 Evidence to Decision テーブル  
資料 1-10 CQ1-3 リスク・バイアステーブル  
資料 1-11 CQ1-3 エビデンスプロファイル  
資料 1-12 CQ1-3 Evidence to Decision テーブル

資料 2-1 CQ2 文献検索式と文献選択（CQ 2-1, 2-2, 2-3）  
資料 2-2 CQ2 リスク・バイアステーブル（RCT）  
資料 2-3 CQ2 リスク・バイアステーブル（非 RCT）  
資料 2-4 CQ2-1 エビデンスプロファイル  
資料 2-5 CQ2-1 Evidence to Decision テーブル  
資料 2-6 CQ2-2 エビデンスプロファイル（RCT）  
資料 2-7 CQ2-2 エビデンスプロファイル（非 RCT）  
資料 2-8 CQ2-2 Evidence to Decision テーブル  
資料 2-9 CQ2-3 エビデンスプロファイル（RCT）  
資料 2-10 CQ2-3 エビデンスプロファイル（非 RCT）  
資料 2-11 CQ2-3 Evidence to Decision テーブル

資料 3-1 CQ3 文献検索式と文献選択（CQ 3-1, 3-2, 3-3）  
資料 3-2 CQ3-1 リスク・バイアステーブル  
資料 3-3 CQ3-1 エビデンスプロファイル  
資料 3-4 CQ3-1 Evidence to Decision テーブル  
資料 3-5 CQ3-2 リスク・バイアステーブル  
資料 3-6 CQ3-2 エビデンスプロファイル  
資料 3-7 CQ3-2 Evidence to Decision テーブル  
資料 3-8 CQ3-3 リスク・バイアステーブル  
資料 3-9 CQ3-3 エビデンスプロファイル  
資料 3-10 CQ3-3 Evidence to Decision テーブル

資料 4-1 CQ4 文献検索式と文献選択  
資料 4-2 CQ4 Evidence to Decision テーブル  
資料 4-3 CQ4 アブストラクトテーブル

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

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

©厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 難治性血管炎に関する調査研究班，2020. Printed in Japan

**資料 1-1** CQ 1-1, 2, 3 文献検索式と文献選択

◆PubMed

検索式

#1 Search (Antiphospholipid Syndrome[mh] OR antiphospholipid[tiab] OR Antibodies, Antiphospholipid[mh] OR lupus anticoagulant[tiab] OR beta 2 glycoprotein I[tiab] OR beta 2GPI[tiab] OR "aPL positive"[tiab])

#2 Search ((primary prevention[mh] OR prophylaxis[tiab] OR asymptomatic[tiab] OR "prevention and control"[sh] OR "first thrombotic event"))

#3 Search (((cases[tiab] OR patients[tiab]) NOT ("a case"[tiab] OR "a patient")) OR follow-up studies[mh] OR randomized controlled trial[pt] OR systematic[sb] OR controlled clinical trial[pt] OR comparative study[pt] OR meta-analysis[pt] OR cohort studies[mh] OR case-control studies[mh] OR epidemiologic studies[mh] OR drug therapy[sh]) AND ("1998/01/01"[Pdat] : "2018/09/30"[Pdat]) NOT (animals[mh] NOT humans[mh]))

#4 Search (#1 AND #2 AND #3)

検索日 : 2018/12/9

#1 Search (Antiphospholipid Syndrome[mh] OR antiphospholipid[tiab] OR Antibodies, Antiphospholipid[mh] OR lupus anticoagulant[tiab] OR beta 2 glycoprotein I[tiab] OR beta 2GPI[tiab] OR "aPL positive"[tiab])

#2 Search (primary prevention[mh] OR prophylaxis[tiab] OR asymptomatic[tiab] OR "prevention and control"[sh] OR "first thrombotic event")

#3 Search (((cases[tiab] OR patients[tiab]) NOT ("a case"[tiab] OR "a patient")) OR follow-up studies[mh] OR randomized controlled trial[pt] OR systematic[sb] OR controlled clinical trial[pt] OR comparative study[pt] OR meta-analysis[pt] OR cohort studies[mh] OR case-control studies[mh] OR epidemiologic studies[mh] OR drug therapy[sh]) AND ("1988/01/01"[Pdat] : "3000/12/31"[Pdat]) NOT (animals[mh] NOT humans[mh]))

#4 Search (#1 AND #2 AND #3)

検索日 : 2019/1/20

◆医中誌

#1 抗リン脂質抗体症候群/TH or (抗リン脂質抗体/TH or 抗リン脂質抗体/AL) or ("Lupus Coagulation Inhibitor"/TH or ループス抗凝固因子/AL) or "Beta 2-Glycoprotein I"/TH

#2 一次予防/TH

#3 SH=予防

#4 #2 or #3

#5 #1 and #4

#6 (#5) and (PT=会議録除く)

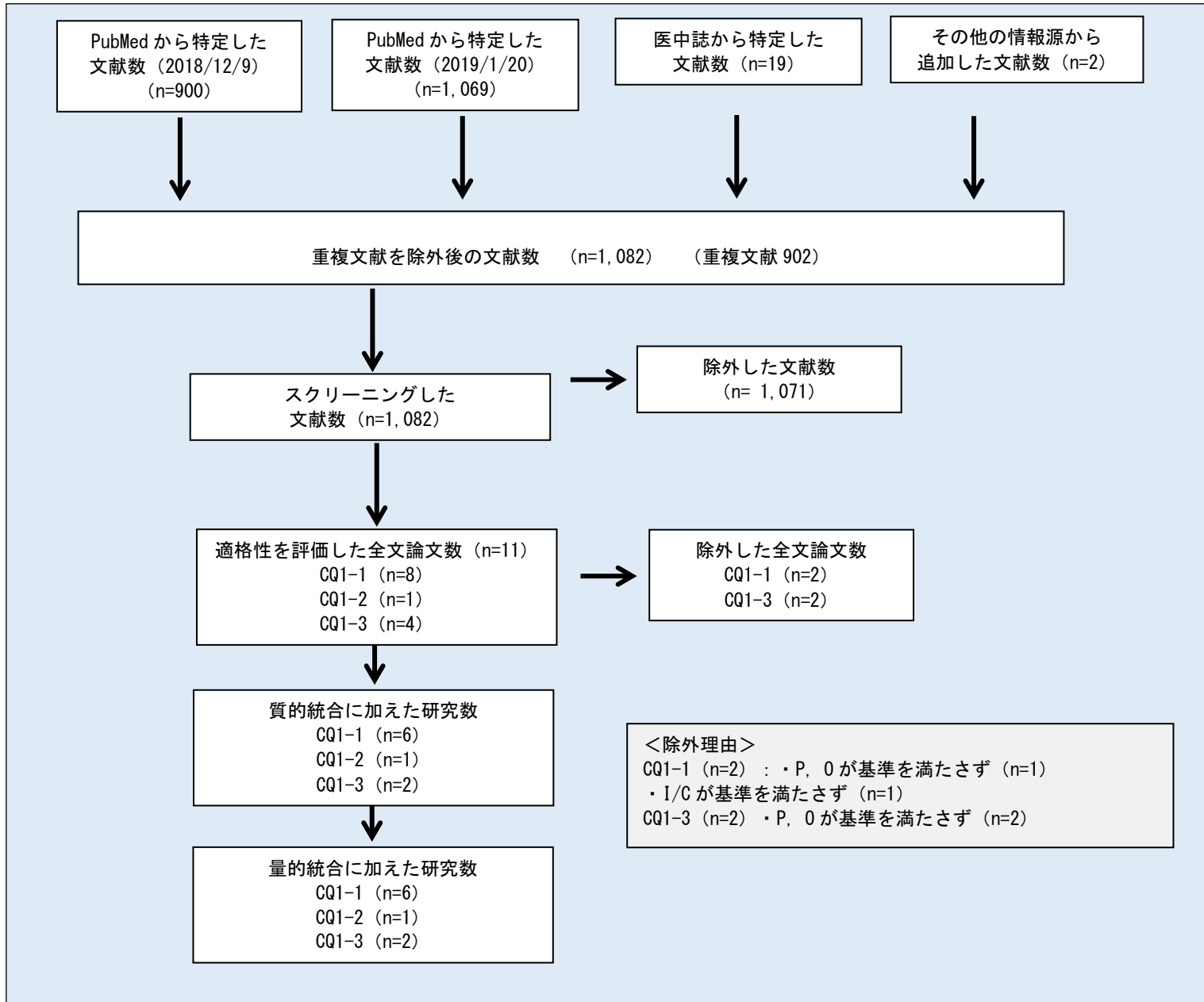
#7 (#6) and (PT=原著論文)

#8 1 例/AL or 一例/AL or 1 症例/AL or 一症例/AL or 1 手術例/AL or 一手術例/AL

#9 #7 not #8

検索日 : 2019/3/2

◆文献選択



資料 1-2 CQ 1-1 リスク・バイアステーブル (RCT)

アウトカムの種類	研究内容の特徴			主な結果				Risk of Bias							その他
	著者名・報告年	方法	介入方法	介入群全症例数	介入群イベント症例数	対照群全症例数	対照群イベント症例数	割り付け方法	割り付けの隠ぺい	対象者・ケア提供者の盲検化	アウトカム評価者の盲検化	不完全なアウトカム	アウトカム報告バイアス	その他バイアス (早期試験中止・医療機関数)	バイアスのコメント (high のとき理由を記載)
一次血栓 (観察期間平均 2.3 年)	Erkan D, 2007	RCT	low - dose aspirin (81 mg) vs placebo	48	3	50	0	Low	Low	Low	Low	Low	Low	High	event 数が少なかったため、試験が予定より早く打ち切られた
死亡 (アスピリンと無関係)	Erkan D, 2007	RCT	low - dose aspirin (81 mg) vs placebo	48	1	50	1	Low	Low	Low	Low	Low	Low	High	event 数が少なかったため、試験が予定より早く打ち切られた
重篤な出血	Erkan D, 2007	RCT	low - dose aspirin (81 mg) vs placebo	48	0	50	0	Low	Low	Low	Low	Low	Low	High	event 数が少なかったため、試験が予定より早く打ち切られた
重篤な有害事象	Erkan D, 2007	RCT	low - dose aspirin (81 mg) vs placebo	48	0	50	0	Low	Low	Low	Low	Low	Low	High	event 数が少なかったため、試験が予定より早く打ち切られた

資料 1-3 CQ 1-1 リスク・バイアステーブル (非 RCT)

アウトカムの種類	研究内容の特徴			主な結果				Risk of Bias for Non-randomized Studies (RoBANS)						その他 バイアスのコメント (high のとき理由を記載)
	著者名・報告年	方法	介入方法	LDA 全症例数	LDA 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	曝露の測定	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	
一次血栓	Tektonidou MG, 2009	後方視	介入：LDA 対照：LDA なし	72 <sup>1</sup>	8 <sup>1</sup>	57	18	low	high	low	unknown	low	low	・傾向スコア・層別など交絡の調整なし ・アウトカム評価者の盲検化が不明
一次血栓	Tarr T, 2007	前向き観察研究	介入：LDA 対照：LDA なし	52 <sup>2</sup>	1 <sup>2</sup>	29	2	low	high	low	high	high	low	交絡変数：服用者と非服用者の群が均等ではない 非服用者は胃腸出血、コンプライアンス不良、拒否、75 歳以上が含まれている アウトカム評価は盲検化されていない 不完全なアウトカム：LDA 群の血栓症発症者が LDA 服用か、その他の予防薬かは不明
一次血栓	Hereng T, 2008	後方視	介入：LDA 対照：LDA なし	75	9 (12%)	28	9 (35.7%)	low	low	low	low	low	low	曝露の判定：10 名電話での確認（血栓の有無なので問題は少ない） 過去の血栓症有無の判断について、研究者は結果を覆せないため、low とした
一次血栓	Erkan D, 2007	前向き観察研究	介入：LDA 対照：治療なし	61	4 (2.7/100人年)	13	0 0/100人年	low	low	low	low	low	high	予定より早期の終了
一次血栓	Pengo V, 2011	前向き観察研究	介入：アスピリン 400mg/day 対照：アスピリンなし	37	7 18.9%	67	18 26.8%	low	high	low	high	unclear	high	参加者の選択 交絡変数：血栓症を起こした人起こしていない人での LDA 服用割合から算出。LDA 服用の有無でのその他のリスク因子の分布は不明瞭で交絡の調整なし 評価者は盲検化の記載なし

一次血栓	Erkan D, 2002	後方視横断的	介入：LDA 対照：LDAなし	19	1	114	76	low	high	high	low	high	low	抗体陽性無症候 56 名および APS 患者 77 名の血栓発症前の状態の横断的研究で LDA 服用者は前者で 18 名、後者で 1 名であった。参加者の選択 交絡変数：LDA 服用と非服用者の、そのほかの要因の分布が不明瞭で交絡の調整なし 曝露の測定はカルテおよびレジストリー登録の横断的研究でスタート地点の状態が異なるので欠落の有無など不明瞭 過去の血栓症有無の判断について、研究者は結果を覆せないため、low とした 不完全なアウトカム ベースラインの差が不明瞭 血栓症のアウトカムの基準は明確に記されている
重篤な出血	Tektonidou MG, 2009	後方視	介入：LDA 対照：LDAなし	87	0	57	0	low	high	low	unknown	low	low	LDA 服用の有無でのその他のリスク因子の分布は不明瞭
重篤な出血	Hereng T, 2008	後方視	介入：LDA 対照：LDAなし	75	0	28	0	low	low	low	low	low	low	曝露の測定 10 名電話での確認であるが、重篤な出血の有無なので問題は少ないの low とした 評価者の盲検化はされていないが過去の血栓症有無の判断について、研究者は結果を覆せないため、low とした
重篤な出血	Erkan D, 2007	観察研究	介入：LDA 対照：治療なし	61	0	13	0	low	low	low	low	low	low	
重篤な出血	Erkan D, 2002	後方視横断的	介入：LDA 対照：LDAなし	19	0	114	0	high	high	high	low	high	high	抗体陽性無症候 56 名および APS 患者 77 名の血栓発症前の状態の横断的研究で研究対象者に重篤な出血はなかった。参加者の選択 交絡変数：無症候者と APS 患者のそのほかの要因の分布は記載があるが、LDA 服用と非服用者の、そのほかの要因の分布が不明瞭であった 評価者の盲検化はされていないが過去の血栓症有無の判断について、研究者は結果を覆せないため、low とした 曝露の測定はカルテおよびレジストリー登録であるが、出血の定義、評価法などは記されておらず、欠落している可能性がある

1. Aspirin use until the end of follow-up の症例で検討

2. アスピリン 50 例のほか、クマリン 1 例、クロピドグレル 1 例も含む症例数（血栓症発症者の服用薬剤が不明のため母集団にアスピリン以外の 2 例も含めた）

資料 1-4 CQ 1-1 血栓症既往のない高リスクの抗リン脂質抗体陽性者への血栓予防治療として低用量アスピリンは有用か？

エビデンスプロファイル RCT\*

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	LDA 81mg	none	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
一次血栓（観察期間平均 2.3 年）												
1	randomised trial	serious <sup>1</sup>	not serious	serious <sup>2</sup>	very serious <sup>3,4</sup>	none	3/48	0/50	Infinity (Nan to Infinity)	62 more per 1,000 (from 59.8 fewer to 131 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
死亡（アスピリンと無関係）												
1	randomised trial	serious <sup>1</sup>	not serious	serious <sup>2</sup>	very serious <sup>3,5</sup>	none	1/48	1/50	RR 1.04 (0.067 to 16.2)	1 more per 1,000 (from 55.2 fewer to 56.9 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
重篤な出血												
1	randomised trial	serious <sup>1</sup>	not serious	not serious	very serious <sup>3,4</sup>	none	0/48	0/50	Not estimable	Not estimable	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
重篤な有害事象												
1	randomised trial	serious <sup>1</sup>	not serious	not serious	very serious <sup>3,4</sup>	none	0/48	0/50	Not estimable	Not estimable	⊕○○○ VERY LOW	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 : event 数が少なかったため、試験が予定より早く打ち切られた

2 : 高リスクではない症例が相当数含まれる

3 : イベント・サンプル数が最適情報量の基準を満たさない

4 : コントロールでイベント発生なし

資料 1-5 CQ 1-1 血栓症既往のない高リスクの抗リン脂質抗体陽性者への血栓予防治療として低用量アスピリンは有用か？

エビデンスプロファイル 非 RCT\*

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	LDA	none	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
①一次血栓												
6	観察研究	serious <sup>1</sup>	not serious <sup>2</sup>	serious <sup>3</sup>	serious <sup>4</sup>	none	30/316	123/308	RR 0.41 (0.24 to 0.71)	236 fewer per 1,000 (from 304 fewer to 116 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
② 重篤な出血												
4	観察研究	serious <sup>1</sup>	not serious	not serious	very serious <sup>4,5</sup>	none	0/242	0/212	Not estimable	Not estimable	⊕○○○ VERY LOW	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 : 参加者の選択、交絡変数、曝露の測定、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の項目において、1~4 研究にバイアスのリスクあり

2 : I<sup>2</sup>=28%

3 : CQ の PICO の P が異なる（高リスク症例が少ない）試験がある

4 : イベント・サンプル数が最適情報量の基準を満たさない

5 : コントロールと介入のイベント発生なし



資料 1-6 CQ 1-1 血栓症既往のない高リスクの抗リン脂質抗体陽性者への血栓予防治療として低用量アスピリンは有用か？

Evidence to Decision テーブル

判定		リサーチエビデンス	備考
問題	<p>この問題は優先事項か</p> <p><input type="radio"/> いいえ</p> <p><input type="radio"/> おそらくいいえ</p> <p><input type="radio"/> おそらくはい</p> <p><input checked="" type="radio"/> はい</p> <p>-----</p> <p><input type="radio"/> さまざまである</p> <p><input type="radio"/> わからない</p>	<p>血栓症の既往のない抗リン脂質抗体陽性者の血栓症の発症抑制に薬物治療が必要かどうかは重要な問題である。特に全身性エリテマトーデスをはじめとする結合組織病の患者ではしばしばこの抗体が測定され、血栓症の既往のない抗体陽性者が認められる。これらの抗体陽性者に対して、血栓症の予防的治療をすべきか、あるいは副作用の問題があるため行なうべきではないかは重要な問題である。</p> <p>他疾患の血栓予防で用いられるアスピリンが、本病態に有用であるか検討することは重要である。</p>	<p>付記：*高リスクとは全身性エリテマトーデス、抗リン脂質抗体三種**陽性、抗リン脂質スコア高値、グローバル抗リン脂質抗体スコア高値や既知の血栓症リスク要因を複数有する者などをいう。</p> <p>付記：**抗リン脂質抗体三種とはループスアンチコアグulant、抗カルジオリピン抗体、抗β2GPI抗体をいう。</p> <p>付記:*** 抗β2GPI抗体の測定は保険適用外なので、抗カルジオリピンβ2GPI複合体抗体で代用する場合もある</p>
望ましい効果	<p>予期される望ましい効果はどれほど大きいか</p> <p><input type="radio"/> わずか</p> <p><input type="radio"/> 小さい</p> <p><input type="radio"/> 中等度</p> <p><input type="radio"/> 大きい</p> <p>-----</p> <p><input checked="" type="radio"/> さまざまである</p> <p><input type="radio"/> わからない</p>	<p>RCTでは、</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 重大なアウトカムである血栓症発生について、低用量アスピリン（LDA）のプラセボに対する効果推定値は1000人当たり62人多い（59.8人少ない～131人多い）。ただし、プラセボ群での血栓症発生なし。</li> <li>● 重大なアウトカムである死亡について、LDAのプラセボに対する効果推定値は1000人当たり1人多い（55.2人少ない～56.9人多い）。</li> <li>● 重大なアウトカムである重篤な出血および重篤有害事象は、発生なし。</li> </ul> <p>非RCT（観察研究6）では、</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 重大なアウトカムである血栓症発生について、LDAのプラセボに対する効果推定値は1000人当たり236人少ない（304人少ない～116人少ない）。</li> <li>● 重大なアウトカムである重篤な出血は、4つの研究で調査されたが、発生はなかった。</li> </ul> <p>効果の方向性のみみれば、望ましい効果はRCTと非RCTで異なることから、「さまざまである」。望ましくない効果は「わずか」と考えられる。</p>	<p>RCTでは低用量アスピリン（LDA）により血栓症は減少しなかった。（逆に増加の方向であった）。しかし、RCTではあるが、比較的低リスクの低い患者も含まれていたこと、イベントの発生が少なく（プラセボで0名）研究が早期に打ち切れ、観察期間が比較的短かったことなどの問題点が挙げられた（エビデンスプロファイル参照）。</p>
望ましくない効果	<p>予期される望ましくない効果はどれほど大きいか</p> <p><input type="radio"/> 大きい</p> <p><input type="radio"/> 中等度</p> <p><input type="radio"/> 小さい</p> <p><input checked="" type="radio"/> わずか</p> <p>-----</p> <p><input type="radio"/> さまざまである</p> <p><input type="radio"/> わからない</p>		
エビデンスの確実性	<p>効果の全体的なエビデンスの確実性は何か</p> <p><input checked="" type="radio"/> 非常に低</p> <p><input type="radio"/> 低</p> <p><input type="radio"/> 中</p> <p><input type="radio"/> 高</p> <p>-----</p> <p><input type="radio"/> 組み込まれた研究なし</p>	<p>RCT、非RCTともに、重大なアウトカムのエビデンスの確実性は「非常に低」であった。</p>	

<b>価値観や意向・希望</b>	<p>人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性はあるか</p> <p>○重要な不確実性またはばらつきあり ○重要な不確実性またはばらつきの可能性あり ●重要な不確実性またはばらつきはおおそくなし ○重要な不確実性またはばらつきなし ----- ○望ましくないアウトカムなし</p>	<p>重大なアウトカムである血栓症、死亡、重篤な出血については、価値観のばらつきは少ないと思われる。</p>	
<b>効果のバランス</b>	<p>望ましい効果と望ましくない効果とのバランスは介入またはコントロールを支持するか</p> <p>○コントロールを支持する ○おそらくコントロールを支持する ○介入もコントロールも支持しない ●おそらく介入を支持する ○介入を支持する ----- ○さまざまである ○わからない</p>	<p>RCT と非 RCT では血栓症発生について、逆の方向性であった。ただし、RCT では前述のような問題点がある一方、非 RCT では、LDA により血栓症発生低下効果は大きかった。以上からの望ましい効果は得られると考えられる。</p> <p>一方、重篤な出血はほとんど認めず、軽微なもののみである。また、死亡もアスピリンと無関係なものと判断されている。</p> <p>以上から、効果のバランスは、おそらく介入を支持するとした。</p>	
<b>資源利用</b>	<p>必要な資源はどれほど大きいか</p> <p>○大きなコスト ●中等度のコスト ○介入もコントロールも支持しない ○おそらく介入を支持する ○介入を支持する ----- ○さまざまである ○わからない</p>	<p>低用量アスピリン 80~100 mg/日内服のみなので コストは低い。 後発医薬品 100mg 錠 薬価 1 錠 5.7 円 1 ヶ月約 175 円。</p> <p>介入によりコストは生じるため、中等度、とした</p>	
<b>必要資源量のエビデンスの確実性</b>	<p>効果の全体的なエビデンスの確実性は何か</p> <p>○非常に低 ○低 ○中 ○高 ----- ●組み込まれた研究なし</p>	<p>組み込まれた研究は無し</p>	

費用対効果	<p>費用対効果は介入またはコントロールを支持するか</p> <p> <input type="radio"/> コントロールを支持する  <input type="radio"/> おそらくコントロールを支持する  <input type="radio"/> 介入もコントロールも支持しない  <input checked="" type="radio"/> おそらく介入を支持する  <input type="radio"/> 介入を支持する  -----  <input type="radio"/> さまざまである  <input type="radio"/> わからない </p>	<p>効果のバランスは「おそらく介入を支持する」  低用量アスピリンの毎日の服薬の資源・コストは小さい。  （血栓症を発症した際には急性期にかかる費用、後遺症が生じる可能性がある。）</p> <p>これらを考慮して、「おそらく介入を支持する」とした。</p>	
公平性	<p>医療上の公平性への影響はどうか</p> <p> <input type="radio"/> 公平性が減る  <input type="radio"/> おそらく公平性が減る  <input checked="" type="radio"/> おそらく影響がない  <input type="radio"/> おそらく公平性が増える  <input type="radio"/> 公平性が増える  -----  <input type="radio"/> さまざまである  <input type="radio"/> わからない </p>	<p>薬物自体は安価であり、いかなる医療機関でも処方可能であるので、おそらく影響がない。</p>	
許容可能性	<p>この介入は重要な利害関係者にとって許容できるか</p> <p> <input type="radio"/> いいえ  <input type="radio"/> おそらくいいえ  <input type="radio"/> おそらくはい  <input checked="" type="radio"/> はい  -----  <input type="radio"/> さまざまである  <input type="radio"/> わからない </p>		
実行可能性	<p>この選択肢は実行可能か</p> <p> <input type="radio"/> いいえ  <input type="radio"/> おそらくいいえ  <input type="radio"/> おそらくはい  <input checked="" type="radio"/> はい  -----  <input type="radio"/> さまざまである  <input type="radio"/> わからない </p>	<p>実行可能</p>	

【結論】

CQ 1-1 血栓症既往のない高リスクの抗リン脂質抗体陽性者への血栓予防治療として低用量アスピリンは有用か？

推奨のタイプ	介入を使用することを推奨する (強い推奨)  ○	介入を使用することを提案する (弱い推奨)  ●	介入を使用しないことを提案する (弱い推奨：反対)  ○	介入を使用しないことを推奨する (強い推奨：反対)  ○
推奨文	<p>血栓症既往のない高リスク<sup>*1</sup>の抗リン脂質抗体陽性者への血栓予防治療として低用量アスピリンを提案する。 (推奨の強さ：弱い、エビデンスの確実性：非常に低)</p> <p>*1：高リスクとは全身性エリテマトーデス、抗リン脂質抗体三種<sup>*2</sup>陽性、抗リン脂質抗体スコア高値<sup>*3</sup>、グローバル抗リン脂質抗体スコア高値<sup>*4</sup>や既知の血栓症リスク要因を複数有する者などをいう。いずれも12か月以上の間隔で2回陽性の必要がある。</p> <p>*2：抗リン脂質抗体三種とはループスアンチコアグラント、抗カルジオリピン抗体、抗β2GPI抗体<sup>*5</sup>をいう。</p> <p>*3：抗リン脂質抗体スコアとは活性化部分トロンボプラスチン時間、カオリン凝固時間、希釈 Russell 蛇毒時間、抗カルジオリピン抗体、抗β2GPI抗体<sup>*5</sup>、フォスファチジルセリン依存性抗プロトロンビン抗体の力価によってスコア化した合計スコアで判定する<sup>1)</sup>。このスコアにはわが国では保険適用外の検査が含まれる。</p> <p>*4：グローバル抗リン脂質抗体スコア GAPSS とは、脂質異常症、高血圧症、抗カルジオリピン抗体 (IgG/IgM)、抗β2GPI抗体<sup>*5</sup> (IgG/IgM)、フォスファチジルセリン依存性抗プロトロンビン抗体 (IgG/IgM)、ループスアンチコアグラントの有無でスコア化した<sup>2)</sup>ものであるが、このスコアにはわが国では保険適用外の検査が含まれる。</p> <p>抗リン脂質抗体スコアおよびグローバル抗リン脂質抗体スコアに関する詳細は、別誌総説<sup>3)</sup>を参考のこと。</p> <p>*5：抗β2GPI抗体の測定は保険適用外なので、抗カルジオリピンβ2GPI複合体抗体で代用する場合もある。</p>			
正当性	<p>RCTと非RCTでは血栓症発生について、逆の方向性であった。ただし、RCTでは前述のような問題点がある一方、非RCTでは、LDAにより血栓症発生低下効果は大きかった。以上から望ましい効果はおそらくあり、と考えられる。一方、重篤な出血などの、望ましくないアウトカムはほとんどなかった。また、アスピリンは低薬価、あらゆる医療機関で処方可能である。血栓症が起った場合には後遺症・コストの点で問題が生じる。</p>			
サブグループに関する検討事項	<p>血栓症既往のない高リスクの抗リン脂質抗体陽性者への血栓予防治療である。血栓症既往がある場合はCQ2, CQ3を参照</p>			
実施に関わる検討事項	<p>日本人における出血の有害事象の頻度</p>			
モニタリングと評価に関わる検討事項	<p>なし</p>			
研究上の優先事項	<p>なし</p>			

1) Kotaro Otomo, et al. Arthritis and Rheumatism 2012 ; 64 : 504-512.

2) Savino Sciascia, et al. Rheumatology (Oxford) 2013 ; 52 : 1397-1403.

3) Kenji Oku. J Clin Immunol 2017 ; 40 : 435-441.

資料 1-7 CQ 1-2 リスク・バイアステーブル (RCT)

アウトカムの種類	研究内容の特徴			主な結果				Risk of Bias							その他
	著者名・報告年	方法	介入方法	LDA+W 群全症例数	LDA+W 群イベント症例数	LDA 群全症例数	LDA 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)	
死亡	Cuadrado MJ, 2014	RCT	論文中ではどちらが介入ともとりづらいため、便宜的に以下のように記入(以下同様) 介入:LDA+Warfarin 対照:LDA	0	84	0	82	low	low	high	low	low	low	low	オープン試験 死亡は評価者の盲検化に影響されない
血栓症の発症	Cuadrado MJ, 2014	RCT	論文中ではどちらが介入ともとりづらいため、便宜的に以下のように記入(以下同様) 介入:LDA+Warfarin 対照:LDA	4	84	4	82	low	low	high	high	low	low	low	オープン試験
出血 (非重篤)	Cuadrado MJ, 2014	RCT	論文中ではどちらが介入ともとりづらいため、便宜的に以下のように記入(以下同様) 介入:LDA+Warfarin 対照:LDA	11	84	0	82	low	low	high	high	low	low	low	オープン試験

資料 1-8 CQ 1-2 血栓症既往のない抗リン脂質抗体陽性者への血栓予防治療として、ワルファリンのアスピリンへの追加はアスピリン単独に比べ有効か？

エビデンスプロファイル \*

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	LDA+ Warfarin	LDA	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
死亡												
1	randomised trial	not serious	not serious	not serious <sup>2</sup>	very serious <sup>3,4</sup>	None	0/84	0/82	Not estimable	Not estimable	LOW	CRITICAL
血栓症の発症												
1	randomised trial	serious <sup>1</sup>	not serious	not serious <sup>2</sup>	very serious <sup>3,5</sup>	None	4/84	4/82	RR 0.98 (0.25 to 3.8) RR 1.06	1 fewer per 1,000 (from 66 fewer to 64 more)	VERY LOW	CRITICAL
出血 (非重篤)												
1	randomised trial	serious <sup>1</sup>	not serious	not serious <sup>2</sup>	very serious <sup>3,4</sup>	None	11/84	0/82	RR Infinity (NaN to Infinity)	131 more per 1,000 (from 59 more to 203 more)	VERY LOW	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 : オープン試験

2 : 産科的 APS が含まれるが、LDA 群 35%、LDA+W 群 36%であり、また両群で差がないため not serious とした

3 : イベント・サンプル数が最適情報量の基準を満たさない

4 : コントロール and/or 介入でイベント発生がない

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

資料 1-9 CQ 1-2 血栓症既往のない抗リン脂質抗体陽性者への血栓予防治療として、ワルファリンのアスピリンへの追加はアスピリン単独に比べ有効か？

Evidence to Decision テーブル

判定		リサーチエビデンス	備考
問題	<p>この問題は優先事項か</p> <p><input type="radio"/> いいえ</p> <p><input type="radio"/> おそらくいいえ</p> <p><input checked="" type="radio"/> おそらくはい</p> <p><input type="radio"/> はい</p> <p>-----</p> <p><input type="radio"/> さまざまである</p> <p><input type="radio"/> わからない</p>	<p>血栓症既往のない抗リン脂質抗体陽性者に対して、血栓症発症抑制に薬物治療が必要かどうかは重要な問題である。特に全身性エリテマトーデスをはじめとする結合組織病の患者では、しばしばこの抗体が測定され、血栓症の既往のない抗体陽性者が認められる。これらの抗体陽性者に対して、血栓症の予防的治療をすべきか、あるいは副作用の問題があるため行うべきでないかは重要な問題である。</p> <p>他疾患の血栓予防ではアスピリンのほかワルファリンも用いられるが、ワルファリンが本病態に有用であるか検討することは重要である。</p>	
望ましい効果	<p>予期される望ましい効果はどれほど大きいか</p> <p><input type="radio"/> わずか</p> <p><input type="radio"/> 小さい</p> <p><input type="radio"/> 中等度</p> <p><input type="radio"/> 大きい</p> <p>-----</p> <p><input type="radio"/> さまざまである</p> <p><input checked="" type="radio"/> わからない (無い)</p>	<p>少量アスピリン (LDA) +ワルファリンと LDA の比較で、</p> <p>1. 重大なアウトカムについて、</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡については LDA+ワルファリンと LDA とともに 0 であり、差なし。</li> <li>・血栓症発症について、LDA+ワルファリンの LDA に対する効果推定値は 1000 人年あたり 1 人少ない (66 人少ない ~ 64 人多い)、NNT 1000. (観察期間を考慮すると RR 1.059)。</li> <li>・重篤ではないが、出血について、LDA+ワルファリンの LDA に対する効果推定値は 1000 人あたり、131 人多く (59 人多い ~ 203 人多い)、NNT 7.6 であった。ワルファリン追加は望ましい効果は認められず、望ましくない効果がみられた。しかし、観察期間に重篤な出血は認められなかったので望ましくない効果は中等度とした。</li> </ul>	
望ましくない効果	<p>予期される望ましくない効果はどれほど大きいか</p> <p><input type="radio"/> 大きい</p> <p><input checked="" type="radio"/> 中等度</p> <p><input type="radio"/> 小さい</p> <p><input type="radio"/> わずか</p> <p>-----</p> <p><input type="radio"/> さまざまである</p> <p><input type="radio"/> わからない</p>		
エビデンスの確実性	<p>効果の全体的なエビデンスの確実性は何か</p> <p><input checked="" type="radio"/> 非常に低</p> <p><input type="radio"/> 低</p> <p><input type="radio"/> 中</p> <p><input type="radio"/> 高</p> <p>-----</p> <p><input type="radio"/> 組み込まれた研究なし</p>	<p>バイアスのリスク、精確性でグレードダウンされ、各アウトカムにおけるエビデンスの確実性は「低」~「非常に低」となった。アウトカムの方向が一致していることから、エビデンスの確実性は高いものを採用し、「低」となった。</p>	

<p>価値観や意向・希望</p>	<p>人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性はあるか</p> <p> <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきあり  <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり  <input checked="" type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし  <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきなし  -----  <input type="radio"/> 望ましくないアウトカムなし </p>	<p>重要なアウトカムについては、価値観のばらつきは少ないと思われる。</p>	
<p>効果のバランス</p>	<p>望ましい効果と望ましくない効果とのバランスは介入またはコントロールを支持するか</p> <p> <input checked="" type="radio"/> コントロールを支持する  <input type="radio"/> おそらくコントロールを支持する  <input type="radio"/> 介入もコントロールも支持しない  <input type="radio"/> おそらく介入を支持する  <input type="radio"/> 介入を支持する  -----  <input type="radio"/> さまざまである  <input type="radio"/> わからない </p>	<p>重大なアウトカムの血栓症発症抑制についてワルファリン追加なしに比べて追加有りの効果推定値は1000人年あたり1人少ない(66人少ない～64人多い)という成績で、ワルファリンの併用効果は認めなかった。一方、重篤でないとはいえ、LDA+ワルファリン併用群でLDA群によりも出血症状が1,000人あたり131人多く(59人多い～203人多い)認められた。ワルファリン併用は望ましい効果は認められない一方で、望ましくない効果が有意に多く発現しており、効果のバランスはコントロールを支持すると判定した。</p>	
<p>資源利用</p>	<p>必要な資源はどれほど大きい</p> <p> <input type="radio"/> 大きなコスト  <input checked="" type="radio"/> 中等度のコスト  <input type="radio"/> 介入もコントロールも支持しない  <input type="radio"/> おそらく介入を支持する  <input type="radio"/> 介入を支持する  -----  <input type="radio"/> さまざまである  <input type="radio"/> わからない </p>	<p>ワルファリン1mg錠9.8円であり、その使用量によってもまちまちであるが、いずれにしても安価である。また、内服薬でありどこの医療機関でも処方できる。しかし、PT-INR測定の評価で費用は安価。しかしながら、PT-INRを確認しながらの薬剤調節が必要となるため、通院と検査に関して資源を要する。</p>	
<p>必要資源量のエビデンスの確実性</p>	<p>効果の全体的なエビデンスの確実性は何か</p> <p> <input type="radio"/> 非常に低  <input type="radio"/> 低  <input type="radio"/> 中  <input type="radio"/> 高  -----  <input checked="" type="radio"/> 組み込まれた研究なし </p>	<p>組み込まれた研究なし</p>	



費用対効果	<p><b>費用対効果は介入またはコントロールを支持するか</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input checked="" type="radio"/> コントロールを支持する</li> <li><input type="radio"/> おそらくコントロールを支持する</li> <li><input type="radio"/> 介入もコントロールも支持しない</li> <li><input type="radio"/> おそらく介入を支持する</li> <li><input type="radio"/> 介入を支持する</li> </ul> <p>-----</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> さまざまである</li> <li><input type="radio"/> わからない</li> </ul>	<p>効果のバランス、資源利用の観点から、コントロールを支持する。</p> <p>本試験での出血は軽微であり重大なものはなかったが、患者の状態によっては重篤な出血も起こり得る。</p>	
公平性	<p><b>医療上の公平性への影響はどうか</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> 公平性が減る</li> <li><input type="radio"/> おそらく公平性が減る</li> <li><input checked="" type="radio"/> おそらく影響がない</li> <li><input type="radio"/> おそらく公平性が増える</li> <li><input type="radio"/> 公平性が増える</li> </ul> <p>-----</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> さまざまである</li> <li><input type="radio"/> わからない</li> </ul>	<p>薬物自体は安価であり、いかなる医療機関でも処方可能である。PT-INR の測定も可能であり、おそらく影響がない。</p>	
許容可能性	<p><b>この介入は重要な利害関係者にとって許容できるか</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input checked="" type="radio"/> いいえ</li> <li><input type="radio"/> おそらくいいえ</li> <li><input type="radio"/> おそらくはい</li> <li><input type="radio"/> はい</li> </ul> <p>-----</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> さまざまである</li> <li><input type="radio"/> わからない</li> </ul>	<p>ワルファリン併用（介入）で望ましい効果を認めず、重篤ではないものの望ましくない効果（出血）の頻度が高かったことから、ワルファリンの併用は許容できない。</p>	
実行可能性	<p><b>この選択肢は実行可能か</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input checked="" type="radio"/> いいえ</li> <li><input type="radio"/> おそらくいいえ</li> <li><input type="radio"/> おそらくはい</li> <li><input type="radio"/> はい</li> </ul> <p>-----</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> さまざまである</li> <li><input type="radio"/> わからない</li> </ul>	<p>ワルファリン併用（介入）で望ましい効果を認めず、重篤ではないものの望ましくない効果（出血）の頻度が高かったことから、ワルファリンの併用は実行すべきでない。</p>	

【結論】

CQ 1-2 血栓症既往のない抗リン脂質抗体陽性者への血栓予防治療として、ワルファリンのアスピリンへの追加はアスピリン単独に比べ有効か？				
推奨のタイプ	介入を使用することを推奨する (強い推奨) <input type="radio"/>	介入を使用することを提案する (弱い推奨) <input type="radio"/>	介入を使用しないことを提案する (弱い推奨：反対) <input type="radio"/>	介入を使用しないことを推奨する (強い推奨：反対) <input checked="" type="radio"/>
推奨文	血栓症既往のない抗リン脂質抗体陽性者への血栓予防治療として、アスピリンにワルファリンを追加しないことを推奨する。 (推奨の強さ：強い、エビデンスの確実性：低)			
正当性	血栓症既往のないSLEあるいは産科的APS既往を有する抗リン脂質抗体陽性者に対するワルファリンのアスピリンとの併用は、アスピリン単独と比べ、血栓予防効果は認めず、重篤ではないものの出血の頻度は有意に高かった。また、薬剤併用に伴う検査・通院を要する。利益がなく害が生じることから、アスピリンにワルファリンを併用する正当性はなく、エビデンスの確実性は「低」ながら、強い推奨とした。			
サブグループに関する検討事項	抗リン脂質抗体陽性であり、かつ全身性エリテマトーデスあるいは産科的抗リン脂質抗体症候群の既往がある患者（35%/36%）が対象である。抗リン脂質抗体陽性のみの症例は除外されている。			
実施に関わる検討事項	なし			
モニタリングと評価に関わる検討事項	なし			
研究上の優先事項	なし			

資料 1-10 CQ 1-3 リスク・バイアステーブル (非 RCT)

アウトカムの種類	研究内容の特徴			主な結果				Risk of Bias for Non-randomized Studies (RoBANS)						その他
	著者名・報告年	方法	介入方法	HCQ 全症例数	HCQ 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	曝露の測定	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)
一次血栓	Tektonidou MG Arthritis Rheum 2009	後方視 SLE	HCQ	101	19 18.8%	43	10 23.3%	low	high	low	low	low	unknown	アウトカムについて交絡の調整なし アウトカム評価者は盲検化されていないが、過去の血栓症有無の判断について、研究者は結果を覆せないため、low とした 研究のアウトカムが計画書では提示されていない
一次血栓	Erkan D Rheumatology 2002	後方視	HCQ	25	4 16%	108	73 68.0%	low	high	low	low	low	unknown	アウトカムについて交絡の調整なし アウトカム評価者は盲検化されていないが、過去の血栓症有無の判断について、研究者は結果を覆せないため、low とした 研究のアウトカムが計画書では提示されていない
死亡	Tektonidou MG Arthritis Rheum 2009	後方視 SLE	HCQ	101	0	43	0	low	high	low	low	low	unknown	アウトカムについて交絡の調整なし アウトカム評価者は盲検化されていないが、死亡の判断について、研究者は結果を覆せないため、low とした 研究のアウトカムが計画書では提示されていない
死亡	Erkan D Rheumatology 2002	後方視	HCQ	25	0	108	0	low	high	low	low	low	unknown	アウトカムについて交絡の調整なし アウトカム評価者は盲検化されていないが、死亡の判断について、研究者は結果を覆せないため、low とした 研究のアウトカムが計画書では提示されていない
出血	Tektonidou MG Arthritis Rheum 2009	後方視 SLE	HCQ	101	0	43	0	low	high	low	low	low	unknown	アウトカムについて交絡の調整なし アウトカム評価者は盲検化されていないが、過去の出血イベント有無の判断について、研究者は結果を覆せないため、low とした 研究のアウトカムが計画書では提示されていない
出血	Erkan D Rheumatology 2002	後方視	HCQ	25	0	108	0	low	high	low	low	low	unknown	アウトカムについて交絡の調整なし アウトカム評価者は盲検化されていないが、過去の出血イベント有無の判断について、研究者は結果を覆せないため、low とした 研究のアウトカムが計画書では提示されていない

資料 1-11 CQ 1-3 基礎疾患に全身性エリテマトーデスを有する抗リン脂質抗体陽性者への血栓予防治療として、ヒドロキシクロロキンは有用か？

エビデンスプロファイル \*

Certainty assessment assessment							No of event/ patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	with HCQ	without HCQ	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
死亡												
2	観察研究	serious <sup>1</sup>	not serious	not serious	very serious <sup>2,3</sup>	None	0/126	0/151	not estimable	not estimable	⊕○○○ very Low	CRITICAL
一次血栓の発症												
2	観察研究	serious <sup>1</sup>	not serious	not serious	not serious	None	23/126	83/151	RR 0.33 (0.22 to 0.49)	367 fewer per 1,000 (from 471 fewer to 263 fewer)	⊕○○○ very Low	CRITICAL
出血												
2	観察研究	serious <sup>1</sup>	not serious	not serious	very serious <sup>2,3</sup>	None	0/126	0/151	not estimable	not estimable	⊕○○○ very Low	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 : 交絡変数でバイアスリスクあり、選択的アウトカム報告ではバイアスリスク不明のため

2 : イベント・サンプル数が最適情報量の基準を満たさない

3 : コントロール and/or 介入でイベント発生がない

資料 1-12 CQ 1-3 基礎疾患に全身性エリテマトーデスを有する抗リン脂質抗体陽性者への血栓予防治療としてヒドロキシクロロキンは有用か？

Evidence to Decision テーブル

判定		リサーチエビデンス	備考
問題	<p>この問題は優先事項か</p> <p><input type="radio"/> いいえ  <input type="radio"/> おそらくいいえ  <input type="radio"/> おそらくはい  <input checked="" type="radio"/> はい</p> <p>-----</p> <p><input type="radio"/> さまざまである  <input type="radio"/> わからない</p>	<p>血栓症の既往のない抗リン脂質抗体陽性者の血栓症の発症抑制に薬物治療が必要かどうかは重要な問題である。特に全身性エリテマトーデスをはじめとする結合組織病の患者ではしばしばこの抗体が測定され、血栓症の既往のない抗体陽性者が認められる。これらの抗体陽性者に対して、血栓症の予防的治療をすべきか、あるいは副作用の問題があるため行うべきでないかは重要な問題である。</p>	
望ましい効果	<p>予期される望ましい効果はどれほど大きいか</p> <p><input type="radio"/> わずか  <input type="radio"/> 小さい  <input type="radio"/> 中等度  <input checked="" type="radio"/> 大きい</p> <p>-----</p> <p><input type="radio"/> さまざまである  <input type="radio"/> わからない</p>	<p>非 RCT（後方視観察研究）が 2 つ認められた。</p> <p>① 血栓症を起こした抗リン脂質抗体症候群と診断された患者（結合組織病合併 36%）と血栓症を起こしていない抗リン脂質抗体陽性者（結合組織病合併 78%）の半年前の比較後方視研究（Erkan D, Rheumatology 2002 ; 41 : 924-929）</p> <p>② SLE 患者 288 名を対象とした研究のうち 144 名の抗リン脂質抗体陽性 SLE 患者の成績を抽出して評価した（Tektonidou MG, Arthritis Rheum 2009 ; 61 : 29-36）</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 重大なアウトカムである血栓症発生について、ヒドロキシクロロキン（HCQ）のプラセボに対する効果推定値は 1000 人当たり 367 人少ない（471 人少ない～263 人少ない）。</li> <li>● 重大なアウトカムである死亡・重篤な出血は、発生なし。</li> </ul>	<p>このほか、抗リン脂質抗体陽性者のみの成績は抽出できなかったが、抗リン脂質抗体陽性者 27%を含む SLE 1930 名の解析でも同様の成績が示された（Kaiser R : Ann Rheum Dis. 2009 ; 68 : 238-241）。</p>
望ましくない効果	<p>予期される望ましくない効果はどれほど大きいか</p> <p><input type="radio"/> 大きい  <input type="radio"/> 中等度  <input type="radio"/> 小さい  <input type="radio"/> わずか</p> <p>-----</p> <p><input type="radio"/> さまざまである  <input checked="" type="radio"/> わからない</p>		<p>SLE に HCQ を使用する場合と同様の有害事象は発生すると考えられる。日本人のエビデンスは、市販後調査で構築されつつある。</p>
エビデンスの確実性	<p>望ましく効果の全体的なエビデンスの確実性は何か</p> <p><input checked="" type="radio"/> 非常に低  <input type="radio"/> 低  <input type="radio"/> 中  <input type="radio"/> 高</p> <p>-----</p> <p><input type="radio"/> 組み込まれた研究なし</p>	<p>バイアスのリスク、精確性で 1～2 段階グレードダウンされた。非 RCT であり、グレードアップ・グレードダウンの項目を検討したが、重大なアウトカムに関するエビデンスの確実性はいずれも very low であった。重大なアウトカム全体のエビデンスの確実性は「非常に低」となった。</p>	

<p>価値観や意向・希望</p>	<p>人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性はあるか</p> <p>○重要な不確実性またはばらつきあり  ○重要な不確実性またはばらつきの可能性あり  ●重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし  ○重要な不確実性またはばらつきなし  -----  ○望ましくないアウトカムなし</p>	<p>重大なアウトカムである血栓症、死亡、重篤な出血については、価値観のばらつきは少ないと思われる。</p>	
<p>効果のバランス</p>	<p>望ましい効果と望ましくない効果とのバランスは介入またはコントロールを支持するか</p> <p>○コントロールを支持する  ○おそらくコントロールを支持する  ○介入もコントロールも支持しない  ●おそらく介入を支持する  ○介入を支持する  -----  ○さまざまである  ○わからない</p>	<p>血栓発生の抑制効果と出血のリスクがないため介入を支持する。ヒドロキシクロロキンは全身性エリテマトーデス患者全般に使用される傾向にあり、全身性エリテマトーデスにおける抗リン脂質抗体陽性者であれば許容できると考えられる。なお、日本人におけるHCQの「望ましくない効果」に関しては現在調査中である。</p>	
<p>資源利用</p>	<p>必要な資源はどれほど大きい</p> <p>○大きなコスト  ●中等度のコスト  ○介入もコントロールも支持しない  ○おそらく介入を支持する  ○介入を支持する  -----  ○さまざまである  ○わからない</p>	<p>薬価 1錠 200mg 418.9円  1ヶ月約 12,600円 (200mg/日) 18,900円 (200/400mg 隔日交互) 25,200円 (400mg/日)  定期的眼科検診費用が経費としてかかる。</p>	
<p>必要資源量のエビデンスの確実性</p>	<p>効果の全体的なエビデンスの確実性は何か</p> <p>○非常に低  ○低  ○中  ○高  -----  ●組み込まれた研究なし</p>	<p>組み込まれた研究なし</p>	

費用対効果	<p><b>費用対効果は介入またはコントロールを支持するか</b></p> <p> <input type="radio"/> コントロールを支持する  <input type="radio"/> おそらくコントロールを支持する  <input type="radio"/> 介入もコントロールも支持しない  <input checked="" type="radio"/> おそらく介入を支持する  <input type="radio"/> 介入を支持する            -----  <input type="radio"/> さまざまである  <input type="radio"/> わからない         </p>	<p>SLEに限定すれば、SLE 自体に対する望ましい効果も期待されるため、おそらく介入を支持する。</p>	
公平性	<p><b>医療上の公平性への影響はどうか</b></p> <p> <input type="radio"/> 公平性が減る  <input type="radio"/> おそらく公平性が減る  <input type="radio"/> おそらく影響がない  <input type="radio"/> おそらく公平性が増える  <input type="radio"/> 公平性が増える            -----  <input checked="" type="radio"/> さまざまである  <input type="radio"/> わからない         </p>	<p>HCQはSLEのみに承認されており、本邦ではSLE診療の専門医による使用が求められていることから、専門医以外の診療を受けている場合、公平性が減る（不公平となる）可能性がある。</p> <p>しかし、SLEに限ればほとんどの患者が特定疾患受給者証を有していると思われる。ただし、SLEにおいても特定疾患受給者証を有していない患者もいると考えられる（その場合、軽症高額医療の枠組みには該当すると思われる）</p>	
許容可能性	<p><b>この介入は重要な利害関係者にとって許容できるか</b></p> <p> <input type="radio"/> いいえ  <input type="radio"/> おそらくいいえ  <input checked="" type="radio"/> おそらくはい  <input type="radio"/> はい            -----  <input type="radio"/> さまざまである  <input type="radio"/> わからない         </p>	<p>HCQはSLE患者全般に使用される傾向にあり、SLEにおける抗リン脂質抗体陽性者であれば許容できると考えられる。しかしながら、有害事象には重篤なものもありうる。</p>	
実行可能性	<p><b>この選択肢は実行可能か</b></p> <p> <input type="radio"/> いいえ  <input type="radio"/> おそらくいいえ  <input type="radio"/> おそらくはい  <input checked="" type="radio"/> はい            -----  <input type="radio"/> さまざまである  <input type="radio"/> わからない         </p>	<p>実行可能</p>	

【結論】

CQ 1-3 基礎疾患に全身性エリテマトーデスを有する抗リン脂質抗体陽性者への血栓予防治療としてヒドロキシクロロキン是有用か？

推奨のタイプ	介入を使用することを推奨する (強い推奨)  ○	介入を使用することを提案する (弱い推奨)  ●	介入を使用しないことを提案する (弱い推奨：反対)  ○	介入を使用しないことを推奨する (強い推奨：反対)  ○
推奨文	基礎疾患に全身性エリテマトーデスを有する血栓症既往のない抗リン脂質抗体陽性者への血栓予防治療として、ヒドロキシクロロキンを提案する。 (推奨の強さ：弱い、エビデンスの確実性：非常に低)			
正当性	血栓症既往のない抗リン脂質抗体陽性者に対する HCQ は、エビデンスの確実性は低いものの血栓症減少の効果がみられた。特に HCQ が標準治療になりつつある SLE において、HCQ の有用性が示されている。日本人の安全性に関するエビデンスは調査中であるものの、保険適応のある SLE での使用は有用と考えられる。			
サブグループに関する検討事項	なし			
実施に関わる検討事項	ヒドロキシクロロキンの血栓症予防に関する有効性を確定するためにヒドロキシクロロキンの有無で群分けした RCT あるいは観察研究が必要である。また、日本人の有害事象の検討が待たれる。			
モニタリングと評価に関わる検討事項	なし			
研究上の優先事項	なし			



## 資料 2-1 CQ 2-1, 2, 3 文献検索式と文献選択

### ◆PubMed 検索式

- #1 Search: Antiphospholipid Syndrome[mh] OR antiphospholipid\*[tiab] OR anti-phospholipid\*[tiab]  
#2 Search: Thromboembolism[mh] OR Venous Thromboembolism[mh] OR Embolism[mh] OR Pulmonary Embolism[mh] OR Thrombosis[mh] OR Upper Extremity Deep Vein Thrombosis[mh] OR Venous Thrombosis[mh] OR Thromboembolism[tiab] OR Venous Thromboembolism[tiab] OR Embolism[tiab] OR Pulmonary Embolism[tiab] OR Thrombosis[tiab] OR Upper Extremity Deep Vein Thrombosis[tiab] OR Venous Thrombosis[tiab] OR Deep Vein Thrombosis[tiab] OR Deep Venous Thrombosis[tiab] OR Thromboemboli\*[tiab] OR Emboli\*[tiab] OR Thrombotic\*[tiab]  
#3 Search: (((cases[tiab] OR patients[tiab]) NOT ("a case"[tiab] OR "a patient")) OR Multicenter Study[pt] OR follow-up studies[mh] OR randomized controlled trial[pt] OR systematic[sb] OR controlled clinical trial[pt] OR comparative study[pt] OR meta-analysis[pt] OR cohort studies[mh] OR case-control studies[mh] OR epidemiologic studies[mh]) AND ("1988/01/01"[PDat] : "2018/09/30"[PDat]) NOT (animals[mh] NOT humans[mh])  
#4 Search: #1 AND #2 AND #3

検索日 : 2019/1/10

### ◆医中誌検索式

- #1 抗リン脂質抗体症候群/TH or (抗リン脂質抗体/TH)  
#2 静脈血栓塞栓症/TH or 静脈血栓症/TH or 下大静脈閉塞症/TH or 肺塞栓症/TH or 深部静脈血栓症/AL  
#3 #1 and #2  
#4 (#3) and (PT=会議録除く)  
#5 (#4) and (PT=原著論文)  
#6 1 例/AL or 一例/AL or 1 症例/AL or 一症例/AL or 1 手術例/AL or 一手術例/AL or 男児例/AL  
#7 #5 not #6

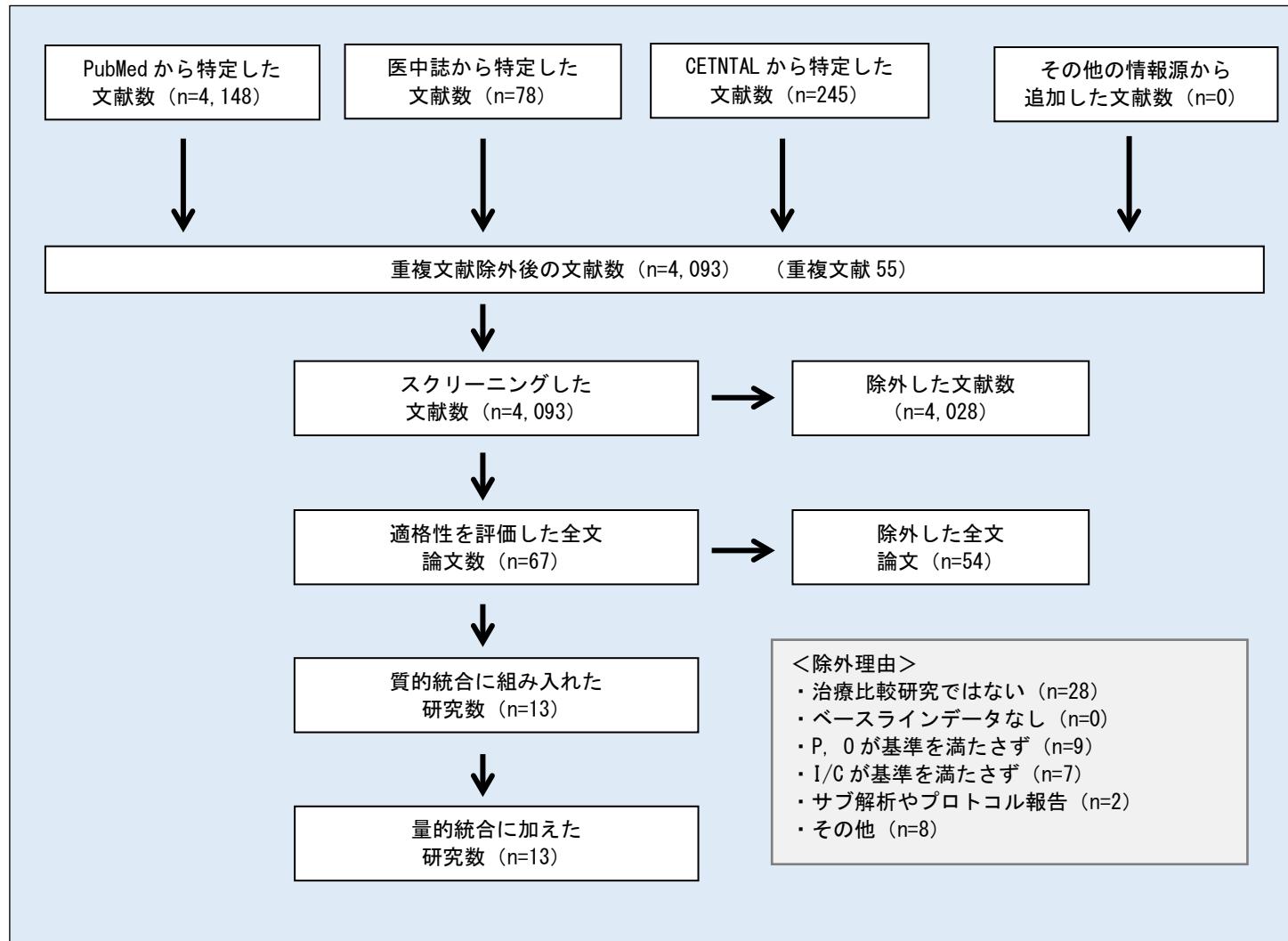
検索日 : 2019/3/2

### ◆CENTRAL 検索式

- #1 (antiphospholipid syndrome):ti,ab,kw (Word variations have been searched)

検索日 : 2018/12/21

◆文献選択



資料 2-2 CQ 2 リスク・バイアステーブル (RCT)

アウトカムの種類	研究内容の特徴			主な結果				Risk of Bias							その他
	著者名・報告年	方法	介入方法	介入群全症例数	介入群イベント症例数	対照群全症例数	対照群イベント症例数	割り付け方法	割り付けの隠ぺい	対象者・ケア提供者の盲検化	アウトカム評価者の盲検化	不完全なアウトカム	アウトカム報告バイアス	その他バイアス (早期試験中止・医療機関数)	バイアスのコメント (high のとき理由を記載)
血栓症再発 (1年)	Crowther MA・2003	RCT	VKA 高強度 /VKA 標準強度	56	2	58	1	Low	Low	Low	Low	Low	Low	High	全治療期間における各群の設定された INR を上回った/下回った期間は高強度群で 17/43%、標準強度群で 11/19%であり治療目標からの逸脱期間に両群間で有意差があった、血栓再発時における INR は高強度 WF 群で 4/6 (67%)、標準 WF 群で 1/2 (50%) で目標 INR 範囲を下回っていた (再発例の INR は、高強度群で 3.1, 1.0, 0.9, 1.9, 3.9, もう 1 例は WF 中止例。標準群で 1.6, 2.8)。また高強度 WF 群の血栓再発は、3 年目前後に 3 例 (50%) が集積発生していた。
血栓症再発 (2年)	Crowther MA・2003	RCT	VKA 高強度 /VKA 標準強度	56	3	58	1	Low	Low	Low	Low	Low	Low	High	全治療期間における各群の設定された INR を上回った/下回った期間は高強度群で 17/43%、標準強度群で 11/19%であり治療目標からの逸脱期間に両群間で有意差があった、血栓再発時における INR は高強度 WF 群で 4/6 (67%)、標準 WF 群で 1/2 (50%) で目標 INR 範囲を下回っていた (再発例の INR は、高強度群で 3.1, 1.0, 0.9, 1.9, 3.9, もう 1 例は WF 中止例。標準群で 1.6, 2.8)。また高強度 WF 群の血栓再発は、3 年目前後に 3 例 (50%) が集積発生していた。
血栓症再発 (最終観察時)	Crowther MA・2003	RCT	VKA 高強度 /VKA 標準強度	56	6	58	2	Low	Low	Low	Low	Low	Low	High	全治療期間における各群の設定された INR を上回った/下回った期間は高強度群で 17/43%、標準強度群で 11/19%であり治療目標からの逸脱期間に両群間で有意差があった、血栓再発時における INR は高強度 WF 群で 4/6 (67%)、標準 WF 群で 1/2 (50%) で目標 INR 範囲を下回っていた (再発例の INR は、高強度群で 3.1, 1.0, 0.9, 1.9, 3.9, もう 1 例は WF 中止例。標準群で 1.6, 2.8)。また高強度 WF 群の血栓再発は、3 年目前後に 3 例 (50%) が集積発生していた。







死亡 (最終 観察時)	Ordi-Ros J・2019	RCT	DOAC/V KA	95	5	95	3	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	
QOL (Health state, 最終 観察時)	Cohen H・2016 (RAPS )	RCT	DOAC/V KA	57	80	58	73	Low	Low	High	Low	Low	Low	Low	盲検化されていないため、アウトカムの報告に 影響を受ける可能性がある
QOL (Health utility, 最終 観察時)	Cohen H・2016 (RAPS )	RCT	DOAC/V KA	57	0.82	58	0.78	Low	Low	High	Low	Low	Low	Low	盲検化されていないため、アウトカムの報告に 影響を受ける可能性がある

資料 2-3 CQ 2 リスク・バイアステーブル (非 RCT)

アウトカムの種類	研究内容の特徴			主な結果				Risk of Bias for Non-randomized Studies (RoBANS)					その他	
	著者名・報告年	方法	介入方法	介入群全症例数	介入群イベント症例数	対照群全症例数	対照群イベント症例数	参加者の選択	交絡変数	曝露の測定	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)
血栓症再発(最終観察時)	Vlachoyiannopoulos PG・1994	NRS	GC・ISのみ/VKA	48	12	15	3	High	High	Low	Low	Low	High	<ul style="list-style-type: none"> <li>・評価対象治療の実施期間におけるアウトカムを測定する方法であるため、観察期間中であって各々の評価対象治療期間前にアウトカムが既に発生している可能性がある。主要な交絡変数の存在が確認されたものの、デザインおよび分析の段階においてこれらの変数が適切に検討されていない。</li> <li>・全症例数およびイベント症例数の数値は、観察人年および観察人年あたりのイベント件数</li> </ul>
血栓症再発(最終観察時)	Krnic-Barrie S・1997	NRS	GCのみ/VKA	27.9	6	64.2	0	High	High	Low	Low	Low	High	<ul style="list-style-type: none"> <li>・評価対象治療の実施期間におけるアウトカムを測定する方法であるため、観察期間中であって各々の評価対象治療期間前にアウトカムが既に発生している可能性がある。主要な交絡変数の存在が確認されたものの、デザインおよび分析の段階においてこれらの変数が適切に検討されていない。</li> <li>・全症例数およびイベント症例数の数値は、観察人年および観察人年あたりのイベント件数</li> </ul>
血栓症再発(最終観察時)	Rosove MH・1992	NRS	VKA 高強度/VKA 標準強度	115.2	0	46.2	5	High	High	Low	Low	Low	Low	<ul style="list-style-type: none"> <li>・評価対象治療の実施期間におけるアウトカムを測定する方法であるため、観察期間中であって各々の評価対象治療期間前にアウトカムが既に発生している可能性がある。主要な交絡変数の存在が確認されたものの、デザインおよび分析の段階においてこれらの変数が適切に検討されていない。</li> <li>・全症例数およびイベント症例数の数値は、観察人年および観察人年あたりのイベント件数</li> </ul>
血栓症再発(最終観察時)	Rivier G・1994	NRS	VKA 高強度/VKA 標準強度	30	0	23.8	4	High	High	Low	Low	Low	Low	<ul style="list-style-type: none"> <li>・評価対象治療の実施期間におけるアウトカムを測定する方法であるため、観察期間中であって各々の評価対象治療期間前にアウトカムが既に発生している可能性がある。主要な交絡変数の存在が確認されたものの、デザインおよび分析の段階においてこれらの変数が適切に検討されていない。</li> <li>・全症例数およびイベント症例数の数値は、観察人年および観察人年あたりのイベント件数</li> </ul>
血栓症再発(最終観察時)	Khamashta MA・1995	NRS	VKA 高強度/VKA 標準強度	237.1	3	172.7	39	High	High	Low	Low	Low	Low	<ul style="list-style-type: none"> <li>・評価対象治療の実施期間におけるアウトカムを測定する方法であるため、観察期間中であって各々の評価対象治療期間前にアウトカムが既に発生している可能性がある。主要な交絡変数の存在が確認されたものの、デザインおよび分析の段階においてこれらの変数が適切に検討されていない。</li> <li>・全症例数およびイベント症例数の数値は、観察人年および観察人年あたりのイベント件数</li> </ul>



血栓症再発(最終観察時)	Ames PRJ・2005	NRS	VKA 高強度/VKA 標準強度	19	2	174	7	High	High	Low	Low	Low	Low	評価対象治療の実施期間におけるアウトカムを測定する方法であるため、観察期間中であって各々の評価対象治療期間前にアウトカムが既に発生している可能性がある。主要な交絡変数の存在が確認されたものの、デザインおよび分析の段階においてこれらの変数が適切に検討されていない。
血栓症再発(最終観察時)	Goldhaber SZ・2016	NRS	DOAC/VKA	71	3	80	4	Low	Unclear	Low	Low	Low	Low	
血栓症再発(最終観察時)	Martinelli I・2018	NRS	DOAC/VKA	13	4	15	1	Low	Low	Low	Low	Low	Low	
肺塞栓(最終観察時)	Ames PRJ・2005	NRS	VKA 高強度/VKA 標準強度	19	0	174	1	High	High	Low	Low	Low	Low	<ul style="list-style-type: none"> <li>評価対象治療の実施期間におけるアウトカムを測定する方法であるため、観察期間中であって各々の評価対象治療期間前にアウトカムが既に発生している可能性がある。主要な交絡変数の存在が確認されたものの、デザインおよび分析の段階においてこれらの変数が適切に検討されていない</li> <li>全症例数およびイベント症例数の数値は、観察人年および観察人年あたりのイベント件数</li> </ul>
重篤な出血(最終観察時)	Krnic-Barrie S・1997	NRS	GCのみ/VKA	56.8	0	188.4	1	High	High	Low	Low	Low	High	<ul style="list-style-type: none"> <li>評価対象治療の実施期間におけるアウトカムを測定する方法であるため、観察期間中であって各々の評価対象治療期間前にアウトカムが既に発生している可能性がある。主要な交絡変数の存在が確認されたものの、デザインおよび分析の段階においてこれらの変数が適切に検討されていない。</li> <li>全症例数およびイベント症例数の数値は、観察人年および観察人年あたりのイベント件数</li> </ul>
全出血(最終観察時)	Krnic-Barrie S・1997	NRS	GCのみ/VKA	56.8	0	188.4	4	High	High	Low	Low	Low	High	<ul style="list-style-type: none"> <li>評価対象治療の実施期間におけるアウトカムを測定する方法であるため、観察期間中であって各々の評価対象治療期間前にアウトカムが既に発生している可能性がある。主要な交絡変数の存在が確認されたものの、デザインおよび分析の段階においてこれらの変数が適切に検討されていない</li> <li>全症例数およびイベント症例数の数値は、観察人年および観察人年あたりのイベント件数</li> </ul>
重篤な出血(最終観察時)	Rosove MH・1992	NRS	VKA 高強度/VKA 標準強度	115.2	2	46.2	0	High	High	Low	Low	Low	Low	<ul style="list-style-type: none"> <li>評価対象治療の実施期間におけるアウトカムを測定する方法であるため、観察期間中であって各々の評価対象治療期間前にアウトカムが既に発生している可能性がある。主要な交絡変数の存在が確認されたものの、デザインおよび分析の段階においてこれらの変数が適切に検討されていない</li> <li>全症例数およびイベント症例数の数値は、観察人年および観察人年あたりのイベント件数</li> </ul>

重篤な出血(最終観察時)	Rivier G・1994	NRS	VKA 高強度/VKA 標準強度	30	4	23.8	0	High	High	Low	Low	Low	Low	<ul style="list-style-type: none"> <li>・評価対象治療の実施期間におけるアウトカムを測定する方法であるため、観察期間中であって各々の評価対象治療期間前にアウトカムが既に発生している可能性がある。主要な交絡変数の存在が確認されたものの、デザインおよび分析の段階においてこれらの変数が適切に検討されていない</li> <li>・全症例数およびイベント症例数の数値は、観察人年および観察人年あたりのイベント件数</li> </ul>
重篤な出血(最終観察時)	Khamashta MA・1995	NRS	VKA 高強度/VKA 標準強度	237.1	7	172.7	0	High	High	Low	Low	Low	Low	<ul style="list-style-type: none"> <li>・評価対象治療の実施期間におけるアウトカムを測定する方法であるため、観察期間中であって各々の評価対象治療期間前にアウトカムが既に発生している可能性がある。主要な交絡変数の存在が確認されたものの、デザインおよび分析の段階においてこれらの変数が適切に検討されていない</li> <li>・全症例数およびイベント症例数の数値は、観察人年および観察人年あたりのイベント件数</li> </ul>
重篤な出血(最終観察時)	Ames PRJ・2005	NRS	VKA 高強度/VKA 標準強度	19	2	174	1	High	High	Low	Low	Low	Low	<ul style="list-style-type: none"> <li>・評価対象治療の実施期間におけるアウトカムを測定する方法であるため、観察期間中であって各々の評価対象治療期間前にアウトカムが既に発生している可能性がある。主要な交絡変数の存在が確認されたものの、デザインおよび分析の段階においてこれらの変数が適切に検討されていない</li> <li>・全症例数およびイベント症例数の数値は、観察人年および観察人年あたりのイベント件数</li> </ul>
重篤な出血(最終観察時)	Goldhaber SZ・2016	NRS	DOAC/VKA	70	1	77	2	Low	Unclear	Low	Low	Low	Low	
重篤な出血(最終観察時)	Martinelli I・2018	NRS	DOAC/VKA	13	0	15	0	Low	Low	Low	Low	Low	Low	
死亡(最終観察時)	Ames PRJ・2005	NRS	VKA 高強度/VKA 標準強度	19	1	174	2	High	High	Low	Low	Low	Low	<ul style="list-style-type: none"> <li>・評価対象治療の実施期間におけるアウトカムを測定する方法であるため、観察期間中であって各々の評価対象治療期間前にアウトカムが既に発生している可能性がある。主要な交絡変数の存在が確認されたものの、デザインおよび分析の段階においてこれらの変数が適切に検討されていない</li> <li>・全症例数およびイベント症例数の数値は、観察人年および観察人年あたりのイベント件数</li> </ul>

資料 2-4 CQ 2-1 静脈血栓症で発症した抗リン脂質抗体症候群の血栓予防治療において、グルココルチコイドや免疫抑制薬と、ワルファリンのどちらが有用か？

エビデンスプロファイル \*

Certainty assessment							No of events/person-year		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	GC や免疫抑制薬	ワルファリン	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
血栓症再発（最終観察時）【人年】												
2	observational studies	very serious <sup>1</sup>	not serious	serious <sup>2</sup>	very serious <sup>3,4</sup>	none	18/75.9	3/79.2	RR 4.79 (0.17 to 133.11)	157 more per 1,000 person-years (from 1 more to 314 more)	⊕○○○ VERY LOW	重大
重篤な出血												
1	observational studies	very serious <sup>1</sup>	not serious	not serious	very serious <sup>3,5</sup>	none	0/56.8	1/188.4	RR 0 (0 to NaN)	5 fewer per 1,000 person-years (from 15.7 fewer to 5.07 more)	⊕○○○ VERY LOW	重大
(全出血)												
1	observational studies	very serious <sup>1</sup>	not serious	not serious	very serious <sup>3,5</sup>	none	0/56.8	4/188.4	RR 0 (0 to NaN)	21 fewer per 1,000 person-years (from 41.8 fewer to 0.65 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	その他

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 : レビューに含まれた2つの研究ともに多評価項目にわたってバイアスリスクが高または不明

2 : Vlachoyiannopoulos PG 1994 において動脈血栓症で発症した症例が40%含まれる

3 : イベント・サンプル数が最適情報量の基準を満たさない

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

5 : コントロール and/or 介入でイベント発生なし

資料 2-5 CQ 2-1 静脈血栓症で発症した抗リン脂質抗体症候群の血栓予防治療において、グルココルチコイドや免疫抑制薬と、ワルファリンのどちらが有用か？

Evidence to Decision テーブル

判定		リサーチエビデンス	備考												
問題	<p>この問題は優先事項か</p> <p><input type="radio"/> いいえ</p> <p><input type="radio"/> おそらくいいえ</p> <p><input type="radio"/> おそらくはい</p> <p><input checked="" type="radio"/> はい</p> <p>-----</p> <p><input type="radio"/> さまざまである</p> <p><input type="radio"/> わからない</p>	<p>再発性動静脈血栓症や習慣流産などの妊娠合併症を主徴とする抗リン脂質抗体症候群（APS）の病態形成には、自己免疫異常やその結果産生された抗リン脂質抗体が深くかかわっていると考えられています。グルココルチコイド薬（GC）や免疫抑制薬（IS）は自己免疫異常の是正や自己抗体の産生抑制を介して APS 病態を改善させ、血栓症の再発を抑制する可能性があり、それらを確認することは重要な課題です。</p>													
望ましい効果	<p>予期される望ましい効果はどれほど大きいか</p> <p><input type="radio"/> わずか</p> <p><input type="radio"/> 小さい</p> <p><input type="radio"/> 中等度</p> <p><input type="radio"/> 大きい</p> <p>-----</p> <p><input type="radio"/> さまざまである</p> <p><input checked="" type="radio"/> わからない</p>	<p>レビューした研究の主論文の著者・報告年および既往血栓症に静脈血栓症および SLE 患者の含まれる割合</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>著者・年</th> <th>研究タイプ</th> <th>静脈血栓症</th> <th>SLE</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Vlachoyiannopoulos PG・1994</td> <td>非 RCT</td> <td>37%</td> <td>27%</td> </tr> <tr> <td>Krnic-Barrie S・1997</td> <td>非 RCT</td> <td>38%</td> <td>43%</td> </tr> </tbody> </table> <p>上記のうち、一部の症例の、観察期間中の全部または部分的な期間において GC のみ（Krnic-Barrie S・1997）または GC を含む IS 治療（Vlachoyiannopoulos PG・1994）（介入）、ワルファリン（対照）による治療が行われ、それぞれの期間における血栓症再発率が検討され、出血については、Krnic-Barrie S・1997 の報告においてのみ、全出血（出血による死亡例 1 例含む、いずれもワルファリン使用例）について記述されている。</p>	著者・年	研究タイプ	静脈血栓症	SLE	Vlachoyiannopoulos PG・1994	非 RCT	37%	27%	Krnic-Barrie S・1997	非 RCT	38%	43%	
著者・年	研究タイプ	静脈血栓症	SLE												
Vlachoyiannopoulos PG・1994	非 RCT	37%	27%												
Krnic-Barrie S・1997	非 RCT	38%	43%												
望ましくない効果	<p>予期される望ましくない効果はどれほど大きいか</p> <p><input type="radio"/> 大きい</p> <p><input type="radio"/> 中等度</p> <p><input type="radio"/> 小さい</p> <p><input checked="" type="radio"/> わずか</p> <p>-----</p> <p><input type="radio"/> さまざまである</p> <p><input type="radio"/> わからない</p>	<p>2 件の非 RCT（Vlachoyiannopoulos PG・1994, Krnic-Barrie S・1997）から</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 重大なアウトカムである血栓症再発について、GC/IS のワルファリンに対する効果推定値は 1000 人・年当たり 157 件多い（1 多い～314 多い）。</li> </ul> <p>1 件の非 RCT（Krnic-Barrie S・1997）から、死亡例のみを重篤な出血と定義した場合</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 重大なアウトカムである重篤な出血について、GC のワルファリンに対する効果推定値は、1000 人・年当たり 5 人少ない（32 少ない～22 多い）。</li> </ul>	<p>1 件の非 RCT（Krnic-Barrie S・1997）から、</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● その他のアウトカムである全出血について、GC のワルファリンに対する効果推定値は、1000 人・年当たり 21 人少ない（41.8 少ない～0.65 多い）。</li> </ul>												
エビデンスの確実性	<p>効果の全体的なエビデンスの確実性は何か</p> <p><input checked="" type="radio"/> 非常に低</p> <p><input type="radio"/> 低</p> <p><input type="radio"/> 中</p> <p><input type="radio"/> 高</p> <p>-----</p> <p><input type="radio"/> 組み込まれた研究なし</p>	<p>エビデンスプロファイルで、2 件の非 RCT を統合したエビデンスの確実性は、採用されたすべてのアウトカムにおいて「非常に低」であった。</p>													

<p>価値観や意向・希望</p>	<p>人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性はあるか</p> <p>○重要な不確実性またはばらつきあり  ○重要な不確実性またはばらつきの可能性あり  ●重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし  ○重要な不確実性またはばらつきなし  -----  ○望ましくないアウトカムなし</p>	<p>血栓症の再発、重篤な出血、ともにばらつきは少ないと思われる。</p>	
<p>効果のバランス</p>	<p>望ましい効果と望ましくない効果とのバランスは介入またはコントロールを支持するか</p> <p>○コントロールを支持する  ●おそらくコントロールを支持する  ○介入もコントロールも支持しない  ○おそらく介入を支持する  ○介入を支持する  -----  ○さまざまである  ○わからない</p>	<p>GC/IS は標準治療であるワルファリンと比較し、重大なアウトカムである血栓症再発を1000人・年当たり157人増加させる。一方重篤な出血は5人少なく、全出血は21人少ない。効果推定値の精確性が低いことを考慮し、おそらくコントロールを支持するとした。</p>	<p>出血アウトカムの相対的重要性を血栓症再発の2倍と見積もった場合でも、ワルファリンのほうが効果のバランスからは支持される方向である。</p>
<p>資源利用</p>	<p>必要な資源はどれほど大きいか</p> <p>○大きなコスト  ○中等度のコスト  ○介入もコントロールも支持しない  ○おそらく介入を支持する  ○介入を支持する  -----  ○さまざまである  ●わからない</p>	<p>同定された研究エビデンスはない。</p>	<p>ワルファリンは安価であり日常臨床で用いられている。しかし定期的なモニタリングを必要とする。</p>
<p>必要資源量のエビデンスの確実性</p>	<p>効果の全体的なエビデンスの確実性は何か</p> <p>○非常に低  ○低  ○中  ○高  -----  ●組み込まれた研究なし</p>	<p>同定された研究エビデンスはない。</p>	

費用対効果	<p>費用対効果は介入またはコントロールを支持するか</p> <p> <input type="radio"/> コントロールを支持する  <input type="radio"/> おそらくコントロールを支持する  <input type="radio"/> 介入もコントロールも支持しない  <input type="radio"/> おそらく介入を支持する  <input type="radio"/> 介入を支持する            -----  <input checked="" type="radio"/> さまざまである  <input type="radio"/> わからない         </p>	<p>同定された研究エビデンスはない。</p>	<p>ワルファリンは安価であり日常臨床で用いられている。しかし定期的なモニタリングを必要とする。</p>
公平性	<p>医療上の公平性への影響はどうか</p> <p> <input type="radio"/> 公平性が減る  <input type="radio"/> おそらく公平性が減る  <input checked="" type="radio"/> おそらく影響がない  <input type="radio"/> おそらく公平性が増える  <input type="radio"/> 公平性が増える            -----  <input type="radio"/> さまざまである  <input type="radio"/> わからない         </p>	<p>指定難病制度による医療費助成を受けられる可能性あり。</p>	
許容可能性	<p>この介入は重要な利害関係者にとって許容できるか</p> <p> <input type="radio"/> いいえ  <input type="radio"/> おそらくいいえ  <input checked="" type="radio"/> おそらくはい  <input type="radio"/> はい            -----  <input type="radio"/> さまざまである  <input type="radio"/> わからない         </p>		
実行可能性	<p>この選択肢は実行可能か</p> <p> <input type="radio"/> いいえ  <input type="radio"/> おそらくいいえ  <input type="radio"/> おそらくはい  <input checked="" type="radio"/> はい            -----  <input type="radio"/> さまざまである  <input type="radio"/> わからない         </p>	<p>実行可能</p>	

【結論】

CQ 2-1 静脈血栓症で発症した抗リン脂質抗体症候群の血栓予防治療において、グルココルチコイドや免疫抑制薬と、ワルファリンのどちらが有用か？

推奨のタイプ	介入を使用することを推奨する (強い推奨)  ○	介入を使用することを提案する (弱い推奨)  ○	介入を使用しないことを提案する (弱い推奨：反対)  ●	介入を使用しないことを推奨する (強い推奨：反対)  ○
推奨文	静脈血栓症で発症した抗リン脂質抗体症候群の血栓予防治療において、グルココルチコイドや免疫抑制薬よりもワルファリンを提案する。 (推奨の強さ：弱い、エビデンスの確実性：非常に低)			
正当性	抗リン脂質抗体症候群の治療 GC/IS は標準治療であるワルファリンと比較し、重大なアウトカムである血栓症再発を有意に増加させる(1000人・年当たり157人増加させる)。しかし効果推定値の精確性が低いことから、おそらくコントロールを支持するとした。			
サブグループに関する検討事項	基礎疾患としてSLEを併存している場合、SLEの疾患活動性が血栓症再発に寄与する可能性があるが、SLEの併存やSLE疾患活動性が血栓症再発に与える影響は検討できなかった。			
実施に関わる検討事項	なし			
モニタリングと評価に関わる検討事項	なし			
研究上の優先事項	新規作用機序の免疫学的療法については今後の研究の可能性の余地は残されている。			

資料 2-6 CQ 2-2 静脈血栓症で発症した抗リン脂質抗体症候群の血栓予防治療において、ワルファリンは高強度と通常強度のどちらが有用か？

エビデンスプロファイル RCT\*

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	High-intensity VKA	Standard VKA	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
血栓症再発 (1年)												
1	randomised trials	serious <sup>1</sup>	not serious	not serious	very serious <sup>3,4</sup>	none	2/56	1/58	RR 2.07 (0.19 to 22.21)	19 more per 1,000 (from 41 fewer to 78 more)	●○○○ VERY LOW	重大
血栓症再発 (2年)												
1	randomised trials	serious <sup>1</sup>	not serious	not serious	very serious <sup>3,4</sup>	none	3/56	1/58	RR 3.11 (0.33 to 28.99)	36 more per 1,000 (from 32 fewer to 104 more)	●○○○ VERY LOW	重大
血栓症再発 (最終観察時)												
2	randomised trials	serious <sup>1</sup>	not serious	serious <sup>2</sup>	serious <sup>3</sup>	none	12/110	5/113	RR 2.44 (0.88 to 6.71)	65 more per 1,000 (from 4 fewer to 135 more)	●○○○ VERY LOW	重大
血栓症再発 (最終観察) 静脈血栓症既往 APS 患者のみ												
1	randomised trials	serious <sup>1</sup>	not serious	not serious	very serious <sup>3,4</sup>	none	3/42	1/45	RR 3.21 (0.35 to 29.71)	49 more per 1,000 (from 40 fewer to 138 more)	●○○○ VERY LOW	重大
肺塞栓症 (最終観察時)												
2	randomised trials	serious <sup>1</sup>	not serious	serious <sup>c</sup>	very serious <sup>3,4,5</sup>	none	2/110	0/113	RR 3.08 (0.33 to 29.17)	18 more per 1,000 (from 16 fewer to 53 more)	●○○○ VERY LOW	重大



重篤な出血（最終観察時）												
2	randomised trials	serious <sup>1</sup>	not serious	not serious	very serious <sup>3,4</sup>	none	5/110	7/113	RR 0.74 (0.24 to 2.24)	17 fewer per 1,000 (from 75 fewer to 42 more)	●○○○ VERY LOW	重大
死亡（最終観察時）												
2	randomised trials	serious <sup>1</sup>	not serious	not serious	very serious <sup>3,4</sup>	none	3/110	3/113	RR 1.02 (0.22 to 4.83)	0 per 1,000 (from 31 fewer to 32 more)	●○○○ VERY LOW	重大

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 : レビューに含まれた2つの研究のその他のバイアスがいずれも高で、うち1つは、全治療期間における各群の設定されたINRを上回った/下回った期間は高強度群で17/43%、標準強度群で11/19%であり治療目標からの逸脱期間に両群間で有意差があったこと、および血栓再発例の過半数において、血栓再発時のINRが目標INRのみならず、治療域INRを下回っていたため

2 : レビューに含まれた研究において動脈血栓症既往患者の割合が全体の1/4以上含まれているため（出血や死亡については非直接性はなしとした）

3 : イベント・サンプル数が最適情報量の基準を満たさない

4 : 効果推定値の信頼区間が相当な利益と相当な害の双方の臨床決断閾値をまたぐイベント発生がない

資料 2-7 CQ 2-2 静脈血栓症で発症した抗リン脂質抗体症候群の血栓予防治療において、ワルファリンは高強度と通常強度のどちらが有用か？

エビデンスプロファイル 非 RCT\*

Certainty assessment							No of events/person-year		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	高用量 ワルファリン	通常用量 ワルファリン	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
血栓症再発（最終観察時）[人年]												
4	observational studies	serious <sup>1</sup>	serious <sup>3</sup>	not serious	serious <sup>4,5</sup>	none	5/401.3	55/416.7	RR 0.16 (0.02 to 1.75)	114 fewer per 1,000 person-years (from 227 fewer to 1 fewer)	●○○○ VERY LOW	重大
肺塞栓症（最終観察時）[人年]												
1	observational studies	serious <sup>2</sup>	not serious	not serious	very serious <sup>4,6</sup>	none	0/19	1/174	RR 0 (0 to NaN)	6 fewer per 1,000 person-years (from 17 fewer to 5.48 more)	●○○○ VERY LOW	重大
重篤な出血（最終観察時）[人年]												
4	observational studies	serious <sup>1</sup>	not serious	not serious	serious <sup>4</sup>	none	15/401.3	1/416.7	RR 8.36 (2.13 to 32.83)	36 more per 1,000 person-years (from 0 to 72 more)	●○○○ VERY LOW	重大
死亡（最終観察時）[人年]												
1	observational studies	serious <sup>2</sup>	not serious	not serious	very serious <sup>4,5</sup>	none	1/19	2/174	RR 4.58 (0.44 to 48.17)	41 more per 1,000 person-years (from 61 fewer to 143 more)	●○○○ VERY LOW	重大

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 : レビューに含まれた4つの研究の選択バイアスがいずれも高で、1件の研究の報告バイアスが高であった

2 : レビューに含まれた1つの研究の選択バイアスがいずれも高であった

3 : I<sup>2</sup>乗値=83%のため大きな異質性があるが、他の3つの研究と効果推定値が異質であった。Amesらの研究は介入群の観察人年が非常に小さく、全体として非一貫性を「深刻」ととどめた

4 : イベント・サンプル数が最適情報量の基準を満たさない

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

6 : コントロール and/or 介入でイベント発生なし

資料 2-8 CQ 2-2 静脈血栓症で発症した抗リン脂質抗体症候群の血栓予防治療において、ワルファリンは高強度と通常強度のどちらが有用か？

Evidence to Decision テーブル

判定		リサーチエビデンス	備考																												
問題	<p>この問題は優先事項か</p> <p><input type="radio"/> いいえ</p> <p><input type="radio"/> おそらくいいえ</p> <p><input type="radio"/> おそらくはい</p> <p><input checked="" type="radio"/> はい</p> <p>-----</p> <p><input type="radio"/> さまざまである</p> <p><input type="radio"/> わからない</p>	<p>抗リン脂質抗体症候群（APS）の主要病態は、再発性動静脈血栓症や習慣流産などの妊娠合併症です。APS 患者では血栓症の再発をいかに抑えるかが重要です。ワルファリンなどのビタミン K 拮抗薬（VKA）は血栓症の治療や予防に有効ですが、一方で出血性副作用を来しうる薬剤です。治療強度が上がるほど効果とともに出血性副作用の危険性も高まります。APS 患者においてどの程度の治療強度が有用であるかを確認することは重要な課題です。</p>																													
望ましい効果	<p>予期される望ましい効果はどれほど大きいか</p> <p><input type="radio"/> わずか</p> <p><input type="radio"/> 小さい</p> <p><input type="radio"/> 中等度</p> <p><input type="radio"/> 大きい</p> <p>-----</p> <p><input type="radio"/> さまざまである</p> <p><input checked="" type="radio"/> わからない</p>	<p>レビューした研究の主論文の著者・報告年および既往血栓症に静脈血栓症および SLE 患者の含まれる割合</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>著者・年</th> <th>研究タイプ</th> <th>静脈血栓症</th> <th>SLE</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Crowther MA・2003</td> <td>RCT</td> <td>76%</td> <td>14%</td> </tr> <tr> <td>Finazzi G・2005</td> <td>RCT</td> <td>69%</td> <td>13%</td> </tr> <tr> <td>Rosove MH・1992</td> <td>非 RCT</td> <td>56%</td> <td>20%</td> </tr> <tr> <td>Rivier G・1994</td> <td>非 RCT</td> <td>48%</td> <td>26%</td> </tr> <tr> <td>Khamashta MA・1995</td> <td>非 RCT</td> <td>54%</td> <td>45%</td> </tr> <tr> <td>Ames PRJ・2005</td> <td>非 RCT</td> <td>74%</td> <td>0%</td> </tr> </tbody> </table>	著者・年	研究タイプ	静脈血栓症	SLE	Crowther MA・2003	RCT	76%	14%	Finazzi G・2005	RCT	69%	13%	Rosove MH・1992	非 RCT	56%	20%	Rivier G・1994	非 RCT	48%	26%	Khamashta MA・1995	非 RCT	54%	45%	Ames PRJ・2005	非 RCT	74%	0%	
著者・年	研究タイプ	静脈血栓症	SLE																												
Crowther MA・2003	RCT	76%	14%																												
Finazzi G・2005	RCT	69%	13%																												
Rosove MH・1992	非 RCT	56%	20%																												
Rivier G・1994	非 RCT	48%	26%																												
Khamashta MA・1995	非 RCT	54%	45%																												
Ames PRJ・2005	非 RCT	74%	0%																												
望ましくない効果	<p>予期される望ましくない効果はどれほど大きいか</p> <p><input type="radio"/> 大きい</p> <p><input type="radio"/> 中等度</p> <p><input type="radio"/> 小さい</p> <p><input checked="" type="radio"/> わずか</p> <p>-----</p> <p><input type="radio"/> さまざまである</p> <p><input type="radio"/> わからない</p>	<p>2 件の RCT（Crowther MA・2003, Finazzi G・2005（WAPS））から</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 重大なアウトカムである血栓症再発（最終観察時）について、高強度 VKA の標準強度 VKA に対する効果推定値は 1000 人当たり 65 人多い（4 少ない～135 多い）。</li> <li>● 重大なアウトカムである肺塞栓症（最終観察時）について、高強度 VKA の標準強度 VKA に対する効果推定値は 1000 人当たり 18 人多い（16 少ない～53 多い）。</li> <li>● 重大なアウトカムである重篤な出血について、高強度 VKA の標準強度 VKA に対する効果推定値は 1000 人当たり 17 人少ない（75 少ない～42 多い）。</li> <li>● 重大なアウトカムである死亡について、高強度 VKA の標準強度 VKA に対する効果推定値は 1000 人当たり 0 人多い（31 少ない～32 多い）。</li> </ul> <p>4 件の非 RCT（Rosove MH・1992, Rivier G・1994, Khamashta MA・1995, Ames PRJ・2005）から</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 重大なアウトカムである血栓症再発について、高強度 VKA の標準強度 VKA に対する効果推定値は 1000 人・年当たり 114 件少ない（227 少ない～1 少ない）。</li> </ul> <p>1 件の非 RCT（Ames PRJ・2005）から</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 重大なアウトカムである肺塞栓症について、高強度 VKA の標準強度 VKA に対する効果推定値は 1000 人・年当たり 6 件少ない（17 少ない～5.5 人多い）。</li> </ul> <p>4 件の非 RCT（Rosove MH・1992, Rivier G・1994, Khamashta MA・1995, Ames PRJ・2005）から</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 重大なアウトカムである重篤な出血について、高強度 VKA の標準強度 VKA に対する効果推定値は 1000 人・年当たり 36 件多い（0～72 多い）。</li> </ul> <p>1 件の非 RCT（Ames PRJ・2005）から</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 重大なアウトカムである死亡について、高強度 VKA の標準強度 VKA に対する効果推定値は 1000 人・年当たり 41 件多い（61 少ない～143 多い）。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 2 件の RCT から非採用アウトカムである全出血について、高強度 VKA の標準強度 VKA に対する効果推定値は 1000 人当たり 96 人多い（11 少ない～204 多い）。</li> </ul>																												

<p style="writing-mode: vertical-rl; text-orientation: upright;"> <b>エビデンスの 確実性</b> </p>	<p> <b>効果の全体的なエビデンスの確実性は何か</b>  <input checked="" type="radio"/>非常に低  <input type="radio"/>低  <input type="radio"/>中  <input type="radio"/>高            -----  <input type="radio"/>組み込まれた研究なし         </p>	<p>           エビデンスプロファイルで、2件の RCT を統合したエビデンスの確実性は、採用されたアウトカムにおいて「非常に低」であった。血栓症再発に対する高強度 VKA の標準強度 VKA に対する効果は、RCT と非 RCT のそれぞれの統合結果で、異なる方向を示しており、効果の全体的なエビデンスの確実性は「非常に低」とした。         </p>	
<p style="writing-mode: vertical-rl; text-orientation: upright;"> <b>価値観や意向・希望</b> </p>	<p> <b>人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性はあるか</b>  <input type="radio"/>重要な不確実性またはばらつきあり  <input type="radio"/>重要な不確実性またはばらつきの可能性あり  <input checked="" type="radio"/>重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし  <input type="radio"/>重要な不確実性またはばらつきなし            -----  <input type="radio"/>望ましくないアウトカムなし         </p>	<p>           主要なアウトカムを重視するかについて、不確実性やばらつきはおそらくないと思われる。         </p>	

<p style="writing-mode: vertical-rl; text-orientation: upright;">効果のバランス</p>	<p><b>望ましい効果と望ましくない効果とのバランスは介入またはコントロールを支持するか</b></p> <p> <input type="radio"/> コントロールを支持する  <input checked="" type="radio"/> おそらくコントロールを支持する  <input type="radio"/> 介入もコントロールも支持しない  <input type="radio"/> おそらく介入を支持する  <input type="radio"/> 介入を支持する  -----  <input type="radio"/> さまざまである  <input type="radio"/> わからない </p>	<p>レビューに含まれた2つのRCTでは高強度VKAは標準強度VKAと比較し血栓再発を減少させる効果は確認できなかった(むしろ増加させる方向であった)。重篤な出血、死亡の発現率においても、高強度治療と標準強度治療で差がなかった。また、3つのアウトカムについて絶対リスク差をみても高強度を支持する結果ではなかった。</p> <p>なお、4つの非RCTの統合結果では、重大なアウトカムである重篤な出血について、高強度VKAの標準強度VKAに対する効果推定値は1000人・年当たり36件多く、望ましくない効果がみられた。血栓症再発においても、RCTとは異なる方向の効果であった。</p>	<p>2つのRCTと4つの非RCTのそれぞれの統合結果で血栓症再発および重篤出血について高強度VKAの標準強度VKAに対する効果推定値は異なる結果を示していた。薬理学的作用から、高強度のVKAは標準強度VKAと比較し、血栓症再発は不変～減少、重篤出血は不変～増加することが想定されるが、2つのRCTを統合した結果は、これと矛盾する結果であった。</p> <p>その理由として、1つのRCT(Crowther MA・2003)は、INRに関しても盲検下で実施されたが、全治療期間における各群の設定されたINRを上回った/下回った期間は高強度群で17/43%、標準強度群で11/19%であり、血栓再発時、高強度治療群6例中4例、標準治療群2例中1例がINR2未満の治療域以下またはWF中止後であったことから、設定されたVKA治療強度へのアドヒアランスの低さがアウトカムの出現頻度に重大な影響を及ぼした可能性がある。</p> <p>一方、4つの非RCTのうち3つの研究(Rosove MH・1992、Rivier G・1994、Khamashta MA・1995)で血栓再発の効果(オッズ比)の点推定値は0.01を下回り、2つの研究(Rosove MH・1992、Khamashta MA・1995)では95%信頼区間上限は1を下回っていた。血栓症再発において異なる方向の効果の点推定値を示したAmes PRJ・2005の研究では高強度VKA治療観察期間(人・年)は19(その他30, 115, 237)と最も小さく、対照のVKA治療観察期間は174(その他24, 46, 173)でアンバランスも認め、Ames PRJ・2005の研究の効果推定値の不確実性は他の研究と比較し大きいと考えられた。</p> <p>ただし、重篤な出血に関しては4非RCT研究の効果の点推定値は同一方向であり、統合結果も高強度群で有意に重篤な出血が多かった。これはVKAの薬理学的作用に矛盾しないと考えられた。</p>
<p style="writing-mode: vertical-rl; text-orientation: upright;">資源利用</p>	<p><b>必要な資源はどれほど大きい</b></p> <p> <input type="radio"/> 大きなコスト  <input type="radio"/> 中等度のコスト  <input type="radio"/> 介入もコントロールも支持しない  <input type="radio"/> おそらく介入を支持する  <input type="radio"/> 介入を支持する  -----  <input type="radio"/> さまざまである  <input checked="" type="radio"/> わからない </p>	<p>同定された研究エビデンスはないが、いずれも同じ薬剤を使用する治療法で、薬価も安く(1mg錠 9.8円、5mg錠 9.9円、0.5mg錠 9.89.6円)、受診およびPT-INR測定頻度は増加する可能性があるが、必要資源量の増加はそれほど大きくないと考えられる。</p>	

<b>必要資源量のエビデンスの確実性</b>	<b>効果の全体的なエビデンスの確実性は何か</b> <input type="radio"/> 非常に低 <input type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 ----- <input checked="" type="radio"/> 組み込まれた研究なし	同定された研究エビデンスはない。	
<b>費用対効果</b>	<b>費用対効果は介入またはコントロールを支持するか</b> <input type="radio"/> コントロールを支持する <input checked="" type="radio"/> おそらくコントロールを支持する <input type="radio"/> 介入もコントロールも支持しない <input type="radio"/> おそらく介入を支持する <input type="radio"/> 介入を支持する ----- <input type="radio"/> さまざまである <input type="radio"/> わからない	同定された研究エビデンスはない。 VKAは安価で、増量による薬価負担は少ないが、高強度治療を実施した場合は、効果のバランスの問題（前述した出血リスク増加の危険性）、受診およびPT-INR測定頻度は増加や、軽症の出血の増加に関連する費用増大の可能性がある。	
<b>公平性</b>	<b>医療上の公平性への影響はどうか</b> <input type="radio"/> 公平性が減る <input type="radio"/> おそらく公平性が減る <input checked="" type="radio"/> おそらく影響がない <input type="radio"/> おそらく公平性が増える <input type="radio"/> 公平性が増える ----- <input type="radio"/> さまざまである <input type="radio"/> わからない	指定難病制度による医療費助成を受けられる可能性あり	
<b>許容可能性</b>	<b>この介入は重要な利害関係者にとって許容できるか</b> <input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらくいいえ <input type="radio"/> おそらくはい <input checked="" type="radio"/> はい ----- <input type="radio"/> さまざまである <input type="radio"/> わからない	保険適応あり	

実行可能性	この選択肢は実行可能か <input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそろくいいえ <input type="radio"/> おそろくはい <input checked="" type="radio"/> はい ----- <input type="radio"/> さまである <input type="radio"/> わからない	実行可能	
-------	---	------	--

【結論】

CQ 2-2 静脈血栓症で発症した抗リン脂質抗体症候群の血栓予防治療において、ワルファリンは高強度と通常強度のどちらが有用か？

推奨のタイプ	介入を使用することを推奨する (強い推奨)  ○	介入を使用することを提案する (弱い推奨)  ○	介入を使用しないことを提案する (弱い推奨：反対)  ●	介入を使用しないことを推奨する (強い推奨：反対)  ○
推奨文	<p>静脈血栓症で発症した抗リン脂質抗体症候群における血栓予防治療において、ワルファリンの治療強度<sup>*1</sup>は高強度よりも通常強度を提案する。 (推奨の強さ：弱い、エビデンスの確実性：非常に低)</p> <p><small>*1：ワルファリンの通常強度とはプロトロンビン時間国際標準比 1.5-2.5 とする。高強度は日本における基準はないが海外ではプロトロンビン時間国際標準比 3-4 とされる。</small></p>			
正当性	<p>2つのRCTの統合の結果、ワルファリンなどのビタミンK拮抗薬(VKA)の高強度治療(INR 3-4)は標準強度治療(INR 2-3)と比較し血栓再発を減少させる効果は確認できなかった。重篤な出血、死亡の発現率においても、高強度治療と標準強度治療で差がなかった。ただし、エビデンスの確実性は「非常に低」であり、また、「効果のバランス」備考欄で指摘した問題点もみられた。</p> <p>一方、4つの非RCTの統合結果においては重篤な出血が有意に多かった[1000人・年当たり36件多い(0~72多い)]。ワルファリンは安価ではあるものの高強度VKA治療では標準強度治療と比較し、薬剤の服用量が増え、服用錠数も増える可能性があること、出血性副作用の懸念から、受診やINRの測定回数が増える可能性がある。従って高強度VKA治療は、標準強度と比較し、害として出血のリスクを増加させる懸念がある一方、血栓再発抑制効果(益)の増大は明らかでないため上記の推奨とした。</p>			
サブグループに関する検討事項	<p>SLEの併発例と非併発例にわけて解析が実施できたのは1つのRCT(Crowther 2003. SLE 併発 22.8%)の血栓再発症についてのみ。結果は全体の症例の結果と同様であった。INR(3.1-4.0)では10症例中2例、INR(2.0-3.0)では16例中1例で血栓症再発あり。INR(2-3)に対するINR(3.1-4)の治療の血栓症再発Hazard比 3.5(0.3-38) p=0.28。</p>			
実施に関わる検討事項	<p>一過性でも治療強度の低下が血栓症の再発を来しうる可能性を考慮すると、標準強度の治療で再発を繰り返す症例においては、高強度での高強度治療を選択することも考慮に入れる必要があるかもしれない。</p>			
モニタリングと評価に関わる検討事項	<p>INR、食事指導、併用薬との相互作用</p>			
研究上の優先事項	<p>血栓症再発の高リスク症例(複数回の血栓症再発、抗リン脂質抗体3種陽性)におけるビタミンK拮抗薬(ワルファリン)高強度治療(PT-INR 3-4)と標準強度治療(PT-INR 2-3)の比較。日本人に最適なワルファリン治療強度の検討。</p>			



資料 2-9 CQ 2-3 静脈血栓症で発症した抗リン脂質抗体症候群の血栓予防治療において、直接経口抗凝固薬とワルファリンのどちらが有用か？

エビデンスプロファイル RCT\*

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	DOAC	VKA	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
血栓症再発（1年）												
2	randomised trials	serious <sup>1</sup>	not serious	serious <sup>3</sup>	serious <sup>4</sup>	none	12/154	2/156	RR 4.26 (1.07 to 16.9)	65 more per 1,000 (from 7 more to 122 more)	⊕○○○ VERY LOW	重大
血栓症再発（2年）												
2	randomised trials	serious <sup>1</sup>	not serious	serious <sup>3</sup>	very serious <sup>4,5</sup>	none	16/154	5/156	RR 3.65 (0.44 to 30.12)	77 more per 1,000 (from 2 more to 152 more)	⊕○○○ VERY LOW	重大
血栓症再発（最終観察時）												
3	randomised trials	serious <sup>1</sup>	not serious	not serious	very serious <sup>4,5</sup>	none	18/211	6/215	RR 3.62 (0.46 to 28.78)	53 more per 1,000 (from 45 fewer to 151 more)	⊕○○○ VERY LOW	重大
血栓症再発（最終観察時，既往または診断時血栓症が静脈血栓症のみの集団で解析）												
3	randomised trials	serious <sup>1</sup>	not serious	not serious	very serious <sup>4,5</sup>	none	7/153	2/159	RR 2.83 (0.67 to 12)	28 more per 1,000 (from 31 fewer to 88 more)	⊕○○○ VERY LOW	重大
血栓症再発（最終観察時，抗リン脂質抗体 3 種陽性の集団で解析）												
3	randomised trials	serious <sup>1</sup>	not serious	serious <sup>3</sup>	very serious <sup>4,5</sup>	none	14/124	4/130	RR 3.67 (0.41 to 33.11)	82 more per 1,000 (from 18 more to 146 more)	⊕○○○ VERY LOW	重大
血栓症再発（最終観察時，既往または診断時血栓症が静脈血栓症のみかつ抗リン脂質抗体 3 種陽性の集団で解析）												
2	randomised trials	serious <sup>1</sup>	not serious	not serious	very serious <sup>4,5,6</sup>	none	3/45	0/51	RR 7.18 (0.38 to 134.47)	64 more per 1,000 (from 23 fewer to 150 more)	⊕○○○ VERY LOW	重大

肺塞栓（最終観察時）												
3	randomised trials	serious <sup>1</sup>	not serious	not serious	very serious <sup>4, 5, 6</sup>	none	1/211	0/215	RR 3.00 (0.12 to 72.72)	4 more per 1,000 (from 14 fewer to 22 more)	⊕○○○ VERY LOW	重大
重篤な出血												
3	randomised trials	serious <sup>1</sup>	not serious	not serious	very serious <sup>4, 5</sup>	none	10/211	9/215	RR 1.1 (0.45 to 2.68)	3 more per 1,000 (from 25 fewer to 31 more)	⊕○○○ VERY LOW	重大
重篤な合併症（出血以外）												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious <sup>4, 5</sup>	none	12/152	11/154	RR 1.1 (0.5 to 2.42)	9 more per 1,000 (from 50 fewer to 67 more)	⊕⊕○○ LOW	重大
EQ-5D health utility												
1	randomised trials	very serious <sup>2</sup>	not serious	not serious	serious <sup>4</sup>	none	57	59		MD 0.04 higher (0.04 lower to 0.12 higher)	⊕○○○ VERY LOW	重要
EQ-5D general health (VAS 0-100)												
1	randomised trials	very serious <sup>2</sup>	not serious	not serious	serious <sup>4</sup>	none	57	59		MD 6 higher (0.58 lower to 12.58 higher)	⊕○○○ VERY LOW	重要
死亡（最終観察時）												
3	randomised trials	serious <sup>1</sup>	not serious	not serious	very serious <sup>4, 5</sup>	none	5/211	3/215	RR 1.67 (0.41 to 6.78)	3 more per 1,000 (from 18 fewer to 24 more)	⊕○○○ VERY LOW	重大

CI : confidence interval, RR : risk ratio, MD : mean difference, OR : odds 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 : レビューに含まれた1つの研究の他のバイアスが試験早期中止により高であったため、「深刻」とした

2 : レビューに含まれた1つの研究の対象者及び評価者の非盲検であり、アウトカムの性質上、非盲検が結果に与える影響が大きい

3 : レビューに含まれた研究において動脈血栓症既往患者の割合が全体の1/4以上含まれている（出血や死亡については非直接性はなし）

4 : イベント・サンプル数が最適情報量の基準を満たさない

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

6 : コントロール and/or 介入でイベント発生なし

資料 2-10 CQ 2-3 静脈血栓症で発症した抗リン脂質抗体症候群の血栓予防治療において、直接経口抗凝固薬とワルファリンのどちらが有用か？

エビデンスプロファイル：非 RCT\*

Certainty assessment							No of events/person-year		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	DOAC	VKA	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
血栓症再発（最終観察時）												
2	observational studies	serious <sup>1</sup>	not serious	serious <sup>2,3</sup>	very serious <sup>4,5</sup>	none	7/84	5/95	RR 1.68 (0.33 to 8.66)	84 more per 1,000 (from 174 fewer to 343 more)	⊕○○○ VERY LOW	重大
重篤な出血（最終観察時）												
2	observational studies	serious <sup>1</sup>	not serious	serious <sup>2,3</sup>	very serious <sup>4,5</sup>	none	1/83	2/92	RR 0.55 (0.05 to 5.93)	10 fewer per 1,000 (from 53 fewer to 32 more)	⊕○○○ VERY LOW	重大

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 : レビューに含まれた1つの研究において、主要な交絡要因に関する記述や調整がない

2 : レビューに含まれた1つの研究において、対象患者の抗リン脂質抗体の測定がベースラインの1回しか行われておらず、抗リン脂質抗体症候群と診断されない患者も含まれている可能性あり

3 : レビューに含まれた2つの研究の一方は、リバーロキサバン、もう一方はダビガトランが使用されている。RCTを含め検討した5つの研究のうち4つがリバーロキサバンの研究であり、推奨文ではリバーロキサバンとワルファリンの比較することとしたため

4 : イベント・サンプル数が最適情報量の基準を満たさない

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

資料 2-11 CQ 2-3 静脈血栓症で発症した抗リン脂質抗体症候群の血栓予防治療において、直接経口抗凝固薬とワルファリンのどちらが有用か？

Evidence to Decision テーブル

判定		リサーチエビデンス	備考																																				
問題	<p>この問題は優先事項か</p> <p><input type="radio"/> いいえ</p> <p><input type="radio"/> おそらくいいえ</p> <p><input type="radio"/> おそらくはい</p> <p><input checked="" type="radio"/> はい</p> <p>-----</p> <p><input type="radio"/> さまざまである</p> <p><input type="radio"/> わからない</p>	<p>抗リン脂質抗体症候群（APS）の主要病態は、再発性動静脈血栓症や習慣流産などの妊娠合併症です。APS 患者では血栓症の再発をいかに抑えるかが重要です。直接経口抗凝固薬（direct oral anticoagulants : DOAC）は、トロンビンや Xa 因子を選択的に阻害することで抗凝固作用を示すため、ワルファリンなどのビタミン K 拮抗薬（VKA）と比較して、1) 食事による影響がないため定期的な INR モニタリング不要、2) 服用後速やかに効果が発現する、3) 頭蓋内出血が少ないなどの利点があることから、VKA に代わって広く臨床使用されるようになりました。しかし APS における血栓再発予防において VKA と比較した DOAC の有効性、安全性は不明な点が多く、それらを確認することは重要な課題です。</p>																																					
望ましい効果	<p>予期される望ましい効果はどれほど大きいか</p> <p><input type="radio"/> わずか</p> <p><input type="radio"/> 小さい</p> <p><input type="radio"/> 中等度</p> <p><input type="radio"/> 大きい</p> <p>-----</p> <p><input type="radio"/> さまざまである</p> <p><input checked="" type="radio"/> わからない</p>	<p>レビューした研究の主論文の筆頭著者・報告年および既往血栓症に静脈血栓症および SLE 患者の含まれる割合</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>著者・年</th> <th>研究タイプ</th> <th>比較</th> <th>静脈血栓症</th> <th>続発性SLE</th> <th>3種陽性<sup>1</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Cohen H 2016</td> <td>RCT</td> <td>リバーロキサバン vs VKA (INR 2-3)</td> <td>100%</td> <td>19%</td> <td>19%</td> </tr> <tr> <td>Pengo V 2018</td> <td>RCT</td> <td>リバーロキサバン vs VKA (INR 2-3)</td> <td>79%</td> <td>41%</td> <td>21%</td> </tr> <tr> <td>Ordi-Ros J 2019</td> <td>RCT</td> <td>リバーロキサバン vs VKA (INR 2-4)<sup>2</sup></td> <td>63%</td> <td>31%</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Goldhaber S 2016</td> <td>事後解析<sup>3</sup></td> <td>ダビガトラン vs VKA (INR 2-3)</td> <td>100%</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Martinelli I 2018</td> <td>NRS</td> <td>リバーロキサバン vs VKA</td> <td>100%</td> <td>18%</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>	著者・年	研究タイプ	比較	静脈血栓症	続発性SLE	3種陽性 <sup>1</sup>	Cohen H 2016	RCT	リバーロキサバン vs VKA (INR 2-3)	100%	19%	19%	Pengo V 2018	RCT	リバーロキサバン vs VKA (INR 2-3)	79%	41%	21%	Ordi-Ros J 2019	RCT	リバーロキサバン vs VKA (INR 2-4) <sup>2</sup>	63%	31%	-	Goldhaber S 2016	事後解析 <sup>3</sup>	ダビガトラン vs VKA (INR 2-3)	100%	-	-	Martinelli I 2018	NRS	リバーロキサバン vs VKA	100%	18%	-	<p>1 件の RCT (Cohen H・2016) から</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>重要なアウトカムである QOL について、EQ-5D-5L health utility score には差がなく、全般健康度 VAS の平均値は 7/100mm リバーロキサバンが良好であった。</li> </ul>
著者・年	研究タイプ	比較	静脈血栓症	続発性SLE	3種陽性 <sup>1</sup>																																		
Cohen H 2016	RCT	リバーロキサバン vs VKA (INR 2-3)	100%	19%	19%																																		
Pengo V 2018	RCT	リバーロキサバン vs VKA (INR 2-3)	79%	41%	21%																																		
Ordi-Ros J 2019	RCT	リバーロキサバン vs VKA (INR 2-4) <sup>2</sup>	63%	31%	-																																		
Goldhaber S 2016	事後解析 <sup>3</sup>	ダビガトラン vs VKA (INR 2-3)	100%	-	-																																		
Martinelli I 2018	NRS	リバーロキサバン vs VKA	100%	18%	-																																		
望ましくない効果	<p>予期される望ましくない効果はどれほど大きいか</p> <p><input type="radio"/> 大きい</p> <p><input checked="" type="radio"/> 中等度</p> <p><input type="radio"/> 小さい</p> <p><input type="radio"/> わずか</p> <p>-----</p> <p><input type="radio"/> さまざまである</p> <p><input type="radio"/> わからない</p>	<p>1. 抗リン脂質抗体三種とはループスアンチコアグラント、抗カルジオリピン抗体、抗 β2GPI 抗体をいう</p> <p>2. 再発性血栓症患者では INR 3-4 を目標、それ以外は INR 2-3 を目標</p> <p>3. 複数の RCT (RE-COVER, RE-COVER II, RE-MEDY) から抗リン脂質抗体陽性例を抽出して行われた事後解析</p> <p>3 件の RCT (Cohen H・2016, Pengo V・2018, Ordi-Ros J・2019) から</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 重大なアウトカムである血栓症再発（最終観察時）について、リバーロキサバンの VKA に対する効果推定値は、1000 人当たり 53 人多い（45 少ない～151 多い）。既往血栓症が静脈血栓症のみであった症例に限定すると、リバーロキサバンの VKA に対する効果推定値は、1000 人当たり 28 人多い（31 少ない～88 多い）。また抗リン脂質抗体 3 種陽性の症例（動脈血栓症既往例も含む）に限定すると、リバーロキサバンの VKA に対する効果推定値は、1000 人当たり 82 人多い（18 多い～146 多い）。さらに静脈血栓症既往のみかつ抗リン脂質抗体 3 種陽性の症例に限定すると、リバーロキサバンの VKA に対する効果推定値は、1000 人当たり 64 人多い（23 少ない～150 多い）。</li> <li>● 重大なアウトカムである肺塞栓について、リバーロキサバンの VKA に対する効果推定値は、1000 人当たり 4 人多い（14 少ない～22 多い）。</li> <li>● 重大なアウトカムである重篤な出血について、リバーロキサバンの VKA に対する効果推定値は、1000 人当たり 3 人多い（25 少ない～31 多い）。</li> <li>● 重大なアウトカムである死亡について、リバーロキサバンの VKA に対する効果推定値は、1000 人当たり 3 人多い（18 少ない～24 多い）。</li> </ul> <p>2 件の RCT (Cohen H・2016, Ordi-Ros J・2019) から</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 重大なアウトカムである重篤な合併症（出血以外）について、リバーロキサバンの VKA に対する効果推定値は、1000 人当たり 9 人多い（50 少ない～67 多い）。</li> </ul>	<p>2 件の NRS (Goldhaber SZ・2016, Martinelli I・2018) から</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 重大なアウトカムである血栓症再発（最終観察時）について、直接経口抗凝固薬の VKA に対する効果推定値は、1000 人当たり 84 人多い（174 少ない～343 多い）。</li> <li>● 重大なアウトカムである重篤な出血（最終観察時）について、直接経口抗凝固薬の VKA に対する効果推定値は、1000 人当たり 10 人少ない（53 少ない～32 多い）。</li> </ul>																																				

エビデンスの確実性	<b>効果の全体的なエビデンスの確実性は何か</b> <input type="radio"/> 非常に低 <input checked="" type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 ----- <input type="radio"/> 組み込まれた研究なし	重大なアウトカムに関して、3つのRCTの結論はいずれもリバーロキサバンよりVKAが有用であるとする結果であり、エビデンスプロファイルで、3件のRCTを統合したエビデンスの確実性は、採用されたすべてのアウトカムにおいて「非常に低」～「低」であったため、全体的な確実性を「低」とした。	
価値観や意向・希望	<b>人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性はあるか</b> <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきあり <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり <input checked="" type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきなし ----- <input type="radio"/> 望ましくないアウトカムなし	主要なアウトカムを重視するかについて、不確実性やばらつきはおそらくないと思われる。	
効果のバランス	<b>望ましい効果と望ましくない効果とのバランスは介入またはコントロールを支持するか</b> <input type="radio"/> コントロールを支持する <input checked="" type="radio"/> おそらくコントロールを支持する <input type="radio"/> 介入もコントロールも支持しない <input type="radio"/> おそらく介入を支持する <input type="radio"/> 介入を支持する ----- <input type="radio"/> さまざまである <input type="radio"/> わからない	静脈血栓症既往のAPS患者においてリバーロキサバン治療はワルファリン治療と比較し、重大なアウトカムである血栓症再発はやや多い傾向で、抗リン脂質抗体3種陽性に限定するとさらに増加する。一方重篤な出血や合併症、QOL指標、死亡には明らかな差を認めなかった。以上の点を考慮して、静脈血栓症で発症した特に抗リン脂質抗体3種陽性例では、リバーロキサバンよりもワルファリンによる治療を支持するとした。	
資源利用	<b>必要な資源はどれほど大きいか</b> <input type="radio"/> 大きなコスト <input type="radio"/> 中等度のコスト <input type="radio"/> 介入もコントロールも支持しない <input type="radio"/> おそらく介入を支持する <input type="radio"/> 介入を支持する ----- <input type="radio"/> さまざまである <input checked="" type="radio"/> わからない	同定された研究エビデンスはないが、イグザレルト錠 15mg 524.3円。ワルファリン 3mgと比較すると年間薬価で18万円の差が生じる。ワルファリン治療におけるPT-INR測定費用を考慮しても医療費コストの増分はやや大きい。	

<b>必要資源量のエビデンスの確実性</b>	<b>効果の全体的なエビデンスの確実性は何か</b> <input type="radio"/> 非常に低 <input type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <hr/> <input checked="" type="radio"/> 組み込まれた研究なし	同定された研究エビデンスはない。	
<b>費用対効果</b>	<b>費用対効果は介入またはコントロールを支持するか</b> <input type="radio"/> コントロールを支持する <input checked="" type="radio"/> おそらくコントロールを支持する <input type="radio"/> 介入もコントロールも支持しない <input type="radio"/> おそらく介入を支持する <input type="radio"/> 介入を支持する <hr/> <input type="radio"/> さまざまである <input type="radio"/> わからない	同定された研究エビデンスはないが、効果ではワルファリンをおそらく支持、医療資源でもワルファリンが支持される。リバーロキサバンのワルファリンに対する使用上の利点を考慮しても、おそらくコントロールを支持するとした。	
<b>公平性</b>	<b>医療上の公平性への影響はどうか</b> <input type="radio"/> 公平性が減る <input type="radio"/> おそらく公平性が減る <input checked="" type="radio"/> おそらく影響がない <input type="radio"/> おそらく公平性が増える <input type="radio"/> 公平性が増える <hr/> <input type="radio"/> さまざまである <input type="radio"/> わからない	指定難病制度による医療費助成を受けられる可能性あり	
<b>許容可能性</b>	<b>この介入は重要な利害関係者にとって許容できるか</b> <input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらくいいえ <input checked="" type="radio"/> おそらくはい <input type="radio"/> はい <hr/> <input type="radio"/> さまざまである <input type="radio"/> わからない	静脈血栓症に対し保険適応あり	

実行可能性	この選択肢は実行可能か <input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそろくいいえ <input type="radio"/> おそろくはい <input checked="" type="radio"/> はい ----- <input type="radio"/> さまざまである <input type="radio"/> わからない	実行可能	
-------	---	------	--

【結論】

CQ 2-3 静脈血栓症で発症した抗リン脂質抗体症候群の血栓予防治療において、直接経口抗凝固薬とワルファリンのどちらが有用か？

推奨のタイプ	介入を使用することを推奨する (強い推奨)  ○	介入を使用することを提案する (弱い推奨)  ○	介入を使用しないことを提案する (弱い推奨：反対)  ●	介入を使用しないことを推奨する (強い推奨：反対)  ○
推奨文	<p>静脈血栓症で発症した抗リン脂質抗体三種陽性<sup>*2</sup>の抗リン脂質抗体症候群の血栓予防治療において、リバーロキサバンよりもワルファリンを提案する。 (推奨の強さ：弱い、エビデンスの確実性：低)</p> <p><sup>*2</sup>: 抗リン脂質抗体三種陽性とはループスアンチコアグラント、抗カルジオリピン抗体、抗 B2GPI 抗体<sup>*3</sup>の三種類が陽性になるものをいう。 <sup>*3</sup>: 抗 B2GPI 抗体の測定は保険適用外なので、抗カルジオリピン B2GPI 複合体抗体で代用する場合もある。</p>			
正当性	<p>本 CQ では直接経口抗凝固薬とワルファリンの比較検討を行ったが、採用した 5 研究のうち、3 件の RCT と 1 件の非 RCT がリバーロキサバンを試験薬として検討されていたことから、推奨文ではリバーロキサバンとワルファリンを比較した推奨文とした。</p> <p>静脈血栓症既往の APS 患者において、血栓再発抑制効果と安全性の点でリバーロキサバンとワルファリンの間に有意差はなく、抗リン脂質抗体 3 種陽性の静脈血栓症既往の APS 患者においても効果と害のアウトカムに有意差を認めなかったが、後者の集団に限定することでリバーロキサバンの血栓再発抑制効果が減弱する結果が観察された（ワルファリンと比較した血栓再発率の差が 1000 人あたり 28 人から 64 人と倍以上に増加）こと、リバーロキサバン使用は、高薬価であり INR 測定の頻度が減少することを差し引いても医療費コストの増分が大きいなどから、静脈血栓症で発症した抗リン脂質抗体 3 種陽性の APS 患者においてはリバーロキサバン治療を行わないことを提案する（弱く推奨する）とした。</p>			
サブグループに関する検討事項				
実施に関わる検討事項	<p>ワルファリン不耐症の患者や DOAC の利点（食事種類の制限の必要性がない、定期的な INR モニタリング不要、頭蓋内出血が少ない）に重点をおいて嗜好する患者においては、既往血栓症や複数の抗リン脂質抗体検査を実施し、リスクを説明した上で実施することは許容される。</p>			
モニタリングと評価に関わる検討事項				
研究上の優先事項	<p>抗リン脂質抗体 3 種陽性以外でかつ動脈血栓症の既往を欠く APS 患者における直接経口抗凝固薬とワルファリンの比較研究</p>			



## 資料 3-1 CQ 3-1, 2, 3 文献検索式と文献選択

### ◆PubMed 検索式

#1 Search: Antiphospholipid Syndrome[mh] OR antiphospholipid\*[tiab] OR anti-phospholipid\*[tiab]

#2 Search: Thromboembolism[mh] OR arterial Thromboembolism[mh] OR Embolism[mh] OR ischemic heart disease[mh] OR Thrombosis[mh] OR IHD [mh] OR myocardial infarction [mh] OR angina [mh] OR stroke [mh] OR brain infarction [mh] OR Thrombosis[mh] OR Thrombo\* [tiab] OR arterial[tiab] OR [tiab] OR ischemic heart disease [tiab] OR Thrombosis[tiab] OR IHD [tiab] OR myocardial infarction[tiab] OR angina [tiab] OR stroke [tiab] OR brain infarction [tiab]

#3 Search: (((cases[tiab] OR patients[tiab]) NOT ("a case"[tiab] OR "a patient")) OR Multicenter Study[pt] OR follow-up studies[mh] OR randomized controlled trial[pt] OR systematic[sb] OR controlled clinical trial[pt] OR comparative study[pt] OR meta-analysis[pt] OR cohort studies[mh] OR case-control studies[mh] OR epidemiologic studies[mh]) AND ("1988/01/01"[PDat] : "2018/09/30"[PDat]) NOT (animals[mh] NOT humans[mh])

#4 Search: #1 AND #2 AND #3

検索日 : 2019/1/10

### ◆医中誌検索式

#1 (抗リン脂質抗体症候群/TH or 抗リン脂質抗体症候群/AL) or (抗リン脂質抗体/TH or 抗リン脂質抗体/AL) or (APS/TH or APS/AL)

#2 (動脈/TH or 動脈/AL) or (狭心症/TH or 狭心症/AL) or (心筋梗塞/TH or 心筋梗塞/AL) or (脳血管/TH or 脳血管/AL) or (脳卒中/TH or 脳卒中/AL) or (脳梗塞/TH or 脳梗塞/AL)

#3 #1 and #2

#4 (#3) and (PT=会議録除く)

#5 (#4) and (PT=原著論文)

#6 1例/AL or 一例/AL or 1症例/AL or 一症例/AL or 1手術例/AL or 一手術例/AL or 男児例/AL

#7 #5 not #6

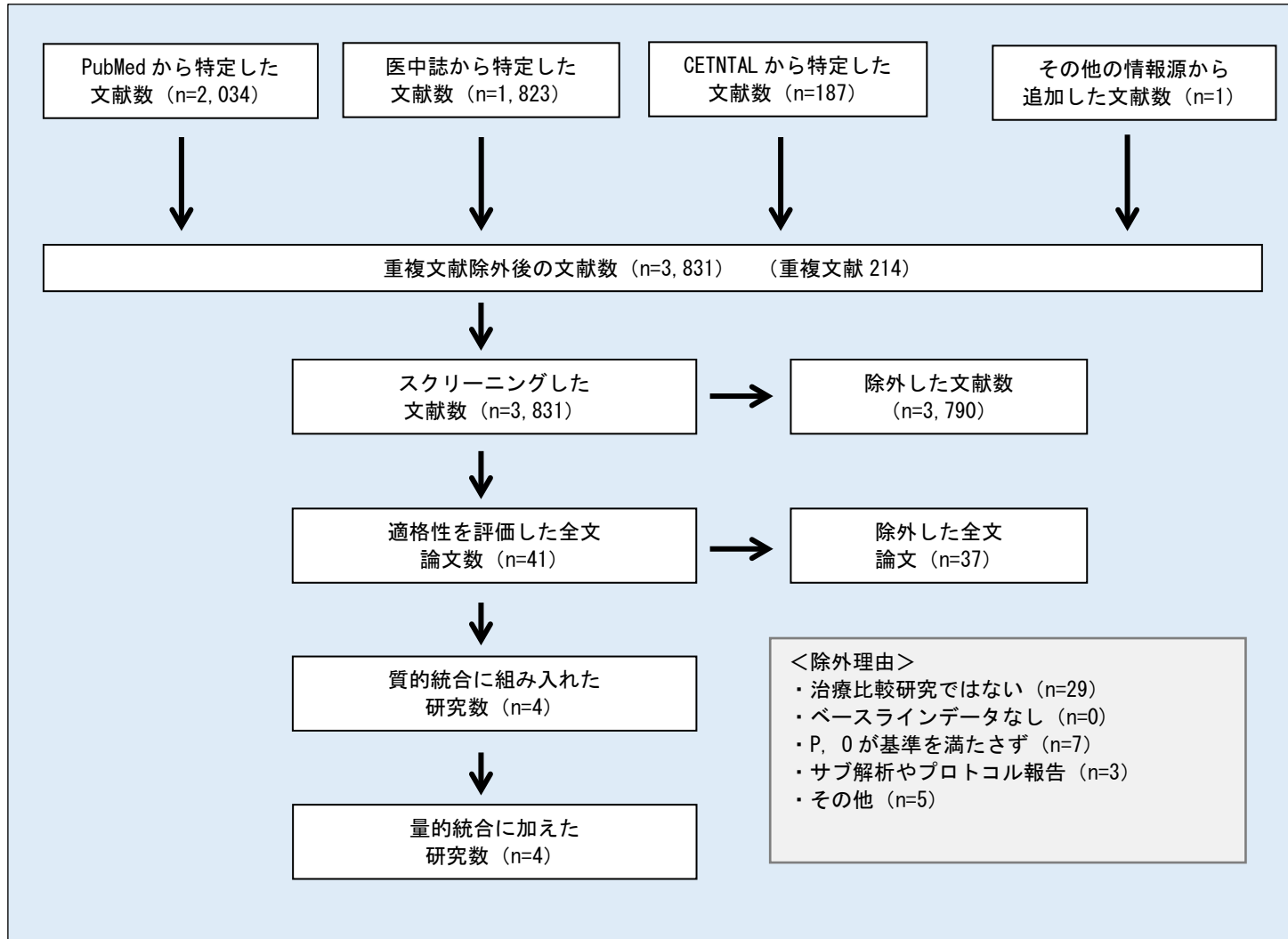
検索日 : 2019/3/2

### ◆CENTRAL 検索式

#1 (antiphospholipid syndrome):ti,ab,kw (Word variations have been searched)

検索日 : 2018/12/21

◆文献選択



資料 3-2 CQ 3-1 リスク・バイアステーブル (非 RCT)

アウトカムの種類	研究内容の特徴			主な結果				Risk of Bias for Non-randomized Studies (RoBANS)					その他	
	著者名・報告年	方法	介入方法	介入群全症例数	介入群イベント症例数	対照群全症例数	対照群イベント症例数	参加者の選択	交絡変数	曝露の測定	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	Ohnishi, 2018	NRS	観察研究	13	1	77	13	Low	High	Low	Low	Low	Low	交絡因子の検討が不十分 アウトカム評価者の盲検化はされていないが結果への影響はない
血栓症再発	Ohnishi, 2018	NRS	観察研究	13	11	77	29	Low	High	Low	High	Low	Low	交絡因子の検討が不十分 アウトカム評価者の盲検化がされておらず、評価に影響を与えた可能性を否定できない
重篤な出血	Ohnishi, 2018	NRS	観察研究	13	0	77	9	Low	High	Low	Low	Low	Low	交絡因子の検討が不十分 アウトカム評価者の盲検化はされていないが結果への影響は乏しい

**資料 3-3** CQ 3-1 動脈血栓症で発症した抗リン脂質抗体症候群の血栓予防治療において、ワルファリン単剤と抗血小板薬または抗血小板薬とワルファリンの併用ではどちらが有用か？

エビデンスプロファイル\*

Certainty assessment							№ of events/person-year		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Antiplatelet (with or without warfarin)	warfarin	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
<b>血栓症再発（最終観察時）</b>												
1	observational studies	serious <sup>1</sup>	not serious	not serious	serious <sup>2</sup>	none	29/77	11/13	RR 0.45 (0.31 to 0.64)	470 fewer per 1,000 (from 694 fewer to 245 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	重大
<b>重篤な出血（最終観察時）</b>												
1	observational studies	serious <sup>1</sup>	not serious	not serious	very serious <sup>2,3</sup>	none	9/77	0/13	RR Infinity (NaN to Infinity)	117 more per 1,000 (from 45 more to 189 more)	⊕○○○ VERY LOW	重大
<b>死亡（最終観察時）[人年]</b>												
1	observational studies	serious <sup>1</sup>	not serious	not serious	very serious <sup>2,4</sup>	none	13/77	1/13	RR 2.20 (0.31 to 15.4)	92 more per 1,000 (from 75 fewer to 259 more)	⊕○○○ VERY LOW	重大

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 : 主要な交絡要因に関する記述や調整がない

2 : イベント・サンプル数が最適情報量の基準を満たさない

3 : コントロール and/or 介入でイベント発生なし

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

資料 3-4 CQ 3-1 動脈血栓症で発症した抗リン脂質抗体症候群の血栓予防治療において、ワルファリン単剤と抗血小板薬または抗血小板薬とワルファリンの併用ではどちらが有用か？

Evidence to Decision テーブル

判定		リサーチエビデンス	備考								
問題	<p>この問題は優先事項か</p> <p><input type="radio"/> いいえ  <input type="radio"/> おそらくいいえ  <input type="radio"/> おそらくはい  <input checked="" type="radio"/> はい</p> <p>-----</p> <p><input type="radio"/> さまざまである  <input type="radio"/> わからない</p>	<p>抗リン脂質抗体症候群（APS）の主要病態は、再発性動静脈血栓症や習慣流産などの妊娠合併症で、APS 患者では血栓症の再発をいかに抑えるかが重要である。動脈血栓症で発症した APS では特に海外を中心にワルファリンが標準薬として用いられる。一方、我が国では抗血小板薬を用いられるケースも多い。ワルファリンと抗血小板薬の治療効果を整理し直すのは大変重要で意義が高い。</p>									
望ましい効果	<p>予期される望ましい効果はどれほど大きいか</p> <p><input type="radio"/> わずか  <input type="radio"/> 小さい  <input type="radio"/> 中等度  <input type="radio"/> 大きい</p> <p>-----</p> <p><input type="radio"/> さまざまである  <input checked="" type="radio"/> わからない</p>	<p>レビューした研究の主論文の著者・報告年および既往血栓症に動脈血栓症および SLE 患者の含まれる割合</p> <table border="1"> <tr> <td>著者・年</td> <td>研究タイプ</td> <td>動脈血栓症</td> <td>SLE</td> </tr> <tr> <td>Ohnishi N・2018</td> <td>NRS</td> <td>100%</td> <td>59%</td> </tr> </table> <p>① 重大なアウトカムである血栓症再発について、          ・抗血小板薬（抗血小板薬または抗血小板薬とワルファリンの併用）vs. ワルファリン          29/77 vs. 11/13          効果推定値は抗血小板薬の方が 1000 人・年当たり 470 人少ない（694 人少ない～ 245 人少ない）。</p>	著者・年	研究タイプ	動脈血栓症	SLE	Ohnishi N・2018	NRS	100%	59%	
著者・年	研究タイプ	動脈血栓症	SLE								
Ohnishi N・2018	NRS	100%	59%								
望ましくない効果	<p>予期される望ましくない効果はどれほど大きいか</p> <p><input type="radio"/> 大きい  <input type="radio"/> 中等度  <input type="radio"/> 小さい  <input checked="" type="radio"/> わずか</p> <p>-----</p> <p><input type="radio"/> さまざまである  <input type="radio"/> わからない</p>	<p>② 重大なアウトカムである重篤な出血について、          ・抗血小板薬（抗血小板薬または抗血小板薬とワルファリンの併用）vs.ワルファリン          9/77 vs. 0/13          効果推定値は抗血小板薬の方が 1000 人・年当たり 117 人多い（45 人多い～189 人多い）。</p> <p>③ 重大なアウトカムである死亡について、          ・抗血小板薬（抗血小板薬または抗血小板薬とワルファリンの併用）vs. ワルファリン          13/77 vs. 1/13          効果推定値は抗血小板薬の方が 1000 人・年当たり 92 人多い（75 人少ない～259 人多い）。</p>									
エビデンスの確実性	<p>効果の全体的なエビデンスの確実性は何か</p> <p><input checked="" type="radio"/> 非常に低  <input type="radio"/> 低  <input type="radio"/> 中  <input type="radio"/> 高</p> <p>-----</p> <p><input type="radio"/> 組み込まれた研究なし</p>	<p>エビデンスプロファイルで、エビデンスの確実性は、採用されたすべてのアウトカムにおいて「非常に低」であった。</p>	<p>「血栓症再発」の効果は大きい RR を考慮しても結果は同様であった</p>								

<p>価値観や意向・希望</p>	<p>人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性はあるか</p> <p>○重要な不確実性またはばらつきあり  ○重要な不確実性またはばらつきの可能性あり  ●重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし  ○重要な不確実性またはばらつきなし  -----  ○望ましくないアウトカムなし</p>	<p>主要なアウトカムは血栓症の再発、重篤な出血、死亡であり、重要性に関してばらつきは少ないと思われる。</p>	
<p>効果のバランス</p>	<p>望ましい効果と望ましくない効果とのバランスは介入またはコントロールを支持するか</p> <p>○コントロールを支持する  ○おそらくコントロールを支持する  ○介入もコントロールも支持しない  ●おそらく介入を支持する  ○介入を支持する  -----  ○さまざまである  ○わからない</p>	<p>重大なアウトカムに関して、血栓症の再発（抑制）については、抗血小板薬＋ワルファリンもしくは抗血小板薬単剤のいずれもがワルファリン単剤に比べて有意に効果的であった。一方、望ましくない効果である重篤な出血はワルファリンの方が少なく、死亡についてはワルファリンの方が少ない傾向にはあったが有意な差を認めなかった。相対的重要性を血栓症再発と重篤な出血が同程度で死亡がより強いとすると、ワルファリン単独と比べて、抗血小板薬または（抗血小板薬＋ワルファリン）は、総合的に望ましい効果が上回ると判断した。</p>	<p>仮に、相対的重要性を血栓症再発 1、重篤な出血 2、死亡 3 とすると、ワルファリン単独と比べて、</p> <p>・抗血小板薬または（抗血小板薬＋ワルファリン）は、<math>-470+117\times 2+92\times 3=40</math>。1000人あたり 40人（NNT 25）望ましくない効果が上回る事となる</p> <p>ただし、相対的重要性の程度は価値観によりばらつく可能性、また利用した各々の数値について信頼区間が広いことに留意する必要がある</p> <p>血栓症再発の相対的重要性を重視すれば、望ましい効果が明らかに上回る事となる</p>
<p>資源利用</p>	<p>必要な資源はどれほど大きい</p> <p>○大きなコスト  ○中等度のコスト  ○介入もコントロールも支持しない  ○おそらく介入を支持する  ○介入を支持する  -----  ●さまざまである  ○わからない</p>	<p>同定された研究エビデンスはない。</p> <p>1日薬価はバイアスピリン錠 1錠/日で 5.7円、シロスタゾール 50mg 2錠/日で 21.4円、クロピドグレル 75mg 錠 1錠/日で 62.3円、ワーファリン 3mg/日（29.4円）と比較すると年間薬価でバイアスピリンは-8,000円強、シロスタゾールは-3,000円弱、クロピドグレルは 12,000円程度の差が生じる。ワルファリンでは PT-INR 測定費用、検査のための通院を要する。しかし、抗血小板薬単独、あるいはこれにワルファリンを併用した場合でも大幅な資源増加はないと思われる。</p> <p>抗血小板薬単独であるかどうか、選択する抗血小板薬によって多少の費用差は生じることから、「さまざまである」とした。</p>	

<p style="writing-mode: vertical-rl; text-orientation: upright;">必要資源量のエビデンスの確実性</p>	<p><b>効果の全体的なエビデンスの確実性は何か</b></p> <p> <input type="radio"/>非常に低  <input type="radio"/>低  <input type="radio"/>中  <input type="radio"/>高         </p> <p>-----</p> <p>●組み込まれた研究なし</p>	<p>同定された研究エビデンスはない</p>	
<p style="writing-mode: vertical-rl; text-orientation: upright;">費用対効果</p>	<p><b>費用対効果は介入またはコントロールを支持するか</b></p> <p> <input type="radio"/>コントロールを支持する  <input type="radio"/>おそらくコントロールを支持する  <input type="radio"/>介入もコントロールも支持しない  <input checked="" type="radio"/>おそらく介入を支持する  <input type="radio"/>介入を支持する         </p> <p>-----</p> <p> <input type="radio"/>さまざまである  <input type="radio"/>わからない         </p>	<p>同定された研究エビデンスはない</p> <p>抗血小板薬単独、あるいはこれにワルファリンを併用した場合でも大幅な資源増加はないと思われる。利益と害のバランスを考慮し、ワルファリン単独と比べて、抗血小板薬または（抗血小板薬＋ワルファリン）は、総合的に望ましい効果が上回ると判断した。</p>	
<p style="writing-mode: vertical-rl; text-orientation: upright;">公平性</p>	<p><b>医療上の公平性への影響はどうか</b></p> <p> <input type="radio"/>公平性が減る  <input type="radio"/>おそらく公平性が減る  <input checked="" type="radio"/>おそらく影響がない  <input type="radio"/>おそらく公平性が増える  <input type="radio"/>公平性が増える         </p> <p>-----</p> <p> <input type="radio"/>さまざまである  <input type="radio"/>わからない         </p>	<p>指定難病制度による医療費助成を受けられる可能性あり</p>	
<p style="writing-mode: vertical-rl; text-orientation: upright;">許容可能性</p>	<p><b>この介入は重要な利害関係者にとって許容できるか</b></p> <p> <input type="radio"/>いいえ  <input type="radio"/>おそらくいいえ  <input type="radio"/>おそらくはい  <input checked="" type="radio"/>はい         </p> <p>-----</p> <p> <input type="radio"/>さまざまである  <input type="radio"/>わからない         </p>	<p>保険適応あり</p>	

<b>実行可能性</b>	<b>この選択肢は実行可能か</b> <input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそろくいいえ <input type="radio"/> おそろくはい <input checked="" type="radio"/> はい ----- <input type="radio"/> さまざまである <input type="radio"/> わからない	実行可能	
--------------	--	------	--



【結論】

CQ 3-1 動脈血栓症で発症した抗リン脂質抗体症候群の血栓予防治療において、ワルファリン単独と抗血小板薬または抗血小板薬とワルファリンの併用ではどちらが有用か？				
推奨のタイプ	介入を使用することを推奨する (強い推奨)  ○	介入を使用することを提案する (弱い推奨)  ●	介入を使用しないことを提案する (弱い推奨：反対)  ○	介入を使用しないことを推奨する (強い推奨：反対)  ○
推奨文	動脈血栓症で発症した抗リン脂質抗体症候群の血栓予防治療においてワルファリン単独よりも抗血小板薬（単独もしくは2剤併用）または抗血小板薬とワルファリンの併用を提案する。 (推奨の強さ：弱い、エビデンスの確実性：非常に低)			
正当性	抗リン脂質抗体症候群の動脈血栓症に対する抗血小板薬とワルファリンのアウトカムの比較は治療効果（血栓症再発の抑制）は抗血小板薬が優れ、重篤な（入院が必要となる）出血症状はワルファリン治療群で少なく、死亡は両群で差がなかった。しかし、治療効果、重篤な出血症状、死亡それぞれの相対的重要性やコストや資源バランスも加味した結果、ワルファリン単独よりも抗血小板薬（あるいは抗血小板薬＋ワルファリン）を提案した。単一施設における非 RCT 1 件のみの解析でありエビデンスの確実性が「非常に低」であることを考慮し、弱い推奨とした。			
サブグループに関する検討事項	SLE 合併例の比較はされておらずサブグループに関する検討はされなかった。			
実施に関わる検討事項				
モニタリングと評価に関わる検討事項	INR、食事指導、併用薬との相互作用			
研究上の優先事項	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 動脈血栓症を発症した日本人 APS 患者において、ワルファリンと抗血小板薬との治療効果について、より多施設・多数例で検証</li> <li>・ 血栓症再発の高リスク症例（複数回の血栓症再発、抗リン脂質抗体 3 種陽性例）における治療成績の比較</li> </ul>			

資料 3-5 CQ 3-2 リスク・バイアステーブル (RCT)

アウトカムの種類	研究内容の特徴			主な結果				Risk of Bias							その他
	著者名・報告年	方法	介入方法	介入群全症例数	介入群イベント症例数	対照群全症例数	対照群イベント症例数	割り付け方法	割り付けの隠ぺい	対象者・ケア提供者の盲検化	アウトカム評価者の盲検化	不完全なアウトカム	アウトカム報告バイアス	その他バイアス (早期試験中止・医療機関数)	
血栓症再発 (1年)	Okuma et al, 2009	RCT	アスピリン vs アスピリン + ワルファリン	9	0	11	3	Unknown	Unknown	High	High	Low	Low	Low	割付の手法について十分な記載が乏しい 盲検化されておらず outcome の報告に影響をうける可能性がある
血栓症再発 (5年)	Okuma et al, 2009	RCT	アスピリン vs アスピリン + ワルファリン	9	2	11	8	Unknown	Unknown	High	High	Low	Low	Low	割付の手法について十分な記載が乏しい 盲検化されておらず outcome の報告に影響をうける可能性がある
重篤な出血症状	Okuma et al, 2009	RCT	アスピリン vs アスピリン + ワルファリン	9	1	11	1	Unknown	Unknown	High	High	Low	Low	Low	割付の手法について十分な記載が乏しい 盲検化されておらず outcome の報告に影響をうける可能性がある

資料 3-6 CQ 3-2 動脈血栓症で発症した抗リン脂質抗体症候群の血栓予防治療において、アスピリン単剤とアスピリンとワルファリンの併用ではどちらが有用か？

エビデンスプロファイル\*

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Aspirin+ Warfarin	Aspirin	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
血栓症（脳梗塞）再発（1年間）												
1	RCT	serious <sup>1</sup>	not serious	serious <sup>2</sup>	very serious <sup>3,4</sup>	none	0/9 (0%)	3/11 (27.3%)	0 (0 to NaN)	273 fewer per 1,000 (from 359 fewer to 9.5 fewer)	Very Low	CRITICAL
血栓症（脳梗塞）再発率（5年間）												
1	RCT	serious <sup>1</sup>	not serious	serious <sup>2</sup>	serious <sup>3</sup>	none	2/9 (22.2%)	8/11 (72.7%)	0.306 (0.085 to 1.093)	505 fewer per 1,000 (from 883 fewer to 127 fewer)	Very Low	CRITICAL
重篤な出血												
1	RCT	serious <sup>1</sup>	not serious	not serious	very serious <sup>3,5</sup>	none	1/9 (11.1%)	1/11 (9.1%)	1.22 (0.088 to 16.93)	20 fewer per 1,000 (from 246 fewer to 287 more)	Very Low	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 : 割り付け隠蔽・対象者・ケア提供者の盲検化・評価者の盲検化が unclear

2 : 血栓症のアウトカムが脳梗塞のみであるため

3 : イベント・サンプル数が最適情報量の基準を満たさない

4 : コントロール and/or 介入でイベント発生なし

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

資料 3-7 CQ 3-2 動脈血栓症で発症した抗リン脂質抗体症候群の血栓予防治療において、アスピリン単独とアスピリンとワルファリンの併用ではどちらが有用か？

Evidence to Decision テーブル

判定		リサーチエビデンス	備考
問題	この問題は優先事項か はい	APSにおいて、動脈血栓症は高頻度でかつ生命・機能予後に直結しうる重要な病態である。また、一般に動脈血栓症は抗血小板薬で治療するケースが多い一方、APSでは静脈血栓症のリスクもあるため、動脈血栓症をきたした症例に対する2次予防治療の指針は重要である。	ワルファリン通常量とは INR 2.0-3.0 (target 2.5)
望ましい効果	予期される望ましい効果はどれほど大きい 中等度	重大な望ましい効果（血栓症再燃の抑制） 血栓症再燃率（5年時）  アスピリン vs. アスピリン+ワルファリン 5年時：8/11 vs. 2/9  効果推定値はアスピリン+ワルファリンの方が1000人あたり505人少ない（769人少ない～66人少ない）。（すなわち望ましい効果がアスピリン+ワルファリンの方が大きい）。	
望ましくない効果	予期される望ましくない効果はどれほど大きい たぶんいいえ	重大な望ましくない効果（出血症状）  アスピリン vs. アスピリン+ワルファリン 出血症状：1/11（9.1%） vs. 1/9（11.1%）  効果推定値はアスピリン+ワルファリンの方が1000人あたり20人多い（143人少ない～183人多い）。	
エビデンスの確実性	効果の全体的なエビデンスの確実性は何か 非常に低	重大なアウトカムに関して、エビデンスの確実性はすべて「非常に低」であった。効果の全体的なエビデンスの確実性は「非常に低」となった。	
意向・希望や価値観	人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性はあるか  重要な不確実性またはばらつきはおそくない	ばらつきの可能性は比較的低いと考えられる。	

効果のバランス	<p>望ましい効果と望ましくない効果とのバランスは介入またはコントロールを支持するか</p> <p>おそらく介入を支持する</p>	<p>死亡、血栓症の再発、重篤な出血合併症を重視した。解析結果、出血症状は有意差を認めず血栓症の再発は intervention において有意に抑制されていた。文献データから死亡数は不明であった。効果の重み付けとしては死亡についてもっとも重視するものの血栓症の再発や重篤な出血合併症もほぼ同等度に重要とあらかじめ考えた。望ましい効果・望ましくない効果の大きさを考慮して、「おそらく介入を支持する」とした。</p>	<p>仮に、相対的重要性を血栓症再発 1、重篤な出血 2 とすると、アスピリン単独と比べて、</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・アスピリン（+ワルファリン）の方が 1000 人あたり 465 人（NNT 2.2）望ましい効果が上回る。</li> </ul> <p>ただし、用いた各々の数値について信頼区間が広いことに留意する必要がある。</p>
資源利用	<p>必要な資源はどれほど大きいかわからない</p>	<p>同定された研究エビデンスはない</p>	<p>ワルファリンは安価である。PT-INR 測定のため資源を要するが、日常診療で行われている</p>
必要資源量のエビデンスの確実性	<p>効果の全体的なエビデンスの確実性は何か</p> <p>組み込まれた研究なし</p>	<p>同定された研究エビデンスはない</p>	
費用対効果	<p>費用対効果は介入またはコントロールを支持するか</p> <p>おそらく介入を支持する</p>	<p>QOL 評価のデータが不足していることもあり、解析・推定が困難である。しかし、効果のバランス、資源利用の観点からは、おそらく介入を支持すると思われる。</p>	
公平性	<p>医療上の公平性への影響はどうか</p> <p>おそらく影響がない</p>	<p>今回、解析された薬剤はいずれも比較的廉価であり、皆保険制度と特定疾患に対する公的扶助制度が整っている我が国において当該薬剤治療の普及に不平等性があるとは積極的に考えにくい。他の要因について特段想起される点はない。</p>	
許容可能性	<p>この介入は重要な利害関係者にとって許容できるか</p> <p>おそらくはい</p>	<p>許容可能だが、ワルファリンは塞栓症以外の動脈血栓症後予防治療や抗リン脂質抗体症候群に対する保険適用はない点は注意が必要である。</p>	
実行可能性	<p>この選択肢は実行可能か</p> <p>おそらくはい</p>	<p>おそらく実行可能であろう。</p>	

〔結論〕

CQ 3-2 動脈血栓症で発症した抗リン脂質抗体症候群の血栓予防治療において、アスピリン単独とアスピリンとワルファリンの併用ではどちらが有用か？

推奨のタイプ	介入を使用することを推奨する (強い推奨)  ○	介入を使用することを提案する (弱い推奨)  ●	介入を使用しないことを提案する (弱い推奨：反対)  ○	介入を使用しないことを推奨する (強い推奨：反対)  ○
推奨文	動脈血栓症で発症した抗リン脂質抗体症候群の血栓予防治療において、アスピリン単独よりもアスピリンとワルファリンの併用を提案する。 (推奨の強さ：弱い、エビデンスの確実性：非常に低)			
正当性	ワルファリン+アスピリンでの治療は有意に抗血小板薬単剤に比べて血栓症の再発を抑制する一方、副作用について特に増える傾向にあるとは言えない。しかし、少数例での検討しかなく、エビデンスの確実性は「非常に低」であった。			
サブグループに関する検討事項	SLE を合併している 2 次性 APS がアスピリン群で 4/11、アスピリン+ワルファリン群で 3/9 含まれているがいずれも結果への影響は認めなかった。 採用された研究は、脳梗塞に着目した検討である（脳梗塞以外の血栓症については解析されていない）。			
実施に関わる検討事項				
モニタリングと評価に関わる検討事項	ワルファリン投与例では定期的な INR のモニタリングが必要であり、治療開始時や併用薬の開始・増減量にあわせた一定頻度の受診・検査が必要である。			
研究上の優先事項	我が国では抗血小板薬を標準治療として投与するケースが多いが、欧米では抗血小板薬の投与自体が比較的稀であり、検討したデータが極めて少ない。一定症例数での比較検討試験が行われる必要がある。			

資料 3-8 CQ 3-3 リスク・バイアステーブル (RCT)

アウトカムの種類	研究内容の特徴			主な結果				Risk of Bias							その他
	著者名・報告年	方法	介入方法	介入群全症例数	介入群イベント症例数	対照群全症例数	対照群イベント症例数	割り付け方法	割り付けの隠ぺい	対象者・ケア提供者の盲検化	アウトカム評価者の盲検化	不完全なアウトカム	アウトカム報告バイアス	その他バイアス (早期試験中止・医療機関数)	バイアスのコメント (high のとき理由を記載)
血栓症再発	Pengo, 2018	RCT	Rivaroxaban vs. warfarin	21	4	22	0	Low	Low	Low	Low	Low	Low	High	Rivaroxaban 群で event が多く早期試験中止となった
死亡	Pengo, 2018	RCT	Rivaroxaban vs warfarin	21	1	22	0	Low	Low	Low	Low	Low	Low	High	Rivaroxaban 群で event が多く早期試験中止となった
出血症状	Pengo, 2018	RCT	Rivaroxaban vs warfarin	21	3	22	2	Low	Low	Low	Low	Low	Low	High	Rivaroxaban 群で event が多く早期試験中止となった

資料 3-9 CQ 3-3 動脈血栓症で発症した抗リン脂質抗体三種陽性の抗リン脂質抗体症候群の血栓予防治療において、リバーロキサバンとワルファリンのどちらが有用か？

エビデンスプロファイル \*

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	rivaroxaban	Warfarin	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
血栓症再発												
1	RCT	serious <sup>1</sup>	not serious	serious <sup>2</sup>	very serious <sup>3,4</sup>	none	4/21 (19.0%)	0/22 (0%)	Infinity (NaN to Infinity)	190 more per 1,000 (from 23 more to 358 more)	VERY LOW	CRITICAL
5年時点の出血症状												
1	RCT	serious <sup>1</sup>	not serious	serious <sup>2</sup>	very serious <sup>3,5</sup>	none	3/21 (14.3%)	2/22 (9.1%)	RR 1.57 (0.29 to 8.49)	52 more per 1,000 (from 140 fewer to 244 more)	VERY LOW	CRITICAL
死亡												
1	RCT	not serious	not serious	serious <sup>2</sup>	very serious <sup>3,4</sup>	none	1/21 (4.8%)	0/22 (0%)	Infinity (NaN to Infinity)	48 more per 1,000 (from 14 fewer to 43 more)	VERY LOW	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 : 二重盲検ではなくオープン試験のため

2 : 動脈血栓症+静脈血栓症で発症した症例も含む検討のため

3 : イベント・サンプル数が最適情報量の基準を満たさない

4 : コントロール and/or 介入でイベント発生なし

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



資料 3-10 CQ 3-3 動脈血栓症で発症した抗リン脂質抗体三種陽性の抗リン脂質抗体症候群の血栓予防治療において、リバーロキサバンとワルファリンのどちらが有用か？

Evidence to Decision テーブル

判定		リサーチエビデンス	備考
問題	この問題は優先事項か  はい	抗リン脂質抗体症候群（APS）において、動脈血栓症は高頻度でかつ生命・機能予後に直結しうる重要な病態である。直接経口抗凝固薬（direct oral anticoagulants : DOAC）は、トロンビンや Xa 因子を選択的に阻害することで抗凝固作用を示すため、ワルファリンと比較して、1) 食事による影響がないため定期的な INR モニタリング不要、2) 服用後速やかに効果が発現する、3) 頭蓋内出血が少ないなどの利点があることから、ワルファリンに代わる抗凝固薬として広く臨床で使用されるようになったが、APSにおける血栓再発予防における DOAC の有効性、安全性は不明な点が多く、とりわけ動脈血栓症で発症した APS に置ける有効性、安全性の評価は乏しい。それらを確認することは重要な課題である。	リバーロキサバン vs. ワルファリン 通常量について 1 件の RCT が得られた（Pengo et al, 2018） ワルファリン通常量とは INR 2.0-3.0（target 2.5）
望ましい効果	予期される望ましい効果はどれほど大きいか  わずか （リバーロキサバン：負の効果が大きい）	重要な望ましい効果〔血栓症（3年）〕 ワルファリン vs. リバーロキサバン 0/22 vs. 4/21（19.0%） 効果推定値はリバーロキサバンの方が 1000 人・年当たり 190 人多い（23 人多い～358 人多い）。（ワルファリンの方が血栓症が少ない）。	
望ましくない効果	予期される望ましくない効果はどれほど大きいか  中等度	重要な望ましくない効果 ワルファリン vs. リバーロキサバン 5 年時の出血症状 2/22（9.1%） vs. 3/21（14.3%） 効果推定値はリバーロキサバンの方が 1000 人・年当たり 52 人多い（140 人少ない～244 人多い）。  死亡 0/22 vs. 1/21（4.8%） 効果推定値はリバーロキサバンの方が 1000 人・年当たり 48 人多い（14 人少ない～43 人多い）。	
エビデンスの確実性	効果の全体的なエビデンスの確実性は何か  非常に低	血栓症、5 年時点の出血症状、死亡いずれのアウトカムにおいても、エビデンスの確実性は非常に低であった。全体の確実性は非常に低となった。	本試験の sub-population を解析しており n 数が十分多いと言えない

<p>価値観や意向・希望</p>	<p>人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性はあるか</p> <p>重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし</p>	<p>ばらつきの可能性は比較的低いと考えられる。</p>	
<p>効果のバランス</p>	<p>望ましい効果と望ましくない効果とのバランスは介入またはコントロールを支持するか</p> <p>コントロールを支持する</p>	<p>効果推定値の信頼区間が広く確実性は低いものの、interventionの望ましい効果が低く、望ましくない効果が高いことから intervention は負の方向に推奨される。</p>	
<p>資源利用</p>	<p>必要な資源はどれほど大きいかわからない</p>	<p>同定された研究エビデンスはない</p>	
<p>必要資源量のエビデンスの確実性</p>	<p>効果の全体的なエビデンスの確実性は何か組み込まれた研究なし</p>	<p>同定された研究エビデンスはない</p>	

費用対効果	<p>費用対効果は介入またはコントロールを支持するか</p> <p>さまざまである</p>	<p>QOL 評価のデータが不足しているが、費用対効果上、リバーロキサバンはワルファリンに比較して劣位である可能性が高い。</p>	
公平性	<p>医療上の公平性への影響はどうか</p> <p>わからない</p>	<p>今回、解析された薬剤はいずれも比較的廉価であり、皆保険制度と特定疾患に対する公的扶助制度が整っている我が国において当該薬剤治療の普及に不平等性があるとは積極的には考えにくい。比較的高額であるリバーロキサバンは効果・合併症とも従来薬に劣る結果であり、今回の解析（及びそれに基づく推奨）は医療上の公平性に正の影響を与えうるとも言える。</p>	
許容可能性	<p>この介入は重要な利害関係者にとって許容できるか</p> <p>おそらくはい</p>	<p>ワルファリンは血栓塞栓症の予防について保険適用がある。一方、リバーロキサバンは心房細動における動脈塞栓と深部静脈血栓・肺塞栓の抑制に限られる。リバーロキサバンを使用しないことは、利害関係者にとって許容される。</p>	
実行可能性	<p>この選択肢は実行可能か</p> <p>おそらくはい</p>	<p>おそらく実行可能であろう</p>	

【結論】

CQ 3-3 動脈血栓症で発症した抗リン脂質抗体三種陽性の抗リン脂質抗体症候群の血栓予防治療において、リバーロキサバンとワルファリンのどちらが有用か？				
推奨のタイプ	介入を使用することを推奨する (強い推奨)	介入を使用することを提案する (弱い推奨)	介入を使用しないことを提案する (弱い推奨：反対)	介入を使用しないことを推奨する (強い推奨：反対)
	○	○	●	○
推奨文	<p>動脈血栓症で発症した抗リン脂質抗体三種陽性*1の抗リン脂質抗体症候群の血栓予防治療において、リバーロキサバンよりもワルファリンを用いることを提案する。</p> <p>(推奨の強さ：弱い、エビデンスの確実性：非常に低)</p> <p>*1：抗リン脂質抗体三種陽性とはループスアンチコアグラント，抗カルジオリピン抗体，抗 B2GPI 抗体*2の三種類が陽性になるものをいう。 *2：抗 B2GPI 抗体の測定は保険適用外なので，抗カルジオリピン B2GPI 複合体抗体で代用する場合もある。</p>			
正当性	エビデンスの確実性は「非常に低」であるが、ワルファリンの治療は有意にリバーロキサバンに比べて血栓症の再発を抑制し、重篤な出血症状や死亡率は少ない傾向にある。			
サブグループに関する検討事項	推奨の根拠とした試験は血栓症リスクが高い抗リン脂質抗体三種陽性例に限定して検討されている。			
実施に関わる検討事項	ワルファリン不耐症の患者やリバーロキサバンの利点（食事種類の制限の必要性がない、定期的な INR モニタリング不要、薬剤相互作用が比較的少ない、頭蓋内出血が少ない）に重点をおいて嗜好する患者においては、既往血栓症や複数の抗リン脂質抗体検査を実施し、リスクを説明した上で実施することは許容される。			
モニタリングと評価に関わる検討事項	ワルファリンは INR の定期的なモニタリングを必要とし、定期的な血液検査が必要である。			
研究上の優先事項	抗リン脂質抗体三種陽性例以外での検討も必要である。			

## 資料 4-1 CQ 4 文献検索式と文献選択

### ◆PubMed 検索式

#9 Add Search (#5 AND #8) NOT #6

#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])

#7 Add Search #5 NOT #6

#6 Add Search (rituximab OR methotrexate OR (mycophenolate mofetil) OR "Plasma Exchange"[MH] OR "Blood Component Removal"[MH] OR cyclosporin)

#5 Add Search #1 AND #2 AND #3 AND #4

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

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

#2 Add Search cyclophosphamide

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

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

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

#3 #1 or #2

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

#5 #3 and #4

#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 #5 and #6

検索日 : 2015/1/13

◆CENTRAL 検索式

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

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

#3 #1or #2

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

#5 #3 and #4

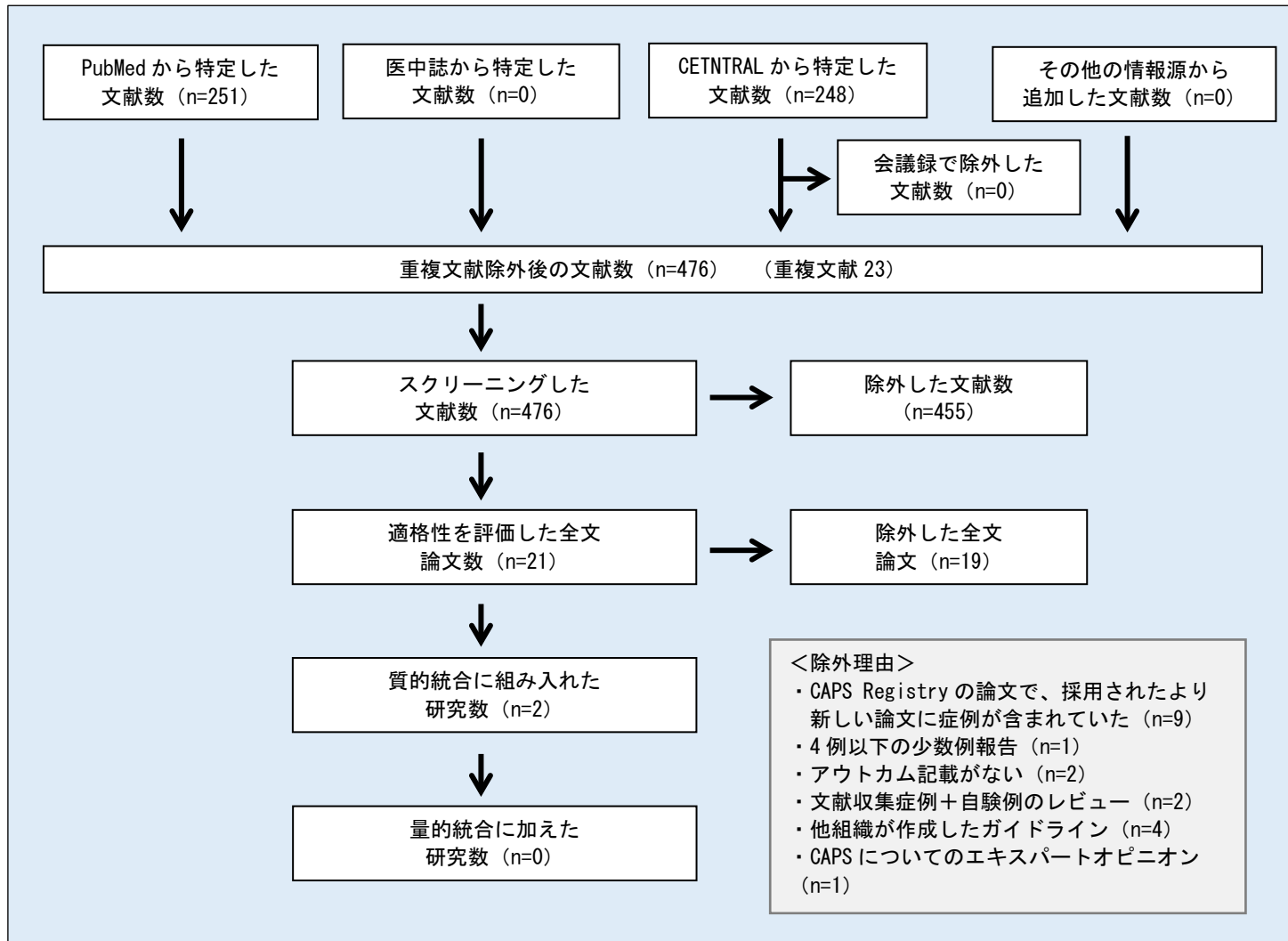
#6 (rituximab or methotrexate or (mycophenolate mofetil) or (plasma exchange) or plasmapheresis or apheresis or cyclosporin\*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#7 #5 not #6

Publication Year from 1994 to 2015, in Trials

検索日 : 2015/1/17

◆文献選択



資料 4-2 CQ 4 劇症型抗リン脂質抗体症候群に対してどのような治療を行うか？

Evidence to Decision テーブル

判定		リサーチエビデンス	備考
問題	<p>この問題は優先事項か</p> <p><input type="radio"/>いいえ  <input type="radio"/>おそらくいいえ  <input type="radio"/>おそらくはい  <input checked="" type="radio"/>はい</p> <p>-----</p> <p><input type="radio"/>さまざまである  <input type="radio"/>わからない</p>	<p>記載の根拠となるエビデンスはない。                      しかし、劇症型 APS は極めてまれ、かつ予後不良の病態であり、標準的治療法も確立されていない。本病態に対する治療指針の策定は優先事項と考えられる。</p>	
望ましい効果	<p>予期される望ましい効果はどれほど大きいか</p> <p><input type="radio"/>わずか  <input type="radio"/>小さい  <input type="radio"/>中等度  <input checked="" type="radio"/>大きい</p> <p>-----</p> <p><input type="radio"/>さまざまである  <input type="radio"/>わからない</p>	<p>劇症型 APS は極めてまれな病態であり、RCT はなく、コホート研究、症例対照研究、前後比較研究すらない。「CAPS Registry」という国際レジストリーの最新の論文によると、471 epispsdes (人) に対して、「Triple therapy (抗凝固療法+グルココルチコイド+血漿交換 and/or 免疫グロブリン大量静注療法)」、それ以外の組み合わせ、いずれでもない治療方法の死亡率は、それぞれ、28.6%、41.1%、75%であり、多変量ロジスティック回帰によるオッズ比は、「Triple therapy」 vs. それ以外の組み合わせで 1.7 (95%CI 1.2-2.6)、「Triple therapy」 vs. いずれでもない治療方法で、9.7 (95%CI 2.3-40.6) であった。</p>	<p>生存率 63%と極めて予後不良の病態であることを考慮すると、予期される望ましい効果は大きいと考えられる。                      なお、過去の文献報告のほとんどが「CAPS Registry」を基にしたものであったが、それ以外のケースシリーズとしては、単施設の連続症例 14 例の報告があった (Ruffatti A. J Autoimmun 2018 ; 93 : 124-130.)。この報告では、抗凝固療法と血漿交換のみで治療された 1 名を除いて、「triple therapy」で治療され、6 名は免疫グロブリン大量静注療法も追加された。全例で回復したとのことであり、「Triple therapy」を支持する結果であった (治療ごとの比較がなかったため、エビデンスとしては採用されなかった)。</p>
望ましくない効果	<p>予期される望ましくない効果はどれほど大きいか</p> <p><input type="radio"/>大きい  <input type="radio"/>中等度  <input type="radio"/>小さい  <input type="radio"/>わずか</p> <p>-----</p> <p><input type="radio"/>さまざまである  <input checked="" type="radio"/>わからない</p>	<p>記載の根拠となるエビデンスなし</p>	<p>元々生命予後不良の病態であるためか、どの報告でも治療に伴う有害事象についてはほとんど言及されていなかった。</p>



<b>エビデンスの確実性</b>	<b>効果の全体的なエビデンスの確実性は何か</b> <input checked="" type="radio"/> 非常に低 <input type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 ----- <input type="radio"/> 組み込まれた研究なし	ケースシリーズのみでありエビデンスの確実性は「非常に低」とした。	
<b>価値観や意向・希望</b>	<b>人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性はあるか</b> <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきあり <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり <input checked="" type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきなし ----- <input type="radio"/> 望ましくないアウトカムなし	記載の根拠となるエビデンスなし しかし、生存率 63%と極めて予後不良の病態であることを考慮すると、主要なアウトカム（=生存）をどの程度重視するかについて、重要な不確実性またはばらつきはおそらくないと考えられる。	
<b>効果のバランス</b>	<b>望ましい効果と望ましくない効果とのバランスは介入またはコントロールを支持するか</b> <input type="radio"/> コントロールを支持する <input type="radio"/> おそらくコントロールを支持する <input type="radio"/> 介入もコントロールも支持しない <input type="radio"/> おそらく介入を支持する <input checked="" type="radio"/> 介入を支持する ----- <input type="radio"/> さまざまである <input type="radio"/> わからない	当初、推奨を検討するために重要視したアウトカムは、重要視した順に、生存率、高次機能の改善（回復）、主要な合併症（感染症、出血症状、高次機能障害その他）、寛解、QOL、再発率であったが、元々生命予後不良の病態であるためか、どの報告でも生存率以外のアウトカムについてはほとんど言及されていなかった。その上で、「Triple therapy」（抗凝固療法とグルココルチコイドに、血漿交換または免疫グロブリン大量静注療法を併用すること）以外の介入では短期間での死亡率が高いことを考慮して、介入（「Triple therapy」）を支持する結論に至った。	
<b>資源利用</b>	<b>必要な資源はどれほど大きい</b> <input type="radio"/> 大きなコスト <input type="radio"/> 中等度のコスト <input type="radio"/> 介入もコントロールも支持しない <input type="radio"/> おそらく介入を支持する <input type="radio"/> 介入を支持する ----- <input type="radio"/> さまざまである <input checked="" type="radio"/> わからない	同定された研究エビデンスはない。	血漿交換の施行には資源・コストを要する（ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン 2017 p27-28, p42） 免疫グロブリン大量静注療法はコストを要する

<p>必要資源量のエビデンスの確実性</p>	<p>効果の全体的なエビデンスの確実性は何か</p> <p> <input type="radio"/>非常に低  <input type="radio"/>低  <input type="radio"/>中  <input type="radio"/>高         </p> <p>-----</p> <p>●組み込まれた研究なし</p>	<p>同定された研究エビデンスはない。</p>	
<p>費用対効果</p>	<p>費用対効果は介入またはコントロールを支持するか</p> <p> <input type="radio"/>コントロールを支持する  <input type="radio"/>おそらくコントロールを支持する  <input type="radio"/>介入もコントロールも支持しない  <input checked="" type="radio"/>おそらく介入を支持する  <input type="radio"/>介入を支持する         </p> <p>-----</p> <p> <input type="radio"/>さまざまである  <input type="radio"/>わからない         </p>	<p>同定された研究エビデンスはない。          しかし、劇症型 APS が極めて予後不良の病態であること、効果のバランスを考慮すれば、おそらく介入が支持される。</p>	
<p>公平性</p>	<p>医療上の公平性への影響はどうか</p> <p> <input type="radio"/>公平性が減る  <input type="radio"/>おそらく公平性が減る  <input type="radio"/>おそらく影響がない  <input type="radio"/>おそらく公平性が増える  <input type="radio"/>公平性が増える         </p> <p>-----</p> <p> <input type="radio"/>さまざまである  <input checked="" type="radio"/>わからない         </p>	<p>医療費助成あり・なし、自己負担額によって差が出る可能性がある。</p>	
<p>許容可能性</p>	<p>この介入は重要な利害関係者にとって許容できるか</p> <p> <input type="radio"/>いいえ  <input type="radio"/>おそらくいいえ  <input type="radio"/>おそらくはい  <input type="radio"/>はい         </p> <p>-----</p> <p> <input type="radio"/>さまざまである  <input checked="" type="radio"/>わからない         </p>	<p>血漿交換と免疫グロブリン大量静注療法については、劇症型 APS や APS の病名では承認されていない。</p>	

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

【結論】

CQ 4 劇症型抗リン脂質抗体症候群に対してどのような治療を行うか？				
推奨のタイプ	介入を使用することを推奨する (強い推奨) <input type="radio"/>	介入を使用することを提案する (弱い推奨) <input checked="" type="radio"/>	介入を使用しないことを提案する (弱い推奨：反対) <input type="radio"/>	介入を使用しないことを推奨する (強い推奨：反対) <input type="radio"/>
推奨文	劇症型抗リン脂質抗体症候群に対して、抗凝固療法とグルココルチコイドに、血漿交換*1または免疫グロブリン大量静注療法*1を併用することを提案する。 (推奨の強さ：弱い、エビデンスの確実性：非常に低) *1：保険適用外、使用上の注意参照。 *2：ランダム化比較試験・治療比較研究がないため、エビデンスの確実性は「非常に低」とした。			
正当性	劇症型 APS は極めてまれな病態である。そのため、「CAPS Registry」という国際レジストリーが、「The European Forum on Antiphospholipid Antibodies」によって 2000 年に立ち上げられた ( <a href="https://ontocrf.grupocostaisa.com/es_ES/web/caps/home">https://ontocrf.grupocostaisa.com/es_ES/web/caps/home</a> )。レジストリーへの直接の登録症例だけでなく、1992 年に初めてこの病態が記載されてからのすべての文献報告が MEDLINE の定期的検索で検出され、収集・登録されている。したがって、劇症型 APS に関するこれまでの臨床研究のほとんどが、この CAPS Registry を用いた研究であり、それらの論文同士でも症例の重複がある上、CAPS Registry をデータのソースとしないそのほかの研究・症例報告についても、対象症例は CAPS Registry にも取り込まれている可能性が高い。一方で、この CAPS Registry においてすら、2015 年 12 月の時点で 525 episodes しか登録されていない。当然ながら、RCT はなく、コホート研究、症例対照研究、前後比較研究すらない。したがって、本 CQ の推奨は、実質的に CAPS Registry の最新の文献 (Rodríguez-Pintó I. Rheumatology (Oxford) 2018 Apr 11. doi:10.1093/rheumatology/key082) のみに基づいて作成した。この論文によると、「Triple therapy」(抗凝固療法+ステロイド+血漿交換 and/or 免疫グロブリン大量静注療法)で治療された CAPS 患者群は、これらの治療法いずれか 1 つないし 2 つの組み合わせで治療された群、これらいずれでもない方法で治療された群に比べて、多変量解析で有意に生存率が高かった。また、血漿交換と免疫グロブリン大量静注療法のいずれを選ぶか、あるいは両方を選ぶかなどについては、明らかな違いはなかった。死亡以外のアウトカムについては、有害事象も含め、ほとんど記載されていなかった。一方、この論文以外のエビデンスとして、CAPS Registry 以外のケースシリーズとしては最大と考えられる論文 (Ruffatti A. J Autoimmun 2018 ; 93 : 124-130) によると、単施設の連続症例 13 名の劇症型 APS (14 episodes) において、抗凝固療法と血漿交換のみで治療された 1 名を除いて、「Triple therapy (抗凝固療法+グルココルチコイド+血漿交換)」で治療され、2009 年以降の 6 名は免疫グロブリン大量静注療法も追加されたところ、全例で回復した。これらの結果より、根拠となるエビデンスの質は低いが、生存率 63%と極めて予後不良の病態であることを考慮して、本 CQ の推奨は、「劇症型 APS に対して、抗凝固療法とグルココルチコイドに、血漿交換または免疫グロブリン大量静注療法を併用することを提案する」とした。なお、血漿交換と免疫グロブリン大量静注療法については、劇症型 APS や APS の病名では承認されていない。			

サブグループに関する検討事項	<p>エキスパートオピニオンでは、全身性エリテマトーデスが基礎疾患にある劇症型 APS 症例に対しては、シクロホスファミドの併用が推奨されている (Bayraktar UD. J Rheumatol 2007 ; 34 : 346-352)。</p> <p>また、「Triple therapy」で難治性の劇症型 APS に対しては、リツキシマブによる治療などが検討される (Berman H. Autoimmun Rev 2013 ; 12 : 1085-1090)。なお、リツキシマブについても、劇症型 APS や APS の病名では承認されていない。</p>
実施に関わる検討事項	なし
モニタリングと評価に関わる検討事項	なし
研究上の優先事項	なし

資料 4-3 CQ 4 アブストラクトテーブル

◆Rodríguez-Pintó I, et al. Rheumatology (Oxford) 2018 ; 57 : 1264-1270

デザイン	ケースシリーズ
主な実施国	CAPS Registry (国際レジストリー)
対象患者 (疾患名、合併症、年齢など)	502名の劇症型APS (525 episodes)、国際レジストリー (2015年12月)
介入方法	「主な結果」に記載
観察期間	不明
参加者の年齢 (平均など)	平均 38.5 歳 (SD 17.0)
主な結果	<p>同一患者の再燃 23 episodes とアウトカムや治療の情報が不足していた 31 episodes を併せた 54 episodes を除外して、471 episodes (人) が解析対象となった。</p> <p>抗凝固療法は 403 例 (85.6%)、ステロイドは 372 例 (79.0%)、血漿交換は 166 例 (35.2%)、IVIg は 126 例 (26.8%) に用いられた。</p> <p>Triple therapy (抗凝固療法+ステロイド+血漿交換 and/or IVIG) は、189 例 (40.1%) に用いられた。それ以外の組み合わせが 270 例 (57.3%)、いずれでもない治療方法が 12 例 (2.5%) であった。</p> <p>これら 3 群の患者背景には幾つかの明かな違いがあり、Triple therapy 群は、有意に、年齢が低く、悪性腫瘍がトリガーである頻度が少なく、溶血・血小板減少・破碎赤血球・抗リン脂質抗体の Triple positivity の頻度が高く、シクロホスファミドで治療されている症例が多かった。性別や SLE 合併率に明かな違いはなかった。</p> <p>これら 3 群の死亡率は、それぞれ、28.6%、41.1%、75%であり、上記の項目を調整した多変量ロジスティック回帰によるオッズ比は、Triple therapy vs. それ以外の組み合わせで 1.7 (95%CI 1.2-2.6)、Triple therapy vs. いずれでもない治療方法で、9.7 (95%CI 2.3-40.6) であった。</p> <p>Triple therapy 群の中において、血漿交換+IVIg、血漿交換のみ、IVIg のみ、のいずれを受けたかについては、死亡率は、それぞれ 27.3%、27.4%、30.1%であり、多変量ロジスティック回帰で明かな差はなかった (<math>p=0.91</math>)。血漿交換+IVIg 両方か、いずれか単独かについても、明かな差はなかった (<math>p=0.83</math>)。</p> <p>なお、本研究については、CAPS 発症から死亡までの期間についての情報はなく、6 か月、1 年などの時点での死亡率は不明である。寛解の定義や、寛解についての検討もなかった。再発については、上記のように除外されているので、一定期間内の再発率も不明である。高次機能障害やその改善 (回復)、QOL、塞栓症/血栓症の新規病変、末梢血の血小板数の正常化、皮膚潰瘍・壊疽の新規病変～持続、治療に伴う主要な合併症 (感染症、出血症状、高次機能障害その他) についての情報もなかった。</p>

◆Ruffatti A. J Autoimmun 2018 ; 93 : 124-130.

デザイン	ケースシリーズ
主な実施国	イタリア
対象患者 (疾患名、合併症、年齢など)	13名の劇症型APS (14 episodes)、単施設の連続症例
介入方法	triple therapy
観察期間	平均12年 (SD 9.9、range 1-32)
参加者の年齢 (平均など)	平均32歳 (SD 10.4、range 13-50)
主な結果	<p>抗凝固療法と血漿交換のみで治療された1名を除いて、「triple therapy (抗凝固療法+血漿交換+ステロイド)」で治療された。2009年以降の6名は、IVIgも追加された。全例で回復した。</p> <p>治療ごとの比較なかった。</p> <p>再発については、抗凝固療法を自己中断した1例(8%)が、3か月後に再発した。</p> <p>観察期間内で全例生存していたので、死亡率は不明である。寛解の定義や、寛解についての検討もなかった。高次機能障害やその改善(回復)、QOL、塞栓症/血栓症の新規病変、末梢血の血小板数の正常化、皮膚潰瘍・壊疽の新規病変～持続、治療に伴う主要な合併症(感染症、出血症状、高次機能障害その他)についての情報もなかった。</p>