

### 推奨作成関連資料③ (PAN)

- 資料 1-1 CQ1-1 文献検索式と文献選択
  - 資料 1-2 CQ1-1 リスク・バイアステーブル
  - 資料 1-3 CQ1-1 エビデンスプロファイル
  - 資料 1-4 CQ1-1 Evidence to Decision テーブル
  - 資料 1-5 CQ1-2 文献検索式と文献選択
  - 資料 1-6 CQ1-2 リスク・バイアステーブル
  - 資料 1-7 CQ1-2 エビデンスプロファイル
  - 資料 1-8 CQ1-2 Evidence to Decision テーブル
  - 資料 1-9 CQ1-3 文献検索式と文献選択
  - 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
  - 資料 2-2 CQ2 Evidence to Decision テーブル
  - 資料 2-3 CQ2 アブストラクトテーブル

**資料作成：厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 難治性血管炎に関する調査研究班 PAN 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 文献検索式と文献選択**

**◆PubMed 検索式**

((polyarteritis nodosa[majr] AND ((case reports[pt] AND (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 ("polyarteritis nodosa"[ti] NOT polyarteritis nodosa[mh]) AND (treatment[ti] OR therapy[ti])) AND ("1998/01/01"[PDat] : "2018/09/30"[PDat])

検索日 : 2018/8/17

**◆医中誌 検索式**

- #1 (多発動脈炎-結節性/TH or 結節性多発動脈炎/AL)
- #2 (多発動脈炎-結節性/TH or 結節性動脈周囲炎/AL)
- #3 皮膚動脈炎/AL
- #4 #1 or #2 or #3
- #5 (#4) and (PT=症例報告除く)
- #6 (#5) and (PT=会議録除く)
- #7 (#6) and (SH=治療の利用, 治療, 薬物療法, 外科的療法, 移植, 食事療法, 精神療法, 放射線療法)
- #8 (#7) and (PT=原著論文)
- #9 (#4) and (RD=メタアナリシス, ランダム化比較試験, 準ランダム化比較試験, 比較研究, 診療ガイドライン)
- #10 #8 or #9
- #11 (#10) and (DT=1998:2018)

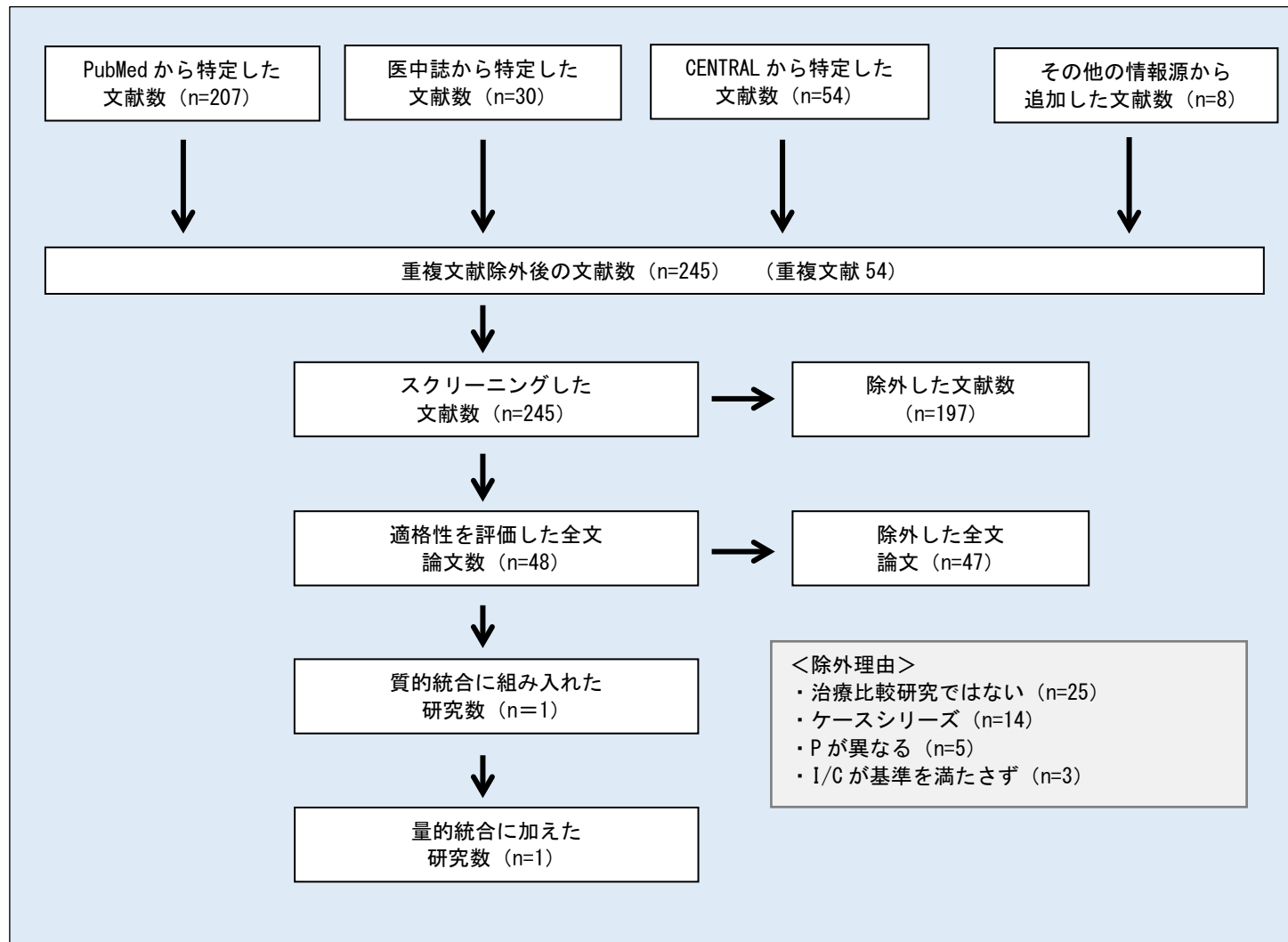
検索日 : 2018/10/14

**◆CENTRAL 検索式**

(polyarteritis nodosa):ti,ab,kw (Word variations have been searched)

検索日 : 2017/5/3

◆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)
死亡 (1年間)	Guillevin 1991	RCT	介入: GC+血漿交換+経ロシクロホスファミド vs 対照: GC+血漿交換	32	2	39	5	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	High	PANとEGPAが一括して扱われており、各々の症例数を追えない。 サンプルサイズの事前計算で各群80例必要: 実際には39例+32例で早期中止 Double-blindではない。
死亡 (5年間)	Guillevin 1991	RCT	介入: GC+血漿交換+経ロシクロホスファミド vs 対照: GC+血漿交換	32	7	39	11	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	High	PANとEGPAが一括して扱われており、各々の症例数を追えない。 サンプルサイズの事前計算で各群80例必要: 実際には39例+32例で早期中止 Double-blindではない。
寛解 (6カ月)	Guillevin 1991	RCT	介入: GC+血漿交換+経ロシクロホスファミド vs 対照: GC+血漿交換	32	10	39	7	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Low	High	PANとEGPAが一括して扱われており、各々の症例数を追えない。 サンプルサイズの事前計算で各群80例必要: 実際には39例+32例で早期中止 Double-blindではない。
症状改善 (6カ月)	Guillevin 1991	RCT	介入: GC+血漿交換+経ロシクロホスファミド vs 対照: GC+血漿交換	32	16	39	13	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Low	High	PANとEGPAが一括して扱われており、各々の症例数を追えない。 サンプルサイズの事前計算で各群80例必要: 実際には39例+32例で早期中止 Double-blindではない。
再燃 (新たな症状出現または病状悪化。症状改善・寛解とは無関係)	Guillevin 1991	RCT	介入: GC+血漿交換+経ロシクロホスファミド vs 対照: GC+血漿交換	32	3	39	15	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Low	High	PANとEGPAが一括して扱われており、各々の症例数を追えない。 サンプルサイズの事前計算で各群80例必要: 実際には39例+32例で早期中止 Double-blindではない。

重篤感染症 (感染による 死亡:全観察 期間。平均 69カ月)	Guillevin 1991	RCT	介入:GC+血漿交換+経 ロシクロホスファミド vs 対照:GC+血漿交換	32	2	39	3	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	High	PANとEGPAが一括して扱わ れており、各々の症例数を追え ない。 サンプルサイズの事前計算で各 群 80 例必要: 実際には 39 例 +32 例で早期中止 Double-blind ではない。
重篤合併症 (血管炎以外 の要因による 死亡。感染症 死も含む:全 観察期間。平 均 69カ月)	Guillevin 1991	RCT	介入:GC+血漿交換+経 ロシクロホスファミド vs 対照:GC+血漿交換	32	6	39	8	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	High	PANとEGPAが一括して扱わ れており、各々の症例数を追え ない。 サンプルサイズの事前計算で各 群 80 例必要: 実際には 39 例 +32 例で早期中止 Double-blind ではない。

斜体のアウトカムは、他のアウトカムとデータが重複する。また、推奨作成には直接的には用いないが参考として掲載した

資料1-3 CQ 1-1 重症の結節性多発動脈炎に対する寛解導入治療では、グルココルチコイド+シクロホスファミドの併用はグルココルチコイド単独よりも有用か？

エビデンスプロファイル\*

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	GC+PE+POCY	GC+PE	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
死亡 (1年間)												
1	RCT	Serious <sup>1</sup>	Not serious	Very serious <sup>3,4</sup>	Very serious <sup>5,6</sup>	None	2/32	5/39	0.49 (0.10-2.35)	-66 per 1000 (-200~67)	⊕○○○ Very Low	CRITICAL
死亡 (5年間)												
1	RCT	Serious <sup>1</sup>	Not serious	Very serious <sup>3,4</sup>	Very serious <sup>5,6</sup>	None	7/32	11/39	0.78(0.34-1.77)	-63 per 1000 (-264~138)	⊕○○○ Very Low	CRITICAL
寛解 (6カ月)												
1	RCT	Very serious <sup>1,2</sup>	Not serious	Very serious <sup>3,4</sup>	Serious <sup>5</sup>	None	10/32	7/39	1.74(0.75- 4.05)	133 per 1000 (-67~333)	⊕○○○ Very Low	CRITICAL
症状改善 (6カ月)												
1	RCT	Very serious <sup>1,2</sup>	Not serious	Very serious <sup>3,4</sup>	Serious <sup>5</sup>	None	16/32	13/39	1.5(0.85- 2.63)	116 per 1000 (-61~394)	⊕○○○ Very Low	IMPORTANT
再燃 (新たな症状出現または病状悪化。症状改善・寛解とは無関係)												
1	RCT	Very serious <sup>1,2</sup>	Not serious	Very serious <sup>3,4</sup>	Serious <sup>5</sup>	None	3/32	15/39	0.244(0.077- 0.77)	-291 per 1000 (-474~-107)	⊕○○○ Very Low	IMPORTANT
重篤感染症 (感染症による死亡)												
1	RCT	Serious <sup>1</sup>	Not serious	Very serious <sup>3,4</sup>	Very serious <sup>5,6</sup>	None	2/32	3/39	0.81(0.14- 4.57)	-14 per 1000 (-133~104)	⊕○○○ Very Low	CRITICAL
重篤合併症 (血管炎以外の要因による死亡。感染症による死亡も含む)												
1	RCT	Serious <sup>1</sup>	Not serious	Very serious <sup>3,4</sup>	Very serious <sup>5,6</sup>	None	6/32	8/39	0.91 (0.35-2.36)	-18 per 1000 (-203~168)	⊕○○○ Very Low	CRITICAL

CI: confidence interval, RR: risk ratio

斜体のアウトカムは、他のアウトカムとデータが重複する。また、推奨作成には直接的には用いないが参考として掲載した

\* : 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: 割り付け方法、その他にバイアスあり

2: 盲検化されていない

3: PAN 以外に EGPA が含まれる (MPA も含まれる可能性あり)

4: GC+POCY vs GC の比較ではなく GC+PE+POCY vs GC+PE の比較のため

5: イベント・サンプル数が最適情報量の基準を満たさない

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

資料1-4 CQ 1-1 重症の結節性多発動脈炎に対する寛解導入治療では、グルココルチコイド+シクロホスファミドの併用はグルココルチコイド単独よりも有用か？

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>いいえ おそらくいいえ <input checked="" type="radio"/> おそらくはい はい</p> <p>-----</p> <p>さまざまである わからない</p>	<p>重症な PAN における寛解導入治療で、GC 単独とするか、AAV と同様にシクロホスファミドを併用するか、重要な問題である</p>	<p>得られた研究は、GC+CY vs GC ではなく、GC+PE+POCY vs GC+PE であった。PE を行う例はきわめて少ない。また、AAV と同様、長期的な副作用の観点から、POCY よりも IVCY が用いられる。</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</p> <p>わずか <input checked="" type="radio"/> 小さい 大きい</p> <p>-----</p> <p>さまざまである わからない</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（1年間）で GC+PE+POCY の GC+PE に対する効果推定値は 1000 人あたり-66 (-200~67) NNT15.2</li> <li>・寛解（6カ月）で GC+PE+POCY の GC+PE に対する効果推定値は 1000 人あたり 133 (-67~333)増加、NNT=7.5</li> <li>・症状改善（6カ月）で GC+PE+POCY の GC+PE に対する効果推定値は 1000 人あたり、116 (-61~394)増加、NNT=6</li> </ul> <p>2. 重要なアウトカムについて、</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・再燃（新たな症状出現または病状悪化。症状改善・寛解とは無関係）で、GC+PE+POCY の GC+PE に対する効果推定値は 1000 人あたり-291 (-474~-107)、NNT3.4</li> </ul>	<p>・フランスでは FFS 1 以上の重症 PAN（+MPA）について GC+IVCY 6 コースと GC+12 コースの比較研究あり（Arthritis Rheum49, 93, 2003）。AAV 同様、PAN においても GC+CY が行われている。</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</p> <p>大きい 中等度 小さい <input checked="" type="radio"/> わずか</p> <p>-----</p> <p>さまざまである わからない</p>	<p>重大な害のアウトカムについて、</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・重篤合併症（血管炎以外の要因による死亡。感染症による死亡も含む）で GC+PE+POCY の GC+PE に対する効果推定値は 1000 人あたり-18 (-203~168)、NNT56.7</li> <li>・重篤感染症（感染症による死亡）で GC+PE+POCY の GC+PE に対する効果推定値は 1000 人あたり-14 (-133~104)、NNT69.3</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 低 中 高</p> <p>-----</p> <p>組み込まれた研究なし</p>	<p>エビデンスプロファイルに記載されたアウトカムにおけるエビデンスの確実性は、いずれも非常に低である。</p>	

<p>価値観や意向・希望</p>	<p>人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性はあるか</p> <p>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  <input type="radio"/> 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>リサーチエビデンスはない</p>	<p>短期・長期の生命予後や再燃率は治療担当医によっても患者にとっても重要視される。すなわち重要な不確実性やばらつきはないと見積もられる。</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        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  <input checked="" type="radio"/> 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>アウトカムの相対的価値を死亡 3、寛解 1 とする。        (重篤合併症に関する利用可能なデータは死亡と重複するため今回は用いていない)        GC+PE+POCY は GC+PE と比較して 1000 人あたり、死亡は 66 人減少、寛解は 133 人増加。        前述した価値観の重みづけを使うと、GC+AZA は GC と比較して 1000 人あたり、<math>66 \times 3 + 133 \times 1 = 265</math> (1000 人治療で 265 人 GC+PE+POCY がよい) となる。        使用した点推定値はばらつきが多いが、GC+PE+POCY (介入) のほうが GC+PE (コントロール) よりも効果のバランスが優れていた。</p>	<p>前述したように得られた研究は、GC+CY vs GC ではなく、GC+PE+POCY vs GC+PE であった。PE を行う例はきわめて少ない。また、POCY よりも IVCY が用いられる。</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  <input checked="" type="radio"/> 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>POCY ではなく IVCY とした場合、GC よりも GC+IVCY は資源を要する (わずかなコスト、点滴に関する資源) が、コントロールを支持するほどの増加ではないと考えられる</p>	<p>POCY よりも IVCY が用いられる。IVCY 用のシクロホスファミドは PAN に対する保険適用を有し、薬価も安価である (注射用エンドキサン 500mg 1254 円/瓶)。外来化学療法室での投与も可能であるが、施設慣習によって入院投与を行う場合もあり、資源利用は一律ではない。</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</p> <p>非常に低        低        中        高        -----  <input checked="" type="radio"/> 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>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  <input checked="" type="radio"/>おそらく介入を支持する  介入を支持する</p> <p>-----</p> <p>さまざまである  わからない</p>	<p>効果のバランス、資源利用の観点からはおそらく介入が支持される。</p>	
公平性	<p>医療上の公平性への影響はどうか</p> <p>公平性が減る  おそらく公平性が減る  おそらく影響がない  おそらく公平性が増える  公平性が増える</p> <p>-----</p> <p>さまざまである  <input checked="" type="radio"/>わからない</p>		<p>医療費助成（保険適用）あり。  自己負担額によって差が出る可能性がある。</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>いいえ  おそらくいいえ  <input checked="" type="radio"/>おそらくはい  はい</p> <p>-----</p> <p>さまざまである  わからない</p>	<p>CYはPANに対して保険適用を有する。</p>	
実行可能性	<p>この選択肢は実行可能か</p> <p>いいえ  おそらくいいえ  おそらくはい  <input checked="" type="radio"/>はい</p> <p>-----</p> <p>さまざまである  わからない</p>		<p>本邦で現実に行われている臨床的介入である。</p>

【結論】

CQ 1-1 重症の結節性多発動脈炎に対する寛解導入治療では、グルココルチコイド+シクロホスファミドの併用はグルココルチコイド単独よりも有用か？

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>重症*1の結節性多発動脈炎に対する寛解導入治療では、グルココルチコイド単独よりも、グルココルチコイド+静注シクロホスファミドパルスまたは経口シクロホスファミドを提案する。 (推奨の強さ：弱い、エビデンスの確実性：非常に低)</p> <p>*1：重症とは、1996 FFS<math>\geq</math>1,すなわち血清クレアチニン濃度<math>&gt;</math>1.58mg/dL, 一日尿蛋白量<math>&gt;</math>1g, 重症の消化管病変(出血, 穿孔, 梗塞, 膵炎), 心筋病変, 中枢神経病変, のうち1つ以上を満たす症例を指す。ただし, 1996 FFSは5年生存率に関連する因子であるため, 1996 FFS=0であっても重症と判断されうる臓器病変もあることが想定される。</p>			
正当性	<p>重大なアウトカム(死亡, 寛解, 症状改善)および重要なアウトカム(再燃), 害のアウトカムの観点から, 介入が支持される。</p>			
サブグループに関する検討事項	<p>得られた研究は, GC+CY vs GCではなく, Guillevinらのグループによって行われたGC+血漿交換(PE)+POCY vs GC+PEであった。対象は皮膚あるいは臓器限局型を除く全身性のPANであるが, 彼らのグループはPANと好酸球性多発血管先生肉芽腫症(EGPA)も同等の疾患と考えていたため, この研究では喘息症状を伴う症例が1/4程度含まれていた。</p>			
実施に関わる検討事項	<p>なし</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>結節性多発動脈炎は古くから記載された全身性壊死性血管炎であるが, 様々な用語の変遷を経て, 現在は比較的稀な中型血管炎に分類されている。特にANCA関連血管炎においてリツキシマブなどの生物学的製剤の有用性が明らかになりつつあり, 結節性多発動脈炎においての新規分子標的薬剤の効果は今後の評価が待たれる。</p>			

**資料 1-5** CQ 1-2 文献検索式と文献選択

◆PubMed 検索式

((polyarteritis nodosa[majr] AND ((case reports[pt] AND (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 (("polyarteritis nodosa"[ti] NOT polyarteritis nodosa[mh]) AND (treatment[ti] OR therapy[ti]))) AND ("1998/01/01"[PDat] : "2018/09/30"[PDat])

検索日 : 2018/8/17

◆医中誌 検索式

- #1 (多発動脈炎-結節性/TH or 結節性多発動脈炎/AL)
- #2 (多発動脈炎-結節性/TH or 結節性動脈周囲炎/AL)
- #3 皮膚動脈炎/AL
- #4 #1 or #2 or #3
- #5 (#4) and (PT=症例報告除く)
- #6 (#5) and (PT=会議録除く)
- #7 (#6) and (SH=治療の利用, 治療, 薬物療法, 外科的療法, 移植, 食事療法, 精神療法, 放射線療法)
- #8 (#7) and (PT=原著論文)
- #9 (#4) and (RD=メタアナリシス, ランダム化比較試験, 準ランダム化比較試験, 比較研究, 診療ガイドライン)
- #10 #8 or #9
- #11 (#10) and (DT=1998:2018)

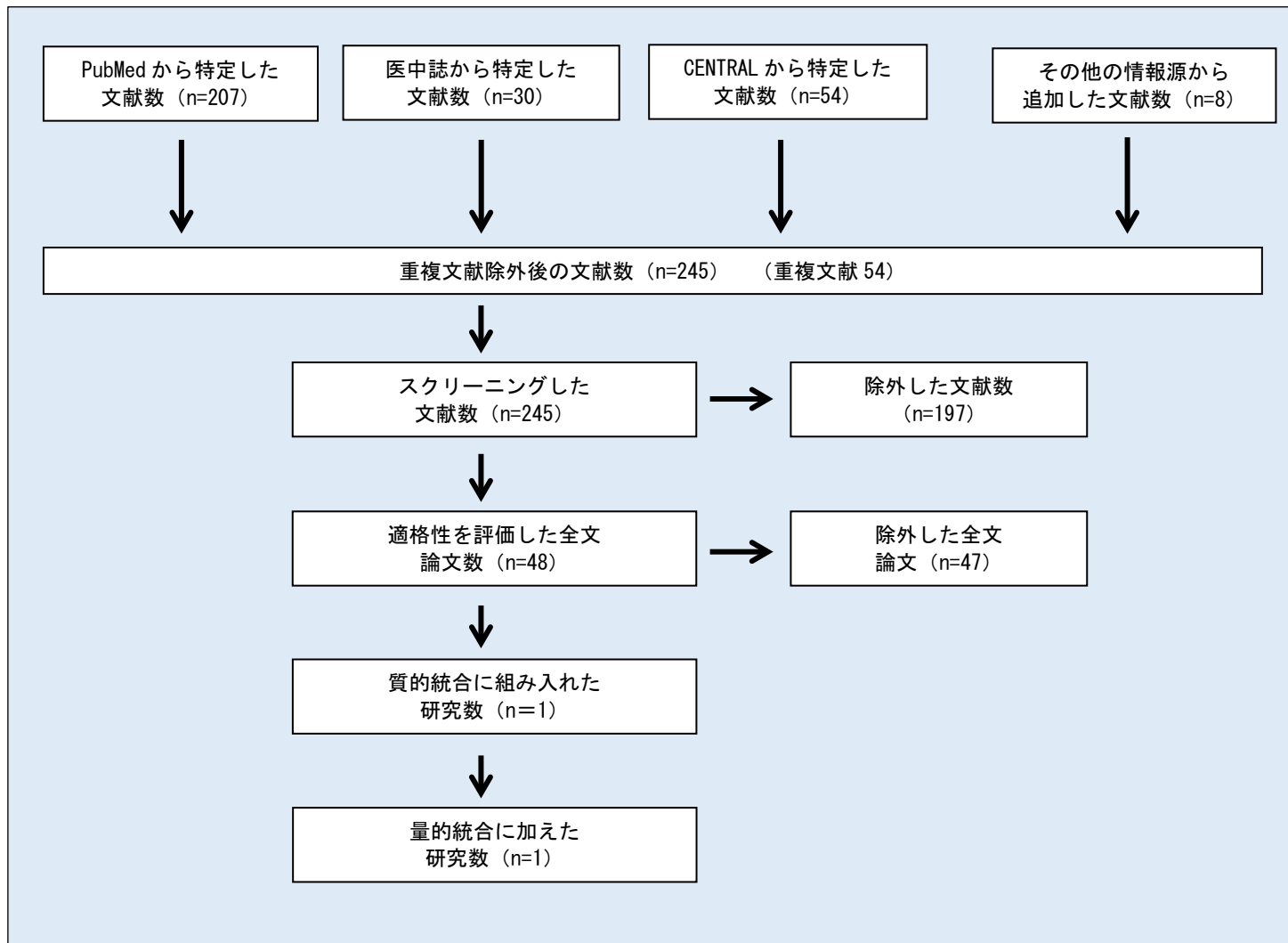
検索日 : 2018/10/14

◆CENTRAL 検索式

(polyarteritis nodosa):ti,ab,kw (Word variations have been searched)

検索日 : 2017/5/3

◆文献選択





資料1-7 CQ 1-2 重症でない結節性多発動脈炎の寛解導入治療では、免疫抑制薬の併用は必要か？

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	AZA+GC	GC	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
死亡												
1	RCT	Not serious	Not serious	Serious <sup>1</sup>	Very serious <sup>3,4</sup>	Not serious	0/21	0/23	Not estimable	Not estimable	⊕○○○ Very Low	CRITICAL
寛解（1度でも到達）												
1	RCT	Not serious	Not serious	Serious <sup>1</sup>	Serious <sup>3</sup>	Not serious	19/21	18/23	1.16 (0.90-1.49)	122 per 1000 (-88~332)	⊕⊕○○○ Low	CRITICAL
重篤合併症（治療と関連するもの）												
1	RCT	Not serious	Not serious	Very serious <sup>2</sup>	Serious <sup>3</sup>	Not serious	8/46	3/49	2.84 (0.80- 10.1)	113 per 1000 (-16~241)	⊕○○○ Very Low	CRITICAL
再燃（寛解達成者における。Major, Minor ともに含む）												
1	RCT	Not serious	Not serious	Serious <sup>1</sup>	Very serious <sup>3,5</sup>	Not serious	7/18	7/18	1 (0.44- 2.27)	0 per 1000 (-319~319)	⊕○○○ Very Low	IMPORTANT

CI: confidence interval, RR: risk ratio

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

1: PAN 以外に MPA も含まれる

2: PAN 以外に EGPA、MPA も含まれており、PAN の割合がさらに低い

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ため

資料1-8 CQ 1-2 重症でない結節性多発動脈炎の寛解導入治療では、免疫抑制薬の併用は必要か？

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>いいえ おそろくいいえ <input checked="" type="radio"/>おそろくはい はい</p> <p>-----</p> <p>さまざまである わからない</p>	<p>重症ではない PAN に対して、グルココルチコイドに免疫抑制薬（アザチオプリン）を追加併用すべきかどうか、を明らかにすることは実臨床上重要と考えられる。</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>わずか <input checked="" type="radio"/>小さい 大きい</p> <p>-----</p> <p>さまざまである わからない</p>	<p>GC+AZA と GC 単独の比較で、重大なアウトカムについて、</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 死亡はどちらも発生なし（GC+AZA は GC に対する効果なし）</li> <li>・ 寛解について GC+AZA の GC に対する効果推定値は 1000 人あたり 122（-88～332）増加。NNT8.2</li> </ul>	<p>重要なアウトカムについて、</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 再燃について、GC+AZA の GC に対する効果推定値は 1000 人あたり 0（-319～319）。（GC+AZA は GC に対する効果なし）</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>大きい <input checked="" type="radio"/>中等度 小さい わずか</p> <p>-----</p> <p>さまざまである わからない</p>	<p>GC+AZA と GC 単独の比較で、重大な害のアウトカムについて、</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 重篤合併症について GC+AZA は GC に対して 1000 人あたり 113（-16～241）増加。NNT8.8 である。</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 低 中 高</p> <p>-----</p> <p>組み込まれた研究なし</p>	<p>重大なアウトカムである、死亡、寛解、重篤合併症について、介入（GC+AZA）の効果を見ると、患者にとって同じ方向ではなかったため、アウトカム全体のエビデンスの確実性は、もっとも低いものを採用し、very low とした。</p>	

<p>価値観や意向・希望</p>	<p>人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性はあるか</p> <p>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  <input type="radio"/> 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</p> <hr/> <p>望ましくないアウトカムなし</p>	<p>おそらく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 type="radio"/> 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</p> <hr/> <p>さまざまである        わからない</p>	<p>アウトカムの相対的価値を死亡3、重篤合併症2、寛解1とする。        GC+AZAはGCと比較して1000人あたり、死亡は増減なし、重篤合併症は113人増加、寛解は122人増加。        前述した価値観の重みづけを使うと、GC+AZAはGCと比較して1000人あたり、<math>-113 \times 2 + 122 \times 1 = -104</math> (1000人治療で104人GC+AZAが悪い)となる。        使用した点推定値はばらつきが多いが、GC+AZA(介入)よりもGC単独(コントロール)の方が効果のバランスが優れていた。</p>	
<p>資源利用</p>	<p>必要な資源はどれほど大きいか</p> <p><input type="radio"/> 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</p> <hr/> <p>さまざまである  <input type="radio"/> わからない</p>	<p>AZA自体のコスト・資源は大きくはないが合併症によりコストが発生する。</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</p> <hr/> <p><input type="radio"/> 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  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</p> <hr/> <p>さまざまである  わからない</p>	効果のバランス、資源利用の観点から明らかである	
公平性	<p>医療上の公平性への影響はどうか</p> <p>公平性が減る  おそらく公平性が減る  <input checked="" type="radio"/> おそらく影響がない  おそらく公平性が増える  公平性が増える</p> <hr/> <p>さまざまである  わからない</p>	保険適応である	
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>いいえ  おそらくいいえ  <input checked="" type="radio"/> おそらくはい  はい</p> <hr/> <p>さまざまである  わからない</p>	保険適応であり、許容される	
実行可能性	<p>この選択肢は実行可能か</p> <p>いいえ  おそらくいいえ  <input checked="" type="radio"/> おそらくはい  はい</p> <hr/> <p>さまざまである  わからない</p>	実行可能である	

【結論】

CQ 1-2 重症でない結節性多発動脈炎の寛解導入治療では、免疫抑制薬の併用は必要か？

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	重症でない*2 結節性多発動脈炎の寛解導入治療では、グルココルチコイド+アザチオプリンよりもグルココルチコイド単独を提案する。 (推奨の強さ：弱い、エビデンスの確実性：非常に低) *2：重症でないとは、1996 FFS =0, すなわち血清クレアチニン濃度>1.58mg/dL, 一日尿蛋白量>1g, 重症の消化管病変（出血, 穿孔, 梗塞, 膵炎）, 心筋病変, 中枢神経病変, のいずれも満たさない症例を指す。ただし, 1996 FFS は5年生存率に関連する因子であるため, 1996 FFS =0であっても重症と判断される臓器病変もあることが想定される。			
正当性	GC+AZAにより、GC単独よりも寛解は増加する一方、重篤合併症も増加する。GCにAZAを追加する有用性はなく、GC+AZAは支持されない。エビデンスの確実性は「非常に低い」ため、「提案」とした。			
サブグループに関する検討事項	本推奨文は「重症ではない」PANを対象としている。「重症の」PANに対するGC+AZAの有効性は不明である。			
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	新規治療法ではないので不要であろう			
研究上の優先事項	PANは患者数も少なく、PAN患者のみの研究は少なく、またRCTによる質の高い研究も少ない。我が国からのまとまった報告も無い。今後本邦でのPANの寛解導入治療法のエビデンスの構築が必要である。			

◆PubMed 検索式

7

((polyarteritis nodosa[majr] AND ((case reports[pt] AND (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 ("polyarteritis nodosa"[ti] NOT polyarteritis nodosa[mh]) AND (treatment[ti] OR therapy[ti])) AND ("1998/01/01"[PDat] : "2018/09/30"[PDat])

検索日 : 2018/8/17

◆医中誌 検索式

- #1 (多発動脈炎-結節性/TH or 結節性多発動脈炎/AL)
- #2 (多発動脈炎-結節性/TH or 結節性動脈周囲炎/AL)
- #3 皮膚動脈炎/AL
- #4 #1 or #2 or #3
- #5 (#4) and (PT=症例報告除く)
- #6 (#5) and (PT=会議録除く)
- #7 (#6) and (SH=治療の利用, 治療, 薬物療法, 外科的療法, 移植, 食事療法, 精神療法, 放射線療法)
- #8 (#7) and (PT=原著論文) 48
- #9 (#4) and (RD=メタアナリシス, ランダム化比較試験, 準ランダム化比較試験, 比較研究, 診療ガイドライン)
- #10 #8 or #9
- #11 (#10) and (DT=1998:2018)

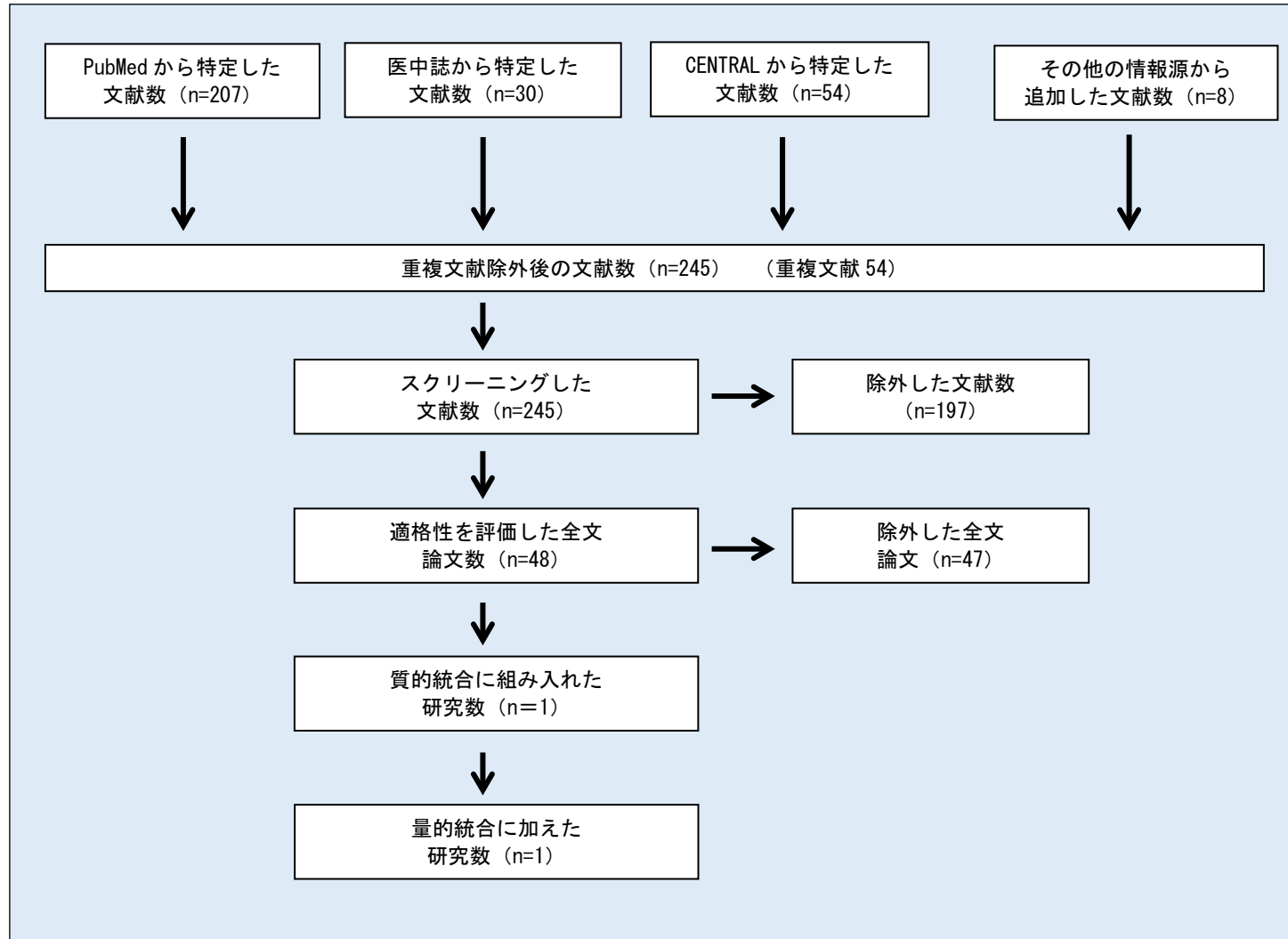
検索日 : 2018/10/14

◆CENTRAL 検索式

(polyarteritis nodosa):ti,ab,kw (Word variations have been searched)

検索日 : 2017/5/3

◆文献選択



資料 1-10 CQ 1-3 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)	
死亡 (全観察期間)	Ribi C 2010	RCT	AZA, IVCY 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: GC+AZA 対照: GC+IVCY	20	2	19	6	unkown	high	high	low	low	low	low	“Randomization was centralized at the coordinating center and made by phone, fax, or e-mail.” であり、詳細不明である。 オープン試験 死亡は評価者の盲検化に影響されない
寛解 (初回の寛解達成)	Ribi C 2010	RCT	介入: GC+AZA 対照: GC+IVCY	20	14	19	13	unkown	high	high	high	low	low	low	“Randomization was centralized at the coordinating center and made by phone, fax, or e-mail.” であり、詳細不明である。 オープン試験
入院を必要とした感染症 (全観察期間)	Ribi C 2010	RCT	介入: GC+AZA 対照: GC+IVCY	12	5	10	4	unkown	high	high	high	high	low	low	“Randomization was centralized at the coordinating center and made by phone, fax, or e-mail.” であり、詳細不明である。 オープン試験 感染症のイベントを記録・解析された症例が少ない
再燃 (全観察期間)	Ribi C 2010	RCT	介入: GC+AZA 対照: GC+IVCY	14	8	13	4	unkown	high	high	high	low	low	low	“Randomization was centralized at the coordinating center and made by phone, fax, or e-mail.” であり、詳細不明である。 オープン試験

資料1-11] CQ 1-3 重症でない結節性多発動脈炎に対してグルココルチコイドが奏効しない場合、どの免疫抑制薬の併用が有用か？

エビデンスプロファイル\*

Quality assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	GC+AZA	GC+IVCY	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
死亡（全観察期間）												
1	RCT	Serious <sup>1</sup>	Not serious	Serious <sup>3</sup>	Very serious <sup>4,5</sup>	None	2/20	6/19	0.317 (0.073-1.38)	-126 per 1000 (-463~31)	⊕○○○ Very Low	CRITICAL
寛解（初回の寛解達成）												
1	RCT	Serious <sup>1</sup>	Not serious	Serious <sup>3</sup>	Very serious <sup>4,5</sup>	None	14/20	13/19	1.023 (0.673-1.556)	16 per 1000 (-274~305)	⊕○○○ Very Low	CRITICAL
入院を必要とした感染症（全観察期間）												
1	RCT	Very serious <sup>1,2</sup>	Not serious	Serious <sup>3</sup>	Very serious <sup>4,5</sup>	None	5/12	4/10	1,042 (0.379-2.866)	17 per 1000 (-396~429)	⊕○○○ Very Low	CRITICAL
再燃（全観察期間）												
1	RCT	Serious <sup>1</sup>	Not serious	Serious <sup>3</sup>	Very serious <sup>4,5</sup>	None	8/14	4/13	1,857 (0.73-4.722)	264 per 1000 (-97~624)	⊕○○○ Very Low	IMPORTANT

CI: confidence interval, RR: risk ratio

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

1: ランダム化生成法にバイアスあり・オープン試験

2: 不完全アウトカムあり

3: PAN 以外に MPA も含まれる

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: 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

資料1-12 CQ 1-3 重症でない結節性多発動脈炎に対してグルココルチコイドが奏効しない場合、どの免疫抑制薬の併用が有用か？

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>いいえ おそろくいいえ <input checked="" type="radio"/>おそろくはい はい</p> <p>-----</p> <p>さまざまである わからない</p>	<p>グルココルチコイド単剤での治療に無効、または再燃した PAN に対して、グルココルチコイドにどの免疫抑制薬を追加併用すべきかを明らかにすることは実臨床上重要と考えられる。</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>わずか 小さい 大きい</p> <p>-----</p> <p><input checked="" type="radio"/>さまざまである わからない</p>	<p>GC+AZA と GC+IVCY の比較で、重大なアウトカムについて、</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡(全観察期間)について、GC+AZA の GC+IVCY に対する効果推定値は 1000 人あたり 126 (-31~463) と、減少。NNT7.9</li> </ul> <p>ただし、介入期間よりも観察期間が非常に長いため、介入との因果関係が明らかではない。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・寛解について GC+AZA の GC+IVCY に対する効果推定値は 1000 人あたり 16 (-274~305)。NNT62.5</li> </ul> <p>重要なアウトカムについて、</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・再燃は GC+AZA の GC+IVCY に対する効果推定値は 1000 人あたり 264 (-97~624) と、増加。NNT3.8</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>大きい 中等度 小さい <input checked="" type="radio"/>わずか</p> <p>-----</p> <p>さまざまである わからない</p>	<p>重大な害のアウトカムについて、</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・入院を要した感染症(全観察期間)において、GC+AZA の GC+IVCY に対する効果推定値は 1000 人あたり 17 (-396~429) 増加。NNT58.8</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 低 中 高</p> <p>-----</p> <p>組み込まれた研究なし</p>	<p>エビデンスプロファイルで、重大なアウトカムの確実性は全て Very low である。</p>	

<p>価値観や意向・希望</p>	<p>人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性はあるか</p> <p>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  <input type="radio"/> 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</p> <hr/> <p>望ましくないアウトカムなし</p>	<p>アウトカムの重要性について、おそらくばらつきはないと思われる</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</p> <hr/> <p><input type="radio"/> さまざまである        わからない</p>	<p>介入終了後の観察期間が非常に長いため、イベント数には介入との因果関係が強いものが少なくないと想定される（特に長期観察における死亡）。従って、GC+AZA と GC+IVCY の比較における効果のバランスはさまざまである、と解釈される。</p>	<p>再燃は重大なアウトカムとは設定しなかったが、全てのアウトカムで観察期間が長いことを考慮すると、本研究は再寛解導入+寛解維持を兼ねた治療と解釈され、再燃についてもアウトカムの重要性は高まる。</p> <p>アウトカムの相対的価値を死亡 3、重篤合併症 2、寛解・再燃 1 と仮定した場合、GC+AZA は GC+IVCY と比較して 1000 人あたり、死亡は 126 人減少、重篤合併症は 17 人増加、寛解は 16 人増加、再燃は 264 人増加となる。このため、<math>126 \times 3 + (-17) \times 2 + 16 \times 1 + (-264) \times 1 = 96</math>（1000 人治療で 96 人 GC+AZA が良い）となる。</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</p> <hr/> <p><input type="radio"/> さまざまである        わからない？</p>	<p>IVCY を入院で行う場合には資源を要する</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>非常に低        低        中        高</p> <hr/> <p><input type="radio"/> 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>	



<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>  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  <hr/> <input type="radio"/> さまざまである わからない	GC+AZA と GC+IVCY の比較における効果のバランスはさまざまである、と解釈される。	
<b>公平性</b>	<b>医療上の公平性への影響はどうか</b>  公平性が減る おそらく公平性が減る <input checked="" type="radio"/> おそらく影響がない おそらく公平性が増える 公平性が増える  <hr/> さまざまである わからない	AZA、CY は保険適応である。	
<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>  いいえ おそらくいいえ <input checked="" type="radio"/> おそらくはい はい  <hr/> さまざまである わからない	AZA、CY は保険適応である。	
<b>実行可能性</b>	<b>この選択肢は実行可能か</b>  いいえ おそらくいいえ <input checked="" type="radio"/> おそらくはい はい  <hr/> さまざまである わからない		

〔結論〕

CQ 1-3 重症でない結節性多発動脈炎に対してグルココルチコイドが奏効しない場合、どの免疫抑制薬の併用が有用か？

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	重症でない*2 結節性多発動脈炎に対してグルココルチコイド単独による寛解導入治療が効果不十分の場合、静注シクロホスファミドパルスまたはアザチオプリンをグルココルチコイドに追加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：非常に低い) *2：重症でないとは、1996 FFS =0, すなわち血清クレアチニン濃度>1.58mg/dL, 一日尿蛋白量>1g, 重症の消化管病変(出血, 穿孔, 梗塞, 膵炎), 心筋病変, 中枢神経病変, のいずれも満たさない症例を指す。ただし, 1996 FFS は 5年生存率に関連する因子であるため, 1996 FFS =0であっても重症と判断されうる臓器病変もあることが想定される。			
正当性	GC単独で治療抵抗性であるため、GC単独以外での治療が必要である。GC+AZAとGC+IVCYの比較において、効果のバランスはさまざまであり、ともに選択肢となる。			
サブグループに関する検討事項	多くの症例は重症ではなかったこと、つまり重症ではない症例を対象としていることに留意する必要がある。治療抵抗例には、寛解導入失敗、再燃が含まれている。			
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	PANは患者数も少なく、PAN患者のみの研究は少なく、またRCTによる質の高い研究も少ない。また、我が国からのまとまった報告も無い。今後本邦でのPANのGC単剤でのコントロール不良例に対する治療法のエビデンスの構築が必要である。			

## 資料 2-1 CQ 2 文献検索式と文献選択

### ◆PubMed 検索式

((("polyarteritis nodosa"[MeSH Terms] AND (((case reports[pt] AND (cases[tiab] OR patients[tiab])) NOT ("a case"[tiab] OR "a patient"[tiab]))) OR "follow-up studies"[MeSH Terms] 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 (((("polyarteritis nodosa"[ti] NOT "polyarteritis nodosa"[MeSH Terms]) AND (treatment[ti] OR therapy[ti])) NOT ("a case"[tiab] OR "a patient"[tiab])) OR (polyarteritis nodosa/drug therapy[mh] NOT ("a case"[tiab] OR "a patient"[tiab]))) AND (("cutaneous arteritis") OR (skin[tiab] OR cutaneous[tiab])) AND ("1998/01/01"[PDAT] : "3000/12/31"[PDAT]))

検索日 : 2019/1/29

### ◆医中誌 検索式

- #1 (多発動脈炎-結節性/TH or 結節性多発動脈炎/AL)
- #2 (多発動脈炎-結節性/TH or 結節性動脈周囲炎/AL)
- #3 皮膚動脈炎/AL
- #4 #1 or #2 or #3
- #5 (#4) and (PT=症例報告除く)
- #6 (#5) and (PT=会議録除く)
- #7 (#6) and (SH=治療的利用, 治療, 薬物療法, 外科的療法, 移植, 食事療法, 精神療法, 放射線療法)
- #8 (#7) and (PT=原著論文)
- #9 (#4) and (RD=メタアナリシス, ランダム化比較試験, 準ランダム化比較試験, 比較研究, 診療ガイドライン)
- #10 #8 or #9
- #11 (#10) and (DT=1998:2018)

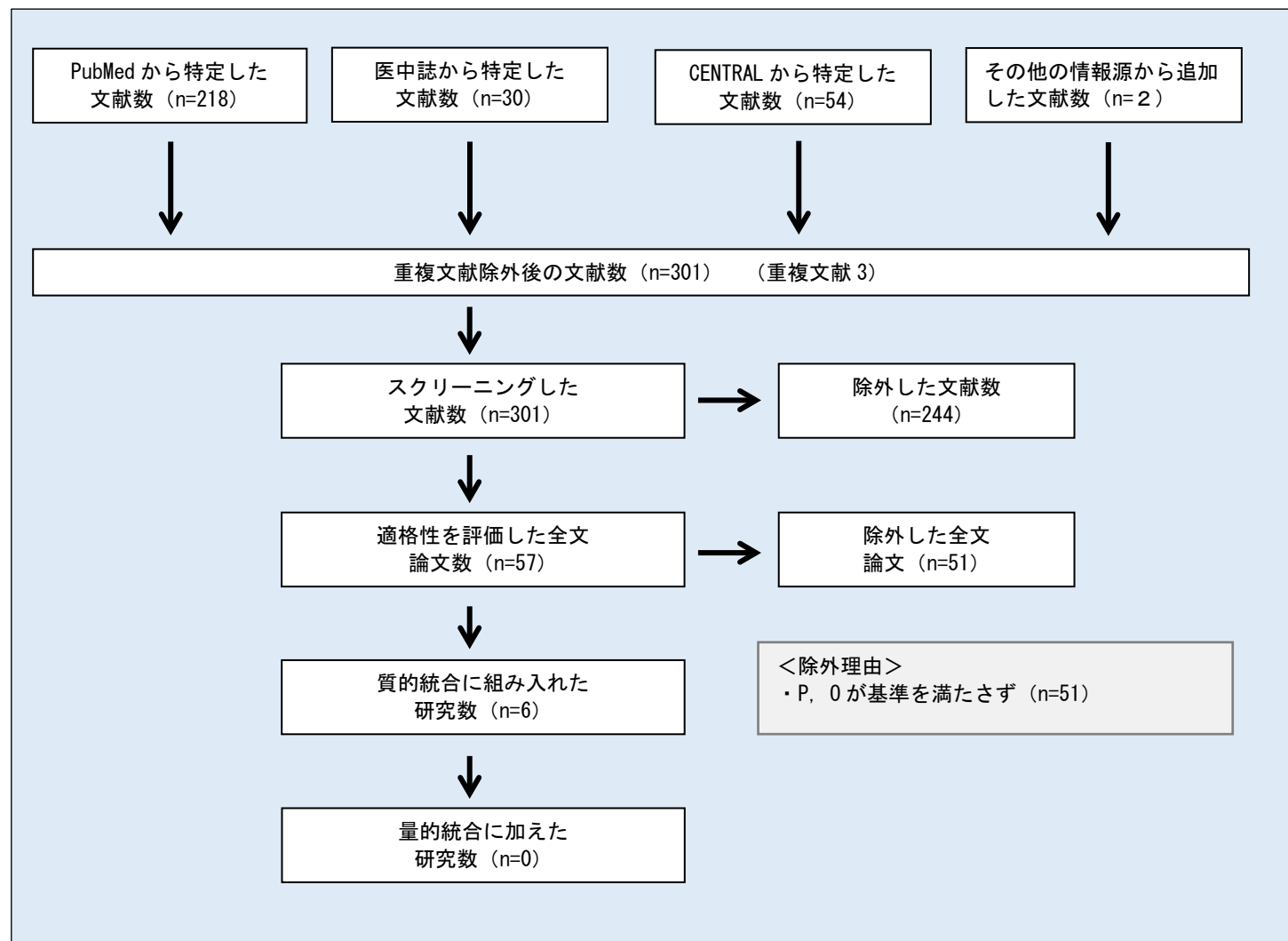
検索日 : 2018/10/14

### ◆CENTRAL 検索式

(polyarteritis nodosa):ti,ab,kw (Word variations have been searched)

検索日 : 2017/5/3

◆文献選択



資料 2-2 CQ 2 皮膚動脈炎（皮膚型結節性多発動脈炎）に対して有用な治療法はあるか？

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 checked="" type="radio"/>おそらくはい  <input type="radio"/>はい</p> <p>-----</p> <p><input type="radio"/>さまざまである  <input type="radio"/>わからない</p>	<p>皮膚動脈炎は、皮膚に症状が限局型するが、痛み等の症状も強く、皮膚潰瘍化や壊疽となればさらに日常生活を強く障害することが予想され、その治療法を検討することは重要な問題と考える。</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 type="radio"/>大きい</p> <p>-----</p> <p><input checked="" type="radio"/>さまざまである  <input type="radio"/>わからない</p>	<p>1) 93 例 (UK47 例 トルコ 46 例) の PAN のコホート研究 (皮膚動脈炎 16 例を含む)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・全体の 95%で経口グルココルチコイドが使用され、初期量(プレドニゾン換算) 45mg ~60mg/day であった。併用薬はシクロホスファミド 65%、アザチオプリン 62%、ミコフェノール酸モフェチル 58%、生物学的製剤 30% (うちリツキシマブ 39%、インフリキシマブ 36%) であった。</li> <li>・1996FFS=0 の症例に限ると 1 年・5 年・10 年生存率 100%であった (観察期間中央値 68 カ月)。</li> <li>・1 回以上の再燃例は 49 例 (53%)、再燃時期の中央値は 12 ヶ月 (10-18 ヶ月) であった。</li> <li>・皮膚型 PAN の治療反応性や再燃は全身型と差異がないものの、皮膚動脈炎は再燃しやすい傾向との記述 (症例数の記載なし)</li> </ul> <p>(Rheumatology International 2018 ; 38:1833-1840)</p> <p>2) 皮膚動脈炎 3 例の症例集積研究</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・54 歳女性。GC、抗血小板薬、シクロスポリン、ダブソン、経口抗菌薬で 6 年間治療も無効であり紫斑、潰瘍などが残存。ワルファリン投与で改善した。</li> <li>・21 歳女性。皮膚病変 (Erythematous macules、結節、紫斑) は PSL10mg/day で改善したが PSL 継続できず、ワルファリンに変更。皮膚病変はさらに改善した。</li> <li>・27 歳女性。アスピリン、UVA、シロスタゾール無効の皮膚病変 (網状皮斑)。アルガトロバン無効で、ワルファリン投与で改善した。</li> </ul> <p>(J Am Acad Dermatol. 2010;63:602-6)</p>	

文献検索結果以外に、以下の検討がみられた

<皮膚型 PAN79 例の症例集積研究>

・潰瘍形成のない皮膚型 PAN40 例：GC の全身投与はほとんどの症例で症状改善に有効であった。抗炎症薬の効果は様々であった。

・潰瘍を伴う皮膚型 PAN39 例：プレドニゾン 60-80mg/day は疼痛・皮下結節・潰瘍に有効であった。しかしプレドニゾン減量で再燃した。

(Br J Dermatol. 1997;136:706-13)

<関節炎を伴った皮膚型 PAN2 例の症例集積研究>

・足関節炎を伴う皮膚型 PAN の 50 歳男性。PSL30mg/day で開始。コルヒチン・ヒドロキシクロロキン・ダプソン無効。アザチオプリン不耐。最終的には PSL7.5mg/day+経口シクロホスファミド 100mg/day+インドメサシン 75mg/day。皮膚病変再燃なし。

・左足関節炎と皮膚潰瘍を伴う皮膚型血管炎の 51 歳男性。ダプソン 50mg/day は無効で PSL20mg/day で劇的に改善した。その後アザチオプリンを追加。後に単神経炎を合併した。薬剤は終了できた。

(Rheumatology (Oxford). 1999;38:1161-2)

<皮膚型 PAN4 例の症例集積研究>

・4 例中 3 例が成人の皮膚型 PAN

・3/3 で 20~60mg/day のプレドニゾンで治療。1 例がジアフェニルスルホン、1 例が NSAID を併用。いずれも症状が改善し、3 例中 1 例が治療薬なし、2 例はプレドニゾンのみ使用。(Br J Dermatol. 2002;146:694-9)

<皮膚型 PAN2 例の症例集積研究>

・54 歳女性。ヒドロキシクロロキン、ダプソンは無効。PSL1mg/kg/day には抵抗性。シクロホスファミド 150mg/day で軽快したが白血球の減少により中止。PSL15mg/day での再燃に伴い MTX15mg/week で開始。2 か月で紫斑、潰瘍、知覚異常は完全に軽快。PSL は漸減し 2 か月で中止。MTX は総投与量 480mg で中止したが、寛解を維持。

・30 歳男性。コルヒチン、ダプソン、ヒドロキシクロロキンは無効。PSL0.5mg/kg/day で軽快したが 15 mg/day で再燃。最終的にはシクロホスファミド (100 mg/day) と GC (1mg/kg/day) で 13 か月間寛解。シクロホスファミドは 39g で中止。シクロホスファミドを中止後すぐに、PSL5mg/day で再燃したため、PSL15mg/day に MTX15mg/week を加えた。3 か月後には皮膚症状、知覚障害は消退した。GC は中止し、6 か月後には MTX の量を 2 週間ごとに 7.5mg に減量した。その後再燃したので 15mg/week に戻した後、再び軽快した。(Dermatology. 2001; 203: 336-8)

GC 使用について多くのレビューでは記載されているが、効果の大きさを判断する材料は不十分である。以上から、GC は広く一般的に使用されていることが確認されたが、効果の大きさはさまざまであると考えられる。

<p>望ましくない効果</p>	<p>予期される望ましくない効果はどれほど大きいか</p> <p>○大きい ○中等度 ○小さい ○わずか</p> <p>-----</p> <p>○さまざまである ●わからない</p>	<p>ケーススタディのみであり、副作用の記載はなし</p>	<p>GCの長期使用による副作用は多数知られている</p>
<p>エビデンスの確実性</p>	<p>効果の全体的なエビデンスの確実性は何か</p> <p>●非常に低 ○低 ○中 ○高</p> <p>-----</p> <p>○組み込まれた研究なし</p>	<p>比較群のない観察研究、ケースシリーズのみである。 エビデンスの確実性は「非常に低」とした</p>	<p>治療の手引きでは、同じ「非常に低」であっても、他のCQとは評価方法が異なることを、記載する</p>
<p>価値観や意向・希望</p>	<p>人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性はあるか</p> <p>○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</p> <p>-----</p> <p>○望ましくないアウトカムなし</p>	<p>有効性、安全性に関するアウトカムおよびその重要性については、患者、医療従事者ともに不確実性やばらつきは少ないと思われる。 しかし、患者によって、経口ステロイドの副作用の懸念から価値観や意向にばらつきがある可能性はある。皮膚に症状が限局しており、患者が治療を望まない可能性はある。患者が治療を望まない可能性はある。</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</p> <p>-----</p> <p>○さまざまである ○わからない</p>	<p>皮膚血管炎においても、重症例ではGCは一般的に広く使用されており、症状を改善させることが確認された。また、難治例に対する免疫抑制薬や生物学的製剤等の併用の報告においても、GCは使用されている。GCによる副作用は既知であり、ある程度の副作用の合併が予想されるが、おそらく介入を支持する。</p>	

<p style="text-align: center;"><b>資源利用</b></p>	<p><b>必要な資源はどれほど大きいか</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 </p> <hr/> <p> <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。GCは比較的安価であり、患者の薬剤費の負担は大きくないと考える。</p>	
<p style="text-align: center;"><b>必要資源量の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></p> <p> <input type="radio"/>非常に低  <input type="radio"/>低  <input type="radio"/>中  <input type="radio"/>高 </p> <hr/> <p> <input checked="" type="radio"/>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="text-align: center;"><b>費用対効果</b></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 type="radio"/>おそらく介入を支持する  <input type="radio"/>介入を支持する </p> <hr/> <p> <input checked="" type="radio"/>さまざまである  <input type="radio"/>わからない </p>	<p>費用対効果に関して同定された研究エビデンスは存在しない。しかし、利益と害のバランスにおいては、経口グルココルチコイドの使用をおそらく支持すると考えられる。ただし、効果の大きさは様々である。一方、経口グルココルチコイドは安価であり、薬剤費の観点では問題は生じにくいと思われる。複数の治療薬の効果を比較できる研究はないこと、有効性および副作用は個々の症例で異なることから、費用対効果はおそらく介入をしじするが、程度はさまざまである、と判断した。</p>	



<p style="text-align: center;"><b>公平性</b></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 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 checked="" type="radio"/> さまざまである  <input type="radio"/> わからない </p>	<p>皮膚血管炎の場合、医療助成を受けられない可能性があり、自己負担額に差がでる可能性がある。公平性はさまざまである。</p>	
<p style="text-align: center;"><b>許容可能性</b></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>保険適用である。</p>	
<p style="text-align: center;"><b>実行可能性</b></p>	<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 checked="" type="radio"/> おそらくはい  <input type="radio"/> はい </p> <p>-----</p> <p> <input type="radio"/> さまざまである  <input type="radio"/> わからない </p>	<p>おそらく実行可能であろう</p>	

【結論】

CQ 2 皮膚動脈炎（皮膚型結節性多発動脈炎）に対して有用な治療法はあるか？

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>皮膚潰瘍や壊疽など皮膚症状が難治性もしくは重症な皮膚動脈炎（皮膚型結節性多発動脈炎）に対して、経口グルココルチコイドの使用を提案する。            (推奨の強さ：弱い、エビデンスの確実性：非常に低)</p> <p>効果不十分の場合は、経口グルココルチコイドに免疫抑制薬（シクロホスファミド、アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル*1、メトトレキサート*1）、ジアフェニルスルホン（ダブソン）*1、リツキシマブ*1、インフリキシマブ*1やワルファリン*1の追加を考慮してもよい。</p> <p>効果不十分の場合は、経口グルココルチコイドに免疫抑制薬（シクロホスファミド、アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル*1、メトトレキサート*1）、ジアフェニルスルホン（ダブソン）*1、リツキシマブ*1、インフリキシマブ*1やワルファリン*1の追加を考慮してもよい。</p> <p>*1：保険適用外。</p>			
正当性	<p>皮膚血管炎においても、重症例ではGCは一般的に広く使用されていることが確認された。皮膚動脈炎では再燃例も多いこと、また治療反応性も見込まれることから、日常生活に支障を来し、患者の希望があれば、治療介入することは正当性があると考えられる。比較群のない観察研究、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」であった。また、費用対効果はおそらく介入を支持するが、程度はさまざまである、と考えられる。以上から、推奨の強さは「弱い」、エビデンスの確実性は「非常に低」とした。</p>			
サブグループに関する検討事項	<p>本推奨は皮膚血管炎に対する治療である</p>			
実施に関わる検討事項	<p>特になし</p>			
モニタリングと評価に関わる検討事項	<p>特になし</p>			
研究上の優先事項	<p>皮膚血管炎における多施設共同ランダム化比較試験：A randomized multicenter study for isolated skin vasculitis (ARAMIS)が、本邦を含む多施設、国際共同試験として企画、開始されており、質の高いエビデンスの構築が期待されている。</p>			

資料 2-3 CQ 2 アブストラクトテーブル

◆Karadag O et al. *Rheumatology International* 2018 ; 38 : 1833-1840

試験デザイン	コホート研究
主な実施国	UK、トルコ
組み入れ基準	UK、トルコの各 1 center で EMEA Vasculitis Classification Algorithm で PAN と診断された症例
除外基準	Missing data 症例、Isolated small vessel vasculitis 症例、Other single organ vasculitis 症例
介入方法	CS、免疫抑制薬・ステロイドパルス療法・IVIg・血漿交換・生物学的製剤
観察期間	1990 年～2016 年 症例追跡期間は 32-126 ヶ月、中央値 68 ヶ月
アウトカムの定義 (寛解、再燃など、試験により定義が異なるものがあれば記載)	<p>'Response to therapy': 最終診察時の診療医の記事によって決定</p> <p>'Failure': 臨床的寛解が得られない、新規血管炎症状の出現、寛解前死亡</p> <p>'Relapse': 治療変更を要する血管炎の再燃、ステロイド増量、免疫抑制薬・ステロイドパルス療法・IVIg・血漿交換・生物学的製剤の追加</p>
評価可能なアウトカムと評価時期	<p>初診時 Vasculitis Damage Index (VDI)</p> <p>診断時 Five-Factor-Score (FFS)</p> <p>疾患の進行 Disease extent index (DEI)、臓器障害 modified disease extent index で評価</p> <p>Medical charts and computer records から Remission status, relapses, time to first relapse, death, time to death and causes of death の情報を収集</p>
参加者の年齢 (平均など)	中央値 36.0 歳 (20.0 歳～49.8 歳)
参加者の基礎疾患内訳 (複数の疾患が含まれる場合に記載)	<p>93 例 (UK47 例 トルコ 46 例)</p> <p>HBV 関連 PAN3 例 (3.2%) 小児発症 20 例 (21.5%) 皮膚 PAN16 例 (16.5%)</p>
その他 (臓器合併症など特記事項があれば記載)	<p>人口統計学上、臨床上的特徴</p> <p>全身症状 87.7% 筋骨格症状 78.0% 皮膚症状 71.7% 神経症状 38.8% 消化器症状 47.1% 腎障害 58.0%</p> <p>新規高血圧症発症・高血圧症増悪 30%以上 眼症状 3 例 肺線維症 2 例 心障害 3 例 胸水貯留 3 例</p> <p>平均 DEI : 5.84±2.4 FFS : 50%以上の症例で 1 以上</p> <p><u>治療について</u></p> <p>経口ステロイド使用 UK93.6%、初期量 45mg/day トルコ 95.6%、初期量 60mg/day</p> <p>ステロイド減量速度 UK 6 ヶ月後 10mg/day トルコ 17.5mg/day</p> <p>Induction therapy CYC65% AZP62% MMF58%</p> <p>生物学的製剤 28 例 (30%) (リツキシマブ、インフリキシマブが最も使用されていた)</p>

家族性地中海熱症例は全例コルヒチンを使用 HBV 関連 PAN は抗ウイルス薬と免疫抑制療法を使用

#### Comparison of cutaneous PAN vs. systemic PAN

皮膚 PAN 症例の全身性 PAN への進行例はなし

皮膚 PAN では女性に多く、全身性 PAN ではやや男性に多かった

全身症状や筋骨格症状について、治療反応性や再燃に関連して差異はなかったが、死亡について全身性 PAN でより高頻度だった

#### Comparison of paediatric-onset PAN vs. adult-onset PAN

皮膚症状は、小児発症 20 例 100%、成人発症 47 例 64.3% 有意差あり

他の人口統計学的、臨床症状に差異はなかった

#### Comparison of the UK and Turkish Cohort

UK 男性 44.7% トルコ男性 65.2% トルコの方が UK より若い

小児発症 (UK17% トルコ 26%)、皮膚症状、筋骨格症状、全身症状 有意差なし

皮膚 PAN (UK25.5% トルコ 8.6%)、腎障害 (UK40.4% トルコ 76.1%)、DEI 中央値 (UK5.3 トルコ 6.35) 有意差あり

#### Relapse

1 回以上の再燃 UK55.5% トルコ 50% 有意差なし

再燃時期 中央値 12 ヶ月 10-18 ヶ月後 UK・トルコ間で差異なし

年齢・性別・臓器障害・遺伝病は再燃と関連なし 皮膚 PAN は再燃しやすい傾向あり

#### Mortality

死亡 13 例 UK12.7% トルコ 15.2% うち死亡原因既知 7 例 (肺炎 2 例 腎不全と肺炎 1 例 悪性腫瘍 3 例 心不全 1 例)

生存曲線に有意差なし 年齢・性別・臓器障害・遺伝病は死亡率と関連なし、FFS は死亡率と関連あり

#### Other outcomes

悪性腫瘍 9 例 (9.7%) 最終診察時 VDI UK・トルコ間に有意差なし

◆Kawakami T and Soma Y. J Am Acad Dermatol 2010;63:602-606

デザイン	症例集積研究
主な実施国	日本
対象患者（疾患名、合併症、年齢など）	皮膚動脈炎 3例 全て女性 GC、抗血小板薬無効例
介入方法	ワルファリン投与
観察期間	記載なし
参加者の年齢（平均など）	54歳、21歳、27歳
主な結果	紫斑、網状皮班、潰瘍等の皮膚病変に対して、INR 3.0程度でのワルファリン投与による加療が3症例いずれも有効

◆Daoud MS. Br J Dermatol 1997; 136: 706-711

試験デザイン	症例集積研究
主な実施国	米国
組み入れ基準 （疾患名、合併症、年齢など）	Mayo Clinic 皮膚科で1973年から1995年に診断された Cutaneous polyarteritis nodosa 79例、男：女=29：50 平均6.9年（6か月-30年）の経過観察で全身の血管炎の所見なし。
除外基準	該当なし
介入方法	プレドニゾン
参加者の年齢（平均など）	皮膚潰瘍のない症例(39例) 平均43.5歳(6-72)、皮膚潰瘍を有する症例(40例) 平均47歳(16-81)
参加者の基礎疾患内訳（複数の疾患が含まれる場合に記載）	該当なし
主な結果	<ul style="list-style-type: none"> <li>・皮膚潰瘍のない40例：GCの全身投与はほとんどの症例で症状改善に有効であった。プレドニゾンと他の薬剤（AZA、ダブソン、スルファピリジン、アスピリンなどの非ステロイド系抗炎症薬、コルヒチン、ペントキシフィリン、ヒドロキシクロロキン）との併用は一部の患者に有効であった。</li> <li>・皮膚潰瘍を有する39例：プレドニゾン 60-80mg/dayは疼痛・皮下結節・潰瘍に有効であった。しかしプレドニゾン減量で再燃した。</li> </ul>

◆Flanagan N et al. Rheumatology (Oxford) 1999 ; 38 : 1161-1162

デザイン	症例集積研究
主な実施国	アイルランド
対象患者（疾患名、合併症、年齢など）	Cutaneous polyarteritis nodosa. Case 1 50歳男性. Case 2 51歳男性
介入方法	なし
観察期間	Case 1 不明. Case 2 3年
参加者の年齢（平均など）	Case 1 50歳. Case 2 51歳.
主な結果	<p>Case 1 50歳男性.  臨床症状：4年間反復する紅斑、右足関節周囲の紫色調湿疹、足の丘疹。踝側面皮膚潰瘍。両足関節 pitting edema。8年間持続する右足関節痛、足関節・距骨下関節可動域制限。  検査異常：赤沈 72mm/hr  皮膚生検：急性慢性の真皮中型動脈炎。  右足関節滑膜生検：広範囲の慢性の血管周囲炎症細胞浸潤。  レントゲン像：脛骨 periosteal elevation、new bone formation。  MRI 像：著明な腱鞘炎 両距骨下関節関節面破壊、右脛骨骨幹端のおそらく動脈炎に続く骨髓質梗塞と思われる病変。  治療：PSL30mg/日で良好な反応を示した。シクロホスファミド 100mg・プレドニゾロン 7.5mg・インドメサシン 50mg で足関節痛の中等度改善し、皮膚結節の再燃をみなくなった。コルヒチン・ヒドロキシクロロキン・ダブソンは効果乏しく、アザチオプリンは過敏症で継続できなかった。</p> <p>Case 2 51歳男性.  臨床症状：5か月間脛骨部紅色結節、両下腿網状皮斑 右脛骨部有痛性潰瘍。両足関節 pitting edema。両足関節可動域制限  検査異常：ESR 46mm/hr  皮膚生検 中型血管炎  骨シンチ：左足関節の取り込み増加  治療：ダブソン 50mg/日で改善は限定的であった。PSL 20mg/日で劇的に改善した。アザチオプリンをステロイド減量目的に開始した。左足側面に沿って単神経炎によるしびれが出現したが、診断3年後、投薬終了し経過良好であった。</p>

◆Bauzá A, España A, Idoate M. *British Journal of Dermatology* 2002 ; 146 : 694-699

デザイン	症例集積研究
主な実施国	スペイン
対象患者（疾患名、合併症、年齢など）	Cutaneous polyarteritis nodosa 4例 男1例、女3例
介入方法	なし
観察期間	フォローアップ期間 Case1 13年、Case2 3年、Case3 5年、Case4 2年
参加者の年齢（平均など）	11歳-70歳、（成人3例）（Case1 11歳、Case2 39歳、Case3 44歳、Case4 70歳）
主な結果	<ul style="list-style-type: none"> <li>臨床症状は全例で皮膚結節、うち網状皮斑3例であり。潰瘍化1例。Case1は発熱、衰弱、腹痛、関節痛、頭痛、手足の感覚異常など皮膚外症状あり、Case2-4では関節痛2例、頭痛1例合併あり。Case2はCutaneous polyarteritis nodosa発症後に円板状ループスの合併あり。検査値で異常を指摘されたのはESRのみ(1例未施行)。病理組織学的に真皮深層、皮下の動脈周囲に白血球核破砕性血管炎の所見。</li> <li>治療4例中3例でプレドニゾン20-60mg/日内服。全例で内臓病変の合併なし。Case1の小児例はプレドニゾンとシクロフォスファミドの併用に加え、扁桃腺炎に対して抗生剤を何度か使用、現在は皮疹なく無治療。Case2はプレドニゾン20mg内服で皮膚結節が減少し、皮疹は消失したが少量のプレドニゾンを継続中。Case3はプレドニゾンにジアフェニルスルホンを併用し皮疹が消失、現在無治療で皮疹なし。Case4はプレドニゾンとNSAIDsを併用しても皮疹が持続。</li> </ul>

◆Noël Emile Célestin Scharz. *Dermatology* 2001 ; 203 : 336-338

デザイン	症例集積研究
主な実施国	フランス
対象患者（疾患名、合併症、年齢など）	Cutaneous polyarteritis nodosa 2例 男女各1例
介入方法	MTX
観察期間	54歳女性は発症より約26年、30歳男性は発症より約12年
参加者の年齢（平均など）	54歳女性、30歳男性
主な結果	<ul style="list-style-type: none"> <li>54歳女性。ヒドロキシクロロキン、ダブソンは無効。PSL1mg/kg/dayには抵抗性。POCY 150mg/dayで軽快したが白血球の減少により中止。PSL 15mg/dayでの再燃に伴いメトトレキサート（MTX）15mg/weekで開始。2か月で紫斑、潰瘍、知覚異常は完全に軽快。PSLは漸減し2か月で中止。MTXは総投与量480mgで中止したが、寛解を維持。</li> <li>30歳男性。コルヒチン、ダブソン、ヒドロキシクロロキンは無効。PSL0.5mg/kg/dayで軽快したが15mg/dayで再燃。最終的にはPOCY（100mg/day）とGC（1mg/kg/day）で13か月間寛解。POCYは39gで中止。POCYを中止後すぐに、PSL 5mg/dayで再燃したため、PSL 15mg/dayにMTX 15mg/weekを加えた。3か月後には皮膚症状、知覚障害は消退した。GCは中止し、6か月後にはMTXの量を2週間ごとに7.5mg/weekに減量した。その後再燃したので15mg/weekに戻した後、再び軽快した。</li> </ul>