

MPA/GPA 推奨⑫ 推奨作成関連資料

CQ3-5 エビデンスプロファイル

CQ3-5 Evidence to Decision テーブル

CQ3-5 文献検索式と文献選択

CQ3-5 アブストラクトテーブル (RCT)

CQ3-5 リスク・バイアステーブル (RCT)

CQ3-5 リスク・バイアスマリヤーとグラフ

CQ3-5 フォレストプロット (RCT)

CQ3-5 結果のまとめ (SoF) テーブル (RCT)

資料作成：厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 難治性血管炎の医療水準・患者 QOL 向上に資する研究班 中・小型血管炎臨床分科会システマティックレビューチーム

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

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

CQ3-5 エビデンスプロファイル

◆CQ3-5 RCT*

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	AZA 長期間 投与群 (介入)	AZA 短期間 投与群 (対照)	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
アウトカム 死亡 (全観察期間)												
2	RCT	Not serious	Not serious	Not serious	Serious ¹	None	7/80 (8.8%)	2/75 (2.7%)	RR 2.68 (0.66 to 10.95)	45 more per 1,000 (from 269 more to 9 fewer)	⊕⊕⊕○ Moderate	重大
アウトカム 再燃 (全観察期間)												
2	RCT	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	None	18/80 (22.5%)	43/75 (57.3%)	RR 0.39 (0.25 to 0.61)	350 fewer per 1,000 (from 223 fewer to 430 fewer)	⊕⊕⊕⊕ High	重大
アウトカム 重篤な有害事象 : Grade3 以上 (全観察期間) Karras A らの研究												
1	RCT	Not serious	Not serious	Not serious	Serious ¹	None	9/59 (15.3%)	3/51 (5.9%)	RR 2.59 (0.74 to 9.07)	94 more per 1,000 (from 476 more to 15 fewer)	⊕⊕⊕○ Moderate	重大
アウトカム 末期腎不全 (全観察期間) Karras A らの研究												
1	RCT	Not serious	Not serious	Not serious	Very serious ²	None	0/59 (0%)	4/51 (7.8%)	RR 0.10 (0.01 to 1.75)	算出不可 ⁴	⊕⊕○○ Low	重大
アウトカム 重篤な感染症発現 (全観察期間) Sanders JF らの研究 ³												
1	RCT	Not serious	Not serious	Not serious	Serious ¹	None	5/21 (23.8%)	5/24 (20.8%)	RR 1.14 (0.38 to 3.41)	29 more per 1,000 (from 501 more to 129 fewer)	⊕⊕⊕○ Moderate	重大
アウトカム 不可逆的な臓器障害 (VDI) (診断後 30 か月) Karras A らの研究												
1	RCT	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	None	59	51	-	MD 0.13 lower (From 0.74 lower to 0.48 higher)	⊕⊕⊕⊕ High	重要

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

2 : イベントの発生数が両群合わせて 5 件以下であるため。

3 : n=イベント数を症例数とした。

4 : Extended group のイベント数が 0 であるため。

CQ3-5 Evidence to Decision テーブル

CQ3-5 ANCA 関連血管炎の寛解維持治療では、アザチオプリン短期間投与とアザチオプリン長期間投与のどちらが有用か？

基準 1. 問題 この問題は優先事項か？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>『ANCA 関連血管炎診療ガイドライン 2017』において、ANCA 関連血管炎の寛解維持治療では、グルココルチコイドに加え、アザチオプリン（AZA）を併用することが提案されている。AZA の最適な投与期間を検証することは重要である。</p>	
基準 2. 望ましい効果 予期される望ましい効果はどの程度のものか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> 中 <input checked="" type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>AZA の短期間投与と長期間投与の比較で、</p> <p>1. 重大なアウトカムについて、AZA の長期間投与の短期間投与に対する効果推定値は以下のとおり、</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 死亡：1,000 人当たり、45 人増加（9 人減少～269 人増加）、NNT 16 ・ 再燃：1,000 人当たり、350 人減少（223 人減少～430 人減少）、NNT 3 ・ 末期腎不全：イベント数は AZA の長期間投与で 0/59 例（0%）、短期間投与で 4/51 例（7.8%）であり、長期間投与のほうが短期間投与より 4 例少ない、NNT 13 <p>2. 重要なアウトカムについて、AZA の長期間投与の短期間投与に対する効果推定値は以下のとおり、</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 不可逆的な臓器障害（VDI）：AZA の長期間投与のほうが短期間投与より 0.13 高い（0.48 減少-0.74 増加） <p>以上より、再燃と末期腎不全については、AZA の長期間投与のほうが短期間投与より優れていた。死亡と VDI については、AZA の長期間投与のほうが短期間投与よりやや多い方向にあった。得られる効果の程度より、望ましい効果は大きいとした。</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 多施設ランダム化比較試験 ・ 非盲検 ・ 再燃の定義：BVAS 1 項目以上の再燃または新規出現（Sanders jF 2016） ・ Extended group：AZA 1 mg/kg/day（30 か月）+PSL（23 か月） ・ Standard group：AZA 0.75 mg/kg/day（2 か月）+PSL（4 か月）（Karras A 2017） ・ Extended group：AZA 1.5～2 mg/kg/day（4 年以上） ・ Standard group：AZA 1.5～2 mg/kg/day（1 年）、24～30 か月までに減量中止

基準 3. 望ましくない効果 予期される望ましくない効果はどの程度のものか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中 <input checked="" type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>AZA の短期間投与と長期間投与の比較で、</p> <p>重大なアウトカムについて、AZA の長期間投与の短期間投与に対する効果推定値は以下のとおり、</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 重篤な有害事象：1,000 人当たり、94 人増加（15 人減少-476 人増加）、NNT 11 ・ 重篤な感染症：1,000 人当たり、29 人増加（129 人減少-501 人増加）、NNT 34 <p>以上より、重篤な有害事象と重篤な感染症については、AZA の長期間投与のほうが短期間投与よりやや多い方向にあった。得られる効果の統計学的な有意差を認めないため、望ましくない効果は小さいとした。</p>	
基準 4. エビデンスの確実性 効果に関する全体的なエビデンスの確実性はどの程度か？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 非常に弱い <input checked="" type="radio"/> 弱 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 強 <input type="radio"/> 採用研究なし	<p>望ましい効果については、AZA の長期間投与が 2 つの指標で短期間投与に比べて大きく効果がある方向性にあり、</p> <p>一方、望ましくない効果は、AZA の長期間投与が短期間投与に比べて複数の指標で程度は小さいが効果がある方向性であった。</p> <p>以上、AZA の長期間投与は短期間投与に対して、望ましい効果と望ましくない効果の両方向性を有するため、「重大な」アウトカムの中で最も低いエビデンスの確実性（末期腎不全（全観察期間））に合わせて、全体のエビデンスの確実性は、low（低）とした。</p>	
基準 5. 価値観 人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性やばらつきはあるか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<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はなし	<p>アウトカムの重要性に対する価値観に関する情報は得られなかったが、AAV の再燃の回避や死亡、重篤合併症は患者の生命予後にとって重要であり、ばらつきの可能性はおそらくないと考える。</p> <p>『ANCA 関連血管炎診療ガイドライン 2017』36 ページ 図 5 参照</p>	

基準 6. 効果のバランス 望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしくは比較対照を支持するか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> 比較対照が優れている <input type="radio"/> 比較対照がおそらく優れている <input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input checked="" type="radio"/> おそらく介入が優れている <input type="radio"/> 介入が優れている <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない 	<p>AZA の短期間投与と長期間投与の比較で、</p> <p>望ましい効果では、重大なアウトカムである再燃、末期腎不全について、それぞれ AZA の長期間投与が短期間投与に比べて効果を認めた。</p> <p>一方、望ましくない効果では、重大なアウトカムである重篤な有害事象と重篤な感染症で、それぞれ AZA の長期間投与が短期間投与に比べて程度は低い効果がある方向性があった。</p> <p>以上、AZA の長期間投与は短期間投与に対して、望ましい効果と望ましくない効果の両方向性を有するが、得られる効果の程度より、おそらく AZA の長期間投与が優れているとした。</p>	

基準 7. 費用対効果 その介入の費用対効果は介入または比較対照のどちらを支持するか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がよい <input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がおそらくよい <input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input type="radio"/> 介入の費用対効果がおそらくよい <input type="radio"/> 介入の費用対効果がよい <input type="radio"/> さまざま <input checked="" type="radio"/> 採用研究なし 		<p>AZA の投与期間による費用対効果を検討した研究エビデンスはない。なお AZA の薬剤費はイムラン® 100 mg/日で1か月 5,850 円、6 か月約 35,588 円であり、長期間投与は短期間投与に対して費用はかかる。一方で短期間投与により AAV が再燃すれば治療薬の増量・追加、通院回数増加、検査頻度の増加等により相殺される。</p>

基準 8. 必要資源量 資源利用はどの程度大きいのか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> 大きな増加 <input type="radio"/> 中等度の増加 <input checked="" type="radio"/> 無視できるほどの増加や減少 <input type="radio"/> 中等度の減少 <input type="radio"/> 大きな減少 <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない 		<p>AZA の長期間投与は短期間投与に対して必要資源は増加するが、一般的に行われている治療法であり、無視できるほどの増加と考える。</p>

基準 9. 容認性 この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない		治療抵抗性の全身性血管炎に対して、AZA の保険適用が得られており、一般的に行われている治療法であり、妥当と考える。

基準 10. 実行可能性 その介入は実行可能か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない		治療抵抗性の全身性血管炎に対して、AZA の保険適用が得られており、一般的に行われている治療法であり、実行可能である。

CQ3-5 文献検索式と文献選択

◆PubMed 検索式

- #1 "anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis"[mh] OR "anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis"[tiab]
- #2 "antibodies, antineutrophil cytoplasmic"[mh] OR "antibodies, antineutrophil cytoplasmic"[tiab]
- #3 "microscopic polyangiitis"[mh] OR "microscopic polyangiitis"[tiab]
- #4 "churg-strauss syndrome"[mh] OR "churg-strauss syndrome"[tiab]
- #5 "granulomatosis with polyangiitis"[mh] OR "granulomatosis with polyangiitis"[tiab]
- #6 "ANCA*"[tiab] OR "eosinophilic granulomatosis with polyangiitis"[tiab] OR "allergic granulomatous angiitis"[tiab] OR ("renal"[tiab] AND "vasculitis"[tiab]) OR "Wegener*"[tiab] OR "crescent*"[tiab] OR "pauci immune"[tiab] OR "small vessel vasculitis"[tiab] OR "rapidly progressive glomerulonephritis"[tiab]
- #7 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
- #8 "azathioprine"[mh] OR "azathioprine"[tiab]
- #9 "Azothioprine"[tiab] OR "Imurel"[tiab] OR "Imuran"[tiab] OR "Immuran"[tiab]
- #10 #8 OR #9
- #11 ("Randomized controlled trial"[pt] OR "controlled clinical trial"[pt] OR "randomized"[tiab] OR "placebo"[tiab] OR "clinical trials as topic"[mh: noexp] OR "randomly"[tiab] OR "trial"[ti]) NOT ("animals"[mh] NOT "humans"[mh])
- #12 #7 AND #10 AND #11

検索日 2021 年 1 月 13 日

◆Embase 検索式

- #1 'neutrophil cytoplasmic antibody'/exp OR 'neutrophil cytoplasmic antibody':ti,ab,kw
- #2 'anca associated vasculitis'/exp OR 'anca associated vasculitis':ti,ab,kw
- #3 'microscopic polyangiitis'/exp OR 'microscopic polyangiitis':ti,ab,kw
- #4 'churg strauss syndrome'/exp OR 'churg strauss syndrome':ti,ab,kw
- #5 'wegener granulomatosis'/exp OR 'wegener granulomatosis':ti,ab,kw
- #6 'rapidly progressive glomerulonephritis'/exp OR 'rapidly progressive glomerulonephritis':ti,ab,kw
- #7 'ANCA*':ti,ab,kw OR 'eosinophilic granulomatosis with polyangiitis':ti,ab,kw OR 'allergic granulomatous angiitis':ti,ab,kw OR ('renal':ti,ab,kw AND

'vasculitis':ti,ab,kw) OR 'granulomatosis with polyangiitis':ti,ab,kw OR 'crescent*':ti,ab,kw OR 'pauci immune':ti,ab,kw OR 'small vessel vasculitis':ti,ab,kw
#8 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7
#9 'azathioprine'/exp OR 'azathioprine':ti,ab,kw
#10 'Azothioprine':ti,ab,kw OR 'Imurel':ti,ab,kw OR 'Imuran':ti,ab,kw OR 'Immuran':ti,ab,kw
#11 #9 OR #10
#12 'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random*:de,ab,ti OR factorial*:de,ab,ti
OR crossover*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over*):de,ab,ti) OR placebo*:de,ab,ti OR ((doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR assign*:de,ab,ti OR
allocat*:de,ab,ti OR volunteer*:de,ab,ti
#13 #8 AND #11 AND #12

検索日 2021 年 1 月 13 日

◆Central 検索式

#1 MeSH descriptor: [Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis] explode all trees 162
#2 MeSH descriptor: [Antibodies, Antineutrophil Cytoplasmic] explode all trees 70
#3 MeSH descriptor: [Microscopic Polyangiitis] explode all trees 42
#4 MeSH descriptor: [Churg-Strauss Syndrome] explode all trees 29
#5 MeSH descriptor: [Granulomatosis with Polyangiitis] explode all trees 85
#6 ("anti-neutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis" OR "Antibodies, Antineutrophil Cytoplasmic" OR "microscopic polyangiitis" OR "Granulomatosis with
Polyangiitis" OR "Churg Strauss syndrome" OR "ANCA*" OR "eosinophilic granulomatosis with polyangiitis" OR "allergic granulomatous angiitis" OR ("renal" AND
"vasculitis") OR "Wegener*" OR "crescent*" OR "pauci immune" OR "small vessel vasculitis" OR "rapidly progressive glomerulonephritis"):ti,ab,kw 1081
#7 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 1081
#8 MeSH descriptor: [Azathioprine] explode all trees 1224
#9 ("Azathioprine" OR "Azothioprine" OR "Imurel" OR "Imuran" OR "Immuran"):ti,ab,kw 3265
#10 #8 OR #9 3265
#11 #7 AND #10 217

検索日 2021 年 1 月 13 日

◆医中誌検索式

(抗好中球細胞質抗体/TH OR “血管炎-抗好中球細胞質抗体関連”/TH OR “腎炎-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 多発血管炎性肉芽腫症/TH OR 抗好中球細胞質抗体/TA OR “血管炎-抗好中球細胞質抗体関連”/TA OR “腎炎-抗好中球細胞質抗体関連”/TA OR 顕微鏡的多発血管炎/TA OR 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症/TA OR 多発血管炎性肉芽腫症/TA OR 抗好中球細胞質抗体関連血管炎/TA OR 抗好中球細胞質抗体関連腎炎/TA OR “抗体-抗好中球細胞質”/TA OR 顕微鏡的多発性血管炎/TA OR 顕微鏡的多発性汎血管炎/TA OR “多発血管炎性肉芽腫症-好酸球性”/TA OR ウェゲナー肉芽腫症/TA OR “肉芽腫症-ウェゲナー”/TA)

AND

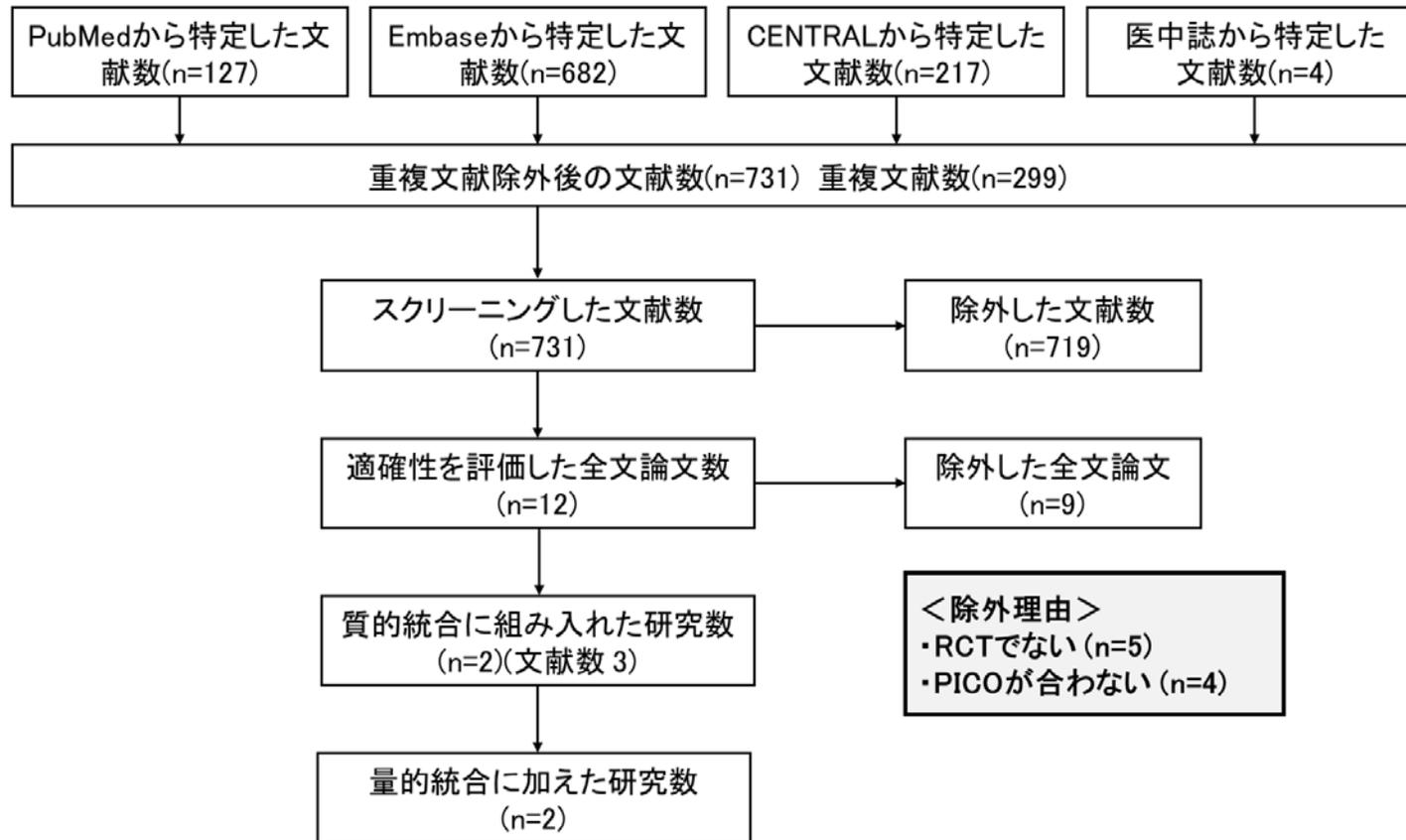
(Azathioprine/TH OR Azathioprine/TA OR アザチオプリン/TA OR “チオプリン(アザチオプリン)”/TA)

AND

(PT=症例報告除く AND PT=原著論文 AND CK=ヒト) AND (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)

検索日 2021 年 1 月 13 日

◆文献選択



CQ3-5 アブストラクトテーブル

CQ3-5 MPA/GPA の寛解維持治療でアザチオプリンを用いる場合、アザチオプリン短期間投与とアザチオプリン長期間投与のどちらが有用か？

◆Karras A, Pagnoux C, Haubitz M, et al. Ann Rheum Dis 2017;76:1662-1668.

試験デザイン	オープンラベル前向き無作為化比較試験 (REMAIN trial)
主な実施国	ヨーロッパ 11 ヶ国 33 施設
組み入れ基準 (EUVAS 病型分類などもあれば記載)	<ol style="list-style-type: none">1. GPA, MPA または腎限局性血管炎の患者。2. 腎病変かつ/またはその他の重要臓器病変 (肺、脳、眼、運動神経または腸) をもつ ANCA 陽性患者。ANCA 陰性の場合には pauci-immune vasculitis の組織学的証明がなされた患者。3. 少なくとも 3 か月間のシクロフォスファミドとプレドニゾロン (±血漿交換) による寛解導入療法が行われた患者。4. プレドニゾロンとアザチオプリンで寛解維持となっている患者。 上記基準を満たす治療開始後 18-24 カ月の患者が登録された。
除外基準	<ol style="list-style-type: none">1. 18 歳以下2. 妊婦3. 悪性腫瘍の既往4. HIV 感染症5. 致命的となりえる再燃の既往6. 末期腎障害7. プレドニゾロンまたはアザチオプリンに対する薬剤アレルギー8. 治療開始後 18 か月時点で少なくとも 6 か月間の寛解が維持されていない9. プレドニゾロンまたはアザチオプリンによる治療を中止した
介入方法	Extended group : アザチオプリン 1mg/kg/day は 30 か月時点まで継続内服。プレドニゾロンは 0-2 か月までは 5-7.5 mg /日、3-12 か月までは 5 mg/日、18-19 か月までは 4mg/日、20-21 か月までは 3mg/日、22 か月は 2mg/日、23 か月は 1mg/日、24-30 か月は 0mg/日。 Standard group : アザチオプリン 0.75mg/kg/day を 0-2 か月目まで内服し、3 か月以降中止。プレドニゾロンは 0 か月

	目が 5mg/日、1-2 か月までは 4 mg/日、3 か月までは 2 mg/日、4 か月までは 1 mg/日、5-30 ヲ月目は 0mg/日。
観察期間	1998 年 9 月～2010 年 3 月にランダム化し、観察期間中央値は 925 日 (IQR878-970)
寛解、再燃などの定義	寛解 : BVAS=0 Major relapse : BVAS 24 項目中 (kidney, lung, brain, eye, motor nerve or gut) 少なくとも 1 項目の再燃または新規出現 Minor relapse : BVAS の 24 項目以外で少なくとも 1 項目の再燃または新規出現
評価可能なアウトカムと評価時期	SR での採用アウトカム 1. 再発率 : 観察期間内 2. 死亡率 : 観察期間内 3. 有害事象発生数 : 観察期間内 4. 末期腎不全 : 観察期間内 5. 感染症発生率 : 観察期間内 6. 累積障害スコア (VDI) : 診断から 30 か月後 その他のアウトカム 7. Major relapse : 観察期間内 8. Minor relapse : 観察期間内 9. eGFR : 観察期間内 10. ANCA status : 観察期間内
参加者の年齢 (平均±SD)、人数 (n)	Extended group : 57.7±14.1 (歳)、n=59 Standard group : 57.4±14.3 (歳)、n=51
参加者の基礎疾患内訳	Extended group : GPA47%、MPA53% Standard group : GPA47%、MPA53%
参加者の診断時 ANCA 内訳	Extended group : PR-3 46%、MPO 47%、Negative 7% Standard group : PR-3 59%、MPO 41%、Negative 0%
腎病変 (Cr など) 程度 mean±SD.	Extended group : Cre 140±67 (μ mol/L)、GFR 51.6±23.0 (mL/min/1.73 m ²) Standard group : Cre 129±54 (μ mol/L)、GFR 55.8±23.4 (mL/min/1.73 m ²)

Table 1 Drug doses according to treatment arm

Months from randomisation	Continuation arm		Withdrawal arm	
	Prednisolone mg/day	Azathioprine mg/kg/day	Prednisolone mg/day	Azathioprine mg/kg/day
0	5–7.5	1	5	0.75
1	5–7.5	1	4	0.75
2	5–7.5	1	4	0.75
3	5	1	2	0
4	5	1	1	0
5	5	1	0	0
12	5	1	0	0
18	4	1	0	0
19	4	1	0	0
20	3	1	0	0
21	3	1	0	0
22	2	1	0	0
23	1	1	0	0
24	0	1	0	0
30	0	1	0	0

◆Sanders JF, Joode AA, DeSevaux RG, et al. Nephrol Dial Transplant. 2016;31:1453-9.

試験デザイン	オープンラベル前向き無作為化比較試験 (AZA-ANCA trial)
主な実施国	オランダの 12 施設
組み入れ基準 (EUVAS 病型分類などもあれば記載)	1. 新規診断されプレドニゾロンとシクロホスファミドで寛解導入された PR3-ANCA 陽性の年齢 18 歳を超えた ANCA 関連血管炎患者。
除外基準	1. アザチオプリンに対して忍容性を得られなかった 2. 診断から 6 か月以内に寛解を得られなかった 3. 同意を得られなかった
介入方法	上記基準で適格と判断された患者は全員プレドニゾロンとシクロホスファミドによる寛解導入を受け、寛解時に PR3-ANCA が陽性のままであった患者が次の 2 群のどちらかに割付けられた。 Extended group : 診断から 4 年後までアザチオプリン 1.5-2mg/kg/day で投与し、その後アザチオプリン中止まで 3 か月ごとに 25 mg/日減量する。 Standard group : 診断から 1 年後までアザチオプリン 1.5-2mg/kg/day で投与し、その後 3 か月ごとに 25 mg/日減量し全治療期間を 24-30 か月とする。
観察期間	2003 年 6 月～2011 年 10 月に登録され、観察期間は診断から 4 年
寛解、再燃などの定義	寛解 : BVAS=0 かつ CRP10 mg/dL 未満 再燃 : BVAS 項目中少なくとも 1 項目の再燃または新規出現
評価可能なアウトカムと評価時期	SR での採用アウトカム 1. 再燃率 : 観察期間内 2. 死亡率 : 観察期間内 3. 有害事象発生 : 観察期間内 4. 重症感染症発生 : 観察期間内 その他のアウトカム 5. シクロホスファミド、プレドニゾロン、アザチオプリン累積使用量 : 観察期間内 6. 累積臓器障害 : 観察期間内 7. 再発の重症度 : 再発時

参加者の年齢 (mean (range))、人数 (n)	Extended group : 56 (26-80) (歳)、n=21 Standard group : 53 (18-82) (歳)、n=24
参加者の基礎疾患内訳	Extended group : GPA n=19、MPA n=0、Renal limited n=2 Standard group : GPA n=23、MPA n=0、Renal limited n=1
参加者の診断時 ANCA 内訳	Extended group : PR-3 21 人(100%)、MPO 不明 Standard group : PR-3 24 人(100%)、MPO 不明
診断時の腎病変、肺病変、ENT 病変の割合	Extended group : 腎病変 16 人(80%)、肺病変 13 人(65%)、ENT 病変 11 人(55%) Standard group : 腎病変 16 人(70%)、肺病変 16 人(70%)、ENT 病変 20 人(87%)
腎病変 (Cr [μ mol/L]) 程度 (mean (range))	Extended group : 診断時 155 (65-799)、寛解時 102 (64-165) Standard group : 診断時 144 (57-572)、寛解時 109 (40-219)

CQ3-5 リスク・バイアステーブル

CQ3-5 MPA/GPAの寛解維持治療でアザチオプリンを用いる場合、アザチオプリン短期間投与とアザチオプリン長期間投与のどちらが有用か？

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	対照	介入群全症例数	介入群イベント症例数	対照群全症例数	対照群イベント症例数	Overall Bias	バイアスのコメント (highのとき理由を記載)
再燃	Karras A 2017	RCT	AZA長期間投与群	AZA短期間投与群	59	13	51	32	Some concerns	
再燃	Sanders JF 2016	RCT	AZA長期間投与群	AZA短期間投与群	21	5	24	11	Some concerns	
死亡	Karras A 2017	RCT	AZA長期間投与群	AZA短期間投与群	59	5	51	2	Some concerns	
死亡	Sanders JF 2016	RCT	AZA長期間投与群	AZA短期間投与群	21	2	24	0	Low	
重篤合併症発現 ²	Karras A 2017	RCT	AZA長期間投与群	AZA短期間投与群	59	9	51	3	Some concerns	
合併症発現 ^{1,2}	Sanders JF 2016	RCT	AZA長期間投与群	AZA短期間投与群	21	19	24	27	Low	
末期腎不全	Karras A 2017	RCT	AZA長期間投与群	AZA短期間投与群	59	0	51	4	Some concerns	
感染症発現 ²	Karras A 2017	RCT	AZA長期間投与群	AZA短期間投与群	59	17	51	13	Some concerns	
重篤感染症発現 ¹	Sanders JF 2016	RCT	AZA長期間投与群	AZA短期間投与群	21	5	24	5	Some concerns	
VDI	Karras A 2017	RCT	AZA長期間投与群	AZA短期間投与群	59	-	51	-	Some concerns	

1:1症例1件として算出。2:重篤ということを示す記述がないため、メタ解析には入れなかった。

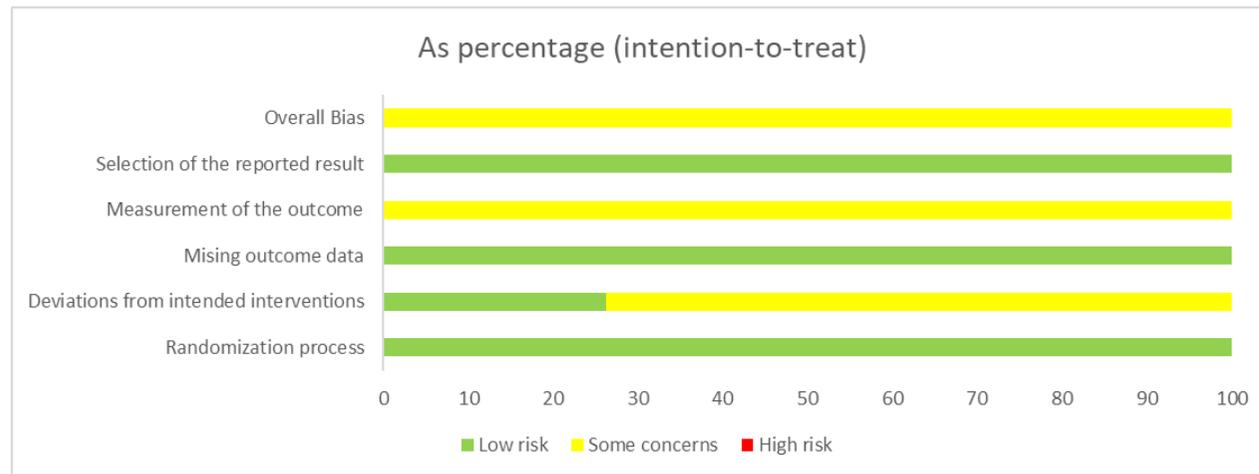
CQ3-5 リスク・バイアスサマリーとグラフ

◆CQ3-5: Risk Bias 図 再燃

	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Karras A 2017	+	!	+	!	+	!
Sanders JF 2016	+	+	+	!	+	!

+ Low risk
! Some concerns
- High risk

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

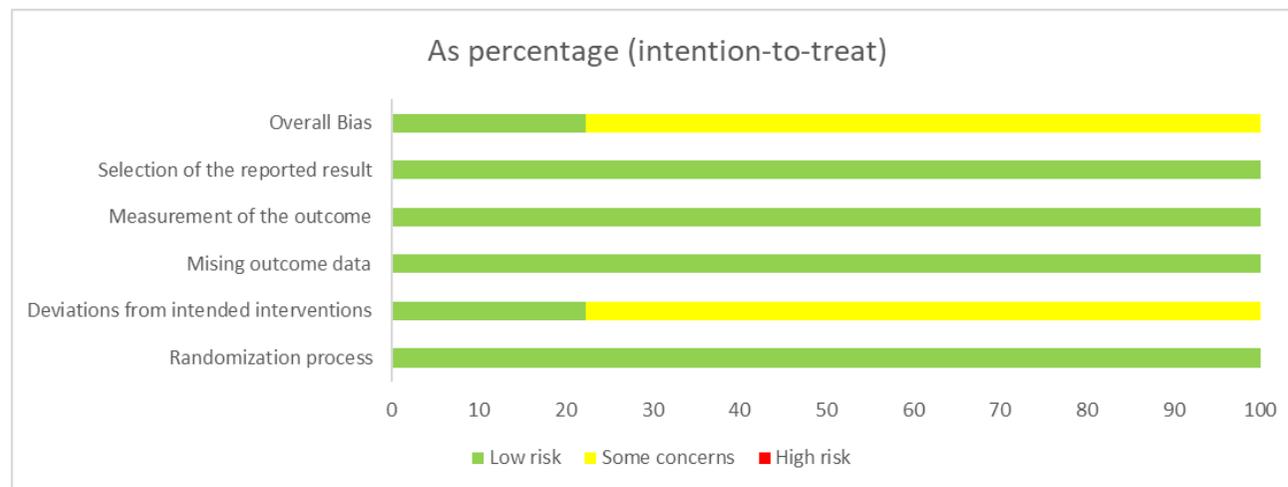


◆CQ3-5: Risk Bias 死亡

	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Karras A 2017	+	!	+	+	+	!
Sanders JF 2016	+	+	+	+	+	+

+ Low risk
! Some concerns
- High risk

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

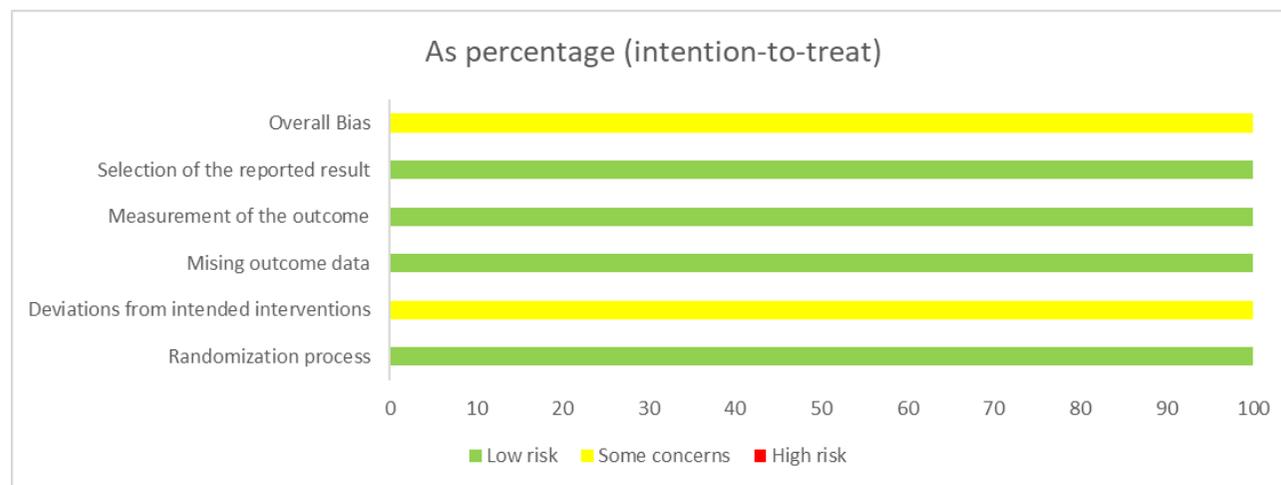


◆CQ3-5: Risk Bias 図 合併症発現

	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Karras A 2017	+	!	+	+	+	!
Sanders JF 2016	+	+	+	+	+	+

+ Low risk
! Some concerns
- High risk

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

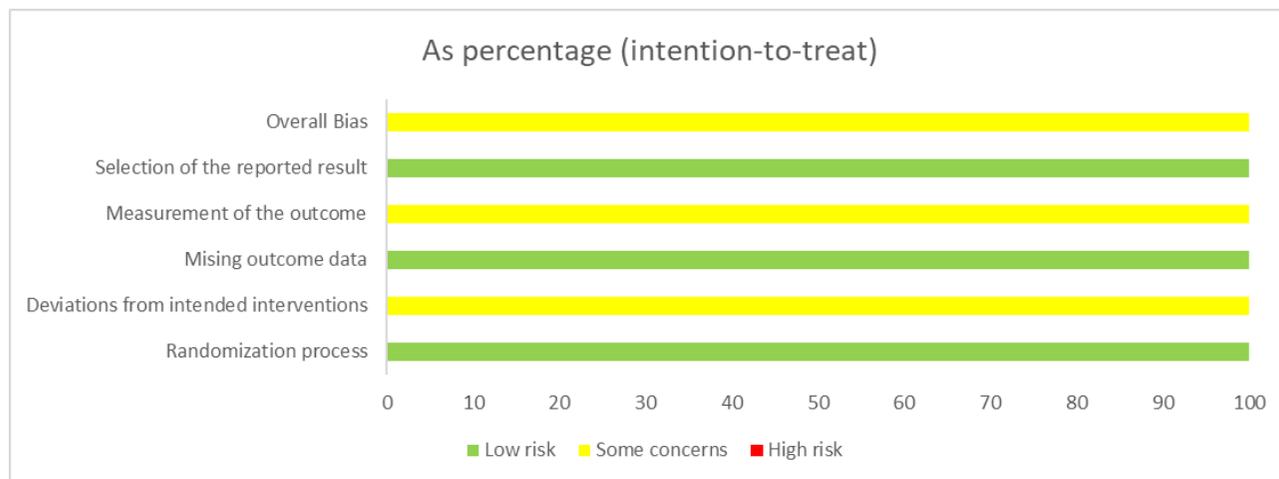


◆CQ3-5: Risk Bias 囧 末期腎不全

	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Karras A 2017	+	!	+	!	+	!

- + Low risk
- ! Some concerns
- High risk

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

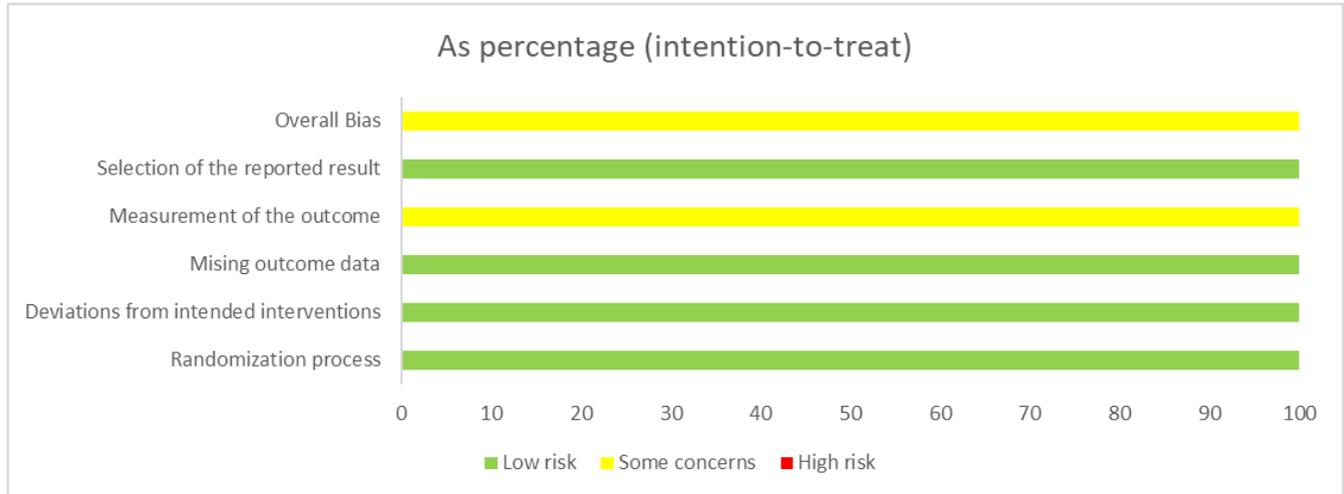


◆CQ3-5: Risk Bias 図 感染症発現

	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Karras 2017	+	!	+	!	+	!
Sanders JF 2016	+	+	+	!	+	!

- + Low risk
- ! Some concerns
- High risk

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

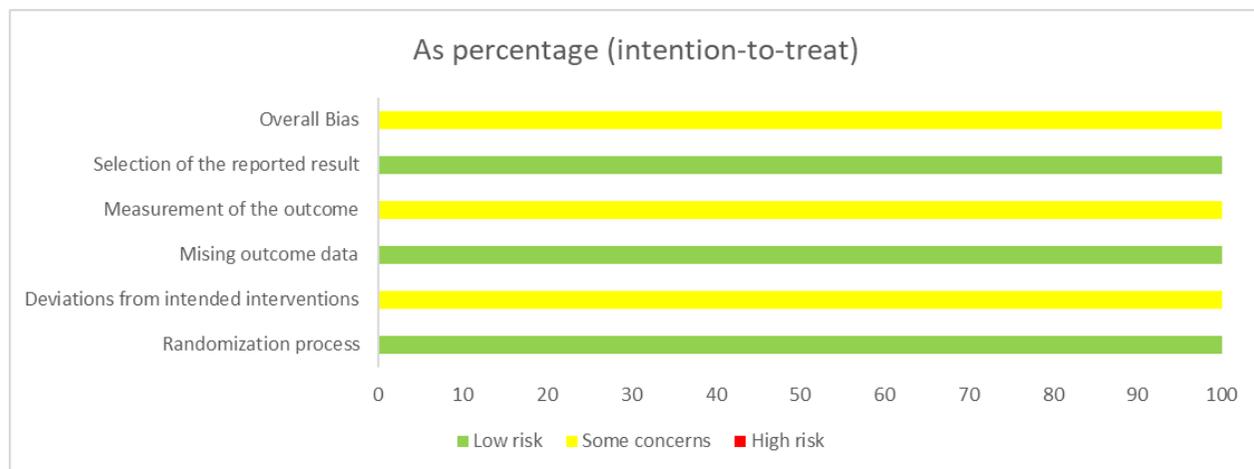


◆CQ3-5: Risk Bias ☒ VDI

	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Karras A 2017	+	!	+	!	+	!

- + Low risk
- ! Some concerns
- High risk

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

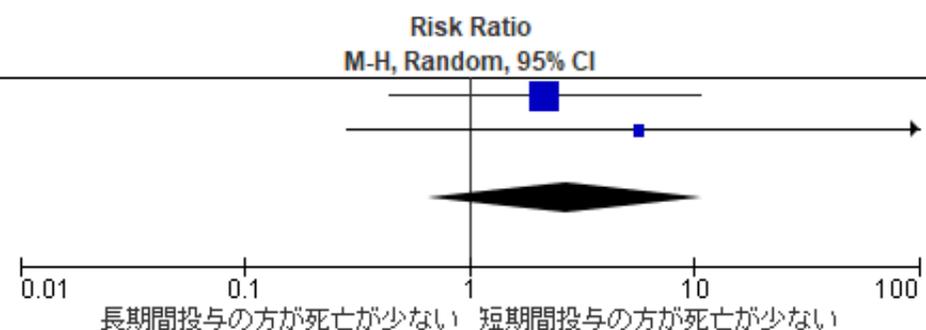


CQ3-5 フォレストプロット

◆CQ3-5:フォレストプロット 死亡(全観察期間)

Study or Subgroup	AZA長期間投与		AZA短期間投与		Weight	Risk Ratio	
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI	
Karras A 2017	5	59	2	51	77.7%	2.16	[0.44, 10.67]
Sanders JF 2016	2	21	0	24	22.3%	5.68	[0.29, 112.07]
Total (95% CI)		80		75	100.0%	2.68	[0.66, 10.95]
Total events	7		2				

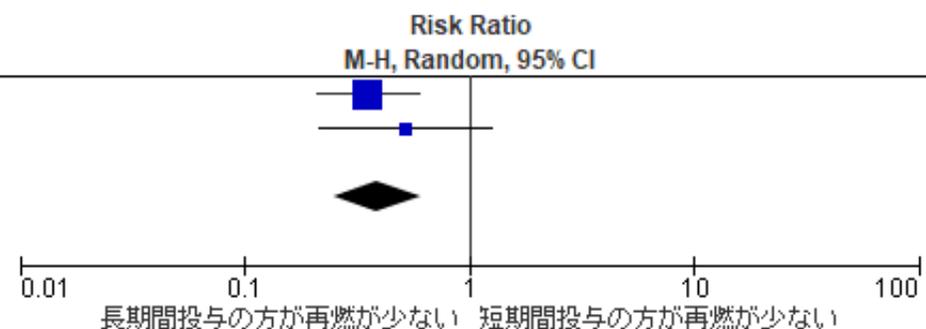
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.32, df = 1 (P = 0.57); I² = 0%
 Test for overall effect: Z = 1.37 (P = 0.17)



◆CQ3-5:フォレストプロット 再燃(全観察期間)

Study or Subgroup	AZA長期間投与		AZA短期間投与		Weight	Risk Ratio	
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI	
Karras A 2017	13	59	32	51	73.8%	0.35	[0.21, 0.59]
Sanders JF 2016	5	21	11	24	26.2%	0.52	[0.22, 1.25]
Total (95% CI)		80		75	100.0%	0.39	[0.25, 0.61]
Total events	18		43				

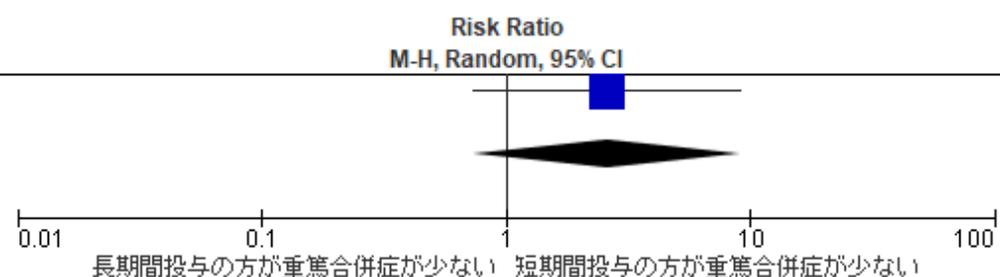
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.56, df = 1 (P = 0.45); I² = 0%
 Test for overall effect: Z = 4.11 (P < 0.0001)



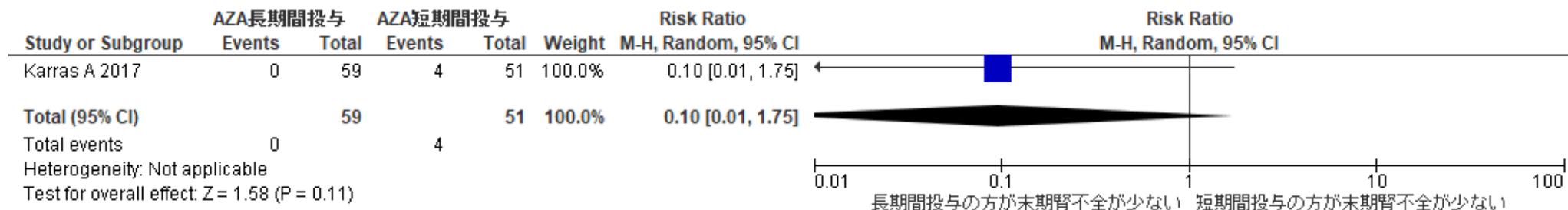
◆CQ3-5:フォレストプロット 重篤合併症発現: Grade 3以上の adverse events(全観察期間)

Study or Subgroup	AZA長期間投与		AZA短期間投与		Weight	Risk Ratio	
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI	
Karras A 2017	9	59	3	51	100.0%	2.59	[0.74, 9.07]
Total (95% CI)		59		51	100.0%	2.59	[0.74, 9.07]
Total events	9		3				

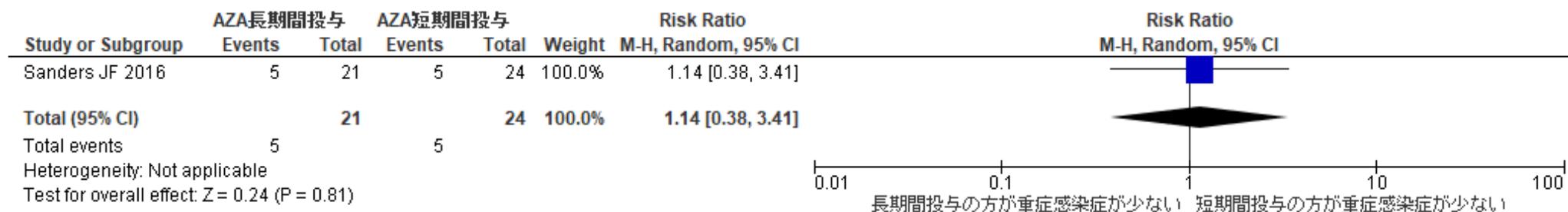
Heterogeneity: Not applicable
 Test for overall effect: Z = 1.49 (P = 0.14)



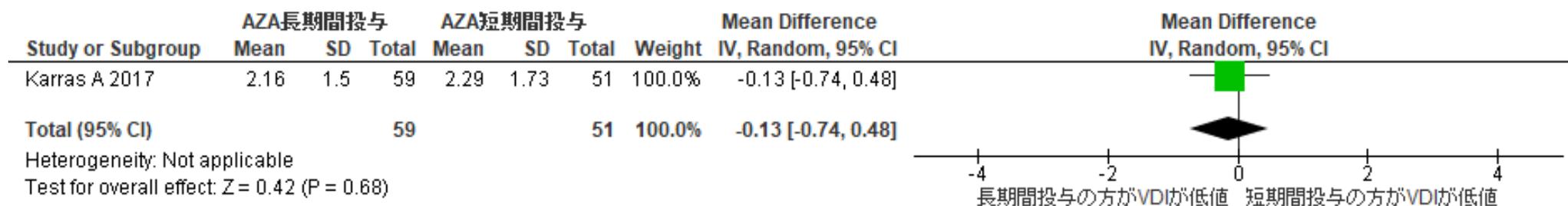
◆CQ3-5: フォレストプロット 末期腎不全(全観察期間)



◆CQ3-5: フォレストプロット 重篤感染症発現(n=イベント数を症例数とした)(全観察期間)



◆CQ3-5: フォレストプロット 不可逆的な臓器障害 (VDI) (診断から 30 か月後)



CQ3-5 結果のまとめ (SoF) テーブル

AAVの寛解維持治療では、AZAの短期間投与と長期間投与のいずれが有用か？						
Patient or population: ANCA関連血管炎患者						
Intervention: Azathioprine長期間投与						
Comparison: Azathioprine短期間投与						
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	AZA短期間投与	AZA短期間投与				
死亡 (全観察期間)	27 per 1000	72 per 1000 (18 to 296)	RR 2.68 (0.66 to 10.95)	155 (2RCTs)	==== moderate	
再燃 (全観察期間)	573 per 1000	223 per 1000 (143 to 350)	RR 0.39 (0.25 to 0.61)	155 (2RCTs)	==== high	
重篤合併症発現: Grade3以上 (全観察期間)	59 per 1000	153 per 1000 (44 to 535)	RR 2.59 (0.74 to 9.07)	110 (1RCT)	==== moderate	
末期腎不全 (全観察期間)	78 per 1000	8 per 1000 (1 to 137)	RR 0.10 (0.01 to 1.75)	110 (1RCT)	==== low	
重篤感染症発現 (全観察期間)	208 per 1000	237 per 1000 (79 to 709)	RR 1.14 (0.38 to 3.41)	45 (1RCT)	==== moderate	Sanders JFらの研究はイベント数を症例数とした
VDI(診断から30カ月後)	-	-	-	110 (1RCT)	==== high	

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk Ratio; RCT: randomized controlled trial

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.