

## 推奨作成関連資料（EGPA）

CQ1-1 文献検索式と文献選択

CQ1-1 リスク・バイアステーブル

CQ1-1 エビデンスプロファイル

CQ1-1 Evidence to Decision テーブル

CQ1-2 文献検索式と文献選択

CQ1-2 リスク・バイアステーブル

CQ1-2 エビデンスプロファイル

CQ1-2 Evidence to Decision テーブル

CQ1-3 文献検索式と文献選択

CQ1-3 リスク・バイアステーブル

CQ1-3 エビデンスプロファイル

CQ1-3 Evidence to Decision テーブル

CQ2 文献検索式と文献選択

CQ2 リスク・バイアステーブル

CQ2 エビデンスプロファイル

CQ2 Evidence to Decision テーブル

CQ3 文献検索式と文献選択

CQ3 リスク・バイアステーブル

CQ3 エビデンスプロファイル

CQ3 Evidence to Decision 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 EGPA 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。

## CQ 1-1 文献検索式と文献選択

### ◆PubMed 検索式

((((((((((("Churg-Strauss Syndrome"[mh] OR "Churg-Strauss"[tiab]) OR "CSS"[tiab]) OR (eosinophilic granulomata[tiab] OR eosinophilic granulomatosis[tiab] OR eosinophilic granulomatous[tiab])) OR "EGPA"[tiab]) OR "allergic granulomatoses"[tiab]) OR "allergic granulomatosis"[tiab]) OR (allergic angiitis[tiab] OR allergic angina[tiab] OR allergic angioedema[tiab] OR allergic angitis[tiab])) OR (allergic granulomatoses[tiab] OR allergic granulomatosis[tiab])) AND (((((((("azathioprine"[mh] OR (azathioprin[tiab] OR azathioprina[tiab] OR azathioprine[tiab] OR azathioprine'[tiab] OR azathioprine's[tiab] OR azathioprinefor[tiab] OR azathioprinein[tiab] OR azathioprineor[tiab] OR azathioprines[tiab] OR azathioprins[tiab] OR azathioprinum[tiab])) OR "imuran"[tiab]) OR "immuran"[tiab]) OR "imurel"[tiab]) OR "azamun"[tiab]) OR "imurek"[tiab]) OR "AZA"[tiab]))) AND (((English[lang] OR Japanese[lang]))) AND "1999/01/01"[PDAT] : "2018/12/31"[PDAT])

検索日 : 2018/12/1

### ◆医中誌検索式

#1 (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/AL)

#2 "Churg Strauss"/AL or (好酸球性多発血管炎性肉芽腫症/TH or チャーグ・ストラウス症候群/AL) or (好酸球性多発血管炎性肉芽腫症/TH or アレルギー性肉芽腫性血管炎/AL)

#3 #1 or #2

#4 (#3) and (PT=会議録除く)

#5 (#4) 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)

#6 (#5) and (PT=原著論文)

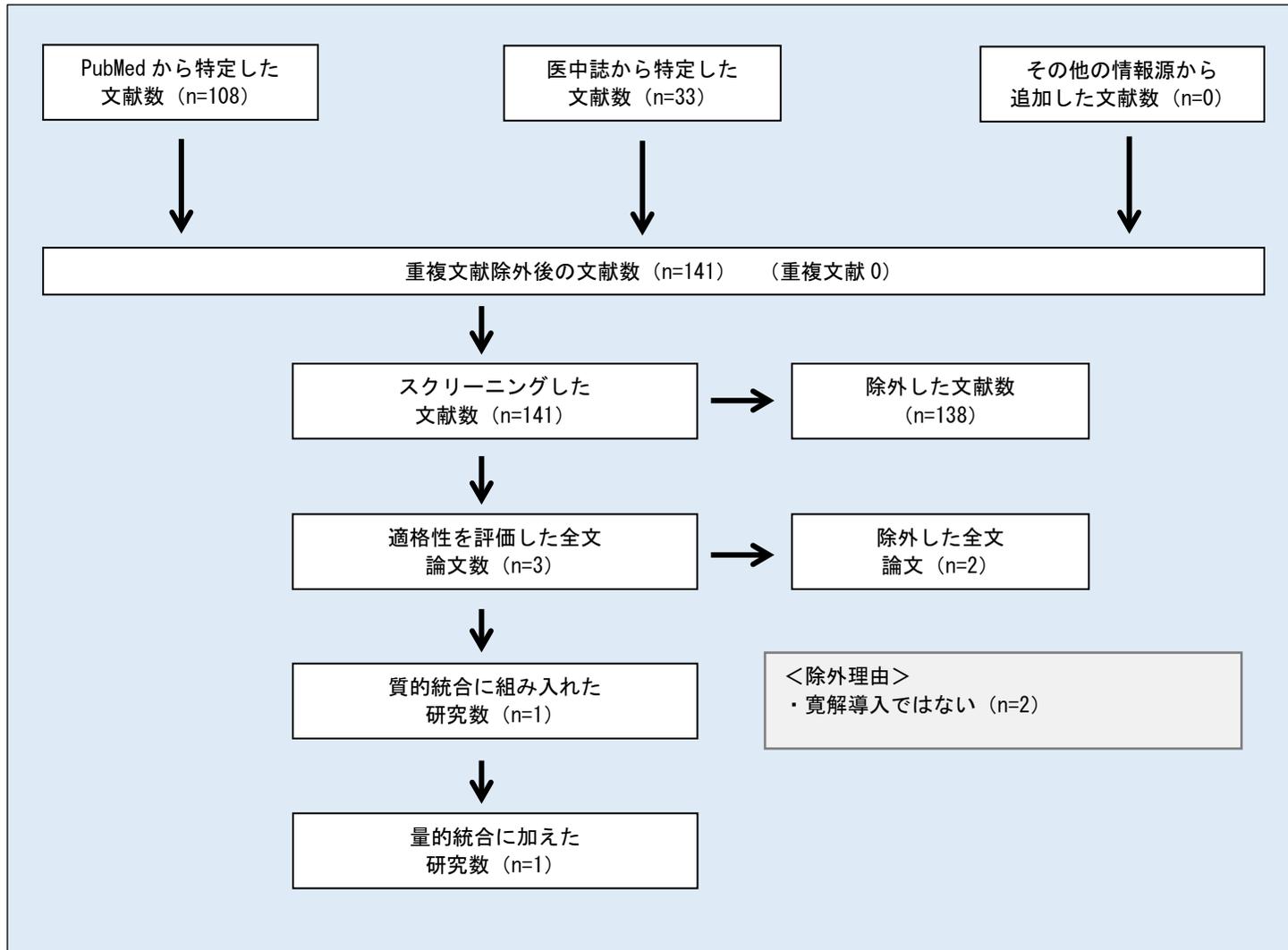
#7 (#6) and (PT=症例報告除く)

#8 (#3) 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)

#9 #7 or #8

検索日 : 2018/10/14

◆文献選択



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)	
死亡	Puéchal X 2017	RCT 二重盲検	介入:GC+AZA 対照:GC	25 (46)	0 (0)	26 (49)	2 (2)	low	low	low	low	low	low	low	EGPA51 例のデータ (PAN, MPA も含めた 95 例)
寛解 (1 度でも達成)	Puéchal X 2017	RCT 二重盲検	介入:GC+AZA 対照:GC	25 (46)	25 (44)	26 (49)	25 (43)	low	low	low	low	low	low	low	EGPA51 例のデータ (PAN, MPA も含めた 95 例)
重篤合併症 (治療と関連するもの。SAE ≥ 1)	Puéchal X 2017	RCT 二重盲検	介入:GC+AZA 対照:GC	(46)	(8)	(49)	(3)	low	low	low	low	low	low	low	(PAN, MPA も含めた 95 例)
再燃 (2 年) (寛解達成者におけるその後の再燃。Major+Minor)	Puéchal X 2017	RCT 二重盲検	介入:GC+AZA 対照:GC	25 (43)	12 (19)	24 (42)	10 (17)	low	low	low	low	low	low	low	EGPA のデータ。寛解中に突然死した対照群の 1 例を分母から除外している (対照群寛解 25-1 = 24) (PAN, MPA も含めた 95 例)

CQ 1-1 重症でない好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の寛解導入治療では、グルココルチコイド単独と、グルココルチコイドとアザチオプリンの併用のどちらが有用か？

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	GC+A ZA	GC	Relative risk (95% CI)	Absolute risk reduction (95% CI)		
死亡												
1	Randomized trial	Not serious	Not serious	Not serious	Very Serious <sup>2,3</sup>	None	0/25	2/26	0 (95% CI; 0 – NaN)	-77 (95% CI; -179~255)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
寛解（1度でも達成）												
1	Randomized trial	Not serious	Not serious	Not serious	Serious <sup>2</sup>	None	25/25	25/26	1.04 (95% CI; 0.96 – 1.12)	38 per 1000 (95% CI; -35.4~112)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
再燃（寛解達成者におけるその後の再燃、24ヵ月。 major & minor）												
1	Randomized trial	Not serious	Not serious	Not serious	Very Serious <sup>2,4</sup>	None	12/25	10/24	1.15 (95% CI; 0.62 – 2.15)	63 per 1000 (95% CI; -215~341)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
重篤合併症（SAE≥1）												
1	Randomized trial	Not serious	Not serious	Serious <sup>1</sup>	Very Serious <sup>2,4</sup>	None	22/46	23/49	1.02 (95% CI; 0.67 – 1.56)	8.9 per 1000 (95% CI; -192~209)	⊕○○○ 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: EGPA 以外の MPA, GPA が含まれているため

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ため

CQ 1-1 重症でない好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の寛解導入治療では、グルココルチコイド単独と、グルココルチコイドとアザチオプリンの併用のどちらが有用か？

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  <input type="radio"/>おそろくいいえ  <input checked="" type="radio"/>おそろくはい  <input type="radio"/>はい                 </p> <p> <input type="radio"/>さまざまである  <input type="radio"/>わからない                 </p>	<p>FFS=0 の軽症の EGPA で、初回寛解導入として、GC 単独と比べ AZA の追加併用の効果があるかどうかを示すことは、治療選択肢が増えるため有意義である</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 type="radio"/>大きい                 </p> <p> <input checked="" type="radio"/>さまざまである  <input type="radio"/>わからない                 </p>	<p>GC+AZA と GC 単独の比較で</p> <p>1. 重大なアウトカムについて、</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡は GC+AZA の GC に対する効果推定値は 1000 人あたり、77 減少(-179~26)、NNT13</li> <li>・寛解達成は、1000 人あたり 38 増加 (-35.4~112)、NNT26 であった。</li> </ul> <p>[24 ヶ月の寛解非達成+再燃で、GC+AZA の GC 単独療法に対する効果推定値は 1000 人あたり 18 人増加 (-256~292)、NNT 56 であった。(GC+AZA で悪化の方向)]</p> <p>2. 重要なアウトカムについて、</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・再燃では、GC+AZA の GC 単独に対する効果推定値は 1000 人あたり 63 人増加 (-215~341)、NNT 16 であった (GC+AZA で悪化の方向)</li> </ul> <p>複数の指標で、共に有意差はないものの、望ましい効果の方向性が異なることから「さまざまである」とした。</p>	<p>対照群 (GC) の死因は、予期せぬ突然死 1 名、EGPA 悪化で CY 治療追加にも関わらず死亡 1 例</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 checked="" type="radio"/>わずか                 </p> <p> <input type="radio"/>さまざまである  <input type="radio"/>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>・重篤合併症 (1 つ以上の SAE を有する患者) について、GC+AZA の GC 単独療法に対する効果推定値は 1000 人当たり 8.9 人 (増加) (-192~209)、NNT112 であった。(GC+AZA で増加の傾向)</li> </ul> <p>以上から、GC+AZA は合併症増加の方向の可能性はあるが、その効果はわずかである、とした。</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> <input type="radio"/>組み込まれた研究なし                 </p>	<p>望ましい効果と、望ましくない効果は、ともに方向性が一致しない。従って、エビデンスの確実性は、最も低いものを採用し、「非常に低」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 ●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>重大なアウトカムに対して、ばらつきはおそらくないと考えられる</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 ○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>アウトカムにおける相対的価値観の重み付けを、死亡3点、重篤合併症2点、寛解非達成+再燃を1点とした場合、介入群 (GC+AZA) は対照群 (GC 単独) と比べ、<math>77 \times 3 + 38 \times 1 - 8.9 \times 2 - 18 \times 2 = 233</math> (1000 人あたり 233 人、GC+AZA が良い) となる。</p> <p>ただし、(「望ましい効果」の備考欄で記載した) 死因を考慮すると、上記の計算では、GC+AZA の効果は高く見積もられる可能性がある。</p> <p>さらに、寛解導入治療におけるアウトカム「再燃」の重要性は「重要」であるが、寛解維持治療における「再燃」の重要性は「重大」である。24 か月までの効果を考慮した場合、上記に加え、GC+AZA では再燃が 63 人増加することになり、GC+AZA の有効性は減少する。</p> <p>以上から、効果のバランスはさまざまである、とした。</p>	
<p>資源利用</p>	<p>必要な資源はどれほど大きいか</p> <p>○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 ○わからない</p>	<p>薬剤コストは対照群 (GC 単独) が少ないが、公費助成の有無や、保険による負担の違いなどがあり、「さまざまである」とした。</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>●組み込まれた研究なし</p>	<p>必要資源量を加味したエビデンスはないので「組み込まれた研究なし」とした</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 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 </p> <p>-----</p> <p> <input type="radio"/> さまざまである  <input type="radio"/> わからない </p>	<p>GC+AZAの方がGC単独より薬剤コストが高くなるが、効果には大きな差はないので「コントロールを支持する」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 </p> <p>-----</p> <p> <input type="radio"/> さまざまである  <input type="radio"/> わからない </p>	<p>共に保険適用である</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> <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>許容はできる</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 </p> <p>-----</p> <p> <input type="radio"/> さまざまである  <input type="radio"/> わからない </p>	<p>内服のみで実行可能である</p>	

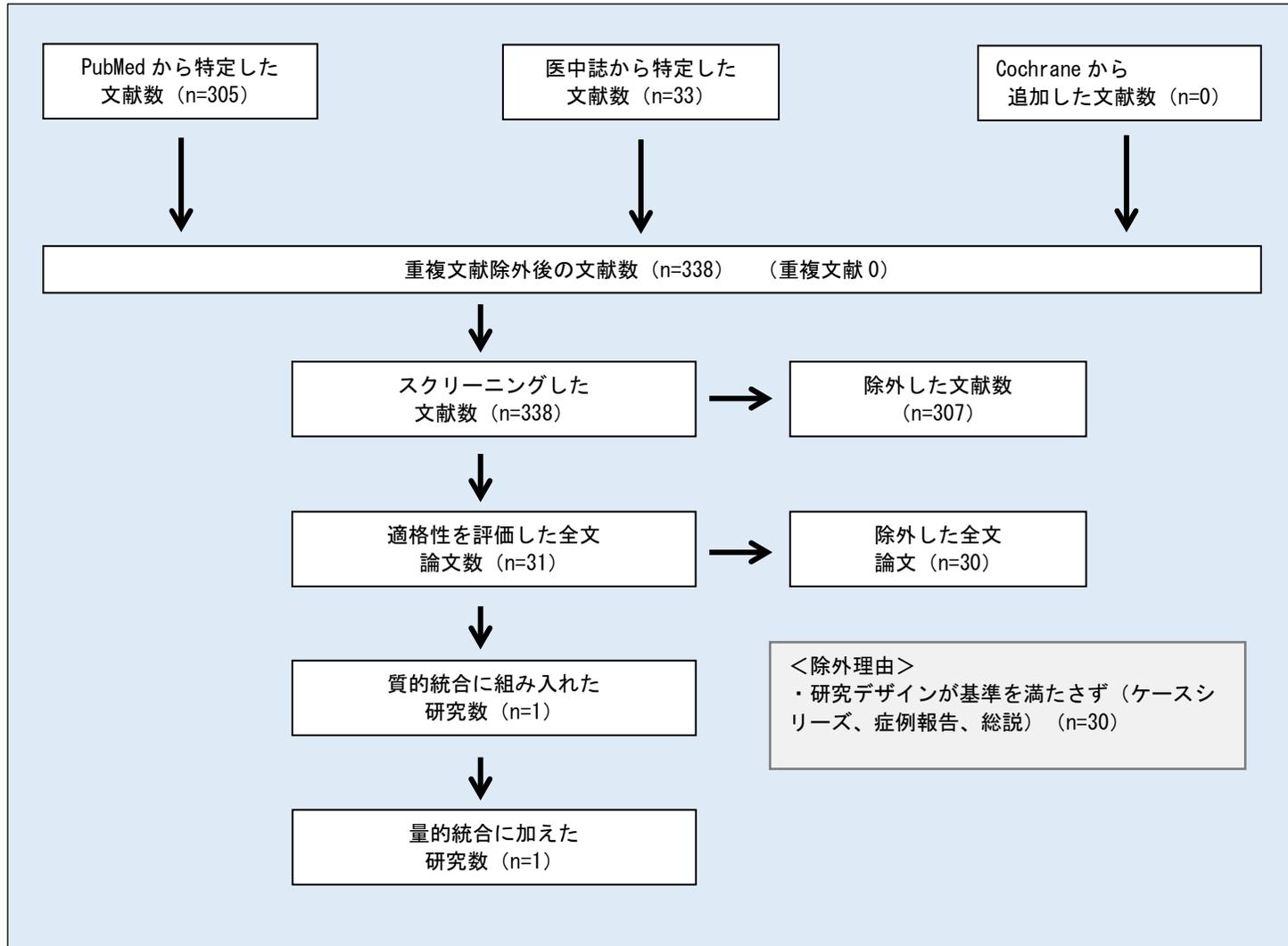
【結論】

CQ 1-1 重症でない好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の寛解導入治療では、グルココルチコイド単独と、グルココルチコイドとアザチオプリンの併用のどちらが有用か？

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	重症でない*1 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の寛解導入治療では、グルココルチコイドとアザチオプリンの併用よりもグルココルチコイド単独による治療を提案する。 (推奨の強さ：弱い、エビデンスの確実性：非常に低) *1: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	エビデンスの確実性は低いですが、アザチオプリン追加併用の効果は極めて小さく、余分な薬剤費もかかることなどから費用対効果も悪いため、介入を使用しないことを提案するとした。 欧州の recommendation (Groh M, et al.: Eur J Intern Med 2015; 26: 545-553) においても、軽症 (without life and/or organ threatening disease) の EGPA では GC 単独が適切 (suitable) であると記載されている。			
サブグループに関する検討事項	得られた研究は、MPA と PAN を含む集団である。重症でないとは、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、FFS0 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			
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	今後、MTX や mycophenolate mofetil など他の免疫抑制薬の併用の有用性を調べる研究も必要かもしれない。			



◆文献選択



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	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	Ribi C 2008	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	9	2	10	0	high	high	high	low	low	low	low	Randomization was centralized at the coordinating center and made by phone, fax, or e-mail. 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 2008	RCT	介入: GC+AZA 対照: GC+IVCY	9	7	10	5	high	high	high	high	low	low	low	Randomization was centralized at the coordinating center and made by phone, fax, or e-mail. オープン試験
重篤有害事象 (薬剤に関係するもの)	Ribi C 2008	RCT	介入: GC+AZA 対照: GC+IVCY	9	2	10	0	high	high	high	high	low	low	low	Randomization was centralized at the coordinating center and made by phone, fax, or e-mail. オープン試験 GC+AZA2 名で発疹
再燃 (全観察期間)	Ribi C 2008	RCT	介入: GC+AZA 対照: GC+IVCY	7	3	5	0	high	high	high	high	low	low	low	Randomization was centralized at the coordinating center and made by phone, fax, or e-mail. オープン試験

QQ 1-2 グルココルチコイドに抵抗性の好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の寛解導入治療では、グルココルチコイドとアザチオプリンの併用と、グルココルチコイドと静注シクロホスファミドパルスの併用は、どちらが有用か？

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+A ZA	GC+IV CY	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
死亡												
1	Randomized trial	Serious <sup>1</sup>	Not serious	Not serious	Very Serious <sup>3,4</sup>	None	2/9	0/10	Infinity (NaN – infinity)	222 per 1000 (95% CI; -49~494)	⊕○○○ Very Low	CRITICAL
寛解（初回の寛解達成）												
1	Randomized trial	Very Serious <sup>2</sup>	Not serious	Not serious	Serious <sup>3</sup>	None	7/9	5/10	1.56 (95% CI; 0.76-3.17)	278 per 1000 (95% CI; -134~689)	⊕○○○ Very Low	CRITICAL
重篤有害事象（薬剤に関係するもの）												
1	Randomized trial	Very Serious <sup>2</sup>	Not serious	Not serious	Very Serious <sup>3,4</sup>	None	2/9	0/10	Infinity (NaN – infinity)	222 per 1000 (95% CI; -49~494)	⊕○○○ Very Low	CRITICAL
再燃（全観察期間）												
1	Randomized trial	Very serious <sup>2</sup>	Not serious	Not serious	Very Serious <sup>3,4</sup>	None	3/7	0/5	Infinity (NaN – infinity)	429 per 1000 (95% CI; 62~795)	⊕○○○ 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: ランダム化の方法でバイアスが生じる

2: ランダム化の方法・オープン試験の点でバイアスが生じる

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 and/or 介入でイベント発生なし

CG 1-2 グルココルチコイドに抵抗性の好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の寛解導入治療では、グルココルチコイドとアザチオプリンの併用と、グルココルチコイドと静注シクロホスファミドパルスの併用は、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 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>FFS=0のEGPAで、GC抵抗性の患者における寛解導入として、AZAがIVCYと比較しどちらが有用かを示すことは有意義である</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 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>GC+AZAとGC+IVCYの比較で、</p> <p>1. 重大なアウトカムについて          ・死亡について、GC+AZAのGC+IVCYに対する効果推定値は1000人当たり222人(多い)(-49~494)、NNT4.5であった。          ・寛解(初回の寛解)について、GC+AZAのGC+IVCYに対する効果推定値は1000人当たり278人(多い)(-134~-689)、NNT3.6であった。</p> <p>2. 重要なアウトカムについて          ・再燃(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人当たり429人(多い)(62~795)、NNT2.3であった。</p> <p>寛解は多いが、死亡、寛解者における再燃は多く、望ましい効果はさまざまである。</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か</p> <p><input checked="" 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 type="radio"/>わからない</p>	<p>1. 重大なアウトカムについて          ・重篤な有害事象についてGC+AZAのGC+IVCYに対する効果推定値は1000人当たり222人(多い)(-49~494)、NNT4.5であった。</p> <p>以上から望ましくない効果の大きさは「大きい」とした。</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>すべてのアウトカムで確実性は「非常に低い(very low)」であった。全体的なエビデンスの確実性は「非常に低」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  <input checked="" type="radio"/> 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> <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関するばらつきは少ないと考えられる一方、AZA は内服で使用しやすく、一方 IVCY は点滴が必要であり、患者の価値観などでばらつきがでる可能性がある</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 GC+AZA または GC+IVCY を支持するか</p> <p>○GC+IVCY を支持する  <input checked="" type="radio"/> おそらく GC+IVCY を支持する  ○GC+AZA も GC+IVCY も支持しない  ○おそらく GC+AZA を支持する  ○GC+AZA を支持する</p> <hr/> <p>○さまざまである  ○わからない</p>	<p>アウトカムにおける価値観の重み付けを（死亡＝3、重篤有害事象＝2、寛解＝1）とすると、GC+AZA は GC+IVCY に比べて、1000 人あたり、死亡・重篤有害事象はそれぞれ 222 人多く、寛解は 278 人多いことから、<math>-222 \times 3 - 222 \times 2 + 278 \times 1 = -832</math> となり、GC+AZA は 1000 人のうち 832 人は GC+IVCY の方が良いことになる。</p> <p>ただし、重篤有害事象と死亡の重複例があること（GC+AZA が悪い方向に見積もられる可能性がある）、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>しかし、重要なアウトカム再燃（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 人当たり 429 人（多い）（62～795）、NNT2.3 であり、GC+AZA は GC+IVCY よりも劣る方向性である。</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  ○GC+AZA も GC+IVCY も支持しない  ○おそらく GC+AZA を支持する  ○GC+AZA を支持する</p> <hr/> <p><input checked="" type="radio"/> さまざまである  ○わからない</p>	<p>薬剤コストは GC+IVCY が GC+AZA よりもやや安価だが、入院で行うと GC+IVCY で高コストとなる。GC+AZA は内服の利便性がある。医療制度や IVCY を外来で行うか入院で行うかなど医療機関の状況により左右されると思われるため「さまざまである」とした</p>	<p>ANCA 関連血管炎診療ガイドライン 2017 より  外来通院中に IVCY を入院で 5 回施行した時の医療費は 574,100 円、うち薬剤費は 11,300 円  AZA で 1 年間治療した時の医療費は 200,810 円</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 checked="" type="radio"/> 組み込まれた研究なし</p>	<p>研究が無い「組み込まれた研究なし」とした</p>	

費用対効果	<p>費用対効果は GC+AZA または GC+IVCY を支持するか</p> <p> <input type="radio"/> GC+IVCY を支持する  <input type="radio"/> おそらく GC+IVCY を支持する  <input type="radio"/> GC+AZA も GC+IVCY も支持しない  <input type="radio"/> おそらく GC+AZA を支持する  <input type="radio"/> GC+AZA を支持する </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>費用対効果を検証する研究がないので「わからない」とした。</p> <p>ただ、費用はさまざまであるとはいえ、効果の方向性を考慮すると、費用対効果はおそらく GC+IVCY を支持すると考えられる。</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 </p> <p>-----</p> <p> <input type="radio"/> さまざまである  <input type="radio"/> わからない </p>	<p>共に保険適用であり、大きな差は生じないため、「おそらく影響がない」とした</p>	
許容可能性	<p>GC+AZA 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 </p> <p>-----</p> <p> <input type="radio"/> さまざまである  <input type="radio"/> わからない </p>	<p>許容できる</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 </p> <p>-----</p> <p> <input type="radio"/> さまざまである  <input type="radio"/> わからない </p>	<p>介入群は内服のみで実行可能</p>	

〔結論〕

CQ 1-2 グルココルチコイドに抵抗性の好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の寛解導入治療では、グルココルチコイドとアザチオプリンの併用と、グルココルチコイドと静注シクロホスファミドパルスの併用は、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	<p>重症でない*1 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症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、アザチオプリンよりも静注シクロホスファミドパルス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)</p> <p>*1:重症でないとは、1996 FFS =0, すなわち血清クレアチニン濃度&gt;1.58mg/dL, 一日尿蛋白量&gt;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。</p>			
正当性	<p>GC+AZA は、「効果のバランス」の観点で GC+IVCY よりも劣っていると考えられる。 AZA は内服薬なので IVCY よりも医療消費者・医療従事者にとって利点はあるが、費用面は IVCY を入院・外来のいずれで行うかにより異なる。 一方、欧州の recommendation (Groh M, et al.: Eur J Intern Med 2015; 26: 545-553) において、FFS≥1 の重症例で cytotoxic drug の併用が推奨されているが、その中で具体的薬剤として cyclophosphamide (CY) のみが記載されており、CY は重症例には第一に併用が推奨される薬剤であると思われる。軽症例でも GC 単独に抵抗性の場合、重症例と同様とみなせば、CY を選択することが優先されると思われる。</p>			
サブグループに関する検討事項	<p>重症でないとは、FFS=0, すなわち血清クレアチニン濃度&gt;1.58mg/dL, 一日尿蛋白量&gt;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、FFS0 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>			
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	<p>今後はメポリズマブなどの生物学的製剤や、MTX や MMF など他の免疫抑制剤の有用性についても検討が必要かもしれない。</p>			

## CQ 1-3 文献検索式と文献選択

### ◆PubMed 検索式

((((((((((((((("Churg-Strauss Syndrome"[mh]) OR "Churg-Strauss" [tiab]) OR "CSS"[tiab]) OR Eosinophilic Granulomat\*[tiab]) OR "EGPA"[tiab]) OR "allergic granulomatoses"[tiab]) OR "allergic granulomatosis"[tiab]) OR allergic angi\*[tiab]) OR allergic granulomat\*[tiab]))) AND (((((((mepolizumab[Supplementary Concept]) OR mepolizumab[tiab]) OR "SB-240563"[tiab]) OR Bosatria[tiab]) OR Nucala[tiab])) OR ((human\*) AND monoclonal\*) AND antibod\*[tiab]))) AND (((English[lang] OR Japanese[lang]))) AND "1999/01/01"[PDAT] : "2018/12/31"[PDAT])

検索日 : 2018/12/1

### ◆医中誌検索式

#1 (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/AL)

#2 "Churg Strauss"/AL or (好酸球性多発血管炎性肉芽腫症/TH or チャーグ・ストラウス症候群/AL) or (好酸球性多発血管炎性肉芽腫症/TH or アレルギー性肉芽腫性血管炎/AL)

#3 #1 or #2

#4 (#3) and (PT=会議録除く)

#5 (#4) 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)

#6 (#5) and (PT=原著論文)

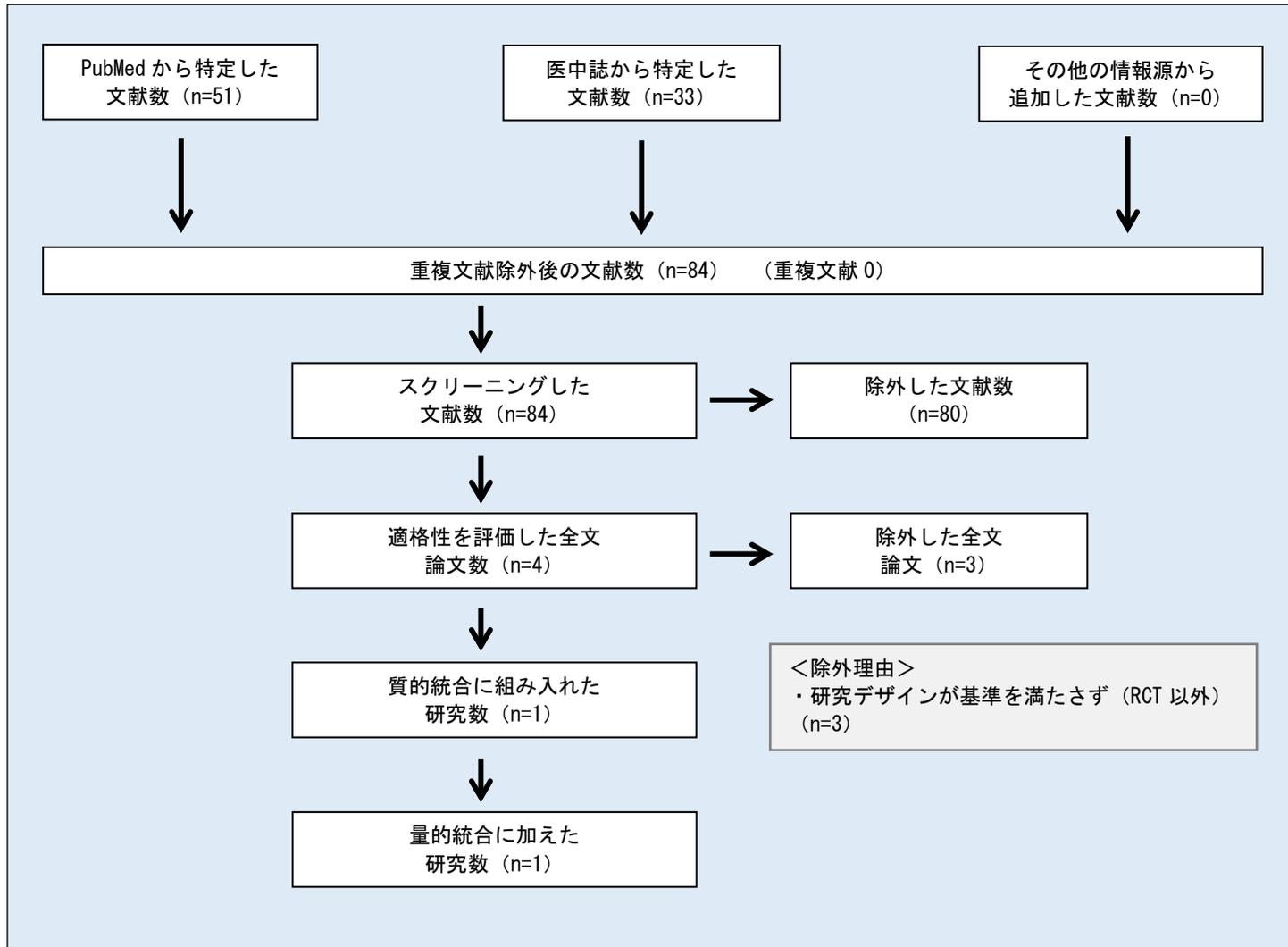
#7 (#6) and (PT=症例報告除く)

#8 (#3) 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)

#9 #7 or #8

検索日 : 2018/10/14

◆文献選択





CO 1-3 既存治療に抵抗性の好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の寛解導入治療では、メボリズマブの追加併用は有用か？

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	mepo	placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
治療に関連した死亡 (52 週時点まで)												
1	RCT	Not serious	Not serious	Not serious	Very serious <sup>1,2</sup>	None	0	0	Not estimable	Not estimable	Low	CRITICAL
寛解達成 (36 週および 48 週いずれの時点でも寛解達成)												
1	RCT	Not serious	Not serious	Not serious	Serious <sup>1</sup>	None	22/68 (32.4%)	2/68 (2.9%)	RR 11.00 (2.69, 44.96)	294 more per 1,000 (from 55 more to 1000 more)	Moderate	CRITICAL
寛解維持 (24 週以上の寛解維持)												
1	RCT	Not serious	Not serious	Not serious	Serious <sup>1</sup>	None	19/68 (27.9%)	2/68 (2.9%)	RR 9.50 (2.30, 39.21)	250 fewer per 1,000 (from 38 more to 1000 more)	Moderate	CRITICAL
死亡以外の重篤有害事象 (52 週時点まで)												
1	RCT	Not serious	Not serious	Not serious	Very serious <sup>1,3</sup>	None	3/68 (4.4%)	3/68 (4.4%)	RR 1.00 (0.21, 4.78)	0 fewer per 1,000 (from 35 fewer to 167 more)	Low	CRITICAL
グルココルチコイド減量効果 (PSL4mg/日以下への減量)												
1	RCT	Not serious	Not serious	Not serious	serious <sup>1</sup>	None	30/68 (44.1%)	7/68 (10.3%)	RR 4.29 (2.02, 9.08)	339 more per 1,000 (from 105 more to 832 more)	Moderate	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: イベント・サンプル数が最適情報量の基準を満たさない

2: コントロール and/or 介入でイベント発生なし

3: 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

CO 1-3 既存治療に抵抗性の好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の寛解導入治療では、メボリズマブの追加併用は有用か？

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>グルココルチコイドおよび免疫抑制剤併用で再燃あるいは寛解とはならなかった場合の治療として、メボリズマブ追加併用の有用性を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 checked="" type="radio"/> 大きい</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>重大なアウトカム寛解達成について、 メボリズマブ群 32.4%・プラセボ群 2.9% (p&lt;0.001) 効果推定値 1000 人あたり 294 (55-1000) NNT 3.4 であった</p> <p>重大なアウトカム寛解維持について、 メボリズマブ群 27.9%・プラセボ群 2.9% (p&lt;0.001) 効果推定値 1000 人あたり 250 (38-1000) NNT 4.0 であった</p> <p>重要なアウトカムグルココルチコイド減量効果について、 メボリズマブ群 44.1%・プラセボ群 10.3% (p&lt;0.001) 効果推定値 1000 人あたり 339 (105-832) NNT 3.0 であった</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</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>重大なアウトカム治療に関連した死亡については メボリズマブ群・プラセボ群どちらも 0 人であった</p> <p>重大なアウトカム死亡以外の重篤な有害事象について メボリズマブ群 4.4% プラセボ群 4.4% 効果推定値 1000 人あたり 0 (-35-167)</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 type="radio"/> 非常に低</p> <p><input type="radio"/> 低</p> <p><input checked="" 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>望ましい効果および望ましくない効果のいずれも介入群が優れており、重大なアウトカムである寛解達成のエビデンスである「中」を採用した</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 ●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>ばらつきはおそらくない</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>○さまざまである ○わからない</p>	<p>望ましい効果はすべて介入群で優れており、望ましくない効果に差を認めなかったことから介入を支持した。</p>	
<p>資源利用</p>	<p>必要な資源はどれほど大きい</p> <p>○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 ○わからない</p>	<p>同定された研究エビデンスはないが、メポリズマブの薬剤費は約 54 万円/4 週毎と高額である。 医療助成を受けることができれば、自己負担はなくなる。 メポリズマブは皮下注射するだけであり、診療所でも使用が可能である。</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>●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 </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>同定された研究エビデンスはない 薬価は高額であるが、効果のバランスに優れる</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 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>保険適応であるが 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>	
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 </p> <p>-----</p> <p> <input type="radio"/> さまざまである  <input type="radio"/> わからない </p>	<p>保険適応であり、費用が高額であること以外は許容できる</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 </p> <p>-----</p> <p> <input type="radio"/> さまざまである  <input type="radio"/> わからない </p>	<p>実行可能であろう</p>	

〔結論〕

CQ 1-3 既存治療に抵抗性の好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の寛解導入治療では、メポリズマブの追加併用は有用か？

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>グルココルチコイド単独あるいはグルココルチコイドに免疫抑制薬を併用しても、寛解とならなかったか、寛解後に再発した治療抵抗性の好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の寛解導入治療では、メポリズマブを併用することを推奨する。 (推奨の強さ：強い、エビデンスの確実性：中)</p>			
正当性	<p>エビデンスの確実性も「中」であり、望ましい効果である寛解達成、寛解維持、グルココルチコイド減量はすべて介入群で優れており、望ましくない効果である死亡、重篤な有害事象に差を認めなかったことから介入を支持した。</p>			
サブグループに関する検討事項	<p>RCTにおける対象者は、試験開始前4週以上にわたりPSLの安定用量で定期使用していた、再発あるいは寛解導入失敗症例である。再発の定義は、過去2年以内かつスクリーニングの12週間以上に、経口ステロイド薬の増量、ステロイド薬の静脈内投与の開始、免疫抑制療法の開始／増量、免疫グロブリンの静脈内投与の開始／増量または入院であり、寛解導入に失敗の定義は、試験開始前6ヵ月以内に標準的治療による寛解導入療法を3ヵ月以上施行した後、BVASが0かつ経口ステロイド薬7.5mg/日以下の状態が得られない状態の症例に限られている。従って、初発あるいは再発時の急性期症状の改善を目的とした使用法とは異なることに注意する必要がある。</p>			
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	なし			
研究上の優先事項	<p>EGPAにおける初発あるいは再発時の急性期症状の改善を目的とした使用法に関してはまだエビデンスがない。また重症難治性気管支喘息では月1回メポリズマブ100mg/回の投与での有効性が示されているが、EGPAにおいては、月1回メポリズマブ100mg/回の投与での有効性は評価されておらず、今後の検討課題である。また患者インタビューで意見のあった患者の経済的なアウトカムについても今後評価が必要である。</p>			

## CQ 2 文献検索式と文献選択

### ◆PubMed 検索式

((((((((((((((("Churg-Strauss Syndrome"[mh]) OR "Churg-Strauss" [tiab]) OR "CSS"[tiab]) OR Eosinophilic Granulomat\*[tiab]) OR "EGPA"[tiab]) OR "allergic granulomatoses"[tiab]) OR "allergic granulomatosis"[tiab]) OR allergic angi\*[tiab]) OR allergic granulomat\*[tiab]))) AND (((((((((((((((("methotrexate"[mh]) OR methotrexate[tiab]) OR amethopterin[tiab]) OR mexate[tiab]) OR Abitrexate[tiab]) OR amethopterin[tiab]) OR Antifolan[tiab]) OR Emtexate[tiab]) OR Emtrexate[tiab]) OR Ledertrexate[tiab]) OR Methoblastin[tiab]) OR Methylaminopterin[tiab]) OR Metotrexat\*[tiab]) OR mtx[tiab]) OR Novatrex[tiab]) OR Rheumatrex[tiab])) OR (((Otrexup[tiab]) OR AMT[tiab]) OR MTRX[tiab]))) AND (((English[lang] OR Japanese[lang]))) AND "1999/01/01"[PDAT] : "2018/12/31"[PDAT])

検索日 : 2018/12/1

### ◆医中誌検索式

#1 (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/AL)

#2 "Churg Strauss"/AL or (好酸球性多発血管炎性肉芽腫症/TH or チャーグ・ストラウス症候群/AL) or (好酸球性多発血管炎性肉芽腫症/TH or アレルギー性肉芽腫性血管炎/AL)

#3 #1 or #2

#4 (#3) and (PT=会議録除く)

#5 (#4) 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)

#6 (#5) and (PT=原著論文)

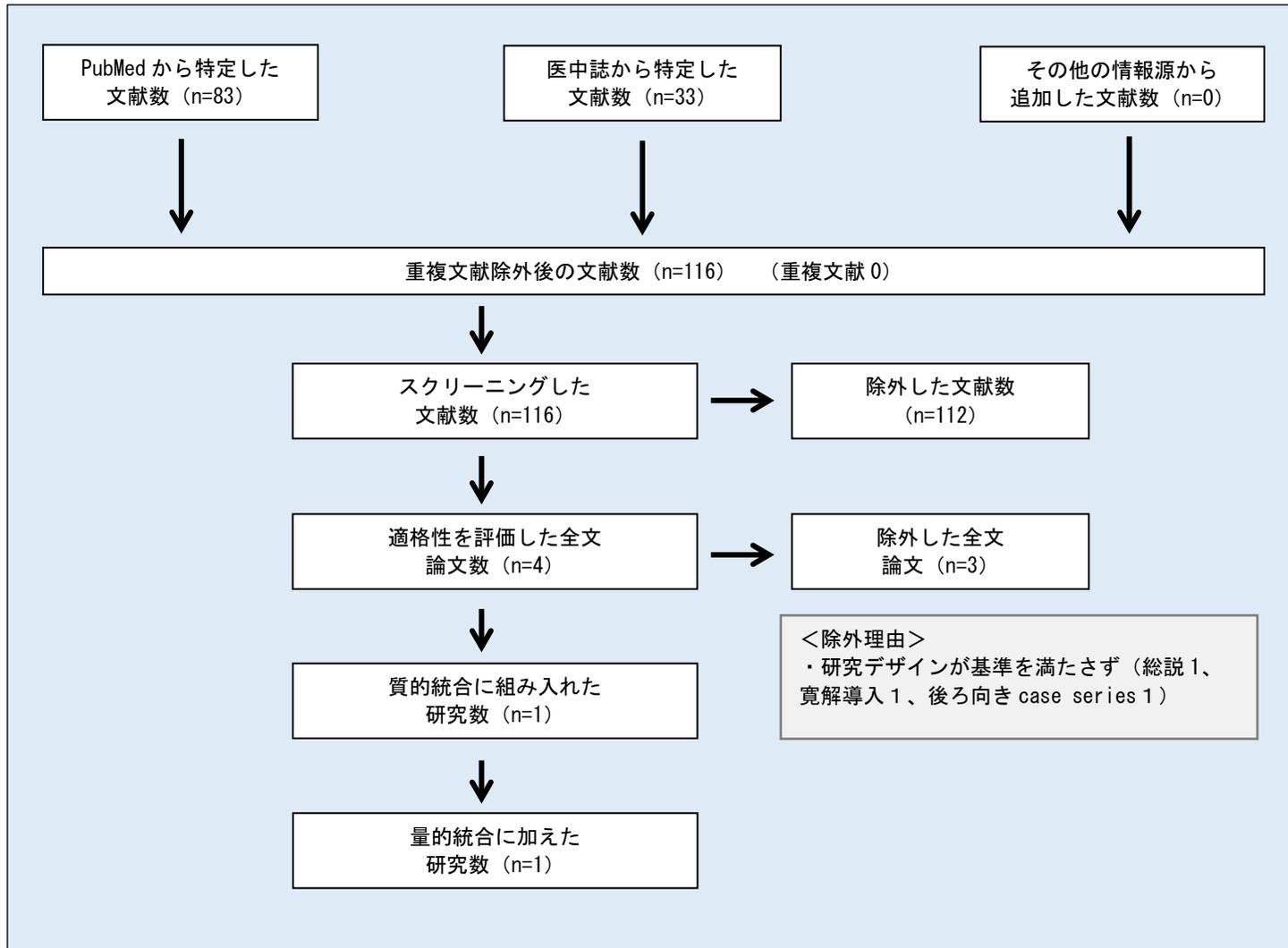
#7 (#6) and (PT=症例報告除く)

#8 (#3) 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)

#9 #7 or #8

検索日 : 2018/10/14

◆文献選択



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)
再発率(12M)	Maritati F, et al. 2017	RCT	CY vs MTX	17(MTX)	1	13(CY)	1	low	high	high	high	low	low	low	・オープン試験であり、盲検化されていない。 ・目標症例数達成前に中止となったが、症例が集まらなかったためであり、早期試験中止バイアスにはあたらない	
無再発/無死生存率(12M)	Maritati F, et al. 2017	RCT	CY vs MTX	17(MTX)	16	13(CY)	12	low	high	high	high	low	low	low		
再発率(24M)	Maritati F, et al. 2017	RCT	CY vs MTX	17(MTX)	3	13(CY)	3	low	high	high	high	low	low	low		
無再発/無死生存率(24M)	Maritati F, et al. 2017	RCT	CY vs MTX	17(MTX)	12	13(CY)	10	low	high	high	high	low	low	low		
重篤有害事象	Maritati F, et al. 2017	RCT	CY vs MTX	38(MTX)	5	33(CY)	4	low	high	high	high	low	low	low		
軽度・中等度有害事象	Maritati F, et al. 2017	RCT	CY vs MTX	38(MTX)	32	33(CY)	30	low	high	high	high	low	low	low		
死亡(24M)	Maritati F, et al. 2017	RCT	CY vs MTX	38(MTX)	1	33(CY)	2	low	low	low	low	low	low	low		・目標症例数達成前に中止となったが、症例が集まらなかったためであり、早期試験中止バイアスにはあたらない

QQ 2 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の寛解維持治療では、どのようなレジメンが有用か？

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	MTX	CY	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
再発率(12M)												
1	RCT	Serious <sup>1</sup>	Not serious	Not serious	Very serious <sup>3,4</sup>	None	1/17 (5.9%)	1/13 (7.7%)	RR 0.765 (0.053 to 11.11)	18 fewer per 1,000 (from 201 fewer to 164 more)	Very low	Critical
無再発・無死生存率 (12M)												
1	RCT	Serious <sup>1</sup>	Not serious	Not serious	Serious <sup>3</sup>	None	16/17 (94.1%)	12/13 (92.3%)	RR 1.02 (0.837 to 1.241)	18 more per 1,000 (from 165 fewer to 201 more)	Low	Critical
再発率(24M)												
1	RCT	Serious <sup>1</sup>	Not serious	Not serious	Very serious <sup>3,4</sup>	None	3/17 (17.6%)	3/13 (23.1%)	RR 0.765 (0.183 to 3.19)	54 fewer per 1,000 (from 346 fewer to 237 more)	Very low	Critical
無再発・無死生存率 (24M)												
1	RCT	Serious <sup>1</sup>	Not serious	Not serious	Very serious <sup>3,4</sup>	None	12/17 (70.6%)	10/13 (76.9%)	RR 0.918 (0.598 to 1.407)	63 fewer per 1,000 (from 379 fewer to 252 more)	Very low	Critical
重篤有害事象												
1	RCT	Serious <sup>1</sup>	Not serious	Serious <sup>2</sup>	Very serious <sup>3,4</sup>	None	5/38 (13.2%)	4/33 (12.1%)	RR 1.086 (0.318 to 3.711)	10 more per 1,000 (from 144 fewer to 165 more)	Very low	Critical
軽度・中等度有害事象												
1	RCT	Serious <sup>1</sup>	Not serious	Serious <sup>2</sup>	Serious <sup>3</sup>	None	32/38 (84.2%)	30/33 (90.9%)	RR 0.926 (0.778 to 1.103)	67 fewer per 1,000 (from 219 fewer to 85 more)	Very low	Important
死亡(24M)												
1	RCT	Not serious	Not serious	Serious <sup>2</sup>	Very serious <sup>3,4</sup>	None	1/38 (2.6%)	2/33 (6.1%)	RR 0.434 (0.041 to 4.575)	34 fewer per 1,000 (from 130 fewer to 62 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: 盲検化されていないため。

2: EGPA 以外の MPA、GPA も含まれる結果のため。

3: 症例数が少ないため。

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

Q2 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の寛解維持治療では、どのようなレジメンが有用か？

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>	EGPA に対する免疫抑制治療についてのエビデンスが求められている。	
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><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>重大なアウトカム 無再発・無死生存率（12M）について、MTX の CY に対する効果推定値は 1000 人当たり 18（多い）（-165~201）、NNT56 であった。</p> <p>重大なアウトカム 無再発・無死生存率（24M）について、MTX の CY に対する効果推定値は 1000 人当たり 63（少ない）（-379~252）、NNT15.8 であった。</p> <p>重大なアウトカム 12 ヶ月での再発率について、MTX の CY に対する効果推定値は 1000 人当たり 18（少ない）（-201~164）、NNT56 であった。</p> <p>重大なアウトカム 24 ヶ月での再発率について、MTX の CY に対する効果推定値は 1000 人当たり 54（少ない）（-346~237）、NNT19 であった。</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</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 checked="" type="radio"/>さまざまである  <input type="radio"/>わからない</p>	<p>重大な害のアウトカム死亡について、MTX の CY に対する効果推定値は 1000 人当たり 34 人（少ない）（-130~62）、NNT29 であった。</p> <p>重大な害のアウトカム重篤有害事象について、MTX の CY に対する効果推定値は 1000 人当たり 10 人（多い）（-144~165）、NNT100 であった。</p> <p>重要な害のアウトカム軽度・中等度有害事象について、MTX の CY に対する効果推定値は 1000 人当たり 67 人（少ない）（-219~85）、NNT15 であった。</p>	『GC+POCY については、リウマチ性疾患における毒性を検討した Monach らのレビューにおいて、信頼区間は広いものの、すべての研究で POCY 使用に伴う膀胱癌発症のリスクが対照と比べて高かった（OR：3.6~100；膀胱癌発症例の多くは 100 g 以上の累積服用があり、少なくとも 30 g でリスクが上昇する）』
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>	重大なアウトカム（死亡、重篤有害事象、無再発・無死生存率（12M・24M））における介入（GC+MTX）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>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>重大なアウトカムについては、重要視と思われる</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>アウトカムの相対的価値を 無再発・無死生存率 1、重篤有害事象 2、死亡 3 とする。介入はコントロールと比較して、死亡は 1000 人あたり 34 人減少、重篤有害事象は 10 人増加、無再発・無死生存率 (12M) は 18 人増加、無再発・無死生存率 (24M) は 54 人減少する。 前述した『価値観の重みづけ』を使うと、無再発・無死生存率 (12M) <math>18 \times 1</math> - 重篤有害事象 <math>10 \times 2</math> - 死亡 <math>(-34) \times 3 = 100</math> (1000 人治療で 100 人介入が良い。) となる。 また無再発・無死生存率 (24M) <math>-54 \times 1</math> - 重篤有害事象 <math>10 \times 2</math> - 死亡 <math>(-34) \times 3 = 28</math> (1000 人治療で 28 人介入が良い。) となる。 使用した点推定値はばらつきが多いが、介入の方が効果のバランスが優れていた。一方、望ましくない効果の欄の備考でも触れたように、POCY の膀胱癌発症のリスク上昇もあることから、結果として MTX 介入の効果を支持する結論に至った。</p>	<p>アウトカムの相対的価値については WG 内で討議し CY の長期的な有害事象の懸念から介入を支持することで一致した。</p>
<p>資源利用</p>	<p>必要な資源はどれほど大きいか</p> <p>○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>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 </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>同定された研究エビデンスはない。</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 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>主治医が MTX の治療での使用に慣れているかどうかは影響すると考えられる。また、薬剤費自体は高額ではないが医療費助成の有無により自己負担額に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> <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>EGPA に対して MTX は保険承認されていない。</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 </p> <p>-----</p> <p> <input type="radio"/> さまざまである  <input type="radio"/> わからない </p>	<p>実行可能である。</p>	

【結論】

CQ 2 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の寛解維持治療では、どのようなレジメンが有用か？

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	好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の寛解維持治療では、グルココルチコイド+経口シクロホスファミドよりも、グルココルチコイド+メトトレキサートを提案する。 (推奨の強さ：弱い、エビデンスの確実性：非常に低)			
正当性	全体のエビデンスの確実性は低いですが、POCYの毒性を加味した効果のバランスからはMTX併用が支持される。 ただしEGPAに対してMTXは保険承認されていない。			
サブグループに関する検討事項	GC単独で寛解導入治療された場合についてはそのまま維持治療継続されることが多く、その場合のMTX併用の有用性については不明である。 GC+POCYで寛解導入治療されたEGPAが対象である。			
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	ガイドライン使用についてはモニタリングの必要がある。			
研究上の優先事項	今回採用された論文の組み入れ基準に合致しないEGPA症例、またGC単独やGC+POCY以外で寛解導入したEGPA症例の寛解維持治療の有効性と安全性については検討を要する。GC単独で治療された症例についてはGC減量速度の違いやGC維持量の違いにより比較研究で示されていない長期での治療成績やGC関連有害事象などの問題の検討は必要である。			

### CQ 3 文献検索式と文献選択

#### ◆PubMed 検索式

((((((((((("Churg-Strauss Syndrome"[mh]) OR "Churg-Strauss" [tiab]) OR "CSS"[tiab]) OR Eosinophilic Granulomat\*[tiab]) OR "EGPA"[tiab]) OR "allergic granulomatoses"[tiab]) OR "allergic granulomatosis"[tiab]) OR allergic angi\*[tiab]) OR allergic granulomat\*[tiab])) AND (((((((((((immunoglobulins[mh]) OR immunoglobulin\*[tiab]) OR "Gamma Globulins"[mh]) OR "gamma-globulin"[tiab]) OR "gamma globulin"[tiab]) OR "γ Globulin"[tiab]) OR "γ-Globulin"[tiab]) OR "γ-Globulins"[tiab]) OR "Intravenous Immunoglobulins"[tiab]) OR "Gamma Globulins"[tiab]) OR "Intravenous Immunoglobulin"[tiab]) OR "Immunoglobulins, Intravenous"[mh]) OR "IVIg"[tiab]))) AND (((English[lang] OR Japanese[lang]))) AND "1999/01/01"[PDAT] : "2018/12/31"[PDAT])

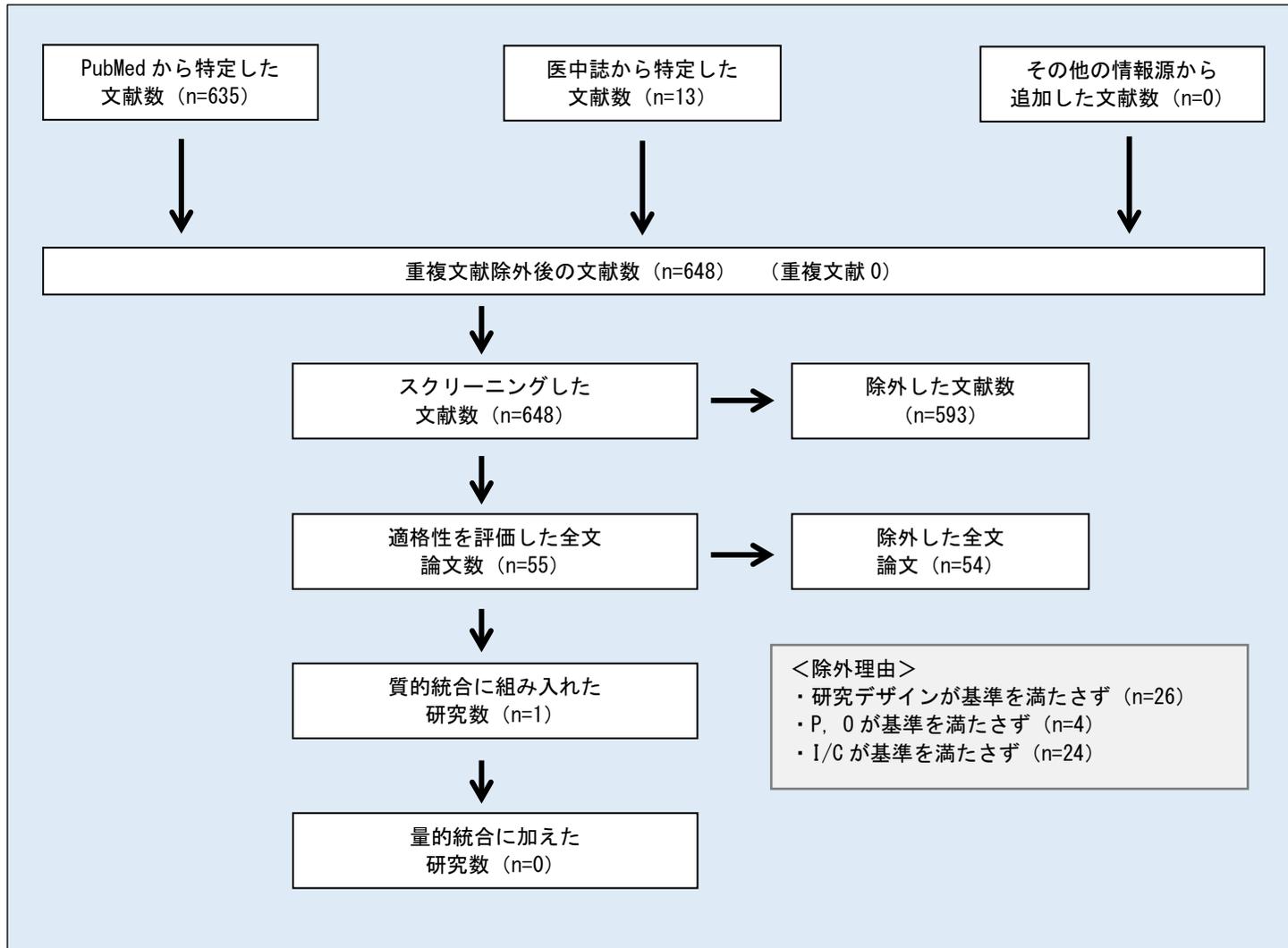
検索日 : 2018/12/1

#### ◆医中誌検索式

- #1 チャーグストラウス症候群/AL
- #2 (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/AL)
- #3 Churg-Strauss/AL
- #4 チャーグ/AL
- #5 (好酸球性多発血管炎性肉芽腫症/TH or アレルギー性肉芽腫性血管炎 /AL)
- #6 (抗好中球細胞質抗体/TH or anca/AL)
- #7 大量γグロブリン療法/AL
- #8 大量ガンマグロブリン療法/AL
- #9 ガンマグロブリン大量療法/AL
- #10 ガンマグロブリン療法/AL
- #11 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6
- #12 #7 or #8 or #9 or #10
- #13 #11 and #12 and (DT=1997:2018 and PT=原著論文, 会議録除く and CK=ヒト)

検索日 : 2018/12/1

◆文献選択





QQ 3 末梢神経障害の残存する好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の治療では、免疫グロブリン大量静注療法の併用は有用か？

エビデンスプロファイル\*

Certainly assessment							№ of patients		Effect		Certainly	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	IVIG	プラセボ	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
MMT 変化量 (2 週)												
1	Randomized trial	Not serious	Not serious	Serious <sup>1</sup>	Serious <sup>2</sup>	None	8.13 ± 9.49	3.13 ± 3.52			⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
筋力低下改善部位数 (2 週)												
1	Randomized trial	Not serious	Not serious	Serious <sup>1</sup>	Serious <sup>2</sup>	None	4.0 ± 5.3	0.5 ± 1.6			⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
VAS 変化量 (2 週後)												
1	Randomized trial	Not serious	Not serious	Serious <sup>1</sup>	Serious <sup>2</sup>	None	-5.00 ± 8.52	-5.13 ± 7.44			⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
修正 Barthel 指数 (2 週)												
1	Randomized trial	Not serious	Not serious	Serious <sup>1</sup>	Serious <sup>2</sup>	None	2.4 ± 4.3	1.9 ± 5.7			⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
重篤な有害事象												
1	Randomized trial	Not serious	Not serious	Serious <sup>1</sup>	Very Serious <sup>2,3</sup>	None	0	0	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: 対象は寛解に至り筋力低下が残る患者に限定。

2: サンプルサイズが少ない

3: コントロール and/or 介入でイベント発生なし

CO 3 末梢神経障害の残存する好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の治療では、免疫グロブリン大量静注療法の併用は有用か？

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 checked="" type="radio"/>おそらくはい  <input type="radio"/>はい</p> <p>-----</p> <p><input type="radio"/>さまである  <input type="radio"/>わからない</p>	<p>難治性神経障害症例に対する追加併用治療として重要である。</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  <input type="radio"/>小さい  <input checked="" type="radio"/>中等度  <input type="radio"/>大きい</p> <p>-----</p> <p><input type="radio"/>さまである  <input type="radio"/>わからない</p>	<p>(RCT)</p> <p>重大なアウトカム MMT 変化量について、IVIG 群では 8.13(± 9.49)、プラセボ群では 3.13(±3.52)の改善がみられた。</p> <p>重大なアウトカム筋力低下改善部位数について、IVIG 群では 4.0(±5.3)、プラセボ群では 0.5(±1.6)の改善がみられた。</p> <p>重大なアウトカム VAS 変化量について、IVIG 群では-5.00 (±8.52)、プラセボ群では-5.13(±7.44)の改善がみられた。</p> <p>重大なアウトカム修正 Barthel 指数について、IVIG 群では 2.4 (±4.3)、プラセボ群では 1.9(±5.7)の改善がみられた。</p>	<p>対象は寛解後の筋力低下が残存する患者に限定</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 checked="" type="radio"/>わずか</p> <p>-----</p> <p><input type="radio"/>さまである  <input type="radio"/>わからない</p>	<p>統計学的な検討はされていないが IVIG 治療に関連する有害事象はなかったと記載されている</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 type="radio"/>非常に低  <input checked="" 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>重大なアウトカム MMT 変化量のエビデンスである「低」を採用</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> <hr/> <p>○望ましくないアウトカムなし</p>		<p>ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン 2017 の作成時に行った患者アンケート調査では、「診断・治療介入までに時間を要し、神経症状が残り、現在も苦勞している」との意見が複数寄せられた。</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>○さまざまである  ○わからない</p>	<p>望ましい効果が認められている一方で望ましくない効果が認められなかった結果を考慮して介入を支持する結論に至った。</p>	
<p>資源利用</p>	<p>必要な資源はどれほど大きいか</p> <p>○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  ● 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</p> <p>○非常に低  ○低  ○中  ○高</p> <hr/> <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> <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> <p>-----</p> <p> <input type="radio"/> さまざまである  <input checked="" type="radio"/> わからない </p>	同定された研究エビデンスはない	
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 checked="" 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 type="radio"/> わからない </p>	特定疾患の重症度による認定状況により差が出る可能性がある	
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> <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>	すべての EGPA 患者が保険適用ではないが、一部の患者では保険が適用される	
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 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>	おそらく実行可能であろう	

【結論】

CQ 3 末梢神経障害の残存する好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の治療では、免疫グロブリン大量静注療法の併用は有用か？

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	グルココルチコイド単独あるいはグルココルチコイド＋免疫抑制薬治療でも末梢神経障害が残存する好酸球性多発血管炎性肉芽腫症では、免疫グロブリン大量静注療法の併用を提案する。 (推奨の強さ：弱い、エビデンスの確実性：低)			
正当性	望ましい効果が中等度に大きい点、および望ましくない効果がわずかである点を考慮し、「おそらく介入を支持する」、とした。対象が寛解に至り筋力低下が残存している症例に限定されていることから非直接性が懸念されること、またサンプルサイズが少ないため精確性の点が懸念されることを踏まえて、エビデンスの確実性は「低」とし弱い推奨としている。			
サブグループに関する検討事項	初発あるいは再発時の急性症状を改善するために併用することを推奨するものではない			
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	心機能障害が残存した症例、GC＋免疫抑制薬による治療が無効な症例などに対する IVIG 併用の有効性を確かめる研究が望まれる。また患者インタビューで意見のあったしびれに関するアウトカムについても今後評価が必要である。			