

潰瘍性大腸炎に対する血球細胞除去用浄化器の使用にみられる新技術を評価するためのGRADEアプローチの適用*1

The GRADE approach for assessing new technologies as applied to apheresis devices in ulcerative colitis

Nora Ibarгойen-Roteta^{1*2}, Iñaki Gutiérrez-Ibarluzea^{1†}, Rosa Rico-Iturrioz^{1†}, Marta López-Argumedo^{1†}, Eva Reviriego-Rodrigo^{1†}, Jose Luis Cabriada-Nuño^{2†}, Holger J Schünemann^{3†}

訳 相原 守夫¹⁾

Morio Aihara

抄録

背景: 過去数年間に、潰瘍性大腸炎 (UC: ulcerative colitis) の症状緩和のための血液浄化療法 (apheresis) と呼ばれる新たな非薬物療法が開発されている。治療の推奨を確立するために使用できる手法はいくつか存在するが、過去10年間では、ガイドライン作成者、方法論学者、臨床医からなる非公式の共同体により、Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) として知られる、さらに合理的かつ透明性の高いアプローチが開発されている。GRADEは主に診療ガイドラインやシステマティック・レビューに適用されてきた。本研究は、新たな医療技術に関する推奨の策定にこのアプローチを使用することについて説明し、その過程で明らかになったメリット、デメリット、機会、弊害について分析することを目的とする。

方法: 2004年6月に実施されたUC治療のための血液浄化療法の使用に関するシステマティック・レビューの内容を、2008年5月に更新した。関連する臨床疑問を2つ選択し、懸案のアウトカムを定義し、エビデンスの質を評価した。最後に、各疑問についての全体的な質を考慮し、GRADEアプローチに従って推奨を定式化した。GRADEアプローチから得られた成果を評価するためにSWOT (strength (メリット), weakness (デメリット), opportunity (機会), threat (弊害)) 分析を実施し、これまでに使用してきたSIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) の手法から得られた成果との比較を行った。

結果: GRADEアプローチの適用により、推奨を定式化し、方法を明らかにし、より明確で透明性の高いものにすることができた。定式化した疑問への解決策として2つの弱い推奨を提案した。新技術に関して特定できた研究件数が限られていたこと、選択したアウトカムに関する結果の検索に苦労したことなどの問題点が明らかになったが、いずれもGRADEに起因する問題ではなかった。GRADEは他のアプローチよりも時間のかかる手法ではあるが、患者の価値観を考慮して関連アウトカムの定義とグレーディングを行うことによって過去文献の報告内容による一切の影響を排除できる点では他のアプローチより優れており、これはGRADE手法のメリットであるといえるだろう。

結論: GRADEアプローチは、特に新技術に関し、医療技術評価 (HTA: Health Technology Assessment) 報告のための推奨策定プロセスをより明確化するのに適しているといえる。

1) 相原内科医院 (Aihara Clinic, member of the GRADE working group)

*1 本記事は、以下の論文の翻訳であり、著者であるNora Ibarгойen-Roteta氏の許諾、およびBioMed Centralの了承を得て掲載する。The GRADE approach for assessing new technologies as applied to apheresis devices in ulcerative colitis. *Implement Sci.* 2010; 5: 48. doi: 10.1186/1748-5908-5-48.

著作権は原著者に帰属し、Creative Commonsによる原本の出版と他者による翻訳が承認されても、原著者の著作権が変化することはない。本記事は、原著者の承諾を得て、本誌ホームページに公表される。http://homepage3.nifty.com/cont/42_1/p133-47.pdf

*2 連絡先: n-ibargoyen@ej-gv.es

† Contributed equally

¹ Basque Office for Health Technology Assessment (Osteba), Department of Health and Consumer Affairs of the Basque Country, Vitoria-Gasteiz, Spain. 著者情報の全リストは本論文の最後に記載されている。

背景

潰瘍性大腸炎と血液浄化療法

潰瘍性大腸炎 (UC : ulcerative colitis) は大腸粘膜の慢性疾患で、一般的に、臨床的寛解を達成するのにコルチコステロイド治療が用いられている。コルチコステロイドは、当初は治療に反応した患者における再燃例がよくみられるにもかかわらず、中等症～重症のUC患者に経験的に使用されている。また、ステロイド療法は特に長期使用において副作用が頻発する¹⁾。ここ数年では、血液浄化療法と称される新たな非薬物療法が、疾患の寛解においてコルチコステロイドと同様の効果を発揮することが報告されている^{2~6)}。

血球細胞除去用浄化器は、活動性UC患者にみられる血液中の白血球や血小板の活性化および生存期間の延長によって上昇したこれらの血液成分を除去する装置である⁷⁾。血液浄化療法として最も多く使用されているのは白血球除去療法 (LCAP : leukocytapheresis) と顆粒球吸着療法 (GCAP : granulocytapheresis) であり⁸⁾、通常は5回 (週1ペース) 実施されるが、週1～2回の治療を5～10週間にわたって行うことも可能である^{1, 2, 4, 5, 9, 10)}。しかし、治療回数は疾患の重症度やコルチコステロイド治療への反応によって異なる可能性があることから、異なる研究間での比較はやや困難である¹¹⁾。Hanaiらは、コルチコステロイド治療を受けたことのない重症の活動性UC患者が、顆粒球単球除去療法 (GMA : granulocyte-monocyte apheresis) に速やかな反応を示し、その結果ステロイド療法の使用を回避できたと報告している³⁾。これらの観察は、重症の活動性UC患者においてGMAがコルチコステロイド治療の代替療法となりうることを示唆しており、これにより、コルチコステロイドの副作用を回避することが可能となる。

UC患者の約20%は慢性の活動性炎症を持ち、臨床的寛解を達成するには複数回全身ステロイド療法を必要とすることが多いと報告されて

いる。しかし、全身ステロイド療法は、ステロイド漸減中 (初期の高用量投与によって有意な臨床的改善が得られた時点でコルチコステロイドの投与量を漸減していくこと)、またはステロイド中止直後に、症状が再燃することが多い。GCAPにより、末梢血中の顆粒球と単球が減少することで、炎症を緩和し、ステロイド依存性患者におけるステロイド漸減中の再燃を遅らせる効果が期待できることから¹²⁾、選択的な血液浄化療法はステロイド減量に有効である可能性が複数の研究により示唆されている¹⁾。

推奨の作成

医療技術の評価には、既存のシステマティック・レビューやその他の研究デザインに基づき推奨を確立するために、SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network)¹³⁾ や Oxford Centre for Evidence-Based Medicine¹⁴⁾ などの数多くの手法が使用されてきた。GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) は、エビデンスの質と推奨の強さのグレーディングを行うための合理的かつ透明性の高いアプローチを開発・普及させることを目的として、ガイドライン作成者、臨床医、方法論学者からなる非公式の共同体によって開発された手法である^{15~17)}。GRADEアプローチは、SIGNを含むその他のシステムの評価に基づくもので、数多くの国際組織のメンバーが関わっている。エビデンスの質を評価し、診療ガイドラインの推奨を詳細に吟味するために作られたこの手法^{15, 18~22)} を医療技術評価 (HTA : health technology assessment) 報告に適用することは有益であるといえる。

研究の目的

本研究は、UC治療における血球細胞除去用浄化器の使用に関する推奨の策定にGRADEを使用し、この条件下でのGRADE使用にみられるメリット、デメリット、機会、弊害を、過去にSIGN手法を使用した場合にみられたメリット、デメリット、機会、弊害と比較して評価することを目的とする。

方法

臨床疑問の定義

過去に出版された2つの文献に基づき^{11, 23)}, PICO (Patients (患者), Intervention (介入), Comparison (対照), Outcome (アウトカム)) モデルを使用してUC治療における血球細胞除去用浄化器の使用に関係すると考えられる次の2つの疑問を選択した。

疑問1: 非ステロイド依存性および非ステロイド抵抗性のUC患者の治療において, 疾患の臨床的寛解を達成するために標準的なコルチコステロイド治療ではなく血球細胞除去用浄化器を使用すべきか。

疑問2: ステロイド依存性UC患者の治療において, 標準的なコルチコステロイド治療ではなく, コルチコステロイドの減量や中止を目的とし, コルチコステロイド治療の補助療法として血球細胞除去用浄化器を使用すべきか。

全ての関連アウトカムの定義と評価

UC患者における血球細胞除去用浄化器の有効性と安全性を測定するためのモニタリングシステムの開発に関する過去の研究に基づき¹¹⁾, 研究者5名 (NI-R, IG-I, RR-I, ML-A, ER-R) が各疑問に関わる懸案のアウトカムを定義した。第一の疑問のために定義したアウトカムは, 治療1か月目の臨床的寛解 (Mayoスコア ≤ 2 と定義)²⁴⁾, 治療1か月目の内視鏡的寛解 (Mayoスコアの内視鏡所見サブスコア ≤ 1), 治療12か月目の臨床的寛解である。治療の安全性を評価するために定義した変数は, 軽度の有害事象がみられた患者の割合 (継続的な経過観察が必要だが, 特別の治療は必要としない患者), ならびに中等度~重度の有害事象がみられた患者の割合 (中等度の事象とは, 一時的な治療的対策を必要とするがUC試験の治療の中止は必要ない事象と定義され, 重度の事象とは, 後遺症や死亡リスク増加を招き, UC試験の治療の中止を必要とする事象であると定義され

る) である。第二の疑問のために定義したアウトカムは, 最後に血液浄化療法を行ってから1か月目の時点でコルチコステロイドを必要としていない患者の割合, 治療1か月目のコルチコステロイド用量の平均減少量, 治療1か月目の臨床的寛解 (Mayoスコア ≤ 2 , なおかつコルチコステロイドの投与なし), 治療1か月目の内視鏡的寛解 (内視鏡所見サブスコア ≤ 1 , なおかつコルチコステロイド投与なし), 生活の質の改善 (UCの活動期と寛解期を識別できる炎症性腸疾患質問票 (IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) により測定), フォローアップ時の結腸切除術の実施率, 両方の治療による長期的副作用がみられた患者の割合, 治療12か月目の臨床的寛解の維持である。

各グループメンバーが, 定義された全てのアウトカムを1~9 (最も重要でない~最も重要である) の9段階で採点した。各メンバーが採点したスコア間に大きな差異が認められた場合は, 該当するアウトカムの関連性について協議し, 見解の一致を図った。最終スコアが7~9のアウトカムを重大なアウトカムと定義し, 最終スコアが4~6のアウトカムを重要なアウトカムと定義した (Table 1参照)。4以下のスコアのアウトカムは, その後の検討対象から外した。

文献検索と研究の選択

過去のシステマティック・レビュー²⁵⁾ を使用し, UC治療における血球細胞除去用浄化器の使用について評価した。MEDLINE, Cochrane, EuroScan, INAHTA, ISI, Current Controlled Trials, National Guidelines Clearinghouse, New Zealand Guidelines Group, SIGN, Fisterra, Lilaes, GETECCU, Cochrane IBD (Inflammatory Bowel Disease) Groupのデータベースを検索し, このシステマティック・レビューの内容の更新を行った (2008年5月現在)。ブール演算子を使用することにより, 「inflammatory bowel disease」, 「ulcerative colitis」, 「Crohn's disease」, 「apheresis」, 「immunomodulation」, 「leukocytapheresis」,

Table 1 定義したアウトカムの重要性の評価

第一の疑問についての懸案のアウトカム	R1	R2	R3	R4	R5	重要性
1. 治療1か月目の臨床的寛解	8	9	9	9	8	重大
2. 治療1か月目の内視鏡的寛解	6	8	7	8	7	重大
3. 軽度の有害事象がみられた患者の割合	8	6	7	6	5	重要
4. 中等度～重度の有害事象がみられた患者の割合	9	8	9	8	8	重大
5. 治療12か月目の臨床的寛解	7	6	8	6	8	重要 [#]
第二の疑問についての懸案のアウトカム	R1	R2	R3	R4	R5	重要性
1. 治療1か月目の時点でコルチコステロイドを必要としていない患者の割合	8	9	8	8	8	重大
2. 治療1か月目のコルチコステロイド用量の平均減少量	9	6	7	6	6	重要
3. 治療1か月目の臨床的寛解 (コルチコステロイド投与なし)	8	8	7	8	8	重大
4. 治療1か月目の内視鏡的寛解 (コルチコステロイド投与なし)	7	8	6	6	8	重要 [#]
5. QoLの改善 (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire : IBDQ)	7	8	8	6	9	重大
6. フォローアップ時の結腸切除術の実施率	9	9	9	8	9	重大
7. 長期の有害事象が見られた患者の割合	9	8	8	8	9	重大
8. 治療12か月目の臨床的寛解	7	6	7	7	8	重大

* R1 : 研究者 n1 ; R2 : 研究者 n2 ; R3 : 研究者 n3 ; R4 : 研究者 n4 ; R5 : 研究者 n5.

これらのアウトカムが重要なものと考えべきであると協議の上で解決した.

「granulocytapheresis」, 「lymphocytapheresis」などの任意の用語を統制語と組み合わせる検索を行った。この検索結果を、Cochrane Collaborationの検索結果フィルター機能を使用して絞り込み、なるべくランダム化比較臨床試験の特定を行った。従来の治療法と比較して血液浄化療法の有効性を評価している研究、血液浄化療法の安全性を評価している研究、または血液浄化療法の費用対効果を分析している研究は、組み入れ対象とした。患者10名未満の症例シリーズや、対照群のない研究は除外した¹¹⁾。

アウトカムの評価

各アウトカムについての全体的なエビデンスの質は、GRADEアプローチによって定義される検討事項に従って評価した。すなわち、治療効果の推定値にバイアスを生じさせるかもしれない研究デザインにおける限界、説明のつかない異質性に起因する一貫性のない結果、間接比較や非直接的な集団・介入・比較対象・アウトカムに起因するエビデンスの非直接性、サンプルサイズや事象数

が少ないことや95%信頼区間が広いことに起因する組み入れ対象研究の不精確さ、である。可能な場合は、RevMan v.5を使用したメタアナリシスを実行し、懸案のアウトカムについて特定できたデータの統合を行った。提起された各疑問について取得できた情報は、GRADE profiler (GRADE Pro) v.3.2を使用して要約した²⁶⁾。

推奨についての合意形成

各アウトカムについて特定できたエビデンスを評価したあと、疑問ごとに全体的な質を評価した。リスクと利益のバランスについて話し合い、コストや患者の価値観についてのデータが入手できた場合はこれらについても考慮した。最後に、意思決定者に提示する推奨を、全体的判断を基にグレーディングし定義した。

GRADE Working Groupに所属するメンバー (HJS) がこのプロセス全体を審査し、プロセスの方法論的側面について疑問が浮上した場合には指導を行い、解決に当たった。胃腸科専門医で、炎症性腸疾患 (IBD : inflammatory bowel disease)

を専門とし、評価対象となっている治療の実績を持つJLC-Nが、PICO疑問、ならびに定義された各疑問について考えられるアウトカムを審査した。

新技術の評価におけるGRADEアプローチの使用を評価するためのSWOT分析

上述の新技術に関わる推奨を確立する上でのGRADEアプローチの使用について評価するために、SWOT (Strength (メリット), Weakness (デメリット), Opportunity (機会), Threat (弊害)) 分析を実施した。メリット (Strength) は、目的達成に有利に働くGRADEアプローチの属性と定義され、デメリット (Weakness) は目的達成に不利に働くと考えられる属性と定義される。機会 (Opportunity) は、目的達成に有利に働くと考えられる外部条件と定義され、弊害 (Threat) は、目的達成に不利に働くと考えられる外部条件と定義される。

本研究の企画に関与した研究者グループは、上述の目的のためにGRADEアプローチを使用した場合にどのようなメリット、機会、デメリット、弊害が明らかになると考えられるかについて、非公式の討議を行った。HJSは、GRADE開発を担当していたことから、この討議には参加していない。参加した各研究者 (NI-R, IG-I, RR-I, ML-A, ER-R) が個別に評価を行い、明らかになった全ての問題点を要約し、議論することで、共通のテーマを構築した。各研究者は、全項目を1 (最も重要でない) ~ 9 (最も重要である) の9段階で採点した。最後に、明らかになった各問題点の合計スコアと中心スコアを算出し、これに基づき、重要度に応じてこれらの問題点をランク付けした。

結果

第一の疑問について得られた結果

「非ステロイド依存性および非ステロイド抵抗性のUC患者の治療において、疾患の臨床的寛解を達成するために標準的なコルチコステロイド治

療ではなく血球細胞除去用浄化器を使用すべきか」

この疑問のために定義されたアウトカムの相対的重要性に関する合意内容をTable 1に提示する。Nishioka⁵⁾, Hanai⁴⁾, Bresci²⁾ によって報告された比較臨床研究を分析に組み入れている。Sands²⁷⁾ が調査した患者は、本研究で検討している臨床状況の観点から定義されていなかったため、分析からは除外した。

Table 2は、GRADEプロファイルの各アウトカムについて特定できた情報をまとめたものである。同一のアウトカムに関する複数の研究が特定された場合には、データのメタアナリシスを実施した (Fig. 1A)。

選択した研究間で臨床的寛解の定義が異なるといった、いくつかの要因により、結果の分析には苦労した。われわれは、臨床的寛解と内視鏡的寛解の定義にMayoスコア (Mayo Clinical Index) を使用したが、これらの寛解を示すために使用できる指標や定義は他にも多数あり²⁸⁾、事実、組み入れた研究の一部でも違う指標や定義が使用されていた^{1, 2, 5)}。内視鏡的寛解の定義にはRachmilewitz内視鏡所見スコア (Rachmilewitz Endoscopic Index (EI)) が使用されるケースが多いことがわかっているが、分析に組み入れた研究ではこのアウトカムは測定されていなかった。ただし、組み入れた研究の一部で、治療前後の平均EIを報告しているケースがあったため、このアウトカムを内視鏡的寛解の非直接的指標として採用した (Table 2)。われわれは、この非直接性はグレードダウンに値するほど深刻なものであると判断した。第一の疑問について得られた結果は、次のように要約できる。

リスクと利益のバランス：血球細胞除去用浄化器とコルチコステロイドの間には有効性の違いはないようであり、いずれも非ステロイド依存性UCおよび非ステロイド抵抗性UC患者において治療1か月目で臨床的寛解が導入できたが、コルチコステロイドへの反応がみられた患者では、血液浄化療法はコルチコステロイドに比べ、効果が

Table 2 第一の臨床疑問に関する GRADE evidence Profile

質評価	結果の要約										重要性	
	患者数						効果					質
研究数	デザイン	限界	非一貫性	非直接性	不精確さ	その他の要因	血液浄化療法	コルチコステロイド治療	相対 (95%CI)	絶対		
治療1か月目の臨床的寛解 (観察期間の中央値 3週)												
3	ランダム化試験	深刻 ¹	深刻な非一貫性なし ²	深刻な非直接性なし ³	深刻 ⁴	なし	42/62 (67.7%)	32/73 (43.8%)	RR 1.47 (1.07-2.02)	206/1,000 (-31~447)	⊕⊕○○	重大低
治療1か月目の内視鏡的寛解 (観察期間の平均 1週; スコアの幅: 0-0; 少ないほうがより良い)												
1	ランダム化試験	深刻 ⁵	深刻な非一貫性なし ⁶	深刻 ⁷	深刻 ^{4,6}	なし	20	20	— ⁸	— ⁸	⊕○○○	非常に低
治療による軽度の有害事象 (観察期間の中央値 3週)												
3	ランダム化試験	深刻 ¹	深刻 ⁹	深刻な非直接性なし	深刻 ^{4,10}	なし	9/62 (14.5%)	22/73 (30.1%)	OR 0.50 (0.12-2.02)	-135/1,000 (-258~209)	⊕○○○	非常に低
中等度~重度の有害事象 (観察期間の中央値 3週)												
2	ランダム化試験	深刻 ¹¹	深刻な非一貫性なし	深刻な非直接性なし	深刻 ⁴	なし	0/29 (0%)	5/40 (12.5%)	OR 0.15 (0.02-1.27)	-105/1,000 (-122~30)	⊕⊕○○	重大低
治療12か月目の臨床的寛解 — 測定なし												
0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	重要

¹ これらの研究が盲検化されていたか不明。Nishiokaらの研究においては、患者は自身が受ける治療を自由に選択していた (真のランダム化試験ではない)。それにもかかわらず、この研究は本メタアナリシスに組み入れたが、エビデンスの質はグレードダウンされた。組み入れた研究の1つは (Hanai et al, 2006) 抄録であったが、われわれが必要としている情報を含んでいない。

² 組み入れた研究において寛解時の患者の割合は一定ではなかったが、メタアナリシスを実施し異質性のp値は0.24だった。そのため、この非一貫性をダウングレードに値するほど重要とは考えなかった。

³ 臨床的寛解はMayoスコアの0~2と定義したが、組み込んだ研究においては、CAI (Clinical Activity Index) が使われ、ときにはEI (Endoscopic Index) と併用されて使われていた。

⁴ 患者数は少なく、イベント数も非常に少ない (300未満)。

⁵ このRCTは盲検化されていない。

⁶ たった1件の研究である。

⁷ 内視鏡的寛解に関するデータはないが、介入群と対照群について、治療前後の平均EIに関する情報があった。治療後は、血液浄化療法群とコルチコステロイド治療群で、それぞれ平均EIが5.5、6点下がっていた。

⁸ 計算不能であるが、2つの治療において差がないようである。

⁹ Nishiokaら (2005) の結果は他の2つの組み込んだ研究と一致していない。このメタアナリシスにおいては、I2は57%であり、この異質性はダウングレードに値すると思われる。

¹⁰ 総合効果の95%CIは広い。

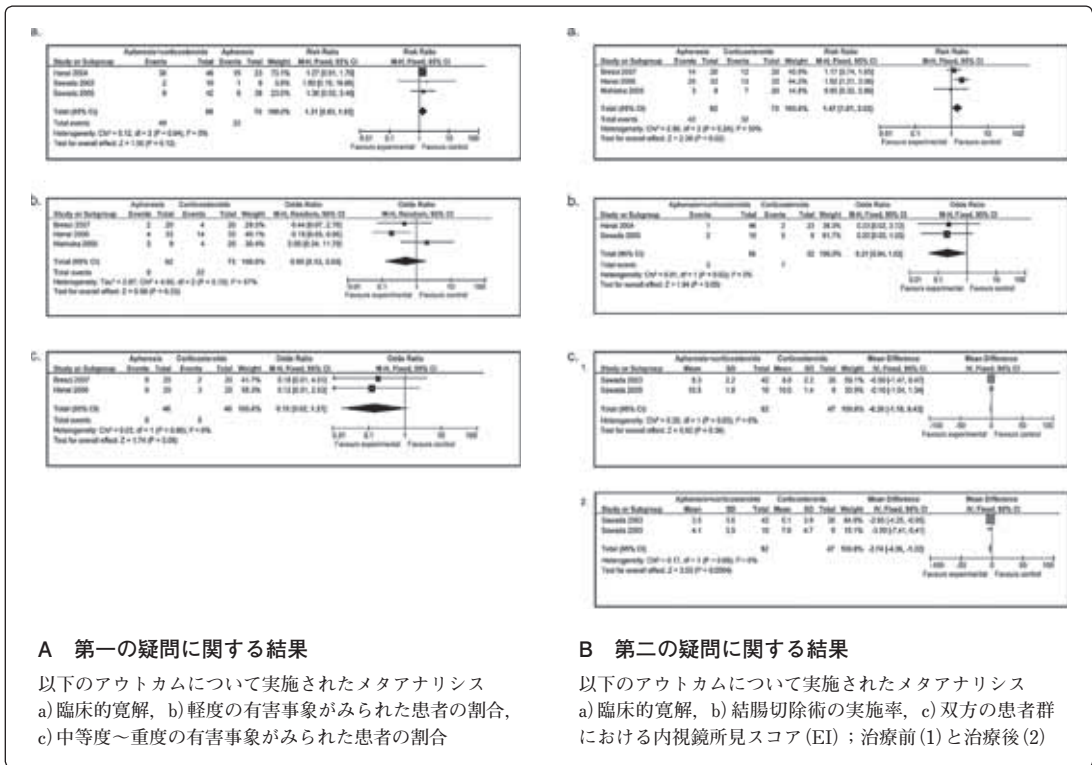
¹¹ 組み込んだ研究が盲検化されていたか不明である。

現れるのが遅かった。LCAPは高用量コルチコステロイドに比べ、有害事象の発生率が有意に低い傾向があるが、これらの有害事象は一般的に一時的なもので、ほとんどのケースでLCAPの実施時、または実施後間もなく消失する²⁹⁾。短期間のコルチコステロイドに重要な有害事象はないようである。

備考: リスクと利益のバランスは不確かだが、血液浄化療法はコルチコステロイドと比べ、リスクよりも利益の方が多く傾向がある。血液浄化療法はコルチコステロイド治療と同程度の寛解率を

達成できるようであるが、この臨床疑問を解決するために特定したエビデンスの全体的質は非常に低いものであった (Table 2参照)。その一方で、血球細胞除去用浄化器は、本研究の臨床状況下において (コルチコステロイド治療に反応する患者において)、コルチコステロイドよりも低コストでより迅速な効果をもたらすわけではないという点で、十分な純利益が見込めるとはいえない。プレドニゾンを短期間高用量投与後、漸減した場合の治療コストは218.3ユーロと推定され、アダカラム (Adacolumn[®]) を使用した治療コストは6,500

Fig. 1 各臨床疑問に関連したアウトカムについてのメタアナリシス



ユーロである³⁰⁾。

結論として、2か月間におよぶコルチコステロイド治療の有害事象は限られたものであり、寛解導入も早く、コストも著しく低いことから、本研究の状況下で血球細胞除去用浄化器の利益がコルチコステロイド治療よりも大きいとはいえない。以上から、パネルは次の推奨に合意した。

「非ステロイド依存性および非ステロイド抵抗性のUC患者に対しては、血球細胞除去用浄化器 (GCAPまたはLCAP) よりもコルチコステロイド療法を推奨する。治療の推奨：弱い。エビデンスの質：非常に低い。」

第二の疑問について得られた結果

「ステロイド依存性UC患者の治療において、標準的なコルチコステロイド治療ではなく、コルチコステロイドの減量や中止を目的とし、コルチ

コステロイド治療の補助療法として血球細胞除去用浄化器を使用すべきか」

定義した各アウトカムの相対的重要性を表すスコアをTable 1に示す。この疑問のために選択したのは、Hanai¹⁾とSawada^{10, 29)}による研究である。Joら³¹⁾による後ろ向き研究は、おそらく比較集団が異なっているため (血液浄化療法が、プレドニゾンに抵抗性または依存性を示した患者に適用されている傾向が強かった)、除外した。

第二の疑問について得られたGRADEプロファイルを示す。臨床的寛解と内視鏡的寛解、治療前後のコルチコステロイド用量減少のアウトカムについて、データのメタアナリシスを実施した (Fig. 1B)。

フォローアップの期間にばらつきがあること、臨床的寛解と内視鏡的寛解を定義するために使用されている指標にばらつきがあること、選択した

Table 3 第二の臨床疑問に関するGRADE evidence Profile

質評価	結果の要約										重要性	
	患者数	効果		質								
研究数	デザイン	限界	非一貫性	非直接性	不精確さ	その他の要因	血液浄化システム+コルチコステロイド治療	コルチコステロイド治療	相対 (95%CI)	絶対		
治療1か月目の時点でコルチコステロイドを必要としていない患者の割合 (観察期間の平均 14週)												
1	ランダム化試験	深刻な限界なし ¹	深刻な非一貫性なし	深刻な非直接性なし	深刻 ^{2,3}	なし	10/46 (21.7%)	3/23 (13%)	OR 1.85 (0.46-7.52)	91/1,000 (-67~454)	⊕⊕⊕○ 中	重大
コルチコステロイド用量の平均減少量 (観察期間の中央値 7.5週)												
2	ランダム化試験	深刻 ⁴	深刻 ⁵	深刻な非直接性なし	深刻 ³	なし	55	33	—	統合なし	⊕○○○ 非常に低	重要
治療1か月目の臨床的寛解 (観察期間の中央値 1週)												
3	ランダム化試験	深刻 ⁴	深刻な非一貫性なし ⁵	深刻	深刻 ³	なし	49/98 (50%)	22/70 (31.4%)	RR 1.31 (0.93-1.83)	97/1,000 (-22~261)	⊕○○○ 非常に低	重大
治療1か月目の内視鏡的寛解 (観察期間の中央値 1週)												
2	ランダム化試験	深刻 ⁴	深刻な非一貫性なし	深刻 ^{7,8}	深刻 ³	なし	52	47	—	—	⊕○○○ 非常に低	重要
フォローアップ時の結腸切除術の実施率 (観察期間の中央値 2週)												
2	ランダム化試験	深刻 ⁴	深刻な非一貫性なし	深刻な非直接性なし	深刻 ³	なし	3/56 (5.4%)	7/19 (36.8%)	OR 0.21 (0.04-1.02)	-275/1,000 (-350~6)	⊕⊕○○ 低	重大
生活の質の改善 — 測定なし												
0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	重大
長期的副作用 — 測定なし												
0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	重大
治療12か月目の臨床的寛解 (観察期間の平均 3.5か月)												
1	ランダム化試験	深刻な限界なし	深刻な非一貫性なし	深刻 ⁹	深刻 ^{2,3}	なし	39/46 (84.8%)	16/23 (69.6%)	RR 1.22 (0.9-1.36)	153/1,000 (-70~251)	⊕⊕○○ 低	重大

¹ランダム化プロセスに関する情報は本文にはないが、各患者の評価は盲検化されたと指摘されている。

²たった1件の研究である。

³サンプルサイズは小さく、イベント数は300件以下である。

⁴患者のステロイド反応様式を定義する基準は同じではないため、選ばれた研究における患者は異なっている。これは限界と考えられ、そのためにエビデンスの質はグレードダウンされた。

⁵血液浄化装置およびコルチコステロイドにより治療された患者は、最初はコルチコステロイドの量は同じではなく、さらには‘最終’コルチコステロイド量が測定された時期は双方の研究において同じではない (この理由により、われわれはデータを統合しなかった)。

⁶Sawadaの2つの研究においては、臨床的寛解はより厳しく定義されていた (CAI=0)。しかし、結果の一貫性が認められた (Fig. 1B 参照)。

⁷定義されたように内視鏡的寛解を評価していないが、双方の群について治療前後の平均EIのデータを提供している。治療前後の平均EIを統合して比較することはできなかった (Fig. 1B 参照)。治療前の平均EIはグループ間で類似していたが、血液浄化療法+コルチコステロイド群ではコルチコステロイド群に比べて平均EIは3点低かった。

⁸研究のいずれにおいても、内視鏡的寛解の定義にはコルチコステロイドの中止を考慮していなかった。

⁹この研究においては、平均観察期間は3.5か月で、懸案のアウトカムについては12か月ではなかった。

アウトカムのいくつかについて結果が欠如していることから、評価は困難であった。しかしながら、文献においては、異なるプロトコルを使用した際に臨床的寛解の面で差異があるとする説明はない^{9, 32)}。

したがって、第二の疑問について得られた結果

は、次のように要約できる。

リスクと利益のバランス：血球細胞除去用浄化器はリスクよりも利益が多いようである。血液浄化療法により、中等症の活動性UC患者の多くにおいてコルチコステロイドの減量が可能であると考えられることから¹⁾、血液浄化療法における明

らかなリスクを、コルチコステロイドの継続的投与のリスクと比較すべきである。

備考：この場合、リスクと利益のバランスは不確定であり、疑問の解決に当たって入手できたのは非常に質の低いエビデンスのみであった。事実、特定できたのは、中等症～重症のUCにおいて従来治療とGCAPを併用した代替療法の2つを比較しコストを評価した研究の1件のみである³⁰⁾。この研究では、中等症～重症のステロイド依存性UC患者の治療におけるGCAPの併用には費用対効果があり、コルチコステロイド使用による有害事象の減少や外科的介入件数の減少によるコスト節減がもたらされることが示されている。患者の価値観と好みに関しては、一部のUC患者はコルチコステロイドの投与を拒否していることが判明した^{29, 33)}。さらに、クローン病患者の好みを調べた最近の研究では、患者は数ある問題の中でも

特にステロイドの必要性を回避できる治療を一貫して好む傾向が示されている³⁴⁾。

以上から、パネルは次の推奨の策定に合意した。「ステロイド依存性UC患者には、コルチコステロイドと血球細胞除去用浄化器（GCAPまたはLCAP）を併用することにより、コルチコステロイドの継続的投与の減薬または中止を可能にすることを推奨する（治療の推奨：弱い、エビデンスの質：非常に低い）。」

GRADEアプローチが新技術の評価に適しているかを評価するためのSWOT分析

GRADEアプローチが新技術の評価に適しているかを調べるために実施したSWOT分析の結果をTable 4に示す。

最も関連性のあるメリットとしては、提起された臨床疑問に関わるアウトカムを定義し、各アウ

Table 4 SWOT分析の結果

メリット	中央値 (合計スコア)	デメリット	中央値 (合計スコア)
S1：プロセスの初期段階において各種アウトカムの重要性をランク付けすることにより、推奨の詳細な吟味とグレーディングが開始される。	8 (39点)	W1：時間のかかる手法である。	8 (38点)
S2：アウトカムの定義とグレーディングに際して患者の価値観が考慮されるため、文献の結果による影響を排除できる。	8 (38点)	W2：推奨の強さは、特定されたエビデンスの質のみに依存しているわけではない。	6 (33点)
S3：プロセスの過程で患者の意見が考慮される。	7 (37点)	W3：GRADEの仕組みを理解するには教育的なトレーニングが必要である。	7 (31点)
S4：研究全体のアウトカムの質が明確に評価される。	7 (35点)	W4：一部の構成要素にはまだ継続的に手が加えられている。	5 (29点)
S5：推奨の詳細な吟味に際し、有効性や適用可能性の側面を考慮し、アウトカムが個別評価される。	7 (34点)		
S6：開始段階からの専門家との連携により、結果が受け入れられやすくなる。	7 (33点)		
機会	中央値 (合計スコア)	弊害	中央値 (合計スコア)
O1：透明性が高く、系統的な手法を採用していることから、新技術を含むHTAでの使用が可能である。	8 (38点)	T1：新技術に関わる問題点：研究件数が少ないこと、異質性、不適切なアウトカムなど。	6 (34点)
O2：今後の研究で考慮すべきアウトカムを特定できる。	7 (37点)	T2：複雑な手法のため、使用する専門家が限られてくるかもしれない。	7 (34点)
O3：プロセスを効率化するためのソフトウェアが開発されている。	7 (37点)	T3：組織的支援がない。	6 (25点)

トカムを重要性に基づいて等級付けすることにより、プロセスの初期段階でエビデンスの質ならびに推奨の詳細な吟味とグレーディングが行われる点があげられる。さらに、GRADEアプローチでは患者の価値観を考慮し、文献で報告されている一切のアウトカムによる影響を排除することができる。一方、GRADEアプローチを適用すると、定義した全てのアウトカムについて情報検索を行う必要があることから、SIGNなどのその他の手法よりも時間がかかると考えられている。とはいえ、新技術を含む医療技術評価 (HTA) におけるGRADEアプローチの適用には、透明性の高さと系統的な方法から得られる利益があると考えられる。

考察

医療における推奨の作成には常に不確実性があり、数多くの異なる手法が採用されてきた^{13, 14)}。GRADEアプローチは従来の手法の利点を取り入れ、なおかつ医療研究の方法における新たな進展を組み入れ続けていることから、われわれグループは過去2年間、スペインの医療現場へのGRADEアプローチの導入に取り組んできた^{15, 18~22, 35, 36)}。本研究は、通常の診療ガイドラインの作成とは異なる状況、すなわち新しい医療技術の評価に、GRADEアプローチを適用することを目的とし、この目的のためにUC治療に血球細胞除去用浄化器を使用するケースについて取り上げた。

本研究の限界としては、エビデンスの質と推奨の強さを評価するためにGRADEアプローチを他の手法と比較する試験を実施していないことがあげられ、われわれの結果を客観的に検証/確認するにはこのような比較試験が必要であったといえる。しかし、本研究から教訓を得て、われわれの経験について結論を導き出すために、SWOT分析を実施し、本研究の条件下でのGRADEアプローチの使用を通じて明らかになったメリット、デメリット、機会、弊害を分析した。

また、われわれはGRADEアプローチの使用経

験が比較的乏しいため、本研究の結果がその影響を受けている可能性があることに触れておきたい。事実、われわれの解釈は、GRADEアプローチの適正使用について話し合うために開催した複数回のワークショップの参加者の見解の影響を受けている可能性があり、ワークショップ参加者によれば、GRADEは、特に臨床医にとってはより複雑な手法であり、診療ガイドラインを詳細に吟味するために一般的に使用されている他のシステムと比較し、時間がかかる手法であると指摘している³⁷⁾。しかし、SWOT分析によって示されたように、GRADEにより提供されているソフトウェアや補助ツールを使用することにより、エビデンスプロファイルの作成を効率化し、推奨を策定する際の透明性を高めることができると考えられる (Table 4, 機会3)。

臨床専門家を1名しか加えていなかったことも、たった「1つの見解」しかないことによって研究にバイアスが生じていた可能性があり、これもまた本研究の限界といえるかもしれない。本研究は、IBDの専門家4名と共同で実施した過去の研究に基づくものであることから、本研究での臨床専門家の役割は、IBDに関わる疑問が浮上した場合に、その解決に当たるといだけのものではあった。今後実施する比較試験では、様々な異なる見解を網羅するためにより多くの臨床専門家を加えるべきである。

本研究のもう1つの限界として、これはGRADEに起因する問題ではないが、関連するアウトカムの一部については測定や報告がされておらず、データの検索が困難であったことがあげられる。その典型例が、「UC患者の生活の質 (QOL) の改善」アウトカムで、通常はIBDQ質問票を使用して評価される。このアウトカムは第二の疑問における重大なアウトカムとして定義されていたが、組み入れた研究の中でこれを測定している研究は1件もなかった。同様に、最近の報告によってGMAの長期的有効性が示唆されているにもかかわらず^{38, 39)}、「フォローアップ12か月目の臨床的寛解」アウトカムについての直接データは入手できな

かった。ステロイド依存性UC患者における臨床的寛解の定義についても直接データは入手できなかったが、一部の専門家は、ステロイドの完全中止を伴うべきであると考えている^{33, 38, 40, 41}。上述のデータを特定できなかったことから、エビデンスの評価には苦労した。しかし、新技術に関していえば、GRADEアプローチを適用することによって得られる結論に基づき、懸案のアウトカムを正確に定義できるはずであり、これらのアウトカムについては、今後の研究で評価すべきである (Table 4, 機会2)。

本研究の強みについては、懸案のアウトカムの定義においてGETECCU (The Spanish Group for the study of Crohn's disease and UC) メンバーの指導を受けられたことから、最終的な推奨が臨床医に受け入れられやすいものと考えられる (Table 4, メリット6)。スペインで実施されたGRADEアプローチに関するトレーニングコースの終了後に実施された質的研究によると、懸案のアウトカムが文献の結果を根拠とするのではなく、専門家と患者の両方が重視するアウトカムを考慮した上で定義されることから (Table 4, メリット2)、GRADEアプローチは専門家が実際の医療現場で直面する問題に対してよりきめ細やかに配慮していると受け止められていた³⁷。つまり、プロセスの初期段階から患者の価値観と重要なアウトカムに基づき、推奨の詳細な吟味が開始される (Table 4, メリット1)。われわれもまた、GRADE手法の主なメリットである患者の価値観と好みを考慮するようにした (Table 4, メリット3)。

選択した臨床疑問に関しては、特定できた文献により、選択的白血球除去療法は、UC患者の末梢血中の活性化された顆粒球と単球/マクロファージの除去に効果的で、なおかつ優れた安全性が維持されることが示唆されている⁴²。事実、一部の研究では、UC患者の治療にはコルチコステロイド治療ではなく血球細胞除去用浄化器を第一選択治療として使用することを提案しており³、選択的血液浄化療法はステロイド薬減量に有効であることを示すエビデンスを提供している研究も

あることから¹²、われわれが定式化した臨床疑問は適切であると考えられる。UC治療のための血球細胞除去用浄化器の使用に関する疑問としては、その他にも小児患者やコルチコステロイドによる毒性作用が発現する患者の治療に血液浄化療法を適用すべきか、といった疑問を提起できるだろう。

本研究で最も苦労したのは各アウトカムについて特定したエビデンスの評価で、これには、UCの状況や、評価対象となった新技術の特徴が部分的に原因している (Table 4, 弊害1)。SWOT分析の結果は、GRADE手法は時間がかかり (Table 4, デメリット1)、なんらかの教育的トレーニングを必要とする (Table 4, デメリット3) ことを示唆するもので、これらはいずれもGRADE使用における限界と考えられるが (Table 4, 弊害2)、エビデンスの評価は一般的にGRADEを使用した場合も他の手法を使用した場合も困難であることには変わらない。したがって、GRADE以外の手法に関しても、GRADEと同様の透明性の高い結果を出そうとすれば、GRADE手法よりさらに多くの時間がかかる可能性も考えられる。また、GRADEアプローチでは結果の一貫性、非直接性、精確さについて明確に判断することが可能であり、これは新技術への適用に際して有益である (Table 4, 機会1およびメリット4)。

われわれは、各疑問に関わる全体的なエビデンスの質は、エビデンスの質が最も低い重大なアウトカムに基づき判断すべきであると考えた。本研究では、いずれの疑問もエビデンスの質は非常に低かった。SWOT分析でも言及したように、GRADEアプローチでは各種アウトカムの相対的重要性やそれらのトレードオフ、さらにはエビデンスの質を暗示的ではなく明確に判断することから³⁵、これらの判断に関する審議と明確化が促されるといえる。

前述のとおり、この新技術におけるGRADEアプローチの適用可能性に関するSWOT分析から得られた情報は有用であると考えられ、今後、同じ目的のために異なる手法を使用した場合に推奨

が異なってくるかを調べる比較試験を計画すべきと考える。これにより、新技術におけるGRADEアプローチの有用性についてより詳細な情報を得ることができるだろう。

要約

われわれの研究は、GRADEアプローチが、HTA報告作成プロセス全体の一部である推奨の定式化段階の透明性を高めるための適切な手段であることを示唆するものである。HTA報告は、特に新技術の評価に関連するものだが、新しい医療技術が導入された時点ではまだ情報が欠如しているため、これらの評価のほとんどは弱い推奨につながることになる。しかしながら、GRADEアプローチは、新技術の評価に際し、今後の研究でどのような事項を検討すべきかを判断するのに役立つと考えられる。また、新たな医療技術に関する推奨を策定するための最善のアプローチの確立に向けたさらなる研究の実施が必要である。

謝辞

本研究は、スペイン保健省およびバスク保健省 (Spanish and Basque Ministries of Health) の出資協定による資金提供を受け、HTAのバスク事務局Ostebaにより実施された。本書の出版は、Spanish Ministry of Innovationに所属するCarlos III Health InstituteとInstitute of Health Sciences of Aragonとの間で締結された提携協定に基づき、スペイン医療制度の品質計画 (Quality Plan of the Spanish Health System) のために構築された協賛の枠組みの中で実現された。

著者の詳細

¹ Basque Office for Health Technology Assessment (Osteba), Department of Health and Consumer Affairs of the Basque Country, Vitoria-Gasteiz, Spain. ² Department of Gastroenterology, Galdakao-Usansolo Hospital, Osakidetza (Basque Health Service), Galdakao, Spain. ³ Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics, McMaster University, Hamilton, Canada.

著者の貢献

5名の著者ら (NI-R, IG-I, RR-I, ML-A and ER-R) が

全プロセス (GRADEアプローチの適用とSWOT分析の実施) に参加した。これらのプロセス、ならびに両プロセスから得られた結果の修正と審議において、HJSはGRADEアプローチの正確な適用のための支援を提供した。JLC-Nは、懸案の疾患と治療に関わる側面に関するアドバイスと支援を提供した。NI-Rはその保証人である。著者全員が原稿を閲読し、承認した。

利益相反

著者の1名 (HJS) がGRADEアプローチの策定に関与していることを申告する。ただし、本研究へのHJSの貢献は、他のグループメンバーへのGRADEに関する指導、研究結果の修正と審議、GRADEアプローチの正確な適用のための他のグループメンバーへの支援提供を主としたものである。

Received: 27 May 2009

Accepted: 16 June 2010

Published: 16 June 2010

参考文献

- 1) Hanai H, Watanabe F, Yamada M, Sato Y, Takeuchi K, Iida T, Tozawa K, Tanaka T, Maruyama Y, Matsushita I, Iwaoka Y, Kikuch K, Saniabadi AR: Adsorptive granulocyte and monocyte apheresis versus prednisolone in patients with corticosteroid-dependent moderately severe ulcerative colitis. *Digestion* 2004, 70(1):36-44.
- 2) Bresci G, Parisi G, Mazzoni A, Scatena F, Capria A: Treatment of patients with acute ulcerative colitis: conventional corticosteroid therapy (MP) versus granulocytapheresis (GMA): a pilot study. *Dig Liver Dis* 2007, 39(5):430-4.
- 3) Hanai H, Watanabe F, Takeuchi K, Saniabadi A, Bjamasson I: Leukocyte adsorptive apheresis for the treatment of active ulcerative colitis: A prospective uncontrolled study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003, 1:28-35.
- 4) Hanai H, Iida T, Watanabe F, Yamada M, Takeuchi K, Kikuyama M, Maruyama Y, Iwaoka Y, Hirayama K, Saniabadi AR: Intensive granulocyte and monocyte apheresis versus intravenous prednisolone in patients with severe ulcerative colitis: a multicentre randomised controlled study [abstract]. *Gut* 2006, 55(Suppl 2):A1.
- 5) Nishioka C, Aoyama N, Maekawa S, Shirasaka D,

- Nakahara T, Tamura T, Fukagawa M, Umezu M, Abe T, Kasuga M: Leukocytapheresis therapy for steroid-naive patients with active ulcerative colitis: its clinical efficacy and adverse effects compared with those of conventional steroid therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2005, 20(10):1567-71.
- 6) Yamamoto T, Umegae S, Kitagawa T, Yasuda Y, Yamada Y, Takahashi D, Mukumoto M, Nishimura N, Yasue K, Matsumoto K: Granulocyte and monocyte adsorptive apheresis in the treatment of active distal ulcerative colitis: a prospective pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004, 20(7):783-92.
 - 7) McCarthy DA, Rampton DS, Liu YC: Peripheral blood neutrophils in inflammatory bowel disease: morphological evidence of in vivo activation in active disease. *Clin Exp Immunol* 1991, 86:489-93.
 - 8) Pineda AA: Developments in the apheresis procedure for the treatment of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006, 12(Suppl 1): S10-4.
 - 9) Sakuraba A, Sato T, Naganuma M, Morohoshi Y, Matsuoka K, Inoue N, Takaiishi H, Ogata H, Iwao Y, Hibi T: A pilot open-labeled prospective randomized study between weekly and intensive treatment of granulocyte and monocyte adsorption apheresis for active ulcerative colitis. *J Gastroenterol* 2008, 43:51-6.
 - 10) Sawada K, Kusugami K, Suzuki Y, Bamba T, Munakata A, Hibi T, Shimoyama T: Leukocytapheresis in ulcerative colitis: results of a multicenter double-blind prospective case-control study with sham apheresis as placebo treatment. *Am J Gastroenterol* 2005, 100(6): 1362-9.
 - 11) Ibarгойen-Roteta N, Gutiérrez-Ibarluzea I, Cabriada-Nuño JL, Clofent-Vilaplana J, Ginard-Vicens D, Domènech-Morral E, Oliva-Oliva G, Queiro-Verdes T: Establecimiento de Estándares, registro y análisis de casos de tratamiento de la colitis ulcerosa mediante sistemas de aféresis. *Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias* Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco 2006, OSTEBA N° 2006/5.
 - 12) Bianchi Porro G, Cassinotti A, Ferrara E, Maconi G, Ardizzone S: Review article: the management of steroid dependency in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007, 26:779-94.
 - 13) Scottish Intercollegiate Guidelines Network: A guidelines developers' handbook. [<http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/index.html>].
 - 14) Centre for Evidence-Based Medicine de Oxford. Levels of Evidence and Grades of Recommendation. [<http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>].
 - 15) Atkins D, Eccles M, Flottorp S, Guyatt GH, Henry D, Hill S, Liberati A, O'Connell D, Oxman AD, Phillips B, Schünemann H, Edejer TT, Vist GE, Williams JW, The GRADE working group: Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations I: critical appraisal of existing approaches The GRADE Working Group. *BMC Health Serv Res* 2004, 4(1):38.
 - 16) Schünemann HJ, Best D, Vist G, Oxman AD: Letters, numbers symbols and words: how to communicate grades of evidence and recommendations. *CMAJ* 2003, 169(7):677-80.
 - 17) Schünemann HJ, Jaeschke R, Cook DJ, Bria WF, El-Solh AA, Ernst A, Fahy BF, Gould MK, Horan KL, Krishnan JA, Manthous CA, Maurer JR, McNicholas WT, Oxman AD, Rubenfeld G, Turino GM, Guyatt G, ATS Documents Development and Implementation Committee: An official ATS statement: grading the quality of evidence and strength of recommendations in ATS guidelines and recommendations. *Am J Respir Crit Care Med* 2006, 174(5):605-14.
 - 18) Guyat GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A, Schünemann HJ, GRADE Working Group: Going from evidence to recommendations. *BMJ* 2008, 336(7652):1049-51.
 - 19) Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schünemann HJ, GRADE Working Group: GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008, 336(7650):924-6.
 - 20) Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schünemann HJ, for the GRADE Working Group: What is 'quality of evidence' and why is it important to clinicians? *BMJ* 2008, 336(7651):995-8.
 - 21) Schünemann HJ, Hill SR, Kakad M, Vist GE, Bellamy R, Stockman L, Wisløff TF, Del Mar C, Hayden F, Uyeki TM, Farrar J, Yazdanpanah Y, Zucker H, Beigel J, Chotpitayasunondh T, Hien TT, Ozbay B, Sugaya N, Oxman D: Transparent development of the

- WHO rapid advice guidelines. *PLoS Med* 2007, 4(5): e119.
- 22) Schünemann HJ, Oxman AD, Brozek J, Glasziou P, Jaeschke R, Vist GE, Williams JW Jr, Kunz R, Craig J, Montori VM, Bossuyt P, Guyatt GH, GRADE Working Group: Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ* 2008, 336(7653):1106-10.
- 23) Cabriada-Nuño JL, Domènech E, Gomollón F, González-Carro P, González-Lara V, Hinojosa J, Jiménez-López CE, Nos P, Obrador A, Panés J, Saro C, Varea V, Lafuente R, Guilera M: Documento Consenso en el uso de la granulocitoaféresis en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol Hepatol* 2006, 29:85-91.
- 24) Índice de actividad de la colitis ulcerosa: Índice Clínica Mayo. [http://www.ghcontinuada.com/cgi-bin/wdbcgi.exe/gh/utiles.colitis_mayoclinic].
- 25) Gutiérrez-Ibarluzea I, Arcelay A: Leucocitoaféresis para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Informe de Revisión. Vitoria-Gasteiz. Departamento de Sanidad Gobierno Vasco 2004. Informe n° Osteba IR-04-03*.
- 26) GRADEpro: [Computer program]. Version 3.2 for Windows Jan Brozek, Andrew Oxman, Holger Schünemann 2008.
- 27) Sands BE, Sandborn WJ, Feagan B, Löfberg R, Hibi T, Wang T, Gustofson LM, Wong CJ, Vandervoort MK, Hanauer S, Adacolumn Study Group: A randomized double-blind, sham-controlled study of granulocyte/ monocyte apheresis for active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2008, 135(2):400-9.
- 28) D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, Geboes K, Hanauer SB, Irvine EJ, Lémann M, Marteau P, Rutgeerts P, Schölmerich J, Sutherland LR: A review of Activity Indices and Efficacy End Points for Clinical Trials of Medical Therapy in Adults with Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2007, 132(2):763-86.
- 29) Sawada K, Muto T, Shimoyama T, Satomi M, Sawada T, Nagawa H, Hiwataishi N, Asakura H, Hibi T: Multicenter randomized controlled trial for the treatment of ulcerative colitis with a leukocytapheresis column. *Curr Pharm Des* 2003, 9(4):307-21.
- 30) Panés J, Guilera M, Ginard D, Hinojosa J, González-Carro P, González-Lara V, Varea V, Domènech E, Badia X: Treatment cost of ulcerative colitis is apheresis with Adacolumn cost-effective? *Dig Liver Dis* 2007, 39(7):617-25.
- 31) Jo Y, Matsumoto T, Mibu R, Iida M: Addition of leukocytapheresis to steroid therapy: is it beneficial in recurrence of moderate-to severe ulcerative colitis? *Dis Colon Rectum* 2003, 46(10 Suppl):S3-9.
- 32) Ricart E, Esteve M, Andreu M, Casellas F, Monfort D, Sans M, Oudovenko N, Lafuente R, Panes J: Evaluation of 5 versus 10 granulocytapheresis sessions in steroid-dependent ulcerative colitis: A pilot prospective, multicenter randomized study. *World J Gastroenterol* 2007, 13(15):2193-7.
- 33) Cabriada-Nuño J, Bernal-Martínez A, Hernández-Martín A, Arévalo-Serna J, Fernández-Prado E: Aféresis leucocitaria en la inducción de la remisión y retirada de corticoides en la colitis ulcerosa corticodependiente. *Dial Traspl* 2007, 28(2):47-55.
- 34) Johnson FR, Özdemir S, Mansfield C, Mansfield C, Hass S, Miller DW, Siegel CA, Sands BE: Crohn's Disease Patients' Risk-Benefit Preferences: Serious Adverse Event Risks Versus Treatment Efficacy. *Gastroenterology* 2007, 133(3):769-79.
- 35) Atkins D, Briss PA, Eccles M, S Flottorp S, Guyatt GH, Harbour RT, Hill S, Jaeschke R, Liberati A, Magrini N, Mason J, O'Connell D, Oxman AD, Phillips B, Schünemann H, Edejer TT, Vist GE, Williams JW, The GRADE Working Group: Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations II: Pilot study of a new system. *BMC Health Serv Res* 2005, 5(1):25.
- 36) Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Jaeschke R, Helfand M, Liberati A, Vist GE, Schünemann HJ, for the GRADE working group: Incorporating considerations of resources use into grading recommendations. *BMJ* 2008, 336(7654):1170-3.
- 37) Calderón C, Rotaeche R, Etxebarria A, Marzo M, Rico R, Barandiaran M: Gaining insight into the Clinical Practice Guideline development processes: qualitative study in a workshop to implement the GRADE proposal in Spain. *BMC Health Serv Res* 2006, 6:138.
- 38) Domènech E, Hinojosa J, Esteve-Comas M, Gomollón F, Herrera JM, Bastida G, Obrador A, Ruiz R, Saro C, Gassull MA, Spanish Group for the Study of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU): Granulocyte apheresis in steroid-dependent inflam-

- matory bowel disease: a prospective open, pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004, 20:1347-52.
- 39) Muratov V, Lundahl J, Ulfgren AK, Elvin K, Fehrman I, Ahlborg N, Ost A, Hittel N, Saniabadi A, Löfberg R: Down-regulation of interferon-gamma parallels clinical response to selective leukocyte apheresis in patients with inflammatory bowel disease: a 12 month follow-up study. *Int J Colorectal Dis* 2006, 21:493-504.
- 40) Efficacy Study of Granulocytapheresis Plus steroids vs Steroids alone in active steroid dependent ulcerative colitis (ATICCA). [<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00702611>].
- 41) Stange EF, Travis S, Vermeire S, Reinisch W, Geboes K, Barakauskiene A, Feakins R, Fléjou JF, Herfarth H, Hommes DW, Kupcinskas L, Lakatos PL, Mantzaris GJ, Schreiber S, Villanacci V, Warren BF, for the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO): European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: definitions and diagnosis. *JCC* 2008, 2:1-23.
- 42) Abreu MT, Plevy S, Sands BE, Weinstein R: Selective Leukocyte Apheresis for the Treatment of Inflammatory Bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 2008, 41(10):874-88.

doi:10.1186/1748-5908-5-48

原本の書誌情報 : Ibargoyen-Roteta et al.: The GRADE approach for assessing new technologies as applied to apheresis devices in ulcerative colitis. *Implementation Science* 2010 5:48.

* * *