

2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Granulomatosis With Polyangiitis

Joanna C. Robson,¹  Peter C. Grayson,²  Cristina Ponte,³ Ravi Suppiah,⁴ Anthea Craven,⁵ Andrew Judge,⁶ Sara Khalid,⁵ Andrew Hutchings,⁷ Richard A. Watts,⁸  Peter A. Merkel,⁹  and Raashid A. Luqmani⁵

膠原病・リウマチ ジャーナルクラブ

2022年2月23日 岡 秀樹

Introduction

GPAの定義と名称

- 1990年 ACRはGPA(当時はウェゲナー肉芽腫症)の分類基準を発表.
- 2011年 [ウェゲナー肉芽腫症]を[多発血管炎性肉芽腫症]と改称することを提案.
- GPAは, [耳, 鼻, 上気道および下気道を侵す壊死性肉芽腫症, および中~小血管を侵す壊死性血管炎を特徴とし, しばしば壊死性糸球体腎炎を含む]と定義.

ACR 1990年 GPA分類基準

基準項目	定義
① 鼻, または口腔内炎症	化膿性あるいは血性鼻汁の出現, 有痛性あるいは無痛性の口腔内潰瘍
② 胸部X線異常陰影	結節, 空洞, 固定性浸潤影
③ 尿沈査	顕微鏡的血尿 (>5 RBC/HPF), あるいは赤血球円柱
④ 生検での肉芽腫の証明	動脈壁、血管周囲または血管外領域（動脈、小動脈）に 肉芽腫を認める

4項目の内, 2項目を満たすとGPAと分類

分類基準の開発の背景

- 1990年分類基準の感度低下
- ANCAが組み込まれていない
- CT, MRIの普及
- MPAの分類基準がない
- “ number of criteria ” から “ weighted criteria ”

Method

Stage 1: 全身血管炎の分類基準項目の作成

- 候補となる分類項目は、血管炎専門家の意見をノミナルグループ法を使って検討.
- 項目は、demographic, symptoms, physician-observed findings, laboratory tests, diagnostic radiology, biopsy resultsに分類された.

Stage 2: 前向き観察研究

- Diagnostic and Classification Criteria in Vasculitis (DCVAS) study

血管炎または血管炎に類似した疾患と診断された患者を対象とした、国際的な前向き多施設観察研究

- Inclusion criteria

18歳以上, AAVの患者は診断後2年以内でなければ登録できない. 診断時のデータのみが記録された.

within the **previous two years** of **GPA, MPA, EGPA**, other AAV, **giant cell arteritis**, anti-glomerular basement membrane disease, cryoglobulinemic vasculitis, Behçet's disease, primary central nervous system vasculitis, IgA vasculitis, isolated aortitis, other large-vessel vasculitis, or a diagnosis within the **previous five years** of **polyarteritis nodosa** or **Takayasu's arteritis**; OR ii) Diagnosis as made by the submitting clinician within the previous two years of a condition which mimics systemic vasculitis, e.g., infection, tumor, other inflammatory conditions

Stage 3: AAVに特化した項目候補の再検討

分類基準を作成するための最終的な統計解析では、回帰分析中に最終モデルのオーバーフィットを避けるために、約100の予測変数が必要

DCVAS運営委員会の7名は2つのグループに分かれ、異なるカテゴリーの項目を検討し、臨床的関連性(臨床症状, 検査結果, 病理結果, 画像)を評価した.

データセット内の有病率が5%未満, および/または分類基準に臨床的に関連しない(例: 感染症, 悪性腫瘍, 人口動態に関連する)ものを除外対象として選択.

Stage 4: 専門家によってAAVのゴールドスタンダードとなる症例を選定

血管炎の専門家が、提出されたすべての血管炎と無作為に選んだ血管炎の模倣例に査読を行う。各査読者は、提出された50例程度の症例を検討し、診断の確実性を[very certain], [moderately certain], [uncertain], [very uncertain] のいずれかを指定した。少なくとも[moderately certain]で合意された症例のみがさらなる分析に残された。

Stage 5: GPA分類基準のderivationとvalidation

- DCVAS AAVデータセットをランダムに開発(80%)と検証(20%)に分割.
- DCVASコホートからランダムに選んだ比較対象群の割合
AAV(MPA, EGPA) 64% ; 小血管炎(Ex. クリオグロブリン血性血管炎), 中血管炎(Ex. PN) 36%
- 最も重要な項目のみを含む簡略化したモデルを作成するために, lasso logistic regressionを使用.
- 各要素は、それぞれの回帰係数に基づく重み付けがなされた.
- 感度と特異性のバランスが最も良い閾値を同定し, 分類を行った.
- 感度分析では, DCVASデータセットの症例と比較対象から非選択された集団に提出された医師の診断に基づき, 最終的な分類基準を適用した.
- 開発と検証のプールデータを用いて, GPA の新しい分類基準と 1990ACR の 分類基準の特性測定を比較検討.

Result

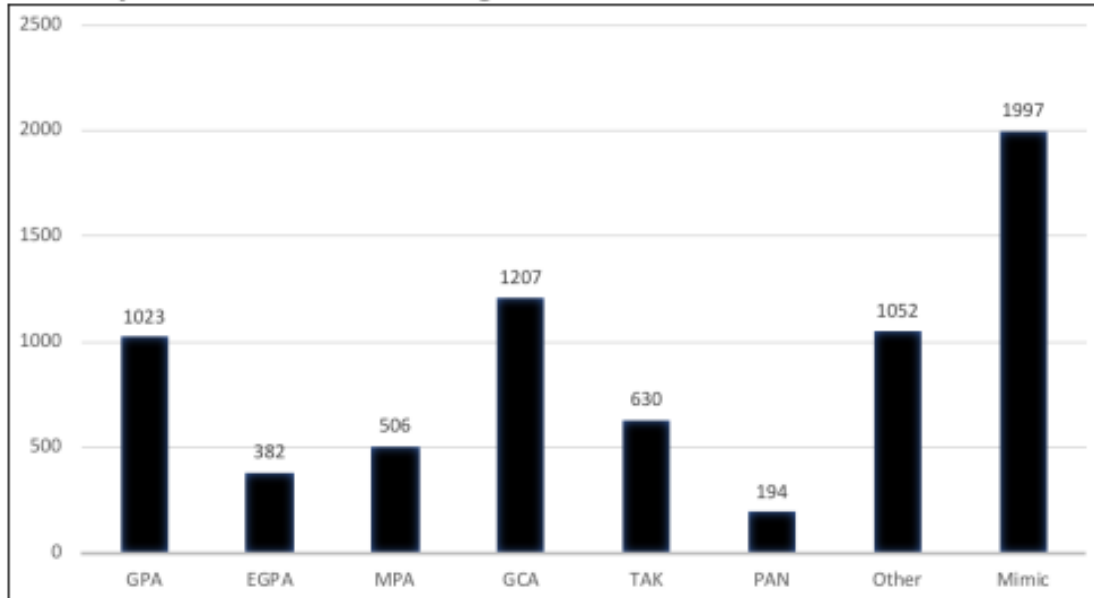
Stage 1: 全身血管炎の分類基準項目の作成

- 委員会がDCVAS報告書から1000項目以上の候補を抽出

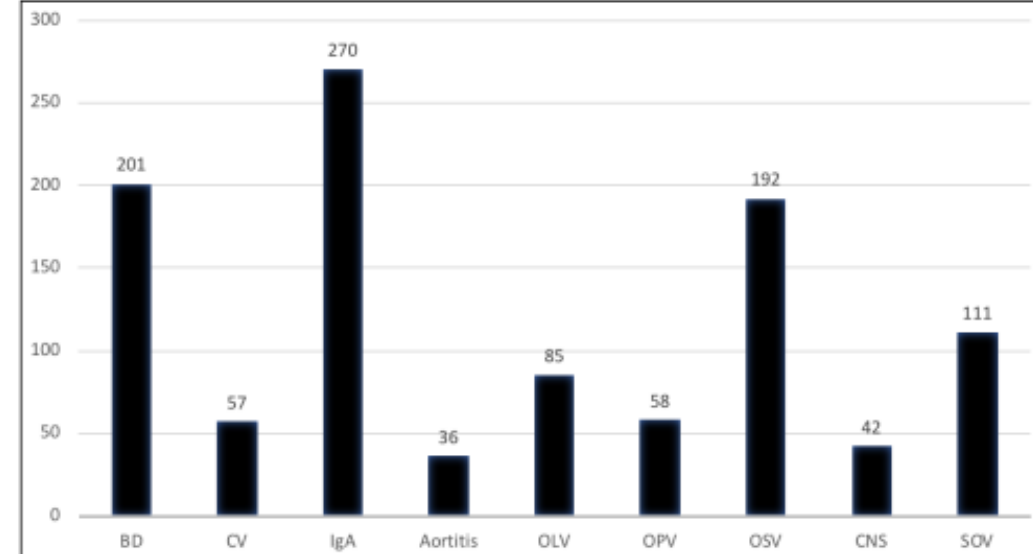
Stage 2: 前向き観察研究

2011年1月から2017年12月にかけて, DCVAS試験は32カ国136施設から6,991人の参加者を募集.

5B. Physician-submitted diagnosis for the DCVAS cohort



5c. Physician-submitted diagnosis for patients with "other forms of vasculitis"

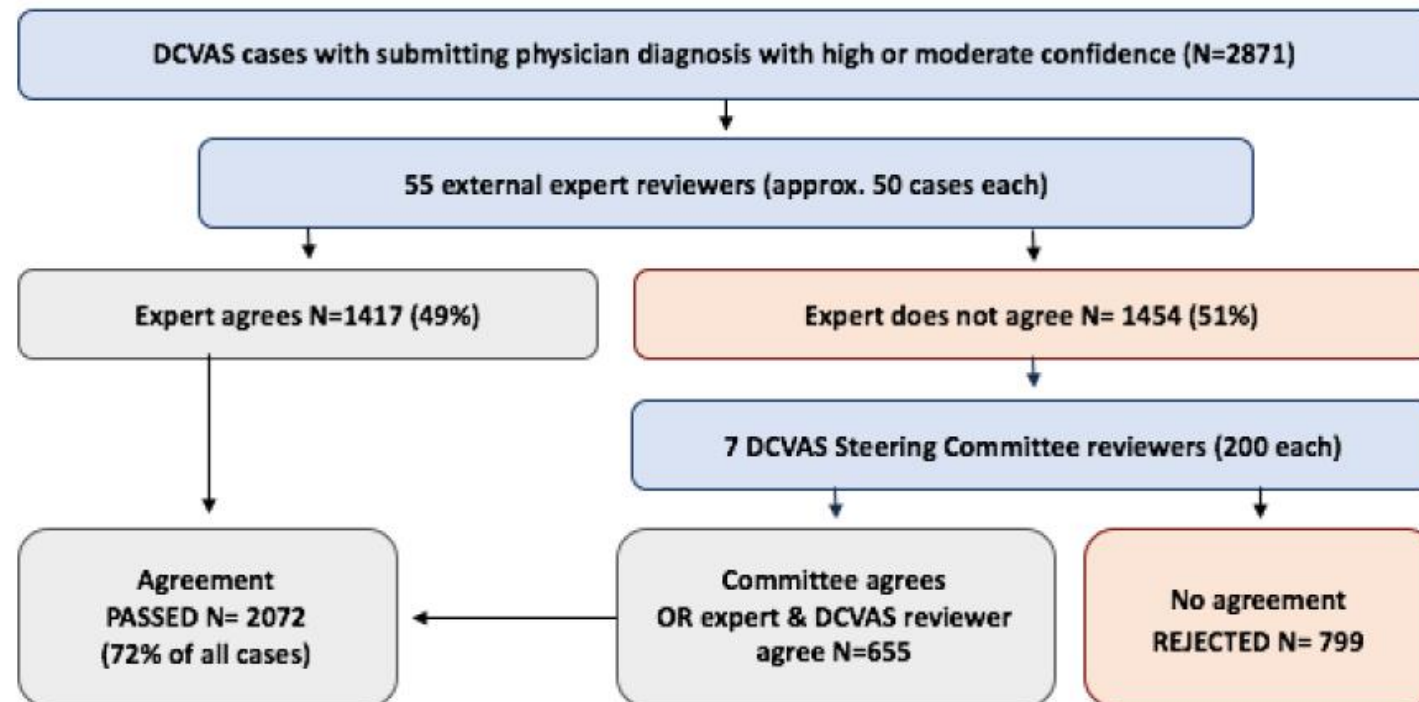


Stage 3: AAVに特化した項目候補の再検討

- 91項目が回帰分析のために残った.
- その内訳は, 臨床45項目(複合14項目), 検査18項目(複合2項目), 画像12項目(すべて複合), 生検16項目(複合1項目).

Stage 4: 専門家でAAVのゴールドスタンダードとなる症例を選定

- 50人の専門家が、小血管炎, 他のタイプの血管炎, 血管炎mimicと診断された2,871例をレビューした。
- その結果, 2,072例が血管炎と判定され, 第5ステージの解析に使用。



Stage 4: 専門家でAAVのゴールドスタンダードとなる症例を選定

- 専門家によるレビューの結果, 724例がGPAの診断.
- 解析のために無作為に選択された比較対象者は813名.

Table 1. Demographic and disease features of cases of GPA and comparators*

	GPA (n = 724)	Comparators (n = 813)†	P
Age, mean ± SD years	53.6 ± 16.2	56.4 ± 17.1	0.001
Sex, no. (%) female	340 (47.0)	424 (52.2)	0.048
Maximum serum creatinine, mean μmoles/liter	168.3	185.2	0.077
mg/dl	1.9	2.1	
cANCA positive, no. (%)	531 (73.3)	40 (4.9)	<0.001
pANCA positive, no. (%)	71 (9.8)	342 (42.1)	<0.001
Anti-PR3-ANCA positive, no. (%)	595 (82.2)	21 (2.6)	<0.001
Anti-MPO-ANCA positive, no. (%)	59 (8.1)	399 (49.1)	<0.001
Maximum eosinophil count ≥1 × 10 ⁹ /liter, no. (%)	196 (27)	366 (45)	<0.001

Stage 5: GPA分類基準のderivationとvalidation

- 全91項目を用いたラッソ・ロジスティック回帰分析の結果, 26の独立項目からなるモデルが得られた.
- 各項目は, 統計的有意性, 臨床的妥当性, GPAへの特異性などを基準に精査され, 最終的に10項目となった.
- 個々の基準の重み付けは, 選択された10項目に対するロジスティック回帰に基づいて行われた.

Stage 5: GPA分類基準のderivationとvalidation

Predictor Variables	Odds Ratio (95% CI)	P-value
cANCA or anti-PR3 ANCA positive	142.3 (65.9, 335.0)	<0.001
Nasal bloody discharge, ulcers, crusting, or sinonasal congestion/blockage	28.1 (14.1, 59.4)	<0.001
Eosinophil count ($\times 10^9/L$) (≥ 1 vs. < 1)	0.03 (0.01, 0.09)	<0.001
Granuloma or giant cells on biopsy	13.3 (4.29, 44.8)	<0.001
Pulmonary nodules, mass, or cavitation on chest imaging	7.65 (3.59, 17.0)	<0.001
Cartilaginous involvement (cartilage inflammation of the ear or nose, hoarse voice or stridor, endobronchial involvement, or saddle nose deformity)	9.48 (3.51, 27.9)	<0.001
pANCA or anti-MPO ANCA positive	0.30 (0.15, 0.60)	<0.001
Nasal polyps	0.16 (0.04, 0.53)	<0.001
Abdominal pain	0.21 (0.08, 0.51)	<0.001
Inflammation, consolidation, or effusion of the nasal/paranasal sinuses on imaging	3.13 (1.38, 7.37)	<0.001

Stage 5: GPA分類基準のderivationとvalidation

Predictor Variables	Odds Ratio (95% CI)	Beta Coefficient	Risk Score
cANCA or anti-PR3 ANCA positive	100.0 (53.8, 196.2)	4.61	+5
Nasal bloody discharge, ulcers, crusting, or sinonasal congestion	16.9 (9.38, 31.6)	2.83	+3
Granuloma, or giant cells, extravascular granulomatous inflammation on biopsy	8.94 (3.59, 22.7)	2.19	+2
Pulmonary nodules, mass, or cavitation on chest imaging	6.40 (3.31, 12.66)	1.86	+2
Cartilaginous involvement (cartilage inflammation of the ear or nose, hoarse voice or stridor, endobronchial involvement, or saddle nose deformity)	6.84 (2.92, 16.7)	1.92	+2
Hearing loss (conductive or sensorineural)	3.22 (1.35, 7.91)	1.17	+1
Pauci-immune glomerulonephritis	2.17 (1.19, 4.01)	0.75	+1
Inflammation, consolidation, or effusion of the nasal/paranasal sinuses or mastoiditis on imaging	2.11 (1.07, 4.23)	0.75	+1
pANCA- or anti-MPO ANCA-positive	0.30 (0.16, 0.53)	-1.21	-1
Maximum serum eosinophil count ($\times 10^9/L$) (≥ 1 vs. < 1)	0.03 (0.01, 0.06)	-3.58	-4

GPAの分類基準

適応条件 小~中型血管炎と診断した時に、このGPA分類基準を用いる。
血管炎mimickerの除外が済んでいる。

臨床基準	点数
鼻腔病変：血性分泌物，潰瘍，痂皮，鼻閉，鼻づまり，鼻中隔欠損/穿孔	+3
軟骨病変：耳・鼻軟骨の炎症，嘎声，ストライダー，気管支病変，鞍鼻	+2
伝音声・感音性難聴	+1
検査・画像・生検基準	
c-ANCA or PR-3 ANCA 陽性	+5
胸部画像：肺の結節，腫瘍，空洞	+2
生検：肉芽腫，血管外肉芽腫性炎症，巨細胞	+2
画像：鼻・副鼻腔の炎症・浸潤影・液体貯留・乳突炎	+1
Pauci-immune型糸球体腎炎	+1
P-ANCA or MPO-ANCA 陽性	-1
好酸球 > 1000/ μ L	-4
>5でGPAと分類	

Stage 5: GPA分類基準のderivationとvalidation

カットオフ値を5以上としたところ, 検証セット

感度92.5% (95% CI 86.9 - 96.2%)

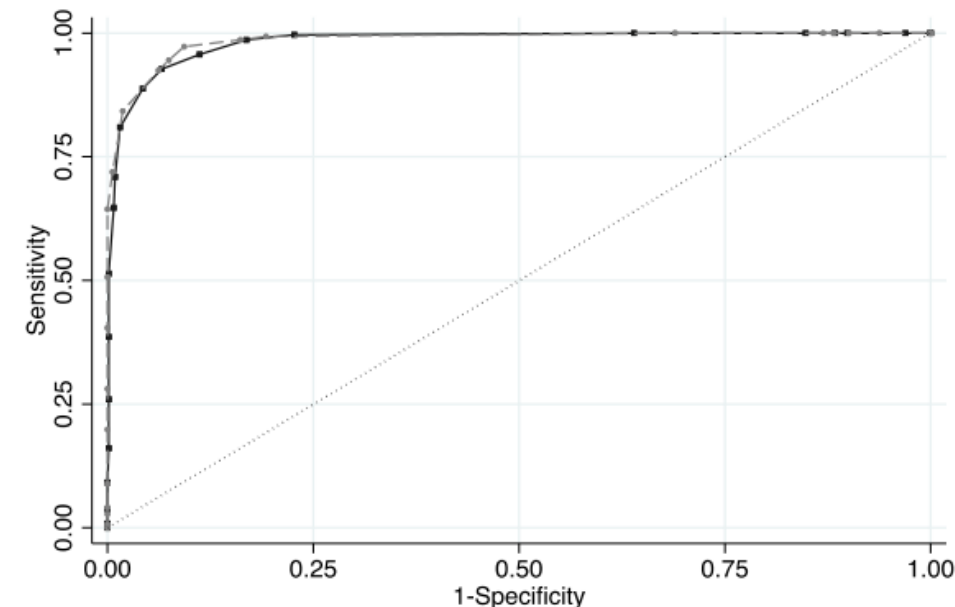
特異性93.8% (95% CI 88.9 - 97.0%)

モデルの曲線下面積(AUC)は,

開発セットで 0.98 (95% CI 0.98 - 0.99)

検証セットで 0.99 (95% CI 0.98 - 1.00)

Threshold Score	Sensitivity (%)	Specificity (%)
3	97.3	90.7
4	94.5	92.5
5	92.5	93.8
6	84.2	98.1



Stage 5: GPA分類基準のderivationとvalidation

■ 感度分析

- DCVASデータベースから無作為に抽出した2,511人の患者(GPA = 483, 比較対象=2,028) に適用.
- GPA分類に同じカットポイント(≥ 5)を使用した場合, 特異度は94.6%と同等であったが, **感度は83.8%と低くなった.**
- GPAの明確な診断が少ない集団(すなわち, 専門家が診断しなかった症例)では感度が低下するという仮説を支持するものであった.
- 1990年のACRのGPA分類基準をDCVASデータセットに適用したところ, 感度(69.3%)および特異性(75.8%).

Discussion

- 1990年ACRの分類基準とは異なり,GPAの発症時に重点を置いた.
- ANCAが陰性でもGPAと分類できる.
- 予測能力を最大にするため閾値スコアで重みづけを行っている.
- 小児と,南米とアフリカは除外
- 専門家による審査プロセスを用いてGPAの症例と比較対象を決定したことであり、事前に設定した基準を用いてゴールドスタンダードを決定する循環を回避することができた.
- このプロセスで,正確な診断に関するコンセンサスが得られないか,診断に必要なデータが不足しているため約4分の1の症例が除外された.