

# 第 5 章

## 付録

# 1.臨床所見

| CQ番号<br>(項目別) | CQ番号<br>(統一) | 臨床課題       | 作成したCQ                   | P    |      |    |              | I/C   |   | O   |                            |  |                       | 作成者                   |                       |               |
|---------------|--------------|------------|--------------------------|------|------|----|--------------|---|---|-----|----------------------------|--|-----------------------|-----------------------|-----------------------|---------------|
|               |              |            |                          | 性別   | 年齢   | 疾患 | 病態           | I   | C | リスト | 内容                         | 益/害  | 重要度                   |                       | 採択可否                  |               |
| 1-1-1         | 1            | 唾液腺病変と口腔乾燥 | 診断、治療方針の決定に有用な口腔検査は何か    | 指定なし | 指定なし | SS | 腺病変          | 吐唾法<br>サクソテスト<br>ガムテスト<br>口唇腺生検<br>耳下腺部分生検  |   |     | 01<br>02<br>03<br>04<br>05 | 診断率の向上<br>治療方針の決定<br>病態の把握<br>有害事象<br>口腔乾燥症状との相関 | 益<br>益<br>益<br>害<br>益 | 8<br>8<br>8<br>8<br>8 | ○<br>○<br>○<br>○<br>○ | 吉原、中村、斎藤      |
| 1-2-1         | 2            | 涙腺病変と眼乾燥   | 診断、治療方針の決定に有用な眼科検査は何か    | 指定なし | 指定なし | SS | 涙腺炎<br>ドライアイ | シルマーテスト<br>フルオレセインテスト<br>ローズベンガルテスト<br>リサミングリーンテスト<br>涙液層破壊時間<br>ストリップメニスコトリー<br>実用視力検査<br>涙腺生検 |   |     | 01<br>02<br>03<br>04<br>05 | 診断率の向上<br>治療方針の決定<br>治療の早期開始<br>病態の把握<br>有害事象    | 益<br>益<br>益<br>益<br>害 | 8<br>8<br>8<br>8<br>7 | ○<br>○<br>○<br>○<br>○ | 高村、坪田<br>坪井修正 |
| 1-3-1         | 3            | 腺外病変       | 予後に影響する腺外病変にはどのようなものがあるか | 指定なし | 指定なし | SS | 腺外病変         | 肺病変<br>腎病変<br>血球減少<br>末梢神経障害<br>中枢神経障害<br>消化器病変<br>関節・皮膚・筋病変<br>その他の腺外病変                        |   |     | 01<br>02                   | 生命予後の悪化<br>QOLの低下                                | 害<br>害                | 9<br>8                | ○<br>○                | 三森、佐野<br>坪井修正 |
| 1-3-2         | 4            | 腺外病変       | 特徴的な皮膚病変は何か              | 指定なし | 指定なし | SS | 皮膚病変         | 環状紅斑<br>高ガンマグロブリン血症性紫斑<br>血管炎<br>結節性紅斑<br>レイノー現象<br>網状皮斑<br>薬疹                                  |   |     | 01<br>02<br>03<br>04       | 診断感度の向上<br>診断特異度の向上<br>重症度判定<br>予後予測             | 益<br>益<br>益<br>益      | 8<br>8<br>8<br>8      | ○<br>○<br>○<br>○      | 三森、佐野<br>坪井修正 |
| 1-3-3         | 5            | 腺外病変       | 特徴的な腎病変は何か               | 指定なし | 指定なし | SS | 腎病変          | 間質性腎炎<br>糸球体腎炎<br>尿細管性アシドーシス  |   |     | 01<br>02<br>03<br>04       | 診断感度の向上<br>診断特異度の向上<br>重症度判定<br>予後予測             | 益<br>益<br>益<br>益      | 8<br>8<br>8<br>8      | ○<br>○<br>○<br>○      | 三森、佐野<br>坪井修正 |
| 1-3-4         | 6            | 腺外病変       | 特徴的な末梢神経障害は何か            | 指定なし | 指定なし | SS | 末梢神経障害       | 感覚神経ニューロパチー<br>感覚運動性ニューロパチー<br>運動神経ニューロパチー<br>多発性単神経炎<br>脳神経炎<br>自律神経障害<br>混合型ニューロパチー           |   |     | 01<br>02<br>03<br>04       | 診断感度の向上<br>診断特異度の向上<br>重症度判定<br>予後予測             | 益<br>益<br>益<br>益      | 8<br>8<br>8<br>8      | ○<br>○<br>○<br>○      | 三森、佐野<br>坪井修正 |
| 1-3-5         | 7            | 腺外病変       | 特徴的な中枢神経障害は何か            | 指定なし | 指定なし | SS | 中枢神経障害       | 多発性脳梗塞<br>無菌性髄膜炎<br>NMO<br>多発性硬化症様症状<br>パーキンソニズム<br>精神症状  |   |     | 01<br>02<br>03<br>04       | 診断感度の向上<br>診断特異度の向上<br>重症度判定<br>予後予測             | 益<br>益<br>益<br>益      | 8<br>8<br>8<br>8      | ○<br>○<br>○<br>○      | 三森、佐野<br>坪井修正 |
| 1-3-6         | 8            | 腺外病変       | 特徴的な肺病変は何か               | 指定なし | 指定なし | SS | 肺病変          | 気道、末梢気道病変<br>間質性肺障害<br>肺高血圧症  |   |     | 01<br>02<br>03<br>04       | 診断感度の向上<br>診断特異度の向上<br>重症度判定<br>予後予測             | 益<br>益<br>益<br>益      | 8<br>8<br>8<br>8      | ○<br>○<br>○<br>○      | 三森、佐野<br>坪井修正 |
| 1-3-7         | 9            | 腺外病変       | 特徴的な関節病変は何か              | 指定なし | 指定なし | SS | 関節病変         | 関節痛<br>関節炎<br>骨びらん<br>関節変形<br>滑膜炎<br>腱鞘浮腫<br>CRP上昇<br>MMP3上昇<br>リウマトイド因子陽性<br>抗CCP抗体陽性          |   |     | 01<br>02<br>03<br>04       | 診断感度の向上<br>診断特異度の向上<br>重症度判定<br>予後予測             | 益<br>益<br>益<br>益      | 8<br>8<br>8<br>8      | ○<br>○<br>○<br>○      | 三森、佐野<br>坪井修正 |

## 2.検査所見

| CQ番号<br>(項目別) | CQ番号<br>(統一) | 臨床課題              | 作成したCQ                               | P    |      |    |        | I/C        |   | O   |          |     |     |      | 作成者           |
|---------------|--------------|-------------------|--------------------------------------|------|------|----|--------|------------|---|-----|----------|-----|-----|------|---------------|
|               |              |                   |                                      | 性別   | 年齢   | 疾患 | 病態     | I          | C | リスト | 内容       | 益/害 | 重要度 | 採択可否 |               |
| 2-1-1         | 10           | 血液検査(自己抗体含む)      | 診断に有用な自己抗体は何か                        | 指定無し | 指定無し | SS | 自己抗体産生 | 抗核抗体       |   | 01  | 診断感度の向上  | 益   | 8   | ○    | 川野、西山、鈴木、坪井修正 |
|               |              |                   |                                      |      |      |    |        | リウマトイド因子   |   | 02  | 診断特異度の向上 | 益   | 8   | ○    |               |
|               |              |                   |                                      |      |      |    |        | 抗SS-A抗体    |   | 03  | 臨床所見との関連 | 益   | 8   | ○    |               |
|               |              |                   |                                      |      |      |    |        | 抗SS-B抗体    |   |     |          |     |     |      |               |
|               |              |                   |                                      |      |      |    |        | 抗セントロメア抗体  |   |     |          |     |     |      |               |
| 2-1-2         | 11           | 血液検査(自己抗体含む)      | 診断に有用な血液検査所見は何か                      | 指定無し | 指定無し | SS | 血液検査異常 | WBC減少      |   | 01  | 診断感度の向上  | 益   | 8   | ○    | 川野、西山、鈴木、坪井修正 |
|               |              |                   |                                      |      |      |    |        | 血小板減少      |   | 02  | 診断特異度の向上 | 益   | 8   | ○    |               |
|               |              |                   |                                      |      |      |    |        | IgG値       |   | 03  | 重症度の判定   | 益   | 8   | ○    |               |
|               |              |                   |                                      |      |      |    |        | 肝機能異常      |   | 04  | 腺外病変の診断  | 益   | 8   | ○    |               |
|               |              |                   |                                      |      |      |    |        | 甲状腺機能異常    |   |     |          |     |     |      |               |
| 低K血症          |              |                   |                                      |      |      |    |        |            |   |     |          |     |     |      |               |
| アシドーシス        |              |                   |                                      |      |      |    |        |            |   |     |          |     |     |      |               |
| 2-2-1         | 12           | 画像検査(唾液腺US、MRI含む) | 腺病変の評価に有用な画像検査にはどのようなものがあるか?         | 指定無し | 指定無し | SS | 唾液腺炎   | 唾液腺画像検査    |   | 01  | SSの診断    | 益   | 8   | ○    | 川上            |
| 2-2-2         | 13           | 画像検査(唾液腺US、MRI含む) | 唾液腺エコーは診断、重症度、治療反応性評価にどれだけ寄与するか?     | 指定無し | 指定無し | SS | 唾液腺炎   | 唾液腺エコー     |   | 01  | SSの診断    | 益   | 8   | ○    | 川上            |
|               |              |                   |                                      |      |      |    |        |            |   | 02  | SSの重症度   | 益   | 8   | ○    |               |
|               |              |                   |                                      |      |      |    |        |            |   | 03  | SSの治療反応性 | 益   | 8   | ○    |               |
| 2-2-3         | 14           | 画像検査(唾液腺US、MRI含む) | 唾液腺MRIは診断、重症度、治療反応性評価にどれだけ寄与するか?     | 指定無し | 指定無し | SS | 唾液腺炎   | 唾液腺MRI     |   | 01  | SSの診断    | 益   | 8   | ○    | 川上            |
|               |              |                   |                                      |      |      |    |        |            |   | 02  | SSの重症度   | 益   | 8   | ○    |               |
|               |              |                   |                                      |      |      |    |        |            |   | 03  | SSの治療反応性 | 益   | 8   | ○    |               |
| 2-2-4         | 15           | 画像検査(唾液腺US、MRI含む) | 唾液腺シンチグラフィは診断、重症度、治療反応性評価にどれだけ寄与するか? | 指定無し | 指定無し | SS | 唾液腺炎   | 唾液腺シンチグラフィ |   | 01  | SSの診断    | 益   | 8   | ○    | 川上            |
|               |              |                   |                                      |      |      |    |        |            |   | 02  | SSの重症度   | 益   | 8   | ○    |               |
|               |              |                   |                                      |      |      |    |        |            |   | 03  | SSの治療反応性 | 益   | 8   | ○    |               |
| 2-2-5         | 16           | 画像検査(唾液腺US、MRI含む) | 唾液腺造影は診断、重症度、治療反応性評価にどれだけ寄与するか?      | 指定無し | 指定無し | SS | 唾液腺炎   | 唾液腺造影      |   | 01  | SSの診断    | 益   | 8   | ○    | 川上            |
|               |              |                   |                                      |      |      |    |        |            |   | 02  | SSの重症度   | 益   | 8   | ○    |               |
|               |              |                   |                                      |      |      |    |        |            |   | 03  | SSの治療反応性 | 益   | 8   | ○    |               |

### 3.合併症

| CQ番号<br>(項目別) | CQ番号<br>(統一) | 臨床課題              | 作成したCQ            | P    |      |    |        | I/C |                        | O   |    |                |     |      | 作成者 |      |
|---------------|--------------|-------------------|-------------------|------|------|----|--------|-----|------------------------|-----|----|----------------|-----|------|-----|------|
|               |              |                   |                   | 性別   | 年齢   | 疾患 | 病態     | I   | C                      | リスト | 内容 | 益/害            | 重要度 | 採択可否 |     |      |
| 3-1           | 17           | 合併症(悪性リンパ腫、他の膠原病) | 予後に影響する合併症は何か     | 指定無し | 指定無し | SS | 合併症    |     | 悪性リンパ腫                 |     | O1 | 生命予後の悪化        | 害   | 9    | ○   | 田中   |
|               |              |                   |                   |      |      |    |        |     | 橋本病                    |     | O2 | QOLの低下         | 害   | 9    | ○   | 坪井修正 |
|               |              |                   |                   |      |      |    |        |     | 原発性胆汁性肝硬変              |     | O3 | 重症化            | 害   | 8    | ○   |      |
|               |              |                   |                   |      |      |    |        |     | 関節リウマチ                 |     |    |                |     |      |     |      |
|               |              |                   |                   |      |      |    |        |     | 全身性エリテマトーデス<br>その他の膠原病 |     |    |                |     |      |     |      |
| 3-2           | 18           | 合併症(悪性リンパ腫、他の膠原病) | 合併する悪性リンパ腫の特徴は何か  | 指定無し | 指定無し | SS | 悪性リンパ腫 |     | B細胞系非ホジキンリンパ腫          |     | O1 | 診断感度の向上        | 益   | 8    | ○   | 田中   |
|               |              |                   |                   |      |      |    |        |     | MALTリンパ腫               |     | O2 | 診断特異度の向上       | 益   | 8    | ○   | 坪井修正 |
|               |              |                   |                   |      |      |    |        |     | 節外型                    |     | O3 | 重症度判定          | 益   | 8    | ○   |      |
|               |              |                   |                   |      |      |    |        |     | EBウイルス                 |     | O4 | 予後予測           | 益   | 8    | ○   |      |
|               |              |                   |                   |      |      |    |        |     |                        |     |    |                |     |      |     |      |
| 3-3           | 19           | 合併症(悪性リンパ腫、他の膠原病) | 悪性リンパ腫合併のリスク因子は何か | 指定無し | 指定無し | SS | 悪性リンパ腫 |     | SS長期罹患                 |     | O1 | 悪性リンパ腫の発生リスク上昇 | 害   | 8    | ○   | 田中   |
|               |              |                   |                   |      |      |    |        |     | 唾液腺腫脹                  |     | O2 | 悪性リンパ腫の予後悪化    | 害   | 8    | ○   | 坪井修正 |
|               |              |                   |                   |      |      |    |        |     | リンパ節腫脹                 |     |    |                |     |      |     |      |
|               |              |                   |                   |      |      |    |        |     | 脾腫                     |     |    |                |     |      |     |      |
|               |              |                   |                   |      |      |    |        |     | 皮膚血管炎                  |     |    |                |     |      |     |      |
|               |              |                   |                   |      |      |    |        |     | 低補体                    |     |    |                |     |      |     |      |
|               |              |                   |                   |      |      |    |        |     | リンパ球減少                 |     |    |                |     |      |     |      |
|               |              |                   |                   |      |      |    |        |     | Mタンパク                  |     |    |                |     |      |     |      |
|               |              |                   |                   |      |      |    |        |     | β 2ミクログロブリン上昇          |     |    |                |     |      |     |      |
|               |              |                   |                   |      |      |    |        |     | 口唇唾液腺での胚中心形成           |     |    |                |     |      |     |      |
| ステロイド投与       |              |                   |                   |      |      |    |        |     |                        |     |    |                |     |      |     |      |
| 免疫抑制薬投与       |              |                   |                   |      |      |    |        |     |                        |     |    |                |     |      |     |      |
| 生物学的製剤投与      |              |                   |                   |      |      |    |        |     |                        |     |    |                |     |      |     |      |



#### 4.小児 SS

| CQ番号(項目別) | CQ番号(統一) | 臨床課題  | 作成したCQ                | P    |       |    | I/C    |            | O |     |          |     |     | 作成者 |         |  |
|-----------|----------|-------|-----------------------|------|-------|----|--------|------------|---|-----|----------|-----|-----|-----|---------|--|
|           |          |       |                       | 性別   |       | 疾患 | 病態     | I          | C | リスト | 内容       | 益/害 | 重要度 |     | 採択可否    |  |
| 4-1       | 20       | 小児のSS | 小児患者の腺病変を反映する臨床所見は何か  | 指定無し | 16歳未満 | SS | 腺病変    | 反復性耳下腺腫脹   |   | 01  | 診断感度の向上  | 益   | 9   | ○   | 富板、坪井修正 |  |
|           |          |       |                       |      |       |    |        | 齲歯の増加      |   | 02  | 診断特異度の向上 | 益   | 9   | ○   |         |  |
|           |          |       |                       |      |       |    |        | 口臭         |   | 03  | 重症度の判定   | 益   | 9   | ○   |         |  |
|           |          |       |                       |      |       |    |        | 眼の乾燥感      |   |     |          |     |     |     |         |  |
| 4-2       | 21       | 小児のSS | 小児患者の腺外病変を反映する臨床所見は何か | 指定無し | 16歳未満 | SS | 腺外症状   | 持続する発熱     |   | 01  | 診断感度の向上  | 益   | 9   | ○   | 富板、坪井修正 |  |
|           |          |       |                       |      |       |    |        | 皮疹         |   | 02  | 診断特異度の向上 | 益   | 9   | ○   |         |  |
|           |          |       |                       |      |       |    |        | 関節症状       |   | 03  | 重症度の判定   | 益   | 9   | ○   |         |  |
|           |          |       |                       |      |       |    |        | 倦怠感        |   |     |          |     |     |     |         |  |
|           |          |       |                       |      |       |    |        | リンパ節腫脹     |   |     |          |     |     |     |         |  |
| 神経症状      |          |       |                       |      |       |    |        |            |   |     |          |     |     |     |         |  |
| 4-3       | 22       | 小児のSS | 小児患者の診断に有用な血液検査所見は何か  | 指定無し | 16歳未満 | SS | 血液検査異常 | 抗核抗体       |   | 01  | 診断感度の向上  | 益   | 9   | ○   | 富板、坪井修正 |  |
|           |          |       |                       |      |       |    |        | 抗SS-A抗体    |   | 02  | 診断特異度の向上 | 益   | 9   | ○   |         |  |
|           |          |       |                       |      |       |    |        | 抗SS-B抗体    |   | 03  | 重症度の判定   | 益   | 9   | ○   |         |  |
|           |          |       |                       |      |       |    |        | リウマトイド因子   |   |     |          |     |     |     |         |  |
|           |          |       |                       |      |       |    |        | IgG値       |   |     |          |     |     |     |         |  |
|           |          |       |                       |      |       |    |        | 唾液腺型アミラーゼ  |   |     |          |     |     |     |         |  |
| 4-4       | 23       | 小児のSS | 小児患者の腺病変を反映する検査所見は何か  | 指定無し | 16歳未満 | SS | 腺病変    | MRIシアログラフィ |   | 01  | 診断感度の向上  | 益   | 9   | ○   | 富板、坪井修正 |  |
|           |          |       |                       |      |       |    |        | シアログラフィ    |   | 02  | 診断特異度の向上 | 益   | 9   | ○   |         |  |
|           |          |       |                       |      |       |    |        | 唾液腺シンチグラフィ |   | 03  | 重症度の判定   | 益   | 9   | ○   |         |  |
|           |          |       |                       |      |       |    |        | 角結膜染色      |   | 04  | 有害事象     | 害   | 8   | ○   |         |  |
|           |          |       |                       |      |       |    |        | シルマーテスト    |   |     |          |     |     |     |         |  |
| BUT       |          |       |                       |      |       |    |        |            |   |     |          |     |     |     |         |  |

## 5.治療法

| CQ番号<br>(項目別) | CQ番号<br>(統一) | 臨床課題              | 作成したCQ   | P    |      |    |                 | I/C  |      | O   |                |     |     |      | 作成者              |  |
|---------------|--------------|-------------------|--|------|------|----|-----------------|--|------|-----|----------------|-----|-----|------|------------------|--|
|               |              |                   |  | 性別   | 年齢   | 疾患 | 病態              | I  | C    | リスト | 内容             | 益/害 | 重要度 | 採択可否 |                  |  |
| 5-1-1         | 24           | 口腔感染症の治療          | 口腔乾燥症状の改善に有用な治療は何か?  | 指定なし | 指定なし | SS | 腺病変             | セビメリン塩酸塩<br>ピロカルピン塩酸塩<br>漢方薬<br>保湿剤                    | プラセボ | 01  | 唾液分泌量の改善       | 益   | 8   | ○    | 斎藤、吉原、中村<br>坪井修正 |  |
|               |              |                   |  |      |      |    |                 |  |      | 02  | 口腔乾燥症状の改善      | 益   | 8   | ○    |                  |  |
|               |              |                   |  |      |      |    |                 |  |      | 03  | 口腔粘膜異常の改善      | 益   | 6   | ○    |                  |  |
|               |              |                   |  |      |      |    |                 |  |      | 04  | 有害事象           | 害   | 7   | ○    |                  |  |
| 5-1-2         | 25           | 口腔乾燥症の治療          | 再発性唾液腺腫脹にはどのような対応が有用か?   | 指定なし | 指定なし | SS | 腺病変             | 抗菌薬<br>副腎皮質ステロイド<br>耳下腺洗浄療法<br>唾液分泌促進による予防             | プラセボ | 01  | 唾液腺腫脹の改善       | 益   | 8   | ○    | 斎藤、吉原、中村<br>坪井修正 |  |
|               |              |                   |  |      |      |    |                 |  |      | 02  | 唾液分泌量の改善       | 益   | 7   | ○    |                  |  |
|               |              |                   |  |      |      |    |                 |  |      | 03  | 有害事象           | 害   | 7   | ○    |                  |  |
|               |              |                   |  |      |      |    |                 |  |      | 04  |                |     |     |      |                  |  |
| 5-2-1         | 26           | 眼乾燥症の治療           | レバミビド点眼液・ジクアホルン点眼液・ヒアルロン酸点眼液は、ドライアイの角結膜上皮障害、涙液分泌量、自覚症状の改善に有用か? | 指定なし | 指定なし | SS | 眼乾燥症<br>(ドライアイ) | レバミビド点眼液<br>ジクアホルン点眼液<br>ヒアルロン酸点眼液<br>シクロスポリン点眼液       | プラセボ | 01  | 角膜上皮障害の改善      | 益   | 8   | ○    | 坪田、高村<br>坪井修正    |  |
|               |              |                   |  |      |      |    |                 |  |      | 02  | 結膜上皮障害の改善      | 益   | 8   | ○    |                  |  |
|               |              |                   |  |      |      |    |                 |  |      | 03  | 眼乾燥症状の改善       | 益   | 8   | ○    |                  |  |
|               |              |                   |  |      |      |    |                 |  |      | 04  | 涙液量の改善         | 益   | 8   | ○    |                  |  |
|               |              |                   |  |      |      |    |                 |  |      | 05  | 視機能の改善         | 益   | 8   | ○    |                  |  |
|               |              |                   |  |      |      |    |                 |  |      | 06  | 有害事象           | 害   | 7   | ○    |                  |  |
|               |              |                   |  |      |      |    |                 |  |      | 07  |                |     |     |      |                  |  |
| 5-2-2         | 27           | 眼乾燥症の治療           | 涙点プラグはドライアイの涙液量、角結膜上皮障害、自覚症状の改善に有用か?                           | 指定なし | 指定なし | SS | 眼乾燥症<br>(ドライアイ) | 涙点プラグ  | 点眼治療 | 01  | 涙液量の改善         | 益   | 9   | ○    | 坪田、高村<br>坪井修正    |  |
|               |              |                   |  |      |      |    |                 |  |      | 02  | 角膜上皮障害の改善      | 益   | 9   | ○    |                  |  |
|               |              |                   |  |      |      |    |                 |  |      | 03  | 結膜上皮障害の改善      | 益   | 9   | ○    |                  |  |
|               |              |                   |  |      |      |    |                 |  |      | 04  | 眼乾燥症状の改善       | 益   | 9   | ○    |                  |  |
|               |              |                   |  |      |      |    |                 |  |      | 05  | 有害事象           | 害   | 7   | ○    |                  |  |
|               |              |                   |  |      |      |    |                 |  |      | 06  |                |     |     |      |                  |  |
|               |              |                   |  |      |      |    |                 |  |      | 07  |                |     |     |      |                  |  |
| 5-3-1         | 28           | 全身治療(ステロイド、免疫抑制薬) | ステロイドは腺病変の改善に有用か?  | 指定なし | 指定なし | SS | 腺病変             | ステロイド全身投与  | プラセボ | 01  | 唾液分泌量の改善       | 益   | 8   | ○    | 田中(良)、竹内、<br>坪井  |  |
|               |              |                   |  |      |      |    |                 |  |      | 02  | 涙液分泌量の改善       | 益   | 8   | ○    |                  |  |
|               |              |                   |  |      |      |    |                 |  |      | 03  | 乾燥自覚症状の改善      | 益   | 8   | ○    |                  |  |
|               |              |                   |  |      |      |    |                 |  |      | 04  | 感染症の増加         | 害   | 7   | ○    |                  |  |
| 5-3-2         | 29           | 全身治療(ステロイド、免疫抑制薬) | ステロイドは腺外病変の改善に有用か?   | 指定なし | 指定なし | SS | 腺外病変            | ステロイド全身投与  | プラセボ | 01  | ESSDAIの改善      | 益   | 8   | ○    | 田中(良)、竹内、<br>坪井  |  |
|               |              |                   |  |      |      |    |                 |  |      | 02  | ESSPRIの改善      | 益   | 7   | ○    |                  |  |
|               |              |                   |  |      |      |    |                 |  |      | 03  | 肺病変の改善         | 益   | 8   | ○    |                  |  |
|               |              |                   |  |      |      |    |                 |  |      | 04  | 腎病変の改善         | 益   | 8   | ○    |                  |  |
|               |              |                   |  |      |      |    |                 |  |      | 05  | 血球減少の改善        | 益   | 8   | ○    |                  |  |
|               |              |                   |  |      |      |    |                 |  |      | 06  | 高ガンマグロブリン血症の改善 | 益   | 7   | ○    |                  |  |
|               |              |                   |  |      |      |    |                 |  |      | 07  | 中枢神経障害の改善      | 益   | 8   | ○    |                  |  |
|               |              |                   |  |      |      |    |                 |  |      | 08  | 末梢神経障害の改善      | 益   | 7   | ○    |                  |  |
|               |              |                   |  |      |      |    |                 |  |      | 09  | 関節・皮膚・筋病変の改善   | 益   | 7   | ○    |                  |  |
|               |              |                   |  |      |      |    |                 |  |      | Q10 | 感染症の増加         | 害   | 7   | ○    |                  |  |
| 5-3-3         | 30           | 全身治療(ステロイド、免疫抑制薬) | 免疫抑制薬は腺病変の改善に有用か?  | 指定なし | 指定なし | SS | 腺病変             | シクロスポリンA<br>アザチオプリン<br>メトトレキサート<br>シクロフォスファミド<br>ミゾリビン | プラセボ | 01  | 唾液分泌量の改善       | 益   | 8   | ○    | 田中(良)、竹内、<br>坪井  |  |
|               |              |                   |  |      |      |    |                 |  |      | 02  | 涙液分泌量の改善       | 益   | 8   | ○    |                  |  |
|               |              |                   |  |      |      |    |                 |  |      | 03  | 乾燥自覚症状の改善      | 益   | 8   | ○    |                  |  |
|               |              |                   |  |      |      |    |                 |  |      | 04  | 感染症の増加         | 害   | 7   | ○    |                  |  |
| 5-3-4         | 31           | 全身治療(ステロイド、免疫抑制薬) | 免疫抑制薬は腺外病変の改善に有用か?   | 指定なし | 指定なし | SS | 腺外病変            | シクロスポリンA<br>アザチオプリン<br>メトトレキサート<br>シクロフォスファミド<br>ミゾリビン | プラセボ | 01  | ESSDAIの改善      | 益   | 8   | ○    | 田中(良)、竹内、<br>坪井  |  |
|               |              |                   |  |      |      |    |                 |  |      | 02  | ESSPRIの改善      | 益   | 7   | ○    |                  |  |
|               |              |                   |  |      |      |    |                 |  |      | 03  | 肺病変の改善         | 益   | 8   | ○    |                  |  |
|               |              |                   |  |      |      |    |                 |  |      | 04  | 腎病変の改善         | 益   | 8   | ○    |                  |  |
|               |              |                   |  |      |      |    |                 |  |      | 05  | 血球減少の改善        | 益   | 8   | ○    |                  |  |
|               |              |                   |  |      |      |    |                 |  |      | 06  | 高ガンマグロブリン血症の改善 | 益   | 7   | ○    |                  |  |
|               |              |                   |  |      |      |    |                 |  |      | 07  | 中枢神経障害の改善      | 益   | 8   | ○    |                  |  |
|               |              |                   |  |      |      |    |                 |  |      | 08  | 末梢神経障害の改善      | 益   | 7   | ○    |                  |  |
|               |              |                   |  |      |      |    |                 |  |      | 09  | 関節・皮膚・筋病変の改善   | 益   | 7   | ○    |                  |  |
|               |              |                   |  |      |      |    |                 |  |      | Q10 | 感染症の増加         | 害   | 7   | ○    |                  |  |

|       |    |        |   |      |      |    |             |  |      |   |   |  |  |  |             |
|-------|----|--------|---|------|------|----|-------------|--|------|---|---|--|--|--|-------------|
| 5-4-1 | 32 | 生物学的製剤 | 生物学的製剤は腺病変の改善に有用か？                              | 指定なし | 指定なし | SS | 腺病変         | リツキシマブ<br>ベリムマブ<br>TNF阻害薬<br>アバタセプト<br>トシリズマブ          | プラセボ | O1<br>O2<br>O3<br>O4                                      | 唾液分泌量の改善<br>涙液分泌量の改善<br>乾燥自覚症状の改善<br>感染症の増加   | 益<br>益<br>益<br>害                               | 8<br>8<br>7<br>7                               | ○<br>○<br>○<br>○                               | 田中(良)、竹内、坪井 |
| 5-4-2 | 33 | 生物学的製剤 | 生物学的製剤は腺外病変の改善に有用か？                             | 指定なし | 指定なし | SS | 腺外病変        | リツキシマブ<br>ベリムマブ<br>TNF阻害薬<br>アバタセプト<br>トシリズマブ          | プラセボ | O1<br>O2<br>O3<br>O4<br>O5<br>O6<br>Q7<br>Q8<br>Q9<br>Q10 | ESSDAIの改善<br>ESSPRIの改善<br>肺病変の改善<br>腎病変の改善<br>血球減少の改善<br>高ガンマグロブリン血症の改善<br>中枢神経障害の改善<br>末梢神経障害の改善<br>関節・皮膚・筋病変の改善<br>感染症の増加 | 益<br>益<br>益<br>益<br>益<br>益<br>益<br>益<br>益<br>害 | 8<br>7<br>8<br>8<br>8<br>7<br>8<br>7<br>7<br>7 | ○<br>○<br>○<br>○<br>○<br>○<br>○<br>○<br>○<br>○ | 田中(良)、竹内、坪井 |
| 5-5-1 | 34 | 小児の治療  | ステロイドの全身投与は小児患者の腺外病変・腺病変の改善に有用か                 | 指定なし | 指定あり | SS | 腺外病変<br>腺病変 | mPSLパルス療法<br>ステロイド大量投与<br>ステロイド少量持続投与                  | プラセボ | O1<br>O2<br>O3<br>O4<br>O5<br>O6                          | 腺外病変の改善<br>発熱、倦怠感の改善<br>唾液分泌量の改善<br>涙液分泌量の改善<br>乾燥自覚症状の改善<br>有害事象   | 益<br>益<br>益<br>益<br>益<br>害                     | 9<br>9<br>9<br>9<br>9<br>8                     | ○<br>○<br>○<br>○<br>○<br>○                     | 富板、坪井修正     |
| 5-5-2 | 35 | 小児の治療  | 免疫抑制薬は小児患者の腺外病変・腺病変の改善に有用か                      | 指定なし | 指定あり | SS | 腺外病変<br>腺病変 | ミゾリピン<br>MMF<br>シクロフォスファミド<br>シクロスポリン<br>タクロリムス<br>MTX | プラセボ | O1<br>O2<br>O3<br>O4<br>O5<br>O6                          | 腺外病変の改善<br>発熱、倦怠感の改善<br>唾液分泌量の改善<br>涙液分泌量の改善<br>乾燥自覚症状の改善<br>有害事象   | 益<br>益<br>益<br>益<br>益<br>害                     | 9<br>9<br>9<br>9<br>9<br>8                     | ○<br>○<br>○<br>○<br>○<br>○                     | 富板、坪井修正     |
| 5-5-3 | 36 | 小児の治療  | 生物学的製剤は小児患者の腺外病変・腺病変の改善に有用か                     | 指定なし | 指定あり | SS | 腺外病変<br>腺病変 | リツキシマブ<br>ベリムマブ<br>TNF阻害薬<br>アバタセプト<br>トシリズマブ          | プラセボ | O1<br>O2<br>O3<br>O4<br>O5<br>O6                          | 腺外病変の改善<br>発熱、倦怠感の改善<br>唾液分泌量の改善<br>涙液分泌量の改善<br>乾燥自覚症状の改善<br>有害事象   | 益<br>益<br>益<br>益<br>益<br>害                     | 9<br>9<br>9<br>9<br>9<br>8                     | ○<br>○<br>○<br>○<br>○<br>○                     | 富板、坪井修正     |
| 5-5-4 | 37 | 小児の治療  | 漢方薬、ムスカリンレセプター刺激薬、気道粘液潤滑薬は、小児患者の腺外病変・腺病変の改善に有用か | 指定なし | 指定あり | SS | 腺外病変<br>腺病変 | 補中益気湯<br>麦門冬湯<br>ピロカルピン<br>セビメリン<br>気道粘液潤滑薬            | プラセボ | O1<br>O2<br>O3<br>O4<br>O5<br>O6                          | 腺外病変の改善<br>発熱、倦怠感の改善<br>唾液分泌量の改善<br>涙液分泌量の改善<br>乾燥自覚症状の改善<br>有害事象   | 益<br>益<br>益<br>益<br>益<br>害                     | 9<br>9<br>9<br>9<br>9<br>8                     | ○<br>○<br>○<br>○<br>○<br>○                     | 富板、坪井修正     |

## 6.妊娠出産

| CQ番号<br>(項目別) | CQ番号<br>(統一) | 臨床課題   | 作成したCQ                | P  |        |    |      | I/C |   | O   |                    |     |     |      | 作成者 |  |
|---------------|--------------|--------|-----------------------|----|--------|----|------|-----|---|-----|--------------------|-----|-----|------|-----|--|
|               |              |        |                       | 性別 | 年齢     | 疾患 | 病態   | I   | C | リスト | 内容                 | 益/害 | 重要度 | 採択可否 |     |  |
| 6-1           | 38           | 妊娠出産管理 | 女性患者の妊娠出産管理における留意点は何か | 女性 | 妊娠可能年齢 | SS | 妊娠出産 |     |   | O1  | 先天性心ブロックの発症        | 害   | 9   | ○    | 坪井  |  |
|               |              |        |                       |    |        |    |      |     |   | O2  | 新生児ループスの発症         | 害   | 9   | ○    |     |  |
|               |              |        |                       |    |        |    |      |     |   | O3  | 流産、早産、子宮内胎児発育遅延の増加 | 害   | 8   | ○    |     |  |
|               |              |        |                       |    |        |    |      |     |   | O4  | 他の膠原病の合併           | 害   | 8   | ○    |     |  |
|               |              |        |                       |    |        |    |      |     |   | O5  | ステロイド投与            | 害   | 8   | ○    |     |  |
|               |              |        |                       |    |        |    |      |     |   | O6  | 免疫抑制薬投与            | 害   | 8   | ○    |     |  |
|               |              |        |                       |    |        |    |      |     |   |     |                    |     |     |      |     |  |
|               |              |        |                       |    |        |    |      |     |   |     |                    |     |     |      |     |  |
|               |              |        |                       |    |        |    |      |     |   |     |                    |     |     |      |     |  |

## SSCQ1

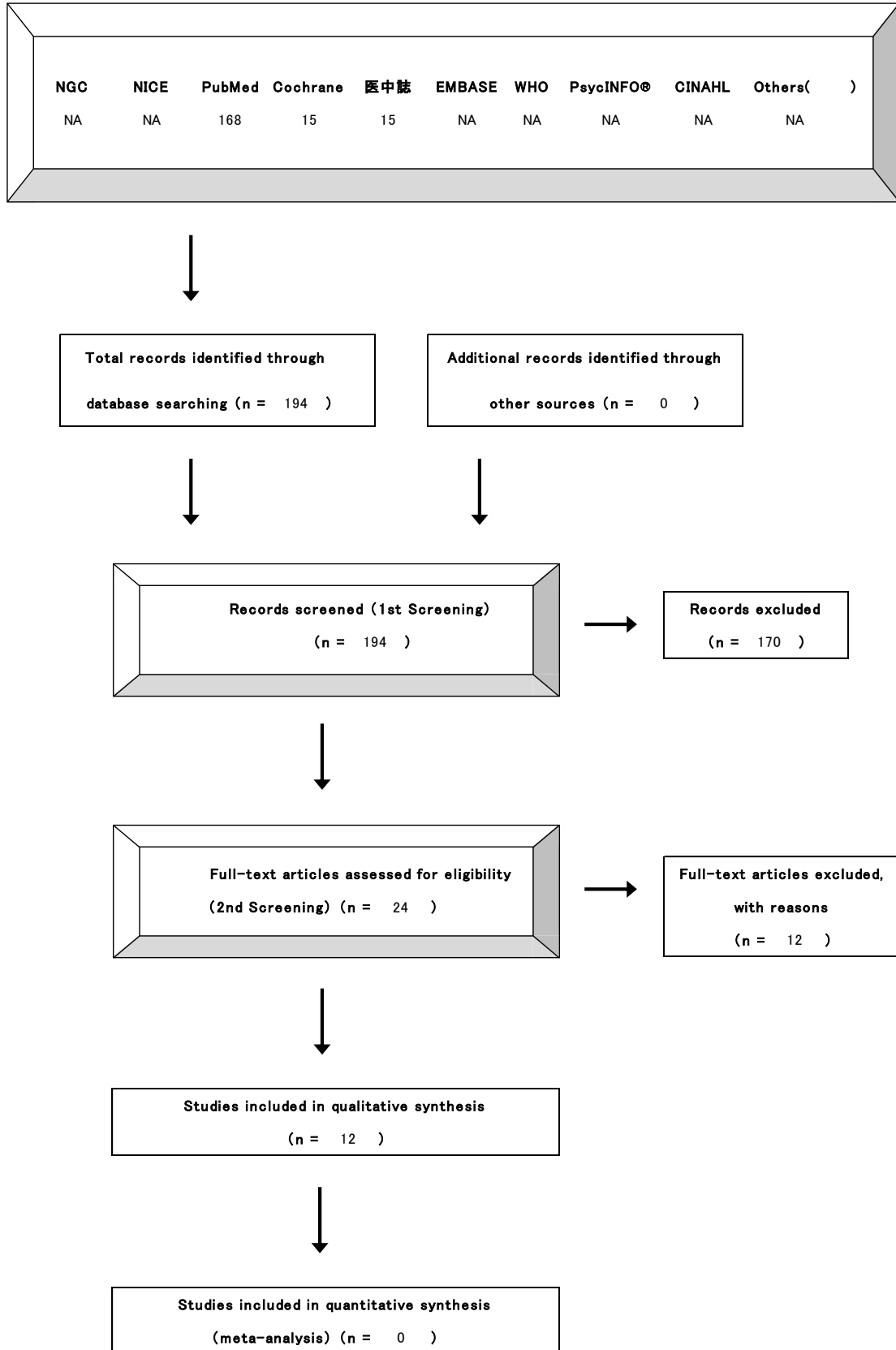
## 【4-1 データベース検索結果】

| タイトル   | SS  |         |
|--------|---|---------|
| CQ     | SSCQ1 診断、治療方針の決定に有用な口腔検査は何か   |         |
| データベース | PubMed  |         |
| 日付     | 2015/7/6  |         |
| 検索者    | 諏訪部/坪井  |         |
| #      | 検索式   | 文献数     |
| #1     | Search Sjögren' s syndrome/diagnosis[MH]  | 4262    |
| #2     | Search (((("diagnosis"[SH] OR "diagnosis"[ALL] OR "diagnosis"[MH]) AND ("Salivary Gland Diseases"[MH] OR "Oral Manifestations"[MH] OR "oral medicine"[MH])) OR "diagnosis, oral"[MH]) | 48271   |
| #3     | Search (sensitivity and specificity[MH])  | 437419  |
| #4     | Search (("2000/01/01"[DP] : "2015/05/31"[DP]) AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND humans[MH])   | 6341545 |
| #5     | Search (#1 AND #2 AND #3 AND #4)  | 168     |

| タイトル   | SS   |        |
|--------|--|--------|
| CQ     | CQ1 診断、治療方針の決定に有用な口腔検査は何か  |        |
| データベース | Cochrane   |        |
| 日付     | 2015/7/7   |        |
| 検索者    | 諏訪部/坪井   |        |
| #      | 検索式  | 文献数    |
| #1     | Sjögren' s and (syndrome or disease*)  | 341    |
| #2     | diagnosis  | 78973  |
| #3     | #1 and #2  | 66     |
| #4     | mouth or oral or manifestation* or sialadenitis or (salivary gland diseases) | 122737 |
| #5     | #3 and #4 Publication Year from 2000 to 2015, in Trials                      | 15     |

|               |  |            |
|---------------|--|------------|
| <b>タイトル</b>   | SS   |            |
| <b>CQ</b>     | SSCQ1 診断、治療方針の決定に有用な口腔検査は何か  |            |
| <b>データベース</b> | 医中誌  |            |
| <b>日付</b>     | 2015/7/8   |            |
| <b>検索者</b>    | 諏訪部/坪井   |            |
| <b>#</b>      | <b>検索式</b>   | <b>文献数</b> |
| #1            | (Sjögren 症候群/TH or シェーグレン症候群/AL) and (SH=診断的<br>利用,診断,画像診断,X線診断,放射性核種診断,超音波診断) | 1958       |
| #2            | 口腔医学/TH or 口腔症状/TH or 唾液腺疾患/TH   | 32993      |
| #3            | #1 and #2  | 1958       |
| #4            | (#3) and (PT=原著論文)   | 455        |
| #5            | (#4) and (PT=会議録除く)  | 455        |
| #6            | 感度と特異度/TH  | 35634      |
| #7            | #5 and #6  | 15         |
| #8            | (#7) and (DT=2000:2015)  | 15         |

【4-2 文献検索フローチャート】PRISMA声明を改変 SSCQ01



【4-3 二次スクリーニング後の一覧表】 SSCQ01

| 文献   | 研究デザイン | P                | I   | C  | O   | 除外 | コメント   |
|--|--------|------------------|---|----|---|----|--|
| 後藤 聡.<br>日本口腔<br>粘膜学会<br>雑誌、2002             | 観察研究   | SS 36、非<br>SS 38 | ガムテスト、<br>サクソンテスト   | なし | 感度、特異<br>度、正確<br>度、ガムテ<br>ストとサク<br>ソンテスト<br>の相関   |    |  |
| 後藤 聡.<br>医薬ジャー<br>ナル、2003                    | 観察研究   | SS 30、HC<br>34   | ガムテスト、<br>サクソンテスト   | なし | ガムテスト<br>とサクソン<br>テストの相<br>関、SS 診<br>断に対する<br>感度、特異<br>度  |    |  |
| Luciano N.<br>Clin Exp<br>Rheumatol,<br>2015 | Review |                  |   |    | MSGB,<br>SGUS の有<br>用性を言<br>及   | ✓  | Review のた<br>め除外、<br>review の対象<br>となった論文<br>は文献検索で<br>Hit |
| Dugonjic S.<br>Hell J Nucl<br>Med, 2014      | 観察研究   | SS 20、HC<br>10   | dynamic<br>salivary<br>glands<br>scintigraphy,<br>unstimulated<br>whole<br>sialometry | なし | 感度、特異<br>度、NPV、<br>PPV  | ✓  | 唾液腺シンチ<br>を主体とした<br>論文のため除<br>外、UWS は感<br>度のみ記載            |
| Risselada<br>AP, Ann<br>Rheum Dis,<br>2014   | 観察研究   | pSS 174          | minor salivary<br>gland<br>histology  | なし | LSG 生検<br>の所見と<br>NHL の発<br>症、<br>ESSDAI、<br>extraglandu<br>lar<br>manifestati<br>ons (EGM)<br>との関連 |    |  |



|   |                 |                   |  |    |                                       |   |  |
|---|-----------------|-------------------|--|----|---------------------------------------|---|--|
| Delli K, Oral Maxillofac Surg Clin North Am, 2014 | Review          |                   |  |    |                                       | ✓ | LSG 生検、耳下腺生検、顎下腺生検についての review、手技・合併症・診断・疾患の進行評価における有用性、治療評価の有用性について記載 |
| Tavoni AG, Clin Exp Rheumatol, 2012               | 観察研究            | 50 pSS or non pSS | minor salivary gland biopsy                      | なし | 評価者間の一致を検討                            | ✓ | MSG 生検所見の評価者間の一致を検討した論文のため除外   |
| Guellec D, Autoimmun Rev, 2013                    | Review、9本の論文を対象 |                   |  |    | LSG 生検の SS 診断に対する感度、特異度、PPV、PNV をまとめた | ✓ | Review のため除外   |
| Lida Santiago M, Reumatol Clin, 2012              | 観察研究            | SS susp 186       | minor salivary gland biopsy                      | なし | LSG 生検の合併症、唾液腺の採取率(有効性)の前向き観察研究       |   |  |
| Shiboski SC, Arthritis Care Res (Hoboken), 2012   | 観察研究            | SS susp 1618      | FLS、UWS、ドライマウス、OSS、TBUT、シルマー、ドライアイ、SS-A/B、RF、ANA | なし | LCA モデルでの感度、特異度を比較                    |   | SICCA による ACR criteria の論文   |
| Johansson   | 観察研究            | sSS 31            | 無刺激唾液  | なし | 唾液量の                                  | ✓ | 唾液量の測  |

|  |      |  |  |    |   |                                     |
|--|------|--|--|----|---|-------------------------------------|
| AK, Acta Odontol Scand, 2012                                       |      |  | 分泌量、刺激<br>唾液分泌量  |    | volume と weight での比較  | 定方法 (volume と weight) での比較のため、除外    |
| Nakamura H, Rheumatology (Oxford), 2010                            | 観察研究 | 112 例 (LSG 生検施行、AECG 基準の 6 項目を実施) (pSS 63、non SS 49) | Age、Sex、ドライアイ、ドライマウス、サクソン、シルマー、SS-A、SS-B、LSG 生検、シアログラフィー | なし | AECG 基準による pSS の診断に対する contribution を解析                           |                                     |
| Yazisiz V, Rheumatol Int, 2009                                     | 観察研究 | 170 例 (AECG 基準による pSS 99、sSS 17、non SS 54)           | LSG 生検、臨床所見、血清学的所見                                       | なし | AECG 基準による pSS の診断に対する感度、特異度、PPV                                  |                                     |
| Stewart CM, Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2008 | 観察研究 | SS susp 37   | LSG 生検、臨床所見  | なし | 病理所見評価者間の診断の一致、病理所見評価と臨床像との関連                                     | ✓ LSG 生検の病理所見評価者間の一致を主に解析した論文のため、除外 |
| Teppo H, Clin Rheumatol, 2007                                      | 観察研究 | SS susp 191  | LSG 生検   | なし | LSG 生検での唾液腺採取率、合併症、SS 診断への寄与、平均 13.6 年後の follow up での SS の診断、生存期間 |                                     |
| Pijpe J,   | 観察研究 | 1st  | LSG 生検、耳   | なし | 1st   |                                     |

|  |      |   |                |    |  |                                     |
|--|------|---|----------------|----|--|-------------------------------------|
| Rheumatology (Oxford), 2007                                |      | analysis: 15 pSS and 20 controls, 2nd analysis: 35 pSS susp | 下腺生検           |    | analysis: 耳下腺生検の判定基準の決定、2nd analysis: pSSの診断に対するLSG生検と耳下腺生検の比較、LSG生検と耳下腺生検の所見、合併症の比較 |                                     |
| Morbini P, Arthritis Res Ther, 2005                        | 観察研究 | 120 suspected pSS   | MSG 生検         | なし | MSG 生検の病理学的評価方法の比較、通常のFSと多切片で評価した集積FSとの比較、臨床診断をゴールドスタンダードとした場合のAECG基準による診断の感度・特異度の変化 | 通常のFSと多切片で評価した集積FSとの比較を行った論文のため除外 ✓ |
| Gotoh S, Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, | 観察研究 | Study1: 61 HC, Study 2: 28 SS, 34 control                   | ガムテスト、無刺激唾液分泌量 | なし | Study 1: 2つのテストの学習効果を検討、Study 2: 2つのテスト  |                                     |

|  |        |                |                                       |    |  |   |   |
|--|--------|----------------|---------------------------------------|----|--|---|---|
| 2005   |        |                |                                       |    | の SS 診断<br>に対する感<br>度・特異<br>度・正確度<br>を解析   |   |   |
| McGuirt WF<br>Jr, Arch<br>Otolaryngol<br>Head Neck<br>Surg, 2002 | 観察研究   | 小児 SS6<br>例    | LSG 生検、耳<br>下腺生検                      | なし | LSG 生検<br>は 2/6 例で<br>陽性、LSG<br>生検陰性<br>の 4 例では<br>耳下腺生<br>検が行われ、4/4 例<br>で陽性、生<br>検に伴う合<br>併症なし |   |   |
| Rosas J,<br>Rheumatolo<br>gy (Oxford),<br>2002                   | 観察研究   | 60 pSS         | 無刺激唾液<br>量、ピロカル<br>ピン・ANTT 刺<br>激後唾液量 | なし | 無刺激唾<br>液量と臨<br>床・検査所<br>見との関<br>連、ピロカ<br>ルピン刺激<br>後の唾液<br>量の反応と<br>臨床・検査<br>所見との関<br>連          |   |   |
| Brennan<br>MT,<br>Arthritis<br>Rheum<br>(ACR),<br>2002           | 観察研究   | 289 ドライマ<br>ウス | MSG 生検                                | なし | MSG 生検<br>陽性(1<<br>FS)の予測<br>因子を同<br>定   | ✓ | MSG 生検陽<br>性の予測因<br>子を同定した<br>論文のため除<br>外 |
| Soto-Rojas<br>AE, Arch<br>Med Res,<br>2002                       | Review |                |                                       |    | SS の診断<br>に必要な<br>検査(LSG<br>生検、シア<br>ログラフィ<br>ー、シンチ<br>グラフィ                                      | ✓ | Review 論文<br>のため、除外                       |

|                                       |      |   |                                      |    |   |   |   |
|---------------------------------------|------|---|--------------------------------------|----|---|---|---|
|                                       |      |   |                                      |    | 一、無刺激唾液量、刺激唾液量、耳下腺唾液量)の有用性(感度・特異度)のまとめが報告           |   |   |
| Kalk WW, Ann Rheum Dis, 2002          | 観察研究 | 120 SS susp、<br>Observation group 100 (58 SS, 42 non SS)、<br>Test group 20(7 SS, 13 non SS) | sialometry, sialochemistry           | なし | sialometry と sialochemistry を組み合わせた場合の、SS 診断の感度・特異度 | ✓ | sialometry と sialochemistry を組み合わせた評価が主体のため、除外                |
| Al-Hashimi I, J Oral Pathol Med, 2001 | 観察研究 | 169 SS、44 non SS  | multi system clinical manifestations | なし | SS 診断への寄与   | ✓ | multi system clinical manifestations の SS 診断への寄与を解析した研究のため、除外 |

【4-4 引用文献リスト】

|   |  |  |
|---|--|--|
| 採用論文                                      | 後藤 聡. 日本口腔粘膜学会雑誌 8:20-28, 2002 [1]   | シェーグレン症候群の診断における唾液分泌量測定法としてのガムテストの検討   |
|   | 後藤 聡. 医薬ジャーナル 39:2366-2369, 2003 [2]   | 乾燥症とシェーグレン 唾液分泌量から診断する口腔乾燥とシェーグレン症候群 ガム試験及び安静時唾液を用いて   |
|   | Nakamura H. Rheumatology (Oxford) 49:1290-1293, 2010 [3]                       | A single centre retrospective analysis of AECG classification criteria for primary Sjögren's syndrome based on 112 minor salivary gland biopsies in a Japanese population.                       |
|   | Yazisiz V. Rheumatol Int 29:403-409, 2009 [4]                                  | Diagnostic performance of minor salivary gland biopsy, serological and clinical data in Sjögren's syndrome: a retrospective analysis.  |
|   | Gotoh S. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 99:299-302, 2005 [5] | Validity of stimulated whole saliva collection as a sialometric evaluation for diagnosing Sjögren's syndrome.  |
|   | Risselada AP. Ann Rheum Dis 73:1537-1540, 2014 [6]                             | The prognostic value of routinely performed minor salivary gland assessments in primary Sjögren's syndrome.  |
|   | Lida Santiago M. Reumatol Clin 8:255-258, 2012 [7]                             | Frequency of complications and usefulness of the minor salivary gland biopsy.  |
|   | Shiboski SC. Arthritis Care Res (Hoboken) 64:475-487, 2012 [8]                 | American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance cohort. |
|   | Teppo H. Clin Rheumatol 26:1099-1103, 2007 [9]                                 | A follow-up study of minimally invasive lip biopsy in the diagnosis of Sjögren's syndrome.   |
|   | Pijpe J. Rheumatology (Oxford) 46:335-341, 2007 [10]                           | Parotid gland biopsy compared with labial biopsy in the diagnosis of patients with primary Sjögren's syndrome.   |
|   | Rosas J. Rheumatology (Oxford) 41:670-675, 2002 [11]                           | Usefulness of basal and pilocarpine-stimulated salivary flow in primary Sjögren's syndrome. Correlation with clinical, immunological and histological features.                                  |
| McGuirt WF Jr. Arch Otolaryngol Head Neck | The role of parotid biopsy in the diagnosis of pediatric Sjögren syndrome.     |  |

|   |   |  |
|---|---|--|
|   | Surg 128:1279–1281,<br>2002 [12]  |  |
| 不採用論文   | Luciano N. Clin Exp<br>Rheumatol 33:259–271,<br>2015                                    | One year in review 2015: Sjögren's syndrome.   |
|   | Dugonjic S. Hell J Nucl<br>Med 17:116–122, 2014   | Evaluation of diagnostic parameters from parotid<br>and submandibular dynamic salivary glands<br>scintigraphy and unstimulated sialometry in<br>Sjögren's syndrome.  |
|   | Delli K. Oral Maxillofac<br>Surg Clin North Am<br>26:23–33, 2014                        | Salivary gland biopsy for Sjögren's syndrome.  |
|   | Tavoni AG. Clin Exp<br>Rheumatol 30:929–933,<br>2012                                    | Minor salivary gland biopsy and Sjögren's<br>syndrome: comparative analysis of biopsies among<br>different Italian rheumatologic centers.                            |
|   | Guellec D. Autoimmun<br>Rev 12:416–420, 2013  | Diagnostic value of labial minor salivary gland biopsy<br>for Sjögren's syndrome: a systematic review.   |
|   | Johansson AK. Acta<br>Odontol Scand<br>70:251–254, 2012                                 | A comparison of two clinical methods for measuring<br>saliva in patients with Sjögren's syndrome.  |
|   | Stewart CM. Oral Surg<br>Oral Med Oral Pathol<br>Oral Radiol Endod<br>106:392–402, 2008 | Labial salivary gland biopsies in Sjögren's<br>syndrome: still the gold standard?  |
|   | Morbini P. Arthritis Res<br>Ther 7:R343–348, 2005                                       | Multilevel examination of minor salivary gland biopsy<br>for Sjögren's syndrome significantly improves<br>diagnostic performance of AECG classification<br>criteria. |
|   | Brennan MT. Arthritis<br>Rheum 47:189–195, 2002   | Risk factors for positive minor salivary gland biopsy<br>findings in Sjögren's syndrome and dry mouth<br>patients.   |
|   | Soto-Rojas AE. Arch<br>Med Res 33:95–106, 2002  | The oral side of Sjögren syndrome. Diagnosis and<br>treatment. A review.   |
|   | Kalk WW. Ann Rheum Dis<br>61:137–44, 2002   | Sialometry and sialochemistry: a non-invasive<br>approach for diagnosing Sjögren's syndrome.   |
| Al-Hashimi I. J Oral<br>Pathol Med 30:1–6, 2001 | Frequency and predictive value of the clinical<br>manifestations in Sjögren's syndrome. |  |
| その他の引<br>用論文                                    |   |  |









【4-6 評価シート 観察研究】

|          |                                |
|----------|--------------------------------|
| 診療ガイドライン | SSG001 診断、治療方針の決定に有用な口腔検査は何か？  |
| 対象       | SSの腺癌                          |
| 介入       | 吐唾液、サウンテスト、ガムテスト、口唇腺生検、耳下腺部分生検 |
| 対照       | なし                             |

\*バイアスリスク、非直接性  
 各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階  
 まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる  
 \*\* 上昇要因  
 各項目の評価は“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階  
 まとめは“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる  
 各アウトカムごとに別紙にまとめる

| アウトカム                 |        | 治療方針の決定  |        |             |             |           |          |      |      |        |        |        |    |    |       |       |       |               |       |       |       |       |     |          |          |      |    |   |
|-----------------------|--------|----------|--------|-------------|-------------|-----------|----------|------|------|--------|--------|--------|----|----|-------|-------|-------|---------------|-------|-------|-------|-------|-----|----------|----------|------|----|---|
| 個別研究                  |        | バイアスリスク* |        |             |             |           |          |      |      |        |        | 上昇要因** |    |    | 非直接性* |       |       | リスク人数(アウトカム率) |       |       |       |       |     | 効果指標(信頼) | 効果指標(信頼) | 信頼区間 |    |   |
|                       |        | 選択バイアス   | 実行バイアス | 検出バイアス      | 症例選択バイアス    | その他       | まとも      | 量反関係 | 効果減衰 | 効果の大きさ | まとも    | 対象     | 介入 | 対照 | アウトカム | まとも   | 対照群分子 | 対照群分子         | (%)   | 介入群分子 | 介入群分子 | (%)   |     |          |          |      |    |   |
| 研究コード                 | 研究デザイン | 背景因子の差   | ケアの差   | 不適切なアウトカム測定 | 不完全なフォローアップ | 不十分な交絡の調整 | その他のバイアス | まとも  | 量反関係 | 効果減衰   | 効果の大きさ | まとも    | 対象 | 介入 | 対照    | アウトカム | まとも   | 対照群分子         | 対照群分子 | (%)   | 介入群分子 | 介入群分子 | (%) | 効果指標(信頼) | 効果指標(信頼) | 信頼区間 |    |   |
| 後藤 聡. 2002            | 横断研究   | -1       | -1     | 0           | 0           | -1        | 0        | -1   | 0    | 0      | 0      | 0      | 0  | 0  | 0     | 0     | -2    | -1            | NA    | NA    | NA    | NA    | NA  | NA       | NA       | NA   | NA | NA  |
| 後藤 聡. 2003            | 横断研究   | -1       | -1     | 0           | 0           | -1        | 0        | -1   | 0    | 0      | 0      | 0      | 0  | 0  | 0     | 0     | -2    | -1            | NA    | NA    | NA    | NA    | NA  | NA       | NA       | NA   | NA | NA  |
| Risselada AP. 2014    | コホート研究 | -1       | -2     | 0           | 0           | -1        | 0        | -1   | 0    | 0      | 0      | 0      | 0  | 0  | 0     | 0     | -1    | 0             | NA    | NA    | NA    | NA    | NA  | NA       | NA       | NA   | NA | FS≥3はNHL発症の独立した予測因子、FS≥3では、ESSDAL EGM scoreは有意に高値 |
| Lida Santiago M. 2012 | コホート研究 | -1       | -1     | -1          | -1          | -1        | 0        | -1   | 0    | 0      | 0      | 0      | 0  | 0  | 0     | 0     | -1    | 0             | NA    | NA    | NA    | NA    | NA  | NA       | NA       | NA   | NA | 90.9%(140/154例)では唾液腺組織が得られた                       |
| Shiboski SG. 2012     | コホート研究 | -1       | -1     | 0           | 0           | -1        | 0        | -1   | 0    | 0      | 0      | 0      | 0  | 0  | 0     | 0     | -2    | -1            | NA    | NA    | NA    | NA    | NA  | NA       | NA       | NA   | NA | NA  |
| Nakamura H. 2010      | 横断研究   | -1       | -1     | 0           | 0           | -1        | 0        | -1   | 0    | 0      | 0      | 0      | 0  | 0  | 0     | 0     | -2    | -1            | NA    | NA    | NA    | NA    | NA  | NA       | NA       | NA   | NA | NA  |
| Yaeriz V. 2009        | 横断研究   | -1       | -1     | -1          | -1          | -1        | 0        | -1   | 0    | 0      | 0      | 0      | 0  | 0  | 0     | 0     | -2    | -1            | NA    | NA    | NA    | NA    | NA  | NA       | NA       | NA   | NA | NA  |
| Teppo H. 2007         | コホート研究 | -1       | -1     | -1          | -1          | -1        | 0        | -1   | 0    | 0      | 0      | 0      | 0  | 0  | 0     | 0     | -1    | 0             | NA    | NA    | NA    | NA    | NA  | NA       | NA       | NA   | NA | 1.6%(3/191)で十分な唾液腺組織が得られず                         |
| Pijpe J. 2007         | コホート研究 | -1       | -1     | -1          | -1          | -1        | 0        | -1   | 0    | 0      | 0      | 0      | 0  | 0  | 0     | 0     | -2    | -1            | NA    | NA    | NA    | NA    | NA  | NA       | NA       | NA   | NA | NA  |
| Gotoh S. 2005         | 横断研究   | -1       | -1     | 0           | 0           | -1        | 0        | -1   | 0    | 0      | 0      | 0      | 0  | 0  | 0     | 0     | -2    | -1            | NA    | NA    | NA    | NA    | NA  | NA       | NA       | NA   | NA | NA  |
| McGuirt WF Jr. 2002   | 症例集積   | -1       | -1     | 0           | 0           | -1        | 0        | -1   | 0    | 0      | 0      | 0      | 0  | 0  | 0     | 0     | -2    | -1            | NA    | NA    | NA    | NA    | NA  | NA       | NA       | NA   | NA | NA  |
| Roscoe J. 2002        | コホート研究 | -1       | -1     | 0           | 0           | -1        | 0        | -1   | 0    | 0      | 0      | 0      | 0  | 0  | 0     | 0     | -2    | -1            | NA    | NA    | NA    | NA    | NA  | NA       | NA       | NA   | NA | NA  |



|             |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |                           |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                 |  |   |
|-------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|---|---------------------------|---|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|---------------------------------|--|---|
| 前向きコ<br>ホート |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 1st analysis: 15 pSS and 20 controls. 2nd analysis: 35 pSS susp | LSG 生検、耳下腺生検              | 1st analysis: 耳下腺生検の判定基準の決定。 2nd analysis: pSSの診断に対する LSG 生検と耳下腺生検の比較。 LSG 生検と耳下腺生検の所見、合併症の比較 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                 |  | 1st analysis: 15 pSS by AEGG2002 vs 20 controls, 耳下腺生検のSS基準はFS $\geq 1$ and/or small lymphocytic infiltrates with benign LELs (感度 93%、特異度 95%)、2nd analysis: 30/35例で耳下腺・LSG生検ともに十分な唾液腺を採取、23 pSS by AEGG、7 non SS |
|             |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | Study 1: 61 HG, Study 2: 28 SS, 34 control                      | ガムテスト、無刺激唾液分量             | Study 1: 2つのテストの学習効果を検討。 Study 2: 2つのテストのSS診断に対する感度・特異度・正確度を解析                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | Study2:ガムテストに関しては未経験症例は練習測定を行った |  |   |
| 症例集積        |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 小児SS6例  | LSG 生検、耳下腺生検              | LSG 生検は2/6例で陽性、LSG 生検陰性の4例では耳下腺生検が行われ、4/4例で陽性、生検に伴う合併症なし                                      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                 |  |   |
| 前向きコ<br>ホート |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 60 pSS by Europe 1993 criteria                                  | 無刺激唾液量、ピロカルピン・ANIT 刺激後唾液量 | 無刺激唾液量と唾液腺検査所見との関連、ピロカルピン刺激後の唾液量の反応と臨床検査所見との関連  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                 |  |   |

【4-6 評価シート 観察研究】

|          |                                 |
|----------|---------------------------------|
| 診療ガイドライン | SSC001 診断、治療方針の決定に有用な口腔検査は何か？   |
| 対象       | SSの腺病変                          |
| 介入       | 狂睡法、サクソンテスト、ガムテスト、口唇腺生検、耳下腺部分生検 |
| 対照       | なし                              |

\*バイアスリスク、非直接性  
各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階  
まとは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

\*\* 上昇要因  
各項目の評価は“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階  
まとは“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる  
各アウトカムごとに別紙にまとめる

| アウトカム                        |        | 病態の把握    |        |        |        |     |     |      |      |        |     |        |    |    |       |     |      |               |      |       |         |          |         |          |          |         |      |             |             |           |  |   |
|------------------------------|--------|----------|--------|--------|--------|-----|-----|------|------|--------|-----|--------|----|----|-------|-----|------|---------------|------|-------|---------|----------|---------|----------|----------|---------|------|-------------|-------------|-----------|--|---|
| 個別研究                         |        | バイアスリスク* |        |        |        |     |     |      |      |        |     | 上昇要因** |    |    | 非直接性* |     |      | リスク人数(アウトカム率) |      |       |         |          |         |          |          |         |      |             |             |           |  |   |
| 研究コード                        | 研究デザイン | 選択バイアス   | 実行バイアス | 検出バイアス | 症例バイアス | その他 | まとも | 量反関係 | 効果調整 | 効果の大きさ | まとも | 対象     | 介入 | 対照 | アウトカム | まとも | 対照群母 | 対照群分子         | 介入群母 | 介入群分子 | 対照群母(%) | 対照群分子(%) | 介入群母(%) | 介入群分子(%) | 効果指標(信頼) | 効果指標(値) | 信頼区間 |             |             |           |  |   |
|                              |        |          |        |        |        |     |     |      |      |        |     |        |    |    |       |     |      |               |      |       |         |          |         |          |          |         |      | 不適切なアウトカム測定 | 不完全なフォローアップ | 不十分な交絡の調整 | その他のバイアス   | 対照群母  |
| 後藤 聡<br>2002                 | 横断研究   | -1       | -1     | 0      | 0      | -1  | 0   | -1   | 0    | 0      | 0   | 0      | 0  | 0  | 0     | -2  | -1   | NA            | NA   | NA    | NA      | NA       | NA      | NA       | NA       | NA      | NA   | NA          | NA          | NA        | NA   |   |
| 後藤 聡<br>2003                 | 横断研究   | -1       | -1     | 0      | 0      | -1  | 0   | -1   | 0    | 0      | 0   | 0      | 0  | 0  | 0     | -2  | -1   | NA            | NA   | NA    | NA      | NA       | NA      | NA       | NA       | NA      | NA   | NA          | NA          | NA        | NA   |   |
| Risselada<br>AP. 2014        | コホート研究 | -1       | -2     | 0      | 0      | -1  | 0   | -1   | 0    | 0      | 0   | 0      | 0  | 0  | 0     | -1  | 0    | NA            | NA   | NA    | NA      | NA       | NA      | NA       | NA       | NA      | NA   | NA          | NA          | NA        | FS≥3はNHL発症の独立した予測因子、FS≥3では、ESSDAI、EGM scoreは有意に高値  |   |
| Lida<br>Santiago M.<br>2012  | コホート研究 | -1       | -1     | -1     | -1     | -1  | 0   | -1   | 0    | 0      | 0   | 0      | 0  | 0  | 0     | -1  | 0    | NA            | NA   | NA    | NA      | NA       | NA      | NA       | NA       | NA      | NA   | NA          | NA          | NA        | 90.9%(140/154例)では唾液腺組織が得られた  |   |
| Shibasaki<br>SC.<br>2012     | コホート研究 | -1       | -1     | 0      | 0      | -1  | 0   | -1   | 0    | 0      | 0   | 0      | 0  | 0  | 0     | -2  | -1   | NA            | NA   | NA    | NA      | NA       | NA      | NA       | NA       | NA      | NA   | NA          | NA          | NA        |  |   |
| Nakamura<br>H.<br>2010       | 横断研究   | -1       | -1     | 0      | 0      | -1  | 0   | -1   | 0    | 0      | 0   | 0      | 0  | 0  | 0     | -2  | -1   | NA            | NA   | NA    | NA      | NA       | NA      | NA       | NA       | NA      | NA   | NA          | NA          | NA        | NA   |   |
| Yazsiz<br>V.<br>2009         | 横断研究   | -1       | -1     | -1     | -1     | -1  | 0   | -1   | 0    | 0      | 0   | 0      | 0  | 0  | 0     | -2  | -1   | NA            | NA   | NA    | NA      | NA       | NA      | NA       | NA       | NA      | NA   | NA          | NA          | NA        | LSG陽性(N=66)、陰性(N=94)の間で、生存期間に有意差なし(P=0.74)   |   |
| Teppo<br>H.<br>2007          | コホート研究 | -1       | -1     | -1     | -1     | -1  | 0   | -1   | 0    | 0      | 0   | 0      | 0  | 0  | 0     | -1  | 0    | NA            | NA   | NA    | NA      | NA       | NA      | NA       | NA       | NA      | NA   | NA          | NA          | NA        | 30/35例で耳下腺・LSG生検ともに十分な唾液腺を採取、Focus・細胞液調・線維化は耳下腺とLSGで同等。耳下腺生検では1例悪性リンパ腫が検出、LSGでは悪性リンパ腫の検出なし |   |
| Pijpe<br>J.<br>2007          | コホート研究 | -1       | -1     | -1     | -1     | -1  | 0   | -1   | 0    | 0      | 0   | 0      | 0  | 0  | 0     | -1  | 0    | NA            | NA   | NA    | NA      | NA       | NA      | NA       | NA       | NA      | NA   | NA          | NA          | NA        | NA   |   |
| Gotoh<br>S.<br>2005          | 横断研究   | -1       | -1     | 0      | 0      | -1  | 0   | -1   | 0    | 0      | 0   | 0      | 0  | 0  | 0     | -2  | -1   | NA            | NA   | NA    | NA      | NA       | NA      | NA       | NA       | NA      | NA   | NA          | NA          | NA        | NA   |   |
| McGuirt<br>WF<br>Jr.<br>2002 | 症例集積   | -1       | -1     | 0      | 0      | -1  | 0   | -1   | 0    | 0      | 0   | 0      | 0  | 0  | 0     | -1  | 0    | NA            | NA   | NA    | NA      | NA       | NA      | NA       | NA       | NA      | NA   | NA          | NA          | NA        | NA   | LSG生検は2/6例で陽性、LSG生検陰性の4例では耳下腺生検が行われ、4/4例で陽性 |
| Rosas<br>J.<br>2002          | コホート研究 | -1       | -1     | 0      | 0      | -1  | 0   | -1   | 0    | 0      | 0   | 0      | 0  | 0  | 0     | -1  | 0    | NA            | NA   | NA    | NA      | NA       | NA      | NA       | NA       | NA      | NA   | NA          | NA          | NA        | 無刺激唾液≤1.5ml/15minと>1.5ml/15minの間で、臨床、免疫学的所見に差なし、無刺激唾液≤1.5ml/15minの群では、シンチでの機能障害が有意に多い      |   |



|             |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |                          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                 |  |  |  |
|-------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|---|--------------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|---------------------------------|--|--|--|
| 前向きコ<br>ホート |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 1st analysis: 15 pSS and 20 controls. 2nd analysis: 35 pSS susp | LSG生検、耳下腺生検              | 1st analysis: 耳下腺生検の判定基準の決定、2nd analysis: pSSの診断に対するLSG生検と耳下腺生検の比較、LSG生検と耳下腺生検の所見・合併症の比較 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                 |  |  | 1st analysis: 15 pSS by AEOG2002 vs 20 controls. 耳下腺生検のSS基準はFS $\geq$ 1 and/or small lymphocytic infiltrates with benign LELs(感度93%、特異度95%)、2nd analysis: 30/35例で耳下腺・LSG生検ともに十分な唾液腺を採取、23 pSS by AEOG、7 non SS |
|             |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | Study 1: 61 HC、Study 2: 28 SS、34 control                        | ガムテスト、無刺激唾液分泌量           | Study 1: 2つのテストの学習効果を検討、Study 2: 2つのテストのSS診断に対する感度・特異度・正確度を解析                            |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | Study2:ガムテストに関しては未経験症例は練習測定を行った |  |  |  |
| 症例集積        |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 小児SS6例  | LSG生検、耳下腺生検              | LSG生検は2/6例で陽性、LSG生検陰性の4例では耳下腺生検が行われ、4/4例で陽性、生検に伴う合併症なし                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                 |  |  |  |
| 前向きコ<br>ホート |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 60 pSS by Europe 1993 criteria                                  | 無刺激唾液量、ピロカルピン・ANTT刺激後唾液量 | 無刺激唾液量と臨床・検査所見との関連、ピロカルピン刺激後の唾液量の反応と臨床・検査所見との関連  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                 |  |  |  |



【4-6 評価シート 観察研究】

|          |                                   |
|----------|-----------------------------------|
| 診療ガイドライン | SSG001 診断、治療方針の決定に有用な口腔検査は何か？     |
| 対象       | SSの腫瘍病変                           |
| 介入       | 吐唾液法、サクションテスト、ガムテスト、口唇腺生検、耳下腺部分生検 |
| 対照       | なし                                |

\*バイアスリスク、非直接性  
各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階  
まとは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

\*\* 上昇要因  
各項目の評価は“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階  
まとは“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる  
各アウトカムごとに別欄にまとめる

| アウトカム                 |        | 有害事象     |        |        |          |             |             |           |          |     |      |        |        |     |       |    |    |               |     |       |          |          |         |      |       |          |    |    |    |    |  |               |
|-----------------------|--------|----------|--------|--------|----------|-------------|-------------|-----------|----------|-----|------|--------|--------|-----|-------|----|----|---------------|-----|-------|----------|----------|---------|------|-------|----------|----|----|----|----|--|---------------|
| 研究コード                 | 研究デザイン | バイアスリスク* |        |        |          |             |             |           |          |     |      | 上昇要因** |        |     | 非直接性* |    |    | リスク人数(アウトカム率) |     |       |          | 効果指標(信頼) | 効果指標(値) | 信頼区間 |       |          |    |    |    |    |  |               |
|                       |        | 選択バイアス   | 実行バイアス | 検出バイアス | 症例選考バイアス | 不十分なアウトカム測定 | 不完全なフォローアップ | 不十分な交絡の調整 | その他のバイアス | まとも | 量反関係 | 効果調整   | 効果の大きさ | まとも | 対象    | 介入 | 対照 | アウトカム         | まとも | 対照群分子 | 対照群分子(%) |          |         |      | 介入群分子 | 介入群分子(%) |    |    |    |    |  |               |
| 後藤 聡. 2002            | 横断研究   | -1       | -1     | 0      | 0        | -1          | 0           | -1        | 0        | 0   | 0    | 0      | 0      | 0   | 0     | 0  | 0  | -1            | -1  | NA    | NA       | NA       | NA      | NA   | NA    | NA       | NA | NA | NA | NA | NA   | ガムテストの学習効果が報告 |
| 後藤 聡. 2003            | 横断研究   | -1       | -1     | 0      | 0        | -1          | 0           | -1        | 0        | 0   | 0    | 0      | 0      | 0   | 0     | 0  | 0  | -1            | -1  | NA    | NA       | NA       | NA      | NA   | NA    | NA       | NA | NA | NA | NA | ガムテストの学習効果が報告  |               |
| Risselada AP. 2014    | コホート研究 | -1       | -2     | 0      | 0        | -1          | 0           | -1        | 0        | 0   | 0    | 0      | 0      | 0   | 0     | 0  | 0  | -2            | -1  | NA    | NA       | NA       | NA      | NA   | NA    | NA       | NA | NA | NA | NA | NA   |               |
| Lida Santiago M. 2012 | コホート研究 | -1       | -1     | -1     | -1       | -1          | 0           | -1        | 0        | 0   | 0    | 0      | 0      | 0   | 0     | 0  | 0  | 0             | 0   | NA    | NA       | NA       | NA      | NA   | NA    | NA       | NA | NA | NA | NA | 術後中期合併症8.1% (15/186例)、術後中期合併症9.75% (18/186例)                         |               |
| Shiboski SC. 2012     | コホート研究 | -1       | -1     | 0      | 0        | -1          | 0           | -1        | 0        | 0   | 0    | 0      | 0      | 0   | 0     | 0  | 0  | -2            | -1  | NA    | NA       | NA       | NA      | NA   | NA    | NA       | NA | NA | NA | NA | NA   |               |
| Nakamura H. 2010      | 横断研究   | -1       | -1     | 0      | 0        | -1          | 0           | -1        | 0        | 0   | 0    | 0      | 0      | 0   | 0     | 0  | 0  | -2            | -1  | NA    | NA       | NA       | NA      | NA   | NA    | NA       | NA | NA | NA | NA | NA   |               |
| Yazsiz V. 2009        | 横断研究   | -1       | -1     | -1     | -1       | -1          | 0           | -1        | 0        | 0   | 0    | 0      | 0      | 0   | 0     | 0  | 0  | -2            | -1  | NA    | NA       | NA       | NA      | NA   | NA    | NA       | NA | NA | NA | NA | NA   |               |
| Teppo H. 2007         | コホート研究 | -1       | -1     | -1     | -1       | -1          | 0           | -1        | 0        | 0   | 0    | 0      | 0      | 0   | 0     | 0  | 0  | 0             | 0   | NA    | NA       | NA       | NA      | NA   | NA    | NA       | NA | NA | NA | NA | 0.5% (1/191例)で術後合併症(化膿性肉芽腫)  |               |
| Pijpe J. 2007         | コホート研究 | -1       | -1     | -1     | -1       | -1          | 0           | -1        | 0        | 0   | 0    | 0      | 0      | 0   | 0     | 0  | 0  | 0             | 0   | NA    | NA       | NA       | NA      | NA   | NA    | NA       | NA | NA | NA | NA | 耳下腺生検とLSG生検で疼痛は同等、運動障害はともに0、継続的な感覚低下はLSG生検の6%、耳下腺生検では一過性の感覚低下のみ(26%) |               |
| Gotoh S. 2005         | 横断研究   | -1       | -1     | 0      | 0        | -1          | 0           | -1        | 0        | 0   | 0    | 0      | 0      | 0   | 0     | 0  | 0  | -1            | -1  | NA    | NA       | NA       | NA      | NA   | NA    | NA       | NA | NA | NA | NA | ガムテストでは学習効果あり、無刺液分泌量では学習効果なし   |               |
| McGuirt WF Jr. 2002   | 症例集積   | -1       | -1     | 0      | 0        | -1          | 0           | -1        | 0        | 0   | 0    | 0      | 0      | 0   | 0     | 0  | 0  | 0             | 0   | NA    | NA       | NA       | NA      | NA   | NA    | NA       | NA | NA | NA | NA | LSG生検は6例、耳下腺生検は4例、いずれも合併症なし  |               |
| Rezas J. 2002         | コホート研究 | -1       | -1     | 0      | 0        | -1          | 0           | -1        | 0        | 0   | 0    | 0      | 0      | 0   | 0     | 0  | 0  | -2            | -1  | NA    | NA       | NA       | NA      | NA   | NA    | NA       | NA | NA | NA | NA | NA   |               |



|             |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                  |   |
|-------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--------------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|----------------------------------|---|
| 前向きコ<br>ホート |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 1st analysis is: 15 pSS and 20 contrls, 2nd analysis is: 35 pSS susp | LSG 生検、耳下腺生検             | 1st analysis is: 耳下腺生検の判定基準の決定、2nd analysis is: pSSの診断に対するLSG生検と耳下腺生検の比較、LSG生検と耳下腺生検の所見、合併症の比較 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                  | 1st analysis: 15 pSS by AEOG2002 vs 20 controls, 耳下腺生検のSS基準はFS $\geq$ 1 and/or small lymphocytic infiltrates with benign LELs (感度93%、特異度95%)、2nd analysis: 30/35例で耳下腺・LSG生検ともに十分な唾液腺を採取、23 pSS by AEOG、7 non SS |
|             |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | Study 1: 61 HC、Study 2: 28 SS、34 contr ol                            | ガムテスト、無刺激唾液分泌量           | Study 1: 2つのテストの学習効果を検討、Study 2: 2つのテストのSS診断に対する感度・特異度・正確度を解析                                  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | Study2: ガムテストに関しては未経験症例は練習測定を行った |   |
| 症例集積        |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 小児SS6例   | LSG生検、耳下腺生検              | LSG生検は2/6例で陽性、LSG生検陰性の4例では耳下腺生検が行われ、4/4例で陽性、生検に伴う合併症なし   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                  |   |
| 前向きコ<br>ホート |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 60 pSS by Europe 1993 criteria                                       | 無刺激唾液量、ピロカルピン・ANTT刺激後唾液量 | 無刺激唾液量と臨床・検査所見との関連、ピロカルピン刺激後の唾液量の反応と臨床・検査所見との関連  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                  |   |





|         |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |                           |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                  |  |   |
|---------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|---|---------------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|----------------------------------|--|---|
| 前向きコホート |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 1st analysis: 15 pSS and 20 controls. 2nd analysis: 35 pSS susp | LSG生検、耳下腺生検               | 1st analysis: 耳下腺生検の判定基準の決定、2nd analysis: pSSの診断に対するLSG生検と耳下腺生検の比較、LSG生検と耳下腺生検の所見、合併症の比較 |  |  |  |  |  |  |  |  |                                  |  | 1st analysis: 15 pSS by AEGG2002 vs 20 controls, 耳下腺生検のSS基準はFS $\geq$ 1 and/or small lymphocytic infiltrates with benign LELs (感度93%、特異度95%)、2nd analysis: 30/35例で耳下腺・LSG生検ともに十分な唾液腺を採取、23 pSS by AEGG、7 non SS |
|         |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | Study 1: 61 HC、Study 2: 28 SS、34 control                        | ガムテスト、無刺激唾液分泌量            | Study 1: 2つのテストの学習効果を検討、Study 2: 2つのテストのSS診断に対する感度・特異度・正確度を解析                            |  |  |  |  |  |  |  |  | Study2: ガムテストに関しては未経験症例は練習測定を行った |  |   |
| 症例集積    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 小児SS6例  | LSG生検、耳下腺生検               | LSG生検は2/6例で陽性、LSG生検陰性の4例では耳下腺生検が行われ、4/4例で陽性、生検に伴う合併症なし                                   |  |  |  |  |  |  |  |  |                                  |  |   |
| 前向きコホート |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 60 pSS by Europe 1993 criteria                                  | 無刺激唾液量、ピロカルピン・ANITT刺激後唾液量 | 無刺激唾液量と唾液腺検査所見との関連、ピロカルピン刺激後の唾液量の反応と臨床検査所見との関連   |  |  |  |  |  |  |  |  |                                  |  |   |

【4-7 評価シート エビデンス総体】 観察研究

|          |                                |
|----------|--------------------------------|
| 診療ガイドライン | SSC001 診断、治療方針の決定に有用な口腔検査は何か？  |
| 対象       | SSの腺病変                         |
| 介入       | 唾液法、サクソテスト、ガムテスト、口唇腺生検、耳下腺部分生検 |
| 対照       | なし                             |

エビデンスの強さはRCTは“強(A)”からスタート、観察研究は弱(C)からスタート  
 \* 各ドメインは“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階  
 \*\* エビデンスの強さは“強(A)”、“中(B)”、“弱(C)”、“非常に弱(D)”の4段階  
 \*\*\* 重要性はアウトカムの重要性(1~9)

| アウトカム   | 研究デザイン/研究数      | バイアスリスク* | 非一貫性* | 不精確* | 非直接性* | その他(出版バイアスなど)* | 上昇要因(観察研究)* | リスク人数(アウトカム率) |       |     |      |       |     | 効果指標(種類) | 効果指標統合値 | 信頼区間 | エビデンスの強さ** | 重要性*** | コメント  |
|---------|-----------------|----------|-------|------|-------|----------------|-------------|---------------|-------|-----|------|-------|-----|----------|---------|------|------------|--------|---|
|         |                 |          |       |      |       |                |             | 対照群母          | 対照群分子 | (%) | 介入群母 | 介入群分子 | (%) |          |         |      |            |        |   |
| 診断率の向上  | 横断5/コホート6/症例集積1 | -1       | 0     | -1   | 0     | -1             | 0           | NA            | NA    | NA  | NA   | NA    | NA  | NA       | NA      | NA   | 非常に弱(D)    | 8      | ガムテスト、LSG生検の感度、特異度は3つの研究でほぼ同等。安静時唾液分泌量の感度、特異度はやや低値。耳下腺生検は1つの研究でLSG生検と同等の感度、特異度。サクソテストの感度、特異度のデータは得られなかったが、1つの横断研究でガムテストとサクソテストは有意に相関した。 |
| 治療方針の決定 | 横断5/コホート6/症例集積1 | -1       | 0     | -1   | -1    | -1             | 0           | NA            | NA    | NA  | NA   | NA    | NA  | NA       | NA      | NA   | 非常に弱(D)    | 8      | LSG生検での唾液腺採取率は高く、LSG生検におけるFS≥3はNHL発症の独立した予測因子、FS≥3では、ESSDAI、EGM scoreは有意に高値。2つのコホート研究でLSG生検における唾液腺組織の採取率は90.9~98.4%。                    |
| 病態の把握   | 横断5/コホート6/症例集積1 | -1       | -1    | -1   | -1    | -1             | 0           | NA            | NA    | NA  | NA   | NA    | NA  | NA       | NA      | NA   | 非常に弱(D)    | 8      | LSG所見と生存期間には関連なし。耳下腺とLSGの組織所見は同等だが、耳下腺では悪性リンパ腫を検出できる可能性あり。LSG陰性例では耳下腺生検が有用である可能性。無刺激唾液分泌量と臨床所見、免疫学的所見に明らかな関連なし。                         |

|            |                 |    |    |    |    |    |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |         |   |   |
|------------|-----------------|----|----|----|----|----|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|---------|---|---|
| 有害事象       | 横断5/コホート6/症例集積1 | -1 | 0  | -1 | -1 | -1 | 0 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | 3つの横断研究でガムテストの学習効果が報告。4つの研究で、LSG生検の合併症は0%~9.75%と報告。1つの症例集積研究で耳下腺生検の合併症は0%、1つの前向きコホート研究で耳下腺生検後一過性の感覚低下が26%で報告。                         | 非常に弱(D) | 8 | ガムテストでは学習効果が報告。LSG生検の合併症は0%~9.75%、耳下腺生検では一過性の感覚低下が26%で報告。LSG生検と耳下腺生検は同等の安全性が示唆される。                |
| 口腔乾燥症状との相関 | 横断5/コホート6/症例集積1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | 0 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | 2つの研究でドライマウスの感度77~87%、特異度6.6~14%。1つの横断研究で、LSG生検のgradeはシアログラフィと有意に関連、LSG生検のgradeとドライマウス・サクソンは有意な関連なし。1つの前向きコホート研究で、無刺激唾液分泌量と臨床所見に関連なし。 | 非常に弱(D) | 8 | ドライマウスの感度77~87%、特異度6.6~14%であり、SSの診断における特異度は低い。LSG生検のgradeとドライマウス・サクソンは有意な関連なし。無刺激唾液分泌量と臨床所見に関連なし。 |

コメント(該当するセルに記入)

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |



【4-8 定性的システマティックレビュー】

|                    |   |                        |
|--------------------|---|------------------------|
| <b>CQ</b>          | SSCQ01  | 診断、治療方針の決定に有用な口腔検査は何か？ |
| <b>P</b>           | SSの腺病変、年齢・性別は指定なし   |                        |
| <b>I</b>           | 吐唾法、サクソテスト、ガムテスト、口唇腺生検、耳下腺部分生検  |                        |
| <b>C</b>           | なし  |                        |
| <b>臨床的文脈</b>       |   | 唾液腺病変と口腔乾燥             |
| <b>O1</b>          | 診断率の向上  |                        |
| <b>非直接性のまとめ</b>    | 横断研究(5本)/コホート研究(6本)/症例集積研究(1本)で、低リスクであった。   |                        |
| <b>バイアスリスクのまとめ</b> | 横断研究(5本)/コホート研究(6本)/症例集積研究(1本)で、中リスクであった。   |                        |
| <b>非一貫性その他のまとめ</b> | 横断研究(5本)/コホート研究(6本)/症例集積研究(1本)で、低～中リスクであった。   |                        |
| <b>コメント</b>        | ガムテスト(SS診断の感度83.3～86.7%、特異度79.4～86.8%、3つの研究)、安静時唾液分泌量(感度64.6～78.6%、特異度49.7～79.4%、3つの研究)、LSG生検(感度78～83.5%、特異度82.3～100%、3つの研究)、耳下腺生検(感度78%、特異度86%、1つの研究)。サクソテストの感度、特異度のデータは得られなかったが、1つの横断研究でガムテストとサクソテストは有意に相関した。 |                        |

|                    |  |                        |
|--------------------|--|------------------------|
| <b>CQ</b>          | SSCQ01   | 診断、治療方針の決定に有用な口腔検査は何か？ |
| <b>P</b>           | SSの腺病変、年齢・性別は指定なし  |                        |
| <b>I</b>           | 吐唾法、サクソテスト、ガムテスト、口唇腺生検、耳下腺部分生検   |                        |
| <b>C</b>           | なし   |                        |
| <b>臨床的文脈</b>       |  | 唾液腺病変と口腔乾燥             |
| <b>O2</b>          | 治療方針の決定  |                        |
| <b>非直接性のまとめ</b>    | 横断研究(5本)/コホート研究(6本)/症例集積研究(1本)で、中リスクであった。  |                        |
| <b>バイアスリスクのまとめ</b> | 横断研究(5本)/コホート研究(6本)/症例集積研究(1本)で、中リスクであった。  |                        |
| <b>非一貫性その他のまとめ</b> | 横断研究(5本)/コホート研究(6本)/症例集積研究(1本)で、低～中リスクであった。  |                        |
| <b>コメント</b>        | 1つの後ろ向きコホート研究で、LSG生検におけるFS $\geq$ 3はNHL発症の独立した予測因子、FS $\geq$ 3では、ESSDAI、EGM scoreは有意に高値。2つのコホート研究でLSG生検における唾液腺組織の採取率は90.9～98.4%。 |                        |

|           |                   |                        |
|-----------|-------------------|------------------------|
| <b>CQ</b> | SSCQ01            | 診断、治療方針の決定に有用な口腔検査は何か？ |
| <b>P</b>  | SSの腺病変、年齢・性別は指定なし |                        |

|             |  |            |
|-------------|--|------------|
| I           | 吐唾法、サクソンテスト、ガムテスト、口唇腺生検、耳下腺部分生検  |            |
| C           | なし   |            |
| 臨床的文脈       |  | 唾液腺病変と口腔乾燥 |
| O3          | 病態の把握  |            |
| 非直接性のまとめ    | 横断研究(5本)/コホート研究(6本)/症例集積研究(1本)で、中リスクであった。  |            |
| バイアスリスクのまとめ | 横断研究(5本)/コホート研究(6本)/症例集積研究(1本)で、中リスクであった。  |            |
| 非一貫性その他のまとめ | 横断研究(5本)/コホート研究(6本)/症例集積研究(1本)で、中リスクであった。  |            |
| コメント        | 1つの後ろ向きコホート研究で、LSG 所見陽性/陰性の間で、生存期間に有意差なし。1つの前向きコホート研究で、Focus・細胞浸潤・線維化は耳下腺とLSGで同等だが、耳下腺生検は悪性リンパ腫の検出に有用である可能性。1つの症例集積研究で、LSG 生検陰性例では、耳下腺生検が有用である可能性。1つの前向きコホート研究で、無刺激唾液分泌量と臨床所見、免疫学的所見に明らかな関連なし。 |            |

|             |  |                        |
|-------------|--|------------------------|
| CQ          | SSCQ01   | 診断、治療方針の決定に有用な口腔検査は何か？ |
| P           | SSの腺病変、年齢・性別は指定なし  |                        |
| I           | 吐唾法、サクソンテスト、ガムテスト、口唇腺生検、耳下腺部分生検  |                        |
| C           | なし   |                        |
| 臨床的文脈       |  | 唾液腺病変と口腔乾燥             |
| O4          | 有害事象   |                        |
| 非直接性のまとめ    | 横断研究(5本)/コホート研究(6本)/症例集積研究(1本)で、中リスクであった。  |                        |
| バイアスリスクのまとめ | 横断研究(5本)/コホート研究(6本)/症例集積研究(1本)で、中リスクであった。  |                        |
| 非一貫性その他のまとめ | 横断研究(5本)/コホート研究(6本)/症例集積研究(1本)で、低～中リスクであった。  |                        |
| コメント        | 3つの横断研究でガムテストの学習効果が報告。4つの研究で、LSG 生検の合併症は0%～9.75%と報告。1つの症例集積研究で耳下腺生検の合併症は0%、1つの前向きコホート研究で耳下腺生検後一過性の感覚低下が26%で報告。LSG 生検と耳下腺生検は同等の安全性が示唆される。 |                        |

|    |                                 |                        |
|----|---------------------------------|------------------------|
| CQ | SSCQ01                          | 診断、治療方針の決定に有用な口腔検査は何か？ |
| P  | SSの腺病変、年齢・性別は指定なし               |                        |
| I  | 吐唾法、サクソンテスト、ガムテスト、口唇腺生検、耳下腺部分生検 |                        |
| C  | なし                              |                        |

|             |  |
|-------------|--|
| 臨床的文脈       | 唾液腺病変と口腔乾燥   |
| O5          | 口腔乾燥症状との相関   |
| 非直接性のまとめ    | 横断研究(5本)/コホート研究(6本)/症例集積研究(1本)で、中リスクであった。  |
| バイアスリスクのまとめ | 横断研究(5本)/コホート研究(6本)/症例集積研究(1本)で、中リスクであった。  |
| 非一貫性その他のまとめ | 横断研究(5本)/コホート研究(6本)/症例集積研究(1本)で、中リスクであった。  |
| コメント        | 2つの研究でドライマウスの感度77~87%、特異度6.6~14%であり、SSの診断における特異度は低い。1つの横断研究で、LSG生検のgradeはシアログラフィと有意に関連、LSG生検のgradeとドライマウス・サクソテストは有意な関連なし。1つの前向きコホート研究で、無刺激唾液分泌量と臨床所見に関連なし。 |

#### 【4-10 SRレポートのまとめ】

12本の観察研究(5本の横断研究[採用論文1~5]、6本のコホート研究[採用論文6~11]、1本の症例集積研究[採用論文12])を対象にSRを行った。メタアナリシスの対象となる研究はなかった。

ガムテストに関して、3つの研究[採用論文1、2、5]で、SS診断の感度83.3%~86.7%、特異度79.4%~86.8%、安静時唾液分泌量に関して、3つの研究[採用論文2、5、8]で、感度64.6%~78.6%、特異度49.7%~79.4%、LSG生検に関して、3つの研究[採用論文4、8、10]で、感度78%~83.5%、特異度82.3%~100%、耳下腺生検に関して、1つの研究[採用論文10]で、感度78%、特異度86%であった。サクソテストの感度、特異度のデータは得られなかったが、1つの横断研究[採用論文1]でガムテストとサクソテストは有意に関連した(D)。

1つの後ろ向きコホート研究[採用論文6]で、pSSではLSG生検におけるFS $\geq$ 3はNHL発症の独立した予測因子であり、FS $\geq$ 3では、ESSDAI、EGM(extraglandular manifestations) scoreは有意に高値であった。2つのコホート研究[採用論文7、9]でLSG生検における唾液腺組織の採取率は90.9~98.4%と良好であった(D)。

1つの後ろ向きコホート研究[採用論文9]で、LSG所見陽性/陰性の間で、生存期間に有意差はなかった。1つの前向きコホート研究[採用論文10]で、Focus・細胞浸潤・線維化は耳下腺とLSGで同等だったが、耳下腺生検は悪性リンパ腫の検出に有用である可能性が示された。1つの症例集積研究[採用論文12]で、LSG生検陰性例では、SSの診断に耳下腺生検が有用である可能性が示された。1つの前向きコホート研究[採用論文11]で、安静時唾液分泌量とpSSの臨床所見、免疫学的所見に明らかな関連は認めなかった(D)。

3つの横断研究[採用論文1、2、5]でガムテストの学習効果が報告された。4つの研究[採用論文7、9、10、12]で、LSG生検の合併症は0%~9.75%と報告され、1つの症例集積研究[採用論文12]で耳下腺生検の合併症は0%、1つの前向きコホート研究[採用論文10]で耳下腺生検後一過性の感覚低下が26%で報告された。LSG生検と耳下腺生検は同等の安全性が示唆された

(D)。

2つの研究[採用論文4、8]で、SSの診断に対するドライマウスの感度77~87%、特異度6.6~14%であり、SSの診断における特異度は低かった。1つの横断研究[採用論文3]で、pSSではLSG生検のgradeはシアログラフィと有意に関連したが、LSG生検のgradeとドライマウス・サクソソテストは有意な関連はなかった。1つの前向きコホート研究[採用論文11]で、安静時唾液分泌量とpSSの臨床所見に関連はなかった(D)。

以上より、ガムテスト、安静時唾液分泌量、サクソソテスト、LSG生検、耳下腺生検はいずれもSSの診断率の向上に寄与すると考えられる。LSG生検陰性例では、SSの診断に耳下腺生検が有用である可能性が示されている。治療方針の決定において、LSG生検は唾液腺組織の採取率が良好であり、SSの腺外病変、NHL発症の予測因子にもなりえるため、有用と考えられる。SSの病態把握において、耳下腺生検とLSG生検は同等の所見が得られるが、悪性リンパ腫の検出には耳下腺生検が有用と考えられる。検査に伴う有害事象は、LSG生検と耳下腺生検で同等であり、比較的安全と考えられる。ガムテストに関しては、実施時に学習効果を考慮する必要がある。口腔乾燥症状は、SSの診断における特異度は低く、唾液分泌量やLSG生検との相関も明らかではない。

#### 【4-4 引用文献リスト】

|      |  |  |
|------|--|--|
| 採用論文 | 後藤 聡. 日本口腔粘膜学会雑誌 8:20-28, 2002 [1]   | シェーグレン症候群の診断における唾液分泌量測定法としてのガムテストの検討   |
|      | 後藤 聡. 医薬ジャーナル 39:2366-2369, 2003 [2]   | 乾燥症とシェーグレン 唾液分泌量から診断する口腔乾燥とシェーグレン症候群 ガム試験及び安静時唾液を用いて   |
|      | Nakamura H. Rheumatology (Oxford) 49:1290-1293, 2010 [3]                       | A single centre retrospective analysis of AECG classification criteria for primary Sjögren's syndrome based on 112 minor salivary gland biopsies in a Japanese population. |
|      | Yazisiz V. Rheumatol Int 29:403-409, 2009 [4]                                  | Diagnostic performance of minor salivary gland biopsy, serological and clinical data in Sjögren's syndrome: a retrospective analysis.                                      |
|      | Gotoh S. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 99:299-302, 2005 [5] | Validity of stimulated whole saliva collection as a sialometric evaluation for diagnosing Sjögren's syndrome.  |
|      | Risselada AP. Ann Rheum Dis 73:1537-1540, 2014 [6]                             | The prognostic value of routinely performed minor salivary gland assessments in primary Sjögren's syndrome.  |
|      | Lida Santiago M. Reumatol Clin 8:255-258, 2012 [7]                             | Frequency of complications and usefulness of the minor salivary gland biopsy.  |
|      | Shiboski SC. Arthritis Care Res (Hoboken) 64:475-487,                          | American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome:   |

|       |  |   |
|-------|--|---|
|       | 2012 [8]   | a data-driven, expert consensus approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance cohort.   |
|       | Teppo H. Clin Rheumatol 26:1099-1103, 2007 [9]                                 | A follow-up study of minimally invasive lip biopsy in the diagnosis of Sjögren's syndrome.  |
|       | Pijpe J. Rheumatology (Oxford) 46:335-341, 2007 [10]                           | Parotid gland biopsy compared with labial biopsy in the diagnosis of patients with primary Sjögren's syndrome.  |
|       | Rosas J. Rheumatology (Oxford) 41:670-675, 2002 [11]                           | Usefulness of basal and pilocarpine-stimulated salivary flow in primary Sjögren's syndrome. Correlation with clinical, immunological and histological features. |
|       | McGuirt WF Jr. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 128:1279-1281, 2002 [12]        | The role of parotid biopsy in the diagnosis of pediatric Sjogren syndrome.  |
| 不採用論文 | Luciano N. Clin Exp Rheumatol 33:259-271, 2015                                 | One year in review 2015: Sjögren's syndrome.  |
|       | Dugonjic S. Hell J Nucl Med 17:116-122, 2014                                   | Evaluation of diagnostic parameters from parotid and submandibular dynamic salivary glands scintigraphy and unstimulated sialometry in Sjögren's syndrome.      |
|       | Delli K. Oral Maxillofac Surg Clin North Am 26:23-33, 2014                     | Salivary gland biopsy for Sjögren's syndrome.   |
|       | Tavoni AG. Clin Exp Rheumatol 30:929-933, 2012                                 | Minor salivary gland biopsy and Sjögren's syndrome: comparative analysis of biopsies among different Italian rheumatologic centers.                             |
|       | Guellec D. Autoimmun Rev 12:416-420, 2013                                      | Diagnostic value of labial minor salivary gland biopsy for Sjögren's syndrome: a systematic review.   |
|       | Johansson AK. Acta Odontol Scand 70:251-254, 2012                              | A comparison of two clinical methods for measuring saliva in patients with Sjögren's syndrome.  |
|       | Stewart CM. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 106:392-402, 2008 | Labial salivary gland biopsies in Sjögren's syndrome: still the gold standard?  |
|       | Morbini P. Arthritis Res Ther 7:R343-348, 2005                                 | Multilevel examination of minor salivary gland biopsy for Sjögren's syndrome significantly improves diagnostic performance of AECG                              |

|          |   |  |
|----------|---|--|
|          |   | classification criteria.   |
|          | Brennan MT. Arthritis Rheum<br>47:189-195, 2002 | Risk factors for positive minor salivary gland biopsy findings in Sjögren's syndrome and dry mouth patients. |
|          | Soto-Rojas AE. Arch Med Res<br>33:95-106, 2002  | The oral side of Sjogren syndrome. Diagnosis and treatment. A review.  |
|          | Kalk WW. Ann Rheum Dis<br>61:137-44, 2002       | Sialometry and sialochemistry: a non-invasive approach for diagnosing Sjögren's syndrome.                    |
|          | Al-Hashimi I. J Oral Pathol<br>Med 30:1-6, 2001 | Frequency and predictive value of the clinical manifestations in Sjögren's syndrome.                         |
| その他の引用論文 |   |  |

## SSCQ2

## 【4-1 データベース検索結果】

| タイトル   | SS   |        |
|--------|--|--------|
| CQ     | SSCQ2 診断、治療方針の決定に有用な眼科検査は何か  |        |
| データベース | PubMed   |        |
| 日付     | 2015/8/13  |        |
| 検索者    | 三浦裕子(日本医学図書館協会)/坪井(筑波大)  |        |
| #      | 検索式  | 文献数    |
| #1     | Search Diagnostic Techniques, Ophthalmological[MeSH Terms]   | 135597 |
| #2     | Search (((#3) OR #4) OR #5) OR #6) OR #7   | 137038 |
| #3     | Search Sjögren's syndrome[MeSH Terms]  | 10594  |
| #4     | Search (#8) AND #9   | 353    |
| #5     | Search (((#10) AND ("2000/01/01"[DP]:"2015/05/31"[DP])) AND (english[la]or japanese[la])) AND humans[MeSH Terms] | 187    |

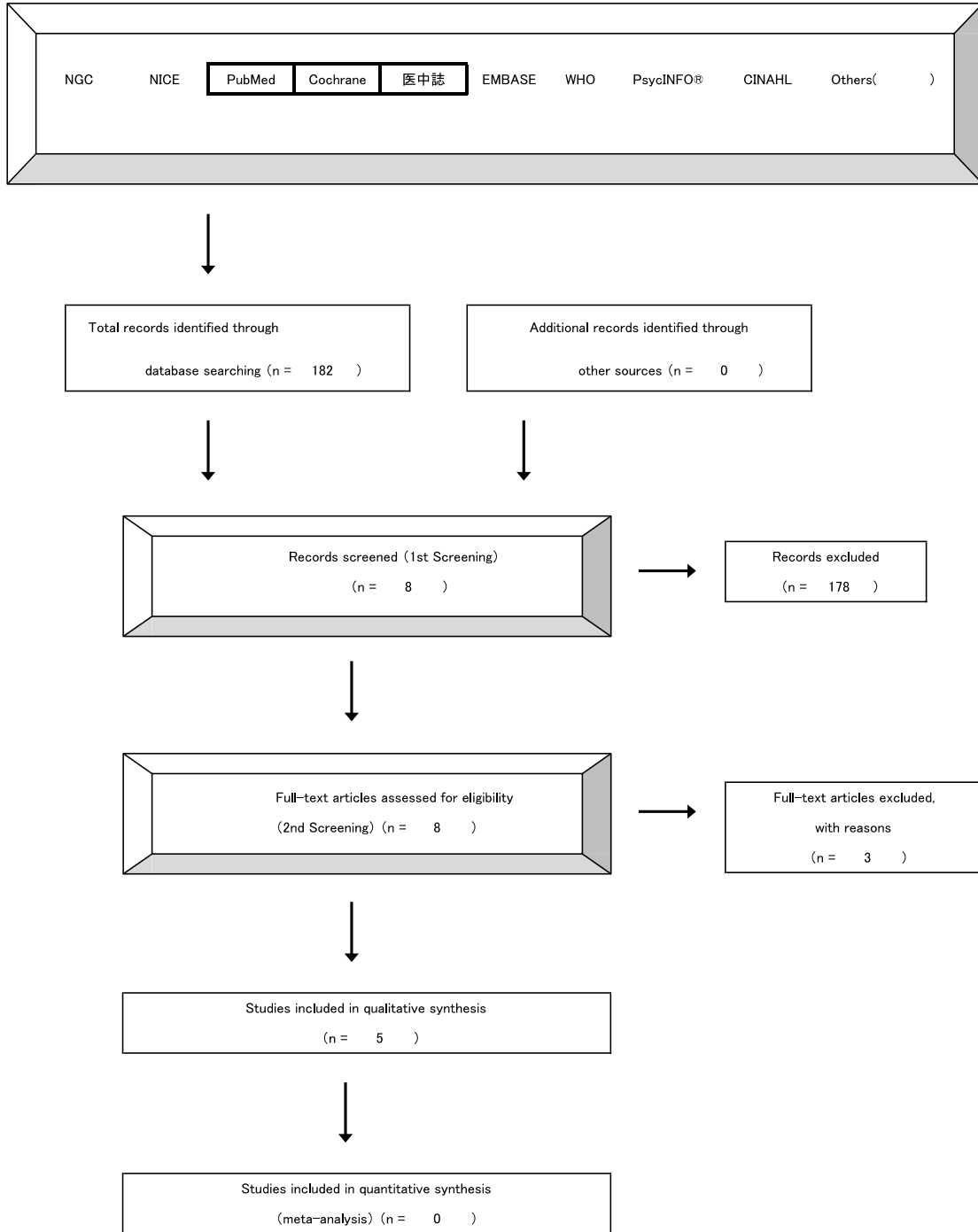
| タイトル   | SS   |      |
|--------|--|------|
| CQ     | SSCQ2 診断、治療方針の決定に有用な眼科検査は何か  |      |
| データベース | 医中誌  |      |
| 日付     | 2015/8/15  |      |
| 検索者    | 山岸(日本医学図書館協会)/坪井(筑波大)  |      |
| #      | 検索式  | 文献数  |
| #1     | Sjögren's syndrome:ti,ab,kw in Trials (Word variations have been searched) | 296  |
| #2     | sjogren syndrome:ti,ab,kw in Trials (Word variations have been searched)   | 327  |
| #3     | Sjögren syndrome:ti,ab,kw in Trials (Word variations have been searched)   | 75   |
| #4     | #1 or #2 or #3   | 346  |
| #5     | schirmer:ti,ab,kw (Word variations have been searched)                     | 488  |
| #6     | fluorescein:ti,ab,kw (Word variations have been searched)                  | 1778 |
| #7     | rose bengal:ti,ab,kw (Word variations have been searched)                  | 159  |
| #8     | lissamine green:ti,ab,kw (Word variations have been searched)              | 91   |
| #9     | tear film break up time:ti,ab,kw (Word variations have been searched)      | 267  |
| #10    | strip meniscometry:ti,ab,kw (Word variations have been searched)           | 6    |
| #11    | functional visual acuity:ti,ab,kw (Word variations have been searched)     | 486  |
| #12    | #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11                                   | 2651 |
| #13    | #4 and #12   | 81   |

|      |                             |  |
|------|-----------------------------|--|
| タイトル | SS                          |  |
| CQ   | SSCQ2 診断、治療方針の決定に有用な眼科検査は何か |  |

|               |   |            |
|---------------|---|------------|
| <b>データベース</b> | 医中誌   |            |
| <b>日付</b>     | 2015/7/31   |            |
| <b>検索者</b>    | 山岸(日本医学図書館協会)/坪井(筑波大)                               |            |
| <b>#</b>      | <b>検索式</b>  | <b>文献数</b> |
| #1            | (Sjögren 症候群/TH or シェーグレン症候群/AL)                    | 10456      |
| #2            | (眼科系診断/TH or 眼科検査/AL)                               | 33166      |
| #3            | (Schirmer テスト/TH or シルマーテスト/AL)                     | 376        |
| #4            | (Fluorescein/TH or フルオレセイン/AL)                      | 2058       |
| #5            | ("Rose Bengal"/TH or ローズベンガル/AL)                    | 238        |
| #6            | "Lissamine Green"/AL or "Lissamine Green Dyes"/TH   | 24         |
| #7            | 涙液層破壊時間/AL  | 60         |
| #8            | "strip Meniscometry"/AL                             | 2          |
| #9            | 実用視力/AL or 実用視力検査/AL or 実用視力測定/AL<br>or 実用視力計/AL    | 48         |
| #10           | 涙腺生検/AL   | 13         |
| #11           | #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 | 34787      |
| #12           | #1 and #11  | 210        |
| #13           | (#12) and (DT=2000:2015 PT=会議録除く CK=ヒト)             | 175        |



【4-2 文献検索フローチャート】PRISMA声明を改変



【4-3 二次スクリーニング後の一覧表】 SSCQ2

| 文献   | 研究デザイン   | P   | I   | C        | O   | 除外 | コメント   |
|--|--|---|---|----------|---|----|--|
| Kaye SB, et al.<br>Br J<br>Ophthalmol<br>2001;85:193-<br>199       | Prospective<br>, open label                          | 2 pSS<br>(2FOM)   | Schirmer<br>test  | Non<br>e | Differenc<br>e of<br>Schirmer<br>testing<br>score | ✓  | 点眼後<br>の<br>Schime<br>r test<br>を比較<br>しており、除<br>外。                                      |
| Versura P, et al.<br>Clin Exp<br>Rheumatol.<br>2006; 24:<br>567-72 | Prospective<br>,<br>Observation<br>al, Open<br>label | 78 pSS,<br>91 autoimmune<br>diseases,<br>93 Sicca<br>syndrome | questionnair<br>e, Schirmer I,<br>Jones test,<br>BUT, corneal<br>aesthesiome<br>try, tear<br>clearance<br>test,<br>lissamine<br>green<br>staining | Non<br>e | Differenti<br>al<br>diagnosis                     | ✓  | 同著者<br>文献<br>(Versu<br>ra P, et<br>al. Eye.<br>2007;<br>21:<br>229-37<br>)と内<br>容重<br>複。 |
| Versura P, et al.<br>Eye. 2007; 21:<br>229-37                      | Prospective<br>,<br>Observation<br>al, Open<br>label | 62 SS,<br>56 autoimmune<br>diseases,<br>59 Sicca<br>syndrome  | questionnair<br>e, Schirmer I,<br>Jones test,<br>BUT, corneal<br>aesthesiome<br>try, tear<br>clearance<br>test,<br>lissamine<br>green<br>staining | Non<br>e | Differenti<br>al<br>diagnosis                     |    |  |
| Whitcher JP, et<br>al. Am J<br>Ophthalmol.<br>2010; 149:<br>405-15 | Prospective<br>,<br>Observation<br>al, Open<br>label | 510 SS,<br>323<br>keratoconjuncti<br>vitis sicca              | Lissamine<br>green,<br>Fluorescein<br>staining  | Non<br>e | Differenti<br>al<br>diagnosis                     |    |  |
| Mizuno Y, et al.   | Prospective  | 158 dry eye   | Schirmer  | Non      | Differenc   |    |  |

|  |                                  |   |                                     |       |   |   |   |
|--|----------------------------------|---|-------------------------------------|-------|---|---|---|
| Jpn J Ophthalmol 2010;54:259-265             | , open label                     | patients (143F15M)                          | test, fluorescein staining          | e     | e of Schirmer testing score and fluorescein staining score between SS and non-SS          |   |   |
| Wakamatsu TH, et al. IOVS 2010;51:144-150    | Retrospective                    | 28 SS (28F), 7 dry eye non-SS (7F)          | Schirmer test, fluorescein staining | Non e | Difference of Schirmer testing score and fluorescein staining score between SS and non-SS |   |   |
| Monchy I, et al. IOVS 2011;52:5167-5173      | Prospective, open label          | 72 SS, 71 sicca asthenia polyalgia syndrome | Schirmer test                       | Non e | Difference of Schirmer testing score  | ✓ | Phenol Red Thread Test 後の Schirmer test を比較しており、除外。 |
| X, et al. Acta Ophthalmol. 2012; 90: 359-66. | Prospective, Observational, Open | 236 dry eye patients, 174 healthy controls  | Optical Coherence Tomography (OCT)  | Non e | Differential diagnosis  |   |   |

|  |       |  |  |  |  |  |  |
|--|-------|--|--|--|--|--|--|
|  | label |  |  |  |  |  |  |
|--|-------|--|--|--|--|--|--|

【4-4 引用文献リスト】

|       |  |   |
|-------|--|---|
| 採用論文  | Versura P, et al. Eye. 2007; 21: 229-37 [1]                | Diagnostic performance of tear function tests in Sjögren's syndrome patients.   |
|       | Mizuno Y, et al. Jpn J Ophthalmol 2010;54:259-265 [2]      | Association Between Clinical Diagnostic Tests and Health-Related Quality of Life Surveys in Patients with Dry Eye Syndrome                        |
|       | Wakamatsu TH, et al. IOVS 2010;51:144-150 [3]              | Conjunctival In Vivo Confocal Scanning Laser Microscopy in Patients with Sjögren Syndrome   |
|       | Whitcher JP, et al. Am J Ophthalmol. 2010; 149: 405-15 [4] | A simplified quantitative method for assessing keratoconjunctivitis sicca from the Sjögren's Syndrome International Registry.                     |
|       | Qiu X, et al. Acta Ophthalmol. 2012; 90: 359-66 [5]        | The diagnostic significance of Fourier-domain optical coherence tomography in Sjögren syndrome, aqueous tear deficiency and lipid tear deficiency |
| 不採用論文 | Kaye SB, et al. Br J Ophthalmol 2001;85:193-199            | Modification of the tear function index and its use in the diagnosis of Sjögren's syndrome  |
|       | Versura P, et al. Clin Exp Rheumatol. 2006; 24: 567-72     | A proposal of new ocular items in Sjögren's syndrome classification criteria.   |
|       | Monchy I, et al. IOVS 2011;52:5167-5173                    | Combination of the Schirmer I and Phenol Red Thread Tests as a Rescue Strategy for Diagnosis of Ocular Dryness Associated with Sjögren's Syndrome |

【4-6 評価シート 観察研究】

|          |                           |
|----------|---------------------------|
| 診療ガイドライン | CG2 診断、治療方針の決定に有用な眼科検査は何か |
| 対象       | SSが疑われるdry eye症例          |
| 介入       | 眼科検査施行                    |
| 対照       | 眼科検査非施行                   |

\*\*バイアスリスク、非直接性  
各ドメインの評価は「高(-2)」、「中(疑い)(-1)」、「低(0)」の3段階  
まともは「高(+2)」、「中(+1)」、「低(0)」の3段階でエビデンス全体に反映させる

\*\* 上昇要因  
各項目の評価は「高(+2)」、「中(+1)」、「低(0)」の3段階でエビデンス全体に反映させる  
各アウトカムごとに別欄にまとも

| アウトカム                                     |        | 診断率の向上   |        |        |          |     |     |        |      |     |       |     | リスク人数(アウトカム率) |    |               |       |     |           |      |     |           |      |     |          |         |      |    |
|---|--------|----------|--------|--------|----------|-----|-----|--------|------|-----|-------|-----|---------------|----|---------------|-------|-----|-----------|------|-----|-----------|------|-----|----------|---------|------|----|
| 研究コード                                     | 研究デザイン | バイアスリスク* |        |        |          |     |     | 上昇要因** |      |     | 非直接性* |     |               |    | リスク人数(アウトカム率) |       |     |           |      |     |           |      |     |          |         |      |    |
|   |        | 選択バイアス   | 実行バイアス | 検出バイアス | 症例現象バイアス | その他 | まとも | 量反関係   | 効果減弱 | 効果弱 | 効果弱   | まとも | 対象            | 介入 | 対照            | アウトカム | まとも | 対照群母      | 対照群子 | (%) | 介入群母      | 介入群子 | (%) | 効果指標(種類) | 効果指標(値) | 信頼区間 |    |
| Mizuno Y, et al. Jpn J Ophthalmol 2010    | コホート研究 | -2       | -2     | -2     | -2       | 0   | -2  | 0      | 0    | 0   | 0     | -2  | -2            | -2 | -2            | -2    | 98  | 5.2 ± 4.7 | mm   | 60  | 3.5 ± 3.2 | mm   | NA  | NA       | NA      | NA   | NA |
| Wakamatsu TH, et al. IOVS 2010            | コホート研究 | -2       | -2     | -2     | -2       | 0   | -2  | 0      | 0    | 0   | 0     | -2  | -2            | -2 | -2            | -2    | 7   | 5.3 ± 2.2 | mm   | 28  | 2.5 ± 1.6 | mm   | NA  | NA       | NA      | NA   | NA |
| Qiu X, et al. Acta Ophthalmol. 2012       | コホート研究 | -2       | -2     | -2     | -2       | 0   | -2  | 0      | 0    | 0   | 0     | -2  | -2            | -2 | -2            | -2    | NA  | NA        | NA   | 155 | NA        | NA   | NA  | NA       | NA      | NA   | NA |
| Whitcher JP, et al. Am J Ophthalmol. 2010 | コホート研究 | -2       | -2     | -2     | -2       | 0   | -2  | 0      | 0    | 0   | 0     | -2  | -2            | -2 | -2            | -2    | NA  | NA        | NA   | 833 | NA        | NA   | NA  | NA       | NA      | NA   | NA |
| Versura P, et al. Eye. 2007; 21: 229-37   | コホート研究 | -2       | -2     | -2     | -2       | 0   | -2  | 0      | 0    | 0   | 0     | -2  | -2            | -2 | -2            | -2    | NA  | NA        | NA   | 177 | NA        | NA   | NA  | NA       | NA      | NA   | NA |

コメント(該当するセルに記入)

|   |           |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                |               |    |               |  |  |  |  |  |  |  |  |
|---|-----------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|----------------|---------------|----|---------------|--|--|--|--|--|--|--|--|
| Mizuno Y, et al. Jpn J Ophthalmol 2010    | 症例集積研究に近い |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | non-SS         | Schirmer test | SS | Schirmer test |  |  |  |  |  |  | Schirmer testはnon-SSに比べSSで有意に低下 (Fluorescein score, Rose Bengal score) non-SSに比べSSで有意に低下 (BUT, Rose Bengal score, Fluorescein score)も同様の結果であった |  |
| Wakamatsu TH, et al. IOVS 2010            | 症例集積研究に近い |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | Dry eye non-SS | Schirmer test | SS | Schirmer test |  |  |  |  |  |  | Schirmer testはdry eye non-SSとSSで有意な差なし (BUT, Rose Bengal score, Fluorescein score)も同様の結果であった   |  |
| Qiu X, et al. Acta Ophthalmol. 2012       | 症例集積研究に近い |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                |               |    |               |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Whitcher JP, et al. Am J Ophthalmol. 2010 | 症例集積研究に近い |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                |               |    |               |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Versura P, et al. Eye. 2007; 21: 229-37   | 症例集積研究に近い |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                |               |    |               |  |  |  |  |  |  |  |  |

【4-6 評価シート 観察研究】

|          |                           |
|----------|---------------------------|
| 診療ガイドライン | CG2 診断、治療方針の決定に有用な眼科検査は何か |
| 対象       | SSが疑われるdry eye症例          |
| 介入       | 眼科検査施行                    |
| 対照       | 眼科検査非施行                   |

\*バイアスリスク、非直接性  
 各ドメインの評価は“高(-2)”, “中/疑い(-1)”, “低(0)”の3段階  
 まとめは“高(-2)”, “中(-1)”, “低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる  
 \*\* 上昇要因  
 各項目の評価は“高(+2)”, “中(+1)”, “低(0)”の3段階  
 まとめは“高(+2)”, “中(+1)”, “低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

| アウトカム                                     |        | 治療方針の決定  |        |        |          |     |      |        |        |    |       |    |       |      |               |     |      |      |     |          |         |      |    |    |    |
|---|--------|----------|--------|--------|----------|-----|------|--------|--------|----|-------|----|-------|------|---------------|-----|------|------|-----|----------|---------|------|----|----|----|
| 個別研究                                      |        | バイアスリスク* |        |        |          |     |      | 上昇要因** |        |    | 非直接性* |    |       |      | リスク人数(アウトカム率) |     |      |      |     |          |         |      |    |    |    |
|   |        | 選択バイアス   | 実行バイアス | 検出バイアス | 症例現象バイアス | その他 | 量反関係 | 効果減弱   | 効果の大きさ | 対照 | 介入    | 対照 | アウトカム | 対照群母 | 対照群子          | (%) | 介入群母 | 介入群子 | (%) | 効果指標(種類) | 効果指標(値) | 信頼区間 |    |    |    |
| Mizuno Y, et al. Jpn J Ophthalmol 2010    | コホート研究 | -2       | -2     | -2     | -2       | 0   | -2   | 0      | 0      | 0  | -2    | -2 | -2    | -2   | -2            | NA  | NA   | NA   | 158 | NA       | NA      | NA   | NA | NA | NA |
| Wakamatsu TH, et al. IOVS 2010            | コホート研究 | -2       | -2     | -2     | -2       | 0   | -2   | 0      | 0      | 0  | -2    | -2 | -2    | -2   | -2            | NA  | NA   | NA   | 35  | NA       | NA      | NA   | NA | NA | NA |
| Qiu X, et al. Acta Ophthalmol. 2012       | コホート研究 | -2       | -2     | -2     | -2       | 0   | -2   | 0      | 0      | 0  | -2    | -2 | -2    | -2   | -2            | NA  | NA   | NA   | 155 | NA       | NA      | NA   | NA | NA | NA |
| Whitcher JP, et al. Am J Ophthalmol. 2010 | コホート研究 | -2       | -2     | -2     | -2       | 0   | -2   | 0      | 0      | 0  | -2    | -2 | -2    | -2   | -2            | NA  | NA   | NA   | 833 | NA       | NA      | NA   | NA | NA | NA |
| Versura P, et al. Eye. 2007; 21: 229-37   | コホート研究 | -2       | -2     | -2     | -2       | 0   | -2   | 0      | 0      | 0  | -2    | -2 | -2    | -2   | -2            | NA  | NA   | NA   | 177 | NA       | NA      | NA   | NA | NA | NA |

コメント(該当するセルに記入)

|   |           |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|---|-----------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| Mizuno Y, et al. Jpn J Ophthalmol 2010    | 症例集積研究に近い |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Wakamatsu TH, et al. IOVS 2010            | 症例集積研究に近い |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Qiu X, et al. Acta Ophthalmol. 2012       | 症例集積研究に近い |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Whitcher JP, et al. Am J Ophthalmol. 2010 | 症例集積研究に近い |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Versura P, et al. Eye. 2007; 21: 229-37   | 症例集積研究に近い |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

【4-6 評価シート 観察研究】

|          |                           |
|----------|---------------------------|
| 診療ガイドライン | CG2 診断、治療方針の決定に有用な眼科検査は何か |
| 対象       | SSが疑われるdry eye症例          |
| 介入       | 眼科検査施行                    |
| 対照       | 眼科検査非施行                   |

\*バイアスリスク、非直接性  
 各ドメインの評価は“高(-2)”, “中/疑い(-1)”, “低(0)”の3段階  
 まとめは“高(-2)”, “中(-1)”, “低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる  
 \*\* 上昇要因  
 各項目の評価は“高(+2)”, “中(+1)”, “低(0)”の3段階  
 まとめは“高(+2)”, “中(+1)”, “低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

| アウトカム                                     |        | 治療の早期開始  |        |        |          |     |             |             |           |          |     |      | リスク人数(アウトカム率) |     |        |       |    |    |    |               |     |       |       |      |     |       |       |     |          |         |
|---|--------|----------|--------|--------|----------|-----|-------------|-------------|-----------|----------|-----|------|---------------|-----|--------|-------|----|----|----|---------------|-----|-------|-------|------|-----|-------|-------|-----|----------|---------|
| 研究コード                                     | 研究デザイン | バイアスリスク* |        |        |          |     |             |             |           |          |     |      | 上昇要因**        |     |        | 非直接性* |    |    |    | リスク人数(アウトカム率) |     |       |       | 信頼区間 |     |       |       |     |          |         |
|   |        | 選択バイアス   | 実行バイアス | 検出バイアス | 症例現象バイアス | その他 | 不適切なアウトカム測定 | 不完全なフォローアップ | 不十分な交絡の調整 | その他のバイアス | まとめ | 量反関係 | 効果減弱          | 効果弱 | 効果の大きさ | まとめ   | 対象 | 介入 | 対照 | アウトカム         | まとめ | 対照群分母 | 対照群分子 |      | (%) | 介入群分母 | 介入群分子 | (%) | 効果指標(種類) | 効果指標(値) |
| Mizuno Y, et al. Jpn J Ophthalmol 2010    | コホート研究 | -2       | -2     | -2     | -2       | -2  | 0           | -2          | 0         | 0        | 0   | 0    | -2            | -2  | -2     | -2    | -2 | NA | NA | NA            | 158 | NA    | NA    | NA   | NA  | NA    | NA    | NA  | NA       | NA      |
| Wakamatsu TH, et al. IOVS 2010            | コホート研究 | -2       | -2     | -2     | -2       | -2  | 0           | -2          | 0         | 0        | 0   | 0    | -2            | -2  | -2     | -2    | -2 | NA | NA | NA            | 35  | NA    | NA    | NA   | NA  | NA    | NA    | NA  | NA       |         |
| Qiu X, et al. Acta Ophthalmol. 2012       | コホート研究 | -2       | -2     | -2     | -2       | -2  | 0           | -2          | 0         | 0        | 0   | 0    | -2            | -2  | -2     | -2    | -2 | NA | NA | NA            | 155 | NA    | NA    | NA   | NA  | NA    | NA    | NA  | NA       |         |
| Whitcher JP, et al. Am J Ophthalmol. 2010 | コホート研究 | -2       | -2     | -2     | -2       | -2  | 0           | -2          | 0         | 0        | 0   | 0    | -2            | -2  | -2     | -2    | -2 | NA | NA | NA            | 833 | NA    | NA    | NA   | NA  | NA    | NA    | NA  | NA       |         |
| Versura P, et al. Eye. 2007; 21: 229-37   | コホート研究 | -2       | -2     | -2     | -2       | -2  | 0           | -2          | 0         | 0        | 0   | 0    | -2            | -2  | -2     | -2    | -2 | NA | NA | NA            | 177 | NA    | NA    | NA   | NA  | NA    | NA    | NA  | NA       |         |

コメント(該当するセルに記入)

|   |           |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|---|-----------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| Mizuno Y, et al. Jpn J Ophthalmol 2010    | 症例集積研究に近い |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Wakamatsu TH, et al. IOVS 2010            | 症例集積研究に近い |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Qiu X, et al. Acta Ophthalmol. 2012       | 症例集積研究に近い |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Whitcher JP, et al. Am J Ophthalmol. 2010 | 症例集積研究に近い |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Versura P, et al. Eye. 2007; 21: 229-37   | 症例集積研究に近い |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

【1-6 評価シート 観察研究】

|          |                           |
|----------|---------------------------|
| 診療ガイドライン | CO2 診断、治療方針の決定に有用な眼科検査は何か |
| 対象       | SSが疑われるdry eye症例          |
| 介入       | 眼科検査施行                    |
| 対照       | 眼科検査非施行                   |

\*バイアスリスク、非直接性  
各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階  
まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

\*\* 上昇要因  
各項目の評価は“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階  
まとめは“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

| アウトカム                                     |        | 病態の把握    |        |             |             |           |     |      |      |        |     |    | リスク人数(アウトカム率) |    |       |       |      |             |     |               |             |     |          |         |      |
|---|--------|----------|--------|-------------|-------------|-----------|-----|------|------|--------|-----|----|---------------|----|-------|-------|------|-------------|-----|---------------|-------------|-----|----------|---------|------|
| 個別研究                                      |        | バイアスリスク* |        |             |             |           |     |      |      |        |     |    | 上昇要因**        |    |       | 非直接性* |      |             |     | リスク人数(アウトカム率) |             |     |          | 信頼区間    |      |
| 研究コード                                     | 研究デザイン | 選択バイアス   | 実行バイアス | 検出バイアス      | 症例現象バイアス    | その他       | まとめ | 量反関係 | 効果減弱 | 効果の大きさ | まとめ | 対象 | 介入            | 対照 | アウトカム | まとめ   | 対照群母 | 対照群分子       | (%) | 介入群母          | 介入群分子       | (%) | 効果指標(種類) | 効果指標(値) | 信頼区間 |
|   |        | 背景因子の差   | ケアの差   | 不適切なアウトカム測定 | 不完全なフォローアップ | 不十分な交絡の調整 |     |      |      |        |     |    |               |    |       |       |      |             |     |               |             |     |          |         |      |
| Mizuno Y, et al. Jpn J Ophthalmol 2010    | コホート研究 | -2       | -2     | -2          | -2          | 0         | -2  | 0    | 0    | 0      | 0   | -2 | -2            | -2 | -2    | -2    | 98   | 2.0 ± 1.7   | NA  | 60            | 3.2 ± 2.3   | NA  | NA       | NA      | NA   |
| Wakamatsu TH, et al. IOVS 2010            | コホート研究 | -2       | -2     | -2          | -2          | 0         | -2  | 0    | 0    | 0      | 0   | -2 | -2            | -2 | -2    | -2    | 7    | 2.1 ± 2.1   | NA  | 28            | 3.4 ± 2.2   | NA  | NA       | NA      | NA   |
| Qiu X, et al. Acta Ophthalmol. 2012       | コホート研究 | -2       | -2     | -2          | -2          | 0         | -2  | 0    | 0    | 0      | 0   | -2 | -2            | -2 | -2    | -2    | 102  | 5.24 ± 2.51 | NA  | 53            | 2.57 ± 1.97 | NA  | NA       | NA      | NA   |
| Whitcher JP, et al. Am J Ophthalmol. 2010 | コホート研究 | -2       | -2     | -2          | -2          | 0         | -2  | 0    | 0    | 0      | 0   | -2 | -2            | -2 | -2    | -2    | 323  | NA          | NA  | 510           | NA          | NA  | NA       | NA      | NA   |
| Versura P, et al. Eye. 2007; 21: 229-37   | コホート研究 | -2       | -2     | -2          | -2          | 0         | -2  | 0    | 0    | 0      | 0   | -2 | -2            | -2 | -2    | -2    | 115  | 10.5 ± 6.7  | NA  | 62            | 8.8 ± 7.4   | NA  | NA       | NA      | NA   |

コメント(該当するセルに記入)

|   |           |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                |                    |    |                    |  |  |  |  |   |
|---|-----------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|----------------|--------------------|----|--------------------|--|--|--|--|---|
| Mizuno Y, et al. Jpn J Ophthalmol 2010    | 症例集積研究に近い |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | non-SS         | Fluorescein score  | SS | Fluorescein score  |  |  |  |  | Fluorescein scoreはnon-SSに比しSSで有意に上昇(Rose Bengal score, Schirmer test)non-SSに比しSSで有意に悪化、一方、BUTは両群に有意差なし。 |
| Wakamatsu TH, et al. IOVS 2010            | 症例集積研究に近い |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | Dry eye non-SS | Fluorescein score  | SS | Fluorescein score  |  |  |  |  | Fluorescein scoreはnon-SSとSSで有意差なし(BUT, Rose Bengal score, Schirmer testも同様の結果)                          |
| Qiu X, et al. Acta Ophthalmol. 2012       | 症例集積研究に近い |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | non-SS         | Schirmer test      | SS | Schirmer test      |  |  |  |  | SSで有意に悪化(BUTも同様)  |
| Whitcher JP, et al. Am J Ophthalmol. 2010 | 症例集積研究に近い |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | non-SS         | Schirmer test, BUT | SS | Schirmer test, BUT |  |  |  |  | SSで有意に悪化  |
| Versura P, et al. Eye. 2007; 21: 229-37   | 症例集積研究に近い |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | non-SS         | Schirmer test      | SS | Schirmer test      |  |  |  |  | SSで有意に悪化(BUTも同様)<br>尤度比あり   |



【4-6 評価シート 観察研究】

|          |                           |
|----------|---------------------------|
| 診療ガイドライン | CG2 診断、治療方針の決定に有用な眼科検査は何か |
| 対象       | SSが疑われるdry eye症例          |
| 介入       | 眼科検査施行                    |
| 対照       | 眼科検査非施行                   |

\*バイアスリスク、非直接性  
各ドメインの評価は“高(-2)”, “中/疑い(-1)”, “低(0)”の3段階  
まとめは“高(-2)”, “中(-1)”, “低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

\*\*上昇要因  
各項目の評価は“高(+2)”, “中(+1)”, “低(0)”の3段階  
まとめは“高(+2)”, “中(+1)”, “低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

| アウトカム |   | 有害事象   |                |                |                |                      |                  |                             |                                 |     |           |                |                |     |    | 上昇要因** |    | 非直接性*     |     |               |               | リスク人数(アウトカム率) |               |               |     |                  |                 |      |                           |
|-------|---|--------|----------------|----------------|----------------|----------------------|------------------|-----------------------------|---------------------------------|-----|-----------|----------------|----------------|-----|----|--------|----|-----------|-----|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|-----|------------------|-----------------|------|---------------------------|
| 個別研究  | 研究コード                                     | 研究デザイン | バイアスリスク*       |                |                |                      |                  |                             |                                 | まとめ | 量反<br>応関係 | 効果<br>減弱<br>交絡 | 効果<br>の大き<br>さ | まとめ | 対象 | 介入     | 対照 | アウト<br>カム | まとめ | 対照<br>群分<br>母 | 対照<br>群分<br>子 | (%)           | 介入<br>群分<br>母 | 介入<br>群分<br>子 | (%) | 効果<br>指標<br>(種類) | 効果<br>指標<br>(値) | 信頼区間 |                           |
|       |   |        | 選択<br>バイア<br>ス | 実行<br>バイア<br>ス | 検出<br>バイア<br>ス | 症例<br>現象<br>バイア<br>ス | その他<br>のバイ<br>アス | 不適<br>切なア<br>ウトカ<br>ム測<br>定 | 不完<br>全な<br>フォ<br>ロー<br>アッ<br>プ |     |           |                |                |     |    |        |    |           |     |               |               |               |               |               |     |                  |                 |      | 不十<br>分な<br>交絡<br>の調<br>整 |
|       | Mizuno Y, et al. Jpn J Ophthalmol 2010    | コホート研究 | -2             | -2             | -2             | -2                   | -2               | 0                           | -2                              | 0   | 0         | 0              | 0              | -2  | -2 | -2     | -2 | -2        | NA  | NA            | NA            | 158           | NA            | NA            | NA  | NA               | NA              | NA   | NA                        |
|       | Wakamatsu TH, et al. IOVS 2010            | コホート研究 | -2             | -2             | -2             | -2                   | -2               | 0                           | -2                              | 0   | 0         | 0              | 0              | -2  | -2 | -2     | -2 | -2        | NA  | NA            | NA            | 35            | NA            | NA            | NA  | NA               | NA              | NA   | NA                        |
|       | Qiu X, et al. Acta Ophthalmol. 2012       | コホート研究 | -2             | -2             | -2             | -2                   | -2               | 0                           | -2                              | 0   | 0         | 0              | 0              | -2  | -2 | -2     | -2 | -2        | NA  | NA            | NA            | 155           | NA            | NA            | NA  | NA               | NA              | NA   | NA                        |
|       | Whitcher JP, et al. Am J Ophthalmol. 2010 | コホート研究 | -2             | -2             | -2             | -2                   | -2               | 0                           | -2                              | 0   | 0         | 0              | 0              | -2  | -2 | -2     | -2 | -2        | NA  | NA            | NA            | 833           | NA            | NA            | NA  | NA               | NA              | NA   | NA                        |
|       | Versura P, et al. Eye. 2007; 21: 229-37   | コホート研究 | -2             | -2             | -2             | -2                   | -2               | 0                           | -2                              | 0   | 0         | 0              | 0              | -2  | -2 | -2     | -2 | -2        | NA  | NA            | NA            | 177           | NA            | NA            | NA  | NA               | NA              | NA   | NA                        |

コメント(該当するセルに記入)

|   |           |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|---|-----------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| Mizuno Y, et al. Jpn J Ophthalmol 2010    | 症例集積研究に近い |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Wakamatsu TH, et al. IOVS 2010            | 症例集積研究に近い |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Qiu X, et al. Acta Ophthalmol. 2012       | 症例集積研究に近い |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Whitcher JP, et al. Am J Ophthalmol. 2010 | 症例集積研究に近い |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Versura P, et al. Eye. 2007; 21: 229-37   | 症例集積研究に近い |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

【4-7 評価シート エビデンス総体】

|          |                              |
|----------|------------------------------|
| 診療ガイドライン | SSCQ2 診断、治療方針の決定に有用な眼科検査は何か？ |
| 対象       | SSが疑われるドライアイ症例               |
| 介入       | 眼科検査施行                       |
| 対照       | 眼科検査非施行                      |

エビデンスの強さはRCTは“強(A)”からスタート、観察研究は弱(C)からスタート  
 \* 各ドメインは“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階  
 \*\* エビデンスの強さは“強(A)”、“中(B)”、“弱(C)”、“非常に弱(D)”の4段階  
 \*\*\* 重要性はアウトカムの重要性(1~9)

| アウトカム   | 研究デザイン/研究数 | バイアスリスク* | 非一貫性* | 不精確* | 非直接性* | その他(出版バイアスなど)* | 上界要因(観察研究)* | リスク人数(アウトカム率) |       |     |       |       |     | 効果指標(種類) | 効果指標統合値 | 信頼区間 | エビデンスの強さ** | 重要性*** | コメント  |
|---------|------------|----------|-------|------|-------|----------------|-------------|---------------|-------|-----|-------|-------|-----|----------|---------|------|------------|--------|---|
|         |            |          |       |      |       |                |             | 対照群分母         | 対照群分子 | (%) | 介入群分母 | 介入群分子 | (%) |          |         |      |            |        |   |
| 診断率の向上  | 観察研究 /5    | -2       | -2    | -2   | -2    | -1             | 0           | NA            | NA    | NA  | NA    | NA    | NA  | NA       | NA      | NA   | 非常に弱(D)    | 8      | シルマーテスト、BUTは3つの観察研究、ローズベンガル染色は2つの観察研究、リサミンググリーン染色、フルオレセイン染色は1つの観察研究において、non-SSに比べ、SSで所見が有意に増悪することを示された。 |
| 治療方針の決定 | 観察研究 /5    | -2       | -2    | -2   | -2    | -1             | 0           | NA            | NA    | NA  | NA    | NA    | NA  | NA       | NA      | NA   | 非常に弱(D)    | 8      | 評価なし  |
| 治療の早期開始 | 観察研究 /5    | -2       | -2    | -2   | -2    | -1             | 0           | NA            | NA    | NA  | NA    | NA    | NA  | NA       | NA      | NA   | 非常に弱(D)    | 8      | 評価なし  |
| 病態の把握   | 観察研究 /5    | -2       | -2    | -2   | -2    | -1             | 0           | NA            | NA    | NA  | NA    | NA    | NA  | NA       | NA      | NA   | 非常に弱(D)    | 8      | シルマーテスト、BUTは3つの観察研究、ローズベンガル染色は2つの観察研究、リサミンググリーン染色、フルオレセイン染色は1つの観察研究において、non-SSに比べ、SSで所見が有意に増悪することを示された。 |
| 有害事象    | 観察研究 /5    | -2       | -2    | -2   | -2    | -1             | 0           | NA            | NA    | NA  | NA    | NA    | NA  | NA       | NA      | NA   | 非常に弱(D)    | 7      | 評価なし  |

コメント(該当するセルに記入)

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

【4-8 定性的システマティックレビュー】

|       |                |                    |
|-------|----------------|--------------------|
| CQ    | 31             | 免疫抑制薬は腺外症状の改善に有用か？ |
| P     | SSが疑われるドライアイ症例 |                    |
| I     | 眼科検査施行         |                    |
| C     | 眼科検査非施行        |                    |
| 臨床的文脈 | 眼科検査           |                    |

|             |   |
|-------------|---|
| O1          | 診断率の向上  |
| 非直接性のまとめ    | 5つの観察研究では高度であった。  |
| バイアスリスクのまとめ | 5つの観察研究では高度であった。  |
| 非一貫性その他のまとめ | 5つの観察研究では高度であった。  |
| コメント        | シルマーテスト、BUTは3つの観察研究、ローズベンガル染色は2つの観察研究、リサミンググリーン染色、フルオレセイン染色は1つの観察研究において、non-SSに比べ、SSで所見が有意に増悪することを示された。 |

|             |   |
|-------------|---|
| <b>O2</b>   | 治療方針の決定                                 |
| 非直接性のまとめ    | 5つの観察研究では高度であった。                        |
| バイアスリスクのまとめ | 5つの観察研究では高度であった。                        |
| 非一貫性その他のまとめ | 5つの観察研究では高度であった。                        |
| コメント        | 5つの観察研究いずれにおいても治療方針の決定について検討は行われていなかった。 |

|             |   |
|-------------|---|
| <b>O3</b>   | 治療の早期開始                                 |
| 非直接性のまとめ    | 5つの観察研究では高度であった。                        |
| バイアスリスクのまとめ | 5つの観察研究では高度であった。                        |
| 非一貫性その他のまとめ | 5つの観察研究では高度であった。                        |
| コメント        | 5つの観察研究いずれにおいても治療の早期開始について検討は行われていなかった。 |

|             |  |
|-------------|--|
| <b>O4</b>   | 病態の把握  |
| 非直接性のまとめ    | 5つの観察研究では高度であった。   |
| バイアスリスクのまとめ | 5つの観察研究では高度であった。   |
| 非一貫性その他のまとめ | 5つの観察研究では高度であった。   |
| コメント        | シルマーテスト、BUTは3つの観察研究、ローズベンガル染色は2つの観察研究、リサミングリーン染色、フルオレセイン染色は1つの観察研究において、non-SSに比べ、SSで所見が有意に増悪することを示された。 |

|             |                                      |
|-------------|--------------------------------------|
| <b>O5</b>   | 有害事象                                 |
| 非直接性のまとめ    | 5つの観察研究では高度であった。                     |
| バイアスリスクのまとめ | 5つの観察研究では高度であった。                     |
| 非一貫性その他のまとめ | 5つの観察研究では高度であった。                     |
| コメント        | 5つの観察研究いずれにおいても有害事象について検討は行われていなかった。 |

#### 【4-10 SRレポートのまとめ】

##### <SSの眼科検査>

シルマーテスト、BUTは3つの観察研究[採用論文3、4、5]、ローズベンガル染色は2つの観察研究[採用論文1、2]、リサミングリーン染色[採用論文5]、フルオレセイン染色[採用論文4]は1つの観察研究において、non-SSに比べ、SSで所見が有意に増悪することを示した報告を認め、SSにおける診断率の向上、病態の把握に有用である可能性が示唆された。(D)

一方、5つの観察研究いずれにおいても、治療方針の決定、治療の早期開始、有害事象は未検討だった。[採用論文1、2、3、4、5]

以上の結果から、エビデンスは弱いですが、シルマーテスト、BUT、ローズベンガル染色、リサミングリーン染色、フルオレセイン染色はSSにおける診断率の向上、病態の把握に有用である可能性が示唆された。眼科検査が治療方針の決定、治療の早期開始に資するか、あるいは眼科検査の有害事象に関してはエビデンスに乏しく、今後の検討が必要である。

#### 【4-4 引用文献リスト】

|       |  |   |
|-------|--|---|
| 採用論文  | Versura P, et al. Eye. 2007; 21: 229-37 [1]                | Diagnostic performance of tear function tests in Sjögren's syndrome patients.   |
|       | Mizuno Y, et al. Jpn J Ophthalmol 2010;54:259-265 [2]      | Association Between Clinical Diagnostic Tests and Health-Related Quality of Life Surveys in Patients with Dry Eye Syndrome                        |
|       | Wakamatsu TH, et al. IOVS 2010;51:144-150 [3]              | Conjunctival In Vivo Confocal Scanning Laser Microscopy in Patients with Sjögren Syndrome   |
|       | Whitcher JP, et al. Am J Ophthalmol. 2010; 149: 405-15 [4] | A simplified quantitative method for assessing keratoconjunctivitis sicca from the Sjögren's Syndrome International Registry.                     |
|       | Qiu X, et al. Acta Ophthalmol. 2012; 90: 359-66 [5]        | The diagnostic significance of Fourier-domain optical coherence tomography in Sjogren syndrome, aqueous tear deficiency and lipid tear deficiency |
| 不採用論文 | Kaye SB, et al. Br J Ophthalmol 2001;85:193-199            | Modification of the tear function index and its use in the diagnosis of Sjögren's syndrome  |
|       | Versura P, et al. Clin Exp Rheumatol. 2006; 24: 567-72     | A proposal of new ocular items in Sjögren's syndrome classification criteria.   |
|       | Monchy I, et al. IOVS 2011;52:5167-5173                    | Combination of the Schirmer I and Phenol Red Thread Tests as a Rescue Strategy for Diagnosis of Ocular Dryness Associated with Sjögren's Syndrome |

## SSCQ3

## 【4-1 データベース検索結果】

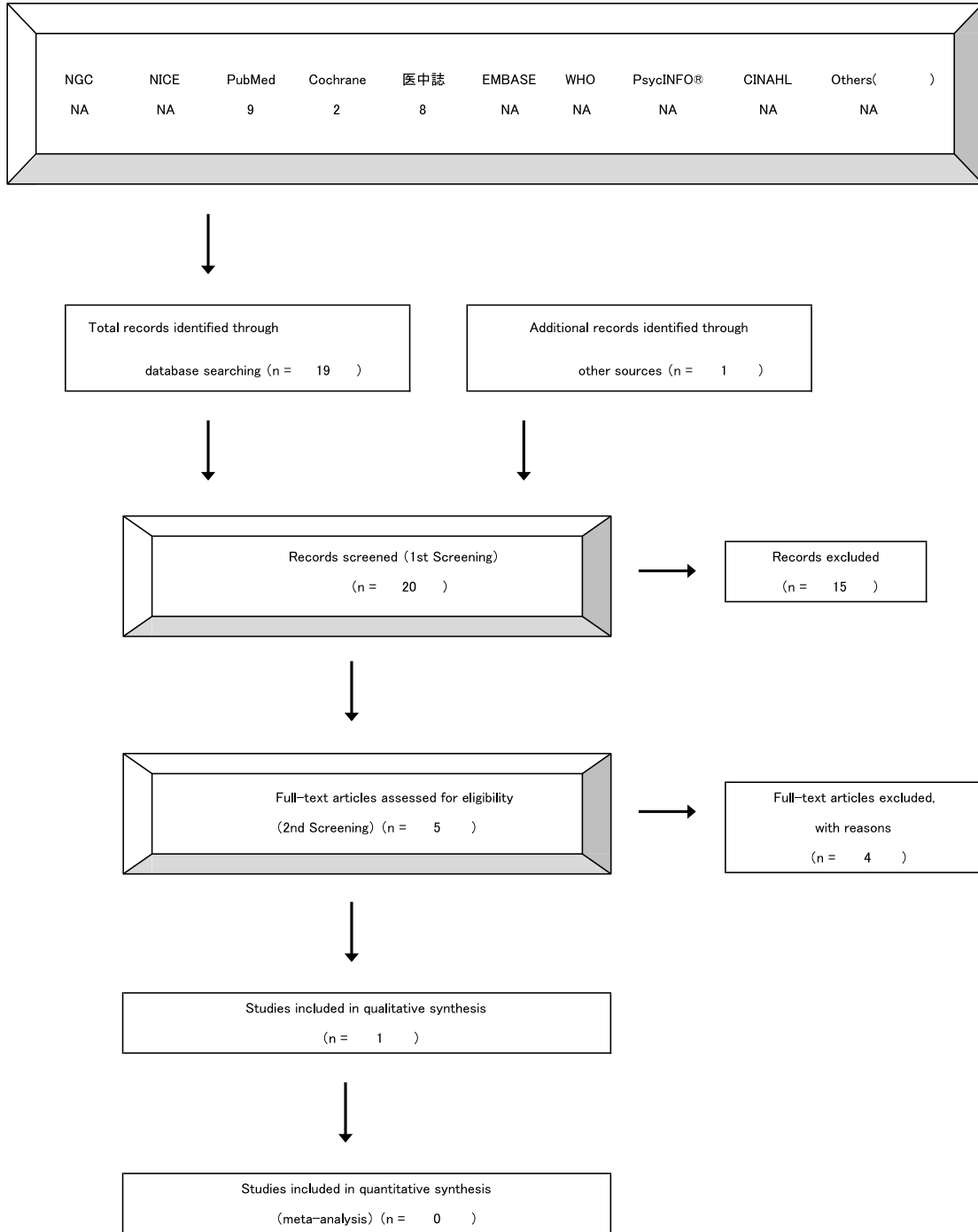
|        |  |           |
|--------|--|-----------|
| タイトル   | SS   |           |
| CQ     | SSCQ3 予後に影響する腺外病変にはどのようなものがあるか   |           |
| データベース | PubMed   |           |
| 日付     | 2015/7/17  |           |
| 検索者    | 笹谷   |           |
| #      | 検索式  | 文献数       |
| #1     | "Sjögren's syndrome"[MeSH Terms]   | 10,565    |
| #2     | ((prognosis OR prognostic factor OR death OR mortality OR life-threatening))   | 2,415,158 |
| #3     | extraglandular OR systemic OR Skin Manifestations[MH] OR Skin Diseases[MH] OR Kidney Diseases[MH] OR Peripheral Nervous System Diseases[MH] OR Central Nervous System Diseases[MH] OR Lung Diseases[MH] OR Arthritis[MH] OR extraglandular OR systemic | 3,612,366 |
| #4     | #1 and #2 and #3   | 985       |
| #5     | #4 and systematic[sb]  | 15        |
| #6     | (#5) and ("2000/01/01"[DP] : "2015/05/31"[DP] AND (English[LA]) AND humans[MH])  | 9         |

|        |   |         |
|--------|---|---------|
| タイトル   | SS  |         |
| CQ     | SSCQ3 予後に影響する腺外病変にはどのようなものがあるか  |         |
| データベース | Cochrane Library  |         |
| 日付     | 2015/8/31   |         |
| 検索者    | 笹谷  |         |
| #      | 検索式   | 文献数     |
| #1     | #1 Sjögren's and (syndrome or disease*)                                     | 344     |
| #2     | #2 prognosis or prognostic factor or death or mortality or life-threatening | 83,280  |
| #3     | extraglandular or systemic  | 25,144  |
| #4     | MeSH descriptor: [Skin Manifestations] explode all trees                    | 1,535   |
| #5     | MeSH descriptor: [Skin Diseases] explode all trees                          | 25,072  |
| #6     | MeSH descriptor: [Kidney Diseases] explode all trees                        | 10,230  |
| #7     | MeSH descriptor: [Peripheral Nervous System Diseases] explode all trees     | 3,116   |
| #8     | MeSH descriptor: [Central Nervous System Diseases] explode all trees        | 29,584  |
| #9     | MeSH descriptor: [Lung Diseases] explode all trees                          | 28,189  |
| #10    | MeSH descriptor: [Arthritis] explode all trees                              | 9,045   |
| #11    | (#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10)                                   | 123,345 |
| #12    | #1 AND #2 AND #11   | 27      |

|     |   |   |
|-----|---|---|
| #13 | #12 Publication Year from 2000 to 2015, in Trials | 2 |
|-----|---|---|

|               |  |            |
|---------------|--|------------|
| <b>タイトル</b>   | SS   |            |
| <b>CQ</b>     | CQ3 予後に影響する腺外病変にはどのようなものがあるか   |            |
| <b>データベース</b> | 医中誌  |            |
| <b>日付</b>     | 2015/9/4   |            |
| <b>検索者</b>    | 笹谷   |            |
| <b>#</b>      | <b>検索式</b>   | <b>文献数</b> |
| #1            | (Sjögren 症候群/TH or シェーグレン症候群/AL)   | 10,508     |
| #2            | (予後/TH or 予後/AL) or (死亡/TH or 死亡/AL) or (死因/TH or 死因/AL) or 致命/AL or 致死/AL or (生命/TH or 生命/AL) or (生存/TH or 生存/AL) | 916,205    |
| #3            | 皮膚疾患/TH or 皮膚症状/TH or 腎臓疾患/TH or 末梢神経系疾患/TH or 神経症/TH or 中枢神経系疾患/TH or 肺疾患/TH or 関節炎/TH or 腺外/AL or 全身/AL          | 1,977,414  |
| #4            | #1 and #2 and #3   | 571        |
| #5            | #4 and PT=原著論文   | 210        |
| #6            | #5 and (RD=メタアナリシス,ランダム化比較試験)  | 8          |
| #7            | #6 and (DT=2000/01/01:2015/05/31 and CK=ヒト)  | 8          |

【4-2 文献検索フローチャート】PRISMA声明を改変



【4-3 二次スクリーニング後の一覧表】

| 文献                                  | 研究デザイン   | P                            | I  | C  | O                                       | 除外 | コメント  |
|-------------------------------------|--|------------------------------|--|--|---|----|---|
| Luciano N, Clin Exp Rheumatol, 2015 | Review for diagnosis and treatment             | primary SS                   | diagnosis and treatments (biologic etc.) | not specified                                    | not specified                           | ✓  | Narrative review であり、文献検索後に新たな SLR 論文が報告されたため除外 |
| Vij R, Chest, 2013                  | Review for pulmonary involvement               | CTD-ILD including SS-ILD     | not specified                            | not specified                                    | not specified                           | ✓  | Narrative review であり、文献検索後に新たな SLR 論文が報告されたため除外 |
| Seror R, J Autoimmun, 2012          | Review for outcome assessments                 | primary SS                   | ESSDAI, SSDAI, SCAI, etc.                | not specified                                    | not specified                           | ✓  | Narrative review であり、文献検索後に新たな SLR 論文が報告されたため除外 |
| Pessler F, Rheumatology, 2006       | Case series and Review for pediatric SS w/ RTA | 12 pts w/ pSS or sSS ≤18yo   | treatment not specified                  | not specified                                    | not specified                           | ✓  | Narrative review であり、文献検索後に新たな SLR 論文が報告されたため除外 |
| Singh AG, Rheumatology, 2016        | SLR and meta-analysis                          | 7888 pSS pts from 10 cohorts | estimate summary risk ratios (RRs)       | general population or matched control population | Mortality, risk factors, causes, biases |    | pSS の予後に関連する因子に関する meta-analysis であり本 topic に合致 |



【4-4 引用文献リスト】

|          |                                     |   |
|----------|-------------------------------------|---|
| 採用論文     | Singh AG,<br>Rheumatology, 2016 [1] | Rate, risk factors and causes of mortality in patients with Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis of cohort studies |
| 不採用論文    | Luciano N, Clin Exp Rheumatol, 2015 | One year in review 2015: Sjögren's syndrome.  |
|          | Vij R, Chest, 2013                  | Diagnosis and treatment of connective tissue disease-associated interstitial lung disease.  |
|          | Seror R, J Autoimmun, 2012          | Outcome measures for primary Sjögren's syndrome.  |
|          | Pessler F, Rheumatology, 2006       | The spectrum of renal tubular acidosis in paediatric Sjögren syndrome.  |
| その他の引用論文 |                                     |   |



【4-7 評価シート エビデンス総体】

|          |                                |
|----------|--------------------------------|
| 診療ガイドライン | SSCQ3 予後に影響する腺外病変にはどのようなものがあるか |
| 対象       | SSの腺外病変                        |
| 介入       | 介入なし                           |
| 対照       | 死亡SS患者                         |

エビデンスの強さはRCTは“強(A)”からスタート、観察研究は弱(C)からスタート  
 \* 各ドメインは“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階  
 \*\* エビデンスの強さは“強(A)”、“中(B)”、“弱(C)”、“非常に弱(D)”の4段階  
 \*\*\* 重要性はアウトカムの重要性(1~9)

| アウトカム | 研究デザイン/研究数      | バイアスリスク* | 非一貫性* | 不精確* | 非直接性* | その他(出版バイアスなど)* | 上昇要因(観察研究)* | リスク人数(アウトカム率) |       |      |       |       |     | 効果指標(種類) | 効果指標統合値 | 信頼区間      | エビデンスの強さ** | 重要性*** | コメント   |  |
|-------|-----------------|----------|-------|------|-------|----------------|-------------|---------------|-------|------|-------|-------|-----|----------|---------|-----------|------------|--------|--|--|
|       |                 |          |       |      |       |                |             | 対照群分母         | 対照群分子 | (%)  | 介入群分母 | 介入群分子 | (%) |          |         |           |            |        |  |  |
| 生命予後  | meta-analysis/1 | -2       | -2    | -2   | -1    | -2             | 0           | 7888          | 682   | 8.64 | N/A   | N/A   | N/A | SMR      | 1.38    | 0.94-2.01 | 弱(C)       | 8      | 10のコホート研究からなる1つのmeta-analysisで標準化死亡率の有意な上昇なし |  |
|       |                 |          |       |      |       |                |             |               |       |      |       |       |     |          |         |           |            |        |  |  |
|       |                 |          |       |      |       |                |             |               |       |      |       |       |     |          |         |           |            |        |  |  |
|       |                 |          |       |      |       |                |             |               |       |      |       |       |     |          |         |           |            |        |  |  |
|       |                 |          |       |      |       |                |             |               |       |      |       |       |     |          |         |           |            |        |  |  |

コメント(該当するセルに記入)

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

【4-8 定性的システマティックレビュー】

|              |                      |                          |
|--------------|----------------------|--------------------------|
| <b>CQ</b>    | SSCQ3                | 予後に影響する腺外病変にはどのようなものがあるか |
| <b>P</b>     | SSの腺外病変、年齢・性別は指定なし   |                          |
| <b>I</b>     | 介入なし                 |                          |
| <b>C</b>     | 死亡SS患者               |                          |
| <b>臨床的文脈</b> | SS患者の標準化死亡率と影響を与える因子 |                          |

|                    |  |  |
|--------------------|--|--|
| <b>O1</b>          | SS患者の標準化死亡率と影響を与える因子                           |  |
| <b>非直接性のまとめ</b>    | 10のコホート研究からなる1つのmeta-analysisでは非直接性は中等度であった。   |  |
| <b>バイアスリスクのまとめ</b> | 10のコホート研究からなる1つのmeta-analysisではバイアスリスクは高度であった。 |  |
| <b>非一貫性その他のまとめ</b> | 10のコホート研究からなる1つのmeta-analysisでは非一貫性は高度であった。    |  |

|      |  |
|------|--|
| コメント | <p>10のコホート研究からなる1つのmeta-analysisで、pSS患者における標準化死亡率は1.38(0.94-2.01)と有意な上昇は見られなかった。主な死因は冠動脈疾患、固型腫瘍またはリンパ腫、感染症であった。予後に関するリスク因子として、診断時の年齢 [RR 1.09 (95% CI 1.07, 1.12)], 男性 [RR 2.18 (95% CI 1.45, 3.27)], 耳下腺腫脹 [RR 1.81 (95% CI 1.02, 3.21)], 耳下腺シンチ異常 [RR 2.96 (95% CI 1.36, 6.45)], 腺外病変の存在 [RR 1.77 (95% CI 1.06, 2.95)], 血管炎 [RR 7.27 (95% CI 2.70, 19.57)], 抗SS-B陽性 [RR 1.45 (95% CI 1.03, 2.04)], 低C3 [RR 2.14 (95% CI 1.38, 3.32)], 低C4 [RR 3.08 (95% CI 2.14, 4.42)] and クリオグロブリン血症 [RR 2.62 (95% CI 1.77, 3.90)]が見出された。特定の腺外病変による比較検討の記述はなかった。</p> |
|------|--|

【4-9 メタアナリシス】

| QQ                                      | SSCQ3 予後に影響する腺外病変にはどのようなものがあるか   |        |                         |                          |                    |    |        |            |            |  |  |  |  |                    |                    |                                     |        |        |      |                   |  |  |        |        |      |                   |                             |       |        |       |                   |                                     |        |        |       |                   |                                       |        |        |       |                   |                                |         |        |      |                   |   |        |       |      |                   |                                      |         |        |       |                   |                                     |       |        |       |                   |                                  |        |        |       |                   |                       |  |  |               |                          |
|---|--|--------|-------------------------|--------------------------|--------------------|----|--------|------------|------------|--|--|--|--|--------------------|--------------------|-------------------------------------|--------|--------|------|-------------------|--|--|--------|--------|------|-------------------|-----------------------------|-------|--------|-------|-------------------|-------------------------------------|--------|--------|-------|-------------------|---------------------------------------|--------|--------|-------|-------------------|--------------------------------|---------|--------|------|-------------------|---|--------|-------|------|-------------------|--------------------------------------|---------|--------|-------|-------------------|-------------------------------------|-------|--------|-------|-------------------|----------------------------------|--------|--------|-------|-------------------|-----------------------|--|--|---------------|--------------------------|
| P                                       | SSの腺外病変  | I      | 介入なし                    |                          |                    |    |        |            |            |  |  |  |  |                    |                    |                                     |        |        |      |                   |  |  |        |        |      |                   |                             |       |        |       |                   |                                     |        |        |       |                   |                                       |        |        |       |                   |                                |         |        |      |                   |   |        |       |      |                   |                                      |         |        |       |                   |                                     |       |        |       |                   |                                  |        |        |       |                   |                       |  |  |               |                          |
| C                                       | 死亡SS患者   | O      | 生命予後                    |                          |                    |    |        |            |            |  |  |  |  |                    |                    |                                     |        |        |      |                   |  |  |        |        |      |                   |                             |       |        |       |                   |                                     |        |        |       |                   |                                       |        |        |       |                   |                                |         |        |      |                   |   |        |       |      |                   |                                      |         |        |       |                   |                                     |       |        |       |                   |                                  |        |        |       |                   |                       |  |  |               |                          |
| 研究デザイン                                  | meta-analysis  | 文献数    | 1                       |                          |                    |    |        |            |            |  |  |  |  |                    |                    |                                     |        |        |      |                   |  |  |        |        |      |                   |                             |       |        |       |                   |                                     |        |        |       |                   |                                       |        |        |       |                   |                                |         |        |      |                   |   |        |       |      |                   |                                      |         |        |       |                   |                                     |       |        |       |                   |                                  |        |        |       |                   |                       |  |  |               |                          |
| モデル                                     | ランダム効果モデル  | 方法     |                         |                          |                    |    |        |            |            |  |  |  |  |                    |                    |                                     |        |        |      |                   |  |  |        |        |      |                   |                             |       |        |       |                   |                                     |        |        |       |                   |                                       |        |        |       |                   |                                |         |        |      |                   |   |        |       |      |                   |                                      |         |        |       |                   |                                     |       |        |       |                   |                                  |        |        |       |                   |                       |  |  |               |                          |
| 効果指標                                    | 標準化死亡率 (SMR)   | 統合値    | 1.38 ( 0.94 - 2.01 ) P= |                          |                    |    |        |            |            |  |  |  |  |                    |                    |                                     |        |        |      |                   |  |  |        |        |      |                   |                             |       |        |       |                   |                                     |        |        |       |                   |                                       |        |        |       |                   |                                |         |        |      |                   |   |        |       |      |                   |                                      |         |        |       |                   |                                     |       |        |       |                   |                                  |        |        |       |                   |                       |  |  |               |                          |
| Forest plot                             | <table border="1"> <thead> <tr> <th>Study or Subgroup</th> <th>log(Rate Ratio)</th> <th>SE</th> <th>Weight</th> <th>Rate Ratio</th> <th>Rate Ratio</th> </tr> <tr> <th></th> <th></th> <th></th> <th></th> <th>IV, Random, 95% CI</th> <th>IV, Random, 95% CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Alamanos, et al - Greece - 2006 [8]</td> <td>0.0198</td> <td>0.4407</td> <td>7.1%</td> <td>1.02 [0.43, 2.42]</td> <td rowspan="10"> </td> </tr> <tr> <td>Brito-Zeron, et al - Spain - 2007 [16]</td> <td>0.1989</td> <td>0.2551</td> <td>9.5%</td> <td>1.22 [0.74, 2.01]</td> </tr> <tr> <td>Brito-Zeron, et al 2014 [5]</td> <td>1.539</td> <td>0.0974</td> <td>11.1%</td> <td>4.66 [3.85, 5.64]</td> </tr> <tr> <td>Horvath, et al - Hungary - 2014 [9]</td> <td>0.2776</td> <td>0.1625</td> <td>10.5%</td> <td>1.32 [0.96, 1.82]</td> </tr> <tr> <td>Ioannidis, et al - Greece - 2002 [17]</td> <td>0.1398</td> <td>0.1483</td> <td>10.7%</td> <td>1.15 [0.86, 1.54]</td> </tr> <tr> <td>Nasimi, et al - USA - 2013 [6]</td> <td>-0.1625</td> <td>0.2221</td> <td>9.9%</td> <td>0.85 [0.55, 1.31]</td> </tr> <tr> <td>Pertovsara, et al - Finland - 2001 [18]</td> <td>0.1906</td> <td>0.325</td> <td>8.6%</td> <td>1.21 [0.64, 2.29]</td> </tr> <tr> <td>Theander, et al - Sweden - 2004 [19]</td> <td>-0.0202</td> <td>0.1503</td> <td>10.6%</td> <td>0.98 [0.73, 1.32]</td> </tr> <tr> <td>Thomas, et al - Scotland - 2003 [7]</td> <td>0.678</td> <td>0.0633</td> <td>11.2%</td> <td>1.97 [1.74, 2.23]</td> </tr> <tr> <td>Weng, et al - Taiwan - 2011 [20]</td> <td>0.1133</td> <td>0.1348</td> <td>10.8%</td> <td>1.12 [0.86, 1.46]</td> </tr> <tr> <td><b>Total (95% CI)</b></td> <td></td> <td></td> <td><b>100.0%</b></td> <td><b>1.38 [0.94, 2.01]</b></td> </tr> </tbody> </table> <p>Heterogeneity: <math>Tau^2 = 0.33</math>; <math>Chi^2 = 155.66</math>, <math>df = 9</math> (<math>P &lt; 0.00001</math>); <math>I^2 = 94\%</math><br/> Test for overall effect: <math>Z = 1.66</math> (<math>P = 0.10</math>)</p> |        |                         | Study or Subgroup        | log(Rate Ratio)    | SE | Weight | Rate Ratio | Rate Ratio |  |  |  |  | IV, Random, 95% CI | IV, Random, 95% CI | Alamanos, et al - Greece - 2006 [8] | 0.0198 | 0.4407 | 7.1% | 1.02 [0.43, 2.42] |  | Brito-Zeron, et al - Spain - 2007 [16] | 0.1989 | 0.2551 | 9.5% | 1.22 [0.74, 2.01] | Brito-Zeron, et al 2014 [5] | 1.539 | 0.0974 | 11.1% | 4.66 [3.85, 5.64] | Horvath, et al - Hungary - 2014 [9] | 0.2776 | 0.1625 | 10.5% | 1.32 [0.96, 1.82] | Ioannidis, et al - Greece - 2002 [17] | 0.1398 | 0.1483 | 10.7% | 1.15 [0.86, 1.54] | Nasimi, et al - USA - 2013 [6] | -0.1625 | 0.2221 | 9.9% | 0.85 [0.55, 1.31] | Pertovsara, et al - Finland - 2001 [18] | 0.1906 | 0.325 | 8.6% | 1.21 [0.64, 2.29] | Theander, et al - Sweden - 2004 [19] | -0.0202 | 0.1503 | 10.6% | 0.98 [0.73, 1.32] | Thomas, et al - Scotland - 2003 [7] | 0.678 | 0.0633 | 11.2% | 1.97 [1.74, 2.23] | Weng, et al - Taiwan - 2011 [20] | 0.1133 | 0.1348 | 10.8% | 1.12 [0.86, 1.46] | <b>Total (95% CI)</b> |  |  | <b>100.0%</b> | <b>1.38 [0.94, 2.01]</b> |
| Study or Subgroup                       | log(Rate Ratio)  | SE     | Weight                  | Rate Ratio               | Rate Ratio         |    |        |            |            |  |  |  |  |                    |                    |                                     |        |        |      |                   |  |  |        |        |      |                   |                             |       |        |       |                   |                                     |        |        |       |                   |                                       |        |        |       |                   |                                |         |        |      |                   |   |        |       |      |                   |                                      |         |        |       |                   |                                     |       |        |       |                   |                                  |        |        |       |                   |                       |  |  |               |                          |
|   |  |        |                         | IV, Random, 95% CI       | IV, Random, 95% CI |    |        |            |            |  |  |  |  |                    |                    |                                     |        |        |      |                   |  |  |        |        |      |                   |                             |       |        |       |                   |                                     |        |        |       |                   |                                       |        |        |       |                   |                                |         |        |      |                   |   |        |       |      |                   |                                      |         |        |       |                   |                                     |       |        |       |                   |                                  |        |        |       |                   |                       |  |  |               |                          |
| Alamanos, et al - Greece - 2006 [8]     | 0.0198   | 0.4407 | 7.1%                    | 1.02 [0.43, 2.42]        |                    |    |        |            |            |  |  |  |  |                    |                    |                                     |        |        |      |                   |  |  |        |        |      |                   |                             |       |        |       |                   |                                     |        |        |       |                   |                                       |        |        |       |                   |                                |         |        |      |                   |   |        |       |      |                   |                                      |         |        |       |                   |                                     |       |        |       |                   |                                  |        |        |       |                   |                       |  |  |               |                          |
| Brito-Zeron, et al - Spain - 2007 [16]  | 0.1989   | 0.2551 | 9.5%                    | 1.22 [0.74, 2.01]        |                    |    |        |            |            |  |  |  |  |                    |                    |                                     |        |        |      |                   |  |  |        |        |      |                   |                             |       |        |       |                   |                                     |        |        |       |                   |                                       |        |        |       |                   |                                |         |        |      |                   |   |        |       |      |                   |                                      |         |        |       |                   |                                     |       |        |       |                   |                                  |        |        |       |                   |                       |  |  |               |                          |
| Brito-Zeron, et al 2014 [5]             | 1.539  | 0.0974 | 11.1%                   | 4.66 [3.85, 5.64]        |                    |    |        |            |            |  |  |  |  |                    |                    |                                     |        |        |      |                   |  |  |        |        |      |                   |                             |       |        |       |                   |                                     |        |        |       |                   |                                       |        |        |       |                   |                                |         |        |      |                   |   |        |       |      |                   |                                      |         |        |       |                   |                                     |       |        |       |                   |                                  |        |        |       |                   |                       |  |  |               |                          |
| Horvath, et al - Hungary - 2014 [9]     | 0.2776   | 0.1625 | 10.5%                   | 1.32 [0.96, 1.82]        |                    |    |        |            |            |  |  |  |  |                    |                    |                                     |        |        |      |                   |  |  |        |        |      |                   |                             |       |        |       |                   |                                     |        |        |       |                   |                                       |        |        |       |                   |                                |         |        |      |                   |   |        |       |      |                   |                                      |         |        |       |                   |                                     |       |        |       |                   |                                  |        |        |       |                   |                       |  |  |               |                          |
| Ioannidis, et al - Greece - 2002 [17]   | 0.1398   | 0.1483 | 10.7%                   | 1.15 [0.86, 1.54]        |                    |    |        |            |            |  |  |  |  |                    |                    |                                     |        |        |      |                   |  |  |        |        |      |                   |                             |       |        |       |                   |                                     |        |        |       |                   |                                       |        |        |       |                   |                                |         |        |      |                   |   |        |       |      |                   |                                      |         |        |       |                   |                                     |       |        |       |                   |                                  |        |        |       |                   |                       |  |  |               |                          |
| Nasimi, et al - USA - 2013 [6]          | -0.1625  | 0.2221 | 9.9%                    | 0.85 [0.55, 1.31]        |                    |    |        |            |            |  |  |  |  |                    |                    |                                     |        |        |      |                   |  |  |        |        |      |                   |                             |       |        |       |                   |                                     |        |        |       |                   |                                       |        |        |       |                   |                                |         |        |      |                   |   |        |       |      |                   |                                      |         |        |       |                   |                                     |       |        |       |                   |                                  |        |        |       |                   |                       |  |  |               |                          |
| Pertovsara, et al - Finland - 2001 [18] | 0.1906   | 0.325  | 8.6%                    | 1.21 [0.64, 2.29]        |                    |    |        |            |            |  |  |  |  |                    |                    |                                     |        |        |      |                   |  |  |        |        |      |                   |                             |       |        |       |                   |                                     |        |        |       |                   |                                       |        |        |       |                   |                                |         |        |      |                   |   |        |       |      |                   |                                      |         |        |       |                   |                                     |       |        |       |                   |                                  |        |        |       |                   |                       |  |  |               |                          |
| Theander, et al - Sweden - 2004 [19]    | -0.0202  | 0.1503 | 10.6%                   | 0.98 [0.73, 1.32]        |                    |    |        |            |            |  |  |  |  |                    |                    |                                     |        |        |      |                   |  |  |        |        |      |                   |                             |       |        |       |                   |                                     |        |        |       |                   |                                       |        |        |       |                   |                                |         |        |      |                   |   |        |       |      |                   |                                      |         |        |       |                   |                                     |       |        |       |                   |                                  |        |        |       |                   |                       |  |  |               |                          |
| Thomas, et al - Scotland - 2003 [7]     | 0.678  | 0.0633 | 11.2%                   | 1.97 [1.74, 2.23]        |                    |    |        |            |            |  |  |  |  |                    |                    |                                     |        |        |      |                   |  |  |        |        |      |                   |                             |       |        |       |                   |                                     |        |        |       |                   |                                       |        |        |       |                   |                                |         |        |      |                   |   |        |       |      |                   |                                      |         |        |       |                   |                                     |       |        |       |                   |                                  |        |        |       |                   |                       |  |  |               |                          |
| Weng, et al - Taiwan - 2011 [20]        | 0.1133   | 0.1348 | 10.8%                   | 1.12 [0.86, 1.46]        |                    |    |        |            |            |  |  |  |  |                    |                    |                                     |        |        |      |                   |  |  |        |        |      |                   |                             |       |        |       |                   |                                     |        |        |       |                   |                                       |        |        |       |                   |                                |         |        |      |                   |   |        |       |      |                   |                                      |         |        |       |                   |                                     |       |        |       |                   |                                  |        |        |       |                   |                       |  |  |               |                          |
| <b>Total (95% CI)</b>                   |  |        | <b>100.0%</b>           | <b>1.38 [0.94, 2.01]</b> |                    |    |        |            |            |  |  |  |  |                    |                    |                                     |        |        |      |                   |  |  |        |        |      |                   |                             |       |        |       |                   |                                     |        |        |       |                   |                                       |        |        |       |                   |                                |         |        |      |                   |   |        |       |      |                   |                                      |         |        |       |                   |                                     |       |        |       |                   |                                  |        |        |       |                   |                       |  |  |               |                          |
| Funnel plot                             | <p>コメント: 全般として有意なPublication biasなし。</p>   |        |                         |                          |                    |    |        |            |            |  |  |  |  |                    |                    |                                     |        |        |      |                   |  |  |        |        |      |                   |                             |       |        |       |                   |                                     |        |        |       |                   |                                       |        |        |       |                   |                                |         |        |      |                   |   |        |       |      |                   |                                      |         |        |       |                   |                                     |       |        |       |                   |                                  |        |        |       |                   |                       |  |  |               |                          |
| その他の解析                                  | 施行せず   |        | コメント:                   |                          |                    |    |        |            |            |  |  |  |  |                    |                    |                                     |        |        |      |                   |  |  |        |        |      |                   |                             |       |        |       |                   |                                     |        |        |       |                   |                                       |        |        |       |                   |                                |         |        |      |                   |   |        |       |      |                   |                                      |         |        |       |                   |                                     |       |        |       |                   |                                  |        |        |       |                   |                       |  |  |               |                          |
| メタリグレッション                               |  |        | 有意水準に達しない               |                          |                    |    |        |            |            |  |  |  |  |                    |                    |                                     |        |        |      |                   |  |  |        |        |      |                   |                             |       |        |       |                   |                                     |        |        |       |                   |                                       |        |        |       |                   |                                |         |        |      |                   |   |        |       |      |                   |                                      |         |        |       |                   |                                     |       |        |       |                   |                                  |        |        |       |                   |                       |  |  |               |                          |
| 感度分析                                    |  |        |                         |                          |                    |    |        |            |            |  |  |  |  |                    |                    |                                     |        |        |      |                   |  |  |        |        |      |                   |                             |       |        |       |                   |                                     |        |        |       |                   |                                       |        |        |       |                   |                                |         |        |      |                   |   |        |       |      |                   |                                      |         |        |       |                   |                                     |       |        |       |                   |                                  |        |        |       |                   |                       |  |  |               |                          |

#### 【4-10 SRレポートのまとめ】

10 のコホート研究からなる 1 つの meta-analysis の文献が見出された [採用論文 1]。

7888 例の pSS 患者のうち、平均フォローアップ期間 9 年の間に 682 例の死亡が検出され、pSS 患者全般における標準化死亡率は 1.38 (0.94-2.01)であり、健常人と比較した場合の標準化死亡率の有意な上昇は見られなかった [採用論文 1]。

主な死因は冠動脈疾患、固型腫瘍またはリンパ腫、感染症であった [採用論文 1]。

予後に関与するリスク因子として、診断時の年齢 [RR 1.09 (95% CI 1.07, 1.12)], 男性 [RR 2.18 (95% CI 1.45, 3.27)], 耳下腺腫脹 [RR 1.81 (95% CI 1.02, 3.21)], 耳下腺シンチ異常 [RR 2.96 (95% CI 1.36, 6.45)], 腺外病変の存在 [RR 1.77 (95% CI 1.06, 2.95)], 血管炎 [RR 7.27 (95% CI 2.70, 19.57)], 抗 SS-B 陽性 [RR 1.45 (95% CI 1.03, 2.04)], 低 C3 [RR 2.14 (95% CI 1.38, 3.32)], 低 C4 [RR 3.08 (95% CI 2.14, 4.42)] and クリオグロブリン血症 [RR 2.62 (95% CI 1.77, 3.90)]が見出された。特定の腺外病変による比較検討の記述はなかった [採用論文 1]。

この meta-analysis に使用された 10 のコホートのうち、プロスペクティブ研究は 3 件、レトロスペクティブ研究は 7 件であり、いずれも観察コホートであった。観察時期および観察期間は多様で、治療介入に関しても非一貫性が高く、したがって RCT 研究の meta-analysis と比較すると著しくバイアスリスクが高いことが想定された [採用論文 1]。しかし、この研究以外では文献検索上 narrative review および少数例の観察研究しか見出されず、現時点ではもっともエビデンスレベルの高い報告であると考えられた。

#### 【4-4 引用文献リスト】

|          |                                     |   |
|----------|-------------------------------------|---|
| 採用論文     | Singh AG, Rheumatology, 2016 [1]    | Rate, risk factors and causes of mortality in patients with Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis of cohort studies |
| 不採用論文    | Luciano N, Clin Exp Rheumatol, 2015 | One year in review 2015: Sjögren's syndrome.  |
|          | Vij R, Chest, 2013                  | Diagnosis and treatment of connective tissue disease-associated interstitial lung disease.  |
|          | Seror R, J Autoimmun, 2012          | Outcome measures for primary Sjögren's syndrome.  |
|          | Pessler F, Rheumatology, 2006       | The spectrum of renal tubular acidosis in paediatric Sjögren syndrome.  |
| その他の引用論文 |                                     |   |

## SSCQ4

## 【4-1 データベース検索結果】

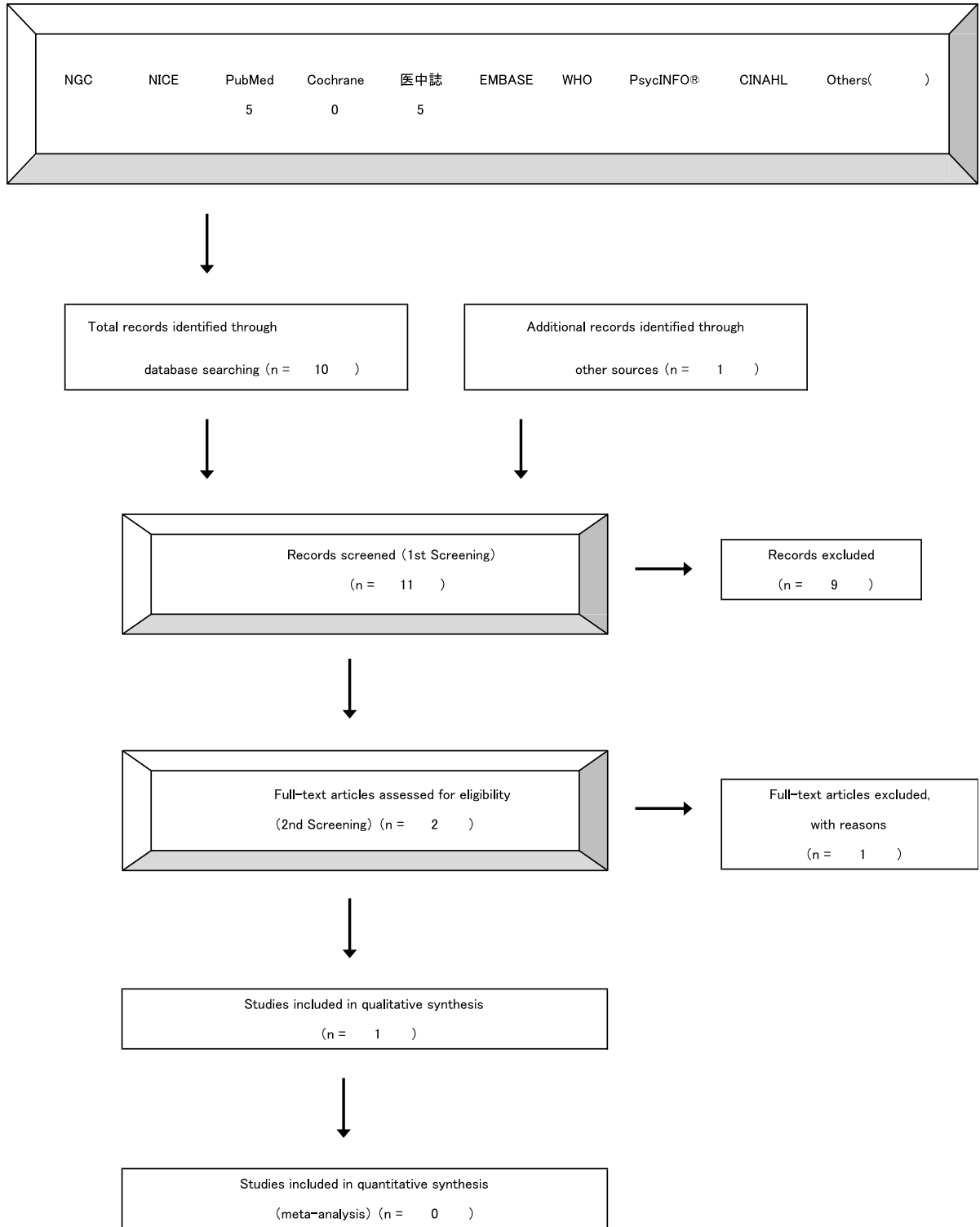
| タイトル   | SS  |           |
|--------|---|-----------|
| CQ     | SSCQ4 特徴的な皮膚病変は何か   |           |
| データベース | PubMed  |           |
| 日付     | 2015/8/28   |           |
| 検索者    | 笹谷  |           |
| #      | 検索式   | 文献数       |
| #1     | "Sjögren's syndrome"[MeSH Terms]  | 10,574    |
| #2     | specific OR characteristic  | 2,088,757 |
| #3     | skin OR cutaneous OR dermal OR Skin Manifestations[MH] OR Skin Diseases[MH]   | 1,262,689 |
| #4     | #1 and #2 and #3  | 202       |
| #5     | #4 and systematic[sb]   | 6         |
| #6     | #5 and ("2000/01/01"[DP] : "2015/05/31"[DP] AND (English[LA]) AND humans[MH]) | 5         |

| タイトル   | SS   |        |
|--------|--|--------|
| CQ     | SSCQ4 特徴的な皮膚病変は何か  |        |
| データベース | Cochrane Library   |        |
| 日付     | 2015/8/31  |        |
| 検索者    | 笹谷   |        |
| #      | 検索式  | 文献数    |
| #1     | Sjögren's and (syndrome or disease*)                       | 344    |
| #2     | specific OR characteristic                                 | 61,767 |
| #3     | "pathology" or "histology" or "pathohistology" or "biopsy" | 55,503 |
| #4     | #1 and #2 and #3   | 20     |

|        |                   |  |
|--------|-------------------|--|
| タイトル   | SS                |  |
| CQ     | SSCQ4 特徴的な皮膚病変は何か |  |
| データベース | 医中誌               |  |
| 日付     | 2015/8/31         |  |
| 検索者    | 笹谷                |  |

| #  | 検索式   | 文献数     |
|----|---|---------|
| #1 | (Sjögren 症候群/TH or シェーグレン症候群/AL)            | 10,456  |
| #2 | (皮膚疾患/TH or 皮膚症状/TH )                       | 444,333 |
| #3 | 特異的/AL or 特徴的/AL                            | 78,088  |
| #4 | #1 and #2 and #3                            | 54      |
| #5 | #4 and (PT=原著論文、総説)                         | 24      |
| #6 | #5 and (PT=症例報告除く)                          | 8       |
| #7 | #6 and (DT=2000/01/01:2015/05/31) and CK=ヒト | 5       |

【4-2 文献検索フローチャート】PRISMA声明を改変





【4-3 二次スクリーニング後の一覧表】

| 文献                                 | 研究デザイン                    | P           | I     | C   | O                      | 除外  | コメント  |
|------------------------------------|---------------------------|-------------|-------|-----|------------------------|---|---|
| Ramos-Casals M, Rheumatology, 2015 | Task Force recommendation | pSS         | N/A   | N/A | N/A                    |   | pSS の腺外合併症に関する唯一エビデンスレベルの比較的高い SLR エビデンスであり採用 |
| 片山一朗, 西日本皮膚科, 2008                 | before-after study        | 皮膚症状を有する SS | 人参養栄湯 | N/A | 皮膚疾患特異的 QOL 及び時多核症状の推移 | <input checked="" type="checkbox"/><br><input type="checkbox"/> | 少数、対照なしの介入研究であり除外                             |

【4-4 引用文献リスト】

|       |  |  |
|-------|--|--|
| 採用論文  | Ramos-Casals M, Rheumatology, 2015 [1] | Characterization of systemic disease in primary Sjögren's syndrome: EULAR-SS Task Force recommendations for articular, cutaneous, pulmonary and renal involvements |
| 不採用論文 | 片山一朗, 西日本皮膚科, 2008                     | 皮膚症状を有するシェーグレン症候群患者における人参養栄湯の皮膚疾患特異的 QOL 改善効果の検討   |





|      |  |
|------|--|
| コメント | <p>環状紅斑と皮膚血管炎が SS に特徴的皮膚病変として挙げられる。</p> <p>環状紅斑は SS 患者の 9%にみられ、出現部位は顔面(81%), 上腕(34%), 体幹 (12%), 頸部 (25%), 下肢 (16%), 播種性 (11%)である。組織学的所見では、血管周囲リンパ球浸潤 (100%), 傍上衣リンパ球浸潤 (60%), 蛍光抗体法陽性 (57%), 表皮変化 (29%)が見られる。</p> <p>皮膚血管炎は SS 患者の 10%に見られ、臨床的形態としては皮膚紫斑 (88%), 皮膚潰瘍 (9%), 蕁麻疹様血管炎 (7%)を呈する。組織学的所見では白血球破碎性血管炎 (90%), リンパ球性血管炎 (2%), 毛細血管炎 (2%), 微小血栓 (2%), 壊死性血管炎 (4%)が見られる。</p> |
|------|--|

**【4-9 メタアナリシス】**

|             |                   |     |                 |     |
|-------------|-------------------|-----|-----------------|-----|
| CQ          | SSCQ4 特徴的な皮膚病変は何か |     |                 |     |
| P           | pSS               | I   | N/A             |     |
| C           | N/A               | O   | N/A             |     |
| 研究デザイン      | 該当なし              | 文献数 | 0               | コード |
| モデル         |                   | 方法  |                 |     |
| 効果指標        |                   | 統合値 | (      -      ) | P=  |
| Forest plot |                   |     |                 |     |
| Forest plot | コメント:<br>ト:       |     |                 |     |
| Funnel plot |                   |     |                 |     |

|           |       |       |
|-----------|-------|-------|
|           | コメント: |       |
| その他の解析    |       | コメント: |
| メタリグレーション |       |       |
| 感度分析      |       |       |

#### 【4-10 SRレポートのまとめ】

SSの腺外病変に関する疫学的研究はほとんど報告がなく、唯一 EULAR-SS Task Force recommendation が最新かつ最も網羅的であり採用した。これによると EULAR SS Disease Activity Index (ESSDAI)に列挙されている SS 関連全身合併症について文献検索を行い、診断のための recommendation として発表されている [採用論文 1]。

SSに特徴的の皮膚病変としては、環状紅斑と皮膚血管炎が挙げられている [採用論文 1]。環状紅斑は SS 患者の 9%にみられ、出現部位は顔面(81%), 上腕(34%), 体幹 (12%), 頸部 (25%), 下肢 (16%), 播種性 (11%)である。組織学的所見では、血管周囲リンパ球浸潤 (100%), 傍上衣リンパ球浸潤 (60%), 蛍光抗体法陽性 (57%), 表皮変化 (29%)が見られる [採用論文 1]。

皮膚血管炎は SS 患者の 10%に見られ、臨床的形態としては皮膚紫斑 (88%), 皮膚潰瘍 (9%), 蕁麻疹様血管炎 (7%)を呈する。組織学的所見では白血球破砕性血管炎 (90%), リンパ球性血管炎 (2%), 毛細血管炎 (2%), 微小血栓 (2%), 壊死性血管炎 (4%)が見られる [採用論文 1]。

#### 【4-4 引用文献リスト】

|       |  |  |
|-------|--|--|
| 採用論文  | Ramos-Casals M, Rheumatology, 2015 [1] | Characterization of systemic disease in primary Sjögren's syndrome: EULAR-SS Task Force recommendations for articular, cutaneous, pulmonary and renal involvements |
| 不採用論文 | 片山一朗, 西日本皮膚科, 2008                     | 皮膚症状を有するシェーグレン症候群患者における人參養榮湯の皮膚疾患特異的 QOL 改善効果の検討   |

## SSCQ5

## 【4-1 データベース検索結果】

|        |                  |
|--------|------------------|
| タイトル   | SS               |
| CQ     | SSCQ5 特徴的な腎病変は何か |
| データベース | PubMed           |
| 日付     | 2015/8/28        |
| 検索者    | 笹谷               |

| #  | 検索式   | 文献数       |
|----|---|-----------|
| #1 | "Sjögren's syndrome"[MeSH Terms]  | 10,616    |
| #2 | specific OR characteristic  | 2,088,757 |
| #3 | (renal OR kidney) AND (pathology OR histology OR pathohistology)              | 163,218   |
| #4 | Kidney Diseases[MH]   | 423,415   |
| #5 | #1 and #2 and (#3 or #4)  | 45        |
| #6 | #4 and ("2000/01/01"[DP] : "2015/05/31"[DP] AND (English[LA]) AND humans[MH]) | 18        |

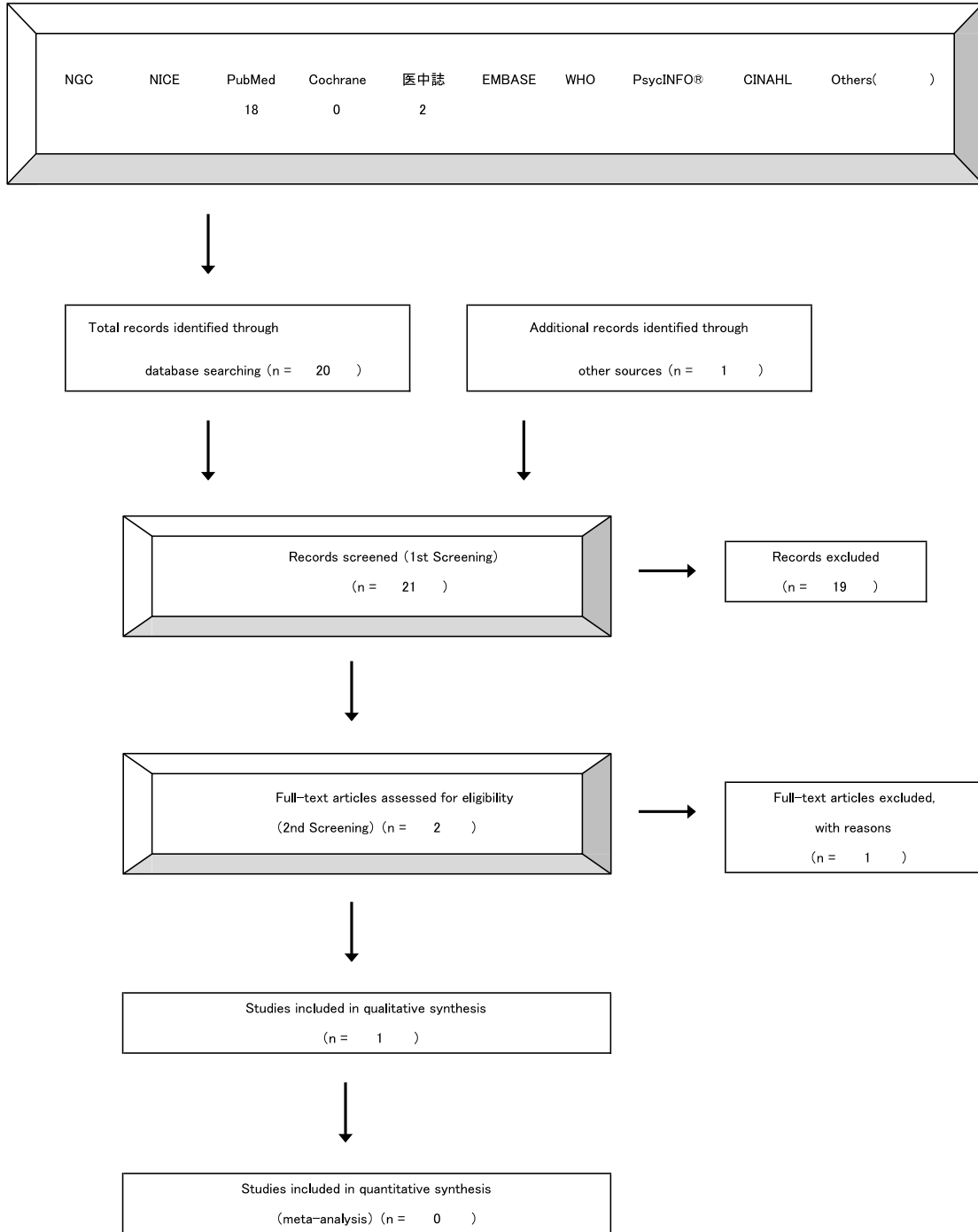
|        |                  |
|--------|------------------|
| タイトル   | SS               |
| CQ     | SSCQ5 特徴的な腎病変は何か |
| データベース | Cochrane Library |
| 日付     | 2015/8/31        |
| 検索者    | 笹谷               |

| #  | 検索式  | 文献数    |
|----|--|--------|
| #1 | Sjögren's and (syndrome or disease*)                       | 344    |
| #2 | specific OR characteristic                                 | 61,767 |
| #3 | "pathology" or "histology" or "pathohistology" or "biopsy" | 55,503 |
| #4 | #1 and #2 and #3   | 20     |
| #5 | MeSH descriptor: [Sjögren's Syndrome] explode all trees    | 144    |
| #6 | MeSH descriptor: [Kidney Diseases] explode all trees       | 10,230 |
| #7 | (renal OR kidney) AND #2                                   | 45,544 |
| #8 | #4 AND #7  | 7      |
| #9 | #8 Publication Year from 2000 to 2015, in Trials           | 0      |

|        |                  |
|--------|------------------|
| タイトル   | SS               |
| CQ     | SSCQ5 特徴的な腎病変は何か |
| データベース | 医中誌              |
| 日付     | 2015/8/26        |
| 検索者    | 笹谷               |

| #  | 検索式  | 文献数    |
|----|--|--------|
| #1 | (Sjögren 症候群/TH or シェーグレン症候群/AL)                   | 10,456 |
| #2 | 特徴的/AL or 特異的/AL                                   | 78,088 |
| #3 | (腎臓/TH or 腎臓/AL) or (腎臓疾患/TH or 腎臓疾患/AL) and SH=診断 | 31,725 |
| #4 | #1 and #2 and #3                                   | 3      |
| #5 | #4 and (PT=原著論文)                                   | 2      |
| #6 | #5 and (DT=2000/01/01:2015/05/31)                  | 2      |

【4-2 文献検索フローチャート】PRISMA声明を改変





【4-3 二次スクリーニング後の一覧表】

| 文献                                       | 研究デザイン                    | P                                      | I                  | C   | O                               | 除外 | コメント  |
|--|---------------------------|--|--------------------|-----|---------------------------------|----|---|
| Ramos-Casals M, Rheumatology, 2015       | Task Force recommendation | pSS                                    | N/A                | N/A | N/A                             |    | pSS の腺外合併症に関する唯一エビデンスレベルの比較的高い SLR エビデンスであり採用 |
| Maripuri S, Clin J Am Soc Nephrol, 2009. | Case series               | pSS who underwent kidney biopsy (n=24) | kindey biopsy (KB) | N/A | review of pathological findings | ✓  | 少数例の case series であり除外                        |

【4-4 引用文献リスト】

|       |  |  |
|-------|--|--|
| 採用論文  | Ramos-Casals M, Rheumatology, 2015 [1]   | Characterization of systemic disease in primary Sjögren's syndrome: EULAR-SS Task Force recommendations for articular, cutaneous, pulmonary and renal involvements |
| 不採用論文 | Maripuri S, Clin J Am Soc Nephrol, 2009. | Renal involvement in primary Sjögren's syndrome: a clinicopathologic study.  |



【4-7 評価シート エビデンス総体】

|          |                 |
|----------|-----------------|
| 診療ガイドライン | SSQ5 特徴的な腎病変は何か |
| 対象       | pSS             |
| 介入       | なし              |
| 対照       | なし              |

エビデンスの強さはRCTは“強(A)”からスタート、観察研究は弱(C)からスタート  
 \* 各ドメインは“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階  
 \*\* エビデンスの強さは“強(A)”、“中(B)”、“弱(C)”、“非常に弱(D)”の4段階  
 \*\*\* 重要性はアウトカムの重要性(1~9)

| アウトカム     | リスク人数(アウトカム率) |          |       |      |       |                |             |      |       |     |      |       |     |  | 効果指標(種類) | 効果指標統合値 | 信頼区間 | エビデンスの強さ** | 重要性*** | コメント |
|-----------|---------------|----------|-------|------|-------|----------------|-------------|------|-------|-----|------|-------|-----|--|----------|---------|------|------------|--------|------|
|           | 研究デザイン/研究数    | バイアスリスク* | 非一貫性* | 不精確* | 非直接性* | その他(出版バイアスなど)* | 上昇要因(観察研究)* | 対照群母 | 対照群分子 | (%) | 介入群母 | 介入群分子 | (%) |  |          |         |      |            |        |      |
| 該当アウトカムなし |               |          |       |      |       |                |             |      |       |     |      |       |     |  |          |         |      |            |        |      |
|           |               |          |       |      |       |                |             |      |       |     |      |       |     |  |          |         |      |            |        |      |
|           |               |          |       |      |       |                |             |      |       |     |      |       |     |  |          |         |      |            |        |      |
|           |               |          |       |      |       |                |             |      |       |     |      |       |     |  |          |         |      |            |        |      |
|           |               |          |       |      |       |                |             |      |       |     |      |       |     |  |          |         |      |            |        |      |

コメント(該当するセルに記入)

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

【4-8 定性的システマティックレビュー】

|              |             |            |
|--------------|-------------|------------|
| <b>CQ</b>    | 5           | 特徴的な腎病変は何か |
| <b>P</b>     | pSS         |            |
| <b>I</b>     | なし          |            |
| <b>C</b>     | なし          |            |
| <b>臨床的文脈</b> | SS に特徴的な腎病変 |            |

|                    |  |
|--------------------|--|
| <b>O1</b>          | SS に特徴的な腎病変  |
| <b>非直接性のまとめ</b>    | N/A  |
| <b>バイアスリスクのまとめ</b> | N/A  |
| <b>非一貫性その他のまとめ</b> | N/A  |
| <b>コメント</b>        | <p>SS に特徴的な腎病変として、間質性腎炎(TIN)・尿管性アシドーシス(RTA)と糸球体腎炎(GN)が挙げられる。</p> <p>TIN/RTA の有病率は 9%で、RTA の分類では Type I (distal RTA)が 97%, Type II (proximal RTA/Fanconi 症候群)が 3%とほとんどが Type I である。臨床症候では低カリウム性周期性四肢麻痺 (69%), 腎性疝痛 (12%), レントゲン上の腎石灰化像 (17%), 骨軟化症 (13%), 多尿症・多飲症 (4%)を呈し、腎不全 (Cr &gt; 1.3 mg/dl)は 24%に見られる。組織学的には間質性腎炎 (94%)が大半を占める。</p> <p>GN の有病率は 4%で、臨床症候では浮腫・ネフローゼ症候群(22%),検査値異常 (78%)で、検査値異常の内訳は、腎不全(Cr &gt; 1.3 mg/dl)が 50%, 蛋白尿 (0.5-1g/24h 11%, 1-1.5g/24h 19.5%, &gt;1.5g/24h 69.5%), 血尿 (51%)である。組織学的所見では、膜性増殖性 GN (38%), メサンギウム増殖性</p> |

|  |  |
|--|--|
|  | GN(23%), 巣状分節状 GN (17%), 半月体形成性急速進行性 GN (7%), IgA 腎症 (6%), 糸球体硬化症 (2%), 微小変化群 (2%), 菲薄基底膜性腎症 (1%), 特定できないもの (2%)が見られる。 |
|--|--|

**【4-9 メタアナリシス】**

|                    |       |                  |             |            |       |
|--------------------|-------|------------------|-------------|------------|-------|
| <b>CQ</b>          |       | SSCQ5 特徴的な腎病変は何か |             |            |       |
| <b>P</b>           | pSS   | <b>I</b>         | N/A         |            |       |
| <b>C</b>           | N/A   | <b>O</b>         | N/A         |            |       |
| <b>研究デザイン</b>      | 非該当   | <b>文献数</b>       | 0           | <b>コード</b> |       |
| <b>モデル</b>         |       | <b>方法</b>        |             |            |       |
| <b>効果指標</b>        |       | <b>統合値</b>       | ( - )<br>P= |            |       |
| <b>Forest plot</b> |       |                  |             |            |       |
|                    | コメント: |                  |             |            |       |
| <b>Funnel plot</b> |       |                  |             |            |       |
|                    | コメント: |                  |             |            |       |
| <b>その他の解析</b>      |       |                  |             |            | コメント: |
| メタリグレッション          |       |                  |             |            |       |
| 感度分析               |       |                  |             |            |       |

#### 【4-10 SRレポートのまとめ】

SS の腺外病変に関する疫学的研究はほとんど報告がなく、唯一 EULAR-SS Task Force recommendation が最新かつ最も網羅的であり採用した [採用論文 1]。これによると EULAR SS Disease Activity Index (ESSDAI)に列挙されている SS 関連全身合併症について文献検索を行い、診断のための recommendation として発表されている [採用論文 1]。

SS に特徴的な腎病変として、間質性腎炎(TIN)・尿細管性アシドーシス(RTA)と糸球体腎炎(GN)が挙げられる [採用論文 1]。

TIN/RTA の有病率は 9%で、RTA の分類では Type I (distal RTA)が 97%, Type II (proximal RTA/Fanconi 症候群)が 3%とほとんどが Type I である。臨床症候では低カリウム性周期性四肢麻痺 (69%), 腎性疝痛 (12%), レントゲン上の腎石灰化像 (17%), 骨軟化症 (13%), 多尿症・多飲症 (4%)を呈し、腎不全 (Cr > 1.3 mg/dl)は 24%に見られる。組織学的には間質性腎炎 (94%)が大半を占める [採用論文 1]。

GN の有病率は 4%で、臨床症候では浮腫・ネフローゼ症候群(22%),検査値異常 (78%)で、検査値異常の内訳は、腎不全(Cr > 1.3 mg/dl)が 50%, 蛋白尿 (0.5-1g/24h 11%, 1-1.5g/24h 19.5%, >1.5g/24h 69.5%), 血尿 (51%)である [採用論文 1]。組織学的所見では、膜性増殖性 GN (38%), メサンギウム増殖性 GN (23%), 巣状分節状 GN (17%), 半月体形成性急速進行性 GN (7%), IgA 腎症 (6%), 糸球体硬化症 (2%), 微小変化群 (2%), 菲薄基底膜性腎症 (1%), 特定できないもの (2%)が見られる [採用論文 1]。

#### 【4-4 引用文献リスト】

|       |  |  |
|-------|--|--|
| 採用論文  | Ramos-Casals M, Rheumatology, 2015 [1]   | Characterization of systemic disease in primary Sjögren's syndrome: EULAR-SS Task Force recommendations for articular, cutaneous, pulmonary and renal involvements |
| 不採用論文 | Maripuri S, Clin J Am Soc Nephrol, 2009. | Renal involvement in primary Sjögren's syndrome: a clinicopathologic study.  |

## SSCQ6

## 【4-1 データベース検索結果】

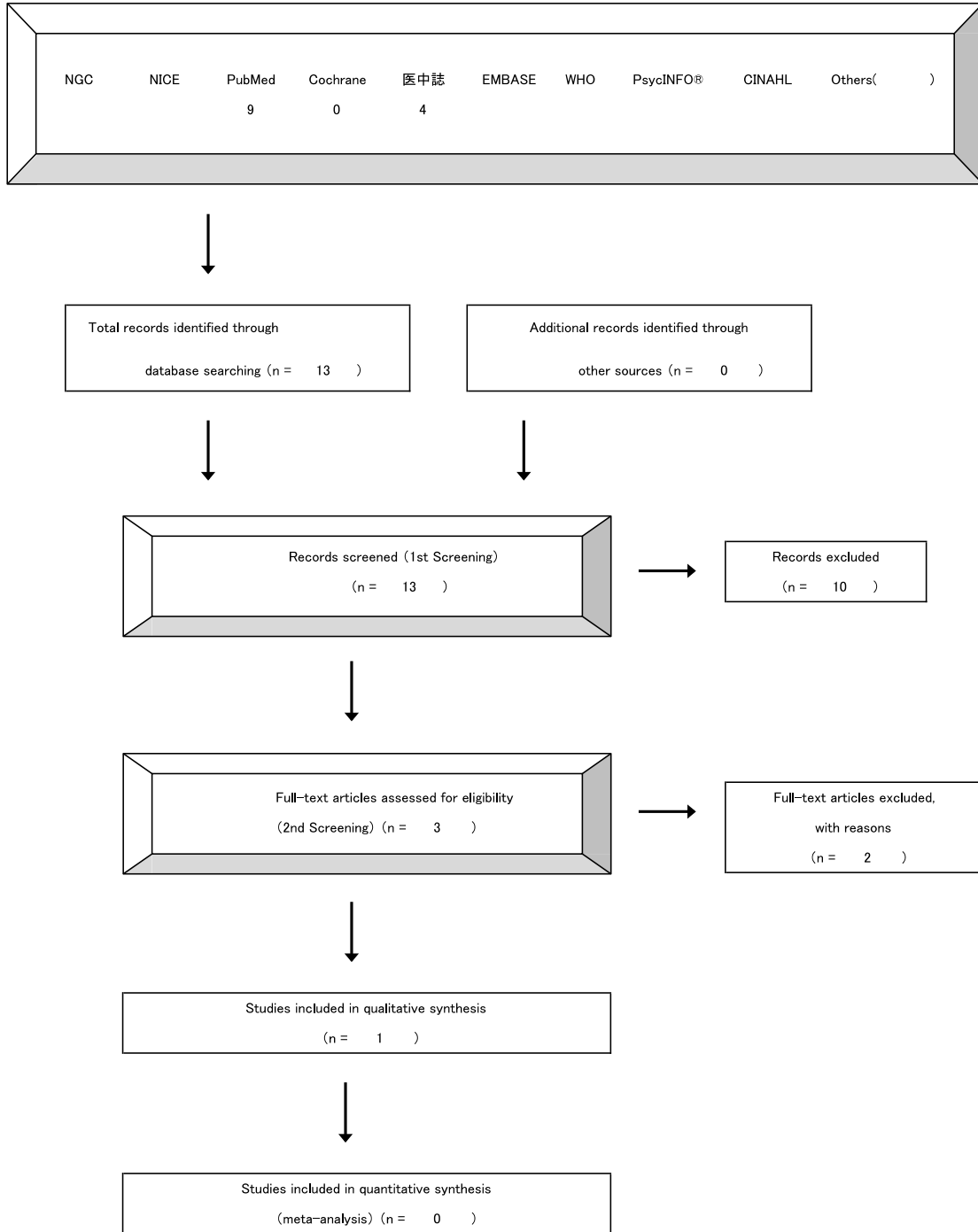
| タイトル   | SS   |           |
|--------|--|-----------|
| CQ     | SSCQ6 特徴的な末梢神経障害は何か  |           |
| データベース | PubMed   |           |
| 日付     | 2015/8/31  |           |
| 検索者    | 笹谷   |           |
| #      | 検索式  | 文献数       |
| #1     | Sjögren' s Syndrome[MH]  | 10,616    |
| #2     | specific OR characteristic   | 2,088,757 |
| #3     | peripheral nerve[MH] OR Peripheral Nervous System Diseases[MH] OR Neuritis[MH] OR Neurotic Disorders[MH] | 323,822   |
| #4     | pathology OR histology OR pathohistology OR biopsy   | 4,716,159 |
| #5     | #1 AND #2 AND #3 AND #4  | 20        |
| #6     | #5 AND ("2000/01/01"[PDAT] : "2015/05/31"[PDAT] AND English[LA] AND "humans"[MeSH Terms])                | 9         |

| タイトル   | SS  |        |
|--------|---|--------|
| CQ     | SSCQ6 特徴的な末梢神経障害は何か   |        |
| データベース | Cochrane Library  |        |
| 日付     | 2015/8/31   |        |
| 検索者    | 笹谷  |        |
| #      | 検索式   | 文献数    |
| #1     | Sjögren' s and (syndrome or disease*)                                   | 344    |
| #2     | specific OR characteristic  | 61,767 |
| #3     | "pathology" or "histology" or "pathohistology" or "biopsy"              | 55,503 |
| #4     | #1 and #2 and #3  | 20     |
| #5     | Peripheral Nerve* or Neuritis or neuropathy                             | 7,175  |
| #6     | MeSH descriptor: [Peripheral Nerves] explode all trees                  | 3275   |
| #7     | MeSH descriptor: [Peripheral Nervous System Diseases] explode all trees | 3116   |
| #8     | MeSH descriptor: [Neuritis] explode all trees                           | 68     |
| #9     | MeSH descriptor: [Neurotic Disorders] explode all trees                 | 299    |
| #10    | #4 AND (#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9)                                     | 5      |

|     |   |   |
|-----|---|---|
| #11 | #10 Publication Year from 2000 to 2015, in Trials | 0 |
|-----|---|---|

|               |   |            |
|---------------|---|------------|
| <b>タイトル</b>   | SS  |            |
| <b>CQ</b>     | SSCQ6 特徴的な末梢神経障害は何か                       |            |
| <b>データベース</b> | 医中誌                                       |            |
| <b>日付</b>     | 2015/8/26                                 |            |
| <b>検索者</b>    | 笹谷  |            |
| <b>#</b>      | <b>検索式</b>                                | <b>文献数</b> |
| #1            | (Sjögren 症候群/TH or シェーグレン症候群/AL)          | 10,456     |
| #2            | 特徴的/AL or 特異的/AL                          | 78,088     |
| #3            | 末梢神経系疾患/TH or 末梢神経/TA or 神経症/TH or 神経症/AL | 96,551     |
| #4            | #1 and #2 and #3 and (PT=原著論文)            | 4          |
| #5            | #4 and (DT=2000/01/01:2015/05/31)         | 4          |

【4-2 文献検索フローチャート】PRISMA声明を改変





【4-3 二次スクリーニング後の一覧表】

| 文献                                     | 研究デザイン   | P   | I   | C                                   | O   | 除外 | コメント                                    |
|--|--|---|-----|-------------------------------------|-----|----|---|
| Lafitte C, J<br>Neurol,<br>2001        | Narrative<br>review                            | pSS                                       | N/A | N/A                                 | N/A | ✓  | Narrative review<br>であるため除外             |
| Birnbaum J,<br>Neurologist,<br>2010    | case series,<br>observational                  | pSS<br>(neurological<br>disorder<br>n=11) | N/A | N/A                                 | N/A | ✓  | 少数例の case<br>series であり除<br>外           |
| Gono T,<br>Clin<br>Rheumatol,<br>2011. | retrospective<br>observational<br>cohort study | pSS with<br>PNS/CNS<br>(n=20)             | N/A | pSS<br>without<br>PNS/CNS<br>(n=12) | N/A |    | 本邦発の唯一<br>の PNS に関する<br>コホート研究で<br>あり採用 |

【4-4 引用文献リスト】

|              |  |  |
|--------------|--|--|
| 採用論文         | Gono T, Clin<br>Rheumatol,<br>2011 [1] | Clinical manifestations of neurological involvement in primary Sjögren's syndrome.   |
| 不採用論文        | Lafitte C, J<br>Neurol, 2001           | Neurological complications of primary Sjögren's syndrome.  |
|              | Birnbaum J,<br>Neurologist,<br>2010.   | Peripheral nervous system manifestations of Sjogren syndrome: clinical patterns, diagnostic paradigms, etiopathogenesis, and therapeutic strategies. |
| その他の<br>引用論文 |  |  |

【4-5 評価シート 介入研究】

|          |                     |
|----------|---------------------|
| 診療ガイドライン | SSCQ6 特徴的な末梢神経障害は何か |
| 対象       | pSS                 |
| 介入       | なし                  |
| 対照       | なし                  |

\* 各項目の評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階  
 まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

各アウトカムごとに別紙にまとめる

| アウトカム  |        | pSSIに特徴的な末梢神経障害 |          |        |          |     |            |            |        |               |     |       |    |               |       |     |       |       |     |       |       |     |          |         |      |  |
|--------|--------|-----------------|----------|--------|----------|-----|------------|------------|--------|---------------|-----|-------|----|---------------|-------|-----|-------|-------|-----|-------|-------|-----|----------|---------|------|--|
| 個別研究   |        | バイアスリスク*        |          |        |          |     |            |            |        |               |     | 非直接性* |    | リスク人数(アウトカム率) |       |     |       |       |     |       |       |     |          |         |      |  |
|        |        | 選択バイアス          | 実行バイアス   | 検出バイアス | 症例減少バイアス | その他 |            | 非直接性*      |        | リスク人数(アウトカム率) |     |       |    |               |       |     |       |       |     |       |       |     |          |         |      |  |
| 研究コード  | 研究デザイン | ランダム化           | コンシールメント | 盲検化    | 盲検化      | ITT | アウトカム不完全報告 | 選択的アウトカム報告 | 早期試験中止 | その他のバイアス      | まとめ | 対象    | 介入 | 対照            | アウトカム | まとめ | 対照群分子 | 対照群分子 | (%) | 介入群分子 | 介入群分子 | (%) | 効果指標(種類) | 効果指標(値) | 信頼区間 |  |
| 該当研究なし |        |                 |          |        |          |     |            |            |        |               |     |       |    |               |       |     |       |       |     |       |       |     |          |         |      |  |

コメント(該当するセルに記入)

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

【4-6 評価シート 観察研究】

|          |                     |
|----------|---------------------|
| 診療ガイドライン | SSCQ6 特徴的な末梢神経障害は何か |
| 対象       | pSS                 |
| 介入       | なし                  |
| 対照       | なし                  |

\*バイアスリスク、非直接性  
 各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階  
 まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

\*\* 上昇要因  
 各項目の評価は“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階  
 まとめは“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

| アウトカム        |        | pSSIに特徴的な末梢神経障害 |        |             |             |           |          |        |       |       |        |               |    |       |    |               |     |       |       |      |       |       |     |          |         |      |     |
|--------------|--------|-----------------|--------|-------------|-------------|-----------|----------|--------|-------|-------|--------|---------------|----|-------|----|---------------|-----|-------|-------|------|-------|-------|-----|----------|---------|------|-----|
| 個別研究         |        | バイアスリスク*        |        |             |             |           |          |        |       |       |        | 上昇要因**        |    | 非直接性* |    | リスク人数(アウトカム率) |     |       |       |      |       |       |     |          |         |      |     |
|              |        | 選択バイアス          | 実行バイアス | 検出バイアス      | 症例現象バイアス    | その他       |          | 上昇要因** |       | 非直接性* |        | リスク人数(アウトカム率) |    |       |    |               |     |       |       |      |       |       |     |          |         |      |     |
| 研究コード        | 研究デザイン | 背景因子の差          | ケアの差   | 不適切なアウトカム測定 | 不完全なフォローアップ | 不十分な交絡の調整 | その他のバイアス | まとめ    | 量反応関係 | 効果減弱  | 効果の大きさ | まとめ           | 対象 | 介入    | 対照 | アウトカム         | まとめ | 対照群分子 | 対照群分子 | (%)  | 介入群分子 | 介入群分子 | (%) | 効果指標(種類) | 効果指標(値) | 信頼区間 |     |
| Gono T, 2011 | コホート研究 | -2              | -2     | -1          | -2          | -2        | -2       | -2     | 0     | 0     | 0      | 0             | -1 | 0     | -1 | -1            | -1  | 32    | 12    | 37.5 | N/A   | N/A   | N/A | N/A      | N/A     | N/A  | N/A |

コメント(該当するセルに記入)

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

【4-7 評価シート エビデンス総体】

|          |                     |
|----------|---------------------|
| 診療ガイドライン | SSCQ6 特徴的な末梢神経障害は何か |
| 対象       | pSS                 |
| 介入       | なし                  |
| 対照       | なし                  |

エビデンスの強さはRCTは“強(A)”からスタート、観察研究は弱(C)からスタート  
 \* 各ドメインは“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階  
 \*\* エビデンスの強さは“強(A)”、“中(B)”、“弱(C)”、“非常に弱(D)”の4段階  
 \*\*\* 重要性はアウトカムの重要性(1~9)

| アウトカム          | 研究デザイン/研究数 | バイアスリスク* | 非一貫性* | 不精確* | 非直接性* | その他(出版バイアスなど)* | 上昇要因(観察研究)* | リスク人数(アウトカム率) |       |      |      |       |     | 効果指標(種類) | 効果指標統合値 | 信頼区間 | エビデンスの強さ** | 重要性*** | コメント |
|----------------|------------|----------|-------|------|-------|----------------|-------------|---------------|-------|------|------|-------|-----|----------|---------|------|------------|--------|------|
|                |            |          |       |      |       |                |             | 対照群母          | 対照群分子 | (%)  | 介入群母 | 介入群分子 | (%) |          |         |      |            |        |      |
| SSIに特徴的な末梢神経障害 | コホート研究     | -2       | -2    | -2   | -1    | -2             | 0           | 31            | 11    | 37.5 | N/A  | N/A   | N/A | N/A      | N/A     | N/A  | 弱(C)       | 5      |      |
|                |            |          |       |      |       |                |             |               |       |      |      |       |     |          |         |      |            |        |      |
|                |            |          |       |      |       |                |             |               |       |      |      |       |     |          |         |      |            |        |      |
|                |            |          |       |      |       |                |             |               |       |      |      |       |     |          |         |      |            |        |      |
|                |            |          |       |      |       |                |             |               |       |      |      |       |     |          |         |      |            |        |      |

コメント(該当するセルに記入)

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

【4-8 定性的システマティックレビュー】

|              |                |               |
|--------------|----------------|---------------|
| <b>CQ</b>    | 6              | 特徴的な末梢神経障害は何か |
| <b>P</b>     | pSS            |               |
| <b>I</b>     | N/A            |               |
| <b>C</b>     | N/A            |               |
| <b>臨床的文脈</b> | SS に特徴的な末梢神経障害 |               |

|                    |   |
|--------------------|---|
| <b>O1</b>          | SS に特徴的な末梢神経障害  |
| <b>非直接性のまとめ</b>    | 1つのコホート観察研究の非直接性は中等度であった。   |
| <b>バイアスリスクのまとめ</b> | 1つのコホート観察研究のバイアスリスクは高度であった。   |
| <b>非一貫性その他のまとめ</b> | 1つのコホート観察研究の非一貫性は高度であった。  |
| <b>コメント</b>        | <p>1992年から2008年に単一施設で収集された後ろ向きコホート観察研究において、末梢神経(PNS)障害は17/32例(53%)に見られた。</p> <p>内訳は、脳神経障害 41% (視神経炎 18%, 三叉神経痛 12%, 顔面神経麻痺 6%, 舌咽および反回神経麻痺 6%), 多発性神経炎 53% (感覚神経障害のみ 47%, 運動・感覚神経障害 6%), 多発単神経炎 18% (運動・感覚神経障害 12%, 感覚神経障害のみ 6%)であった。</p> <p>これらの原因病態として、脳神経障害のうち視神経炎では抗 AQ4 抗体関連脊髄視神経炎(neuromyelitis optica: NMO), 三叉神経痛では Gasserian ganglioneuronitis, 運動神経麻痺(視神経・顔面神経・舌咽神経・反回神経)では血管炎が考慮される。多発性神経炎のうち感覚神経障害のみの場合は Ganglioneuritis, small neuronal cell in dorsa root ganglion に対する選択的抗体, 運動-感覚神経障害では末梢神経、神経根、および神経幹における血管炎が考慮される。多発単神経炎ではクリオグロブリン血症な</p> |

|  |  |
|--|--|
|  | <p>どによる血管炎が考慮される。また自律神経障害では postganglionic cholinergic neurotransmission と反応する抗 M3R 抗体, Ganglioneuritis, 自律神経およびガングリオンにおける血管炎が考慮される。</p> |
|--|--|

**【4-9 メタアナリシス】**

|                    |                     |            |          |            |       |
|--------------------|---------------------|------------|----------|------------|-------|
| <b>CQ</b>          | SSCQ6 特徴的な末梢神経障害は何か |            |          |            |       |
| <b>P</b>           | pSS                 |            | <b>I</b> | N/A        |       |
| <b>C</b>           | N/A                 |            | <b>O</b> | N/A        |       |
| <b>研究デザイン</b>      | 非該当                 | <b>文献数</b> |          | <b>コード</b> |       |
| <b>モデル</b>         |                     | <b>方法</b>  |          |            |       |
| <b>効果指標</b>        |                     | <b>統合値</b> |          | ( - )      | P=    |
| <b>Forest plot</b> |                     |            |          |            |       |
|                    | コメント:               |            |          |            |       |
| <b>Funnel plot</b> |                     |            |          |            |       |
|                    | コメント:               |            |          |            |       |
| <b>その他の解析</b>      |                     |            |          |            | コメント: |
| メタリグレッション          |                     |            |          |            |       |

【4-10 SRレポートのまとめ】

SSの腺外病変に関する疫学的研究はほとんど報告がなく、末梢神経障害に関するRCT, systematic review, meta-analysisは1件も見出されなかった。末梢神経障害の種類と頻度に言及している研究では、Gono Tらの報告が唯一見出されたので採用した [採用論文 1]。

1992年から2008年に単一施設で収集された後ろ向きコホート観察研究において、末梢神経(PNS)障害は17/32例(53%)に見られた [採用論文 1]。

内訳は、脳神経障害 41% (視神経炎 18%, 三叉神経痛 12%, 顔面神経麻痺 6%, 舌咽および反回神経麻痺 6%), 多発性神経炎 53% (感覚神経障害のみ 47%, 運動・感覚神経障害 6%), 多発単神経炎 18% (運動・感覚神経障害 12%, 感覚神経障害のみ 6%)であった [採用論文 1]。

これらの原因病態として、脳神経障害のうち視神経炎では抗 AQP4 抗体関連脊髄視神経炎 (neuromyelitis optica: NMO), 三叉神経痛では Gasserian ganglioneuronitis, 運動神経麻痺 (視神経・顔面神経・舌咽神経・反回神経) では血管炎が考慮される。多発性神経炎のうち感覚神経障害のみの場合は Ganglioneuritis, small neuronal cell in dorsal root ganglion に対する選択的抗体, 運動-感覚神経障害では末梢神経、神経根、および神経幹における血管炎が考慮される [採用論文 1]。多発単神経炎ではクリオグロブリン血症などによる血管炎が考慮される。また自律神経障害では postganglionic cholinergic neurotransmission と反応する抗 M3R 抗体, Ganglioneuritis, 自律神経およびガングリオンにおける血管炎が考慮される [採用論文 1]。

単施設の後ろ向きコホート観察研究であり、バイアスリスクは高度、非一貫性は高度、非直接性は中等度と考えられた。エビデンスレベルは低いが、斯様な疫学的検討は他に見られず、将来はさらに大きい前向きコホートによる症例集積を要する。

【4-4 引用文献リスト】

|          |                                  |  |
|----------|----------------------------------|--|
| 採用論文     | Gono T, Clin Rheumatol, 2011 [1] | Clinical manifestations of neurological involvement in primary Sjögren's syndrome.   |
| 不採用論文    | Lafitte C, J Neurol, 2001        | Neurological complications of primary Sjögren's syndrome.  |
|          | Birnbaum J, Neurologist, 2010.   | Peripheral nervous system manifestations of Sjogren syndrome: clinical patterns, diagnostic paradigms, etiopathogenesis, and therapeutic strategies. |
| その他の引用論文 |                                  |  |

## SSCQ7

## 【4-1 データベース検索結果】

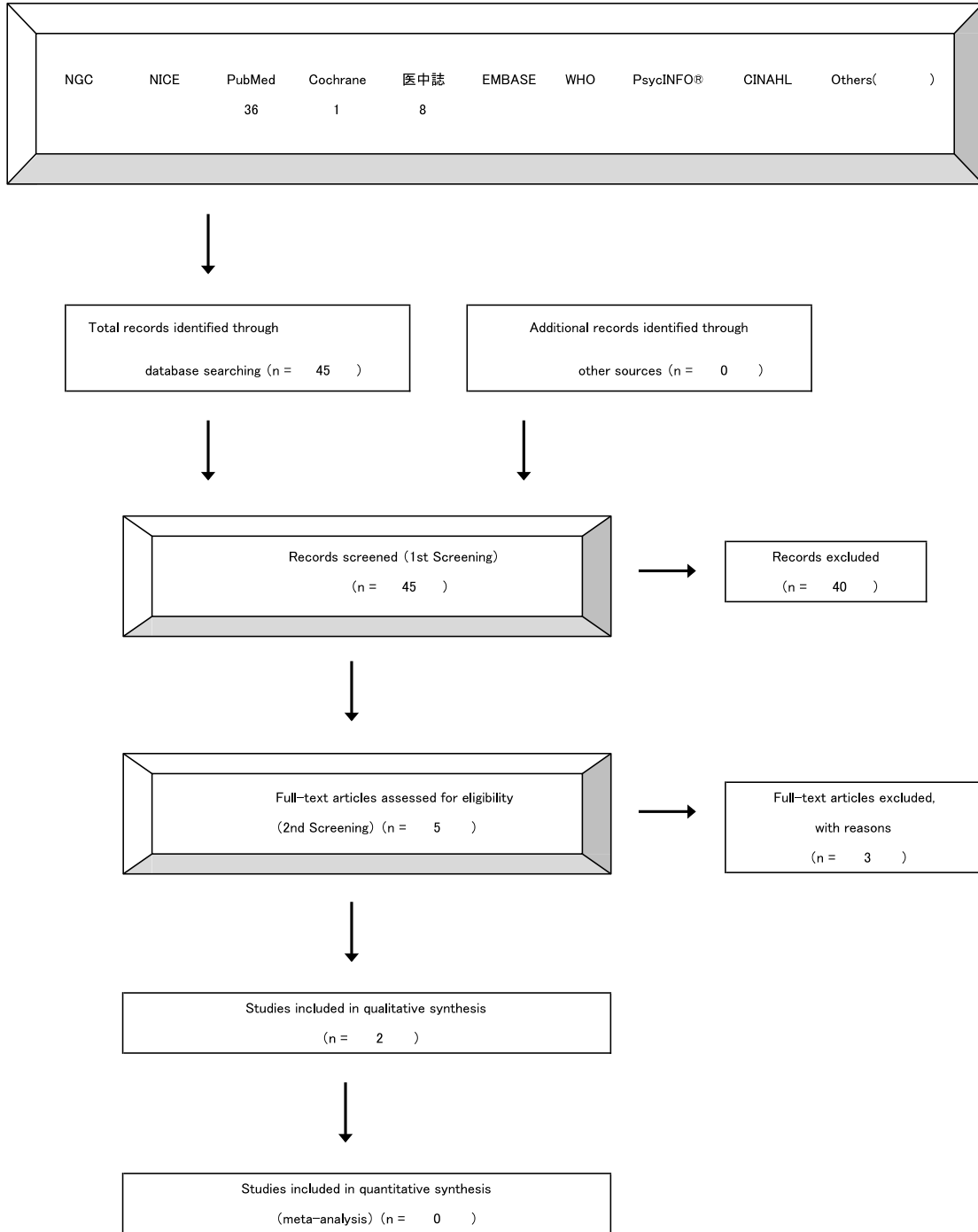
| タイトル   | SS   |           |
|--------|--|-----------|
| CQ     | SSCQ7 特徴的な中枢神経障害は何か  |           |
| データベース | PubMed   |           |
| 日付     | 2015/8/28  |           |
| 検索者    | 笹谷   |           |
| #      | 検索式  | 文献数       |
| #1     | #1 Sjögren's Syndrome[MH]  | 10,616    |
| #2     | #2 specific OR characteristic  | 2,088,757 |
| #3     | #3 "central nerve" OR brain OR spinal OR spine OR Central Nervous System Diseases[MH]        | 2,514,835 |
| #4     | #4 #1 AND #2 AND #3  | 70        |
| #5     | #5 #4 AND ("2000/01/01"[PDAT] : "2015/05/31"[PDAT] AND English[LA] AND "humans"[MeSH Terms]) | 36        |

| タイトル   | SS   |        |
|--------|--|--------|
| CQ     | SSCQ7 特徴的な中枢神経障害は何か  |        |
| データベース | Cochrane Library   |        |
| 日付     | 2015/8/31  |        |
| 検索者    | 笹谷   |        |
| #      | 検索式  | 文献数    |
| #1     | #1 Sjögren's and (syndrome or disease*)                                    | 344    |
| #2     | #2 specific OR characteristic  | 61,767 |
| #3     | #3 pathology or histology or pathohistology or biopsy                      | 55,503 |
| #4     | #4 #1 and #2 and #3  | 20     |
| #5     | #5 central nerve or brain or spinal or spine                               | 59,524 |
| #6     | #6 MeSH descriptor: [Central Nervous System Diseases]<br>explode all trees | 29,584 |
| #7     | #7 #4 AND (#5 OR #6)   | 6      |
| #8     | #8 #7 Publication Year from 2000 to 2015, in Trials                        | 1      |

|      |                     |  |
|------|---------------------|--|
| タイトル | SS                  |  |
| CQ   | SSCQ7 特徴的な中枢神経障害は何か |  |

| データベース | 医中誌  |         |
|--------|--|---------|
| 日付     | 2015/8/27                                    |         |
| 検索者    | 笹谷   |         |
| #      | 検索式  | 文献数     |
| #1     | (Sjögren 症候群/TH or シェーグレン症候群/AL)             | 10,456  |
| #2     | 特徴的/AL or 特異的/AL                             | 78,088  |
| #3     | (脳/TH or 脳/AL) or (脊髄/TH or 脊髄/AL) or 頭蓋内/AL | 798,021 |
| #4     | (中枢神経系疾患/TH or 中枢神経障害/AL)                    | 637,133 |
| #5     | (中枢神経系/TH or 中枢神経/TA)                        | 27,874  |
| #6     | #3 or #4 or #5                               | 999,116 |
| #7     | #1 and #2 and #3                             | 19      |
| #8     | #7 and (PT=原著論文)                             | 12      |
| #9     | #8 and (DT=2000/01/01:2015/05/31)            | 8       |

【4-2 文献検索フローチャート】PRISMA声明を改変





【4-3 二次スクリーニング後の一覧表】

| 文献                                   | 研究デザイン                                   | P                       | I   | C                          | O   | 除外 | コメント                        |
|--------------------------------------|--|-------------------------|-----|----------------------------|-----|----|-----------------------------|
| Carvajal AG, Joint Bone Spine, 2015. | Narrative Review                         | pSS                     | N/A | N/A                        | N/A | ✓  | Narrative reviewのため除外       |
| Gono T, Clin Rheumatol, 2011.        | retrospective observational cohort study | pSS with PNS/CNS (n=20) | N/A | pSS without PNS/CNS (n=12) | N/A |    | 本邦発の唯一のPNSに関するコホート研究であり採用   |
| Morreale M, PLoS One, 2014.          | retrospective observational cohort study | pSS (n=120)             | N/A | N/A                        | N/A |    |                             |
| Min JH, Mult Scler, 2009             | retrospective observational case study   | pSS (n=24)              | N/A | N/A                        | N/A | ✓  | AQP4 抗体関連MNOに関する検討に限られるため除外 |
| Lafitte C, J Neurol, 2001            | Narrative review                         | pSS                     | N/A | N/A                        | N/A | ✓  | Narrative reviewであるため除外     |

【4-4 引用文献リスト】

|          |                                      |   |
|----------|--------------------------------------|---|
| 採用論文     | Morreale M, PLoS One, 2014. [1]      | Neurological involvement in primary Sjogren syndrome: a focus on central nervous system.                          |
|          | Gono T, Clin Rheumatol, 2011. [2]    | Clinical manifestations of neurological involvement in primary Sjögren's syndrome.                                |
| 不採用論文    | Carvajal AG, Joint Bone Spine, 2015. | Is there specific neurological disorders of primary Sjögren's syndrome?   |
|          | Min JH, Mult Scler, 2009             | Brain abnormalities in Sjogren syndrome with recurrent CNS manifestations: association with neuromyelitis optica. |
|          | Lafitte C, J Neurol, 2001            | Neurological complications of primary Sjögren's syndrome.   |
| その他の引用論文 |                                      |   |

【4-5 評価シート 介入研究】

|          |                     |
|----------|---------------------|
| 診療ガイドライン | SSC07 特徴的な中枢神経障害は何か |
| 対象       | pSS                 |
| 介入       | なし                  |
| 対照       | なし                  |

\* 各項目の評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階  
 まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる  
 各アウトカムごとに別紙にまとめる

| アウトカム  |        | SSCに特徴的な中枢神経障害 |        |        |          |     |            |            |        |          |       |       |     |               |       |     |       |       |     |          |         |      |          |         |      |  |
|--------|--------|----------------|--------|--------|----------|-----|------------|------------|--------|----------|-------|-------|-----|---------------|-------|-----|-------|-------|-----|----------|---------|------|----------|---------|------|--|
| 個別研究   |        | バイアスリスク*       |        |        |          |     |            | その他        |        |          | 非直接性* |       |     | リスク人数(アウトカム率) |       |     |       |       |     |          |         |      |          |         |      |  |
|        |        | 選択バイアス         | 実行バイアス | 検出バイアス | 症例減少バイアス | その他 |            | まとめ        | 対象     | 介入       | 対照    | アウトカム | まとめ | 対照群分母         | 対照群分子 | (%) | 介入群分母 | 介入群分子 | (%) | 効果指標(種類) | 効果指標(値) | 信頼区間 |          |         |      |  |
| 研究コード  | 研究デザイン | ランダム化          | コンシメント | 盲検化    | 盲検化      | ITT | アウトカム不完全報告 | 選択的アウトカム報告 | 早期試験中止 | その他のバイアス | まとめ   | 対象    | 介入  | 対照            | アウトカム | まとめ | 対照群分母 | 対照群分子 | (%) | 介入群分母    | 介入群分子   | (%)  | 効果指標(種類) | 効果指標(値) | 信頼区間 |  |
| 該当研究なし |        |                |        |        |          |     |            |            |        |          |       |       |     |               |       |     |       |       |     |          |         |      |          |         |      |  |

コメント(該当するセルに記入)

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

【4-6 評価シート 観察研究】

|          |                     |
|----------|---------------------|
| 診療ガイドライン | SSC07 特徴的な中枢神経障害は何か |
| 対象       | pSS                 |
| 介入       | なし                  |
| 対照       | なし                  |

\*バイアスリスク、非直接性  
 各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階  
 まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる  
 \*\* 上昇要因  
 各項目の評価は“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階  
 まとめは“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

| アウトカム            |        | SSCに特徴的な中枢神経障害 |        |        |          |     |    |        |      |      |        |     |    |               |    |       |     |       |       |      |       |       |     |          |         |      |     |
|------------------|--------|----------------|--------|--------|----------|-----|----|--------|------|------|--------|-----|----|---------------|----|-------|-----|-------|-------|------|-------|-------|-----|----------|---------|------|-----|
| 個別研究             |        | バイアスリスク*       |        |        |          |     |    | 上昇要因** |      |      | 非直接性*  |     |    | リスク人数(アウトカム率) |    |       |     |       |       |      |       |       |     |          |         |      |     |
|                  |        | 選択バイアス         | 実行バイアス | 検出バイアス | 症例現象バイアス | その他 |    | まとめ    | 重反関係 | 効果減弱 | 効果の大きさ | まとめ | 対象 | 介入            | 対照 | アウトカム | まとめ | 対照群分母 | 対照群分子 | (%)  | 介入群分母 | 介入群分子 | (%) | 効果指標(種類) | 効果指標(値) | 信頼区間 |     |
| Gono T. 2011     | コホート研究 | -2             | -2     | -1     | -2       | -2  | -2 | -2     | 0    | 0    | 0      | 0   | -2 | 0             | 0  | -2    | -2  | 32    | 12    | 37.5 | N/A   | N/A   | N/A | N/A      | N/A     | N/A  | N/A |
| Morreale M. 2014 | コホート研究 | -2             | -2     | -1     | -2       | -2  | -2 | -2     | 0    | 0    | 0      | 0   | -2 | 0             | 0  | -2    | -2  | 120   | 39    | 32.5 | N/A   | N/A   | N/A | N/A      | N/A     | N/A  | N/A |
|                  |        |                |        |        |          |     |    |        |      |      |        |     |    |               |    |       |     |       |       |      |       |       |     |          |         |      |     |
|                  |        |                |        |        |          |     |    |        |      |      |        |     |    |               |    |       |     |       |       |      |       |       |     |          |         |      |     |
|                  |        |                |        |        |          |     |    |        |      |      |        |     |    |               |    |       |     |       |       |      |       |       |     |          |         |      |     |
|                  |        |                |        |        |          |     |    |        |      |      |        |     |    |               |    |       |     |       |       |      |       |       |     |          |         |      |     |

コメント(該当するセルに記入)

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

【4-7 評価シート エビデンス総体】

|          |                    |
|----------|--------------------|
| 診療ガイドライン | SSQ7 特徴的な中枢神経障害は何か |
| 対象       | pSS                |
| 介入       | なし                 |
| 対照       | なし                 |

エビデンスの強さはRCTは“強(A)”からスタート、観察研究は弱(C)からスタート  
 \* 各ドメインは“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階  
 \*\* エビデンスの強さは“強(A)”、“中(B)”、“弱(C)”、“非常に弱(D)”の4段階  
 \*\*\* 重要性はアウトカムの重要性(1~9)

| アウトカム            | 研究デザイン/研究数 | バイアスリスク* | 非一貫性* | 不精確* | 非直接性* | その他(出版バイアスなど)* | 上昇要因(観察研究)* | リスク人数(アウトカム率) |       |      |      |       |     | 効果指標(種類) | 効果指標統合値 | 信頼区間 | エビデンスの強さ** | 重要性*** | コメント           |
|------------------|------------|----------|-------|------|-------|----------------|-------------|---------------|-------|------|------|-------|-----|----------|---------|------|------------|--------|----------------|
|                  |            |          |       |      |       |                |             | 対照群母          | 対照群分子 | (%)  | 介入群母 | 介入群分子 | (%) |          |         |      |            |        |                |
| Gono T, 2011     | コホート研究     | -2       | -2    | -2   | -1    | -1             | 0           | 32            | 12    | 37.5 | N/A  | N/A   | N/A | N/A      | N/A     | N/A  | 弱(C)       | 5      | 器質的疾患を中心に検討    |
| Morreale M, 2014 | コホート研究     | -2       | -2    | -2   | -1    | -1             | 0           | 120           | 39    | 32.5 | N/A  | N/A   | N/A | N/A      | N/A     | N/A  | 弱(C)       | 5      | 気分障害等の神経症も含め検討 |
|                  |            |          |       |      |       |                |             |               |       |      |      |       |     |          |         |      |            |        |                |
|                  |            |          |       |      |       |                |             |               |       |      |      |       |     |          |         |      |            |        |                |

コメント(該当するセルに記入)

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

【4-8 定性的システマティックレビュー】

|              |                |               |
|--------------|----------------|---------------|
| <b>CQ</b>    | 7              | 特徴的な中枢神経障害は何か |
| <b>P</b>     | pSS            |               |
| <b>I</b>     | N/A            |               |
| <b>C</b>     | N/A            |               |
| <b>臨床的文脈</b> | SS に特徴的な中枢神経障害 |               |

|                    |  |
|--------------------|--|
| <b>O1</b>          | SS に特徴的な中枢神経障害   |
| <b>非直接性のまとめ</b>    | 2つのコホート観察研究の非直接性はいずれも中等度であった。  |
| <b>バイアスリスクのまとめ</b> | 2つのコホート観察研究のバイアスリスクはいずれも高度であった。  |
| <b>非一貫性その他のまとめ</b> | 2つのコホート観察研究の非一貫性はいずれも高度であった。   |
| <b>コメント</b>        | <p>SS の中枢神経(CNS)障害に関する疫学的検討では2つのコホート研究が見出された [採用論文 1、2]。</p> <p>1992年から2008年に単一施設で収集された後ろ向きコホート観察研究において、中枢神経障害は6/32例(19%)に見られた [採用論文 2]。内訳は、脳症(50%)、無菌性髄膜炎(33%)、脳白質・脊髄病変(17%)であった [採用論文 2]。</p> <p>これらの原因病態として、脳炎では脳内のアセチルコリンレセプターに対する抗体が、脳白質・脊髄病変では抗SS-A抗体関連血管炎と抗AQ(aquaporin)4抗体関連脊髄視神経炎が、無菌性髄膜炎では髄膜細胞に対する抗体が考慮された [採用論文 2]。</p> |

一方、2010年から2013年に単一施設でpSSと診断された患者120例を連続登録したコホート観察研究では、81/120例(67.5%)に何らかの中枢または末梢神経障害が見られた〔採用論文1〕。

内訳は、非巣状神経兆候が68/81(84%)、巣状神経脱落が64/81(79%)に見られ、45/81(53%)では末梢神経(PNS)障害が見られた。CNS障害はPNS障害と比べ高頻度(p=0.001)で、CNSのなかでは非巣状神経兆候が巣状神経脱落より多かった(p=0.005)〔採用論文1〕。CNS障害の分布では、頭痛が46.9%と最も多く、頭痛の亜型では、前兆を伴わない頭痛48.1%、前兆を伴うもの1.2%、慢性頭痛6.1%、間欠的緊張性頭痛21%、慢性緊張性頭痛13.8%、薬物過量による頭痛9.8%であった。次いで、認知障害(46.9%)、気分障害(38.3%)が続いた〔採用論文1〕。

2つのコホート研究のうち、前者では病態学的・病理組織学的分類が行なわれているのに対し〔採用論文2〕、後者では機能障害による分類が行なわれており〔採用論文1〕、単純に同列に扱うことはできないが、このような臨床疫学的報告はSSにおいては極めて限られており、両者を採用文献とした。今後さらなる症例の蓄積を要する。

【4-9 メタアナリシス】

|             |       |                     |             |     |  |
|-------------|-------|---------------------|-------------|-----|--|
| CQ          |       | SSCQ7 特徴的な中枢神経障害は何か |             |     |  |
| P           | pSS   | I                   | N/A         |     |  |
| C           | N/A   | O                   | N/A         |     |  |
| 研究デザイン      | 該当なし  | 文献数                 | 0           | コード |  |
| モデル         |       | 方法                  |             |     |  |
| 効果指標        |       | 統合値                 | ( - )<br>P= |     |  |
| Forest plot |       |                     |             |     |  |
|             | コメント: |                     |             |     |  |

|             |       |       |
|-------------|-------|-------|
| Funnel plot |       |       |
|             | コメント: |       |
| その他の解析      |       | コメント: |
| メタリグレーション   |       |       |
| 感度分析        |       |       |

#### 【4-10 SRレポートのまとめ】

SSの中枢神経(CNS)障害に関する疫学的検討では2つのコホート研究[採用論文1、2]が見出された。いずれも非直接性は中等度、バイアスリスクと非一環性は高度であり、このCQに対するエビデンスレベルは弱と考えられた。

1992年から2008年に単一施設で収集された後ろ向きコホート観察研究[採用論文2]において、中枢神経障害は6/32例(19%)に見られた。

内訳は、脳症(50%)、無菌性髄膜炎(33%)、脳白質・脊髄病変(17%)であった。

これらの原因病態として、脳炎では脳内のアセチルコリンレセプターに対する抗体が、脳白質・脊髄病変では抗SS-A抗体関連血管炎と抗AQ(aquaporin)4抗体関連脊髄視神経炎が、無菌性髄膜炎では髄膜細胞に対する抗体が考慮された。

一方、2010年から2013年に単一施設でpSSと診断された患者120例を連続登録したコホート観察研究[採用論文1]では、81/120例(67.5%)に何らかの中枢または末梢神経障害が見られた。内訳は、非巣状神経兆候が68/81(84%)、巣状神経脱落が64/81(79%)に見られ、45/81(53%)では末梢神経(PNS)障害が見られた。CNS障害はPNS障害と比べ高頻度( $p=0.001$ )で、CNSのなかでは非巣状神経兆候が巣状神経脱落より多かった( $p=0.005$ )。CNS障害の分布では、頭痛が46.9%と最も多く、頭痛の亜型では、前兆を伴わない頭痛48.1%、前兆を伴うもの1.2%、慢性頭痛6.1%、間欠的緊張性頭痛21%、慢性緊張性頭痛13.8%、薬物過量による頭痛9.8%であった。次いで、認知障害(46.9%)、気分障害(38.3%)が続いた。

2つのコホート研究のうち、前者では[採用論文2]病態学的・病理組織学的分類が行なわれているのに対し、後者[採用論文2]では機能障害による分類が行なわれており、単純に同列に扱うことはできないが、このような臨床疫学的報告はSSにおいては極めて限られており、両者を採用文献とした。今後さらなる症例の蓄積を要する。

**【4-4 引用文献リスト】**

|          |                                      |   |
|----------|--------------------------------------|---|
| 採用論文     | Morreale M, PLoS One, 2014. [1]      | Neurological involvement in primary Sjogren syndrome: a focus on central nervous system.                          |
|          | Gono T, Clin Rheumatol, 2011. [2]    | Clinical manifestations of neurological involvement in primary Sjögren's syndrome.                                |
| 不採用論文    | Carvajal AG, Joint Bone Spine, 2015. | Is there specific neurological disorders of primary Sjögren's syndrome?   |
|          | Min JH, Mult Scler, 2009             | Brain abnormalities in Sjogren syndrome with recurrent CNS manifestations: association with neuromyelitis optica. |
|          | Lafitte C, J Neurol, 2001            | Neurological complications of primary Sjögren's syndrome.   |
| その他の引用論文 |                                      |   |

## SSCQ8

## 【4-1 データベース検索結果】

| タイトル   | SS  |           |
|--------|---|-----------|
| CQ     | SSCQ8 特徴的な肺病変は何か  |           |
| データベース | PubMed  |           |
| 日付     | 2015/8/28   |           |
| 検索者    | 笹谷  |           |
| #      | 検索式   | 文献数       |
| #1     | Sjögren's Syndrome[MH]  | 10,616    |
| #2     | specific OR characteristic  | 2,088,757 |
| #3     | lung OR pulmonary OR respiratory OR Lung Diseases[MH]                                     | 1,494,410 |
| #4     | #1 AND #2 AND #3  | 94        |
| #5     | #4 AND ("2000/01/01"[PDAT] : "2015/05/31"[PDAT] AND English[LA] AND "humans"[MeSH Terms]) | 43        |

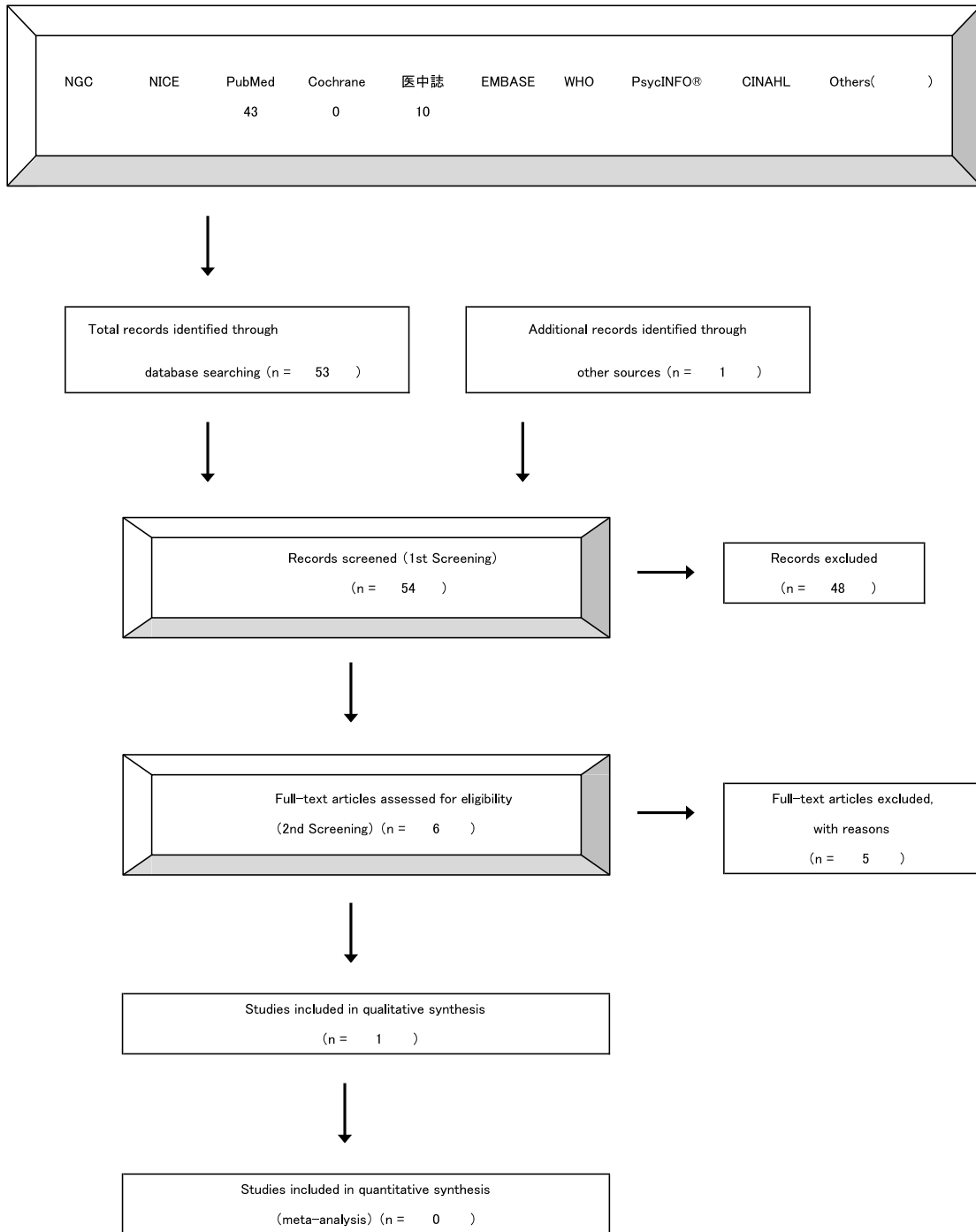
| タイトル   | SS   |        |
|--------|--|--------|
| CQ     | SSCQ8 特徴的な肺病変は何か                                       |        |
| データベース | Cochrane Library                                       |        |
| 日付     | 2015/8/31  |        |
| 検索者    | 笹谷   |        |
| #      | 検索式  | 文献数    |
| #1     | Sjögren's and (syndrome or disease*)                   | 344    |
| #2     | specific OR characteristic                             | 61,767 |
| #3     | pathology or histology or pathohistology or biopsy     | 55,503 |
| #4     | #1 and #2 and #3                                       | 20     |
| #5     | lung OR pulmonary OR respiratory                       | 83,798 |
| #6     | MeSH descriptor: [Lung Diseases] explode all trees     | 28,189 |
| #7     | #4 AND (#5 OR #6)                                      | 9      |
| #8     | #7 Limits:Publication Year from 2000 to 2015 in Trials | 0      |

|        |                  |  |
|--------|------------------|--|
| タイトル   | SS               |  |
| CQ     | SSCQ8 特徴的な肺病変は何か |  |
| データベース | 医中誌              |  |

|            |                                  |            |
|------------|----------------------------------|------------|
| <b>日付</b>  | 2015/8/27                        |            |
| <b>検索者</b> | 笹谷                               |            |
| <b>#</b>   | <b>検索式</b>                       | <b>文献数</b> |
| #1         | (Sjögren 症候群/TH or シェーグレン症候群/AL) | 10,474     |
| #2         | 特徴的/AL or 特異的/AL                 | 78,088     |
| #3         | 肺疾患/TH                           | 401,118    |
| #4         | (肺/TH or 呼吸/TH) and 病変/AL        | 1,217      |
| #5         | #3 or #4                         | 401,717    |
| #6         | #1 and #2 and #5                 | 24         |
| #7         | #6 and (PT=原著論文)                 | 12         |
| #8         | #7 and DT=2000/01/01:2015/05/31  | 10         |



【4-2 文献検索フローチャート】PRISMA声明を改変



【4-3 二次スクリーニング後の一覧表】

| 文献                                    | 研究デザイン                            | P                                | I           | C                                | O   | 除外 | コメント  |
|---------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|-------------|----------------------------------|---|----|---|
| Kang JH. J Rheumatol, 2010            | observational case control study  | pSS (n=1974)                     | N/A         | matched healthy control (n=9870) | Odds ratio, prevalence of comorbidities   | ✓  | 台湾の pSS に関するケースコントロール研究、肺病変の亜分類がなく除外                          |
| Watanabe M, J Rheumatol, 2010         | retrospective observational study | pSS (n=56) + sSS (n=24)          | chest HRC T | N/A                              | characteristic CT features in SS  | ✓  | 単施設・少数の観察研究で、pSS と sSS での CT 画像比較であり除外                        |
| Pertovaara M, Scand J Rheumatol, 2004 | observational study               | pSS (n=19)                       | N/A         | N/A                              | beta2m vs. PFTs or HRCT   | ✓  | 単施設・少数例で pSS における血清 beta2m と肺機能・画像の関連の検討であり除外                 |
| Matsuyama N, Br J Radiol, 2003        | comparative study (pSS vs. sSS)   | pSS + sSS Xray (n=107), CT(n=59) | N/A         | N/A                              | characteristic CT pattern (centrilobular abnormalities and LPD pattern were relatively specific in pSS) | ✓  | pSS と sSS での画像パターンの比較研究であり除外                                  |
| Al-Hashimi I, J Oral Pathol Med, 2001 | observational case control study  | SS (n=169)                       | N/A         | non-SS control (n=44)            | frequency and predictive value of glandular and extraglandular  | ✓  | SS と non-SS control での腺症状・腺外症状の比較であるが non-SS の内容が不明確、かつ結果に肺病変 |

|                                       |                                  |     |     |     |                                |  |
|---------------------------------------|----------------------------------|-----|-----|-----|--------------------------------|--|
|                                       |                                  |     |     |     | ar<br>manifestatio<br>ns in SS | の差なく除外                                     |
| Ramos-Casals M,<br>Rheumatology, 2015 | Task Force<br>recommen<br>dation | pSS | N/A | N/A | N/A                            | pSSの腺外合併症に関する唯一エビデンスレベルの比較的高いSLRエビデンスであり採用 |

#### 【4-4 引用文献リスト】

|          |   |   |
|----------|---|---|
| 採用論文     | Ramos-Casals M,<br>Rheumatology, 2015 [1] | Characterization of systemic disease in primary Sjögren's syndrome: EULAR-SS Task Force recommendations for articular, cutaneous, pulmonary and renal involvements        |
| 不採用論文    | Kang JH. J Rheumatol, 2010                | Comorbidities in patients with primary Sjögren's syndrome: a registry-based case-control study.   |
|          | Watanabe M, J Rheumatol, 2010             | Pulmonary manifestations in Sjögren's syndrome: correlation analysis between chest computed tomographic findings and clinical subsets with poor prognosis in 80 patients. |
|          | Pertovaara M, Scand J Rheumatol, 2004     | Long-term follow-up study of pulmonary findings in patients with primary Sjögren's syndrome.  |
|          | Matsuyama N, Br J Radiol, 2003            | Pulmonary lesions associated with Sjögren's syndrome: radiographic and CT findings.   |
|          | Al-Hashimi I, J Oral Pathol Med, 2001     | Frequency and predictive value of the clinical manifestations in Sjögren's syndrome.  |
| その他の引用論文 |   |   |





|  |   |
|--|---|
|  | <p>病理組織学的所見(n=146)の内訳は、非特異的間質性肺炎 NSIP 66 例(45%), 細気管支炎 36 例(25%), 通常型間質性肺炎 UIP 24 例(16%), リンパ球性間質性肺炎 LIP 22 例(15%), 器質化肺炎 OP 11 例(7%), アミロイドーシス 9 例(6%), リンパ腫 6 例(4%), 非乾酪性肉芽腫 4 例(3%), 好中球性肺炎 4 例(3%), 嚢胞性疾患 2 例(1%), 無気肺性線維化 2 例(1%), 間質性肺疾患 2 例(1%), 蜂巣性変化 1 例(0.7%) と報告されている。</p> |
|--|---|

**【4-9 メタアナリシス】**

|                    |                  |            |                       |            |
|--------------------|------------------|------------|-----------------------|------------|
| <b>CQ</b>          | SSCQ8 特徴的な肺病変は何か |            |                       |            |
| <b>P</b>           | pSS              | <b>I</b>   | N/A                   |            |
| <b>C</b>           | N/A              | <b>O</b>   | N/A                   |            |
| <b>研究デザイン</b>      | 該当なし             | <b>文献数</b> | 0                     | <b>コード</b> |
| <b>モデル</b>         |                  | <b>方法</b>  |                       |            |
| <b>効果指標</b>        |                  | <b>統合値</b> | (      -      )<br>P= |            |
| <b>Forest plot</b> |                  |            |                       |            |
|                    | コメント:<br>ト:      |            |                       |            |
| <b>Funnel plot</b> |                  |            |                       |            |
|                    | コメント:<br>ト:      |            |                       |            |
| <b>その他の解析</b>      |                  |            |                       | コメント:      |

|           |  |  |
|-----------|--|--|
| メタリグレーション |  |  |
| 感度分析      |  |  |

#### 【4-10 SRレポートのまとめ】

SS の腺外病変に関する疫学的研究はほとんど報告がなく、唯一 EULAR-SS Task Force recommendation が最新かつ最も網羅的であり採用した [採用論文 1]。これによると EULAR SS Disease Activity Index (ESSDAI)に列挙されている SS 関連全身合併症について文献検索を行い、診断のための recommendation として発表されている [採用論文 1]。

pSS における肺病変の有病率は 795/4897 例(16%)であった [採用論文 1]。

臨床症候(n=260)では、呼吸困難が 129 例(62%), 咳嗽が 112 例(54%), 喀痰・ラ音が 29 例(14%), 胸痛が 11 例(5%), 発熱が 7 例(2%)であった [採用論文 1]。

肺機能異常(n=163)の内訳は、拘束性換気障害 104 例(64%), 閉塞性換気障害 34 例(21%), その他 25 例(15%)であった [採用論文 1]。

HRCT 所見(n=526)の内訳は、気管支拡張症/細気管支拡張症/細気管支異常が 262 例 (50%), すりガラス陰影/間質性変化が 257 例 (49%), 結節 122 例(23%), 葉間胸膜肥厚 119 例(23%), 網状陰影 117 例(22%), 嚢胞/ブラ 115 例(22%), 浸潤影 73 例(14%), 蜂巣肺 71 例(13%), 非隔壁性線状/板状陰影 65 例(12%), モザイク様陰影 35 例(7%), 気管支血管束肥厚/tree-in-bud 所見 29 例(6%), 気腫/air-trapping 27 例(5%), 胸膜肥厚/胸水 26 例(5%)であった [採用論文 1]。

病理組織学的所見(n=146)の内訳は、非特異的間質性肺炎 NSIP 66 例(45%), 細気管支炎 36 例(25%), 通常型間質性肺炎 UIP 24 例(16%), リンパ球性間質性肺炎 LIP 22 例(15%), 器質化肺炎 OP 11 例(7%), アミロイドーシス 9 例(6%), リンパ腫 6 例(4%), 非乾酪性肉芽腫 4 例(3%), 好中球性肺炎 4 例(3%), 嚢胞性疾患 2 例(1%), 無気肺性線維化 2 例(1%), 間質性肺疾患 2 例(1%), 蜂巣性変化 1 例(0.7%) と報告されている [採用論文 1]。

#### 【4-4 引用文献リスト】

|       |  |   |
|-------|--|---|
| 採用論文  | Ramos-Casals M, Rheumatology, 2015 [1] | Characterization of systemic disease in primary Sjögren's syndrome: EULAR-SS Task Force recommendations for articular, cutaneous, pulmonary and renal involvements        |
| 不採用論文 | Kang JH. J Rheumatol, 2010             | Comorbidities in patients with primary Sjögren's syndrome: a registry-based case-control study.   |
|       | Watanabe M, J Rheumatol, 2010          | Pulmonary manifestations in Sjögren's syndrome: correlation analysis between chest computed tomographic findings and clinical subsets with poor prognosis in 80 patients. |
|       | Pertovaara M, Scand J Rheumatol, 2004  | Long-term follow-up study of pulmonary findings in patients with primary Sjögren's syndrome.  |

|          |                                       |  |
|----------|---------------------------------------|--|
|          | Matsuyama N, Br J Radiol, 2003        | Pulmonary lesions associated with Sjögren's syndrome: radiographic and CT findings.  |
|          | Al-Hashimi I, J Oral Pathol Med, 2001 | Frequency and predictive value of the clinical manifestations in Sjögren's syndrome. |
| その他の引用論文 |                                       |  |



## SSCQ9

## 【4-1 データベース検索結果】

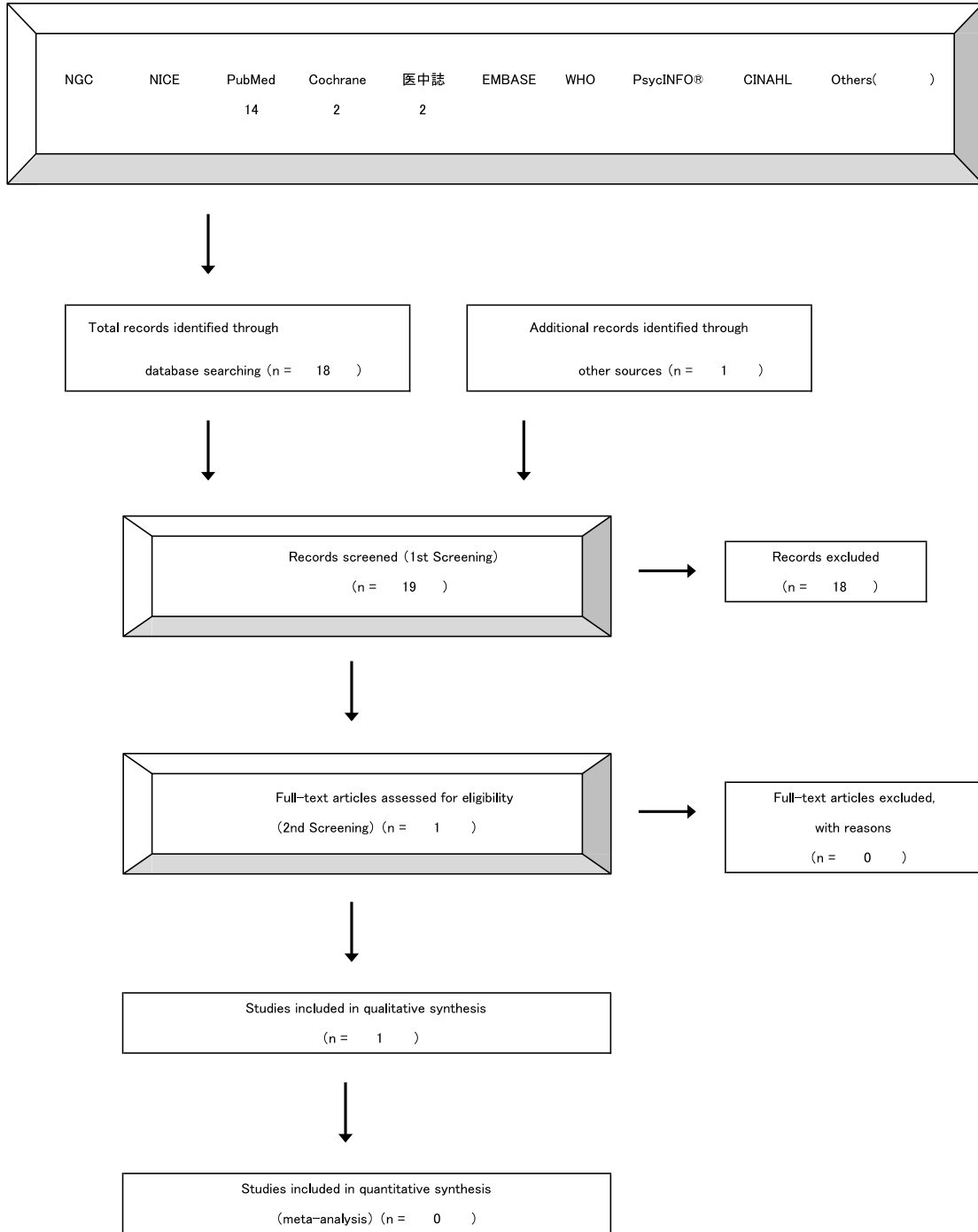
| タイトル   | SS  |           |
|--------|---|-----------|
| CQ     | SSCQ9 特徴的な関節病変は何か   |           |
| データベース | PubMed  |           |
| 日付     | 2015/8/28   |           |
| 検索者    | 笹谷  |           |
| #      | 検索式   | 文献数       |
| #1     | Sjögren' s Syndrome[MH]   | 10,616    |
| #2     | specific OR characteristic  | 2,088,757 |
| #3     | ("bone and bones"[MH] OR "joints"[MH] OR "arthritis"[MH] OR "cartilage"[MH])              | 824,435   |
| #4     | #1 AND #2 AND #3  | 1,274     |
| #5     | #4 AND (meta-analysis[pt] OR systematic[sb])  | 18        |
| #6     | #5 AND ("2000/01/01"[PDAT] : "2015/05/31"[PDAT] AND English[LA] AND "humans"[MeSH Terms]) | 14        |

| タイトル   | SS   |        |
|--------|--|--------|
| CQ     | SSCQ9 特徴的な関節病変は何か  |        |
| データベース | Cochrane Library   |        |
| 日付     | 2015/8/31  |        |
| 検索者    | 笹谷   |        |
| #      | 検索式  | 文献数    |
| #1     | #1 Sjögren' s and (syndrome or disease*)                             | 344    |
| #2     | #2 specific OR characteristic  | 61,767 |
| #3     | #3 pathology or histology or pathohistology or biopsy                | 55,503 |
| #4     | #4 #1 and #2 and #3  | 20     |
| #5     | #5 joint* or articular or arthritis or synovial or bone or cartilage | 58,326 |
| #6     | #6 MeSH descriptor: [Joints] explode all trees                       | 6,413  |
| #7     | #7 MeSH descriptor: [Arthritis] explode all trees                    | 9,045  |
| #8     | #8 MeSH descriptor: [Bone and Bones] explode all trees               | 10,567 |
| #9     | #9 MeSH descriptor: [Cartilage] explode all trees                    | 892    |
| #10    | #10 (#5 or #6 or #7 or #8 or #9)                                     | 64,811 |

|     |   |    |
|-----|---|----|
| #11 | #11 #4 and #10  | 14 |
| #12 | #12 #11 Limits:Publication Year from 2000 to 2015 in Trials | 2  |

|               |  |            |
|---------------|--|------------|
| <b>タイトル</b>   | SS   |            |
| <b>CQ</b>     | SSCQ9 特徴的な関節病変は何か  |            |
| <b>データベース</b> | 医中誌  |            |
| <b>日付</b>     | 2015/8/27  |            |
| <b>検索者</b>    | 笹谷   |            |
| <b>#</b>      | <b>検索式</b>   | <b>文献数</b> |
| #1            | (Sjögren 症候群/TH or シェーグレン症候群/AL)   | 10,491     |
| #2            | 特徴的/AL or 特異的/AL   | 78,088     |
| #3            | (関節炎/TH or 関節炎/AL)   | 131,451    |
| #4            | (関節/TH or 関節/AL) or (骨膜/TH or 骨膜/AL) or (軟骨/TH or 軟骨/AL) or (骨/TH or 骨/AL) | 1,009,554  |
| #5            | #3 or #4   | 1,024,147  |
| #6            | #1 and #2 and #5   | 229        |
| #7            | #6 and (SH=診断的利用,診断,画像診断,X線診断,放射性核種診断,超音波診断)                               | 57         |
| #8            | #7 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)                              | 2          |

【4-2 文献検索フローチャート】PRISMA声明を改変







|             |  |
|-------------|--|
| O1          | SS に特徴的な関節病変   |
| 非直接性のまとめ    | N/A  |
| バイアスリスクのまとめ | N/A  |
| 非一貫性その他のまとめ | N/A  |
| コメント        | <p>関節炎は pSS 患者 834/5276 例(16%)に見られる。<br/> 対称性関節炎は 60/84 例(71%), 単関節炎は 14/84 例(17%)であり、対称性他関節炎の頻度が高い。<br/> 罹患関節数&lt;5 関節は 144/163 例 (88%), ≥5 関節は 19/163 例 (12%)であり、5 関節未満が多い。<br/> 罹患部位は、近位 IP 関節 57/152 例(35%), MCP 関節 57/152 例(35%), 手根関節 49/152 例(30%), 肘関節 25/152 例(15%), 膝関節 17/152 例(10%), 足根関節 16/152 例(10%), 肩関節 9/152 例(6%), MTP 関節 8/152 例(5%), 遠位 IP 関節 5/152 例(3%)の内訳であった。<br/> レントゲン上の骨びらんは 13/309 例 (5%)に見られ、抗 CCP 抗体陽性は 118/1907 例(7%)であり、これらは pSS では低頻度であった。</p> |

#### 【4-9 メタアナリシス】

|             |                   |     |             |     |  |
|-------------|-------------------|-----|-------------|-----|--|
| CQ          | SSCQ9 特徴的な関節病変は何か |     |             |     |  |
| P           | pSS               | I   | N/A         |     |  |
| C           | N/A               | O   | N/A         |     |  |
| 研究デザイン      | 該当なし              | 文献数 | 0           | コード |  |
| モデル         |                   | 方法  |             |     |  |
| 効果指標        |                   | 統合値 | ( - )<br>P= |     |  |
| Forest plot |                   |     |             |     |  |

|             |       |       |
|-------------|-------|-------|
|             | コメント: |       |
| Funnel plot |       |       |
|             | コメント: |       |
| その他の解析      |       | コメント: |
| メタリグレーション   |       |       |
| 感度分析        |       |       |

#### 【4-10 SRレポートのまとめ】

SSの腺外病変に関する疫学的研究はほとんど報告がなく、唯一 EULAR-SS Task Force recommendation が最新かつ最も網羅的であり採用した [採用文献 1]。これによると EULAR SS Disease Activity Index (ESSDAI)に列挙されている SS 関連全身合併症について文献検索を行い、診断のための recommendation として発表されている [採用文献 1]。

関節炎は pSS 患者 834/5276 例(16%)に見られる [採用文献 1]。

対称性関節炎は 60/84 例(71%), 単関節炎は 14/84 例(17%)であり、対称性他関節炎の頻度が高い [採用文献 1]。

罹患関節数<5 関節は 144/163 例 (88%), ≥5 関節は 19/163 例 (12%)であり、5 関節未満が多い [採用文献 1]。

罹患部位は、近位 IP 関節 57/152 例(35%), MCP 関節 57/152 例(35%), 手根関節 49/152 例(30%), 肘関節 25/152 例(15%), 膝関節 17/152 例(10%), 足根関節 16/152 例(10%), 肩関節 9/152 例(6%), MTP 関節 8/152 例(5%), 遠位 IP 関節 5/152 例(3%)の内訳であった [採用文献 1]。

レントゲン上の骨びらんは 13/309 例 (5%)に見られ、抗 CCP 抗体陽性は 118/1907 例(7%)であり、これらは pSS では低頻度であった [採用文献 1]。

#### 【4-4 引用文献リスト】

|      |   |  |
|------|---|--|
| 採用論文 | Ramos-Casals M,<br>Rheumatology, 2015 [1] | Characterization of systemic disease in primary Sjögren's syndrome: EULAR-SS Task Force recommendations for articular, cutaneous, pulmonary and renal involvements |
|------|---|--|

|          |  |  |
|----------|--|--|
| 不採用論文    |  |  |
| その他の引用論文 |  |  |



## SSCQ10

## 【4-1 データベース検索結果】

| タイトル   | SS  |         |
|--------|---|---------|
| CQ     | SSCQ10 診断に有用な自己抗体は何か  |         |
| データベース | PubMed  |         |
| 日付     | 2015/7/27   |         |
| 検索者    | 諏訪部(日本医学図書館協会)/三浦(東京女子医大図書館)  |         |
| #      | 検索式   | 文献数     |
| #1     | Search Sjögren's syndrome[MeSH Terms]   | 10571   |
| #2     | Search autoantibodies[MeSH Terms]   | 84772   |
| #3     | Search (#1) AND #2  | 1975    |
| #4     | Search (diagnosis[MeSH Terms]) OR diagnosis[MeSH Subheading]  | 8589944 |
| #5     | Search diagnos*[Title/Abstract]   | 1846219 |
| #6     | Search (#3) AND #4  | 1177    |
| #7     | Search (#3) AND #5  | 551     |
| #8     | Search (#6) OR #7   | 1300    |
| #9     | Search (((#8) AND ("2000/01/01"[DP]:"2015/05/31"[DP])) AND (english[la]or japanese[la])) AND humans[MeSH Terms] | 565     |
| #10    | Search (Sensitivity and Specificity[MeSH Terms])  | 438995  |
| #11    | Search (#9) AND #10   | 79      |
| #12    | Search Biological Markers[MeSH Terms]   | 658241  |
| #13    | Search (#9) AND #12   | 139     |
| #14    | Search (#11) OR #13   | 179     |

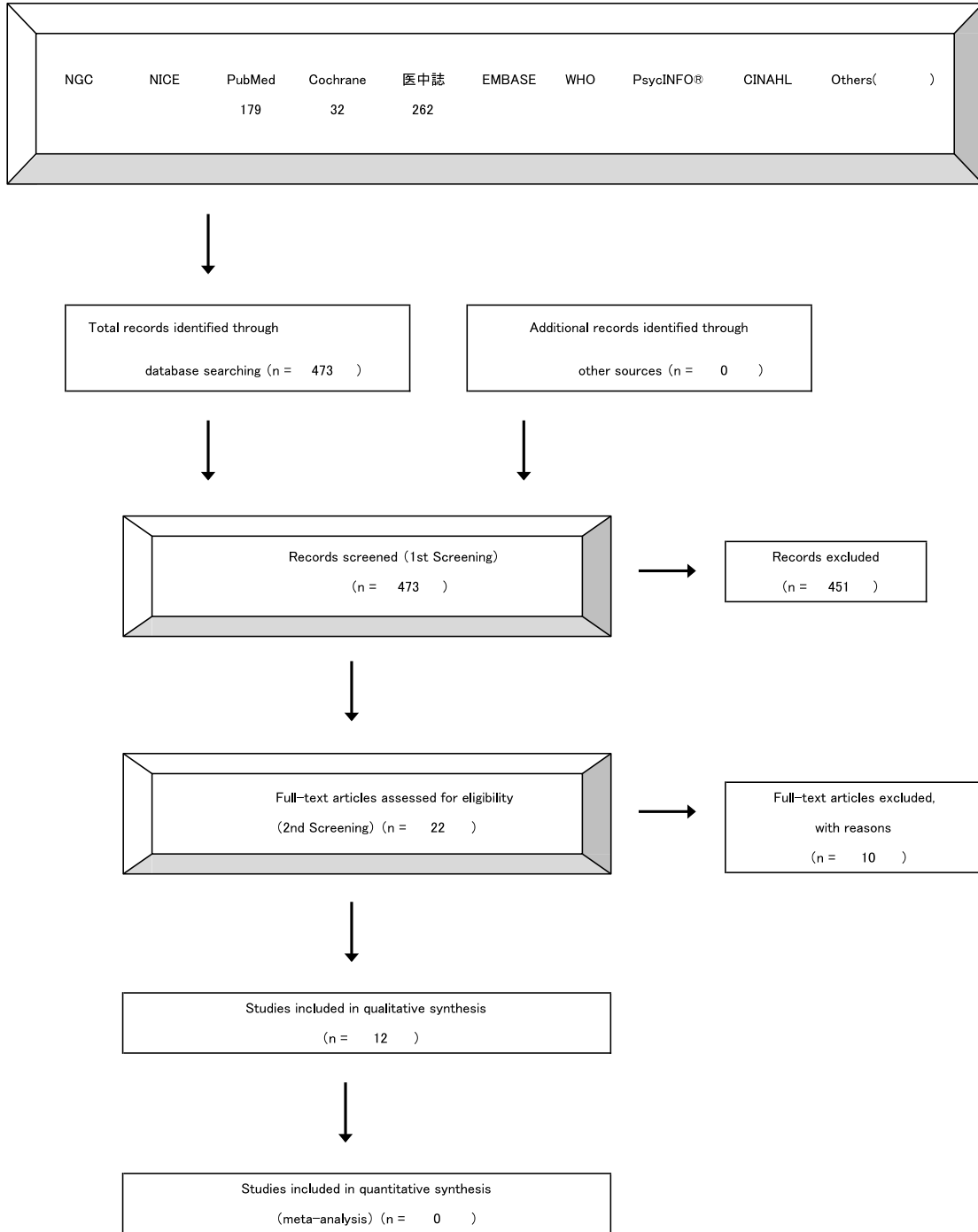
| タイトル   | SS   |     |
|--------|--|-----|
| CQ     | SSCQ10 診断に有用な自己抗体は何か   |     |
| データベース | コクラン Trials  |     |
| 日付     | 2015/9/9   |     |
| 検索者    | 諏訪部(日本医学図書館協会)/三浦(東京女子医大図書館)   |     |
| #      | 検索式  | 文献数 |
| #1     | Sjögren's syndrome:ti,ab,kw in Trials (Word variations have been searched) | 296 |
| #2     | sjogren syndrome:ti,ab,kw in Trials (Word variations have been searched)   | 327 |

|     |   |      |
|-----|---|------|
| #3  | Sjögren syndrome:ti,ab,kw in Trials (Word variations have been searched)            | 75   |
| #4  | #1 or #2 or #3  | 346  |
| #5  | autoantibody:ti,ab,kw (Word variations have been searched)                          | 300  |
| #6  | autoantibodies:ti,ab,kw (Word variations have been searched)                        | 811  |
| #7  | antinuclear antibody:ti,ab,kw (Word variations have been searched)                  | 183  |
| #8  | rheumatoid factor:ti,ab,kw (Word variations have been searched)                     | 1873 |
| #9  | SS A antibody:ti,ab,kw (Word variations have been searched)                         | 39   |
| #10 | SS B antibody:ti,ab,kw (Word variations have been searched)                         | 13   |
| #11 | anticentromere antibody:ti,ab,kw (Word variations have been searched)               | 2    |
| #12 | anti centromere antibody:ti,ab,kw (Word variations have been searched)              | 6    |
| #13 | CCP antibody:ti,ab,kw (Word variations have been searched)                          | 44   |
| #14 | cyclic citrullinated peptide antibody:ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 60   |
| #15 | #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14                       | 2931 |
| #16 | #4 and #15  | 32   |

|               |  |            |
|---------------|--|------------|
| <b>タイトル</b>   | SS   |            |
| <b>CQ</b>     | SSCQ10 診断に有効な自己抗体は何か   |            |
| <b>データベース</b> | 医中誌  |            |
| <b>日付</b>     | 2015/7/27  |            |
| <b>検索者</b>    | 諏訪部(日本医学図書館協会)   |            |
| <b>#</b>      | <b>検索式</b>   | <b>文献数</b> |
| #1            | (Sjögren 症候群/TH or シェーグレン症候群/AL)   | 10456      |
| #2            | (自己抗体/TH or 自己抗体/AL)   | 39390      |
| #3            | (抗核抗体/TH or 抗核抗体/AL)   | 7830       |
| #4            | (リウマトイド因子/TH or リウマトイド因子/AL)   | 2883       |
| #5            | (SS-A 抗体/TH or 抗 SS-A 抗体/AL)   | 1156       |
| #6            | (SS-B 抗体/TH or 抗 SS-B 抗体/AL)   | 534        |
| #7            | (抗セントロメア抗体/TH or 抗セントロメア抗体/AL)   | 750        |
| #8            | 抗 CCP 抗体/AL or ((@自己抗体/TH and @“Cyclic Citrullinated Peptide”/TH) or 抗環状シトルリン化ペプチド抗体/AL) | 1009       |
| #9            | #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8   | 42281      |
| #10           | #1 and #9  | 1399       |

|     |  |         |
|-----|--|---------|
| #11 | (#10) and (SH=診断の利用,血液,診断,画像診断,X線診断,放射性核種診断,超音波診断,病理学)       | 632     |
| #12 | (診断/TH or 診断/AL)   | 3047707 |
| #13 | (感度と特異度/TH or 感度と特異度/AL)                                     | 35970   |
| #14 | 感度/AL or 特異度/AL  | 47262   |
| #15 | 臨床所見/AL  | 8329    |
| #16 | #12 or #13 or #14 or #15                                     | 3062456 |
| #17 | #10 and #16  | 895     |
| #18 | #11 or #17   | 954     |
| #19 | (#18) and (DT=2000:2015 PT=会議録除く CK=ヒト)                      | 615     |
| #20 | 抗体/TI or 因子/TI or 診断/TI or 感度/TI or 特異度/TI or 臨床/TI or 所見/TI | 1228370 |
| #21 | #19 and #20  | 253     |
| #22 | (#19) 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)    | 38      |
| #23 | #21 or #22   | 262     |

【4-2 文献検索フローチャート】PRISMA声明を改変



【4-3 二次スクリーニング後の一覧表】

| 文献   | 研究デザイン                                  | P   | I   | C  | O  | 除外 | コメント   |
|--|---|---|---|----|--|----|--|
| Bentow<br>C.Clinica<br>Chimica<br>Acta, 2013                 | 観察研究<br>コホート                            | systemic<br>autoimmune<br>rheumatic<br>disease427(<br>SS39) | extractable<br>nuclear<br>antigen             | なし | この検査<br>法の感<br>度、特異<br>度、AUC               | ✓  | QUATA<br>Flash test<br>のスクリー<br>ニング検査<br>の有用性<br>の検討のた<br>め除外      |
| Baldini C.<br>Clin Exp<br>Rheumatol,<br>2013                 | 観察研究<br>横断研究                            | SSc+SS41,S<br>Sc102,<br>pSS387                              | SSA, SSB,<br>RF                               | なし | overlap(SS<br>c+SS)の<br>臨床所見<br>の特徴        | ✓  | overlap(SS<br>c+SS)の検<br>討のため除<br>外                                |
| Retamozo S.<br>Clin Exp<br>Rheumatol,<br>2012                | 観察研究<br>コホート                            | pSS187<br>(Ro-117,<br>Ro+70)                                | SSA,SSB<br>ANA                                | なし | Ro52+pSS<br>の臨床所<br>見、SGB,<br>自己抗体<br>との関連 |    | Ro52 陽性<br>例の臨床<br>所見、<br>SGB、自己<br>抗体と関<br>連。                     |
| Shiboski SC,<br>Arthritis<br>Care Res<br>2012                | 観察研究<br>cohort latent<br>class analysis | SS<br>susp1618  | SSA and/or<br>SSB,RF,AN<br>A titer:≥1:<br>320 | なし | LCA モデ<br>ルでの感<br>度、特異<br>度を比較             |    | SSA,<br>SSB,RF,AN<br>A titer132<br>倍以上<br>感度、特異<br>度%(95%<br>CI)あり |
| Nakamura H.<br>BMC<br>Musculoskele<br>tal Disorders,<br>2010 | 観察研究                                    | ACA+pSS14<br>,CA-pSS484                                     | ACA,SSA,S<br>SB                               | なし | ACA+pSS<br>の唾液腺<br>病理所見<br>との関連            | ✓  | ACA+pSS<br>の唾液腺<br>病理所見<br>の検討のた<br>め除外                            |
| Huo A-P. Int<br>J Rheumtic<br>Diseases,<br>2010              | 観察研究<br>コホート<br>retrospective<br>study  | pSS 201   | ANA, RF                                       | なし | pSS の診<br>断におけ<br>る ANA,RF<br>の意義          |    | AECG(20<br>02)に<br>ANA,RFを<br>加えること<br>でpSSの診<br>断の予測<br>ができる可     |

|   |                       |  |                                    |    |   |   | 能性   |
|---|-----------------------|--|------------------------------------|----|---|---|--|
| Kamahi S.<br>Clin<br>Rheumatol,<br>2005         | 観察研究                  | RF46, pSS3<br>2, WG22、<br>healthy<br>control44                       | RF, Anti-<br>CCP, AKA              | なし | RF<br>positive<br>arthritis<br>(RA, pSS,<br>Wegener)<br>の比較 | ✓ | RA につい<br>ての検討の<br>ため除外  |
| Bizzaro N.<br>Clin Diagn<br>Lab Immunol<br>2001 | 観察研究                  | conective<br>tissue<br>disease151(<br>SLE34,<br>SS36)、<br>control 52 | SSA<br>(52-kDa,<br>60-kDa),SS<br>B | なし | SLE と SS<br>の検査法<br>の有用性<br>の検討                             | ✓ | 検査法の<br>有用性の<br>検討のため<br>除外  |
| Kessel A,<br>Rheumatol<br>Int, 2006             | 観察研究、<br>コホート         | pSS 41<br>(AECG2002<br>)   | SSA,SSB,<br>ANA,RF                 | なし | SSA,SSB<br>の MSGB<br>に対する<br>予測性                            |   | SSA,SSB<br>は SGB に<br>変わりう<br>る。   |
| Beckman KA,<br>Cornea, 2014                     | 観察研究<br>case serises. | 3dry eye<br>patients   | SSA,SSb                            | なし | 涙液減少<br>型ドライア<br>イの血清<br>学的診断<br>マーカー                       | ✓ | case report<br>のため除外   |
| Kitagawa T,<br>Clin<br>Rheumatol,2<br>012       | 観察研究<br>横断研究          | SS45<br>(SSA+17,SS<br>ASSB+18,A<br>CA のみ<br>+10)、nonSS<br>54         | ACA,<br>SSA,SSB                    | なし | ACA+SS<br>の臨床所<br>見との関<br>連                                 |   | ACA+SS<br>は、<br>SSA-SSB-<br>SS と同じ臨<br>床所見を有<br>し、SS の診<br>断に有用な<br>マーカーと<br>なる。 |
| Chen KS, J<br>Int Med Res,<br>2009              | 観察研究<br>横断研究          | sicca<br>syndrome<br>82(SS65(pS<br>S45,sSS20),<br>nonSS17)           | SSA,SSB<br>( $\alpha$ fodrin)      | なし | SS は<br>nonSS に<br>比べ、<br>Ro,La 発現<br>頻度、レベ<br>ル。           |   | SS と<br>nonSS の識<br>別にはシア<br>ロと $\alpha$ フォ<br>ドリンより、<br>SSA,SSB<br>測定が有         |

|                                    |  |   |                                     |    |                       |   |  |
|------------------------------------|--|---|-------------------------------------|----|-----------------------|---|--|
|                                    |  |   |                                     |    |                       |   | 用  |
| Goeb V, Clin Exp Immunol, 2007     | 観察研究<br>コホート                                       | pSS148(women137,men11)  | $\alpha$ fodrin, ANA,SSA,SSB,CCP,RF | なし | 臨床所見、自己抗体の性差          |   | 自己抗体発現に男女差あり(女性ANA,60kDSSA,男性SSB陽性にならない)     |
| Noord C van, Ann Rheum Dis,2005    | 観察研究<br>letter                                     | SS164(AECG):SS(>4SS items)108,SS-like syndrome(3 items)56     | CCP、RF                              | なし | CCP,RF感度、特異度          | ✓ | letterのため除外                                  |
| Gottenberg JE, Ann Rheum Dis, 2005 | 観察研究<br>コホート                                       | (SS149(AECG)→)pSS134,   | CCP,(AKA)RF,SSA,SSB                 | なし | CCP+SSの臨床像、自己抗体陽性率    |   | 両群でRF,SSA,SSBの陽性率に差はない。CCP+はRAに移行する可能性あり。    |
| Kim SM, Rheumatol Int, 2012        | 観察研究<br>横断研究<br>(retrospective review)             | pSS95 (CCP+pSS21:CCP-pSS74)                                   | CCP,RF,ANA,SSA,SSB                  | なし | CCP+SSの臨床所見との関連(関節症状) |   | CCP陽性SSでは、non-erosive arthritis、RF陽性、Ro陽性多い。 |
| Boumia VK, Arthritis Res Ther,2010 | 観察研究<br>コホート<br>retrospective descriptive analysis | pSS535→ACA+pSS20<br>ACA-pSS61<br>,Ssc<br>-sicca31,SSc+sicca20 | ACA,,SSA,SSB                        | なし | ACA+pSSの臨床所見と予後       |   | ACA+SSはACA-SSとSScの中間の臨床像で、SScにやや発展し          |

|  |                     |   |                    |    |   |   |   |
|--|---------------------|---|--------------------|----|---|---|---|
|  |                     |   |                    |    |   |   | やすい。  |
| 医中37:森<br>一将、明海<br>歯学、2009                       | 観察研究<br>横断研究        | ドライマウス<br>143<br>(SS25,nonS<br>S118)                                      | SSA,SSB            | なし | SSA,SSB<br>とドライマ<br>ウス症状<br>との関連                                |   | SSA,SSB<br>抗体検査<br>の感度は<br>高い   |
| 医中39:<br>Takada K,<br>Mod<br>Rheumatol,<br>2008  | 観察研究<br>横断研究        | 女性、<br>SSA+、<br>ACA-51.<br>健常女性 50  | ACA,SSA,S<br>SB    | なし | SSA,SSB<br>と<br>SPR(saliva<br>ry<br>production<br>rate)との<br>関連 |   | 年齢補正し<br>たSSA値、<br>SSB値は<br>SPRに有意<br>に相関。                                |
| 医中 46:<br>Hayashi<br>N,Mod<br>Rheumatol,20<br>08 | 観察研究<br>横断研究        | ANA+60  | SSA,SSB,<br>ACA    | なし | SSA,SSB,<br>ACA の検<br>出率、臨<br>床的特徴                              | ✓ | disease-sp<br>ecific な<br>ANA の検<br>討、目的が<br>異なる                          |
| 渡辺舞子、<br>中部リウマ<br>チ、2009                         | 観察研究<br>case series | 多関節痛患<br>者(pSS56<br>例含む)  | CCP                | なし | 膠原病の<br>鑑別診断<br>における<br>抗 CCP 抗<br>体の有用<br>性                    | ✓ | RA の診断<br>なので除外   |
| Liew MS.Br J<br>Ophtalmol,20<br>12               | 観察研究<br>cohort      | pSS2<br>1,sSS17,non<br>SS289<br>(治療薬の<br>Phase I / II<br>(RCT)の対<br>象を使用) | SSA,SSB,R<br>F,ANA | なし | SSA,SSB-<br>例では、<br>RF,ANA が<br>有用                              | ✓ | aqueous-d<br>efficiency<br>DE の特徴<br>と predictor<br>を探す<br>目的が異な<br>るので除外 |



【4-4 引用文献リスト】

|      |   |  |
|------|---|--|
| 採用論文 | Retmazo S. Clin Exp Rheumatol, 2012 [1]   | Anti-Ro52 antibody testing influences the classification and clinical characterisation of primary Sjögren's syndrome.  |
|      | Shiboski SC. Arthritis Care, 2012 [2]     | American college of rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the Sjögren's international collaborative clinical alliance cohort. |
|      | Hue A. Int J Rheumatic Disease, 2010 [3]  | Predictive and prognostic value of antinuclear antibodies and rheumatoid factor in primary Sjögren's syndrome.   |
|      | Kessel A. Rheumatol Int, 2006 [4]         | Sjögren's syndrome in the community: can serology replace salivary gland biopsy?   |
|      | Kitagawa T. Clin Rheumatol, 2012 [5]      | Clinical significance and diagnostic usefulness of anti-centromere antibody in Sjögren's syndrome.   |
|      | Chen KS. J Int Med Res, 2009 [6]          | Discrimination between Sjögren's syndrome and non-Sjogren sicca syndrome by sialoscintigraphy and antibodies against alpha-fodrin and Ro/La autoantigens.  |
|      | Goeb V. Clin Exp Immunol, 2007 [7]        | Clinical significance of autoantibodies recognizing Sjögren's syndrome A (SSA), SSB, calpastatin and alpha-fodrin in primary Sjögren's syndrome.   |
|      | Gottenberg JE. Ann Rheum Dis, 2005 [8]    | Prevalence of anti-cyclic citrullinated peptide and anti-keratin antibodies in patients with primary Sjögren's syndrome.   |
|      | Kim SM. Rheumatol Int, 2012 [9]           | The clinical significance of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in primary Sjogren syndrome.   |
|      | Bournia KA. Arthritis Res Ther, 2010 [10] | Anticentromere antibody positive Sjögren's syndrome: a retrospective descriptive analysis.   |
|      | 森一将。明海歯学、2009 [11]                        | Sjoguren's 症候群診断における抗 SS-A/Ro 抗体、抗 SS-B/La 抗体および唾液流出試験の有用性についての臨床的検討   |
|      | Takada K. Mod Rheumatol, 2008 [12]        | The relationships between titers of anti-Ro or anti-La as measured by ELISA and salivary production rate with age correction   |

|                                |   |   |
|--------------------------------|---|---|
| 不採用論文                          | Bentow C. Clinica Chimica Acta, 2013  | Clinical performance evaluation of a novel rapid response chemiluminescent immunoassay for the detection of autoantibodies to extractable nuclear antigens.                 |
|                                | Baldini C. Clin Exp Rheumatol, 2013   | Overlap of ACA-positive systemic sclerosis and Sjögren's syndrome: a distinct clinical entity with mild organ involvement but at high risk of lymphoma.                     |
|                                | Nakamura H. BMC Musculoskeletal Disorders, 2010   | Anti-centromere antibody-seropositive Sjögren's syndrome differs from conventional subgroup in clinical and pathological study.   |
|                                | Kamali S. Clin Rheumatol, 2005  | Anti-CCP and antikeratin antibodies in rheumatoid arthritis, primary Sjögren's syndrome, and Wegener's granulomatosis.  |
|                                | Bizzaro N. Clin Diagn Lab Immunol 2001  | New coupled-particle light-scattering assay for detection of Ro/SSA(52 and 60 kilodaltons) and La/SSB autoantibodies in connective tissue disease.                          |
|                                | Beckman KA. Cornea 2014   | Detection of early markers for Sjogren syndrome in dry eye patients.  |
|                                | van Nord C. Ann Rheum Dis 2005  | Diagnostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies to detect rheumatoid arthritis in patients with Sjögren's syndrome.  |
|                                | Hayashi N. Mod Rheumatol, 2008  | Prevalence of disease-specific antinuclear antibodies in general population: estimates from annual physical examinations of residents of a small town over a 5-year period. |
|                                | 渡辺舞子、中部リウマチ、2009  | 関節リウマチと他の膠原病の鑑別診断における抗 CCP 抗体の有用性   |
| Liew MS. Br J Ophthalmol, 2012 | Prevalence and predictors of Sjögren's syndrome in a prospective cohort of patients with aqueous-deficient dry eye. |   |
| その他の引用論文                       | なし  |   |





【4-7 評価シート エビデンス総体】

|          |                    |
|----------|--------------------|
| 診療ガイドライン | CQ10診断に有用な自己抗体は何か。 |
| 対象       | SSの血液検査(自己抗体を含む)   |
| 介入       |                    |
| 対照       |                    |

エビデンスの強さはRCTは“強(A)”からスタート、観察研究は弱(C)からスタート  
 \* 各ドメインは“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階  
 \*\* エビデンスの強さは“強(A)”、“中(B)”、“弱(C)”、“非常に弱(D)”の4段階  
 \*\*\* 重要性はアウトカムの重要性(1~9)

エビデンス総体

| アウトカム       | 研究デザイン/研究数 | リスク人数(アウトカム率) |       |      |       |                |             |      |       |     |      | 効果指標(種類) | 効果指標統合値 | 信頼区間 | エビデンスの強さ**   | 重要性***   | コメント    |  |   |  |
|-------------|------------|---------------|-------|------|-------|----------------|-------------|------|-------|-----|------|----------|---------|------|--|--|---------|--|---|--|
|             |            | バイアスリスク*      | 非一貫性* | 不精確* | 非直接性* | その他(出版バイアスなど)* | 上昇要因(観察研究)* | 対照群母 | 対照群分子 | (%) | 介入群母 |          |         |      |  |  |         | 介入群分子  | (%)   |  |
| 診断感度、特異度の向上 | 横断5 /コポート7 | -1            | -1    | -1   | -1    | 0              | 0           | NA   | NA    | NA  | NA   | NA       | NA      | NA   | NA   | SSA and/or SSB (感度83.7%, 特異度91.5%), RF (感度72.3%, 特異度86.4%) ANA titer ≥ 1:320 (感度72.8%, 特異度80.4%) 1つの研究 Ro52陽性例では、RFの陽性率が有意に高い ANA titer ≥ 1:640はSSA,SSBと相関 | 非常に弱(D) | 8  | 感度特異度の記載は一つの論文のみ。SSA and/or SSBが感度、特異度ともに高かった。ACA,CCPの感度、特異度のデータは得られなかったが、COP抗体陽性群は陰性群よりRF,SSA,SSB抗体の陽性率が高い、というものと、同等、というものがみられた。 |  |
| 臨床所見との関連    | 横断5 /コポート7 | -1            | -1    | -1   | -1    | 0              | 0           | NA   | NA    | NA  | NA   | NA       | NA      | NA   | SSA,SSBは、MSGBとの関連 (PPV=82%, NPV=96%, 感度73%, 特異度96%)、Ro52陽性は、耳下腺腫大と関連、SSB titerはsalivary production rate (SPR)と有意に相関(r=0.398, p<0.01)、それぞれ一つの論文。ACA陽性SSは陰性と比較し、ドライアイ低頻度、ドライグロブリン血症低頻度、SSA,SSB低頻度、レイノー現象高頻度、結下困難高頻度、ACAのみ陽性SS(SSA,SSB陰性)でもほぼ同様。COP陽性pSSではnon-erosive arthritisの陽性率が高い。 | 非常に弱(D)  | 8       | SSA,SSBは唾液腺生検所見、ドライマウスの症状と関連がみられた。ACA陽性は血管障害、COP陽性は関節炎症状に特徴があった。 |   |  |
|             |            |               |       |      |       |                |             |      |       |     |      |          |         |      |  |  |         |  |   |  |
|             |            |               |       |      |       |                |             |      |       |     |      |          |         |      |  |  |         |  |   |  |
|             |            |               |       |      |       |                |             |      |       |     |      |          |         |      |  |  |         |  |   |  |

コメント(該当するセルに記入)

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

【4-8 定性的システマティックレビュー】

|       |  |                |
|-------|--|----------------|
| CQ    | SSCQ10   | 診断に有用な自己抗体は何か  |
| P     | SSの自己抗体産生、年齢・性別は指定なし                           |                |
| I     | 抗核抗体、リウマトイド因子、抗SS-A抗体、抗SS-B抗体、抗セントロメア抗体、抗CCP抗体 |                |
| C     | なし   |                |
| 臨床的文脈 |  | 血液検査(自己抗体産生含む) |

|             |  |
|-------------|--|
| 01・02       | 診断感度・特異度の向上  |
| 非直接性のまとめ    | 横断研究(5本)/コホート研究(7本)で低リスクであった。  |
| バイアスリスクのまとめ | 横断研究(5本)/コホート研究(7本)で低リスクであった。  |
| 非一貫性その他のまとめ | 横断研究(5本)/コホート研究(7本)で低リスクであった。  |
| コメント        | SSA and/or SSB(感度 83.7%、特異度 91.5%), RF(感度 72.3%、特異度 86.4%) ANA titer $\geq 1:320$ (感度 72.8%、特異度 80.4%) 1つの研究。ANA titer $\geq 1:640$ は一つの研究で、SSA,SSBと関連した。ACA,CCPの感度、特異度のデータは得られなかった。 |

|             |  |
|-------------|--|
| 03          | 臨床所見との関連   |
| 非直接性のまとめ    | 横断研究(5本)/コホート研究(7本)で低リスクであった。  |
| バイアスリスクのまとめ | 横断研究(5本)/コホート研究(7本)で低リスクであった。  |
| 非一貫性その他のまとめ | 横断研究(5本)/コホート研究(7本)で低リスクであった。  |
| コメント        | SSA,SSB は、MSGB との関連(PPV=92% ,NPV=86%、感度 73%、特異度 96%)一つコホート研究。SSB titer は salivary production rate (SPR)と相関( $r=-0.398$ , $p<0.01$ )一つの横断研究。一つのコホート研究で、ACA陽性 SS は陰性と比較し、ドライアイ低頻度、高 $\gamma$ グロブリン血症低頻度、SSA,SSB 低頻度、レイノー現象高頻度、嚥下困難高頻度。一つの横断研究で CCP 陽性では non-erosive arthritis の陽性率が高い。 |

#### 【4-10 SRレポートのまとめ】

12本の観察研究(5本の横断研究、7本のコホート研究)を対象にSRを行った。メタアナリシスの対象となる研究はなかった。

感度、特異度の向上に関し、一つの研究で、SSA and/or SSB(感度 83.7%、特異度 91.5%)、RF(感度 72.3%、特異度 86.4%)、ANA titer  $\geq 1:320$ (感度 72.8%、特異度 80.4%) [採用論文 2]、一つの研究で ANA titer  $\geq 1:640$  は SSA,SSB と関連した [採用論文 3]。ACA,CCP の感度、特異度のデータは得られなかった(D)。

臨床所見との関連について、SSA,SSB は、一つのコホート研究で、MSGB との関連 (PPV=92% ,NPV=86%、感度 73%、特異度 96%) が示された [採用論文 4]。一つの横断研究で、SSB titer は salivary production rate (SPR) と相関 ( $r=-0.398$ ,  $p<0.01$ ) が示された [採用論文 12]。ACA については、一つのコホート研究で、ACA 陽性 SS は陰性例と比較し、ドライアイ低頻度、高  $\gamma$  グロブリン血症低頻度、SSA,SSB 低頻度、レイノー現象高頻度、嚥下困難高頻度の特徴を有することが示された [採用論文 10]。CCP については、一つの横断研究で CCP 陽性例では non-erosive arthritis の陽性率が高いことが示された(D) [採用論文 9]。

以上より、SSA,SSB,RF,ANA titer は、SS の診断の感度、特異度の向上に寄与することが考えられる。ACA,CCP についてはSS全体の診断への関与は明らかではない。

臨床所見との関連において、SSA,SSB は唾液腺生検所見、ドライマウスの症状と関連がみられる。ACA 陽性は血管障害、CCP 陽性は関節炎症状と関連があることが考えられる。

#### 【4-4 引用文献リスト】

|      |  |  |
|------|--|--|
| 採用論文 | Retmazo S. Clin Exp Rheumatol, 2012 [1]  | Anti-Ro52 antibody testing influences the classification and clinical characterisation of primary Sjögren's syndrome.  |
|      | Shiboski SC. Arthritis Care, 2012 [2]    | American college of rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the Sjögren's international collaborative clinical alliance cohort. |
|      | Hue A. Int J Rheumatic Disease, 2010 [3] | Predictive and prognostic value of antinuclear antibodies and rheumatoid factor in primary Sjögren's syndrome.   |
|      | Kessel A. Rheumatol Int, 2006 [4]        | Sjögren's syndrome in the community: can serology replace salivary gland biopsy?   |
|      | Kitagawa T. Clin Rheumatol, 2012 [5]     | Clinical significance and diagnostic usefulness of anti-centromere antibody in Sjögren's syndrome.   |
|      | Chen KS. J Int Med Res, 2009 [6]         | Discrimination between Sjögren's syndrome and non-Sjogren sicca  |

|       |   |   |
|-------|---|---|
|       |   | syndrome by sialoscintigraphy and antibodies against alpha-fodrin and Ro/La autoantigens.   |
|       | Goeb V. Clin Exp Immunol, 2007 [7]              | Clinical significance of autoantibodies recognizing Sjögren's syndrome A (SSA), SSB, calpastatin and alpha-fodrin in primary Sjögren's syndrome.            |
|       | Gottenberg JE. Ann Rheum Dis, 2005 [8]          | Prevalence of anti-cyclic citrullinated peptide and anti-keratin antibodies in patients with primary Sjögren's syndrome.                                    |
|       | Kim SM. Rheumatol Int, 2012 [9]                 | The clinical significance of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in primary Sjogren syndrome.  |
|       | Bournia KA. Arthritis Res Ther, 2010 [10]       | Anticentromere antibody positive Sjögren's syndrome: a retrospective descriptive analysis.  |
|       | 森一将。明海歯学、2009 [11]                              | Sjogren's 症候群診断における抗 SS-A/Ro 抗体、抗 SS-B/La 抗体および唾液流出試験の有用性についての臨床的検討   |
|       | Takada K. Mod Rheumatol, 2008 [12]              | The relationships between titers of anti-Ro or anti-La as measured by ELISA and salivary production rate with age correction                                |
| 不採用論文 | Bentow C. Clinica Chimica Acta, 2013            | Clinical performance evaluation of a novel rapid response chemiluminescent immunoassay for the detection of autoantibodies to extractable nuclear antigens. |
|       | Baldini C. Clin Exp Rheumatol, 2013             | Overlap of ACA-positive systemic sclerosis and Sjögren's syndrome: a distinct clinical entity with mild organ involvement but at high risk of lymphoma.     |
|       | Nakamura H. BMC Musculoskeletal Disorders, 2010 | Anti-centromere antibody-seropositive Sjögren's syndrome differs from conventional subgroup in clinical and pathological study.                             |
|       | Kamali S. Clin Rheumatol, 2005                  | Anti-CCP and antikeratin antibodies in rheumatoid arthritis, primary Sjögren's  |



|          |  |   |
|----------|--|---|
|          |  | syndrome, and Wegener's granulomatosis.   |
|          | Bizzaro N. Clin Diagn Lab Immunol 2001 | New coupled-particle light-scattering assay for detection of Ro/SSA(52 and 60 kilodaltons) and La/SSB autoantibodies in connective tissue disease.                          |
|          | Beckman KA. Cornea 2014                | Detection of early markers for Sjogren syndrome in dry eye patients.  |
|          | van Nord C. Ann Rheum Dis 2005         | Diagnostic value of anti-cyclic citrulinated peptide antibodies to detect rheumatoid arthritis in patients with Sjögren's syndrome.   |
|          | Hayashi N. Mod Rheumatol, 2008         | Prevalence of disease-specific antinuclear antibodies in general population: estimates from annual physical examinations of residents of a small town over a 5-year period. |
|          | 渡辺舞子、中部リウマチ、2009                       | 関節リウマチと他の膠原病の鑑別診断における抗 CCP 抗体の有用性   |
|          | Liew MS. Br J Ophthalmol, 2012         | Prevalence and predictors of Sjögren's syndrome in a prospective cohort of patients with aqueous-deficient dry eye.   |
| その他の引用論文 | なし                                     |   |

## SSCQ11

## 【4-1 データベース検索結果】

|               |   |            |
|---------------|---|------------|
| <b>タイトル</b>   | SS  |            |
| <b>CQ</b>     | SSCQ11 診断に有用な血液検査は何か  |            |
| <b>データベース</b> | PubMed  |            |
| <b>日付</b>     | 2015/8/3  |            |
| <b>検索者</b>    | 諏訪部(日本医学図書館協会)/三浦(東京女子医大図書館)  |            |
| <b>#</b>      | <b>検索式</b>  | <b>文献数</b> |
| #1            | Sjögren's Syndrome/blood[MeSH Terms]                                      | 655        |
| #2            | (Sjögren's Syndrome[MeSH Terms]) AND Biological Markers/blood[MeSH Terms] | 224        |
| #3            | (#1) OR #2  | 780        |
| #4            | (#3) AND humans[MeSH Terms]   | 762        |
| #5            | (#4) AND (english[la]or japanese[la])                                     | 677        |
| #6            | (#5) AND ("2000/01/01"[DP]:"2015/05/31"[DP])                              | 419        |
| #7            | Sjögren's syndrome[MeSH Major Topic]                                      | 8193       |
| #8            | (#6) AND #7   | 347        |

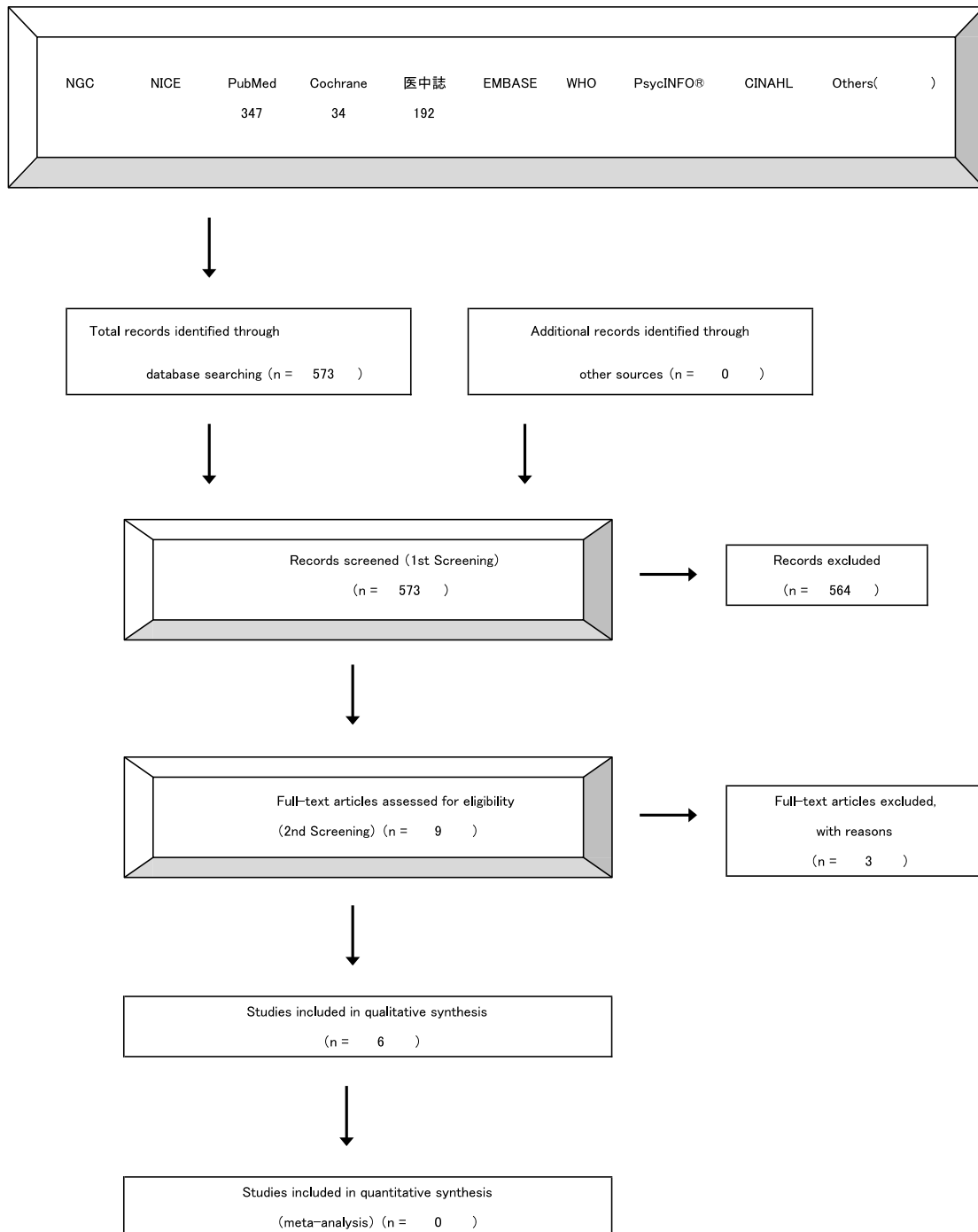
|               |  |            |
|---------------|--|------------|
| <b>タイトル</b>   | SS   |            |
| <b>CQ</b>     | SSCQ 11 診断に有用な血液検査は何か  |            |
| <b>データベース</b> | コクラン Trials  |            |
| <b>日付</b>     | 1015/09/09   |            |
| <b>検索者</b>    | 諏訪部(日本医学図書館協会)/三浦(東京女子医大図書館)   |            |
| <b>#</b>      | <b>検索式</b>   | <b>文献数</b> |
| #1            | Sjögren's syndrome:ti,ab,kw in Trials (Word variations have been searched) | 296        |
| #2            | sjogren syndrome:ti,ab,kw in Trials (Word variations have been searched)   | 327        |
| #3            | Sjögren syndrome:ti,ab,kw in Trials (Word variations have been searched)   | 75         |
| #4            | #1 or #2 or #3   | 346        |
| #5            | blood test:ti,ab,kw (Word variations have been searched)                   | 38385      |
| #6            | leukopenia:ti,ab,kw (Word variations have been searched)                   | 2777       |
| #7            | leukocytopenia:ti,ab,kw (Word variations have been searched)               | 98         |
| #8            | leukocyte:ti,ab,kw (Word variations have been searched)                    | 7786       |

|     |  |       |
|-----|--|-------|
| #9  | thrombocytopenia:ti,ab,kw (Word variations have been searched)                     | 4291  |
| #10 | thrombopenia:ti,ab,kw (Word variations have been searched)                         | 87    |
| #11 | immunoglobulin E:ti,ab,kw (Word variations have been searched)                     | 2093  |
| #12 | IgE:ti,ab,kw (Word variations have been searched)                                  | 2107  |
| #13 | liver function:ti,ab,kw (Word variations have been searched)                       | 5468  |
| #14 | thyroid function:ti,ab,kw (Word variations have been searched)                     | 1018  |
| #15 | hypopotassemia:ti,ab,kw (Word variations have been searched)                       | 7     |
| #16 | hypokalemia:ti,ab,kw (Word variations have been searched)                          | 901   |
| #17 | acidosis:ti,ab,kw (Word variations have been searched)                             | 1202  |
| #18 | #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 | 59182 |
| #19 | #4 and #18   | 34    |

|               |  |            |
|---------------|--|------------|
| <b>タイトル</b>   | SS   |            |
| <b>CQ</b>     | SSCQ 11 診断に有用な血液検査は何か                            |            |
| <b>データベース</b> | 医中誌  |            |
| <b>日付</b>     | 2015/8/3   |            |
| <b>検索者</b>    | 諏訪部(日本医学図書館協会)/三浦(東京女子医大図書館)                     |            |
| <b>#</b>      | <b>検索式</b>                                       | <b>文献数</b> |
| #1            | (Sjögren 症候群/TH or シェーグレン症候群/AL)                 | 10456      |
| #2            | 血液検査/AL or 血液学的検査/TH or (血液化学分析/TH or 血液化学分析/AL) | 95391      |
| #3            | #1 and #2  | 156        |
| #4            | (白血球/TH or 白血球/AL)                               | 160417     |
| #5            | 白血球減少/AL or 白血球減少症/AL or 白血球減少症/TH               | 13995      |
| #6            | 血小板減少/AL or 血小板低下/AL or 血小板減少症/AL or 血小板減少症/TH   | 28843      |
| #7            | (IgG/TH or IgG/AL)                               | 39424      |
| #8            | 肝機能/AL or 肝機能検査/AL or 肝機能検査/TH                   | 24282      |
| #9            | 甲状腺機能/AL or 甲状腺機能検査/AL or 甲状腺機能検査/TH             | 36544      |
| #10           | 1(低カリウム血症/TH or 低カリウム血症/AL)                      | 3607       |
| #11           | (アシドーシス/TH or アシドーシス/AL)                         | 13300      |
| #12           | #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11   | 300654     |
| #13           | SH=血液  | 226380     |
| #14           | (#1) and (SH=診断,病理学)                             | 2116       |

|     |   |     |
|-----|---|-----|
| #15 | #12 and #13 and #14                     | 92  |
| #16 | #3 or #15                               | 236 |
| #17 | (#16) and (DT=2000:2015 PT=会議録除く CK=ヒト) | 192 |

【4-2 文献検索フローチャート】PRISMA声明を改変



【4-3 二次スクリーニング後の一覧表】

| 文献   | 研究デザイン                                   | P                             | I  | C  | O  | 除外 | コメント   |
|--|--|-------------------------------|--|----|--|----|--|
| Lim AK, Intern Med J 2013                                | 観察研究<br>case report                      | pSS                           | renal tubular acidosis                   | なし | 自己免疫疾患における type 1 renal tubular acidosis の特徴 | ✓  | case report のため除外                                    |
| Sudzius G, Rheumatol Int 2014                            | 観察研究<br>横断研究                             | pSS58<br>healty control28     | C4, C4d, IgG                             | なし | 診断における C4d のの位置づけ                            | ✓  | C4 が主体の研究のため除外                                       |
| Yang Y. International Journal of Rheumatic Diseases 2013 | 観察研究<br>retrospective case-control study | SS/SLE55<br>、pSS55            | WBC,<br>platelet, renal tubular acidosis | なし | low WBC                                      |    | SS で発症し SLE を合併する例は、SS 単独に比べ血液検査異常（白血球減少、アシドーシス、低補体） |
| Caramaschi P. Rheumatol Int, 2013                        | 観察研究<br>cohort                           | pSS100(H<br>T+27,HT-73)       | 甲状腺機能異常                                  | なし | WBC, platelet,                               |    | HT 合併例は pSS 単独に比べり milder clinical phenotype         |
| Yazisiz V, Rheumatol Int, 2009                           | 観察研究<br>横断研究                             | MSGB 施行例 216                  | pSS の診断                                  | なし | MSGB が pSS の診断の予測性が高い                        | ✓  | MSGbiopsy が主体  |
| 青木昭子、日本臨床免疫学会雑誌、2004                                     | 観察研究<br>横断研究                             | pSS155<br>(肝障害 +20vs 肝障害-135) | 肝機能異常                                    | なし | 肝障害合併例の臨床及び検査所見の特徴                           |    | 肝障害合併群は非合併群に比べ、神経症状、                                 |

|  |              |        |                               |    |  |  |   |
|--|--------------|--------|-------------------------------|----|--|--|---|
|  |              |        |                               |    |  |  | 皮膚症状<br>高頻度、<br>ANA、RF、<br>ACA 陽性<br>率高く、リ<br>ンパ球減<br>少は少な<br>い   |
| 青木昭子、日<br>本免疫臨床<br>学会雑誌、2<br>000                     | 観察研究<br>横断研究 | pSS99  | 血球異常                          | なし | 血球異常の<br>頻度、臨床<br>症状との関<br>連                     |  | リンパ球<br>減少群：<br>関節症<br>状、<br>SS-A,SS-<br>B 陽性 高<br>率。<br>血小板減<br>少症：低<br>年齢、男<br>性、発疹、<br>SS-B、<br>ANA、RF<br>陽性、高<br>率。 |
| Pertovaara M,<br>Ann Rheum<br>Dis, 2001              | 観察研究<br>コホート | pSS110 | 血球異常<br>(白血球、<br>血小板、<br>IgG) | なし | IgG 値は経<br>過とともに<br>減少                           |  |   |
| Ramos-Casal<br>s M, Medicine<br>(Baltimore),20<br>00 | 観察研究<br>横断研究 | pSS160 | 甲状腺機能<br>異常                   | なし | 甲状腺機能<br>異常の頻度<br>と種類。甲<br>状腺機能異<br>常あるなし<br>の比較 |  | pSS の 3<br>分の一以<br>上に甲状<br>腺機能異<br>常発症。<br>ATD が<br>主。発症<br>頻度はコ<br>ントロール<br>と有意差<br>なし。                                |

【4-4 引用文献リスト】

|          |  |   |
|----------|--|---|
| 採用論文     | Yang Y, et al: International Journal of Rheumatic disease, 2013;16:173-177 [1] | The clinical and laboratory characteristics of Sjögren's syndrome that progresses to systemic lupus erythematosus: a retrospective case-control study |
|          | Caramaschi P, Rheumatol Int 2013;33:1271-1275 [2]                              | The co-occurrence of Hashimoto thyroiditis in primary Sjögren's syndrome defines a subset of patients with milder clinical phenotype                  |
|          | 青木昭子、日本臨床免疫学会雑誌、2004:27、397-401 [3]  | 原発性シェーグレン症候群における肝障害の検討  |
|          | 青木昭子、日本臨床免疫学会雑誌、2000:23、124-128 [4]  | 原発性シェーグレン症候群における血球異常の臨床的検討  |
|          | Pertovaara M, Ann Rheum Dis, 2001,60:467-72 [5]                                | A longitudinal cohort study of Finnish patients with primary Sjögren's syndrome: clinical, immunological, and epidemiological aspects.                |
|          | Ramos-Casals M, Medicine (Baltimore),2000 [6]                                  | Thyroid disease in primary Sjogren syndrome. Study in a series of 160 patients.   |
| 不採用論文    | Lim AK, Intern Med J, 2013:42, 1330-1334                                       | Distal renal tubular acidosis associated with Sjogren syndrome  |
|          | Sudzius G, Rheumatol Int, 2014:34, 235-241                                     | Could the complement component C4 or its fragment C4d be a marker of the more severe conditions in patients with primary Sjögren's syndrome?          |
|          | Yazisiz V, Rheumatol Int, 2009:29:403-409                                      | Diagnostic performance of minor salivary gland biopsy, serological and clinical data in Sjögren's syndrome: a retrospective analysis.                 |
| その他の引用論文 | なし   |   |





【4-6 評価シート 観察研究】

|          |  |
|----------|--|
| 診断ガイドライン | Q11診断に有用な血液検査所見は何か                         |
| 対象       | SSの血液検査                                    |
| 介入       | WBC減少、血小板減少、IgG値、肝機能異常、甲状腺機能異常、低K血症、アシドーシス |
| 対照       | なし   |

\*バイアスリスク、非直接性  
 各ドメインの評価は“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階  
 または“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる  
 \*\* 上昇要因  
 各項目の評価は“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階  
 または“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる  
 各アウトカムごとに別紙にまとめる

| アウトカム                 |        | バイアスリスク* |        |             |             |           |     |       |      |        |     |    |    |    |       |     | 上昇要因** |           |       | 非直接性*     |          |         | リスク人数(アウトカム率) |          |    |  |  |  |
|-----------------------|--------|----------|--------|-------------|-------------|-----------|-----|-------|------|--------|-----|----|----|----|-------|-----|--------|-----------|-------|-----------|----------|---------|---------------|----------|----|--|--|--|
| 研究コード                 | 研究デザイン | 選択バイアス   | 実行バイアス | 検出バイアス      | 症例選抜バイアス    | その他       | まとめ | 量反応関係 | 効果調整 | 効果の大きさ | まとめ | 対象 | 介入 | 対照 | アウトカム | まとめ | 対照群分子  | 対照群分子 (%) | 介入群分子 | 介入群分子 (%) | 効果指標(信頼) | 効果指標(値) | 信頼区間          |          |    |  |  |  |
|                       |        | 背景因子の差   | ケアの差   | 不適切なアウトカム測定 | 不完全なフォローアップ | 不十分な交絡の調整 |     |       |      |        |     |    |    |    |       |     |        |           |       |           |          |         |               | その他のバイアス |    |  |  |  |
| ①Yang Y. 2013         | 症例対照研究 | 0        | 0      | 0           | 0           | 0         | 0   | 0     | 0    | 0      | 0   | 0  | 0  | 0  | 0     | -2  | -2     | NA        | NA    | NA        | NA       | NA      | NA            | NA       | NA |  |  |  |
| ②Caramaschi P. 2013   | コホート研究 | 0        | 0      | 0           | 0           | 0         | 0   | 0     | 0    | 0      | 0   | 0  | 0  | 0  | 0     | -2  | -2     | NA        | NA    | NA        | NA       | NA      | NA            | NA       | NA |  |  |  |
| ③青木昭子, 2004           | 横断研究   | -1       | -1     | -1          | 0           | -1        | -1  | 0     | 0    | 0      | 0   | 0  | 0  | 0  | 0     | -2  | -2     | NA        | NA    | NA        | NA       | NA      | NA            | NA       | NA |  |  |  |
| ④青木昭子 2000            | 横断研究   | -1       | 0      | -1          | 0           | 0         | 0   | 0     | 0    | 0      | 0   | 0  | 0  | 0  | 0     | -2  | -2     | NA        | NA    | NA        | NA       | NA      | NA            | NA       | NA |  |  |  |
| ⑤Pertovsara M. 2001   | コホート研究 | -1       | -1     | 0           | -1          | 0         | 0   | 0     | 0    | 0      | 0   | 0  | 0  | 0  | 0     | -2  | -2     | NA        | NA    | NA        | NA       | NA      | NA            | NA       | NA |  |  |  |
| ⑥Hamos-Casals M. 2000 | 横断研究   | 0        | 0      | 0           | 0           | 0         | 0   | 0     | 0    | 0      | 0   | 0  | 0  | 0  | 0     | -2  | -2     | NA        | NA    | NA        | NA       | NA      | NA            | NA       | NA |  |  |  |

コメント(該当するセルに記入)

|   |  |                           |                     |             |           |                              |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                   |
|---|--|---------------------------|---------------------|-------------|-----------|------------------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|-------------------|
| ① |  |                           |                     |             |           |                              |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 感度特異度の記載なし        |
| ② |  |                           |                     |             |           |                              |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 感度特異度の記載なし        |
| ③ |  | 重症な肝障害患者が含まれていない          | 肝障害を有しない患者との検査施行率の差 | 肝機能検査の異常の基準 | 検定方法の記載なし | 消化器内科を過院している重症の肝障害患者が含まれていない |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 診断感度、特異度の記載なし     |
| ④ |  | 厚生省の診断基準とヨーロッパの診断基準の無差別性差 | 血球減少の定義が不明          |             |           |                              |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 診断感度、特異度の記載なし。    |
| ⑤ |  | 経過中に治療開始あり。               | 検査施行は全例ではない         |             |           | 死亡12例については、一番最近受診した時のカルテ記録   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 診断感度、特異度の向上の記載なし。 |
| ⑥ |  |                           |                     |             |           |                              |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 診断感度、特異度の向上の記載なし。 |



【4-7 評価シート エビデンス総体】

|          |  |
|----------|--|
| 診療ガイドライン | QQ11診断に有用な血液検査所見は何か                            |
| 対象       | SSの血液検査  |
| 介入       | WBC減少、血小板減少、IgG値、肝機能異常、<br>甲状腺機能異常、低K血症、アンドロセン |
| 対照       | なし   |

エビデンスの強さはRCTは“強(A)”からスタート、観察研究は弱(C)からスタート  
 \*各ドメインは“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階  
 \*\*エビデンスの強さは“強(A)”、“中(B)”、“弱(C)”、“非常に弱(D)”の4段階  
 \*\*\*重要性はアウトカムの重要性(1~9)

| アウトカム       | 研究デザイン/研究数      | リスク人数(アウトカム率) |       |      |       |                | 対照群母 | 対照群分子 | 介入群母 | 介入群分子 | 効果指標(種類) | 効果指標統合値 | 信頼区間 | エビデンスの強さ** | 重要性*** | コメント  |
|-------------|-----------------|---------------|-------|------|-------|----------------|------|-------|------|-------|----------|---------|------|------------|--------|---|
|             |                 | バイアスリスク*      | 非一貫性* | 不精確* | 非直接性* | その他(出版バイアスなど)* |      |       |      |       |          |         |      |            |        |   |
| 診断感度・特異度の向上 | 横断3/コホート2/症例対照1 | -1            | -1    | -1   | -2    | 0              | 0    | NA    | NA   | NA    | NA       | NA      | NA   | 非常に弱(D)    | 8      | 診断感度・特異度の向上に関連したものはなかった。  |
| 重症度の判定      | 横断3/コホート2/症例対照1 | -1            | -1    | -1   | -1    | 0              | 0    | NA    | NA   | NA    | NA       | NA      | NA   | 非常に弱(D)    | 8      | 重症度の判定に直接関連したものはなかったが、SLE発症を重症とすれば、白血球減少(SS/SLE 56.4%・pSS 29.1%: p=0.004,RR(95%CI) 3.148)、renal tubular acidosisは有意差なし(SS/SLE 18.2%・pSS 20.0%: p=0.809,RR(95%CI) 0.889)。1つのコホート研究で、橋本甲状腺炎合併pSSは非合併pSSに比べ、低C4低頻度(HT+0%、HT-17.6%)(p=0.032,OR230(CI95% 1.13-4.046))。 |
| 腺外病変の診断     | 横断3/コホート2/症例対照1 | -1            | -1    | -1   | -1    | 0              | 0    | NA    | NA   | NA    | NA       | NA      | NA   | 非常に弱(D)    | 8      | 血小板減少と発疹に関連がみられた。肝機能異常は、神経症状、皮膚症状と関連がみられた。甲状腺機能異常の発症頻度は同年代のコントロールと有意差なく、腺外症状の出現頻度は甲状腺疾患の有無と関連がなかった。   |

コメント(該当するセルに記入)

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

【4-8 定性的システマティックレビュー】

|              |  |                 |
|--------------|--|-----------------|
| <b>CQ</b>    | SSCQ11                                     | 診断に有用な血液検査所見は何か |
| <b>P</b>     | SSの血液検査異常、年齢・性別は指定なし                       |                 |
| <b>I</b>     | WBC減少、血小板減少、IgG値、肝機能異常、甲状腺機能異常、低K血症、アシドーシス |                 |
| <b>C</b>     | なし   |                 |
| <b>臨床的文脈</b> |  | 血液検査(自己抗体産生含む)  |

|                    |  |
|--------------------|--|
| <b>01・02</b>       | 診断感度・特異度の向上                              |
| <b>非直接性のまとめ</b>    | 横断研究(3本)/コホート研究(2本)/症例対照研究(1本)で高リスクであった。 |
| <b>バイアスリスクのまとめ</b> | 横断研究(3本)/コホート研究(2本)/症例対照研究(1本)で中リスクであった。 |
| <b>非一貫性その他のまとめ</b> | 横断研究(3本)/コホート研究(2本)/症例対照研究(1本)中リスクであった。  |
| <b>コメント</b>        | 診断感度・特異度の向上に関連したデータは得られなかった。             |

|                    |  |
|--------------------|--|
| <b>03</b>          | 重症度の判定   |
| <b>非直接性のまとめ</b>    | 横断研究(3本)/コホート研究(2本)/症例対照研究(1本)で中リスクであった。   |
| <b>バイアスリスクのまとめ</b> | 横断研究(3本)/コホート研究(2本)/症例対照研究(1本)で中リスクであった。   |
| <b>非一貫性その他のまとめ</b> | 横断研究(3本)/コホート研究(2本)/症例対照研究(1本)で中リスクであった。   |
| <b>コメント</b>        | 1つの症例対照研究で、SSで発症しSLEを合併する例はSS単独例に比べ、白血球減少高頻度( $p=0.004, RR(95\%CI):3.148$ )、renal tubular acidosisは有意差なし( $p=0.809, RR(95\%CI):0.889$ )と報告。一つのコホート研究で、橋本甲状腺炎合併pSSではC4低値低頻度( $p=0.032, OR230(95\%CI13.13-4.046)$ )で悪性リンパ腫へのリスクが低い可能性が示唆された。 |

|                    |  |
|--------------------|--|
| <b>04</b>          | 腺外病変の診断                                  |
| <b>非直接性のまとめ</b>    | 横断研究(3本)/コホート研究(2本)/症例対照研究(1本)で中リスクであった。 |
| <b>バイアスリスクのまとめ</b> | 横断研究(3本)/コホート研究(2本)/症例対照研究(1本)で中リスクであった。 |

|                 |   |
|-----------------|---|
| 非一貫性その他の<br>まとめ | 横断研究(3本)/コホート研究(2本)/症例対照研究(1本)で中リスクであった。  |
| コメント            | 1つの横断研究で、血小板減少ありは、なしに比べ発疹高頻度(3/8(37.5%)>5/91(5.5%) p<0.05)。肝障害合併群は神経症状、皮膚症状高頻度(p<0.01)、リンパ球減少症は低頻度(p<0.01)、一つの横断研究。1つのコホート研究で関節痛・関節炎以外の腺外症状:橋本病有 4/27(14.8%)、無 18/73(24.7%)NS。甲状腺疾患の発症率は36%(58/160例)で、年齢、性別を一致させたコントロールと有意差なし。自己免疫性甲状腺疾患(ATD)では機能低下症が多く(18/20,90%, vs 7/17,41% in patients with NATD)。非自己免疫性甲状腺疾患(NATD)では甲状腺機能亢進症が多い(10/17,59% vs 2/20,10% in patients with ATD、p=0.001)、一つの横断研究。 |

#### 【4-10 SRレポートのまとめ】

6本の観察研究(3本の横断研究、2本のコホート研究、1本の症例対照研究)を対象にSRを行った。メタアナリシスの対象となる研究はなかった。

感度、特異度の向上に関し、今回の介入に関連する論文はなく、感度、特異度のデータは得られなかった(D)。

重症度の判定に関し、白血球減少とアシドーシスについては、1つの症例対照研究で、SLEを重症と考えた場合、SSで発症しSLEを合併する例はSS単独例に比べ、白血球減少高頻度(p=0.004,RR(95%CI):3.148)、renal tubular acidosisは有意差なし(p=0.809,RR(95%CI):0.889)であることが示された[採用論文1]。甲状腺機能異常に関連し、悪性リンパ腫を重症と考えた場合、一つのコホート研究で、橋本甲状腺炎合併pSSではC4低値低頻度(p=0.032,OR230(IC95%13.13-4.046)で悪性リンパ腫へのリスクが低い可能性が示唆された(D)[採用論文2]。

腺外病変の診断について、血小板減少との関連として、1つの横断研究で、血小板減少ありは、なしに比べ発疹が高頻度(3/8(37.5%)>5/91(5.5%) p<0.05)であることが示された[採用論文4]。肝機能異常として、一つの横断研究で、肝障害合併群は神経症状、皮膚症状高頻度(p<0.01)、リンパ球減少症は低頻度(p<0.01)であることが示された[採用論文3]。甲状腺機能異常について、1つのコホート研究で関節痛・関節炎以外の腺外症状は橋本病有 4/27(14.8%)、無 18/73(24.7%)で有意差なし、が示された[採用論文2]。一つの横断研究で、甲状腺疾患の発症率は36%(58/160例)で、年齢、性別を一致させたコントロールと有意差なしであり、自己免疫性甲状腺疾患(ATD)では機能低下症が多く(18/20,90%, vs 7/17,41% in patients with NATD)、非自己免疫性甲状腺疾患(NATD)では甲状腺機能亢進症が多い(10/17,59% vs 2/20,10% in patients with ATD、p=0.001)ことが示された(D)[採用論文6]。

以上より、今回、介入として選択した血液検査については、SS全体の診断への関与は明らかではない。重症度の判定に直接関与する結果は得られていないが、白血球減少はSLEの合併という点で、重症度の判定に関与する可能性が考えられる。一方、橋本甲状腺炎合併SSは、SS単独例比べ、悪性化しにくい経過をとる可能性が考えられる。

腺外病変の診断において、血小板減少と皮膚症状、肝機能異常と神経症状、皮膚症状との関連が考えられる。甲状腺機能異常については、甲状腺機能異常の発症頻度は同年代のコントロ

ールと有意差なく、腺外症状の出現頻度は甲状腺疾患の有無と関連がないことが考えられる。

## SSCQ12

## 【4-1 データベース検索結果】

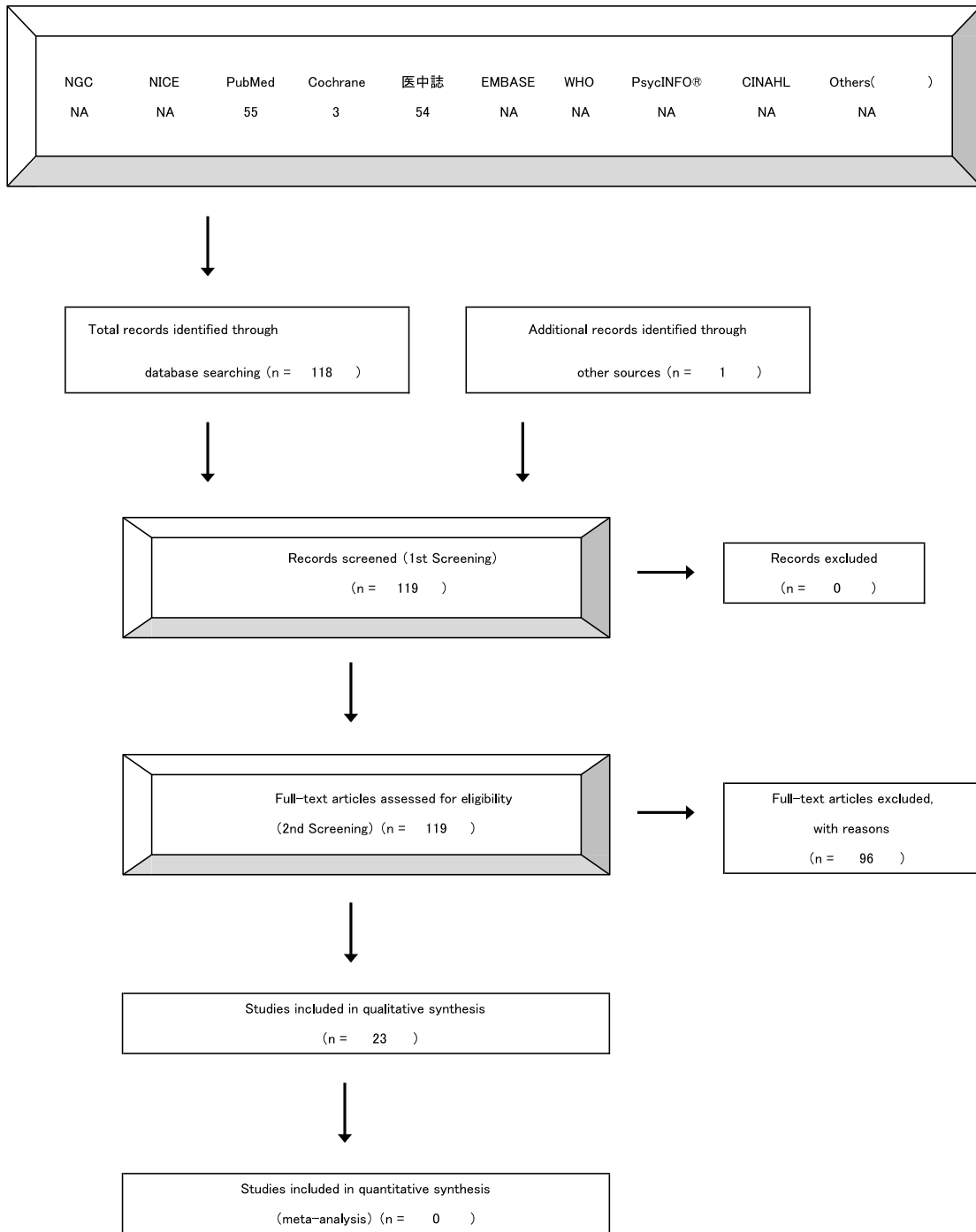
| タイトル   | SS   |           |
|--------|--|-----------|
| CQ     | SSCQ12 腺病変の評価に有用な画像検査にはどのようなものがあるか？  |           |
| データベース | PubMed   |           |
| 日付     | 2015/7/17  |           |
| 検索者    | 藤沢   |           |
| #      | 検索式  | 文献数       |
| #1     | Search "Sjögren's Syndrome"[Mesh]  | 10570     |
| #2     | Search "Salivary Gland Diseases"[MH] OR "Thyroid Diseases"[MH] OR "Parathyroid Diseases"[MH] OR "Prostatic Diseases"[MH] | 305,282   |
| #3     | Search "Diagnostic Imaging"[MH] OR "radiography"[SH] OR "ultrasonography"[SH] OR "radionuclide imaging"[SH]              | 2,147,769 |
| #4     | Search #1 and #2 and #3  | 1215      |
| #5     | Search "sensitivity and specificity"[MH]   | 438790    |
| #6     | Search #4 AND #5   | 82        |
| #7     | Search ("2000/01/01"[PDAT] : "2015/05/31"[PDAT]) AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND humans[MH]                        | 6367762   |
| #8     | Search #6 AND #7   | 55        |

| タイトル   | SS  |        |
|--------|---|--------|
| CQ     | SSCQ12 腺病変の評価に有用な画像検査にはどのようなものがあるか？   |        |
| データベース | Cochrane  |        |
| 日付     | 2015/7/23   |        |
| 検索者    | 藤沢  |        |
| #      | 検索式   | 文献数    |
| #1     | Sjögren's and (syndrome or disease*)  | 341    |
| #2     | (Salivary Gland Diseases) or (Thyroid Diseases) or (Parathyroid Diseases) or (Prostatic Diseases) | 1,637  |
| #3     | MeSH descriptor: [Diagnostic Imaging] explode all trees   | 31,895 |
| #4     | image* or *graphy   | 95593  |
| #5     | #1 and #2 and (#3 or #4) Publication Year from 2000, in Trials                                    | 3      |

|               |  |            |
|---------------|--|------------|
| <b>タイトル</b>   | SS   |            |
| <b>CQ</b>     | SSCQ12 腺病変の評価に有用な画像検査にはどのようなものがあるか？                                    |            |
| <b>データベース</b> | 医中誌  |            |
| <b>日付</b>     | 2015/7/15  |            |
| <b>検索者</b>    | 藤沢   |            |
| <b>#</b>      | <b>検索式</b>   | <b>文献数</b> |
| #1            | (Sjögren 症候群/TH or シェーグレン症候群/AL)                                       | 10,456     |
| #2            | (画像診断/TH or 画像診断/AL)   | 886,669    |
| #3            | (唾液腺炎/TH or 唾液腺炎/AL) or (涙嚢炎/TH or 涙腺炎/AL) or 腺病変/AL or 涙液/TH or 唾液/TH | 11,917     |
| #4            | #1 and #2 and #3   | 72         |
| #5            | (#4) and (DT=2000:2015 PT=会議録除く)                                       | 54         |



【4-2 文献検索フローチャート】PRISMA声明を改変



【4-3 二次スクリーニング後の一覧表】

| 文献                                      | 研究デザイン            | P       | I   | C  | O  | 除外 | コメント    |
|---|-------------------|---------|---|--|--|----|---------|
| Hammenfors DS. Clin Exp Rheumatol, 2015 | CR, Retrospective | 97pSS   | major salivary gland ultrasonography            | None   | US score, decreased saliva levels, Ro/SSA, La/SSB, lymphoid organisation                         | ✓  |         |
| Wu CB. J Oral Maxillofac Surg, 2015     | CC, Retrospective | 10 pSS  | 99mTc-pertechnetate salivary gland scintigraphy | 25 chronic obstructive parotitis, 12sialolithiasis | ultrasonography, sialography, sialoendoscopy   | ✓  |         |
| Dugonjic S. Hell J Nucl Med, 2014       | CC, Retrospective | 68 pSS  | dynamic salivary gland scintigraphy             | 10 non-SS  | dynamic salivary gland scintigraphy, unstimulated whole sialometry, technetium-99m-pertechnetate |    |         |
| Song GG. Clin Exp Rheumatol, 2014       | MA                | 448 pSS | Ultrasonography, sialography                    | 447 non-SS   | Sensitivity, Specificity, PLR, NLR,DOR   | ✓  |         |
| Goules AV. Nat Rev Rheumatol, 2014      | UN                |         | Salivary gland ultrasonography                  |  |  | ✓  | 解説のため除外 |
| Takagi Y. Rheumatology (Oxford), 2014   | CC, Retrospective | 364 pSS | Ultrasonography                                 | 217 non-SS: 2                                      | ACR classification, AECG classification,   |    |         |

|  |                   |                  |   |              | US-replaced ACR classifications  |   |  |
|--|-------------------|------------------|---|--------------|--|---|--|
| Cornec D. Rheumatology (Oxford), 2014          | CO, Retrospective | 45 pSS           | salivary gland ultrasonography                              | non-SS: 56 名 | SGUS echostructure score, anti-SSA/SSB,  | ✓ |  |
| Usuba FS. Clinics (Sao Paulo), 2014            | CS, Retrospective | 44 MCTD (14 sSS) | Salivary gland scintigraphy                                 | 41 non-SS    | sicca symptoms, dry eye, Schirmer's test, a tear film breakup time test, ocular surface staining | ✓ | 混合性結合組織病の患者が主体の研究。SSは2次性のみであり、画像診断も評価されていない。 |
| Kim HA. Nuklearmedizin, 2014                   | CC, Retrospective | 76 pSS           | <sup>99m</sup> Tc-pertechnetate salivary gland scintigraphy | 69 non-SS    | visual versus semiquantitative analysis, the area under the ROC curve                            |   |  |
| Theander E. Arthritis Care Res (Hoboken), 2014 | CC, Retrospective | 105 pSS          | salivary gland ultrasonography                              | 57 non-SS    | SGUS scoring system, parenchyma dyshomogeneity, hypoechoic lesions                               | ✓ |  |
| Jousse-Joulin S. Ultrasound Med Biol, 2013     | CC, Retrospective | 208 pSS          | salivary gland ultrasonography                              | 117 non-SS   | tendon pain, entheses, enthesal insertion sites,   | ✓ | 付着部の評価が目的のため除外                               |

|  |                      |                   |   |                            |  |   |         |
|--|----------------------|-------------------|---|----------------------------|--|---|---------|
| Kanekar SG.<br>Otolaryngol<br>Clin North<br>Am, 2012 | UN                   |                   | MRI   |                            | SS, adenoma.<br>cyst,<br>carcinoma   | ✓ | 解説のため除外 |
| Cornec D.<br>Arthritis<br>Rheum,<br>2013             | CS,<br>Prospective   | 78 pSS            | salivary<br>gland<br>ultrasonography              | 80<br>non-SS               | ROC curve<br>analysis,<br>Doppler<br>waveform<br>analysis,<br>AECG<br>criteria,  | ✓ |         |
| Zou Q. Clin<br>Rheumatol,<br>2012                    | CR,<br>Retrospective | 75 pSS, 20<br>sSS | salivary<br>gland<br>scintigraphy                 | None                       | semi-quantitative<br>parameters,<br>salivary<br>gland<br>histopathologic<br>manifestations,<br>stimulated<br>excretion<br>fraction, ROC<br>curve |   |         |
| Aksoy T.<br>Clin<br>Rheumatol,<br>2012               | CC,<br>Retrospective | 30 pSS            | salivary<br>gland<br>scintigraphy                 | 30<br>non-SS               | Chisholm and<br>Mason<br>scoring, ROI<br>counts,<br>excretion<br>fraction  | ✓ |         |
| Qiu X. Acta<br>Ophthalmol,<br>2012                   | CC,<br>Retrospective | 53 pSS            | Fourier-domain optical<br>coherence<br>tomography | 174<br>healthy<br>controls | lipid tear<br>deficiency,<br>dry eye   | ✓ | CT      |
| Milic V.<br>Rheumatology (Oxford),<br>2012           | CC,<br>Retrospective | 140 pSS           | ultrasonography                                   | 50<br>non-SS               | sialoscintigraphy, biopsy,<br>AUC-ROC,<br>American-European  | ✓ |         |

|   |                      |                    |                                |                           | classification criteria   |   |                              |
|---|----------------------|--------------------|--------------------------------|---------------------------|---|---|------------------------------|
| Estiasari R.<br>Mult Scler,<br>2012         | CR,<br>Retrospective | 22 pSS<br>with CNS | MRI scans                      | None                      | CNS<br>manifestations,<br>anti-aquaporin-4 (AQP4)<br>antibody   | ✓ | 抗AQP4抗体の評価であり、MRIの診断を評価していない |
| Sun Z. Eur<br>J Radiol,<br>2012             | CR,<br>Retrospective | 34 pSS             | computed tomography            | 22<br>non-SS              | X-ray<br>sialography,<br>Heterogeneity,<br>abnormal<br>diffuse fat<br>tissue<br>deposition,<br>diffuse<br>punctate<br>calcification | ✓ |                              |
| Castro I.<br>Rheumatology (Oxford),<br>2012 | CC,<br>Retrospective | 31 pSS             | sulphotransferase activity     | 31<br>healthy<br>controls | glycosylation pathway,<br>Gal3ST,<br>mucin<br>hyposulphation, dry mouth   | ✓ | 画像評価は患者背景に用いられているのみ          |
| Kitagawa T.<br>Clin<br>Rheumatol,<br>2012   | CC,<br>Retrospective | 45 pSS             | anti-centromere antibody       | 54<br>non-SS              | unstimulated whole salivary flow,<br>anti-SSA/SSB, salivary gland scintigraphy  | ✓ | 画像評価は患者背景に用いられているのみ          |
| Ma Q.<br>Rheumatol<br>Int, 2011             | CR,<br>Retrospective | 11 pSS             | Benign lymphoepithelial lesion | None                      | physical examination,<br>CT, MRI  | ✓ | 画像評価は患者背景に用いられているのみ          |

|   |                               |         |                              |                     |  |   |                          |
|---|-------------------------------|---------|------------------------------|---------------------|--|---|--------------------------|
| Naganawa S. Magn Reson Med Sci, 2010                              | CC, Retrospective             | 8 pSS   | magnetic resonance imaging   | 2 non-SS            | facial nerve, parotid duct, parotid gland, PSIF  | ✓ | 顔面神経と唾液腺管の新しい描出法の検討であるため |
| Botsios C. Joint Bone Spine, 2011                                 | CO, Retrospective             | 336 pSS | salivary gland scintigraphy  | None                | age (young, adult, elder)  | ✓ | 年長患者の病状の評価が目的のため         |
| Gune S. Nucl Med Commun, 2010                                     | CC, Retrospective             | 27 pSS  | Salivary gland scintigraphy  | 10 healthy controls | Schirmer test, tear film break-up time, Rose Bengal tests  | ✓ |                          |
| Takagi Y. Ann Rheum Dis, 2010                                     | CC, Retrospective, blind test | 188 pSS | Salivary ultrasonography     | 172 non-SS          | American-European criteria, sialography  |   |                          |
| Nakamura H. Rheumatology (Oxford), 2010                           | CC, Retrospective             | 63 pSS  | minor salivary gland biopsy  | 49 non-SS           | AECG criteria, Sex, dry eye, Saxon test, Schirmer's test, anti-SSA/Ro antibody, MSGB grading and sialography | ✓ | 画像評価は患者背景に用いられているのみ      |
| Obinata K. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2010 | CC, Retrospective             | 36 pSS  | sialography, ultrasonography | 37 non-SS           | salivary gland biopsy  | ✓ |                          |

|                                      |                      |                          |  |                                |   |   |                     |
|--------------------------------------|----------------------|--------------------------|--|--------------------------------|---|---|---------------------|
| Ramos-Casals M, J<br>Rheumatol, 2010 | CR,<br>Retrospective | 405 pSS                  | Parotid scintigraphy                           | None                           | Scintigraphic stages, parotid enlargement, systemic involvement, high titers of antinuclear antibody, positive rheumatoid factor, anti-Ro/SSA, anti-La/SSB, low C4 levels, and low CH50 |   |                     |
| Milic VD,<br>Scand J Rheumatol, 2010 | CC,<br>Retrospective | 159 SS (115 pSS, 44 sSS) | ultrasonography                                | 50 non-SS, 36 healthy controls | ultrasonographic criteria, AUC-ROC, American-European classification criteria   |   |                     |
| Yazisiz V.<br>Rheumatol Int. 2009    | CR,<br>Retrospective | 123 pSS                  | high-resolution computerized tomography (HRCT) | None                           | high-resolution computerized tomography (HRCT)  | ✓ | 肺病変についてCTでの画像評価     |
| Alhomoud IA. Saudi Med J, 2009       | UN                   |                          |  |                                | Ocular symptoms, Oral symptoms, Histopathology, Imaging   | ✓ | 解説のため除外             |
| Pirildar T.<br>Rheumatol Int. 2010   | CC,<br>Retrospective | 18 pSS                   | technetium-99m diethylene triamine penta-aceti | 13 healthy controls            |   | ✓ | 画像検査は肺の評価にのみ用いられている |

|   |                          |                            |   |                           |  |   |                             |
|---|--------------------------|----------------------------|---|---------------------------|--|---|-----------------------------|
|   |                          |                            | c acid<br>aerosol<br>inhalation<br>scintigraphy |                           |  |   |                             |
| Chikui T.<br>Ultrasound<br>Med Biol.<br>2009            | CR,<br>Retros<br>pective | 192 pSS                    | US,   | None                      | sialographic<br>stafe of<br>Rubin-Holt   |   |                             |
| Milic VD. J<br>Rheumatol.<br>2009                       | CC,<br>Retros<br>pective | 107 pSS                    | ultrasonogr<br>aphy                             | 28<br>non-SS              | ultrasonograp<br>hic scoring<br>system,<br>AUC-ROC,<br>American-<br>European<br>classification<br>criteria | ✓ |                             |
| Vinagre F.<br>Autoimmun<br>Rev. 2009                    | UN                       |                            | salivary<br>gland<br>scintigraphy               |                           |  | ✓ | 解説のため                       |
| Regier M.<br>Rofo, 2009                                 | CC,<br>Retros<br>pective | 13 pSS                     | MR<br>sialography                               | 52<br>healthy<br>controls | DW-EPI,<br>parotid gland,<br>ADC map,<br>ROI   | ✓ |                             |
| Vivino FB.<br>Rheum Dis<br>Clin North<br>Am, 2008       | UN                       |                            | dynamic<br>salivary<br>scintigraphy             |                           | SS<br>therapeutic<br>environment,<br>scintigraphy's<br>ability   | ✓ | 解説のため                       |
| Poul JH.<br>Dentomaxill<br>ofac Radiol.<br>2008         | CO,<br>Retros<br>pective | 45 SS(36<br>pSS ,9<br>sSS) | US  | None                      | sintigraphy  | ✓ |                             |
| Ramos-Cas<br>als M.<br>Medicine<br>(Baltimore).<br>2008 | CO,<br>Retros<br>pective | 1010 pSS                   |   | None                      | immunologic<br>markers,<br>parotid<br>scintigraphy,<br>salivary gland<br>biopsy                            | ✓ | コホートの<br>サブ解析<br>が目的の<br>ため |



|  |                      |                |              |                                 |   |   |                    |
|--|----------------------|----------------|--------------|---------------------------------|---|---|--------------------|
| Salaffi F.<br>Rheumatology. 2008   | CC,<br>Retrospective | 77 pSS         | US           | 77 sicca symptoms               | sialography and scintigraphy  | ✓ |                    |
| Simizu M.<br>Oral Surg<br>Oral Med<br>Oral Pathol<br>Oral Radiol<br>Endod.<br>2008 | CC,<br>Retrospective | 72 SS          | US           | None                            | The relationships between the vascularity and the results of sialographic, serologic, and histopathologic examinations were analyzed. | ✓ |                    |
| Roberts C.<br>Radiology.<br>2008   | CC,<br>Retrospective | 21 pSS         | MR           | 11 healthy controls             | dynamic contrast material-enhanced magnetic resonance (MR) imaging  | ✓ |                    |
| Wernicke D.<br>J Rheumatol,<br>2008  | CC,<br>Retrospective | 57 pSS, 33 sSS | US           | 78 non-SS, 148 healthy controls | size and parenchymal echogenicity of the major salivary glands  | ✓ |                    |
| Sumi M.<br>AJNR Am J Neuroradiol . 2007  | CC,<br>Retrospective | 14 SS          | MR           | 89 without SS, 3 tumor or cyst  | Labial Glands   | ✓ |                    |
| Brito-Zerón P.<br>Rheumatology. 2007   | CO,<br>Retrospective | 266 pSS        | scintigraphy | None                            | B-cell lymphoma, vasculitis   | ✓ | 画像評価は患者背景に用いられているの |

|                                      |                   |                            |                                    |  |   |   |   |
|--------------------------------------|-------------------|----------------------------|------------------------------------|--|---|---|---|
|                                      |                   |                            |                                    |  |   |   | み |
| van den Berg I. Eur J Oral Sci. 2007 | CC, Retrospective | 62 SS ( pSS/sSS 34/28)     | Sialography                        | 45 sialosis, 30 sodium retention syndrome, 9 medication-induced xerostomia | Xerostomia inducing medication, Sialometry  | ✓ |   |
| Hocevar A. Eur J Radiol. 2007        | CC, Retrospective | 28 pSS                     | US                                 | 29 control subjects  | Echogenicity, delineation of glandular borders and sonographic structure  | ✓ |   |
| Henriksen AM. Clin Rheumatol. 2007   | CC, Retrospective | 8 SS                       | scintigraphy                       | 16 isolated  | sicca symptoms, Schirmer-1 test, Rose bengal test, labial biopsy, parotid sialography, unstimulated salivary flow | ✓ |   |
| Langegger C. Rheumatol Int. 2007     | CR, Retrospective | 17 pSS (European criteria) | semiquantitative sialoscintigraphy | None   | AEC criteria, European criteria, sialoscintigraphy  | ✓ |   |

|   |                             |                         |   |                                  |   |   |                           |
|---|-----------------------------|-------------------------|---|----------------------------------|---|---|---------------------------|
| Yamada<br>H.Clin<br>Rheumatol.<br>2007  | non-R<br>CC,<br>Prospective | 30 pSS                  | cevimeline,<br>lip biopsy,<br>anti-SSA/S<br>SB,<br>anti-M3R,<br>sialography | pre-treatment/<br>post-treatment | cevimeline,<br>stimulated<br>sialometry, lip<br>biopsy,<br>sialography                    | ✓ | セビメリン<br>の効果の<br>判定が目的のため |
| Nishiyama<br>S. J<br>Rheumatol,<br>2006   | CC,<br>Retrospective        | 45 pSS                  | parotid<br>gland<br>scintigraphy  | 23<br>healthy<br>controls        | levels of peak<br>count, uptake<br>speed,<br>excretion<br>speed,<br>excretion<br>function | ✓ |                           |
| Decuzzi<br>M.Hell J<br>Nucl Med.<br>2006  | CR,<br>retrospective        | 20 pSS                  | scintigraphy<br>-time<br>activity<br>pattern,                               | none                             | ultrasonography,<br>Tc99m-scintigraphy,   | ✓ |                           |
| Shimizu M.<br>Oral Surg<br>Oral Med<br>Oral Pathol<br>Oral Radiol<br>Endod.2006 | CR,<br>retrospective        | 79<br>pSS-retrospective | sonographic<br>diagnostic,<br>serological<br>finding,                       | 80<br>SS-prospective             | sonographic<br>diagnostic,  |   |                           |
| Morimoto<br>Y. Oral<br>Dis.2006   | CC,<br>prospective          | 5 SS                    | dynamic<br>MRI,<br>sialographic   | 30<br>healthy,                   | dynamic MRI,<br>sialographic  | ✓ |                           |
| Chikui T.<br>Ultrasound<br>Med<br>Biol.2006                                     | CC,<br>prospective          | 132 SS<br>susp          | sonography,   | none                             | sialography,<br>ultrasonography,<br>saxon test  | ✓ |                           |
| Tomiita M.<br>Clin Exp<br>Rheumatol.<br>2005                                    | CC,<br>prospective          | 8 pSS                   | MR<br>sialography,<br>X-ray<br>sialography                                  | none                             | sialography,<br>MR<br>sialography,  |   |                           |
| Kamishima<br>T. Radiat<br>Med, 2005   | CC,<br>Retrospective        | 30 pSS                  | MR<br>sialography   | 8 healthy<br>controls            | parotid gland,<br>Low-field MR<br>system  | ✓ |                           |

|   |                          |                        |  |                                |  |   |                                      |
|---|--------------------------|------------------------|--|--------------------------------|--|---|--------------------------------------|
| Takagi Y. J<br>Magn<br>Reson<br>Imaging.200<br>5    | CR,<br>prospe<br>ctive   | 143<br>xerostomi<br>a, | High-Resolu<br>tion MR<br>Sialography  | none                           | MR<br>sialography,                                   |   |                                      |
| Takagi Y.<br>AJNR Am J<br>Neuroradiol<br>. 2005     | CC,<br>retrosp<br>ective | 55 SS                  | MR imaging,<br>saliva flow<br>rate,<br>Sialography   | 28<br>xerosto<br>mia,          | MRI  |   |                                      |
| Giuseppetti<br>GM. Eur J<br>Radiol.2005             | CC,<br>retrosp<br>ective | 40 pSS                 | Tc99m<br>scintigraphy<br>, US  | 17 sSS,<br>20<br>healthy       | Ultrasonograp<br>hy                                  | ✓ |                                      |
| Hocevar A.<br>Rheumatolo<br>gy<br>(Oxford).20<br>05 | CC,<br>prospe<br>ctive   | 218<br>xerostomi<br>a, | Ultrasonogr<br>aphy,serolo<br>gical test,<br>major<br>salivary<br>gland                            |                                | Ultrasonograp<br>hy                                  | ✓ |                                      |
| Booker J.<br>Nucl Med<br>Commun,<br>2004            | CC,<br>Retros<br>pective | 83 pSS                 | Salivary<br>gland<br>scintigraphy  | 26<br>healthy<br>controls      | semi-quantita<br>tiveanalysis,<br>TACs, P:S<br>ratio |   |                                      |
| Howlett<br>DC. Clin<br>Radiol.2004                  | CC,<br>retrosp<br>ective |                        | ultrasonogr<br>aphy  |                                | ultrasonograp<br>hy                                  | ✓ | 対象群や<br>比較対象<br>がなく、疾<br>患画像所<br>見のみ |
| Niemela<br>RK.Rheuma<br>tology<br>(Oxford).20<br>04 | CC,<br>retrosp<br>ective | 27 pSS                 | ultrasonogr<br>aphy, MR<br>sialography,<br>MRI,<br>serological<br>findings,<br>salive flow<br>rate | 27<br>healthy,<br>27<br>non-SS | US, MR<br>imaging, MR<br>sialography                 | ✓ |                                      |

|  |                      |  |  |  |   |   |   |
|--|----------------------|--|--|--|---|---|---|
| Pezzi PP.<br>Am J<br>Ophthalmol.<br>2004                     | CC,<br>retrospective | 16<br>Vogt-Koyanagi-Harada<br>Syndrome | lip biopsy,<br>scintigraphy                                  | 16<br>healthy,   |   | ✓ | Vogt-Koyanagi-Harada<br>Syndrome<br>患者を SS<br>診断と当て<br>はまるか見<br>たのみ |
| Shizukuishi<br>K. Ann Nucl<br>Med. 2003                      | CC,<br>retrospective | 124 SS                                 | scintigraphy<br>, saxon test,                                | 11 healthy   | scintigraphy                                    |   |   |
| El Miedany<br>YM. Joint<br>Bone<br>Spine. 2004               | CC,<br>retrospective | 47 pSS                                 | ultrasonography,<br>MRI                                      | 20<br>healthy  | ultrasonography                                 |   |   |
| Vissink A.<br>Arch<br>Otolaryngol<br>Head Neck<br>Surg. 2003 |                      | 80<br>patients                         | Schirmer/rose<br>test,<br>salivary<br>test, IgG<br>level     |  | scintigraphy,                                   | ✓ |   |
| Tensing EK.<br>Ann Rheum<br>Dis. 2003                        | CC,<br>prospective   | 26 pSS                                 | serological<br>finding,<br>salivary<br>flow,<br>scintigraphy | 8 sSS, 9<br>healthy  | sialography,<br>salivary flow,<br>occlusal rate | ✓ |   |
| Adams BK.<br>Nucl Med<br>Commun,<br>2003                     | CC,<br>Retrospective | 17 pSS                                 | Salivary<br>gland<br>scintigraphy                            | 15<br>healthy<br>controls,<br>18<br>autoimmune<br>disorder | MA, MS, PRI,<br>Urs                             | ✓ |   |
| Tonami H. J<br>Comput<br>Assist<br>Tomogr,<br>2003           | CC,<br>Retrospective | 436 pSS                                | lymphoma   | 27 SS<br>with ML   | cervical<br>regions,<br>meticulous<br>imaging,  | ✓ | 画像評価<br>は患者背<br>景に用いら<br>れているの<br>み                                 |

|  |                              |  |   |  |   |   |                                      |
|--|------------------------------|--|---|--|---|---|--------------------------------------|
| Pericot I.<br>Mult<br>Scler.2003               | CC,<br>retrospective         | 9 multiple<br>sclerosis<br>with SS   | MRI,<br>serological<br>findings, lip<br>biopsy                                | 49<br>multiple<br>sclerosis  | MRI.  | ✓ | 多発性硬<br>化症に関し<br>てしか述べ<br>られていな<br>い |
| Loutfi I.J<br>Nucl Med<br>Technol.20<br>03     | CR,<br>prospective           | 21<br>patients   | 99m Tc<br>scintigraphy  |  | 99m Tc<br>scintigraphy,   | ✓ | 対象患者<br>の診断名<br>が記載され<br>ていない        |
| Kamisawa<br>T. Am J<br>Gastroente<br>rol, 2003 | cross-<br>sectional<br>study | 45 SS<br>(2 male, 43<br>female)  | scintigraphy  | 33<br>chronic<br>pancreat<br>itis, 28<br>controls                                  | sialochemistr<br>y and salivary<br>gland,<br>Concentratio<br>ns of Na ,<br>amylase, and<br>2-microglobul<br>in in saliva,<br>Ratio of<br>Cumulative<br>Peak Count,<br>Ratio of<br>Washout | ✓ | 膵炎の病<br>態解明が<br>目的のため                |
| Morimoto<br>Y. Oral<br>Diseases,<br>2002       | CC,<br>Retros<br>pective     | six<br>patients<br>(two men<br>and four<br>women,<br>aged 18-<br>64 years)<br>(Sjögren'<br>s<br>syndrome,<br>chronic<br>sialoadenit<br>is, and<br>salivary<br>calculi) | X-ray<br>sialography,<br>MR<br>sialography,<br>and virtual<br>MR<br>endoscopy | 10<br>volunte<br>ers (four<br>men and<br>six<br>women,<br>ages 20-<br>61<br>years) | maximum<br>intensity<br>projection<br>(MIP), shaded<br>surface<br>display (SSD),<br>and volume<br>rendering<br>techniques<br>(VRT)  | ✓ |                                      |

|   |                      |  |  |  |   |        |                 |
|---|----------------------|--|--|--|---|--------|-----------------|
| Kalk WW.<br>Oral Surg<br>Oral Med<br>Oral Pathol<br>Oral Radiol<br>Endod,<br>2002 | CC,<br>Retrospective | 39 SS patients<br>(20 primary and 19 secondary SS) | sialography                            | 61 non-SS patients (18 sialoadenosis, 18 sodium retention dysfunction syndrome, 11 drug-induced xerostomia, and 14 no disease) | sensitivity and specificity   | ✓      | CNS の画像評価が対象のため |
| Chang CP,<br>Ann Rheum Dis 2002   | CC,<br>Retrospective | 32 female patients with pSS                        | brain magnetic resonance imaging (MRI) | 17 female patients with pSS without neuropsychiatric symptoms and signs  | <sup>99m</sup> Tc ECD brain SPECT                                   | ✓      | 脳の画像評価が対象のため    |
| Karanikas G, Scand J Rheumatol, 2002  | CC,<br>Retrospective | 12 sSS   | salivary gland scintigraphy            | 7 non-SS   | human polyclonal immunoglobulin                                     | ✓<br>□ | 頭部の評価が目的のため     |
| Rosas J.<br>Rheumatology, 2002  | CR,<br>Retrospective | 60 pSS   | scintigraphy                           | None   | unstimulated (basal) salivary flow (BSF), stimulated salivary flows | ✓      | 唾液分泌量の評価が目的のため  |

|  |                          |  |   |  |  |   |                                     |
|--|--------------------------|--|---|--|--|---|-------------------------------------|
|  |                          |  |   |  | (SSF),<br>scintigraphic<br>patterns  |   |                                     |
| Kalk WW. J<br>Rheumatol,<br>2002                 | CC,<br>Retros<br>pective | 32 pSS, 25<br>sSS  | oral and<br>ocular<br>manifestatio<br>ns                          | 23<br>non-SS   | BUT, tear<br>lactoferrin<br>level,<br>Schirmer<br>test, Rose<br>Bengal score | ✓ | 画像評価<br>は患者背<br>景に用いら<br>れているの<br>み |
| Taura S.<br>Clin Nucl<br>Med, 2002               | CC,<br>Retros<br>pective | 32 pSS<br>(grade 1 or<br>2), 41 pSS<br>(grade 3 or<br>4) | salivary<br>gland<br>scintigraphy                                 | 25<br>healthy<br>controls  | histopathologi<br>c grade,<br>Tc-99m<br>pertechneta<br>te                    | ✓ | 甲状腺の<br>評価が目<br>的のため                |
| Sumi M.<br>AJR Am J<br>Roentgenol,<br>2002       | CC,<br>Retros<br>pective | 20 SS  | MR imaging  | 36<br>healthy<br>subjects,<br>six<br>patients<br>with<br>sialoaden<br>itis | diffusion<br>coefficient   | ✓ |                                     |
| Niemela<br>RK.Arthritis<br>Rheum,<br>2001        | CC,<br>Retros<br>pective | 26 pSS   | magnetic<br>resonance<br>(MR)<br>imaging and<br>MR<br>sialography | 7 healthy<br>controls  | MR<br>classificatio<br>ns, Ro/SSA<br>antibodies                              | ✓ |                                     |
| Yoshino N.<br>Radiology,<br>2001                 | CC,<br>Retros<br>pective | 3 SS   | magnetic<br>resonance<br>(MR)<br>imaging                          | 18<br>controls,<br>7 other<br>diseases                                     | DW MR<br>images and<br>apparent<br>diffusion<br>coefficient<br>maps          | ✓ |                                     |
| Kalk WW.<br>Oral Surg<br>Oral Med<br>Oral Pathol | CR,<br>Retros<br>pective | 24 SS  | sialography   | None   | the duration,<br>the total<br>amount of<br>infused                           |   |                                     |



|   |                          |   |                                  |                       |   |   |                                     |
|---|--------------------------|---|----------------------------------|-----------------------|---|---|-------------------------------------|
| Oral Radiol<br>Endod,<br>2001                         |                          |   |                                  |                       | contrast fluid,<br>the velocity<br>of contrast<br>infusion,<br>presence and<br>severity<br>of pain,<br>duration of<br>pain after<br>sialography,<br>and the<br>patients'<br>acceptance<br>of<br>the procedure |   |                                     |
| Uffmann M.<br>J Thorac<br>Imaging,<br>2001            | CR,<br>Retros<br>pective | 37 pSS                                      | CT                               | None                  | Lung, HRCT,<br>PFTs   | ✓ | 肺病変の<br>評価が目<br>的のため                |
| de Seze J.<br>Neurology,<br>2001                      | CR,<br>Retros<br>pective | 60 SS with<br>primary<br>progressiv<br>e MS | primary<br>progressive<br>MS     | None                  | Schirmer<br>test, a<br>salivary gland<br>scintigraphy,<br>and anti-Ro<br>(SSa) and<br>anti-La (SSb)<br>serologies   | ✓ | 画像評価<br>は患者背<br>景に用いら<br>れているの<br>み |
| Sakamoto<br>M.<br>Dentomaxill<br>ofac Radiol,<br>2001 | CC,<br>Retros<br>pective | 3 SS  | MR<br>sialography                | 2 healthy<br>controls | TSE, SSTSE,<br>HASTE,<br>TGSE   | ✓ |                                     |
| Carotti M.<br>Clin<br>Rheumatol,<br>2001              | CC,<br>Retros<br>pective | 30 pSS                                      | the<br>ultrasonogr<br>aphic (US) | 30<br>controls        | parenchymal<br>homogeneity,<br>echogenicity,<br>size of the<br>glands and<br>posterior<br>glandular   | ✓ |                                     |

|  |                      |  |   |   |  |                            |                                   |
|--|----------------------|--|---|---|--|----------------------------|-----------------------------------|
|  |                      |  |   |   | border, peak systolic velocity (PSV) and resistive index (RI)  |                            |                                   |
| Solans R. J<br>Nucl Med,<br>2001             | CR,<br>prospective   | 79 patients undergoing radioiodine therapy | sequential salivary gland scintigraphy using 370 MBq (10 mCi) <sup>99m</sup> Tc-pertechnetate | None  | dry mouth and dry eyes, drug history, Schirmer's test, rose Bengal dye and tear break-up time, antinuclear antibodies (ANAs), anti-Ro (SS-A) and anti-La (SS-B) antibodies | ✓ <input type="checkbox"/> | Radioiodine therapy の影響をみた研究のため除外 |
| Tonami H. J<br>Comput Assist Tomogr,<br>2001 | CC,<br>Retrospective | 80 SS (58 primary and 22 secondary SS)     | MR sialography, salivary gland scintigraphy   | 8 rheumatoid arthritis, 7 systemic lupus erythematosus, 3 mixed connective tissue disease, 2 progress | sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV)  |                            |                                   |

|   |                          |   |  |   |   |   |  |
|---|--------------------------|---|--|---|---|---|--|
|   |                          |   |  | ive<br>systemic<br>sclerosis<br>, 2<br>dermato<br>myositis.                                     |   |   |  |
| Aung W. J<br>Nucl Med,<br>2001              | CC,<br>Retros<br>pective | 70 SS   | Salivary<br>gland<br>scintigraphy        | 21<br>healthy<br>controls   | The<br>prestimulator<br>y oral activity<br>index,<br>poststimulato<br>ry oral<br>activity index,<br>and time<br>interval<br>between the<br>vascular<br>perfusion<br>peak and the<br>prestimulated<br>maximum oral<br>activity point |   |  |
| Izumi M.<br>AJR Am J<br>Roentgenol,<br>2000 | CC,<br>Retros<br>pective | 50<br>patients<br>with<br>Sjögren's<br>syndrome | MR Imaging,<br>Sialography               | 24<br>patients<br>with<br>hyperlipi<br>demia<br>and<br>symptom<br>s of<br>sicca<br>syndrom<br>e | features of<br>the salivary<br>glands,<br>salivary<br>function,<br>immunologic<br>abnormalities,<br>and plasma<br>lipid profiles  |   |  |
| Salaffi F. J<br>Rheumatol,<br>2000          | CC,<br>Retros<br>pective | 30 pSS  | Salivary<br>gland<br>ultrasonogr<br>aphy | 30<br>non-SS  | LSG biopsy,<br>US score,<br>ROC   | ✓ |  |

|   |                      |   |  |                  |  |   |  |
|---|----------------------|---|--|------------------|--|---|--|
| Makula E.<br>Rheumatology (Oxford),<br>2000   | CC,<br>Retrospective | 44 pSS  | MRI, US  | 52<br>controls   | parenchymal<br>inhomogeneity   | ✓ |  |
| Manthorpea<br>R. Ann<br>Rheum Dis,<br>2000    | MA                   | 386 pSS   | sialometry,<br>salivary<br>gland<br>scintigraphy           | 3700<br>controls | present and<br>past smoking<br>habits, ANA;<br>anti-SSA/Ro<br>antibodies;<br>anti-SSB/La<br>antibodies;<br>IgM-RF and<br>IgG | ✓ | 喫煙者でのSSの発症頻度の検討が目的のため  |
| Maeda N.<br>Jpn. J. Clin.<br>Immunol,<br>2005 | CR,<br>Retrospective | 282 SS<br>(216 pSS,<br>66 sSS)  | Sialography,<br>scintigraphy                               | None             | sensitivity,<br>specificity  | ✓ | 東京都の個人調査票の認定基準の評価が目的のため  |
| Kimura Y.<br>Oral Radiol,<br>2011             | CA                   | 3pSS  | MR imaging,<br>MR<br>sialography,<br>ultrasonographic (US) | None             |  | ✓ | Case reportのため除外   |
| Naganawa S.<br>Magn<br>Reson Med<br>Sci, 2010 | CS,<br>Retrospective | 10<br>patients (8<br>an uni<br>lateral<br>parotid<br>region<br>mass +<br>2SS) | 3D-PSIF-D<br>WI  | None             | facial nerve,<br>parotid duct  | ✓ | 3D-PSIF-DWIと32-channel array head coilを用いた顔面神経と耳下腺の導管の三次元画像構築についてのため除外 |

|  |                                  |   |  |                             |   |   |                       |
|--|----------------------------------|---|--|-----------------------------|---|---|-----------------------|
| Tsuji Y.<br>Showa Univ<br>J Med Sci,<br>2006                                     | CA                               | a<br>15-year-old girl with sicca symptoms, submandibular gland swelling and facial erythema | Submandibular gland biopsy, Schirmer test, MRI etc | None                        | 顎下腺腫脹、ドライマウス、ドライアイ                      | ✓ | 小児の case report のため除外 |
| Kazuya<br>Shizukuishi<br>Annals of<br>Nuclear<br>Medicine,<br>2003               | Prospective,<br>CC               | 124 pSS   | salivary gland scintigraphy                        | 11 normal volunteers        | Salivary gland scintigraphy, Saxon test | ✓ |                       |
| Masahiro<br>Izumi<br>Oral<br>Science<br>International<br>2004                    | Retrospective,<br>CS,<br>one arm | 21 patients with parotitis  | CT   | None                        | adult parotitis                         | ✓ |                       |
| Yamamoto<br>K. Hospital<br>Dentistry &<br>Oral-Maxillofacial<br>Surgery,<br>2001 | CR,<br>Retrospective             | 32 pSS  | シンチグラフィ  | なし                          | 唾液腺機能、耳下腺、顎下腺                           | ✓ |                       |
| Takagi Y.<br>Rheumatology (Oxford),<br>2015                                      | CC,<br>Retrospective             | 317 SS  | ultrasonography                                    | なし                          | 唾液腺機能、顎下腺、耳下腺                           |   | 追加分                   |
| 島田健雄.<br>神奈川歯学,<br>2014  | Prospective,<br>one arm          | 24 pSS  | 唾液腺シンチグラフィ   | FS<1:1<br>1≤FS<2:12<br>2≤FS | 口唇腺生検、Focus score                       | ✓ |                       |

|                                   |                              |                                   |  |                       |  |   |  |
|-----------------------------------|------------------------------|-----------------------------------|--|-----------------------|--|---|--|
| 加藤洋史.<br>日口粘膜<br>誌,2006           | CC,<br>Retros<br>pective     | 136 SS                            | 唾液分泌検<br>査、唾液腺<br>シンチグラ<br>フィー、唾液<br>腺造影検<br>査、眼科検<br>査、血清検<br>査 | 40 歳以<br>上と 40<br>歳未満 | 唾液分泌量、<br>唾液腺シン<br>チ、耳下腺造<br>影、口唇腺生<br>検、一次性<br>SS、二次性<br>SS、口腔乾<br>燥、眼乾燥、<br>血清自己抗<br>体 | ✓ | 年齢群に<br>よる病態の<br>比較が目<br>的のため                                |
| 松田 曙美.<br>北海道歯<br>科医師会<br>誌, 2006 | CR,<br>Retros<br>pective     | 48 SS 疑<br>い                      | 唾液腺造影  | なし                    | 唾液腺造影<br>検査, 口唇腺<br>の病理組織<br>検査, 血液検<br>査  | ✓ | 診断が確<br>定していな<br>い   |
| 平本 哲哉.<br>中部リウマ<br>チ, 2005        | CR,<br>Retros<br>pective     | 26 pSS, 20<br>sSS                 | 抑うつと不<br>安   | None                  | 血液検査, 質<br>問法, 心理テ<br>スト, 唾液腺<br>シンチグラフ<br>イー  | ✓ | 心理的要<br>因の検討<br>であるため  |
| 小川法良.<br>日本臨床<br>免疫学会<br>会誌, 2004 | Prospe<br>ctive, o<br>ne arm | 9SS                               | 塩酸セビメ<br>リン 90mg   | None                  | VAS, Saxon<br>test, 唾液腺シ<br>ンチグラフィ<br>ー, MR シアロ<br>グラフィー, 抗<br>SS-A, 抗<br>SS-B, IgG      | ✓ | 塩酸セビメ<br>リン投与の<br>研究のため<br>除外                                |
| 外山三智<br>雄. 歯科放<br>射線, 2004        | MA                           | (筆者の)<br>本学での<br>評価方法             | 唾液腺シン<br>チグラフィ   | 過去の<br>評価方<br>法       | 唾液腺シンチ<br>グラフィに<br>置ける評価<br>方法   | ✓ | 歴史的に<br>みた唾液<br>腺シンチグ<br>ラフィーの<br>評価方法<br>の比較検<br>討のため<br>除外 |
| 清水真弓.<br>歯科放射<br>線, 2004          | MA                           | 1988-200<br>2における<br>超音波画<br>像診断に | 超音波画像<br>診断  | None                  | SS における<br>超音波診断   | ✓ | SS 診断に<br>おける超音<br>波画像診<br>断の課題                              |

|                        |                       |                       |                      |                                     |                            |   |  |
|------------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|-------------------------------------|----------------------------|---|--|
|                        |                       | 関する報告                 |                      |                                     |                            |   | についての解説であるため除外   |
| 大林尚人.<br>歯科放射線,2004    | Prospective,one arm   | 35SS suspected        | MR sialography       | None                                | MRS 単独では唾液腺造影と同等以上の検出能はない。 |   |  |
| 泉 雅浩.<br>歯科放射線,2004    | MA                    | 過去の SS における MRI 診断の報告 | MRI                  | 筆者の自験例 40 例                         | 診断基準の一つとして検討すべき            | ✓ | SS の診断基準への MRI 診断の解説のため除外                                  |
| 藤林 孝司.<br>歯科放射線,2004   | Retrospective         | 900SS                 | 唾液腺造影、唾液分泌量検査        | None                                | 唾液分泌量、唾液腺造影感度              | ✓ | 1978 年の SS 診断基準と改訂後の 1999 年の SS 診断基準における特異度について検討したもののため除外 |
| 橋本 尚明.<br>臨床リウマチ, 2003 | CC, Retrospective     | 77 SS                 | 顎下腺超音波               | 非 SS リウマチ性疾患患者 10 名及び健康人 60 例       | 萎縮程度                       | ✓ |  |
| 武田真由美. 日口粘膜誌,2002      | Retrospective,one arm | 50SS suspected        | MR sialography , MRI | SS:34 (一次性 SS:14 二次性 SS:20)、非 SS:16 | MR sialography             |   | MR sialography での診断感度と従来法はほぼ同様の結果                          |

|                                    |                          |   |                |                                 |  |   |                    |
|------------------------------------|--------------------------|---|----------------|---------------------------------|--|---|--------------------|
| 宮本 俊明.<br>聖隷浜松<br>病院医学<br>雑誌, 2003 | CC,<br>Retros<br>pective | 症状のな<br>い SS 群(8<br>例),症状を<br>伴う SS 群<br>(52 例) | 唾液腺シン<br>チグラフィ | 乾燥症<br>状を伴う<br>非 SS 群<br>(18 例) | 正常型(N 型),<br>機能低下型<br>(M1 型),排出<br>障害型(M2<br>型),無機能型<br>(F 型)    |   |                    |
| 藤林 孝司.<br>アレルギー<br>ー・免疫,<br>2001   | Retros<br>pective        |   | 診断             |                                 | 唾液分泌量<br>の測定,唾液<br>腺シンチグラ<br>フィー,唾液腺<br>造影撮影,口<br>唇腺生検病<br>理組織検査 | ✓ | 診断方法<br>の解説の<br>ため |

#### 【4-4 引用文献リスト】

|      |   |  |
|------|---|--|
| 採用論文 | Takagi Y. Rheumatology (Oxford), 2014 [1] | Ultrasonography as an additional item in the American College of Rheumatology classification of Sjögren's syndrome.                            |
|      | Takagi Y. Ann Rheum Dis, 2010 [2]         | Salivary gland ultrasonography: can it be an alternative to sialography as an imaging modality for Sjögren's syndrome?                         |
|      | Chikui T. Ultrasound Med Biol. 2009 [3]   | A quantitative analysis of sonographic images of the salivary gland: a comparison between sonographic and sialographic findings.               |
|      | Takagi Y. Rheumatology (Oxford), 2015 [4] | Salivary gland ultrasonography as a primary imaging tool for predicting efficacy of xerostomia treatment in patients with Sjögren's syndrome.  |
|      | Milic VD, Scand J Rheumatol, 2010 [5]     | Major salivary gland sonography in Sjögren's syndrome: diagnostic value of a novel ultrasonography score (0-12) for parenchymal inhomogeneity. |
|      | Takagi Y. J Magn Reson Imaging.2005 [6]   | Fast and high-resolution MR sialography using a small surface coil.  |
|      | Takagi Y. AJNR Am J Neuroradiol. 2005 [7] | MR microscopy of the parotid glands in patients with Sjögren's syndrome: quantitative MR diagnostic criteria.                                  |
|      | El Miedany YM. Joint Bone Spine.2004 [8]  | Quantitative ultrasonography and magnetic resonance imaging of the parotid gland: can they replace the histopathologic studies in patients     |



|  |   |
|--|---|
|  | with Sjögren's syndrome?  |
| Izumi M. AJR Am J Roentgenol, 2000 [9]                               | MR imaging of the salivary glands in sicca syndrome: comparison of lipid profiles and imaging in patients with hyperlipidemia and patients with Sjögren's syndrome. |
| 武田真由美. 日口粘膜誌,2002 [10]   | Sjögren 症候群の診断における MR-sialography の検討   |
| Ramos-Casals M, J Rheumatol, 2010 [11]                               | Clinical and prognostic significance of parotid scintigraphy in 405 patients with primary Sjögren's syndrome.   |
| Shizukuishi K. Ann Nucl Med. 2003 [12]                               | Scoring analysis of salivary gland scintigraphy in patients with Sjögren's syndrome.  |
| Zou Q. Clin Rheumatol, 2012 [13]                                     | Semi-quantitative evaluation of salivary gland function in Sjögren's syndrome using salivary gland scintigraphy.  |
| Booker J. Nucl Med Commun, 2004 [14]                                 | Appropriate utilization of semi-quantitative analysis in salivary scintigraphy.   |
| Tonami H. J Comput Assist Tomogr, 2001 [15]                          | A comparative study between MR sialography and salivary gland scintigraphy in the diagnosis of Sjögren syndrome.  |
| Kim HA. Nuklearmedizin, 2014 [16]                                    | Salivary gland scintigraphy in Sjögren's syndrome. Comparison of the diagnostic performance of visual and semiquantitative analysis.                                |
| Aung W. J Nucl Med, 2001 [17]  | Study of quantitative oral radioactivity in salivary gland scintigraphy and determination of the clinical stage of Sjögren's syndrome.                              |
| Dugonjic S. Hell J Nucl Med, 2014 [18]                               | Evaluation of diagnostic parameters from parotid and submandibular dynamic salivary glands scintigraphy and unstimulated sialometry in Sjögren's syndrome.          |
| 宮本 俊明. 聖隷浜松病院医学雑誌, 2003 [19]   | シェーグレン症候群に対する定量的唾液腺シンチグラフィの応用   |
| Tomiita M. Clin Exp Rheumatol.2005 [20]                              | Usefulness of magnetic resonance sialography in patients with juvenile Sjögren's syndrome.  |
| Kalk WW. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral [21] Radiol Endod, 2001 | Morbidity from parotid sialography.   |
| Shimizu M. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol                | Sonographic diagnostic criteria for screening Sjögren's syndrome.   |

|       |   |   |
|-------|---|---|
|       | Endod.2006 [22]                         |   |
|       | 大林尚人. 歯科放射線.2004 [23]                   | MR シアログラフィーを用いたシェーグレン症候群の診断   |
| 不採用論文 | Adams BK. Nucl Med Commun, 2003         | Salivary gland scintigraphy in Sjögren's syndrome: are quantitative indices the answer?   |
|       | Aksoy T. Clin Rheumatol, 2012           | Correlations between histopathologic and scintigraphic parameters of salivary glands in patients with Sjögren's syndrome.   |
|       | Carotti M. Clin Rheumatol, 2001         | Ultrasonography and colour doppler sonography of salivary glands in primary Sjögren's syndrome.   |
|       | Chikui T. Ultrasound Med Biol.2006      | Quantitative analyses of sonographic images of the parotid gland in patients with Sjögren's syndrome.   |
|       | Cornec D. Arthritis Rheum, 2013         | Contribution of salivary gland ultrasonography to the diagnosis of Sjögren's syndrome: toward new diagnostic criteria?  |
|       | Cornec D. Rheumatology (Oxford), 2014   | Salivary gland ultrasonography improves the diagnostic performance of the 2012 American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome.   |
|       | Decuzzi M.Hell J Nucl Med. 2006         | Sialocintigraphy versus ultrasonography of the salivary glands in patients first diagnosed with Sjögren's syndrome.   |
|       | Giuseppetti GM. Eur J Radiol.2005       | Ultrasonographic contrast-enhanced study of sicca syndrome.   |
|       | Gune S. Nucl Med Commun, 2010           | Quantitative and visual evaluation of salivary and thyroid glands in patients with primary Sjögren's syndrome using salivary gland scintigraphy: relationship with clinicopathological features of salivary, lacrimal and thyroid glands. |
|       | Hammenfors DS. Clin Exp Rheumatol, 2015 | Diagnostic utility of major salivary gland ultrasonography in primary Sjögren's syndrome.   |
|       | Henriksen AM. Clin Rheumatol. 2007      | Quantitative salivary gland scintigraphy can distinguish patients with primary Sjögren's syndrome during the evaluation of sicca symptoms.  |
|       | Hocevar A. Eur J Radiol. 2007           | Ultrasonographic changes of major salivary glands in primary Sjögren's syndrome. Evaluation of a novel scoring system.  |

|                                       |   |
|---------------------------------------|---|
| Hocevar A. Rheumatology (Oxford).2005 | Ultrasonographic changes of major salivary glands in primary Sjögren's syndrome. Diagnostic value of a novel scoring system.  |
| Kamishima T. Radiat Med, 2005         | Chemical shift MR images of the parotid gland in Sjögren's syndrome utilizing low-field MR system comparison with MR sialography and salivary secretion function.                                     |
| Langegger C. Rheumatol Int. 2007      | Use of the European preliminary criteria, the Breiman-classification tree and the American-European criteria for diagnosis of primary Sjögren's Syndrome in daily practice: a retrospective analysis. |
| Makula E. Rheumatology (Oxford), 2000 | The place of magnetic resonance and ultrasonographic examinations of the parotid gland in the diagnosis and follow-up of primary Sjögren's syndrome.  |
| Milic V. Rheumatology (Oxford), 2012  | Ultrasonography of major salivary glands could be an alternative tool to sialoscintigraphy in the American-European classification criteria for primary Sjögren's syndrome.                           |
| Milic VD. Scand J Rheumatol, 2010     | Major salivary gland sonography in Sjögren's syndrome: diagnostic value of a novel ultrasonography score (0-12) for parenchymal inhomogeneity.  |
| Morimoto Y. Oral Dis.2006             | Dynamic magnetic resonance sialography as a new diagnostic technique for patients with Sjögren's syndrome.  |
| Morimoto Y. Oral Diseases, 2002       | Virtual endoscopic view of salivary gland ducts using MR sialography data from three dimension fast asymmetric spin-echo (3D-FASE) sequences: a preliminary study.                                    |
| Niemela RK.Arthritis Rheum, 2001      | Magnetic resonance imaging and magnetic resonance sialography of parotid glands in primary Sjögren's syndrome.  |
| Niemela RK.Rheumatology (Oxford).2004 | Ultrasonography of salivary glands in primary Sjögren's syndrome. A comparison with magnetic resonance imaging and magnetic resonance sialography of parotid glands.                                  |
| Nishiyama S. J Rheumatol,             | A study to standardize quantitative evaluation of   |

|   |  |
|---|--|
| 2006  | parotid gland scintigraphy in patients with Sjögren's syndrome.  |
| Obinata K. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2010 | A comparison of diagnostic tools for Sjögren syndrome, with emphasis on sialography, histopathology, and ultrasonography.  |
| Poul JH. Dentomaxillofac Radiol. 2008                             | Retrospective study of the effectiveness of high-resolution ultrasound compared with sialography in the diagnosis of Sjögren's syndrome.   |
| Regier M. Rofo, 2009  | Sjögren's syndrome of the parotid gland: value of diffusion-weighted echo-planar MRI for diagnosis at an early stage based on MR sialography grading in comparison with healthy volunteers.  |
| Roberts C. Radiology. 2008  | Glandular function in Sjögren syndrome: assessment with dynamic contrast-enhanced MR imaging and tracer kinetic modeling--initial experience.  |
| Sakamoto M. Dentomaxillofac Radiol, 2001                          | Evaluation of pulse sequences used for magnetic resonance sialography.   |
| Salaffi F. J Rheumatol, 2000                                      | Salivary gland ultrasonography in the evaluation of primary Sjögren's syndrome. Comparison with minor salivary gland biopsy.   |
| Salaffi F. Rheumatology. 2008                                     | Ultrasonography of salivary glands in primary Sjögren's syndrome: a comparison with contrast sialography and scintigraphy.   |
| Shimizu M. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.2008  | Sonographic diagnosis of Sjögren syndrome: evaluation of parotid gland vascularity as a diagnostic tool.   |
| Song GG. Clin Exp Rheumatol, 2014                                 | Diagnostic accuracies of sialography and salivary ultrasonography in Sjögren's syndrome patients: a meta-analysis.   |
| Sumi M. AJNR Am J Neuroradiol. 2007                               | MR imaging of labial glands.   |
| Sumi M. AJR Am J Roentgenol, 2002                                 | Diffusion-weighted echoplanar MR imaging of the salivary glands.   |
| Tensing EK. Ann Rheum Dis.2003                                    | Salivary gland scintigraphy in Sjögren's syndrome and patients with sicca symptoms but without Sjögren's syndrome: the psychological profiles and predictors for salivary gland dysfunction. |

|   |  |
|---|--|
| Theander E. Arthritis Care Res (Hoboken), 2014                    | Primary Sjögren's syndrome: diagnostic and prognostic value of salivary gland ultrasonography using a simplified scoring system.   |
| Tonami H. J Comput Assist Tomogr, 2003                            | Clinical and imaging findings of lymphoma in patients with Sjögren syndrome.   |
| van den Berg I. Eur J Oral Sci. 2007                              | Salivary gland parameters and clinical data related to the underlying disorder in patients with persisting xerostomia.   |
| Vissink A. Arch Otolaryngol Head Neck Surg.2003                   | Comparison of lacrimal and salivary gland involvement in Sjögren's syndrome.   |
| Wernicke D. J Rheumatol, 2008                                     | Ultrasonography of salivary glands — a highly specific imaging procedure for diagnosis of Sjögren's syndrome.  |
| Wu CB. J Oral Maxillofac Surg, 2015                               | The diagnostic value of technetium 99m pertechnetate salivary gland scintigraphy in patients with certain salivary gland diseases.   |
| Yamamoto K. Hospital Dentistry & Oral–Maxillofacial Surgery, 2001 | Evaluation of Salivary Gland Gunction by Scintigraphy Together with Other Objective Examinations in Sjögren's Syndrome   |
| Yoshino N. Radiology, 2001  | Salivary glands and lesions: evaluation of apparent diffusion coefficients with split-echo diffusion-weighted MR imaging—initial results.  |
| Alhomoud IA. Saudi Med J, 2009                                    | Primary Sjögren's syndrome with central nervous system involvement.  |
| Botsios C. Joint Bone Spine, 2011                                 | Elderly onset of primary Sjögren's syndrome: clinical manifestations, serological features and oral/ocular diagnostic tests. Comparison with adult and young onset of the disease in a cohort of 336 Italian patients. |
| Brito-Zerón P. Rheumatology. 2007                                 | Predicting adverse outcomes in primary Sjögren's syndrome: identification of prognostic factors.   |
| Castro I. Rheumatology (Oxford), 2012                             | Decreased salivary sulphotransferase activity correlated with inflammation and autoimmunity parameters in Sjögren's syndrome patients.   |
| Chang CP, Ann Rheum Dis 2002                                      | Abnormal regional cerebral blood flow on 99mTc ECD brain SPECT in patients with primary Sjögren's syndrome and normal findings on brain  |

|   |  |
|---|--|
|   | magnetic resonance imaging.  |
| de Seze J. Neurology, 2001                                      | The prevalence of Sjögren syndrome in patients with primary progressive multiple sclerosis.  |
| Estiasari R. Mult Scler, 2012                                   | Comparison of clinical, immunological and neuroimaging features between anti-aquaporin-4 antibody-positive and antibody-negative Sjögren's syndrome patients with central nervous system manifestations. |
| Goules AV. Nat Rev Rheumatol, 2014                              | Imaging: diagnostic value of ultrasonography in Sjögren's syndrome.  |
| Howlett DC. Clin Radiol.2004                                    | Sonographic assessment of the submandibular space.   |
| Jousse-Joulin S. Ultrasound Med Biol, 2013                      | Ultrasound assessment of the entheses in primary Sjögren syndrome.   |
| Kalk WW. J Rheumatol, 2002                                      | Oral and ocular manifestations in Sjögren's syndrome.  |
| Kalk WW. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2002 | Parotid sialography for diagnosing Sjögren syndrome.   |
| Kamisawa T. Am J Gastroenterol, 2003                            | Salivary gland involvement in chronic pancreatitis of various etiologies.  |
| Kanekar SG. Otolaryngol Clin North Am, 2012                     | Otolaryngology and radiology: partners in diagnosing and managing head and neck disease.   |
| Karanikas G, Scand J Rheumatol, 2002                            | Tc-99m-labeled human polyclonal immunoglobulin G (HIG) scintigraphy in Sjögren's syndrome.   |
| Kazuya Shizukuishi. Annals of Nuclear Medicine, 2003            | Scoring analysis of salivary gland scintigraphy in patients with Sjögren's syndrome.   |
| Kimura Y. Oral Radiol, 2011                                     | Magnetic resonance imaging-based differentiation between juvenile recurrent parotitis and juvenile Sjögren's syndrome  |
| Kitagawa T. Clin Rheumatol, 2012                                | Clinical significance and diagnostic usefulness of anti-centromere antibody in Sjögren's syndrome.   |
| Loutfi I.J Nucl Med Technol.2003                                | Salivary gland scintigraphy: the use of semiquantitative analysis for uptake and clearance.  |
| Ma Q. Rheumatol Int, 2011                                       | Diagnosis and management of lymphoepithelial lesion of the parotid gland.  |

|   |  |
|---|--|
| Maeda N. Jpn. J. Clin. Immunol, 2005            | Analysis of clinical questionnaire of Tokyo Metropolitan Government for Sjögren's syndrome.  |
| Manthorpe R. Ann Rheum Dis, 2000                | Lower frequency of focal lip sialadenitis (focus score) in smoking patients. Can tobacco diminish the salivary gland involvement as judged by histological examination and anti-SSA/Ro and anti-SSB/La antibodies in Sjögren's syndrome? |
| Masahiro Izumi. Oral Science International 2004 | Computed Tomographic Analysis of Inflammatory Spread in Adult Parotitis  |
| Naganawa S. Magn Reson Med Sci, 2010            | Signal alteration of the cochlear perilymph on 3 different sequences after intratympanic Gd-DTPA administration at 3 tesla: comparison of 3D-FLAIR, 3D-T1-weighted imaging, and 3D-CISS.   |
| Naganawa S. Magn Reson Med Sci, 2010            | Simultaneous three-dimensional visualization of the intra-parotid facial nerve and parotid duct using a three-dimensional reversed FISP sequence with diffusion weighting.   |
| Nakamura H. Rheumatology (Oxford), 2010         | A single centre retrospective analysis of AECG classification criteria for primary Sjögren's syndrome based on 112 minor salivary gland biopsies in a Japanese population.   |
| Pericot I. Mult Scler.2003                      | Myelopathy in seronegative Sjögren syndrome and/or primary progressive multiple sclerosis.   |
| Pezzi PP. Am J Ophthalmol.2004                  | Vogt-Koyanagi-Harada syndrome and keratoconjunctivitis sicca.  |
| Pirildar T. Rheumatol Int. 2010                 | Assessment of alveolar epithelial permeability with Tc-99m DTPA aerosol scintigraphy in patients with Sjogren syndrome.  |
| Qiu X. Acta Ophthalmol, 2012                    | The diagnostic significance of Fourier-domain optical coherence tomography in Sjögren syndrome, aqueous tear deficiency and lipid tear deficiency patients.  |
| Ramos-Casals M. Medicine (Baltimore). 2008      | Primary Sjögren syndrome in Spain: clinical and immunologic expression in 1010 patients.   |
| Rosas J. Rheumatology, 2002                     | Usefulness of basal and pilocarpine-stimulated salivary flow in primary Sjögren's syndrome. Correlation with clinical, immunological and   |

|  |  |
|--|--|
|  | histological features.   |
| Solans R. J Nucl Med, 2001               | Salivary and lacrimal gland dysfunction (sicca syndrome) after radioiodine therapy.  |
| Sun Z. Eur J Radiol, 2012                | Diagnostic accuracy of parotid CT for identifying Sjögren's syndrome.  |
| Taura S. Clin Nucl Med, 2002             | Decreased thyroid uptake of Tc-99m pertechnetate in patients with advanced-stage Sjögren syndrome: evaluation using salivary gland scintigraphy. |
| Tsuji Y. Showa Univ J Med Sci, 2006      | A Case of Juvenile Sjögren's Syndrome Without Autoantibodies Diagnosed According to the 1996 European Classification Criteria                    |
| Uffmann M. J Thorac Imaging, 2001        | Lung manifestation in asymptomatic patients with primary Sjögren syndrome: assessment with high resolution CT and pulmonary function tests.      |
| Usuba FS. Clinics (Sao Paulo), 2014      | Sjögren's syndrome: An underdiagnosed condition in mixed connective tissue disease.  |
| Vinagre F. Autoimmun Rev. 2009           | Assessment of salivary gland function in Sjögren's syndrome: the role of salivary gland scintigraphy.  |
| Vivino FB. Rheum Dis Clin North Am, 2008 | Role of nuclear scintigraphy in the characterization and management of the salivary component of Sjögren's syndrome.                             |
| Yamada H. Clin Rheumatol. 2007           | Efficacy prediction of cevimeline in patients with Sjögren's syndrome  |
| Yazisiz V. Rheumatol Int. 2009           | Diagnostic performance of minor salivary gland biopsy, serological and clinical data in Sjögren's syndrome: a retrospective analysis.            |
| 泉 雅浩. 歯科放射線, 2004                        | シェーグレン症候群の画像診断 シェーグレン症候群の MRI 診断 (MR シアログラフィーを除く)  |
| 小川法良. 日本臨床免疫学会会誌, 2004                   | シェーグレン症候群患者の口腔乾燥症状に対する塩酸セビメリンの有用性の検討   |
| 加藤洋史. 日口粘膜誌, 2006                        | 当科での若年者シェーグレン症候群における検討   |
| 清水真弓. 歯科放射線, 2004                        | シェーグレン症候群の画像診断 シェーグレン症候群の超音波画像診断   |
| 外山三智雄. 歯科放射線, 2004                       | シェーグレン症候群の画像診断 シェーグレン症候群の核医学診断   |
| 藤林 孝司. 歯科放射線, 2004                       | シェーグレン症候群の改訂診断基準(1999)につ   |



|              |                            |   |
|--------------|----------------------------|---|
|              |                            | いて  |
|              | 松田 曙美. 北海道歯科医師<br>会誌, 2006 | 口腔乾燥とシェーグレン症候群 唾液腺造影<br>と病理組織像と血液検査との関係                           |
|              | 藤林 孝司. アレルギー・免疫,<br>2001   | シェーグレン症候群の診断の進め方  |
|              | 平本 哲哉. 中部リウマチ,<br>2005     | シェーグレン症候群患者に対するピロカルピン塩<br>酸塩 (サラジェン錠®) 漸増投与法のコンプライ<br>アンスと臨床効果の検討 |
|              | 島田健雄. 神奈川歯学,2014           | シェーグレン症候群患者における口唇腺生検所<br>見と唾液腺機能の関連についての研究                        |
|              | 橋本 尚明. 臨床リウマチ,<br>2003     | シェーグレン症候群における顎下腺超音波検査<br>の有用性の検討                                  |
| その他の引<br>用論文 |                            |   |

【4-5 評価シート 介入研究】

|          |  |
|----------|--|
| 診療ガイドライン |  |
| 対象       |  |
| 介入       |  |
| 対照       |  |

\* 各項目の評価は“高(+2)”, “中/低い(-1)”, “低(0)”の3段階  
 まとめは“高(+2)”, “中(-1)”, “低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる  
 各アウトカムごとに別紙にまとめる

| アウトカム |        | バイアスリスク* |  |        |          |          |     |     |            |            |        |          |  |       |    |     |       |      |       | 非直達性* |      | リスク人数(アウトカム率) |     |  |  | 結果指標(信頼) | 結果指標(値) | 信頼区間 |
|-------|--------|----------|--|--------|----------|----------|-----|-----|------------|------------|--------|----------|--|-------|----|-----|-------|------|-------|-------|------|---------------|-----|--|--|----------|---------|------|
| 研究コード | 研究デザイン | 選択バイアス   |  | 実行バイアス | 検出バイアス   | 症例減少バイアス | その他 |     |            | まとめ        |        | 対照       |  | アウトカム |    | まとめ |       | 対照群母 | 対照群分子 | (%)   | 介入群母 | 介入群分子         | (%) |  |  |          |         |      |
|       |        |          |  | ランダム化  | コンシールメント | 盲検化      | 盲検化 | ITT | アウトカム不完全報告 | 選択的アウトカム報告 | 早期試験中止 | その他のバイアス |  | 対象    | 介入 | 対照  | アウトカム |      |       |       |      |               |     |  |  |          |         |      |
|       |        |          |  |        |          |          |     |     |            |            |        |          |  |       |    |     |       |      |       |       |      |               |     |  |  |          |         |      |
|       |        |          |  |        |          |          |     |     |            |            |        |          |  |       |    |     |       |      |       |       |      |               |     |  |  |          |         |      |
|       |        |          |  |        |          |          |     |     |            |            |        |          |  |       |    |     |       |      |       |       |      |               |     |  |  |          |         |      |
|       |        |          |  |        |          |          |     |     |            |            |        |          |  |       |    |     |       |      |       |       |      |               |     |  |  |          |         |      |

コメント(該当するセルに記入)

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |



【4-7 評価シート エビデンス総体】

|          |                                     |
|----------|-------------------------------------|
| 診療ガイドライン | SSCQ12 腺病変の評価に有用な画像検査にはどのようなものがあるか？ |
| 対象       | SSの唾液腺                              |
| 介入       | 唾液腺画像検査                             |
| 対照       | SS患者と非SS患者                          |

エビデンスの強さはRCTは“強(A)”からスタート、観察研究は弱(C)からスタート  
 \* 各ドメインは“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階  
 \*\* エビデンスの強さは“強(A)”、“中(B)”、“弱(C)”、“非常に弱(D)”の4段階  
 \*\*\* 重要性はアウトカムの重要性(1~9)

| アウトカム | 研究デザイン/研究            | バイアスリスク* | 非一貫性* | 不精確* | 非直接性* | その他(出版バイアス) | 上昇要因(観察研究) | リスク人数(アウトカム率) |       |     |       |       |     | 効果指標(種別) | 効果指標統合値 | 信頼区間    | エビデンスの強さ** | 重要性***   | コメント |
|-------|----------------------|----------|-------|------|-------|-------------|------------|---------------|-------|-----|-------|-------|-----|----------|---------|---------|------------|--|------|
|       |                      |          |       |      |       |             |            | 対照群分母         | 対照群分子 | (%) | 介入群分母 | 介入群分子 | (%) |          |         |         |            |  |      |
| SSの診断 | 症例対照/15、症例集積/7、その他/1 | -1       | 0     | -1   | 0     | 0           | 0          | NA            | NA    | NA  | NA    | NA    | NA  | NA       | NA      | 非常に弱(D) | 8          | 超音波検査、MRI検査、唾液腺シンチグラフィ検査の感度、特異度、正確度はほぼ同等。唾液腺造影検査については感度などのデータは得られなかった。 |      |
|       |                      |          |       |      |       |             |            |               |       |     |       |       |     |          |         |         |            |  |      |
|       |                      |          |       |      |       |             |            |               |       |     |       |       |     |          |         |         |            |  |      |
|       |                      |          |       |      |       |             |            |               |       |     |       |       |     |          |         |         |            |  |      |
|       |                      |          |       |      |       |             |            |               |       |     |       |       |     |          |         |         |            |  |      |
|       |                      |          |       |      |       |             |            |               |       |     |       |       |     |          |         |         |            |  |      |

コメント(該当するセルに記入)

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

【4-8 定性的システマティックレビュー】

|              |               |                              |
|--------------|---------------|------------------------------|
| <b>CQ</b>    | 12            | 腺病変の評価に有用な画像検査にはどのようなものがあるか？ |
| <b>P</b>     | SS の唾液腺       |                              |
| <b>I</b>     | 唾液腺画像検査       |                              |
| <b>C</b>     | SS 患者と非 SS 患者 |                              |
| <b>臨床的文脈</b> |               |                              |

|                    |   |
|--------------------|---|
| <b>O1</b>          | SS の診断  |
| <b>非直接性のまとめ</b>    | 症例対照研究(15 本)/症例集積研究(7 本)/その他の研究(1 本)で、低リスクであった。   |
| <b>バイアスリスクのまとめ</b> | 症例対照研究(15 本)/症例集積研究(7 本)/その他の研究(1 本)で、中リスクであった。   |
| <b>非一貫性その他のまとめ</b> | 症例対照研究(15 本)/症例集積研究(7 本)/その他の研究(1 本)で、中リスクであった。   |
| <b>コメント</b>        | 唾液腺超音波検査(感度:82~98%、特異度:69~95.1%、正確度:77~92%)、MRI 検査(感度:85.3~96%、特異度:97.8~100%)、唾液腺シンチ(感度:83~100%、特異度:48.6~80%、陽性予測値:65.1~100%、陰性予測値:69~91%、正確度:69.2~72%)。超音波検査、MRI 検査、唾液腺シンチグラフィ検査の感度、特異度、正確度はほぼ同等。唾液腺造影検査については感度などのデータは得られなかった。 |

【4-9 メタアナリシス】

|               |  |            |          |            |
|---------------|--|------------|----------|------------|
| <b>CQ</b>     |  |            |          |            |
| <b>P</b>      |  |            | <b>I</b> |            |
| <b>C</b>      |  |            | <b>O</b> |            |
| <b>研究デザイン</b> |  | <b>文献数</b> |          | <b>コード</b> |
| <b>モデル</b>    |  | <b>方法</b>  |          |            |

| 効果指標        | 統合値         | ( - )<br>P= |
|-------------|-------------|-------------|
| Forest plot |             |             |
|             | コメント:<br>ト: |             |
| Funnel plot |             |             |
|             | コメント:<br>ト: |             |
| その他の解析      | コメント:       |             |
| メタリグレーション   |             |             |
| 感度分析        |             |             |

#### 【4-10 SRレポートのまとめ】

23本の観察研究(15本の症例対照研究、7本の症例集積研究、1本のその他の研究)を対象にSRを行った。メタアナリシスの対象となる研究はなかった。

超音波検査においては、3つの研究でSSの診断の(感度:82~98%、特異度:69~95.1%、正確度:77~92%) [採用文献 1、2、5]、MRI検査においては3つの研究で(感度:85.3~96%、特異度:97.8~100%) [採用文献 7、8、10]、2つの研究では感度・特異度などのデータは得られなかったが唾液腺造影検査と同等の診断能を有すると示されていた [採用文献 6、9]。唾液腺シンチグラフィ検査については、4つの研究で(感度:83~100%、特異度:48.6~80%、陽性予測値:65.1~100%、陰性予測値:69~91%、正確度:69.2~72%) [採用文献 16、18、19、20]。唾液腺造影検査については感度・特異度などのデータは得られなかった。

以上より、超音波検査、MRI検査、唾液腺シンチグラフィ検査、唾液腺造影検査はいずれもSSの診断ならびに重症度分類には有用であると考えられる。ただし、唾液腺シンチグラフィ検査は単独では診断が困難であるという考察がされている研究も認められた。

## SSCQ13

## 【4-1 データベース検索結果】

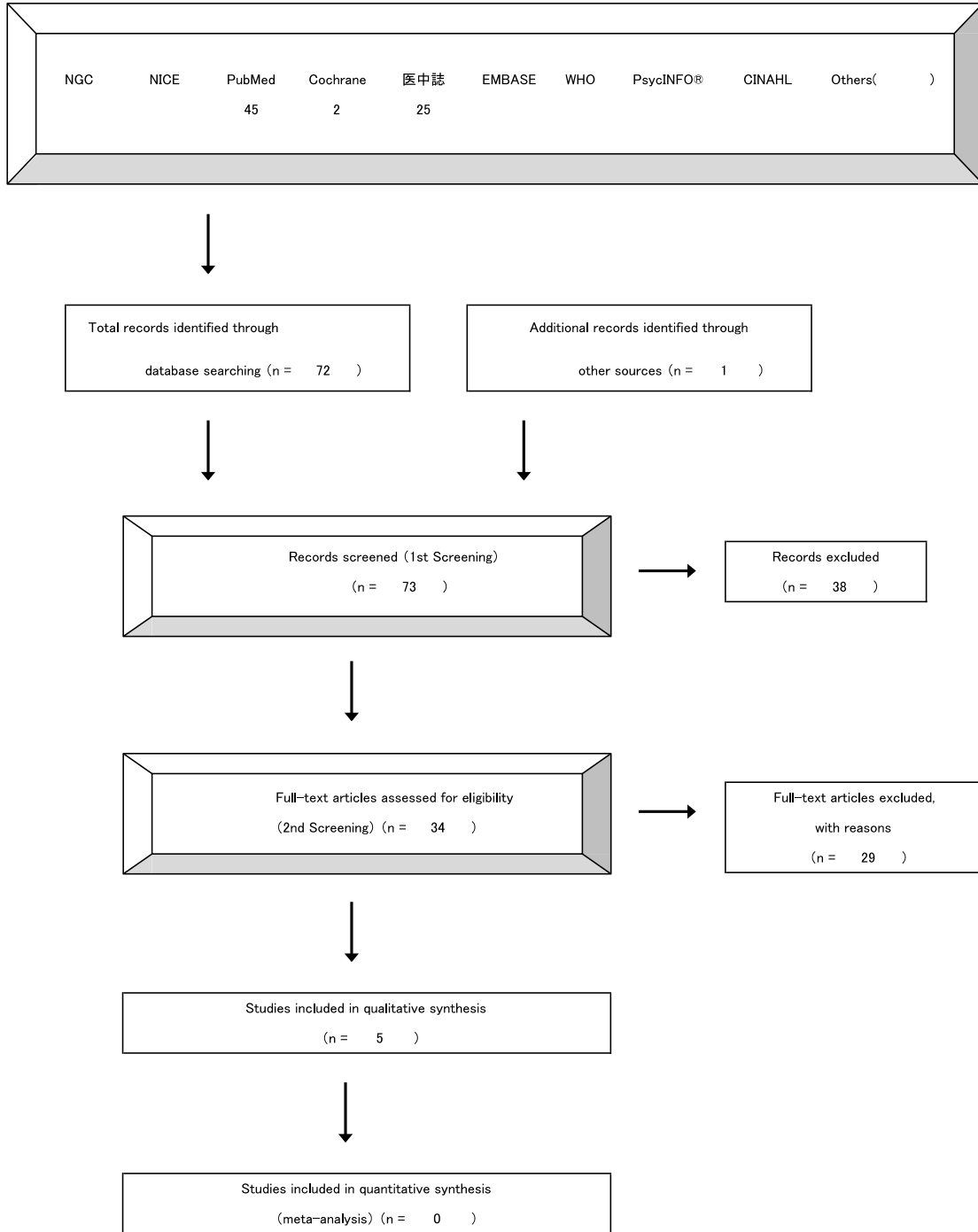
| タイトル   | SS  |         |
|--------|---|---------|
| CQ     | SSCQ13 唾液腺エコーは診断, 重症度, 治療反応性評価にどれだけ寄与するか  |         |
| データベース | PubMed  |         |
| 日付     | 2015/7/17   |         |
| 検索者    | 藤沢  |         |
| #      | 検索式   | 文献数     |
| #1     | Search "Sjögren's Syndrome"[MH]   | 10565   |
| #2     | Search "Salivary Glands/ultrasonography"[MH]  | 309     |
| #3     | Search #1 and #2  | 61      |
| #4     | Search ("2000/01/01"[PDAT] : "2015/05/31"[PDAT]) AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND humans[MH] | 6361723 |
| #5     | Search #3 and #4  | 45      |

| タイトル   | SS   |     |
|--------|--|-----|
| CQ     | CQ13 唾液腺エコーは診断, 重症度, 治療反応性評価にどれだけ寄与するか   |     |
| データベース | Cochrane   |     |
| 日付     | 2015/7/23  |     |
| 検索者    | 藤沢   |     |
| #      | 検索式  | 文献数 |
| #1     | Sjögren's and (syndrome or disease*)   | 341 |
| #2     | MeSH descriptor: [Salivary Glands] explode all trees and with qualifier(s): [Ultrasonography - US] | 8   |
| #3     | #1 and #2 Publication Year from 2000, in Trials  | 2   |

| タイトル   | SS                                     |     |
|--------|--|-----|
| CQ     | CQ13 唾液腺エコーは診断, 重症度, 治療反応性評価にどれだけ寄与するか |     |
| データベース | 医中誌                                    |     |
| 日付     | 2015/7/27                              |     |
| 検索者    | 藤沢                                     |     |
| #      | 検索式                                    | 文献数 |

|    |   |           |
|----|---|-----------|
| #1 | (Sjögren 症候群/TH or シェーグレン症候群/AL)                            | 10,456    |
| #2 | (唾液腺/TH or 唾液腺/AL) and (超音波診断/TH or エコー検査/AL)               | 355       |
| #3 | 診断/TH or 診断/AL or 治療成績/TH or 治療反応性/AL or 患者重症度/TH or 重症度/AL | 3,065,201 |
| #4 | #1 and #2 and #3  | 48        |
| #5 | (#4) and (DT=2000:2015 PT=会議録除く)                            | 25        |

【4-2 文献検索フローチャート】PRISMA声明を改変





【4-3 二次スクリーニング後の一覧表】

| 文献   | 研究デザイン            | P       | I                                    | C            | O  | 除外 | コメント    |
|--|-------------------|---------|--------------------------------------|--------------|--|----|---------|
| Hammenfors DS. Clin Exp Rheumatol, 2015        | CR, Retrospective | 97pSS   | major salivary gland ultrasonography | None         | US score, decreased saliva levels, Ro/SSA, La/SSB, lymphoid organisation | ✓  |         |
| Song GG. Clin Exp Rheumatol, 2014              | MA                | 448 pSS | Ultrasonography, sialography         | 447 non-SS   | Sensitivity, Specificity, PLR, NLR,DOR                                   | ✓  |         |
| Takagi Y. Rheumatology (Oxford), 2014          | CC. Retrospective | 364 pSS | Ultrasonography                      | 217 non-SS:2 | ACR classification, AECG classification, US-replaced ACR classifications |    |         |
| Cornec D. Rheumatology (Oxford), 2014          | CO, Retrospective | 45 pSS  | salivary gland ultrasonography       | non-SS: 56名  | SGUS echostructure score, anti-SSA/S SB,                                 | ✓  |         |
| Goules AV. Nat Rev Rheumatol, 2014             | UN                |         | Salivary gland ultrasonography       |              |  | ✓  | 解説のため除外 |
| Theander E. Arthritis Care Res (Hoboken), 2014 | CC, Retrospective | 105 pSS | salivary gland ultrasonography       | 57 non-SS    | SGUS scoring system, parenchyma dyshomogeneity, hypoechoic               | ✓  |         |

|   |                                     |            |                                      |               |   |   |                |
|---|-------------------------------------|------------|--------------------------------------|---------------|---|---|----------------|
|   |                                     |            |                                      |               | lesions   |   |                |
| Jousse-Julien S.<br>Ultrasound<br>Med Biol,<br>2013                         | CC, ,<br>Retrospective              | 208<br>pSS | salivary<br>gland<br>ultrasonography | 117<br>non-SS | tendon pain,<br>entheses,<br>enthesial<br>insertion<br>sites,                             | ✓ | 付着部の評価が目的のため除外 |
| Kanekar SG.<br>Otolaryngol<br>Clin North<br>Am, 2012                        | UN                                  |            | MRI                                  |               | SS,<br>adenoma.<br>cyst,<br>carcinoma   | ✓ | 解説のため除外        |
| Cornec D.<br>Arthritis<br>Rheum,<br>2013                                    | CS,<br>Prospective                  | 78<br>pSS  | salivary<br>gland<br>ultrasonography | 80 non-SS     | ROC curve<br>analysis,<br>Doppler<br>waveform<br>analysis,<br>AECG<br>criteria,           | ✓ |                |
| Milic V.<br>Rheumatology (Oxford),<br>2012                                  | CC,<br>Retrospective                | 140<br>pSS | ultrasonography                      | 50 non-SS     | sialoscintigraphy,<br>biopsy,<br>AUC-ROC,<br>American-European<br>classification criteria | ✓ |                |
| Takagi Y.<br>Ann Rheum<br>Dis, 2010   | CC,<br>Retrospective,<br>blind test | 188<br>pSS | Salivary<br>ultrasonography          | 172<br>non-SS | American-European<br>criteria,<br>sialography   |   |                |
| Obinata K.<br>Oral Surg<br>Oral Med<br>Oral Pathol<br>Oral Radiol<br>Endod, | CC,<br>Retrospective                | 36<br>pSS  | sialography,<br>ultrasonography      | 37 non-SS     | salivary<br>gland biopsy  | ✓ |                |

|  |                          |   |                     |   |  |   |  |
|--|--------------------------|---|---------------------|---|--|---|--|
| 2010   |                          |   |                     |   |  |   |  |
| Milic VD,<br>Scand J<br>Rheumatol,<br>2010                                 | CC,<br>Retrospe<br>ctive | 159<br>SS<br>(115<br>pSS,<br>44<br>sSS) | ultrasonog<br>raphy | 50<br>non-SS,<br>36 healthy<br>controls | ultrasonogr<br>aphic<br>criteria,<br>AUC-ROC,<br>American-<br>European<br>classificatio<br>n criteria          |   |  |
| Chikui T.<br>Ultrasound<br>Med Biol.<br>2009                               | CR,<br>Retrospe<br>ctive | 192<br>pSS                              | US,                 | None                                    | sialographic<br>stafe of<br>Rubin-Holt   |   |  |
| Milic VD.<br>Scand J<br>Rheumatol,<br>2009                                 | CC,<br>Retrospe<br>ctive | 107<br>pSS                              | ultrasonog<br>raphy | 28 non-SS                               | ultrasonogr<br>aphic<br>scoring<br>system,<br>AUC-ROC,<br>American-<br>European<br>classificatio<br>n criteria | ✓ |  |
| Poul JH.<br>Dentomaxill<br>ofac Radiol.<br>2008                            | CO,<br>Retrospe<br>ctive | 45<br>SS(36<br>pSS ,9<br>sSS)           | US                  | None                                    | sintigraphy  | ✓ |  |
| Salaffi F.<br>Rheumatolo<br>gy. 2008                                       | CC,<br>Retrospe<br>ctive | 77<br>pSS                               | US                  | 77 sicca<br>symptoms                    | sialography<br>and<br>scintigraphy   | ✓ |  |
| Simizu M.<br>Oral Surg<br>Oral Med<br>Oral Pathol<br>Oral Radiol<br>Endod. | CC,<br>Retrospe<br>ctive | 72 SS                                   | US                  | None                                    | The<br>relationship<br>s between<br>the<br>vascularity<br>and the  | ✓ |  |

|  |                   |                      |  |                                 |   |   |  |
|--|-------------------|----------------------|--|---------------------------------|---|---|--|
| 2008   |                   |                      |  |                                 | results of sialographic, serologic, and histopathologic examinations were analyzed. |   |  |
| Wernicke D. J Rheumatol, 2008                                    | CC, Retrospective | 57 pSS, 33 sSS       | US   | 78 non-SS, 148 healthy controls | size and parenchymal echogenicity of the major salivary glands                      | ✓ |  |
| Hocevar A. Eur J Radiol. 2007                                    | CC, Retrospective | 28 pSS               | US   | 29 control subjects             | Echogenicity, delineation of glandular borders and sonographic structure            | ✓ |  |
| Decuzzi M.Hell J Nucl Med. 2006                                  | CR, retrospective | 20 pSS               | scintigraphy-time activity pattern,          | none                            | ultrasonography, Tc99m-scintigraphy,  | ✓ |  |
| Shimizu M. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.2006 | CR, retrospective | 79 pSS-retrospective | sonographic diagnostic, serological finding, | 80 SS-prospective               | sonographic diagnostic,   | ✓ |  |
| Chikui T. Ultrasound Med Biol.2006                               | CC, prospective   | 132 SS susp          | sonography,                                  | none                            | sialography, ultrasonography, saxon test  | ✓ |  |

|  |                   |                 |  |                       |   |   |                      |
|--|-------------------|-----------------|--|-----------------------|---|---|----------------------|
| Giuseppetti GM. Eur J Radiol.2005      | CC, retrospective | 40 pSS          | Tc99m scintigraphy, US   | 17 sSS, 20 healthy    | Ultrasonography   | ✓ |                      |
| Hocevar A. Rheumatology (Oxford).2005  | CC, prospective   | 218 xerostomia, | Ultrasonography, serological test, major salivary gland                      |                       | Ultrasonography   | ✓ |                      |
| Howlett DC. Clin Radiol.2004           | CC, retrospective |                 | ultrasonography  |                       | ultrasonography   | ✓ | 対象群や比較対象がなく、疾患画像所見のみ |
| Niemela RK. Rheumatology (Oxford).2004 | CC, retrospective | 27 pSS          | ultrasonography, MR sialography, MRI, serological findings, salive flow rate | 27 healthy, 27 non-SS | US, MR imaging, MR sialography  | ✓ |                      |
| El Miedany YM. Joint Bone Spine.2004   | CC, retrospective | 47pSS           | ultrasonography, MRI   | 20 healthy            | ultrasonography   | ✓ |                      |
| Carotti M. Clin Rheumatol, 2001        | CC, Retrospective | 30 pSS          | the ultrasonographic (US)  | 30 controls           | parenchymal homogeneity, echogenicity, size of the glands and posterior glandular border, peak systolic | ✓ |                      |

|   |                       |                            |                                |                               |   |   |                                   |
|---|-----------------------|----------------------------|--------------------------------|-------------------------------|---|---|-----------------------------------|
|   |                       |                            |                                |                               | velocity (PSV) and resistive index (RI) |   |                                   |
| Salaffi F. J<br>Rheumatol,<br>2000          | CC,<br>Retrospective, | 30<br>pSS                  | Salivary gland ultrasonography | 30 non-SS                     | LSG biopsy, US score, ROC               | ✓ |                                   |
| Makula E.<br>Rheumatology (Oxford),<br>2000 | CC,<br>Retrospective  | 44<br>pSS                  | MRI, US                        | 52 controls                   | parenchymal inhomogeneity               | ✓ |                                   |
| Takagi Y.<br>Rheumatology (Oxford),<br>2015 | CC,<br>Retrospective  | 317<br>SS                  | ultrasonography                | なし                            | 唾液腺機能、顎下腺、耳下腺                           |   | 追加                                |
| 清水真弓.<br>歯科放射線,2004                         | MA                    | 1988-2002における超音波画像診断に関する報告 | 超音波画像診断                        | None                          | SSにおける超音波診断                             | ✓ | SS 診断における超音波画像診断の課題についての解説であるため除外 |
| 橋本 尚明.<br>臨床リウマチ, 2003                      | CC,<br>Retrospective  | 77 SS                      | 顎下腺超音波                         | 非 SS リウマチ性疾患患者 10 名及び健康人 60 例 | 萎縮程度                                    | ✓ |                                   |

#### 【4-4 引用文献リスト】

|      |   |   |
|------|---|---|
| 採用論文 | Takagi Y. Rheumatology (Oxford), 2014 [1] | Ultrasonography as an additional item in the American College of Rheumatology classification of Sjögren's syndrome. |
|------|---|---|

|       |  |   |
|-------|--|---|
|       | Takagi Y. Ann Rheum Dis, 2010 [2]              | Salivary gland ultrasonography: can it be an alternative to sialography as an imaging modality for Sjögren's syndrome?  |
|       | Chikui T. Ultrasound Med Biol. 2009 [3]        | A quantitative analysis of sonographic images of the salivary gland: a comparison between sonographic and sialographic findings.                                |
|       | Takagi Y. Rheumatology (Oxford), 2015 [4]      | Salivary gland ultrasonography as a primary imaging tool for predicting efficacy of xerostomia treatment in patients with Sjögren's syndrome.                   |
|       | Milic VD, Scand J Rheumatol, 2010 [5]          | Major salivary gland sonography in Sjögren's syndrome: diagnostic value of a novel ultrasonography score (0–12) for parenchymal inhomogeneity.                  |
| 不採用論文 | Hammenfors DS. Clin Exp Rheumatol, 2015        | Diagnostic utility of major salivary gland ultrasonography in primary Sjögren's syndrome.   |
|       | Song GG. Clin Exp Rheumatol, 2014              | Diagnostic accuracies of sialography and salivary ultrasonography in Sjögren's syndrome patients: a meta-analysis.  |
|       | Cornec D. Rheumatology (Oxford), 2014          | Salivary gland ultrasonography improves the diagnostic performance of the 2012 American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome. |
|       | Jousse-Joulin S. Ultrasound Med Biol, 2013     | Ultrasound assessment of the entheses in primary Sjögren syndrome.  |
|       | Kanekar SG. Otolaryngol Clin North Am, 2012    | Parotid space: anatomic imaging.  |
|       | Goules AV. Nat Rev Rheumatol, 2014             | Imaging: diagnostic value of ultrasonography in Sjögren's syndrome.   |
|       | Theander E. Arthritis Care Res (Hoboken), 2014 | Primary Sjögren's syndrome: diagnostic and prognostic value of salivary gland ultrasonography using a simplified scoring system.                                |
|       | Cornec D. Arthritis Rheum, 2013                | Contribution of salivary gland ultrasonography to the diagnosis of  |

|   |   |
|---|---|
|   | Sjögren's syndrome: toward new diagnostic criteria?   |
| Milic V. Rheumatology (Oxford), 2012                              | Ultrasonography of major salivary glands could be an alternative tool to sialoscintigraphy in the American-European classification criteria for primary Sjögren's syndrome. |
| Obinata K. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2010 | A comparison of diagnostic tools for Sjögren syndrome, with emphasis on sialography, histopathology, and ultrasonography.   |
| Milic VD. Scand J Rheumatol, 2010                                 | Major salivary gland sonography in Sjögren's syndrome: diagnostic value of a novel ultrasonography score (0-12) for parenchymal inhomogeneity.                              |
| Poul JH. Dentomaxillofac Radiol. 2008                             | Retrospective study of the effectiveness of high-resolution ultrasound compared with sialography in the diagnosis of Sjögren's syndrome.                                    |
| Salaffi F. Rheumatology. 2008                                     | Ultrasonography of salivary glands in primary Sjögren's syndrome: a comparison with contrast sialography and scintigraphy.  |
| Simizu M. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2008  | Sonographic diagnosis of Sjögren syndrome: evaluation of parotid gland vascularity as a diagnostic tool   |
| Wernicke D. J Rheumatol, 2008                                     | Ultrasonography of salivary glands — a highly specific imaging procedure for diagnosis of Sjögren's syndrome.   |
| Hocevar A. Eur J Radiol. 2007                                     | Ultrasonographic changes of major salivary glands in primary Sjögren's syndrome. Evaluation of a novel scoring system.  |
| Decuzzi M. Hell J Nucl Med. 2006                                  | Sialocintigraphy versus ultrasonography of the salivary glands in patients first diagnosed with Sjögren's syndrome.   |
| Shimizu M. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2006 | Sonographic diagnostic criteria for screening Sjögren's syndrome.   |



|          |                                       |  |
|----------|---------------------------------------|--|
|          | Chikui T. Ultrasound Med Biol.2006    | Quantitative analyses of sonographic images of the parotid gland in patients with Sjögren's syndrome.  |
|          | Howlett DC. Clin Radiol.2004          | Sonographic assessment of the submandibular space.   |
|          | Giuseppetti GM. Eur J Radiol.2005     | Ultrasonographic contrast-enhanced study of sicca syndrome.  |
|          | Hocevar A. Rheumatology (Oxford).2005 | Ultrasonographic changes of major salivary glands in primary Sjögren's syndrome. Diagnostic value of a novel scoring system.   |
|          | Niemela RK.Rheumatology (Oxford).2004 | Ultrasonography of salivary glands in primary Sjögren's syndrome. A comparison with magnetic resonance imaging and magnetic resonance sialography of parotid glands. |
|          | El Miedany YM.Joint Bone Spine.2004   | Quantitative ultrasonography and magnetic resonance imaging of the parotid gland: can they replace the histopathologic studies in patients with Sjögren's syndrome?  |
|          | Carotti M. Clin Rheumatol, 2001       | Ultrasonography and colour doppler sonography of salivary glands in primary Sjögren's syndrome.  |
|          | Salaffi F. J Rheumatol, 2000          | Salivary gland ultrasonography in the evaluation of primary Sjögren's syndrome. Comparison with minor salivary gland biopsy.   |
|          | Makula E. Rheumatology (Oxford), 2000 | The place of magnetic resonance and ultrasonographic examinations of the parotid gland in the diagnosis and follow-up of primary Sjögren's syndrome.                 |
|          | 橋本 尚明. 臨床リウマチ, 2003                   | シェーグレン症候群における顎下腺超音波検査の有用性の検討   |
|          | 清水真弓. 歯科放射線,2004                      | シェーグレン症候群の画像診断 シェーグレン症候群の超音波画像診断   |
| その他の引用論文 |                                       |  |





【4-7 評価シート エビデンス総体】

|          |  |
|----------|--|
| 診療ガイドライン | SSQ13 唾液腺エコーは診断、重症度、治療反応性評価にどれだけ寄与するか？ |
| 対象       | SSの唾液腺                                 |
| 介入       | 超音波検査                                  |
| 対照       | SS患者と非SS患者                             |

エビデンスの強さはRCTは“強(A)”からスタート、観察研究は弱(C)からスタート  
 \* 各ドメインは“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階  
 \*\* エビデンスの強さは“強(A)”、“中(B)”、“弱(C)”、“非常に弱(D)”の4段階  
 \*\*\* 重要性はアウトカムの重要性(1~9)

| アウトカム    | 研究デザイン/研究数 | バイアスリスク* | 非一貫性* | 不精確* | 非直接性* | その他(出版バイアスなど)* | 上昇要因(観察研究)* | リスク人数(アウトカム率) |       |     |      |       |     | 効果指標(種類) | 効果指標統合値 | 信頼区間       | エビデンスの強さ** | 重要性*** | コメント               |
|----------|------------|----------|-------|------|-------|----------------|-------------|---------------|-------|-----|------|-------|-----|----------|---------|------------|------------|--------|--------------------|
|          |            |          |       |      |       |                |             | 対照群母          | 対照群分子 | (%) | 介入群母 | 介入群分子 | (%) |          |         |            |            |        |                    |
| SSの診断    | 症例対照       | 0        | 0     | -1   | 0     | 0              | 0           | NA            | NA    | NA  | NA   | NA    | NA  | NA       | NA      | 唾液腺超音波検査(感 | 非常に弱(D)    | 8      | 3つの研究でSSの診断にUSは有用で |
| SSの重症度   | 症例対照       | 0        | 0     | -1   | 0     | 0              | 0           | NA            | NA    | NA  | NA   | NA    | NA  | NA       | NA      |            | 非常に弱(D)    | 8      | 3つの研究で唾液腺造影検査等の診   |
| SSの治療反応性 | 症例対照       | 0        | -1    | -2   | 0     | 0              | 0           | NA            | NA    | NA  | NA   | NA    | NA  | NA       | NA      |            | 非常に弱(D)    | 8      | 一つの研究で治療前後の検討を行っ   |
|          |            |          |       |      |       |                |             |               |       |     |      |       |     |          |         |            |            |        |                    |
|          |            |          |       |      |       |                |             |               |       |     |      |       |     |          |         |            |            |        |                    |

コメント(該当するセルに記入)

|          |  |  |      |      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|----------|--|--|------|------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| SSの診断    |  |  |      |      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| SSの重症度   |  |  |      |      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| SSの治療反応性 |  |  | 治療反応 | 治療反応 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|          |  |  |      |      |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

【4-8 定性的システマティックレビュー】

|       |            |                                  |
|-------|------------|----------------------------------|
| CQ    | 13         | 唾液腺エコーは診断、重症度、治療反応性評価にどれだけ寄与するか？ |
| P     | SSの唾液腺     |                                  |
| I     | 唾液腺エコー     |                                  |
| C     | SS患者と非SS患者 |                                  |
| 臨床的文脈 | SSの診断      |                                  |

|             |  |
|-------------|--|
| O1          | SSの診断  |
| 非直接性のまとめ    | 3つの症例対照研究と2つの症例集積研究において低かった  |
| バイアスリスクのまとめ | 3つの症例対照研究と2つの症例集積研究において低かった  |
| 非一貫性その他のまとめ | 2つの症例対照研究と2つの症例集積研究において高度、1つの症例対照研究で中程度であった  |
| コメント        | 唾液腺エコー(SS診断の感度:82~92%、特異度:69~71%、正確度:77~92%、2つの研究)<br>SSの診断において唾液腺エコー検査は唾液腺造影検査、口唇腺生検と同等の診断能を有していた |

|                    |   |
|--------------------|---|
| <b>O2</b>          | SS の重症度   |
| <b>非直接性のまとめ</b>    | 3 つの症例対照研究と 2 つの症例集積研究において低かった                  |
| <b>バイアスリスクのまとめ</b> | 3 つの症例対照研究と 2 つの症例集積研究において低かった                  |
| <b>非一貫性その他のまとめ</b> | 2 つの症例対照研究と 2 つの症例集積研究において高度、1 つの症例対照研究で中程度であった |
| <b>コメント</b>        | SS の重症度分類において US 検査は唾液腺造影検査と同等の重症度分類能を有する。      |

|                    |   |
|--------------------|---|
| <b>O3</b>          | SS の治療反応性   |
| <b>非直接性のまとめ</b>    | 3 つの症例対照研究と 2 つの症例集積研究において低かった                      |
| <b>バイアスリスクのまとめ</b> | 3 つの症例対照研究と 2 つの症例集積研究において低かった                      |
| <b>非一貫性その他のまとめ</b> | 2 つの症例対照研究と 2 つの症例集積研究において高度、1 つの症例対照研究で中程度であった     |
| <b>コメント</b>        | 1 つの症例対照研究において治療反応性を評価するのに有用となる可能性があるが、有意水準には達していない |

【4-9 メタアナリシス】

|             |  |       |     |  |             |
|-------------|--|-------|-----|--|-------------|
| CQ          |  |       |     |  |             |
| P           |  |       | I   |  |             |
| C           |  |       | O   |  |             |
| 研究デザイン      |  |       | 文献数 |  | コード         |
| モデル         |  |       | 方法  |  |             |
| 効果指標        |  |       | 統合値 |  | ( - )<br>P= |
| Forest plot |  |       |     |  |             |
|             |  | コメント: |     |  |             |
| Funnel plot |  |       |     |  |             |
|             |  | コメント: |     |  |             |
| その他の解析      |  |       |     |  | コメント:       |
| メタリグレーション   |  |       |     |  |             |
| 感度分析        |  |       |     |  |             |

#### 【4-10 SRレポートのまとめ】

5本の観察研究(3本の症例対照研究、2本の症例集積)を対象にSRを行った。メタアナリシスの対象となる研究はなかった。

唾液腺エコー(SS診断の感度:82~92%、特異度:69~71%、正確度:77~92%、2つの研究) [採用論文 1、2]。SSの診断において唾液腺エコー検査は唾液腺造影検査、口唇腺生検と同等の診断能を有していた [採用論文 1、2]。

SSの重症度分類については2つの研究で唾液腺エコー検査は唾液腺造影検査と同等の重症度分類能を有する。1つの研究で唾液腺エコー検査は5段階の分類が可能であると報告されていた [採用論文 5]。

1つの症例対照研究において治療反応性を評価するのに有用となる可能性があるが、有意水準には達していない [採用論文 4]。

以上より、唾液腺エコー検査はSSの診断において口唇腺生検、唾液腺造影検査と同等の診断能を有すると考えられる。重症度分類については唾液腺造影検査と同等の分類能を有すると考えられる。治療反応性の評価に有用であると考えられる。

## SSCQ14

## 【4-1 データベース検索結果】

| タイトル   | SS   |         |
|--------|--|---------|
| CQ     | SSCQ14 唾液腺 MRI は診断, 重症度, 治療反応性評価にどれだけ寄与するか   |         |
| データベース | PubMed   |         |
| 日付     | 2015/7/21  |         |
| 検索者    | 藤沢   |         |
| #      | 検索式  | 文献数     |
| #1     | Search "Sjögren's Syndrome"[MH]  | 10570   |
| #2     | Search "Salivary Glands"[MH] or "salivary gland"[TIAB] or "Sialadenitis"[MH] or "sialadenitis"[TIAB] | 46,815  |
| #3     | Search "Magnetic Resonance Imaging"[MH] or "MRI"[TIAB]   | 377,504 |
| #4     | Search #1 and #2 and #3  | 96      |
| #5     | Search ("2000/01/01"[PDAT] : "2015/05/31"[PDAT]) AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND humans[MH]    | 6367762 |
| #6     | Search #4 and #5   | 58      |

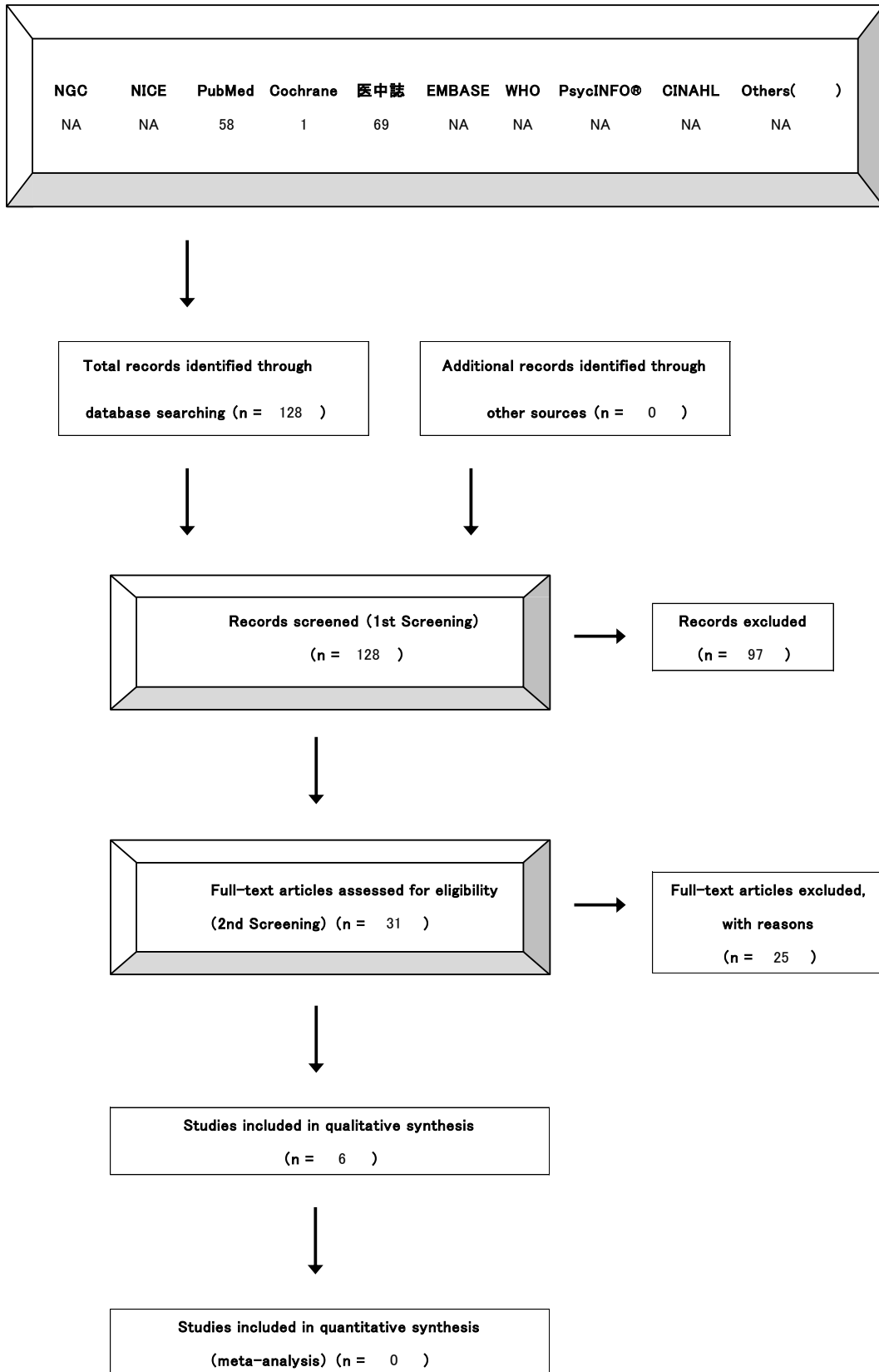
| タイトル   | SS  |       |
|--------|---|-------|
| CQ     | SSCQ14 唾液腺 MRI は診断, 重症度, 治療反応性評価にどれだけ寄与するか                      |       |
| データベース | Cochrane  |       |
| 日付     | 2015/7/23   |       |
| 検索者    | 藤沢  |       |
| #      | 検索式   | 文献数   |
| #1     | Sjögren's and (syndrome or disease*)                            | 341   |
| #2     | MeSH descriptor: [Magnetic Resonance Imaging] explode all trees | 5,854 |
| #3     | #1 and #2   | 0     |
| #4     | #2 or (Magnetic Resonance Imaging) or MRI                       | 12482 |
| #5     | #1 and #4 Publication Year from 2000, in Trials                 | 1     |

| タイトル   | SS   |     |
|--------|--|-----|
| CQ     | SSCQ14 唾液腺 MRI は診断, 重症度, 治療反応性評価にどれだけ寄与するか |     |
| データベース | 医中誌  |     |
| 日付     | 2015/7/27                                  |     |
| 検索者    | 藤沢   |     |
| #      | 検索式  | 文献数 |



|    |   |           |
|----|---|-----------|
| #1 | (Sjögren 症候群/TH or シェーグレン症候群/AL)                            | 10,456    |
| #2 | (唾液腺/TH or 唾液腺/AL) and (MRI/TH or MRI/AL)                   | 798       |
| #3 | 診断/TH or 診断/AL or 治療成績/TH or 治療反応性/AL or 患者重症度/TH or 重症度/AL | 3,065,201 |
| #4 | #1 and #2 and #3  | 104       |
| #5 | (#4) and (DT=2000:2015 PT=会議録除く)                            | 69        |

【4-2 文献検索フローチャート】PRISMA声明を改変



【4-3 二次スクリーニング後の一覧表】

| 文献  | 研究デザイン                   | P      | I  | C                                    | O  | 除外 | コメント                                     |
|---|--------------------------|--------|--|--------------------------------------|--|----|--|
| Kanekar SG.<br>Otolaryngol Clin<br>North Am, 2012 | UN                       |        | MRI                                      |                                      | SS,<br>adenoma.<br>cyst,<br>carcinoma  | ✓  | 解説のため<br>除外                              |
| Ma Q. Rheumatol<br>Int, 2011                      | CR,<br>Retrospec<br>tive | 11 pSS | Benign<br>lymphoepi<br>thelial<br>lesion | None                                 | physical<br>examination<br>, CT, MRI   | ✓  | 画像評価は<br>患者背景に<br>用いられて<br>いるのみ          |
| Naganawa S.<br>Magn Reson Med<br>Sci, 2010        | CC,<br>Retrospec<br>tive | 8 pSS  | magnetic<br>resonance<br>imaging         | 2 non-SS                             | facial nerve,<br>parotid<br>duct,<br>parotid<br>gland, PSIF                              | ✓  | 顔面神経と<br>唾液腺管の<br>新しい描出<br>法の検討で<br>あるため |
| Alhomoud IA.<br>Saudi Med J,<br>2009              | UN                       |        |  |                                      | Ocular<br>symptoms,<br>Oral<br>symptoms,<br>Histopathol<br>ogy, Imaging                  | ✓  | 解説のため<br>除外                              |
| Regier M. Rofo,<br>2009                           | CC,<br>Retrospec<br>tive | 13 pSS | MR<br>sialograph<br>y                    | 52 healthy<br>controls               | DW-EPI,<br>parotid<br>gland, ADC<br>map, ROI   | ✓  |  |
| Roberts C.<br>Radiology. 2008                     | CC,<br>Retrospec<br>tive | 21 pSS | MR                                       | 11 healthy<br>controls               | dynamic<br>contrast<br>material-en<br>hanced<br>magnetic<br>resonance<br>(MR)<br>imaging | ✓  |  |
| Sumi M. AJNR<br>Am J<br>Neuroradiol.<br>2007      | CC,<br>Retrospec<br>tive | 14 SS  | MR                                       | 89 without<br>SS, 3 tumor<br>or cyst | Labila<br>Glands   | ✓  |  |

|  |                   |                 |  |                       |                                       |   |                     |
|--|-------------------|-----------------|--|-----------------------|---------------------------------------|---|---------------------|
| Morimoto Y. Oral Dis.2006              | CC, prospective   | 5 SS            | dynamic MRI, sialographic  | 30 healthy,           | dynamic MRI, sialographic             | ✓ |                     |
| Tomiita M. Clin Exp Rheumatol.2005     | CC, prospective   | 8 pSS           | MR sialography, X-ray sialography  | none                  | sialography, MR sialography,          | ✓ |                     |
| Kamishima T. Radiat Med, 2005          | CC, Retrospective | 30 pSS          | MR sialography   | 8 healthy controls    | parotid gland, Low-field MR system    | ✓ |                     |
| Takagi Y. J Magn Reson Imaging.2005    | CR, prospective   | 143 xerostomia, | High-Resolution MR Sialography   | none                  | MR sialography,                       |   |                     |
| Takagi Y. AJNR Am J Neuroradiol. 2005  | CC, retrospective | 55 SS           | MR imaging, saliva flow rate, Sialography                                      | 28 xerostomia,        | MRI                                   |   |                     |
| Niemela RK.Rheumatology (Oxford).2004  | CC, retrospective | 27 pSS          | ultrasonography, MR sialography, MRI, serological findings, salivary flow rate | 27 healthy, 27 non-SS | US, MR imaging, MR sialography        | ✓ |                     |
| El Miedany YM.Joint Bone Spine.2004    | CC, retrospective | 47pSS           | ultrasonography, MRI   | 20 healthy            | ultrasonography                       |   |                     |
| Tonami H. J Comput Assist Tomogr, 2003 | CC, Retrospective | 436 pSS         | lymphoma   | 27 SS with ML         | cervical regions, meticulous imaging, | ✓ | 画像評価は患者背景に用いられているのみ |

|                                   |                   |   |   |   |   |   |                      |
|-----------------------------------|-------------------|---|---|---|---|---|----------------------|
| Pericot I. Mult Scler.2003        | CC, retrospective | 9 multiple sclerosis with SS  | MRI, serological findings, lip biopsy                       | 49 multiple sclerosis   | MRI.  | ✓ | 多発性硬化症に関してしか述べられていない |
| Morimoto Y. Oral Diseases, 2002   | CC, Retrospective | six patients (two men and four women, aged 18-64 years) (Sjögren's syndrome, chronic sialoadenitis, and salivary calculi) | X-ray sialography, MR sialography, and virtual MR endoscopy | 10 volunteers (four men and six women, ages 20-61 years)                | maximum intensity projection (MIP), shaded surface display (SSD), and volume rendering techniques (VRT) | ✓ |                      |
| Chang CP, Ann Rheum Dis 2002      | CC, Retrospective | 32 female patients with pSS   | brain magnetic resonance imaging (MRI)                      | 17 female patients with pSS without neuropsychiatric symptoms and signs | <sup>99m</sup> Tc ECD brain SPECT   | ✓ | 脳の画像評価が対象のため         |
| Sumi M. AJR Am J Roentgenol, 2002 | CC, Retrospective | 20 SS   | MR imaging  | 36 healthy subjects, six patients with sialoadenitis                    | diffusion coefficient   | ✓ |                      |

|  |                          |  |   |  |   |   |  |
|--|--------------------------|--|---|--|---|---|--|
| Niemela<br>RK.Arthritis<br>Rheum, 2001         | CC,<br>Retrospec<br>tive | 26 pSS   | magnetic<br>resonance<br>(MR)<br>imaging<br>and MR<br>sialograph<br>y | 7 healthy<br>controls  | MR<br>classificatio<br>ns, Ro/SSA<br>antibodies                       | ✓ |  |
| Yoshino N.<br>Radiology,<br>2001               | CC,<br>Retrospec<br>tive | 3 SS   | magnetic<br>resonance<br>(MR)<br>imaging                              | 18 controls,<br>7 other<br>diseases  | DW MR<br>images and<br>apparent<br>diffusion<br>coefficient<br>maps   | ✓ |  |
| Sakamoto M.<br>Dentomaxillofac<br>Radiol, 2001 | CC,<br>Retrospec<br>tive | 3 SS   | MR<br>sialograph<br>y   | 2 healthy<br>controls  | TSE,<br>SSTSE,<br>HASTE,<br>TGSE                                      | ✓ |  |
| Tonami H. J<br>Comput Assist<br>Tomogr, 2001   | CC,<br>Retrospec<br>tive | 80 SS<br>(58<br>primary<br>and 22<br>second<br>ary SS) | MR<br>sialograph<br>y, salivary<br>gland<br>scintigrap<br>hy          | 8<br>rheumatoid<br>arthritis,<br>7 systemic<br>lupus<br>erythemato<br>sus,<br>3 mixed<br>connective<br>tissue<br>disease,<br>2<br>progressive<br>systemic<br>sclerosis,<br>2<br>dermatomyo<br>sitis. | sensitivity,<br>specificity,<br>positive<br>predictive<br>value (PPV) | ✓ |  |
| Izumi M. AJR Am<br>J Roentgenol,<br>2000       | CC,<br>Retrospec<br>tive | 50<br>patient<br>s<br>with                             | MR<br>Imaging,<br>Sialograph<br>y                                     | 24 patients<br>with<br>hyperlipide<br>mia and  | features of<br>the salivary<br>glands,<br>salivary                    |   |  |

|                                       |                      | Sjögren's syndrome                                   |   | symptoms of sicca syndrome | function, immunologic abnormalities, and plasma lipid profiles |        |  |
|---------------------------------------|----------------------|--|---|----------------------------|--|--------|--|
| Makula E. Rheumatology (Oxford), 2000 | CC, Retrospective    | 44 pSS   | MRI, US   | 52 controls                | parenchymal inhomogeneity                                      | ✓      |  |
| Kimura Y. Oral Radiol, 2011           | CA                   | 3pSS   | MR imaging, MR sialography, ultrasonographic (US) | None                       |  | ✓<br>□ | Case reportのため除外   |
| Naganawa S. Magn Reson Med Sci, 2010  | CS, Retrospective    | 10 patients (8 unilateral parotid region mass + 2SS) | 3D-PSIF-DWI                                       | None                       | facial nerve, parotid duct                                     | ✓<br>□ | 3D-PSIF-DWIと32-channel array head coilを用いた顔面神経と耳下腺の導管の三次元画像構築についてのため除外 |
| 大林尚人. 歯科放射線,2004                      | Prospective, one arm | 35SS suspected                                       | MR sialography                                    | None                       | MRS 単独では唾液腺造影と同等以上の検出能はない。                                     |        |  |
| 泉 雅浩. 歯科放射線,2004                      | MA                   | 過去のSSにおけるMRI診断の報                                     | MRI   | 筆者の自験例 40 例                | 診断基準の一つとして検討すべき  | ✓      | SSの診断基準へのMRI診断の解説のため除外   |

|                        |                        |                |                     |   |   |   |                                   |
|------------------------|------------------------|----------------|---------------------|---|---|---|-----------------------------------|
|                        |                        | 告              |                     |   |   |   |                                   |
| 小川法良. 日本臨床免疫学会会誌, 2004 | Prospective, one arm   | 9SS            | 塩酸セビメリン<br>90mg     | None                                    | VAS, Saxon test, 唾液腺シンチグラフィ, MR シアログラフィー, 抗 SS-A, 抗 SS-B, IgG | ✓ | 塩酸セビメリン投与の研究のため除外                 |
| 武田真由美. 日口粘膜誌, 2002     | Retrospective, one arm | 50SS suspected | MR sialography, MRI | SS: 34 (一次性 SS: 14 二次性 SS: 20)、非 SS: 16 | MR sialography  |   | MR sialography での診断感度と従来法はほぼ同様の結果 |

#### 【4-4 引用文献リスト】

|       |   |   |
|-------|---|---|
| 採用論文  | Takagi Y. J Magn Reson Imaging. 2005 [1]    | Fast and high-resolution MR sialography using a small surface coil.   |
|       | Takagi Y. AJNR Am J Neuroradiol. 2005 [2]   | MR microscopy of the parotid glands in patients with Sjögren's syndrome: quantitative MR diagnostic criteria.   |
|       | El Miedany YM. Joint Bone Spine. 2004 [3]   | Quantitative ultrasonography and magnetic resonance imaging of the parotid gland: can they replace the histopathologic studies in patients with Sjögren's syndrome? |
|       | Izumi M. AJR Am J Roentgenol, 2000 [4]      | MR imaging of the salivary glands in sicca syndrome: comparison of lipid profiles and imaging in patients with hyperlipidemia and patients with Sjögren's syndrome. |
|       | 武田真由美. 日口粘膜誌, 2002 [5]                      | Sjögren 症候群の診断における MR-sialography の検討   |
|       | 大林尚人. 歯科放射線, 2004 [6]                       | MR シアログラフィーを用いたシェーグレン症候群の診断   |
| 不採用論文 | Kanekar SG. Otolaryngol Clin North Am, 2012 | Otolaryngology and radiology: partners in diagnosing and managing head and neck disease.  |
|       | Ma Q. Rheumatol Int, 2011                   | Diagnosis and management of lymphoepithelial lesion of the parotid gland.   |
|       | Naganawa S. Magn                            | Signal alteration of the cochlear perilymph on 3 different  |



|  |   |
|--|---|
| Reson Med Sci, 2010                    | sequences after intratympanic Gd-DTPA administration at 3 tesla: comparison of 3D-FLAIR, 3D-T1-weighted imaging, and 3D-CISS.   |
| Alhomoud IA. Saudi Med J, 2009         | Primary Sjögren's syndrome with central nervous system involvement.   |
| Regier M. Rofo, 2009                   | Sjögren's syndrome of the parotid gland: value of diffusion-weighted echo-planar MRI for diagnosis at an early stage based on MR sialography grading in comparison with healthy volunteers. |
| Roberts C. Radiology. 2008             | Glandular function in Sjögren syndrome: assessment with dynamic contrast-enhanced MR imaging and tracer kinetic modeling--initial experience.   |
| Sumi M. AJNR Am J Neuroradiol. 2007    | MR imaging of labial glands.  |
| Morimoto Y. Oral Dis.2006              | Dynamic magnetic resonance sialography as a new diagnostic technique for patients with Sjögren's syndrome.  |
| Tomiita M. Clin Exp Rheumatol.2005     | Usefulness of magnetic resonance sialography in patients with juvenile Sjögren's syndrome.  |
| Kamishima T. Radiat Med, 2005          | Chemical shift MR images of the parotid gland in Sjögren's syndrome utilizing low-field MR system comparison with MR sialography and salivary secretion function.                           |
| Niemela RK.Rheumatology (Oxford).2004  | Ultrasonography of salivary glands in primary Sjögren's syndrome. A comparison with magnetic resonance imaging and magnetic resonance sialography of parotid glands.                        |
| Tonami H. J Comput Assist Tomogr, 2003 | Clinical and imaging findings of lymphoma in patients with Sjögren syndrome.  |
| Pericot I. Mult Scler.2003             | Myelopathy in seronegative Sjögren syndrome and/or primary progressive multiple sclerosis.  |
| Morimoto Y. Oral Diseases, 2002        | Virtual endoscopic view of salivary gland ducts using MR sialography data from three dimension fast asymmetric spin-echo (3D-FASE) sequences: a preliminary study.                          |
| Chang CP, Ann Rheum Dis 2002           | Abnormal regional cerebral blood flow on 99mTc ECD brain SPECT in patients with primary Sjögren's syndrome and normal findings on brain magnetic resonance imaging.                         |
| Sumi M. AJR Am J Roentgenol, 2002      | Diffusion-weighted echoplanar MR imaging of the salivary glands.  |
| Niemela RK.Arthritis Rheum, 2001       | Magnetic resonance imaging and magnetic resonance sialography of parotid glands in primary Sjögren's syndrome.  |
| Yoshino N. Radiology, 2001             | Salivary glands and lesions: evaluation of apparent diffusion coefficients with split-echo diffusion-weighted MR imaging--initial   |

|          |  |  |
|----------|--|--|
|          |  | results.   |
|          | Sakamoto M.<br>Dentomaxillofac Radiol,<br>2001 | Evaluation of pulse sequences used for magnetic resonance sialography.   |
|          | Tonami H. J Comput Assist Tomogr, 2001         | A comparative study between MR sialography and salivary gland scintigraphy in the diagnosis of Sjögren syndrome.   |
|          | Makula E.<br>Rheumatology (Oxford),<br>2000    | The place of magnetic resonance and ultrasonographic examinations of the parotid gland in the diagnosis and follow-up of primary Sjögren's syndrome.                       |
|          | Kimura Y. Oral Radiol,<br>2011                 | Magnetic resonance imaging-based differentiation between juvenile recurrent parotitis and juvenile Sjögren's syndrome  |
|          | Naganawa S. Magn Reson Med Sci , 2010          | Simultaneous three-dimensional visualization of the intra-parotid facial nerve and parotid duct using a three-dimensional reversed FISP sequence with diffusion weighting. |
|          | 泉 雅浩. 歯科放射線,2004                               | シェーグレン症候群の画像診断 シェーグレン症候群の MRI 診断 (MR シアログラフィーを除く)  |
|          | 小川法良. 日本臨床免疫学会会誌, 2004                         | シェーグレン症候群患者の口腔乾燥症状に対する塩酸セビメリンの有用性の検討   |
| その他の引用論文 |  |  |

【4-6 評価シート 観察研究】

|          |  |
|----------|--|
| 診療ガイドライン | SS/Q14 MRI検査は診断、重症度、治療反応性評価にどれだけ寄与するか？ |
| 対象       | SS                                     |
| 介入       | MRI検査                                  |
| 対照       | SS患者と非SS患者                             |

\*バイアスリスク、非直接性  
各ドメインの詳細は“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階  
まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる  
\*\*上昇要因  
各項目の評価は“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階  
まとめは“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる  
各アウトカムごとに別紙にまとめる

| アウトカム                                 |        | バイアスリスク*    |           |          |            |          |     |       |           |       |        | 上昇要因** |     |    | 非直接性* |    |       | リスク人数(アウトカム率) |       |           |       |           |          |         |      |                    |
|---------------------------------------|--------|-------------|-----------|----------|------------|----------|-----|-------|-----------|-------|--------|--------|-----|----|-------|----|-------|---------------|-------|-----------|-------|-----------|----------|---------|------|--------------------|
| 研究コード                                 | 研究デザイン | 選択バイアス      | 実行バイアス    | 検出バイアス   | 虚偽陽性バイアス   | その他      | まとめ |       |           | 量反応関係 | 結果線形交差 | 結果の大きさ | まとめ | 対象 | 介入    | 対照 | アウトカム | まとめ           | 対照群分子 | 対照群分子 (%) | 介入群分子 | 介入群分子 (%) | 効果指標(信頼) | 効果指標(値) | 信頼区間 |                    |
|                                       |        | 不透明なアウトカム測定 | 不十分な交絡の調整 | その他のバイアス | 不明なフォローアップ | 不明な交絡の調整 | その他 | 対照群分子 | 対照群分子 (%) |       |        |        |     |    |       |    |       |               |       |           |       |           |          |         |      | 介入群分子              |
| Takagi Y. J Magn Reson Imaging.2005   | 症例対照研究 | -1          | -2        | 0        | 0          | -2       | 0   | -1    | 0         | 0     | 0      | 0      | 0   | 0  | 0     | 0  | 0     | 0             | NA    | NA        | NA    | NA        | NA       | NA      | NA   | 唾液腺造影検査と有意な相関を認める  |
| Takagi Y. AJNR Am J Neuroradiol. 2005 | 症例対照研究 | -1          | -2        | 0        | 0          | -2       | 0   | -1    | 0         | 0     | 0      | 0      | 0   | 0  | 0     | 0  | 0     | 0             | NA    | NA        | NA    | NA        | NA       | NA      | NA   | 感度:96%、特異度:100%    |
| El Miedany YM.Joint Bone Spine.2004   | 症例対照研究 | -1          | -2        | 0        | 0          | -2       | 0   | -1    | 0         | 0     | 0      | 0      | 0   | 0  | 0     | 0  | 0     | 0             | NA    | NA        | NA    | NA        | NA       | NA      | NA   | 感度:93.9%、特異度:97.8% |
| Izumi M. AJR Am J Roentgenol. 2000    | 症例対照研究 | -1          | -2        | 0        | 0          | -2       | 0   | -1    | 0         | 0     | 0      | 0      | 0   | 0  | 0     | 0  | 0     | 0             | NA    | NA        | NA    | NA        | NA       | NA      | NA   | SSの診断には有用          |
| 武田真由美. 日口粘膜炎.2002                     | 症例集積   | -2          | -2        | 0        | 0          | -2       | 0   | -1    | 0         | 0     | 0      | 0      | 0   | 0  | 0     | 0  | 0     | 0             | NA    | NA        | NA    | NA        | NA       | NA      | NA   | 感度:85.3%、特異度:100%  |
| 大林尚人. 歯科放射線.2004                      | 症例集積   | -2          | -2        | 0        | 0          | -2       | 0   | -1    | 0         | 0     | 0      | 0      | 0   | 0  | 0     | 0  | 0     | 0             | NA    | NA        | NA    | NA        | NA       | NA      | NA   | 唾液腺造影と同様の診断能を有する   |

コメント(該当するセルに記入)

|                                       |                       |             |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                 |
|---------------------------------------|-----------------------|-------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|---------------------------------|
| Takagi Y. J Magn Reson Imaging.2005   | SSとそれ以外の口腔乾燥との間で年齢差あり | 検査の比較のみで無治療 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | SSに特異的な画像所見あり                   |
| Takagi Y. AJNR Am J Neuroradiol. 2005 | SSとそれ以外の口腔乾燥との間で年齢差あり | 検査のみで無治療    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | MRIにおける特異的な画像所見を組み合わせた結果の感度、特異度 |
| El Miedany YM.Joint Bone Spine.2004   | SSとそれ以外の口腔乾燥との間で年齢差あり | 検査のみで無治療    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | SSに特異的な画像所見あり                   |
| Izumi M. AJR Am J Roentgenol. 2000    | SSとそれ以外の口腔乾燥との間で年齢差あり | 検査のみで無治療    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 有意差などないが特徴的な所見はある               |
| 武田真由美. 日口粘膜炎.2002                     | 対照群のみ                 | 検査のみで無治療    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 唾液腺造影の感度:91.2%、特異度:100%         |
| 大林尚人. 歯科放射線.2004                      | 対照群のみ                 | 検査のみで無治療    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | T1とT2を組み合わせてより正確に診断可能           |

【4-6 評価シート 観察研究】

|          |  |
|----------|--|
| 診療ガイドライン | SSG014 MRI検査は診断、重症度、治療反応性評価にどれだけ寄与するか？ |
| 対象       | SS                                     |
| 介入       | MRI検査                                  |
| 対照       | SS患者と非SS患者                             |

\*バイアスリスク、非直接性  
各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/低い(-1)”、“低(0)”の3段階  
まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

\*\* 上昇要因  
各項目の評価は“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階  
まとめは“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる  
各アウトカムごとに別紙にまとめる

| アウトカム                                 |        | SSの重症度   |        |             |             |             |           |          |        |    |    |       |    |    |    |               |     |    |       |     |    |    |     |    |    |                   |                   |
|---------------------------------------|--------|----------|--------|-------------|-------------|-------------|-----------|----------|--------|----|----|-------|----|----|----|---------------|-----|----|-------|-----|----|----|-----|----|----|-------------------|-------------------|
| 個別研究                                  |        | バイアスリスク* |        |             |             |             |           |          | 上昇要因** |    |    | 非直接性* |    |    |    | リスク人数(アウトカム率) |     |    |       |     |    |    |     |    |    |                   |                   |
|                                       |        | 選択バイアス   | 実行バイアス | 検出バイアス      | 症例観察バイアス    | 不完全なフォローアップ | 不十分な交絡の調整 | その他のバイアス |        |    |    |       |    |    |    | 対照            | 介入  | 対照 | アウトカム | 対照  | 対照 | 対照 | 介入  | 介入 | 対照 | 対照                | 介入                |
| 研究コード                                 | 研究デザイン | 質量点の差    | ケアの差   | 不適切なアウトカム測定 | 不完全なフォローアップ | 不十分な交絡の調整   | その他のバイアス  | まとめ      | 量反     | 効果 | 効果 | まとめ   | 対象 | 介入 | 対照 | アウトカム         | まとめ | 対照 | 対照    | (%) | 介入 | 介入 | (%) | 効果 | 効果 | 信頼区間              |                   |
| Takagi Y. J Magn Reson Imaging.2005   | 症例対照研究 | -1       | -2     | 0           | 0           | -2          | 0         | -1       | 0      | 0  | 0  | 0     | 0  | 0  | 0  | 0             | 0   | NA | NA    | NA  | NA | NA | NA  | NA | NA | NA                | 腫液線造影検査と有意な相関を認める |
| Takagi Y. AJNR Am J Neuroradiol. 2005 | 症例対照研究 | -1       | -2     | 0           | 0           | -2          | 0         | -1       | 0      | 0  | 0  | 0     | 0  | 0  | 0  | 0             | 0   | NA | NA    | NA  | NA | NA | NA  | NA | NA | 腫液線造影と同様のステージ分類可能 |                   |
| El Miedany YM.Joint Bone Spine.2004   | 症例対照研究 | -1       | -2     | 0           | 0           | -2          | 0         | -1       | 0      | 0  | 0  | 0     | 0  | 0  | 0  | 0             | 0   | NA | NA    | NA  | NA | NA | NA  | NA | NA | 腫液線造影検査と有意な相関を認める |                   |
| Izumi M. AJR Am J Roentgenol. 2000    | 症例対照研究 | -1       | -2     | 0           | 0           | -2          | 0         | -1       | 0      | 0  | 0  | 0     | 0  | 0  | 0  | -2            | -1  | NA | NA    | NA  | NA | NA | NA  | NA | NA | 重症度については検討されていない  |                   |
| 武田真由美 日口粘膜炎.2002                      | 症例集積   | -2       | -2     | 0           | 0           | -2          | 0         | -1       | 0      | 0  | 0  | 0     | 0  | 0  | 0  | 0             | 0   | NA | NA    | NA  | NA | NA | NA  | NA | NA | 腫液線造影検査と有意な相関を認める |                   |
| 大林尚人. 歯科放射線.2004                      | 症例集積   | -2       | -2     | 0           | 0           | -2          | 0         | -1       | 0      | 0  | 0  | 0     | 0  | 0  | 0  | 0             | 0   | NA | NA    | NA  | NA | NA | NA  | NA | NA | 腫液線造影と同様のステージ分類可能 |                   |

コメント(該当するセルに記入)

|                                       |                        |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |
|---------------------------------------|------------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|-----------------------|
| Takagi Y. J Magn Reson Imaging.2005   | SSとそれ以外の口腔乾燥症との間で年齢差あり |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |
| Takagi Y. AJNR Am J Neuroradiol. 2005 | SSとそれ以外の口腔乾燥症との間で年齢差あり |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |
| El Miedany YM.Joint Bone Spine.2004   | SSとそれ以外の口腔乾燥症との間で年齢差あり |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |
| Izumi M. AJR Am J Roentgenol. 2000    | SSとそれ以外の口腔乾燥症との間で年齢差あり |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |
| 武田真由美 日口粘膜炎.2002                      | 対照群                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 従来法とstage分類が84%一致していた |
| 大林尚人. 歯科放射線.2004                      | 対照群                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |



【4-7 評価シート エビデンス総体】

|          |  |
|----------|--|
| 診療ガイドライン | SSCQ14 MRI検査は診断、重症度、治療反応性評価にどれだけ寄与するか？ |
| 対象       | SSの唾液腺                                 |
| 介入       | MRI検査                                  |
| 対照       | SS患者と非SS患者                             |

エビデンスの強さはRCTは“強(A)”からスタート、観察研究は弱(C)からスタート  
 \* 各ドメインは“高(-2)”, “中/疑い(-1)”, “低(0)”の3段階  
 \*\* エビデンスの強さは“強(A)”, “中(B)”, “弱(C)”, “非常に弱(D)”の4段階  
 \*\*\* 重要性はアウトカムの重要性(1~9)

| エビデンス総体  |                 |          |       |      |       |                |             |      |       |     |      |       | リスク人数(アウトカム率) |    |    |                                    | 効果指標(種類) | 効果指標統合値 | 信頼区間  | エビデンスの強さ** | 重要性*** | コメント |
|----------|-----------------|----------|-------|------|-------|----------------|-------------|------|-------|-----|------|-------|---------------|----|----|------------------------------------|----------|---------|---|------------|--------|------|
| アウトカム    | 研究デザイン/研究数      | バイアスリスク* | 非一貫性* | 不精確* | 非直接性* | その他(出版バイアスなど)* | 上昇要因(観察研究)* | 対照群母 | 対照群分子 | (%) | 介入群母 | 介入群分子 | (%)           |    |    |                                    |          |         |   |            |        |      |
| SSの診断    | 症例対照研究/4、症例集積   | -1       | 0     | -1   | 0     | 0              | 0           | NA   | NA    | NA  | NA   | NA    | NA            | NA | NA | MRI検査(感度: 85.3~96%、特異度: 97.8~100%) | 非常に弱(D)  | 8       | 6つの研究でSSの診断にMRIは有用であるという結果を得た                       |            |        |      |
| SSの重症度   | 症例対照研究/4、症例集積/2 | -1       | 0     | -1   | 0     | 0              | 0           | NA   | NA    | NA  | NA   | NA    | NA            | NA | NA | 相関係数(r=0.8751)                     | 非常に弱(D)  | 8       | 5つの研究で唾液腺のMRI検査は従来の唾液腺造影検査と比べて同等のステージ分類が可能。有意な相関あり。 |            |        |      |
| SSの治療反応性 | 症例対照研究/4、症例集積/2 | -1       | 0     | -2   | 0     | 0              | 0           | NA   | NA    | NA  | NA   | NA    | NA            | NA | NA | 治療前後の比較なし                          | 非常に弱(D)  | 8       | 治療前後の検討を行った研究はなかったため評価不能                            |            |        |      |
|          |                 |          |       |      |       |                |             |      |       |     |      |       |               |    |    |                                    |          |         |   |            |        |      |
|          |                 |          |       |      |       |                |             |      |       |     |      |       |               |    |    |                                    |          |         |   |            |        |      |

コメント(該当するセルに記入)

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

【4-8 定性的システマティックレビュー】

|                    |   |  |
|--------------------|---|--|
| <b>CQ</b>          | 14  | 唾液腺 MRI 検査は診断, 重症度, 治療反応性評価にどれだけ寄与するか? |
| <b>P</b>           | SS の唾液腺   |  |
| <b>I</b>           | 唾液腺 MRI 検査  |  |
| <b>C</b>           | SS 患者と非 SS 患者   |  |
| <b>臨床的文脈</b>       |   | SS の診断                                 |
| <b>O1</b>          | SS の診断  |  |
| <b>非直接性のまとめ</b>    | 4 つの症例対照研究と 2 つの症例集積研究において中リスクであった                                  |  |
| <b>バイアスリスクのまとめ</b> | 4 つの症例対照研究と 1 つの症例集積研究において低リスクであった                                  |  |
| <b>非一貫性その他のまとめ</b> | 4 つの症例対照研究と 1 つの症例集積研究において低リスクであった                                  |  |
| <b>コメント</b>        | 感度: 85.3~96%、特異度: 97.8~100%。SS の診断において MRI 検査は唾液腺造影検査と同等の診断能を有していた。 |  |
| <b>O2</b>          | SS の重症度   |  |
| <b>非直接性のまとめ</b>    | 4 つの症例対照研究と 2 つの症例集積研究において中リスクであった                                  |  |
| <b>バイアスリスクのまとめ</b> | 4 つの症例対照研究と 1 つの症例集積研究において低リスクであった                                  |  |
| <b>非一貫性その他のまとめ</b> | 4 つの症例対照研究と 1 つの症例集積研究において低リスクであった                                  |  |
| <b>コメント</b>        | SS の重症度分類において MRI 検査は唾液腺造影検査と同等の重症度分類能を有する。有意な相関を認める。               |  |
| <b>O3</b>          | SS の治療反応性   |  |
| <b>非直接性のまとめ</b>    | 4 つの症例対照研究と 2 つの症例集積研究において中リスクであった                                  |  |
| <b>バイアスリスクのまとめ</b> | 4 つの症例対照研究と 1 つの症例集積研究において低リスクであった                                  |  |
| <b>非一貫性その他のまとめ</b> | 4 つの症例対照研究と 1 つの症例集積研究において低リスクであった                                  |  |
| <b>コメント</b>        | 治療前後の比較を行った研究がなかったため評価不能であった  |  |

【4-9 メタアナリシス】

|             |  |       |     |       |       |
|-------------|--|-------|-----|-------|-------|
| CQ          |  |       |     |       |       |
| P           |  |       | I   |       |       |
| C           |  |       | O   |       |       |
| 研究デザイン      |  |       | 文献数 | コード   |       |
| モデル         |  |       | 方法  |       |       |
| 効果指標        |  |       | 統合値 | ( - ) | P=    |
| Forest plot |  |       |     |       |       |
|             |  | コメント: |     |       |       |
| Funnel plot |  |       |     |       |       |
|             |  | コメント: |     |       |       |
| その他の解析      |  |       |     |       | コメント: |
| メタリグレッション   |  |       |     |       |       |
| 感度分析        |  |       |     |       |       |



#### 【4-10 SRレポートのまとめ】

6つの観察研究(4つの症例対照研究[採用文献1-4]、2つの症例集積[採用文献5、6])を対象にSRを行った。メタアナリシスの対象となる研究はなかった。

診断について、6つの研究[採用文献1-6]で診断には有用と示しており、3つの研究[採用文献2、3、5]で感度:85.3~96%、特異度:97.8~100%。

重症度分類について、5つの研究[採用文献1-3、5、6]で従来の唾液腺造影検査と同様のステージ分類が可能で、2つの研究[採用文献1、3]で有意な相関を認めた。一つの研究[採用文献5]では両者のステージ分類は84%一致していた。

治療反応性についての研究はなかった。

以上より、唾液腺MRI検査はSSの診断には有用であると考えられる。また、ステージ分類についても従来の唾液腺造影検査とほぼ同等の分類が可能と考えられるが、一致率は100%ではなかった。

#### 【4-4 引用文献リスト】

|       |   |  |
|-------|---|--|
| 採用論文  | Takagi Y. J Magn Reson Imaging.2005 [1]     | Fast and high-resolution MR sialography using a small surface coil.  |
|       | Takagi Y. AJNR Am J Neuroradiol. 2005 [2]   | MR microscopy of the parotid glands in patients with Sjögren's syndrome: quantitative MR diagnostic criteria.  |
|       | El Miedany YM. Joint Bone Spine.2004 [3]    | Quantitative ultrasonography and magnetic resonance imaging of the parotid gland: can they replace the histopathologic studies in patients with Sjögren's syndrome?                      |
|       | Izumi M. AJR Am J Roentgenol, 2000 [4]      | MR imaging of the salivary glands in sicca syndrome: comparison of lipid profiles and imaging in patients with hyperlipidemia and patients with Sjögren's syndrome.                      |
|       | 武田真由美. 日口粘膜炎誌,2002 [5]                      | Sjögren 症候群の診断における MR-sialography の検討  |
|       | 大林尚人. 歯科放射線,2004 [6]                        | MR シアログラフィーを用いたシェーグレン症候群の診断  |
| 不採用論文 | Kanekar SG. Otolaryngol Clin North Am, 2012 | Otolaryngology and radiology: partners in diagnosing and managing head and neck disease.   |
|       | Ma Q. Rheumatol Int, 2011                   | Diagnosis and management of lymphoepithelial lesion of the parotid gland.  |
|       | Naganawa S. Magn Reson Med Sci, 2010        | Signal alteration of the cochlear perilymph on 3 different sequences after intratympanic Gd-DTPA administration at 3 tesla: comparison of 3D-FLAIR, 3D-T1-weighted imaging, and 3D-CISS. |
|       | Alhomoud IA. Saudi Med                      | Primary Sjögren's syndrome with central nervous  |

|  |   |
|--|---|
| J, 2009                                | system involvement.   |
| Regier M. Rofo, 2009                   | Sjögren's syndrome of the parotid gland: value of diffusion-weighted echo-planar MRI for diagnosis at an early stage based on MR sialography grading in comparison with healthy volunteers. |
| Roberts C. Radiology. 2008             | Glandular function in Sjögren syndrome: assessment with dynamic contrast-enhanced MR imaging and tracer kinetic modeling—initial experience.  |
| Sumi M. AJNR Am J Neuroradiol. 2007    | MR imaging of labial glands.  |
| Morimoto Y. Oral Dis.2006              | Dynamic magnetic resonance sialography as a new diagnostic technique for patients with Sjögren's syndrome.  |
| Tomiita M. Clin Exp Rheumatol.2005     | Usefulness of magnetic resonance sialography in patients with juvenile Sjögren's syndrome.  |
| Kamishima T. Radiat Med, 2005          | Chemical shift MR images of the parotid gland in Sjögren's syndrome utilizing low-field MR system comparison with MR sialography and salivary secretion function.                           |
| Niemela RK.Rheumatology (Oxford).2004  | Ultrasonography of salivary glands in primary Sjögren's syndrome. A comparison with magnetic resonance imaging and magnetic resonance sialography of parotid glands.                        |
| Tonami H. J Comput Assist Tomogr, 2003 | Clinical and imaging findings of lymphoma in patients with Sjögren syndrome.  |
| Pericot I. Mult Scler.2003             | Myelopathy in seronegative Sjögren syndrome and/or primary progressive multiple sclerosis.  |
| Morimoto Y. Oral Diseases, 2002        | Virtual endoscopic view of salivary gland ducts using MR sialography data from three dimension fast asymmetric spin-echo (3D-FASE) sequences: a preliminary study.                          |
| Chang CP, Ann Rheum Dis 2002           | Abnormal regional cerebral blood flow on 99mTc ECD brain SPECT in patients with primary Sjögren's syndrome and normal findings on brain magnetic resonance imaging.                         |
| Sumi M. AJR Am J Roentgenol, 2002      | Diffusion-weighted echoplanar MR imaging of the salivary glands.  |
| Niemela RK.Arthritis Rheum, 2001       | Magnetic resonance imaging and magnetic resonance sialography of parotid glands in primary Sjögren's  |

|                 |  |  |
|-----------------|--|--|
|                 |  | syndrome.  |
|                 | Yoshino N. Radiology, 2001               | Salivary glands and lesions: evaluation of apparent diffusion coefficients with split-echo diffusion-weighted MR imaging--initial results.                                 |
|                 | Sakamoto M. Dentomaxillofac Radiol, 2001 | Evaluation of pulse sequences used for magnetic resonance sialography.   |
|                 | Tonami H. J Comput Assist Tomogr, 2001   | A comparative study between MR sialography and salivary gland scintigraphy in the diagnosis of Sjögren syndrome.   |
|                 | Makula E. Rheumatology (Oxford), 2000    | The place of magnetic resonance and ultrasonographic examinations of the parotid gland in the diagnosis and follow-up of primary Sjögren's syndrome.                       |
|                 | Kimura Y. Oral Radiol, 2011              | Magnetic resonance imaging-based differentiation between juvenile recurrent parotitis and juvenile Sjögren's syndrome  |
|                 | Naganawa S. Magn Reson Med Sci , 2010    | Simultaneous three-dimensional visualization of the intra-parotid facial nerve and parotid duct using a three-dimensional reversed FISP sequence with diffusion weighting. |
|                 | 泉 雅浩. 歯科放射線,2004                         | シェーグレン症候群の画像診断 シェーグレン症候群の MRI 診断 (MR シアログラフィーを除く)  |
|                 | 小川法良. 日本臨床免疫学会会誌, 2004                   | シェーグレン症候群患者の口腔乾燥症状に対する塩酸セビメリンの有用性の検討   |
| <b>その他の引用論文</b> |  |  |

## SSSQ15

## 【4-1 データベース検索結果】

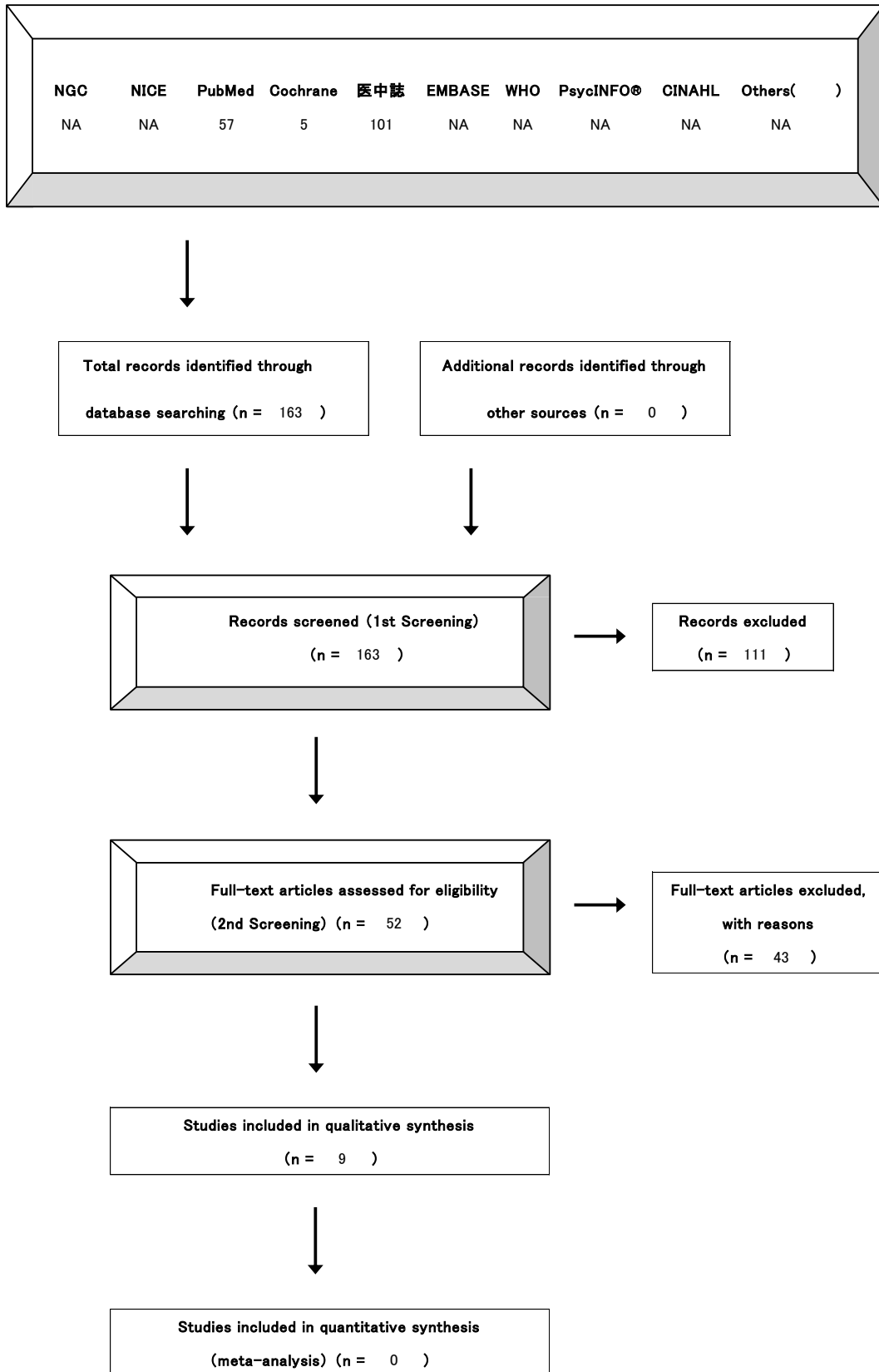
| タイトル   | SS   |         |
|--------|--|---------|
| CQ     | SSCQ15 唾液腺シンチグラフィは診断, 重症度, 治療反応性評価にどれだけ寄与するか   |         |
| データベース | PubMed   |         |
| 日付     | 2015/7/21  |         |
| 検索者    | 藤沢   |         |
| #      | 検索式  | 文献数     |
| #1     | Search "Sjögren's Syndrome"[MH]  | 10570   |
| #2     | Search "Salivary Glands"[MH] or "salivary gland"[TIAB] or "Sialadenitis"[MH] or "sialadenitis"[TIAB] | 46,815  |
| #3     | Search "Lymphoscintigraphy"[MH] or "scintigraphy"[TIAB]  | 35,584  |
| #4     | Search #1 and #2 and #3  | 142     |
| #5     | Search ("2000/01/01"[PDAT] : "2015/05/31"[PDAT]) AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND humans[MH]    | 6367762 |
| #6     | Search #4 and #5   | 57      |

| タイトル   | SS  |       |
|--------|---|-------|
| CQ     | SSCQ15 唾液腺シンチグラフィは診断, 重症度, 治療反応性評価にどれだけ寄与するか    |       |
| データベース | Cochrane  |       |
| 日付     | 2015/7/23                                       |       |
| 検索者    | 藤沢  |       |
| #      | 検索式   | 文献数   |
| #1     | Sjögren's and (syndrome or disease*)            | 341   |
| #2     | scintigraphy                                    | 1,644 |
| #3     | #1 and #2 Publication Year from 2000, in Trials | 5     |

| タイトル   | SS  |        |
|--------|---|--------|
| CQ     | SSCQ15 唾液腺シンチグラフィは診断, 重症度, 治療反応性評価にどれだけ寄与するか          |        |
| データベース | 医中誌   |        |
| 日付     | 2015/7/27   |        |
| 検索者    | 藤沢  |        |
| #      | 検索式   | 文献数    |
| #1     | (Sjögren 症候群/TH or シェーグレン症候群/AL)                      | 10,456 |
| #2     | (唾液腺/TH or 唾液腺/AL) and (放射性核種イメージング/TH or シンチグラフィ/AL) | 642    |

|    |   |           |
|----|---|-----------|
| #3 | 診断/TH or 診断/AL or 治療成績/TH or 治療反応性/AL or 患者重症度/TH or 重症度/AL | 3,065,201 |
| #4 | #1 and #2 and #3  | 206       |
| #5 | (#4) and (DT=2000:2015 PT=会議録除く)                            | 101       |

【4-2 文献検索フローチャート】PRISMA声明を改変



【4-3 二次スクリーニング後の一覧表】

| 文献                                  | 研究デザイン            | P                | I   | C  | O  | 除外 | コメント   |
|-------------------------------------|-------------------|------------------|---|--|--|----|--|
| Wu CB. J Oral Maxillofac Surg, 2015 | CC, Retrospective | 10 pSS           | 99mTc-pertechnetate salivary gland scintigraphy | 25 chronic obstructive parotitis, 12sialolithiasis | ultrasonography, sialography, sialoendoscopy   | ✓  |  |
| Dugonjic S. Hell J Nucl Med, 2014   | CC, Retrospective | 68 pSS           | dynamic salivary gland scintigraphy             | 10 non-SS  | dynamic salivary gland scintigraphy, unstimulated whole sialometry, technetium-99m-pertechnetate |    |  |
| Goules AV. Nat Rev Rheumatol, 2014  | UN                |                  | Salivary gland ultrasonography                  |  |  | ✓  | 解説のため除外                                      |
| Usuba FS. Clinics (Sao Paulo), 2014 | CS, Retrospective | 44 MCTD (14 sSS) | Salivary gland scintigraphy                     | 41 non-SS  | sicca symptoms, dry eye, Schirmer's test, a tear film breakup time test, ocular surface staining | ✓  | 混合性結合組織病の患者が主体の研究。SSは2次性のみであり、画像診断も評価されていない。 |

|  |                      |                   |   |                        |   |   |                     |
|--|----------------------|-------------------|---|------------------------|---|---|---------------------|
| Kim HA.<br>Nuklearmedizin,<br>2014       | CC,<br>Retrospective | 76 pSS            | <sup>99m</sup> Tc-pertechnetate salivary gland scintigraphy | 69<br>non-SS           | visual versus semiquantitative analysis, the area under the ROC curve   |   |                     |
| Zou Q.<br>Clin Rheumatology, 2012        | CR,<br>Retrospective | 75 pSS,<br>20 sSS | salivary gland scintigraphy                                 | None                   | semi-quantitative parameters, salivary gland histopathologic manifestations, stimulated excretion fraction, ROC curve |   |                     |
| Aksoy T.<br>Clin Rheumatology, 2012      | CC,<br>Retrospective | 30 pSS            | salivary gland scintigraphy                                 | 30<br>non-SS           | Chisholm and Mason scoring, ROI counts, excretion fraction  | ✓ |                     |
| Castro I.<br>Rheumatology (Oxford), 2012 | CC,<br>Retrospective | 31 pSS            | sulphotransferase activity                                  | 31<br>healthy controls | glycosylation pathway, Gal3ST, mucin hyposulphation, dry mouth  | ✓ | 画像評価は患者背景に用いられているのみ |
| Kitagawa T.<br>Clin Rheumatology, 2012   | CC,<br>Retrospective | 45 pSS            | anti-centromere antibody                                    | 54<br>non-SS           | unstimulated whole salivary flow, anti-SSA/SB, salivary   | ✓ | 画像評価は患者背景に用いられているのみ |



|                                   |                   |         |                                    |                     |   |   |                     |
|-----------------------------------|-------------------|---------|------------------------------------|---------------------|---|---|---------------------|
|                                   |                   |         |                                    |                     | gland scintigraphy  |   |                     |
| Botsios C. Joint Bone Spine, 2011 | CO, Retrospective | 336 pSS | salivary gland scintigraphy        | None                | age (young, adult, elder)   | ✓ | 年長患者の病状の評価が目的のため    |
| Gune S. Nucl Med Commun, 2010     | CC, Retrospective | 27 pSS  | Salivary gland scintigraphy        | 10 healthy controls | Schirmer test, tear film break-up time, Rose Bengal tests   | ✓ |                     |
| Ramos-Casals M, J Rheumatol, 2010 | CR, Retrospective | 405 pSS | Parotid scintigraphy               | None                | Scintigraphic stages, parotid enlargement, systemic involvement, high titers of antinuclear antibody, positive rheumatoid factor, anti-Ro/SSA, anti-La/SSB, low C4 levels, and low CH50 |   |                     |
| Pirildar T. Rheumatol Int. 2010   | CC, Retrospective | 18 pSS  | technetium-99m diethylene triamine | 13 healthy controls |   | ✓ | 画像検査は肺の評価にのみ用いられている |

|  |                   |          |   |             |   |   |                     |
|--|-------------------|----------|---|-------------|---|---|---------------------|
|  |                   |          | penta-acetic acid aerosol inhalation scintigraphy |             |   |   |                     |
| Vinagre F. Autoimmun Rev. 2009             | UN                |          | salivary gland scintigraphy                       |             |   | ✓ | 解説のため               |
| Vivino FB. Rheum Dis Clin North Am, 2008   | UN                |          | dynamic salivary scintigraphy                     |             | SS therapeutic environment, scintigraphy's ability  | ✓ | 解説のため               |
| Ramos-Casals M. Medicine (Baltimore). 2008 | CO, Retrospective | 1010 pSS |   | None        | immunologic markers, parotid scintigraphy, salivary gland biopsy  | ✓ | コホートのサブ解析が目的のため     |
| Brito-Zerón P. Rheumatology. 2007          | CO, Retrospective | 266 pSS  | scintigraphy                                      | None        | B-cell lymphoma, vasculitis   | ✓ | 画像評価は患者背景に用いられているのみ |
| Henriksen AM. Clin Rheumatol. 2007         | CC, Retrospective | 8 SS     | scintigraphy                                      | 16 isolated | sicca symptoms, Schirmer-1 test, Rose bengal test, labial biopsy, parotid sialography, unstimulated salivary flow | ✓ |                     |

|                                      |                   |                                  |                                     |                     |   |   |  |
|--------------------------------------|-------------------|----------------------------------|-------------------------------------|---------------------|---|---|--|
| Langegger C. Rheumatol Int. 2007     | CR, Retrospective | 17 pSS (European criteria)       | semiquantitative sialoscintigraphy  | None                | AEC criteria, European criteria, sialoscintigraphy                      | ✓ |  |
| Nishiyama S. J Rheumatol, 2006       | CC, Retrospective | 45 pSS                           | parotid gland scintigraphy          | 23 healthy controls | levels of peak count, uptake speed, excretion speed, excretion function | ✓ |  |
| Decuzzi M.Hell J Nucl Med. 2006      | CR, retrospective | 20 pSS                           | scintigraphy-time activity pattern, | none                | ultrasonography, Tc99m-scintigraphy,                                    | ✓ |  |
| Maeda N. Jpn. J. Clin. Immunol, 2005 | CR, Retrospective | 282 SS (216 pSS, 66 sSS)         | Sialography, scintigraphy           | None                | sensitivity, specificity  | ✓ | 東京都の個人調査票の認定基準の評価が目的のため                            |
| Giuseppetti GM. Eur J Radiol.2005    | CC, retrospective | 40 pSS                           | Tc99m scintigraphy, US              | 17 sSS, 20 healthy  | Ultrasonography   | ✓ |  |
| Booker J. Nucl Med Commun, 2004      | CC, Retrospective | 83 pSS                           | Salivary gland scintigraphy         | 26 healthy controls | semi-quantitative analysis, TACs, P:S ratio                             |   |  |
| Pezzi PP. Am J Ophthalmol.2004       | CC, retrospective | 16 Vogt-Koyanagi-Harada Syndrome | lip biopsy, scintigraphy            | 16 healthy,         |   | ✓ | Vogt-Koyanagi-Harada Syndrome 患者を SS 診断と当てはまるか見たのみ |

|  |                              |                                    |   |  |  |   |                                  |
|--|------------------------------|------------------------------------|---|--|--|---|----------------------------------|
| Shizukui<br>hi K. Ann<br>Nucl Med.<br>2003     | CC,<br>retrospect<br>ive     | 124 SS                             | scintigraphy,<br>saxon test,                              | 11 health<br>y   | scintigraphy   |   |                                  |
| Tensing<br>EK. Ann<br>Rheum<br>Dis.2003        | CC,<br>prospectiv<br>e       | 26 pSS                             | serological<br>finding,<br>salivary flow,<br>scintigraphy | 8 sSS, 9<br>healthy  | sialography,<br>saliva fow,<br>occlusal<br>rate  | ✓ |                                  |
| Adams<br>BK. Nucl<br>Med<br>Commun,<br>2003    | CC,<br>Retrospec<br>tive     | 17 pSS                             | Salivary<br>gland<br>scintigraphy                         | 15<br>healthy<br>controls,<br>18<br>autoimm<br>une<br>disorder | MA, MS,<br>PRI, Urs  | ✓ |                                  |
| Pericot I.<br>Mult<br>Scler.200<br>3           | CC,<br>retrospect<br>ive     | 9 multiple<br>sclerosis<br>with SS | MRI,<br>serological<br>findings, lip<br>biopsy            | 49<br>multiple<br>sclerosis                                    | MRI.   | ✓ | 多発性硬化<br>症に関して<br>しか述べら<br>れていない |
| Loutfi I.J<br>Nucl Med<br>Technol.2<br>003     | CR,<br>prospectiv<br>e       | 21<br>patients                     | 99m Tc<br>scintigraphy,                                   |  | 99m Tc<br>scintigraphy<br>,  | ✓ | 対象患者の<br>診断名が記<br>載されてい<br>ない    |
| Kamisawa<br>T. Am J<br>Gastroent<br>erol, 2003 | cross-sec<br>tional<br>study | 45 SS<br>(2 male,<br>43<br>female) | scintigraphy  | 33<br>chronic<br>pancreat<br>itis, 28<br>controls              | sialochemis<br>try and<br>salivary<br>gland,<br>Concentrati<br>ons of Na ,<br>amylase,<br>and<br>2-microglob<br>ulin in<br>saliva, Ratio<br>of<br>Cumulative<br>Peak Count,<br>Ratio of<br>Washout | ✓ | 膵炎の病態<br>説明が目的<br>のため            |

|                                      |                   |  |  |                     |   |   |                                   |
|--------------------------------------|-------------------|--|--|---------------------|---|---|-----------------------------------|
| Karanikas G, Scand J Rheumatol, 2002 | CC, Retrospective | 12 sSS                                       | salivary gland scintigraphy  | 7 non-SS            | human polyclonal immunoglobulin   | ✓ | 頭部の評価が目的のため                       |
| Rosas J. Rheumatology, 2002          | CR, Retrospective | 60 pSS                                       | scintigraphy   | None                | unstimulated (basal) salivary flow (BSF), stimulated salivary flows (SSF), scintigraphic patterns | ✓ | 唾液分泌量の評価が目的のため                    |
| Taura S. Clin Nucl Med, 2002         | CC, Retrospective | 32 pSS (grade 1 or 2), 41 pSS (grade 3 or 4) | salivary gland scintigraphy  | 25 healthy controls | histopathologic grade, Tc-99m pertechnetate   | ✓ | 甲状腺の評価が目的のため                      |
| de Seze J. Neurology, 2001           | CR, Retrospective | 60 SS with primary progressive MS            | primary progressive MS   | None                | Schirmer test, a salivary gland scintigraphy, and anti-Ro (SSa) and anti-La (SSb) serologies      | ✓ | 画像評価は患者背景に用いられているのみ               |
| Solans R. J Nucl Med, 2001           | CR, prospective   | 79 patients undergoing radioiodine therapy   | sequential salivary gland scintigraphy using 370 MBq (10 mCi) 99mTc-pert | None                | dry mouth and dry eyes, drug history, Schirmer's test, rose Bengal dye and tear                   | ✓ | Radioiodine therapy の影響をみた研究のため除外 |

|  |                   |  |   |   |  |  |  |
|--|-------------------|--|---|---|--|--|--|
|  |                   |  | technetate                                  |   | break-up time, antinuclear antibodies (ANAs), anti-Ro (SS-A) and anti-La (SS-B) antibodies |  |  |
| Tonami H. J Comput Assist Tomogr, 2001 | CC, Retrospective | 80 SS (58 primary and 22 secondary SS) | MR sialography, salivary gland scintigraphy | 8 rheumatoid arthritis, 7 systemic lupus erythematosus, 3 mixed connective tissue disease, 2 progressive systemic sclerosis, 2 dermatomyositis. | sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV)                                  |  |  |
| Aung W. J Nucl Med, 2001               | CC, Retrospective | 70 SS                                  | Salivary gland scintigraphy                 | 21 healthy controls   | The prestimulatory oral activity index, poststimulatory oral activity index, and           |  |  |

|                                  |                      |         |   |                             | time interval between the vascular perfusion peak and the prestimulated maximum oral activity point  |   |                       |
|----------------------------------|----------------------|---------|---|-----------------------------|--|---|-----------------------|
| Salaffi F. J Rheumatol, 2000     | CC, Retrospective,   | 30 pSS  | Salivary gland ultrasonography          | 30 non-SS                   | LSG biopsy, US score, ROC  | ✓ |                       |
| Manthorpe R. Ann Rheum Dis, 2000 | MA                   | 386 pSS | sialometry, salivary gland scintigraphy | 3700 controls               | present and past smoking habits, ANA; anti-SSA/Ro antibodies; anti-SSB/La antibodies; IgM-RF and IgG | ✓ | 喫煙者でのSSの発症頻度の検討が目的のため |
| 島田健雄. 神奈川歯学, 2014                | Prospective, one arm | 24 pSS  | 唾液腺シンチグラフィ                              | FS<1:1<br>1≤FS<2:12<br>2≤FS | 口唇腺生検、Focus score  | ✓ |                       |
| 加藤洋史. 日口粘膜炎誌, 2006               | CC, Retrospective    | 136 SS  | 唾液分泌検査、唾液腺シンチグラフィ、唾液腺造影検査、眼科検査、血清検査     | 40歳以上と40歳未満                 | 唾液分泌量、唾液腺シンチ、耳下腺造影、口唇腺生検、一次性SS、二次性SS、口腔乾   | ✓ | 年齢群による病態の比較が目的のため     |

|  |                      |                |                             |                      |   |   |                                 |
|--|----------------------|----------------|-----------------------------|----------------------|---|---|---------------------------------|
|  |                      |                |                             |                      | 乾燥、眼乾燥、血清自己抗体   |   |                                 |
| 松田 曙美. 北海道歯科医師会誌, 2006                             | CR, Retrospective    | 48 SS 疑い       | 唾液腺造影                       | なし                   | 唾液腺造影検査, 口唇腺の病理組織検査, 血液検査                                     | ✓ | 診断が確定していない                      |
| 平本 哲哉. 中部リウマチ, 2005                                | CR, Retrospective    | 26 pSS, 20 sSS | 抑うつと不安                      | None                 | 血液検査, 質問法, 心理テスト, 唾液腺シンチグラフィ                                  | ✓ | 心理的要因の検討であるため                   |
| Kazuya Shizukuihi Annals of Nuclear Medicine, 2003 | Prospective, CC      | 124 pSS        | salivary gland scintigraphy | 11 normal volunteers | Ssalivaly gland scintigraphy, Saxon test                      | ✓ | 重複                              |
| 小川法良. 日本臨床免疫学会会誌, 2004                             | Prospective, one arm | 9SS            | 塩酸セビメリン 90mg                | None                 | VAS, Saxon test, 唾液腺シンチグラフィ, MR シアログラフィー, 抗 SS-A, 抗 SS-B, IgG | ✓ | 塩酸セビメリン投与の研究のため除外               |
| 外山三智雄. 歯科放射線, 2004                                 | MA                   | (筆者の) 本学での評価方法 | 唾液腺シンチグラフィ                  | 過去の評価方法              | 唾液腺シンチグラフィに置ける評価方法  | ✓ | 歴史的にみた唾液腺シンチグラフィの評価方法の比較検討のため除外 |
| 藤林 孝司. 歯科放射線, 2004                                 | Retrospective        | 900SS          | 唾液腺造影, 唾液分泌量検査              | None                 | 唾液分泌量, 唾液腺造影感度  | ✓ | 1978年のSS診断基準と改訂後の1999年          |



|   |                        |                                     |                     |                                     |   |   |                                   |
|---|------------------------|-------------------------------------|---------------------|-------------------------------------|---|---|-----------------------------------|
|   |                        |                                     |                     |                                     |   |   | の SS 診断基準における特異度について検討したもののため除外   |
| 橋本 尚明. 臨床リウマチ, 2003   | CC, Retrospective      | 77 SS                               | 顎下腺超音波              | 非 SS リウマチ性疾患患者 10 名及び健康人 60 例       | 萎縮程度                                      | ✓ |                                   |
| 武田真由美. 日口粘膜誌, 2002  | Retrospective, one arm | 50SS suspected                      | MR sialography, MRI | SS:34 (一次性 SS:14 二次性 SS:20)、非 SS:16 | MR sialography                            | ✓ | MR sialography での診断感度と従来法はほぼ同様の結果 |
| 宮本 俊明. 聖隷浜松病院医学雑誌, 2003   | CC, Retrospective      | 症状のない SS 群 (8 例), 症状を伴う SS 群 (52 例) | 唾液腺シンチグラフィ          | 乾燥症状を伴う非 SS 群 (18 例)                | 正常型(N型), 機能低下型(M1型), 排出障害型(M2型), 無機能型(F型) |   |                                   |
| Yamamoto K. Hospital Dentistry & Oral-Maxillofacial Surgery, 2001 | CR, Retrospective      | 32 pSS                              | シンチグラフィ             | なし                                  | 唾液腺機能、耳下腺、顎下線                             | ✓ |                                   |

【4-4 引用文献リスト】

|       |  |  |
|-------|--|--|
| 採用論文  | Ramos-Casals M, J Rheumatol, 2010 [1]      | Clinical and prognostic significance of parotid scintigraphy in 405 patients with primary Sjögren's syndrome.  |
|       | Shizukuishi K. Ann Nucl Med. 2003 [2]      | Scoring analysis of salivary gland scintigraphy in patients with Sjögren's syndrome.   |
|       | Zou Q. Clin Rheumatol, 2012 [3]            | Semi-quantitative evaluation of salivary gland function in Sjögren's syndrome using salivary gland scintigraphy.   |
|       | Booker J. Nucl Med Commun, 2004 [4]        | Appropriate utilization of semi-quantitative analysis in salivary scintigraphy.  |
|       | Tonami H. J Comput Assist Tomogr, 2001 [5] | A comparative study between MR sialography and salivary gland scintigraphy in the diagnosis of Sjögren syndrome.   |
|       | Kim HA. Nuklearmedizin, 2014 [6]           | Salivary gland scintigraphy in Sjögren's syndrome. Comparison of the diagnostic performance of visual and semiquantitative analysis.                       |
|       | Aung W. J Nucl Med, 2001 [7]               | Study of quantitative oral radioactivity in salivary gland scintigraphy and determination of the clinical stage of Sjögren's syndrome.                     |
|       | Dugonjic S. Hell J Nucl Med, 2014 [8]      | Evaluation of diagnostic parameters from parotid and submandibular dynamic salivary glands scintigraphy and unstimulated sialometry in Sjögren's syndrome. |
|       | 宮本 俊明. 聖隷浜松病院医学雑誌, 2003 [9]                | シェーグレン症候群に対する定量的唾液腺シンチグラフィの応用  |
| 不採用論文 | Wu CB. J Oral Maxillofac Surg, 2015        | The diagnostic value of technetium 99m pertechnetate salivary gland scintigraphy in patients with certain salivary gland diseases.                         |
|       | Goules AV. Nat Rev Rheumatol, 2014         | Imaging: diagnostic value of ultrasonography in Sjögren's syndrome.  |
|       | Usuba FS. Clinics (Sao Paulo), 2014        | Sjögren's syndrome: An underdiagnosed condition in mixed connective tissue disease.  |
|       | Aksoy T. Clin Rheumatol, 2012              | Correlations between histopathologic and scintigraphic parameters of salivary glands in patients with Sjögren's syndrome.                                  |
|       | Castro I. Rheumatology (Oxford), 2012      | Decreased salivary sulphotransferase activity correlated with inflammation and autoimmunity  |

|  |   |
|--|---|
|  | parameters in Sjögren's syndrome patients.  |
| Kitagawa T. Clin Rheumatol, 2012           | Clinical significance and diagnostic usefulness of anti-centromere antibody in Sjögren's syndrome.  |
| Botsios C. Joint Bone Spine, 2011          | Elderly onset of primary Sjögren's syndrome: clinical manifestations, serological features and oral/ocular diagnostic tests. Comparison with adult and young onset of the disease in a cohort of 336 Italian patients.                    |
| Gune S. Nucl Med Commun, 2010              | Quantitative and visual evaluation of salivary and thyroid glands in patients with primary Sjögren's syndrome using salivary gland scintigraphy: relationship with clinicopathological features of salivary, lacrimal and thyroid glands. |
| Pirildar T. Rheumatol Int. 2010            | Assessment of alveolar epithelial permeability with Tc-99m DTPA aerosol scintigraphy in patients with Sjogren syndrome.   |
| Vinagre F. Autoimmun Rev. 2009             | Assessment of salivary gland function in Sjögren's syndrome: the role of salivary gland scintigraphy.   |
| Vivino FB. Rheum Dis Clin North Am, 2008   | Role of nuclear scintigraphy in the characterization and management of the salivary component of Sjögren's syndrome.  |
| Ramos-Casals M. Medicine (Baltimore). 2008 | Primary Sjögren syndrome in Spain: clinical and immunologic expression in 1010 patients.  |
| Brito-Zerón P. Rheumatology. 2007          | Predicting adverse outcomes in primary Sjögren's syndrome: identification of prognostic factors.  |
| Henriksen AM. Clin Rheumatol. 2007         | Quantitative salivary gland scintigraphy can distinguish patients with primary Sjögren's syndrome during the evaluation of sicca symptoms.  |
| Langegger C. Rheumatol Int. 2007           | Use of the European preliminary criteria, the Breiman-classification tree and the American-European criteria for diagnosis of primary Sjögren's Syndrome in daily practice: a retrospective analysis.                                     |
| Nishiyama S. J Rheumatol, 2006             | A study to standardize quantitative evaluation of parotid gland scintigraphy in patients with   |

|                                      |  |
|--------------------------------------|--|
|                                      | Sjögren's syndrome.  |
| Decuzzi M.Hell J Nucl Med. 2006      | Sialoscintigraphy versus ultrasonography of the salivary glands in patients first diagnosed with Sjögren's syndrome.   |
| Maeda N. Jpn. J. Clin. Immunol, 2005 | Analysis of clinical questionnaire of Tokyo Metropolitan Government for Sjögren's syndrome.  |
| Giuseppetti GM. Eur J Radiol.2005    | Ultrasonographic contrast-enhanced study of sicca syndrome.  |
| Pezzi PP. Am J Ophthalmol.2004       | Vogt-Koyanagi-Harada syndrome and keratoconjunctivitis sicca.  |
| Tensing EK. Ann Rheum Dis.2003       | Salivary gland scintigraphy in Sjögren's syndrome and patients with sicca symptoms but without Sjögren's syndrome: the psychological profiles and predictors for salivary gland dysfunction. |
| Adams BK. Nucl Med Commun, 2003      | Salivary gland scintigraphy in Sjögren's syndrome: are quantitative indices the answer?  |
| Pericot I. Mult Scler.2003           | Myelopathy in seronegative Sjögren syndrome and/or primary progressive multiple sclerosis.   |
| Loutfi I.J Nucl Med Technol.2003     | Salivary gland scintigraphy: the use of semiquantitative analysis for uptake and clearance.  |
| Kamisawa T. Am J Gastroenterol, 2003 | Salivary gland involvement in chronic pancreatitis of various etiologies.  |
| Karanikas G, Scand J Rheumatol, 2002 | Tc-99m-labeled human polyclonal immunoglobulin G (HIG) scintigraphy in Sjögren's syndrome.   |
| Rosas J. Rheumatology, 2002          | Usefulness of basal and pilocarpine-stimulated salivary flow in primary Sjögren's syndrome. Correlation with clinical, immunological and histological features.                              |
| Taura S. Clin Nucl Med, 2002         | Decreased thyroid uptake of Tc-99m pertechnetate in patients with advanced-stage Sjögren syndrome: evaluation using salivary gland scintigraphy.   |
| de Seze J. Neurology, 2001           | The prevalence of Sjögren syndrome in patients with primary progressive multiple sclerosis.  |
| Solans R. J Nucl Med, 2001           | Salivary and lacrimal gland dysfunction (sicca syndrome) after radioiodine therapy.  |

|          |   |  |
|----------|---|--|
|          | Salaffi F. J Rheumatol, 2000                                      | Salivary gland ultrasonography in the evaluation of primary Sjögren's syndrome. Comparison with minor salivary gland biopsy.   |
|          | Manthorpe R. Ann Rheum Dis, 2000                                  | Lower frequency of focal lip sialadenitis (focus score) in smoking patients. Can tobacco diminish the salivary gland involvement as judged by histological examination and anti-SSA/Ro and anti-SSB/La antibodies in Sjögren's syndrome? |
|          | 島田健雄. 神奈川歯学,2014  | シェーグレン症候群患者における口唇腺生検所見と唾液腺機能の関連についての研究   |
|          | 橋本 尚明. 臨床リウマチ, 2003   | シェーグレン症候群における顎下腺超音波検査の有用性の検討   |
|          | 加藤洋史. 日口粘膜誌,2006  | 当科での若年者シェーグレン症候群における検討   |
|          | 松田 曙美. 北海道歯科医師会誌, 2006  | 口腔乾燥とシェーグレン症候群 唾液腺造影と病理組織像と血液検査との関係  |
|          | 平本 哲哉. 中部リウマチ, 2005   | シェーグレン症候群患者に対するピロカルピン塩酸塩 (サラジェン錠®) 漸増投与法のコンプライアンスと臨床効果の検討  |
|          | Kazuya Shizukuishi Annals of Nuclear Medicine, 2003               | Scoring analysis of salivary gland scintigraphy in patients with Sjögren's syndrome.   |
|          | 小川法良. 日本臨床免疫学会会誌, 2004  | シェーグレン症候群患者の口腔乾燥症状に対する塩酸セビメリンの有用性の検討   |
|          | 外山三智雄. 歯科放射線,2004   | シェーグレン症候群の画像診断 シェーグレン症候群の核医学診断   |
|          | 藤林 孝司. 歯科放射線,2004   | シェーグレン症候群の改訂診断基準(1999)について   |
|          | 武田真由美. 日口粘膜誌,2002   | Sjögren 症候群の診断における MR-sialography の検討  |
|          | Yamamoto K. Hospital Dentistry & Oral-Maxillofacial Surgery, 2001 | Evaluation of Salivary Gland Gunction by Scintigraphy Together with Other Objective Examinations in Sjögren's Syndrome   |
| その他の引用論文 |   |  |

【4-6 評価シート 観察研究】

|          |                                      |
|----------|--------------------------------------|
| 診療ガイドライン | 唾液腺シンチグラフィは診断、重症度、治療反応性評価にどれだけ寄与するか？ |
| 対象       | SS                                   |
| 介入       | 唾液腺シンチグラフィ                           |
| 対照       | SS患者と非SS患者                           |

\*バイアスリスク、非直接性  
各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階  
まともは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

\*\*上昇要因  
各項目の評価は“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階  
まともは“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる  
各アウトカムごとに別紙にまとめる

| アウトカム                                  |        | SSの診断    |        |        |        |             |          |     |        |        |        |     |       |    |    |       |               |       |           |       |           |          |         |      |    |  |
|--|--------|----------|--------|--------|--------|-------------|----------|-----|--------|--------|--------|-----|-------|----|----|-------|---------------|-------|-----------|-------|-----------|----------|---------|------|----|--|
| 個別研究                                   |        | バイアスリスク* |        |        |        |             |          |     | 上昇要因** |        |        |     | 非直接性* |    |    |       | リスク人数(アウトカム率) |       |           |       |           |          |         |      |    |  |
| 研究コード                                  | 研究デザイン | 選別バイアス   | 実行バイアス | 検出バイアス | 症例バイアス | 不十分なフォローアップ | その他のバイアス | まとも | 量反応関係  | 効果減弱交差 | 効果の大きさ | まとも | 対象    | 介入 | 対照 | アウトカム | まとも           | 対照群分子 | 対照群分子 (%) | 介入群分子 | 介入群分子 (%) | 結果指標(信頼) | 結果指標(値) | 信頼区間 |    |  |
| Ramos-Casals M. J. Rheumatol. 2010     | 症例集積   | -2       | 0      | -2     | 0      | -2          | 0        | -1  | 0      | 0      | 0      | 0   | 0     | 0  | 0  | 0     | -2            | -2    | NA        | NA    | NA        | NA       | NA      | NA   | NA | 診断については未検討   |
| Shizukuishi K. Ann Nucl Med. 2003      | 症例対照研究 | -2       | 0      | -2     | 0      | -2          | 0        | -1  | 0      | 0      | 0      | 0   | 0     | 0  | 0  | 0     | -2            | -2    | NA        | NA    | NA        | NA       | NA      | NA   | NA | 診断については未検討   |
| Zou Q. Clin Rheumatol. 2012            | 症例集積   | -2       | 0      | -2     | 0      | -2          | 0        | -1  | 0      | 0      | 0      | 0   | 0     | 0  | 0  | 0     | -2            | -2    | NA        | NA    | NA        | NA       | NA      | NA   | NA | 診断については未検討   |
| Booker J. Nucl Med Commun. 2004        | 症例対照研究 | -2       | 0      | -2     | 0      | -2          | 0        | -1  | 0      | 0      | 0      | 0   | 0     | 0  | 0  | 0     | -2            | -2    | NA        | NA    | NA        | NA       | NA      | NA   | NA | 診断については未検討   |
| Tonami H. J Comput Assist Tomogr. 2001 | 症例対照研究 | -2       | 0      | 0      | 0      | -2          | 0        | -1  | 0      | 0      | 0      | 0   | 0     | 0  | 0  | 0     | 0             | 0     | 0         | 0     | 0         | 0        | 0       | 0    | 0  | 唾液腺シンチ 感度: 86%、特異度: 50%、陽性予測値: 73%、陰性予測値: 69%、正確度: 72%           |
| Kim HA. Nuklearmedizin. 2014           | 症例対照研究 | -2       | 0      | 0      | 0      | -2          | 0        | -1  | 0      | 0      | 0      | 0   | 0     | 0  | 0  | 0     | 0             | 0     | 0         | 0     | 0         | 0        | 0       | 0    | 0  | 唾液腺シンチ 感度: 88.2%、特異度: 48.6%、陽性予測値: 85.1%、陰性予測値: 19.1%、正確度: 69.2% |
| Aung W. J Nucl Med. 2001               | 症例対照研究 | -2       | 0      | -2     | 0      | -2          | 0        | -1  | 0      | 0      | 0      | 0   | 0     | 0  | 0  | 0     | -2            | -2    | NA        | NA    | NA        | NA       | NA      | NA   | NA | 診断については未検討   |
| Dugonjic S. Hell J Nucl Med. 2014      | 症例対照研究 | -2       | 0      | 0      | 0      | -2          | 0        | -1  | 0      | 0      | 0      | 0   | 0     | 0  | 0  | 0     | 0             | 0     | 0         | 0     | 0         | 0        | 0       | 0    | 0  | 唾液腺シンチ 感度: 100%、特異度: 80%、陽性予測値: 100%、陰性予測値: 91%                  |
| 宮本 俊明 聖隷浜松病院医学雑誌. 2003                 | 症例対照研究 | -2       | 0      | 0      | 0      | -2          | 0        | -1  | 0      | 0      | 0      | 0   | 0     | 0  | 0  | 0     | 0             | 0     | 0         | 0     | 0         | 0        | 0       | 0    | 0  | 唾液腺シンチ 感度: 83%、特異度: 62%  |

コメント(該当するセルに記入)

|        |            |            |         |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |
|--------|------------|------------|---------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|---|
| 後方視的検討 | SS診断後の症例のみ | 診断については未検討 | 多変量解析なし |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |
| 後方視的検討 | SS診断後の症例のみ | 診断については未検討 | 多変量解析なし |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |
| 後方視的検討 | SS診断後の症例のみ | 診断については未検討 | 多変量解析なし |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |
| 後方視的検討 | SS診断後の症例のみ | 診断については未検討 | 多変量解析なし |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | MRsialo 感度: 73%、特異度: 100%、陽性予測値: 100%、陰性予測値: 69%、正確度: 83% |
| 後方視的検討 | SS診断後の症例のみ | 診断については未検討 | 多変量解析なし |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |
| 後方視的検討 | SS診断後の症例のみ | 診断については未検討 | 多変量解析なし |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |
| 後方視的検討 | SS診断後の症例のみ | 診断については未検討 | 多変量解析なし |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 時間放射能曲線のパターン分類が有効、パターン分類のみでの診断は困難                         |







【4-7 評価シート エビデンス総体】

|          |                                    |
|----------|------------------------------------|
| 診療ガイドライン | 唾液腺シンテグラフィは診断、重症度、治療反応性評価にどれだけ寄与する |
| 対象       | SS                                 |
| 介入       | 唾液腺シンテグラフィ                         |
| 対照       | SS患者と非SS患者                         |

エビデンスの強さはRCTは“強(A)”からスタート、観察研究は弱(C)からスタート  
 \* 各ドメインは“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階  
 \*\* エビデンスの強さは“強(A)”、“中(B)”、“弱(C)”、“非常に弱(D)”の4段階  
 \*\*\* 重要性はアウトカムの重要性(1~9)

| アウトカム    | 研究デザイン/研究数      | バイアスリスク* | 非一貫性* | 不精確* | 非直接性* | その他(出版バイアスなど)* | 上昇要因(観察研究)* | リスク人数(アウトカム率) |       |     |      |       |     | 効果指標(種類) | 効果指標統合値                    | 信頼区間  | エビデンスの強さ** | 重要性***                         | コメント   |  |
|----------|-----------------|----------|-------|------|-------|----------------|-------------|---------------|-------|-----|------|-------|-----|----------|----------------------------|---|------------|--------------------------------|--|--|
|          |                 |          |       |      |       |                |             | 対照群母          | 対照群分子 | (%) | 介入群母 | 介入群分子 | (%) |          |                            |   |            |                                |  |  |
| SSの診断    | 症例対照研究/7、症例集積/2 | -1       | 0     | -1   | 0     | 0              | 0           | NA            | NA    | NA  | NA   | NA    | NA  | NA       | NA                         | 唾液腺シンテグラフィの感度：83~100%、特異度：48.6~80%、陽性予測値：65.1~100%、陰性予測 | 非常に弱(D)    | 8                              | 唾液腺シンテグラフィの感度、特異度はバラツキがあり、診査する唾液腺(耳下腺、顎下腺、左右差)で値が異なる |  |
| SSの重症度   | 症例対照研究/7、症例集積/2 | -1       | 0     | -1   | 0     | 0              | 0           | NA            | NA    | NA  | NA   | NA    | NA  | NA       | RI摂取率、分泌速度などを測定することで定量化が可能 | 非常に弱(D)   | 8          | 口唇腺生検、唾液腺造影検査、非刺激時唾液分泌量検査と相関あり |  |  |
| SSの治療反応性 | 症例対照研究/7、症例集積/2 | -1       | 0     | -2   | 0     | 0              | 0           | NA            | NA    | NA  | NA   | NA    | NA  | NA       | 治療前後の比較なし                  | 非常に弱(D)   | 8          | 治療前後の検討を行った研究はなかったため評価不能       |  |  |
|          |                 |          |       |      |       |                |             |               |       |     |      |       |     |          |                            |   |            |                                |  |  |
|          |                 |          |       |      |       |                |             |               |       |     |      |       |     |          |                            |   |            |                                |  |  |

コメント(該当するセルに記入)

|  |                      |                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|----------------------|-------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
|  | 後方視的にSSのみを集めた研究が多かった | 診断については未検討の文献もあった |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  | 後方視的にSSのみを集めた研究が多かった |                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  | 後方視的にSSのみを集めた研究が多かった | 治療反応性についての検討なし    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |                      |                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |                      |                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

【4-8 定性的システマティックレビュー】

|             |  |  |
|-------------|--|--|
| CQ          | 15   | 唾液腺シンチグラフィは診断, 重症度, 治療反応性評価にどれだけ寄与するか? |
| P           | SS の唾液腺  |  |
| I           | 唾液腺シンチグラフィ   |  |
| C           | SS 患者と非 SS 患者  |  |
| 臨床的文脈       |  | SS の診断                                 |
| O1          | SS の診断   |  |
| 非直接性のまとめ    | 7 つの症例対照研究と 2 つの症例集積研究において低リスクであった   |  |
| バイアスリスクのまとめ | 7 つの症例対照研究と 2 つの症例集積研究において中リスクであった   |  |
| 非一貫性その他のまとめ | 7 つの症例対照研究と 2 つの症例集積研究において低リスクであった   |  |
| コメント        | 唾液腺シンチ 感度:83~100%、特異度:48.6~80%、陽性予測値:65.1~100%、陰性予測値:69~91%、正確度:69.2~72%。1つの研究で MRI 唾液腺造影検査と同等の診断能を示した。                |  |
| O2          | SS の重症度  |  |
| 非直接性のまとめ    | 7 つの症例対照研究と 2 つの症例集積研究において低リスクであった   |  |
| バイアスリスクのまとめ | 7 つの症例対照研究と 2 つの症例集積研究において中リスクであった   |  |
| 非一貫性その他のまとめ | 7 つの症例対照研究と 2 つの症例集積研究において低リスクであった   |  |
| コメント        | RI 摂取率、分泌速度などを測定することで定量化が可能であることが示されていた。1つの症例集積研究と1つの症例対照研究で口唇腺生検と関連していた。1つの症例対照研究でサクソテストと関連していた。1つの症例対照研究で吐唾法と関連していた。 |  |
| O3          | SS の治療反応性  |  |
| 非直接性のまとめ    | 7 つの症例対照研究と 2 つの症例集積研究において低リスクであった   |  |
| バイアスリスクのまとめ | 7 つの症例対照研究と 2 つの症例集積研究において中リスクであった   |  |
| 非一貫性その他のまとめ | 7 つの症例対照研究と 2 つの症例集積研究において低リスクであった   |  |
| コメント        | 治療前後の比較を行った研究は無かったため評価不能   |  |

【4-9 メタアナリシス】

|             |  |       |     |   |           |
|-------------|--|-------|-----|---|-----------|
| CQ          |  |       |     |   |           |
| P           |  | I     |     |   |           |
| C           |  | O     |     |   |           |
| 研究デザイン      |  |       | 文献数 |   | コード       |
| モデル         |  |       | 方法  |   |           |
| 効果指標        |  |       | 統合値 | ( | - )<br>P= |
| Forest plot |  |       |     |   |           |
|             |  | コメント: |     |   |           |
| Funnel plot |  |       |     |   |           |
|             |  | コメント: |     |   |           |
| その他の解析      |  |       |     |   | コメント:     |
| メタリグレーション   |  |       |     |   |           |
| 感度分析        |  |       |     |   |           |

#### 【4-10 SRレポートのまとめ】

9つの観察研究(7つの症例対照研究[採用文献2、4-9]、2つの症例集積[採用文献1、3])を対象にSRを行った。メタアナリシスの対象となる研究はなかった。

診断について、4つの研究[採用文献5、6、8、9]で診断には有用と示しており、感度:83~100%、特異度:48.6~80%、陽性予測値:65.1~100%、陰性予測値:69~91%、正確度:69.2~72%感度:85.3~96%、特異度:97.8~100%。

重症度分類について、6つの研究[採用文献1-4、5、7、8]でRI摂取率や排泄量等を測定することで定量化が可能であると示されていた。従来の検査である、口唇腺生検・唾液分泌量検査での重症度との有意な相関を4つの研究[採用文献2、3、5、8]で認めた。

治療反応性についての研究はなかった。

以上より、唾液腺シンチグラフィはSSの診断には有用であると考えられる。また、ステージ分類についても従来の検査とほぼ同等の分類が可能と考えられるが、一致率は100%ではなかった。しかし、測定する部位(唾液腺の種類、左右)でバラツキがあり、単体での診断は困難な場合もある。

## SSCQ16

## 【4-1 データベース検索結果】

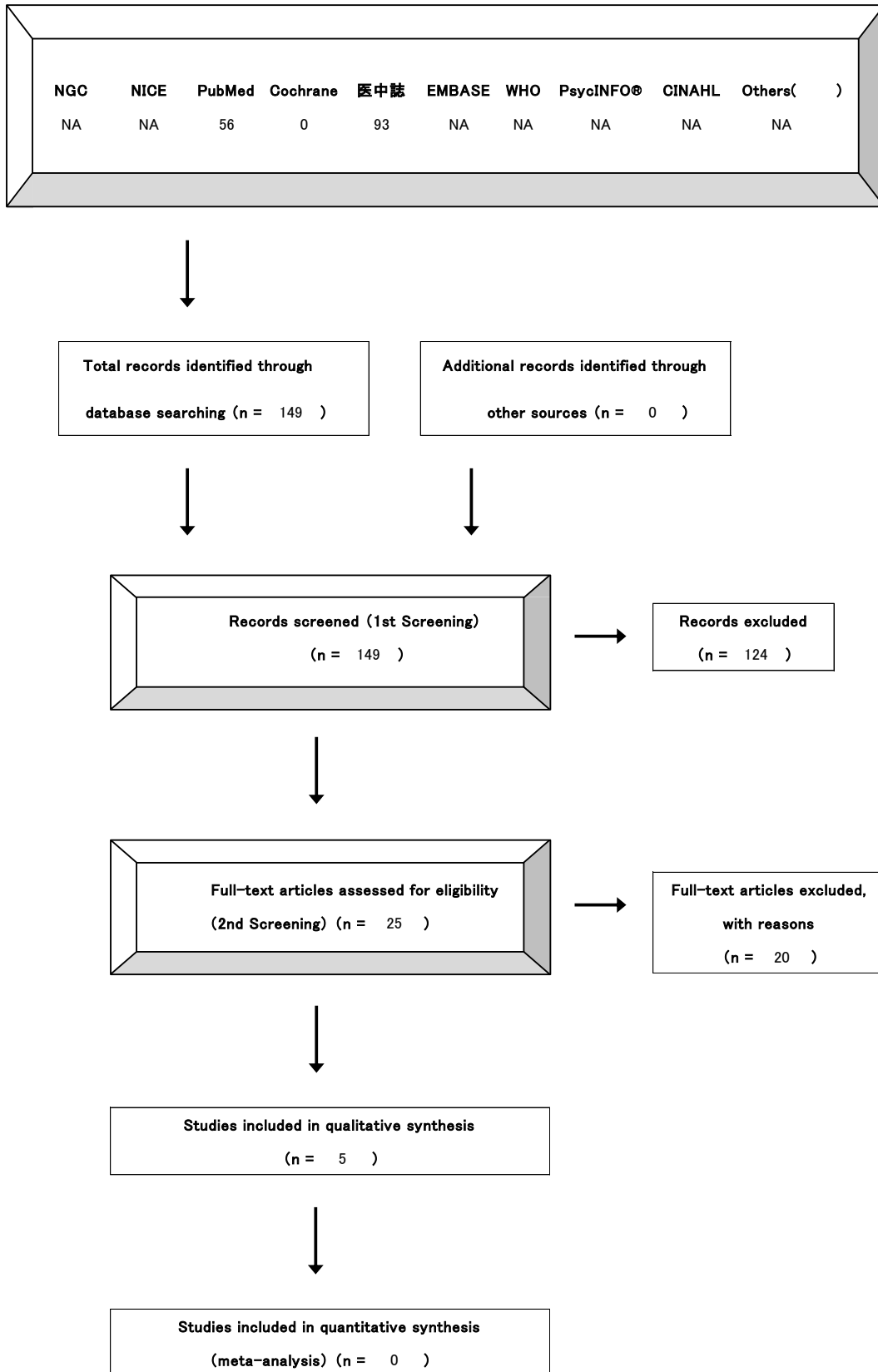
| タイトル   | SS  |         |
|--------|---|---------|
| CQ     | SSCQ16 唾液腺造影は診断, 重症度, 治療反応性評価にどれだけ寄与するか   |         |
| データベース | PubMed  |         |
| 日付     | 2015/7/21   |         |
| 検索者    | 藤沢  |         |
| #      | 検索式   | 文献数     |
| #1     | Search "Sjögren's Syndrome"[MH]   | 10570   |
| #2     | Search "Salivary Glands"[MH] or "salivary gland"[TIAB]<br>or "Sialadenitis"[MH] or "sialadenitis"[TIAB] | 46,815  |
| #3     | Search "Sialography"[MH] or "sialography"[TIAB]   | 1,832   |
| #4     | Search #1 and #2 and #3   | 239     |
| #5     | Search ("2000/01/01"[PDAT] : "2015/05/31"[PDAT])<br>AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND humans[MH]    | 6367762 |
| #6     | Search #4 and #5  | 56      |

| タイトル   | SS  |     |
|--------|---|-----|
| CQ     | SSCQ16 唾液腺造影は診断, 重症度, 治療反応性評価にどれだけ寄与するか                 |     |
| データベース | Cochrane  |     |
| 日付     | 2015/7/24   |     |
| 検索者    | 藤沢  |     |
| #      | 検索式   | 文献数 |
| #1     | Sjögren's and (syndrome or disease*)                    | 341 |
| #2     | MeSH descriptor: [Sialography] explode all trees        | 9   |
| #3     | Sialography   | 15  |
| #4     | #1 and (#2 or #3) Publication Year from 2000, in Trials | 0   |

| タイトル   | SS  |           |
|--------|---|-----------|
| CQ     | SSCQ16 唾液腺造影は診断, 重症度, 治療反応性評価にどれだけ寄与するか                         |           |
| データベース | 医中誌   |           |
| 日付     | 2015/7/27   |           |
| 検索者    | 藤沢  |           |
| #      | 検索式   | 文献数       |
| #1     | (Sjögren 症候群/TH or シェーグレン症候群/AL)                                | 10,456    |
| #2     | (唾液腺造影/TH or 唾液腺造影/AL)  | 570       |
| #3     | 診断/TH or 診断/AL or 治療成績/TH or 治療反応性<br>/AL or 患者重症度/TH or 重症度/AL | 3,065,201 |

|    |                                  |     |
|----|----------------------------------|-----|
| #4 | #1 and #2 and #3                 | 203 |
| #5 | (#4) and (DT=2000:2015 PT=会議録除く) | 93  |

【4-2 文献検索フローチャート】PRISMA声明を改変



【4-3 二次スクリーニング後の一覧表】

| 文献  | 研究デザイン               | P       | I   | C   | O   | 除外 | コメント                |
|---|----------------------|---------|---|---|---|----|---------------------|
| Wu CB. J<br>Oral<br>Maxillofac<br>Surg, 2015                      | CC,Retrospective     | 10 pSS  | 99mTc- <sup>99m</sup> Tc- <sup>99m</sup> perchnetate<br>salivary<br>gland<br>scintigraphy | 25 chronic<br>obstructive<br>parotitis,<br>12sialolithiasis | ultrasonography,<br>sialography,<br>sialoendoscopy  | ✓  |                     |
| Song GG.<br>Clin Exp<br>Rheumatol,<br>2014                        | MA                   | 448 pSS | Ultrasonography,<br>sialography   | 447<br>non-SS   | Sensitivity,<br>Specificity,<br>PLR,<br>NLR,DOR   | ✓  |                     |
| Goules AV.<br>Nat Rev<br>Rheumatol,<br>2014                       | UN                   |         | Salivary<br>gland<br>ultrasonography  |   |   | ✓  | 解説のため除外             |
| Botsios C.<br>Joint Bone<br>Spine, 2011                           | CO,<br>Retrospective | 336 pSS | salivary<br>gland<br>scintigraphy   | None  | age (young,<br>adult, elder)  | ✓  | 年長患者の病状の評価が目的のため    |
| Nakamura H.<br>Rheumatology (Oxford),<br>2010                     | CC,<br>Retrospective | 63 pSS  | minor<br>salivary<br>gland<br>biopsy  | 49 non-SS   | AECG<br>criteria,<br>Sex, dry<br>eye, Saxon<br>test,<br>Schirmer's<br>test,<br>anti-SSA/Ro<br>antibody,<br>MSGB<br>grading and<br>sialography | ✓  | 画像評価は患者背景に用いられているのみ |
| Obinata K.<br>Oral Surg<br>Oral Med<br>Oral Pathol<br>Oral Radiol | CC,<br>Retrospective | 36 pSS  | sialography,<br>ultrasonography   | 37 non-SS   | salivary<br>gland biopsy  | ✓  |                     |



|   |                             |                                |   |  |  |   |                           |
|---|-----------------------------|--------------------------------|---|--|--|---|---------------------------|
| Endod, 2010   |                             |                                |   |  |  |   |                           |
| Chikui T.<br>Ultrasound<br>Med Biol.<br>2009                                    | CR,<br>Retrospective        | 192 pSS                        | US,   | None   | sialographic<br>stafe of<br>Rubin-Holt                                 |   |                           |
| Poul JH.<br>Dentomaxillo<br>fac Radiol.<br>2008                                 | CO,<br>Retrospective        | 45 SS(36<br>pSS ,9<br>sSS)     | US  | None   | sintigraphy  | ✓ |                           |
| van den Berg<br>I. Eur J Oral<br>Sci. 2007                                      | CC,<br>Retrospective        | 62 SS<br>( pSS/sSS<br>34/28)   | Sialograph<br>y   | 45 sialosis,<br>30 sodium<br>retention<br>syndrome,<br>9<br>medicatio<br>n-induced<br>xerostomi<br>a | Xerostomiai<br>nducing<br>medication,<br>Sialometry                    | ✓ |                           |
| Yamada<br>H.Clin<br>Rheumatol.2<br>007  | non-RC<br>C,<br>Prospective | 30 pSS                         | cevimeline<br>, lip<br>biopsy,<br>anti-SSA/<br>SSB,<br>anti-M3R,<br>sialograph<br>y | pre-treat<br>ment/<br>post-treat<br>ment   | cevimeline,<br>stimulated<br>sialometry,<br>lip biopsy,<br>sialography | ✓ | セビメリン<br>の効果の<br>判定が目的のため |
| Shimizu M.<br>Oral Surg<br>Oral Med<br>Oral Pathol<br>Oral Radiol<br>Endod.2006 | CR,<br>retrospective        | 79<br>pSS-retros<br>pective    | sonograph<br>ic<br>diagnostic,<br>serological<br>finding,                           | 80<br>SS-prosp<br>ective   | sonographic<br>diagnostic,   |   |                           |
| Chikui T.<br>Ultrasound<br>Med<br>Biol.2006                                     | CC,<br>prospective          | 132 SS<br>susp                 | sonograph<br>y,   | none   | sialography,<br>ultrasonogr<br>aphy, saxo<br>n test                    | ✓ |                           |
| Maeda N.<br>Jpn. J. Clin.<br>Immunol,   | CR,<br>Retrospective        | 282 SS<br>(216 pSS,<br>66 sSS) | Sialograph<br>y,<br>scintigrap  | None   | sensitivity,<br>specificity  | ✓ | 東京都の<br>個人調査<br>票の認定      |

|   |                   |   |  |  |                              |   |                 |
|---|-------------------|---|--|--|------------------------------|---|-----------------|
| 2005  |                   |   | hy   |  |                              |   | 基準の評価が目的のため     |
| Tomiita M. Clin Exp Rheumatol.2005                              | CC, prospective   | 8 pSS   | MR sialography, X-ray sialography            | none   | sialography, MR sialography, |   |                 |
| El Miedany YM. Joint Bone Spine.2004                            | CC, retrospective | 47pSS   | ultrasonography, MRI                         | 20 healthy   | ultrasonography              | ✓ |                 |
| Vissink A. Arch Otolaryngol Head Neck Surg.2003                 |                   | 80 patients                                     | Schirmer/rose test, salivary test, IgG level |  | scintigraphy                 | ✓ |                 |
| Kalk WW. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2002 | CC, Retrospective | 39 SS patients (20 primary and 19 secondary SS) | sialography                                  | 61 non-SS patients (18 sialoadenosis, 18 sodium retention dysfunction syndrome, 11 drug-induced xerostomia, and 14 no disease) | sensitivity and specificity  | ✓ | CNS の画像評価が対象のため |
| Kalk WW. J Rheumatol, 2002                                      | CC, Retrospective | 32 pSS, 25 sSS                                  | oral and ocular manifestat                   | 23 non-SS  | BUT, tear lactoferrin level, | ✓ | 画像評価は患者背景に用い    |

|  |                      |          | ions                                |             | Schirmer test, Rose Bengal score  | られているのみ                |
|--|----------------------|----------|-------------------------------------|-------------|---|------------------------|
| Kalk WW.<br>Oral Surg<br>Oral Med<br>Oral Pathol<br>Oral Radiol<br>Endod, 2001 | CR,<br>Retrospective | 24 SS    | sialography                         | None        | the duration, the total amount of infused contrast fluid, the velocity of contrast infusion, presence and severity of pain, duration of pain after sialography, and the patients' acceptance of the procedure |                        |
| 加藤洋史.<br>日口粘膜誌,2006  | CC,<br>Retrospective | 136 SS   | 唾液分泌検査、唾液腺シンチグラフィ、唾液腺造影検査、眼科検査、血清検査 | 40歳以上と40歳未満 | 唾液分泌量、唾液腺シンチ、耳下腺造影、口唇腺生検、一次性SS、二次性SS、口腔乾燥、眼乾燥、血清自己抗体  | ✓<br>年齢群による病態の比較が目的のため |
| 松田 曙美.<br>北海道歯科医師会誌,   | CR,<br>Retrospective | 48 SS 疑い | 唾液腺造影                               | なし          | 唾液腺造影検査, 口唇腺の病理組  | ✓<br>診断が確定していない        |

|                              |                      |                |                 |      |   |   |  |
|------------------------------|----------------------|----------------|-----------------|------|---|---|--|
| 2006                         |                      |                |                 |      | 織検査, 血液検査   |   |  |
| 小川法良.<br>日本臨床免疫学会会誌,<br>2004 | Prospective, one arm | 9SS            | 塩酸セビメリン<br>90mg | None | VAS, Saxon test, 唾液腺シンチグラフィ, MR シアログラフィー, 抗 SS-A, 抗 SS-B, IgG | ✓ | 塩酸セビメリン投与の研究のため除外  |
| 大林尚人.<br>歯科放射線, 2004         | Prospective, one arm | 35SS suspected | MR sialography  | None | MRS 単独では唾液腺造影と同等以上の検出能はない。                                    |   |  |
| 藤林 孝司.<br>歯科放射線, 2004        | Retrospective        | 900SS          | 唾液腺造影, 唾液分泌量検査  | None | 唾液分泌量, 唾液腺造影感度  | ✓ | 1978 年の SS 診断基準と改訂後の 1999 年の SS 診断基準における特異度について検討したもののため除外 |
| 藤林 孝司.<br>アレルギー・免疫, 2001     | Retrospective        |                | 診断              |      | 唾液分泌量の測定, 唾液腺シンチグラフィ, 唾液腺造影撮影, 口唇腺生検病理組織検査                    | ✓ | 診断方法の解説のため   |

#### 【4-4 引用文献リスト】

|      |  |  |
|------|--|--|
| 採用論文 | Tomita M. Clin Exp Rheumatol. 2005 [1] | Usefulness of magnetic resonance sialography in patients with juvenile Sjögren's syndrome. |
|      | Chikui T. Ultrasound                   | A quantitative analysis of sonographic images of the                                       |

|       |  |  |
|-------|--|--|
|       | Med Biol. 2009 [2]   | salivary gland: a comparison between sonographic and sialographic findings.  |
|       | Kalk WW. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2001 [3]  | Morbidity from parotid sialography.  |
|       | Shimizu M. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.2006 [4] | Sonographic diagnostic criteria for screening Sjögren's syndrome.  |
|       | 大林尚人. 歯科放射線,2004 [5]   | MR シアログラフィーを用いたシェーグレン症候群の診断  |
| 不採用論文 | Wu CB. J Oral Maxillofac Surg, 2015                                  | The diagnostic value of technetium 99m pertechnetate salivary gland scintigraphy in patients with certain salivary gland diseases.   |
|       | Song GG. Clin Exp Rheumatol, 2014                                    | Diagnostic accuracies of sialography and salivary ultrasonography in Sjögren's syndrome patients: a meta-analysis.   |
|       | Goules AV. Nat Rev Rheumatol, 2014                                   | Imaging: diagnostic value of ultrasonography in Sjögren's syndrome.  |
|       | Botsios C. Joint Bone Spine, 2011                                    | Elderly onset of primary Sjögren's syndrome: clinical manifestations, serological features and oral/ocular diagnostic tests. Comparison with adult and young onset of the disease in a cohort of 336 Italian patients. |
|       | Nakamura H. Rheumatology (Oxford), 2010                              | A single centre retrospective analysis of AECG classification criteria for primary Sjögren's syndrome based on 112 minor salivary gland biopsies in a Japanese population.   |
|       | Obinata K. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2010    | A comparison of diagnostic tools for Sjögren syndrome, with emphasis on sialography, histopathology, and ultrasonography.  |
|       | Poul JH. Dentomaxillofac Radiol. 2008                                | Retrospective study of the effectiveness of high-resolution ultrasound compared with sialography in the diagnosis of Sjögren's syndrome.   |
|       | van den Berg I. Eur J Oral Sci. 2007                                 | Salivary gland parameters and clinical data related to the underlying disorder in patients with persisting xerostomia.   |
|       | Yamada H. Clin Rheumatol.2007  | Efficacy prediction of cevimeline in patients with Sjögren's syndrome  |
|       | Chikui T. Ultrasound   | Quantitative analyses of sonographic images of the   |

|          |   |   |
|----------|---|---|
|          | Med Biol.2006   | parotid gland in patients with Sjögren's syndrome.  |
|          | Maeda N. Jpn. J. Clin. Immunol, 2005                            | Analysis of clinical questionnaire of Tokyo Metropolitan Government for Sjögren's syndrome.   |
|          | El Miedany YM. Joint Bone Spine.2004                            | Quantitative ultrasonography and magnetic resonance imaging of the parotid gland: can they replace the histopathologic studies in patients with Sjögren's syndrome? |
|          | Vissink A. Arch Otolaryngol Head Neck Surg.2003                 | Comparison of lacrimal and salivary gland involvement in Sjögren's syndrome.  |
|          | Kalk WW. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2002 | Parotid sialography for diagnosing Sjögren syndrome.  |
|          | Kalk WW. J Rheumatol, 2002                                      | Oral and ocular manifestations in Sjögren's syndrome.   |
|          | 加藤洋史. 日口粘膜誌,2006  | 当科での若年者シェーグレン症候群における検討  |
|          | 松田 曙美. 北海道歯科医師会誌, 2006  | 口腔乾燥とシェーグレン症候群 唾液腺造影と病理組織像と血液検査との関係   |
|          | 小川法良. 日本臨床免疫学会会誌, 2004  | シェーグレン症候群患者の口腔乾燥症状に対する塩酸セビメリンの有用性の検討  |
|          | 藤林 孝司. 歯科放射線,2004   | シェーグレン症候群の改訂診断基準(1999)について  |
|          | 藤林 孝司. アレルギー・免疫, 2001   | シェーグレン症候群の診断の進め方  |
| その他の引用論文 |   |   |



【4-6 評価シート 観察研究】

|          |                                   |
|----------|-----------------------------------|
| 診療ガイドライン | 唾液腺造影検査は診断、重症度、治療反応性評価にどれだけ寄与するか？ |
| 対象       | SS                                |
| 介入       | 唾液腺造影                             |
| 対照       | SS患者と非SS患者                        |

\*バイアスリスク、非直接性  
各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階  
まともは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

\*\* 上昇要因  
各項目の評価は“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階  
まともは“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる  
各アウトカムごとに別紙にまとめる

| アウトカム   |        | SSの重症度   |        |        |          |     |     |      |        |        |     |       |    |    |               |     |       |       |     |       |       |     |          |          |      |    |    |    |                |
|---|--------|----------|--------|--------|----------|-----|-----|------|--------|--------|-----|-------|----|----|---------------|-----|-------|-------|-----|-------|-------|-----|----------|----------|------|----|----|----|----------------|
| 研究コード   | 研究デザイン | バイアスリスク* |        |        |          |     |     |      | 上昇要因** |        |     | 非直接性* |    |    | リスク人数(アウトカム率) |     |       |       |     |       |       |     |          |          |      |    |    |    |                |
|   |        | 選択バイアス   | 実行バイアス | 検出バイアス | 症例現像バイアス | その他 | まとも | 重反心臓 | 効果減弱   | 効果の大きさ | まとも | 対象    | 介入 | 対照 | アウトカム         | まとも | 対照群分子 | 対照群分子 | (%) | 介入群分子 | 介入群分子 | (%) | 効果指標(信頼) | 効果指標(信頼) | 信頼区間 |    |    |    |                |
| Tomita M. Clin Exp Rheumatol. 2005                                | 症例対照研究 | -1       | 0      | 0      | 0        | -2  | 0   | -1   | 0      | 0      | 0   | 0     | 0  | 0  | 0             | 0   | 0     | 0     | 0   | 0     | 0     | 0   | 0        | 0        | 0    | 0  | 0  | 0  | Rubin & Holi分類 |
| Chkui T. Ultrasound Med Biol. 2009                                | 症例集積   | -1       | 0      | 0      | 0        | -2  | 0   | -1   | 0      | 0      | 0   | 0     | 0  | 0  | 0             | 0   | 0     | 0     | 0   | 0     | 0     | 0   | 0        | 0        | 0    | 0  | 0  | 0  | Rubin & Holi分類 |
| Kalk WW. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2001   | 症例集積   | -1       | 0      | -2     | 0        | -2  | 0   | -1   | 0      | 0      | 0   | 0     | 0  | -2 | -2            | NA  | NA    | NA    | NA  | NA    | NA    | NA  | NA       | NA       | NA   | NA | NA | NA | 検討なし           |
| Shimizu M. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2006 | 症例集積   | -1       | 0      | 0      | 0        | -2  | 0   | -1   | 0      | 0      | 0   | 0     | 0  | 0  | 0             | 0   | 0     | 0     | 0   | 0     | 0     | 0   | 0        | 0        | 0    | 0  | 0  | 0  |                |
| 大林尚人. 歯科放射線. 2004   | その他    | -1       | 0      | 0      | 0        | -2  | 0   | -1   | 0      | 0      | 0   | 0     | 0  | 0  | 0             | 0   | 0     | 0     | 0   | 0     | 0     | 0   | 0        | 0        | 0    | 0  | 0  | 0  | Rubin & Holi分類 |

コメント(該当するセルに記入)

|               |  |  |          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                           |
|---------------|--|--|----------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|---------------------------|
| 無作為に選択。年齢差あり。 |  |  |          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | MRSアログラフィでもほぼ同等の分類が可能     |
| 無作為に選択。年齢差あり。 |  |  |          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 正常、点状、球状、進行例に分類可能         |
| 無作為に選択。年齢差あり。 |  |  | 重症度の検討なし |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                           |
| 無作為に選択。年齢差あり。 |  |  |          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                           |
| 無作為に選択。年齢差あり。 |  |  |          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | MRS単独では唾液腺造影と同等以上の検出能はない。 |



【4-6 評価シート 観察研究】

|          |                                   |
|----------|-----------------------------------|
| 診療ガイドライン | 唾液腺造影検査は診断、重症症、治療反応性評価にどれだけ寄与するか？ |
| 対象       | SS                                |
| 介入       | 唾液腺造影                             |
| 対照       | SS患者と非SS患者                        |

\*バイアスリスク、非直接性  
各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/低い(-1)”、“低(0)”の3段階  
まともは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

\*\* 上昇要因  
各項目の評価は“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階  
まともは“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる  
各アウトカムごとに別紙にまとめる

| アウトカム  |        | SSの治療反応性 |        |        |          |             |             |           |          |     |       |        |        |     |    |    |               |       |     |       |           |       |           |          |         |      |    |  |
|--|--------|----------|--------|--------|----------|-------------|-------------|-----------|----------|-----|-------|--------|--------|-----|----|----|---------------|-------|-----|-------|-----------|-------|-----------|----------|---------|------|----|--|
| 研究コード  | 研究デザイン | バイアスリスク* |        |        |          |             |             |           | 上昇要因**   |     |       |        | 非直接性*  |     |    |    | リスク人数(アウトカム率) |       |     |       |           |       |           |          |         |      |    |  |
|  |        | 選択バイアス   | 実行バイアス | 検出バイアス | 症例観察バイアス | 不十分なアウトカム測定 | 不完全なフォローアップ | 不十分な交絡の調整 | その他のバイアス | まとも | 量反応関係 | 結果減弱交絡 | 効果の大きさ | まとも | 対象 | 介入 | 対照            | アウトカム | まとも | 対照群分子 | 対照群分子 (%) | 介入群分子 | 介入群分子 (%) | 効果指標(信頼) | 効果指標(値) | 信頼区間 |    |  |
| Tomita M. Clin Exp Rheumatol.2005                                | 症例対照研究 | -1       | 0      | -2     | 0        | -2          | 0           | -1        | 0        | 0   | 0     | 0      | 0      | 0   | 0  | 0  | 0             | -2    | -2  | NA    | NA        | NA    | NA        | NA       | NA      | NA   | NA |  |
| Chikui T. Ultrasound Med Biol. 2009                              | 症例集積   | -1       | 0      | -2     | 0        | -2          | 0           | -1        | 0        | 0   | 0     | 0      | 0      | 0   | 0  | 0  | 0             | -2    | -2  | NA    | NA        | NA    | NA        | NA       | NA      | NA   | NA |  |
| Kalk WW. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2001  | 症例集積   | -1       | 0      | -2     | 0        | -2          | 0           | -1        | 0        | 0   | 0     | 0      | 0      | 0   | 0  | 0  | 0             | -2    | -2  | NA    | NA        | NA    | NA        | NA       | NA      | NA   | NA |  |
| Shimizu M. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.2006 | 症例集積   | -1       | 0      | -2     | 0        | -2          | 0           | -1        | 0        | 0   | 0     | 0      | 0      | 0   | 0  | 0  | 0             | -2    | -2  | NA    | NA        | NA    | NA        | NA       | NA      | NA   | NA |  |
| 大林尚人. 歯科放射線.2004   | その他    | -1       | 0      | -2     | 0        | -2          | 0           | -1        | 0        | 0   | 0     | 0      | 0      | 0   | 0  | 0  | 0             | -2    | -2  | NA    | NA        | NA    | NA        | NA       | NA      | NA   | NA |  |

コメント(該当するセルに記入)

|               |               |         |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|---------------|---------------|---------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| 無作為に選択。年齢差あり。 | 治療反応性については未検討 | 多変量解析なし |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 無作為に選択。年齢差あり。 | 治療反応性については未検討 | 多変量解析なし |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 無作為に選択。年齢差あり。 | 治療反応性については未検討 | 多変量解析なし |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 無作為に選択。年齢差あり。 | 治療反応性については未検討 | 多変量解析なし |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 無作為に選択。年齢差あり。 | 治療反応性については未検討 | 多変量解析なし |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

【4-7 評価シート エビデンス総体】

|          |                                   |
|----------|-----------------------------------|
| 診療ガイドライン | 唾液腺造影検査は診断、重症度、治療反応性評価にどれだけ寄与するか？ |
| 対象       | SS                                |
| 介入       | 唾液腺造影                             |
| 対照       | SS患者と非SS患者                        |

エビデンスの強さはRCTは“強 (A)”からスタート、観察研究は弱 (C) からスタート  
 \* 各ドメインは“高 (-2)”、“中/疑い (-1)”、“低 (0)”の3段階  
 \*\* エビデンスの強さは“強 (A)”、“中 (B)”、“弱 (C)”、“非常に弱 (D)”の4段階  
 \*\*\* 重要性はアウトカムの重要性 (1~9)

| アウトカム    | 研究デザイン/研究数            | リスク人数(アウトカム率) |       |      |       |                |             |      | 対照群   |     | 介入群  |       | 効果指標(種類) | 効果指標統合値 | 信頼区間                  | エビデンスの強さ*** | 重要性*** | コメント                     |     |
|----------|-----------------------|---------------|-------|------|-------|----------------|-------------|------|-------|-----|------|-------|----------|---------|-----------------------|-------------|--------|--------------------------|-----|
|          |                       | バイアスリスク*      | 非一貫性* | 不精確* | 非直接性* | その他(出版バイアスなど)* | 上昇要因(観察研究)* | 対照群母 | 対照群分子 | (%) | 介入群母 | 介入群分子 |          |         |                       |             |        |                          | (%) |
| SSの診断    | 症例対照研究/1、症例集積/3、その他/1 | -1            | 0     | 0    | 0     | 0              | 0           | NA   | NA    | NA  | NA   | NA    | NA       | NA      | 正常と異常(点状、球状、進行例)に分類可能 | 非常に弱(D)     | 8      | Rubin & Holi分類           |     |
| SSの重症度   | 症例対照研究/1、症例集積/3、その他/2 | -1            | 0     | 0    | 0     | 0              | 0           | NA   | NA    | NA  | NA   | NA    | NA       | NA      | Rubin & Holi分類        | 非常に弱(D)     | 8      | Rubin & Holi分類           |     |
| SSの治療反応性 | 症例対照研究/1、症例集積/3、その他/3 | -1            | 0     | -2   | 0     | 0              | 0           | NA   | NA    | NA  | NA   | NA    | NA       | NA      | 治療前後の比較なし             | 非常に弱(D)     | 8      | 治療前後の検討を行った研究はなかったため評価不能 |     |
|          |                       |               |       |      |       |                |             |      |       |     |      |       |          |         |                       |             |        |                          |     |
|          |                       |               |       |      |       |                |             |      |       |     |      |       |          |         |                       |             |        |                          |     |

コメント(該当するセルに記入)

|  |                      |  |                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|----------------------|--|-------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
|  | 後方視的にSSのみを集めた研究が多かった |  |                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  | 後方視的にSSのみを集めた研究が多かった |  |                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  | 後方視的にSSのみを集めた研究が多かった |  | 治療反応性についての検討はなかった |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |                      |  |                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |                      |  |                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

【4-8 定性的システマティックレビュー】

|                    |   |                                     |
|--------------------|---|-------------------------------------|
| <b>CQ</b>          | 16  | 唾液腺造影検査は診断, 重症度, 治療反応性評価にどれだけ寄与するか? |
| <b>P</b>           | SS の唾液腺   |                                     |
| <b>I</b>           | 唾液腺造影   |                                     |
| <b>C</b>           | SS 患者と非 SS 患者                                       |                                     |
| <b>臨床的文脈</b>       |   |                                     |
| <b>O1</b>          | SS の診断  |                                     |
| <b>非直接性のまとめ</b>    | 1つの症例対照研究と3つの症例集積研究と1つのその他の研究において低リスクであった           |                                     |
| <b>バイアスリスクのまとめ</b> | 1つの症例対照研究と3つの症例集積研究と1つのその他の研究において中リスクであった           |                                     |
| <b>非一貫性その他のまとめ</b> | 1つの症例対照研究と3つの症例集積研究と1つのその他の研究において低リスクであった           |                                     |
| <b>コメント</b>        | 唾液腺造影 診断基準に既に取り入れられている検査法であるためか感度・特異度等の記載がある研究はなかった |                                     |
| <b>O2</b>          | SS の重症度   |                                     |
| <b>非直接性のまとめ</b>    | 1つの症例対照研究と3つの症例集積研究と1つのその他の研究において低リスクであった           |                                     |
| <b>バイアスリスクのまとめ</b> | 1つの症例対照研究と3つの症例集積研究と1つのその他の研究において中リスクであった           |                                     |
| <b>非一貫性その他のまとめ</b> | 1つの症例対照研究と3つの症例集積研究と1つのその他の研究において低リスクであった           |                                     |
| <b>コメント</b>        | Rubin & Holi 分類 で重症度分類は可能                           |                                     |
| <b>O3</b>          | SS の治療反応性   |                                     |
| <b>非直接性のまとめ</b>    | 1つの症例対照研究と3つの症例集積研究と1つのその他の研究において低リスクであった           |                                     |
| <b>バイアスリスクのまとめ</b> | 1つの症例対照研究と3つの症例集積研究と1つのその他の研究において中リスクであった           |                                     |
| <b>非一貫性その他のまとめ</b> | 1つの症例対照研究と3つの症例集積研究と1つのその他の研究において低リスクであった           |                                     |
| <b>コメント</b>        | 治療前後の比較を行った研究は無かったため評価不能                            |                                     |

【4-9 メタアナリシス】

|           |  |          |
|-----------|--|----------|
| <b>CQ</b> |  |          |
| <b>P</b>  |  | <b>I</b> |
| <b>C</b>  |  | <b>O</b> |

|             |       |     |             |       |
|-------------|-------|-----|-------------|-------|
| 研究デザイン      |       | 文献数 | コード         |       |
| モデル         |       | 方法  |             |       |
| 効果指標        |       | 統合値 | ( - )<br>P= |       |
| Forest plot |       |     |             |       |
|             | コメント: |     |             |       |
| Funnel plot |       |     |             |       |
|             | コメント: |     |             |       |
| その他の解析      |       |     |             | コメント: |
| メタリグレーション   |       |     |             |       |
| 感度分析        |       |     |             |       |

#### 【4-10 SRレポートのまとめ】

5つの観察研究(1つの症例対照研究[採用論文1]、3つの症例集積研究[採用論文2-4]、1つのその他の研究[採用論文5])を対象にSRを行った。メタアナリシスの対象となる研究はなかった。

診断について、4つの研究[採用論文1、2、5]で診断ツールとして用いていたが、感度/特異度などの具体的な結果は示されていなかった。

重症度分類について、4つの研究[採用論文1、2、4、5]でRubin & Holt分類で重症度分類がされていた。

治療反応性についての研究はなかった。

以上より、唾液腺造影検査はSSの診断および重症度分類には有用であると考えられる。

SS17

#### 【4-1 データベース検索結果】

| タイトル   | SS   |           |
|--------|--|-----------|
| CQ     | SSCQ17 シェーグレン症候群の予後に影響する合併症は何か   |           |
| データベース | PubMed   |           |
| 日付     | 2015/9/9   |           |
| 検索者    | 笹谷(/山川/三森)   |           |
| #      | 検索式  | 文献数       |
| #1     | "Sjögren's syndrome"[MeSH Terms]   | 10,621    |
| #2     | complication*  | 2,494,618 |
| #3     | Search (prognosis OR prognostic factor OR death OR mortality OR life-threatening OR "quality of life"[MeSH Terms]) | 2,504,727 |
| #4     | Search (#1 and #2 and #3)  | 602       |
| #5     | Search (#4 and ("2000/01/01"[DP] : "2015/05/31"[DP] AND (English[LA]) AND humans[MH]))                             | 379       |

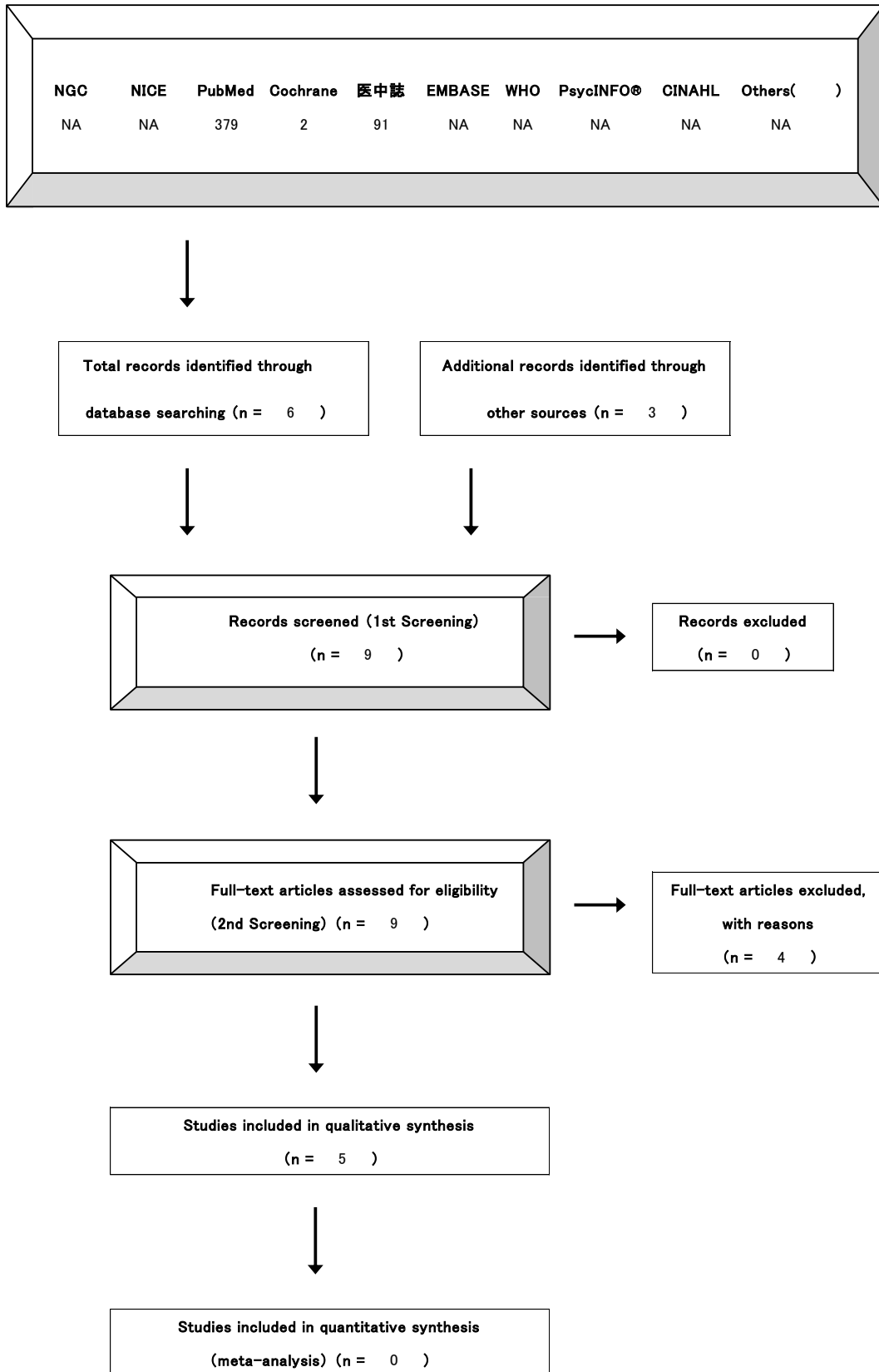
#### 【4-1 データベース検索結果】

| タイトル   | SS   |         |
|--------|--|---------|
| CQ     | SSCQ17 シェーグレン症候群の予後に影響する合併症は何か   |         |
| データベース | Cochrane   |         |
| 日付     | 2015/9/9   |         |
| 検索者    | 笹谷(/山川/三森)   |         |
| #      | 検索式  | 文献数     |
| #1     | MeSH descriptor: [Sjögren's Syndrome] explode all trees                  | 341     |
| #2     | Complication*  | 112,277 |
| #3     | prognosis or prognostic factor or death or mortality or life-threatening | 83,288  |
| #4     | MeSH descriptor: [Quality of Life] explode all trees                     | 15,346  |
| #5     | #3 or #4   | 96,039  |
| #6     | #1 and #2 and #5   | 2       |
| #7     | #6 Publication Year from 2000 to 2015, in Trials                         | 2       |

| タイトル   | SS                               |        |
|--------|----------------------------------|--------|
| CQ     | SSCQ17 シェーグレン症候群の予後に影響する合併症は何か   |        |
| データベース | 医中誌                              |        |
| 日付     | 2015/9/9                         |        |
| 検索者    | 笹谷(/山川/三森)                       |        |
| #      | 検索式                              | 文献数    |
| #1     | (Sjögren 症候群/TH or シェーグレン症候群/AL) | 10,508 |
| #2     | 合併症/TH or 合併/TA                  | 349003 |

|    |   |         |
|----|---|---------|
| #3 | 予後 or 死亡 or 死因 or 致命 or 致死 or 生命 or 生存 or 悪化 or 重症化 | 954,217 |
| #4 | #1 and #2 and #3                                    | 179     |
| #5 | (#4) and (PT=原著論文)                                  | 108     |
| #6 | #5 and (DT=2000/01/01:2015/05/31) and (CK=ヒト)       | 91      |

【4-2 文献検索フローチャート】PRISMA声明を改変 SSCQ17



【4-3 二次スクリーニング後の一覧表】

| 文献                   | 研究デザイン | P                         | I  | C   | O                | 除外 | コメント                   |
|----------------------|--------|---------------------------|----|-----|------------------|----|------------------------|
| Briton-Zeron<br>2016 | コホート研究 | 1045<br>cases<br>with pSS | なし | 一般人 | LPD<br>による<br>死亡 |    |                        |
| Voulgarelis<br>2012  | コホート研究 | 584<br>cases<br>with pSS  | なし | 一般人 | LPD<br>による<br>死亡 |    |                        |
| Brito-Zeron<br>2007  | コホート研究 | 266<br>cases<br>with pSS  | なし | 一般人 | LPD<br>による<br>死亡 | ✓  | 2016年に症例を増やした同一著者の報告あり |
| Alamanos<br>2006     | 症例対照研究 | 422<br>cases<br>with pSS  | なし | 一般人 | LPD<br>による<br>死亡 |    |                        |
| Theander<br>2006     | コホート研究 | 507<br>cases<br>with pSS  | なし | 一般人 | LPD<br>による<br>死亡 |    |                        |
| Theander<br>2004     | コホート研究 | 484<br>cases<br>with pSS  | なし | 一般人 | LPD<br>による<br>死亡 | ✓  | 2006年に症例を増やした同一著者の報告あり |
| Ioannidis<br>2002    | コホート研究 | 723<br>cases<br>with pSS  | なし | 一般人 | LPD<br>による<br>死亡 |    |                        |
| Pertovaara<br>2001   | コホート研究 | 110<br>cases<br>with pSS  | なし | 一般人 | LPD<br>による<br>死亡 | ✓  | サンプル数不足                |
| Skopouli<br>2000     | コホート研究 | 261<br>cases<br>with pSS  | なし | 一般人 | LPD<br>による<br>死亡 | ✓  | サンプル数不足                |



【4-4 引用文献リスト】

|          |  |   |
|----------|--|---|
| 採用論文     | Voulgarelis M. Medicine 2012 [1]       | Prognosis and outcome of non-Hodgkin lymphoma in primary Sjogren syndrome.  |
|          | Theander E. ARD 2006 [2]               | Lymphoma and other malignancies in primary Sjögren's syndrome: a cohort study on cancer incidence and lymphoma predictors.                            |
|          | Ioannidis J. Arthritis Rheum 2002 [3]  | Long-term risk of mortality and lymphoproliferative disease and predictive classification of primary Sjögren's syndrome.                              |
| 不採用論文    | Brito-Zeron P. Rheumatology 2007       | Predicting adverse outcomes in primary Sjögren's syndrome: identification of prognostic factors.  |
|          | Theander E. Arthritis Rheum 2004       | Mortality and causes of death in primary Sjögren's syndrome: a prospective cohort study.  |
|          | Pertovaara M. ARD 2001                 | A longitudinal cohort study of Finnish patients with primary Sjögren's syndrome: clinical, immunological, and epidemiological aspects.                |
|          | Skopouli F. Semin Arthritis Rheum 2000 | Clinical evolution, and morbidity and mortality of primary Sjögren's syndrome.  |
| その他の引用論文 | Brito-Zeron P. ARD 2016 [4]            | Systemic activity and mortality in primary Sjogren syndrome: predicting survival using the EULAR-SS Disease Activity Index (ESSDAI) in 1045 patients. |
|          | Alamanos Y. Rheumatology 2006 [5]      | Epidemiology of primary Sjögren's syndrome in north-west Greece, 1982-2003  |



【4-7 評価シート エビデンス総体】

|          |                                |
|----------|--------------------------------|
| 診療ガイドライン | SSCQ17 シェーグレン症候群の予後に影響する合併症は何か |
| 対象       | pSS患者                          |
| 介入       | なし                             |
| 対照       | 一般人口                           |

エビデンスの強さはRCTは“強(A)”からスタート、観察研究は弱(C)からスタート  
 \* 各ドメインは“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階  
 \*\* エビデンスの強さは“強(A)”、“中(B)”、“弱(C)”、“非常に弱(D)”の4段階  
 \*\*\* 重要性はアウトカムの重要性(1~9)

| アウトカム    | 研究デザイン/研究数                  | バイアスリスク* | 非一貫性* | 不精確* | 非直接性* | その他(出版バイアスなど)* | 上昇要因(観察研究)* | リスク人数(アウトカム率) |       |     |       |       |     | 効果指標(種類) | 効果指標統合値 | 信頼区間 | エビデンスの強さ** | 重要性*** | コメント |
|----------|-----------------------------|----------|-------|------|-------|----------------|-------------|---------------|-------|-----|-------|-------|-----|----------|---------|------|------------|--------|------|
|          |                             |          |       |      |       |                |             | 対照群分母         | 対照群分子 | (%) | 介入群分母 | 介入群分子 | (%) |          |         |      |            |        |      |
| LPDによる死亡 | コホート研究/3例、症例対照研究/1例、症例集積/1例 | 0        | 0     | 0    | -1    | 0              | 0           | NA            | NA    | NA  | 3281  | 33    | 1.0 | NA       | NA      | NA   | 非常に弱(D)    | 4      |      |

コメント(該当するセルに記入)

|  |  |  |  |  |              |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  | 日本人患者を対象としない |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|

【4-8 定性的システマティックレビュー】

|             |  |                         |
|-------------|--|-------------------------|
| CQ          | 17   | シェーグレン症候群の予後に影響する合併症は何か |
| P           | 原発性シェーグレン症候群(pSS)患者  |                         |
| I           | なし   |                         |
| C           | 一般人口   |                         |
| 臨床的文脈       | pSSにおいてLPD発症リスクが高まる報告が多数みられていることから、LPDがpSSの死亡率の上昇にも関与する可能性が考えられた。        |                         |
| O1          | LPDによる死亡   |                         |
| 非直接性のまとめ    | 4つのコホート研究、1つの症例対照研究において、非直接性は中等度であった                                     |                         |
| バイアスリスクのまとめ | 4つのコホート研究、1つの症例対照研究において、バイアスリスクは軽度であった                                   |                         |
| 非一貫性その他のまとめ | 非一貫性はみられなかった   |                         |
| コメント        | すべての研究で、pSSにおけるLPDによる死亡率は約1.0%であった。しかし、LPD非合併例の記載データ不足のため、統計学的評価は困難であった。 |                         |

【4-9 メタアナリシス】

|             |                |                                |           |                 |       |
|-------------|----------------|--------------------------------|-----------|-----------------|-------|
| CQ          |                | SSCQ17 シェーグレン症候群の予後に影響する合併症は何か |           |                 |       |
| P           | 原発性シェーグレン症候群患者 | I                              | なし        |                 |       |
| C           | 一般人口           | O                              | LPD による死亡 |                 |       |
| 研究デザイン      |                | 解析不能                           | 文献数       | コード             |       |
| モデル         |                |                                | 方法        |                 |       |
| 効果指標        |                |                                | 統合値       | (      -      ) | P=    |
| Forest plot |                |                                |           |                 |       |
|             |                | コメント 解析不能<br>ト:                |           |                 |       |
| Funnel plot |                |                                |           |                 |       |
|             |                | コメント 解析不能<br>ト:                |           |                 |       |
| その他の解析      |                | 施行せず                           |           |                 | コメント: |
| メタリグレーション   |                |                                |           |                 |       |
| 感度分析        |                |                                |           |                 |       |

#### 【4-10 SR レポートのまとめ】

4つのコホート研究[採用論文 1-4]および1つの症例対照研究[採用論文 5]を対象としてSRを行った。国内患者を対象とした大規模報告はみられなかった。

報告の集計ではpSSにおけるLPD死亡率は約1.0%であり、報告間のばらつきは小さかった。

一般人口におけるLPD死亡率、LPD非合併のpSSにおける死亡率のデータ未記載のため定量的評価(メタアナリシス)は困難であった。

ただし、日本国内では悪性リンパ腫による累積死亡率が男0.8%、女0.5%とされており、

[http://ganjoho.jp/reg\\_stat/statistics/stat/summary.html](http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html)

LPDによる死亡率上昇の可能性は考えられた。

なお、他に予後に影響を与える可能性のある稀な合併症として、肺動脈性肺高血圧症やアミロイドーシスなども想定されたが、大規模報告例が乏しいため、今回の評価対象からは外れた。

以上の結果から、エビデンスは非常に弱い LPD がシェーグレン症候群の予後に影響する合併症である可能性が考えられた。

SS18

## 【4-1 データベース検索結果】

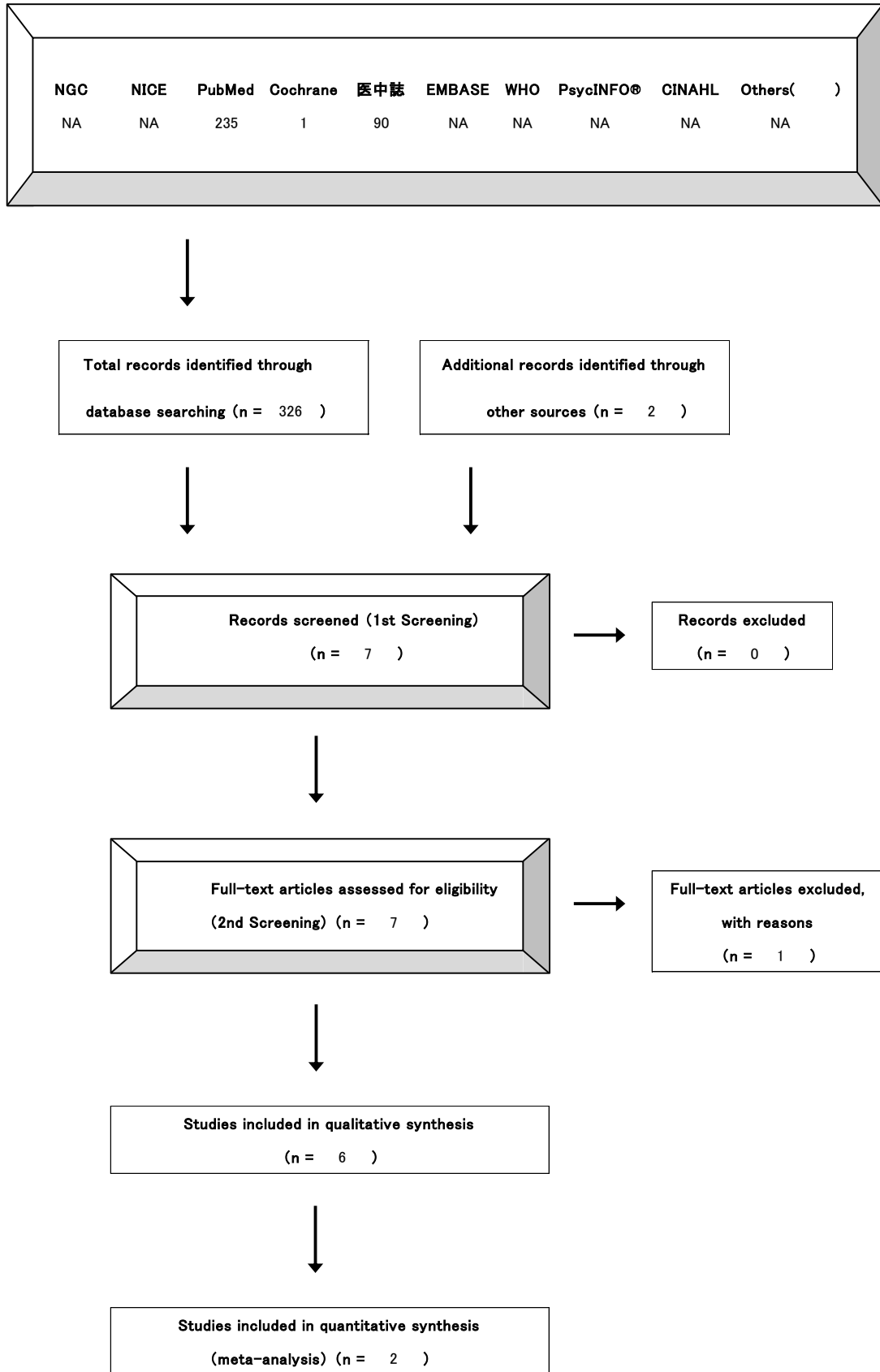
| タイトル   | SS   |         |
|--------|--|---------|
| CQ     | SSCQ18 合併する悪性リンパ腫の特徴は何か  |         |
| データベース | PubMed   |         |
| 日付     | 2015/9/8   |         |
| 検索者    | 笹谷(/山川/三森)   |         |
| #      | 検索式  | 文献数     |
| #1     | Search "Sjögren's syndrome"[MeSH Terms]  | 10,621  |
| #2     | Search (complication*)   | 343471  |
| #3     | Search (Lymphoma[MH])  | 149,495 |
| #4     | Search (malignant lymphoma)  | 217,865 |
| #5     | Search (#1 and #2 and (#3 or #4))  | 578     |
| #6     | Search (#4 and ("2000/01/01"[DP] : "2015/05/31"[DP] AND (English[LA]) AND humans[MH])) | 235     |

| タイトル   | SS   |         |
|--------|--|---------|
| CQ     | SSCQ18 合併する悪性リンパ腫の特徴は何か                                    |         |
| データベース | Cochrane   |         |
| 日付     | 2015/9/9   |         |
| 検索者    | 笹谷(/山川/三森)   |         |
| #      | 検索式  | 文献数     |
| #1     | MeSH descriptor: [Sjögren's Syndrome] explode all trees    | 144     |
| #2     | Complication*  | 112,277 |
| #3     | MeSH descriptor: [Lymphoma] explode all trees              | 2,207   |
| #4     | malignant lymphoma   | 715     |
| #5     | #3 or #4   | 2,680   |
| #6     | #1 and #2 and #5   | 1       |
| #7     | #6 and Limits:Publication Year from 2000 to 2015 in Trials | 1       |

| タイトル   | SS                               |        |
|--------|----------------------------------|--------|
| CQ     | SSCQ18 合併する悪性リンパ腫の特徴は何か          |        |
| データベース | 医中誌                              |        |
| 日付     | 2015/9/7                         |        |
| 検索者    | 笹谷(/山川/三森)                       |        |
| #      | 検索式                              | 文献数    |
| #1     | (Sjögren 症候群/TH or シェーグレン症候群/AL) | 10,508 |
| #2     | リンパ腫/TH or (悪性/TA and リンパ腫/TA)   | 79294  |

|    |   |     |
|----|---|-----|
| #3 | #1 and #2                                     | 511 |
| #4 | #3 and (PT=原著論文)                              | 157 |
| #5 | #4 and (DT=2000/01/01:2015/05/31) and (CK=ヒト) | 90  |

【4-2 文献検索フローチャート】PRISMA声明を改変 SSCQ18





【4-3 二次スクリーニング後の一覧表】

| 文献                             | 研究デザイン       | P                             | I  | C                        | O  | 除外 | コメント  |
|--------------------------------|--------------|-------------------------------|----|--------------------------|--|----|---|
| Papageourgiou A. Plos One 2015 | (後ろ向き)コホート研究 | 77 例の pSS with NHL            | なし | 167 pSS without lymphoma | lymphoma relapse, treatment failure, disease progression, histological transformation or death |    |   |
| Voulgarelis M. Medicine 2012   | (後ろ向き)コホート研究 | 53 例の pSS with NHL            | なし | 584 SS, 一般人 (ギリシャ)       | SMR with and without NHLs, 3-year overall survival (OS) and event-free survival (EFS)          |    |   |
| Pollard R. J Rheumatol 2011    | (後ろ向き)コホート研究 | 35 例の pSS with MALT           | なし | (329 SS から抽出)            | clinical course and treatment outcome  |    | MALT-SS の治療・臨床経過。SS 高活動例は MALT 治療再燃多い。          |
| Baimpa E. Medicine 2009        | (後ろ向き)コホート研究 | 536 例の pSS                    | なし | なし                       | development of NHL   |    |   |
| Anderson L. Int J Cancer 2009  | 症例対照研究       | 44350 例のリンパ系悪性腫瘍患者            | なし | 122531 例の健康者             | 組織型、自己免疫性疾患の合併率など  |    | population-based study, 142 例の pSS with NHL を含む |
| Ekstrom Smedby K. Blood 2008   | メタ解析         | 12982 例の NHL                  | なし | 16441 例の健康者              | 併存する自己免疫性疾患の種類と NHL の組織型   |    | 12 報のメタ解析 23 例の pSS with NHL を含む                |
| Ambrosetti Br J Haematol 2004  | (後ろ向き)コホート研究 | 33 例の pSS-salivary gland MALT | なし | なし                       | HCV infection, 5 year-overall survival (OS), or death  | ✓  | MALT 以外の組織型のコメントなし                              |

【4-4 引用文献リスト】

|          |                                   |   |
|----------|-----------------------------------|---|
| 採用論文     | Voulgarelis M. Medicine 2012 [1]  | Efficacy of low-dose prednisolone maintenance for saliva production and serological abnormalities in patients with primary Sjögren's syndrome.        |
|          | Pollard R. J Rheumatol 2011 [2]   | Treatment of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma in Sjögren's syndrome: a retrospective clinical study.  |
|          | Baimpa E. Medicine 2009 [3]       | Hematologic manifestations and predictors of lymphoma development in primary Sjogren syndrome: clinical and pathophysiologic aspects.                 |
|          | Ekstrom Smedby K. Blood 2008 [4]  | Autoimmune disorders and risk of non-Hodgkin lymphoma subtypes: a pooled analysis within the InterLymph Consortium.                                   |
| 不採用論文    | Ambrosetti Br J Haematol 2004     | Most cases of primary salivary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma are associated either with Sjögren syndrome or hepatitis C virus infection. |
| その他の引用論文 | Papageorgiou A. Plos One 2015 [5] | Predicting the outcome of Sjögren's syndrome-associated non-hodgkin's lymphoma patients.  |
|          | Anderson L. Int J Cancer 2009 [6] | Population-based study of autoimmune conditions and the risk of specific lymphoid malignancies.   |



【4-7 評価シート エビデンス総体】観察研究

|          |                          |
|----------|--------------------------|
| 診療ガイドライン | SS CQ18 合併する悪性リンパ腫の特徴は何か |
| 対象       | 原発性シェーグレン症候群患者           |
| 介入       | なし                       |
| 対照       | 健常人人口                    |

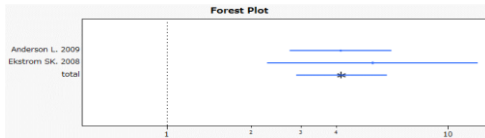
エビデンスの強さはRCTは“強(A)”からスタート、観察研究は弱(C)からスタート  
 \* 各ドメインは“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階  
 \*\* エビデンスの強さは“強(A)”、“中(B)”、“弱(C)”、“非常に弱(D)”の4段階  
 \*\*\* 重要性はアウトカムの重要性(1~9)

| アウトカム                   | 研究デザイン/研究数          | バイアスリスク* | 非一貫性* | 不精確* | 非直接性* | その他(出版バイアスなど)* | 上昇要因(観察研究)* | リスク人数(アウトカム率) |       |      |       |       |      | 効果指標(種類) | 効果指標統合値 | 信頼区間      | エビデンスの強さ** | 重要性*** | コメント |
|-------------------------|---------------------|----------|-------|------|-------|----------------|-------------|---------------|-------|------|-------|-------|------|----------|---------|-----------|------------|--------|------|
|                         |                     |          |       |      |       |                |             | 対照群分母         | 対照群分子 | (%)  | 介入群分母 | 介入群分子 | (%)  |          |         |           |            |        |      |
| 合併する悪性リンパ腫のうちMZLの発症割合   | コホート研究 /4、症例対照研究 /2 | -1       | 0     | 0    | -1    | 0              | 0           | 41732         | 2616  | 6.3  | 165   | 36    | 21.8 | OR       | 4.17    | 2.88-6.05 | 強(A)       | 7      |      |
| 合併する悪性リンパ腫のうちDLBCLの発症割合 | コホート研究 /3、症例対照研究 /2 | 0        | 0     | 0    | 0     | 0              | 0           | 41732         | 13808 | 33.1 | 165   | 53    | 32.1 | OR       | 0.96    | 0.69-1.33 | 強(A)       | 7      |      |

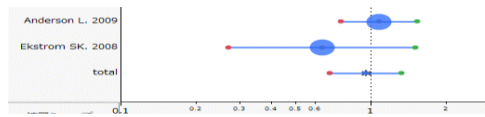
コメント(該当するセルに記入)

|                           |                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|---------------------------|-------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| 対照群、介入群数の明らかな症例対称研究2報告を結合 | LPD 既往の除外のない報告が多い |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 対照群、介入群数の明らかな症例対称研究2報告を結合 | LPD 既往の除外のない報告が多い |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

MZLの発症割合



DLBCLの発症割合



【4-8 定性的システマティックレビュー】

|              |  |                  |
|--------------|--|------------------|
| <b>CQ</b>    | 18   | 合併する悪性リンパ腫の特徴は何か |
| <b>P</b>     | 原発性シェーグレン症候群患者   |                  |
| <b>I</b>     | なし   |                  |
| <b>C</b>     | 健常者人口  |                  |
| <b>臨床的文脈</b> | <p>原発性シェーグレン症候群において、悪性リンパ腫の合併が多くみられることが報告されている。合併する悪性リンパ腫の組織の特徴として、MZL(MALTリンパ腫、NMZLを含む)の発症率が変化する可能性が考えられた。4つのコホート研究および2つの症例対照研究についてシステマティック・レビューを行った。</p> |                  |

|                    |   |
|--------------------|---|
| <b>O1</b>          | 合併する悪性リンパ腫のうち MZL の発症割合                                 |
| <b>非直接性のまとめ</b>    | 1つのコホート研究および1つの症例対照研究で中等度、3つのコホート研究および1つの症例対照研究で軽度であった。 |
| <b>バイアスリスクのまとめ</b> | 1つの症例対照研究で中等度、4つのコホート研究および1つの症例対照研究で軽度であった。             |
| <b>非一貫性その他のまとめ</b> | すべての研究で軽度であった。  |
| <b>コメント</b>        | なし  |

【4-9 メタアナリシス】

|             |  |                         |                            |     |  |
|-------------|--|-------------------------|----------------------------|-----|--|
| CQ          |  | SSCQ18 合併する悪性リンパ腫の特徴は何か |                            |     |  |
| P           | 原発性シェーグレン症候群の患者  | I                       | なし                         |     |  |
| C           | 健常者人口  | O                       | 合併する悪性リンパ腫のうち MZL の発症割合    |     |  |
| 研究デザイン      | Case control study                                     | 文献数                     | 2                          | コード | Anderson L. 2009<br>Ekstrom Smedby K. 2008 |
| モデル         | 母数効果モデル  | 方法                      | Mantel-Haenszel method     |     |  |
| 効果指標        | オッズ比 (OR)  | 統合値                     | 4.17 ( 2.88 - 6.05 )<br>P= |     |  |
| Forest plot | <p>Anderson L. 2009<br/>Ekstrom SK. 2008<br/>total</p> |                         |                            |     |  |
|             | コメント:  |                         |                            |     |  |
| Funnel plot | <p>1/SE</p> <p>OR</p>                                  |                         |                            |     |  |
|             | コメント:  |                         |                            |     |  |
| その他の解析      | 施行せず   |                         |                            |     | コメント:                                      |
| メタリグレッション   |  |                         |                            |     |  |
| 感度分析        |  |                         |                            |     |  |

|                    |                         |            |                         |  |
|--------------------|-------------------------|------------|-------------------------|--|
| <b>CQ</b>          | SSCQ18 合併する悪性リンパ腫の特徴は何か |            |                         |  |
| <b>P</b>           | 原発性シェーグレン症候群の患者         | <b>I</b>   | なし                      |  |
| <b>C</b>           | 健常者人口                   | <b>O</b>   | 合併する悪性リンパ腫のうちDLBCLの発症割合 |  |
| <b>研究デザイン</b>      | Case control study      | <b>文献数</b> | 2                       | <b>コード</b><br>Anderson L. 2009<br>Ekstrom Smedby K. 2008 |
| <b>モデル</b>         | 母数効果モデル                 | <b>方法</b>  | Mantel-Haenszel method  |  |
| <b>効果指標</b>        | オッズ比 (OR)               | <b>統合値</b> | 0.96 ( 0.69 - 1.33 ) P= |  |
| <b>Forest plot</b> |                         |            |                         |  |
|                    | コメント:                   |            |                         |  |
| <b>Funnel plot</b> |                         |            |                         |  |
|                    | コメント:                   |            |                         |  |
| <b>その他の解析</b>      | 施行せず                    |            | コメント:                   |  |
| メタリグレーション          |                         |            |                         |  |
| 感度分析               |                         |            |                         |  |

#### 【4-10 SRレポートのまとめ】

6つの観察研究(4本のコホート研究[採用論文1-3、5]、2本の症例対照研究[採用論文4、6])を対象にSRを行った。

2本の症例対照研究[採用論文4、6]で、合併する悪性リンパ腫のうち、Marginal zone lymphoma (MZL)の発症率が有意に上昇していた(エビデンス強)。MZLとして特にMALTリンパ腫、nodal MZL(NMZL)が含まれていた。

2本の症例対照研究[採用論文4、6]で、合併する悪性リンパ腫のうち、DLBCLの発症率には有意な上昇はみられなかった(エビデンス強)。

以上の結果から、シェーグレン症候群に合併する悪性リンパ腫では、MZL(MALTリンパ腫、NMZLを含む)において発症率が上昇しており、これが合併する悪性リンパ腫の特徴と考えられた。



## SSCQ19

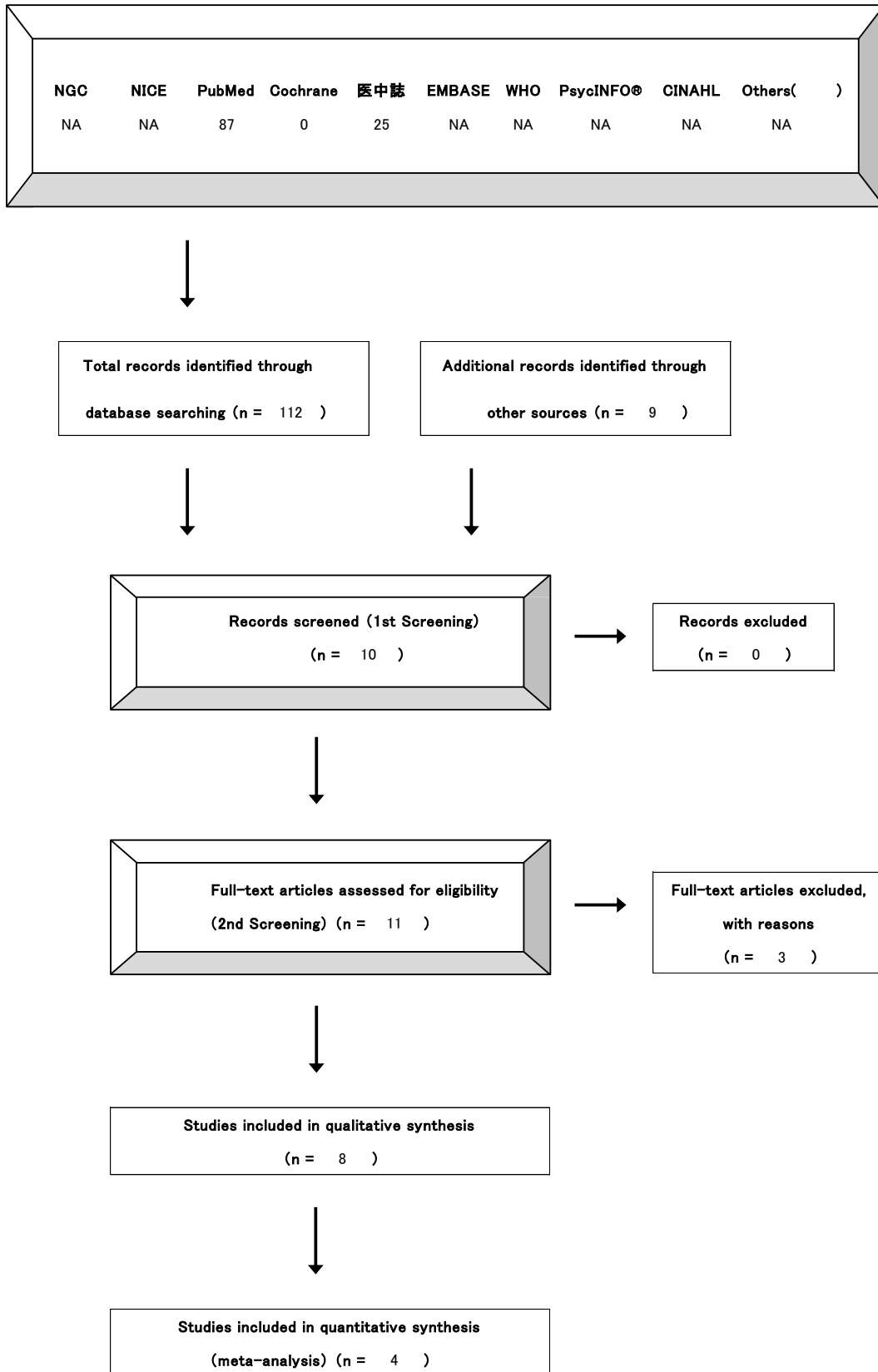
## 【4-1 データベース検索結果】

| タイトル   | SS   |           |
|--------|--|-----------|
| CQ     | SSCQ19 悪性リンパ腫合併のリスク因子は何か   |           |
| データベース | PubMed   |           |
| 日付     | 2015/9/8   |           |
| 検索者    | 笹谷(/山川/三森)   |           |
| #      | 検索式  | 文献数       |
| #1     | Search "Sjögren's syndrome"[MeSH Terms]  | 10,621    |
| #2     | Search (complication*)   | 2,494,618 |
| #3     | Search (Lymphoma[MH] OR malignant lymphoma)  | 217,865   |
| #4     | Search ((Risk Factors[MH] OR Risk[MH] OR Prognosis[MH] OR Disease Progression[MH]))    | 1972930   |
| #5     | Search (#1 and #2 and #3 and #4)   | 134       |
| #6     | Search (#5 and ("2000/01/01"[DP] : "2015/05/31"[DP] AND (English[LA]) AND humans[MH])) | 87        |

| タイトル   | SS   |         |
|--------|--|---------|
| CQ     | CQ19 悪性リンパ腫合併のリスク因子は何か   |         |
| データベース | Cochrane   |         |
| 日付     | 2015/9/9   |         |
| 検索者    | 笹谷(/山川/三森)   |         |
| #      | 検索式  | 文献数     |
| #1     | MeSH descriptor: [Sjögren's Syndrome] explode all trees  | 144     |
| #2     | Complication*  | 112,277 |
| #3     | MeSH descriptor: [Lymphoma] explode all trees  | 2,207   |
| #4     | malignant lymphoma   | 715     |
| #5     | #3 or #4   | 2,680   |
| #6     | (MeSH descriptor: [Risk Factors] and [Risk] and [Prognosis] and [Disease Progression] explode all trees) | 5,476   |
| #7     | #1 and #2 and #5 and #6  | 0       |

|               |   |            |
|---------------|---|------------|
| <b>タイトル</b>   | SS  |            |
| <b>CQ</b>     | SSCQ19 悪性リンパ腫合併のリスク因子は何か                                  |            |
| <b>データベース</b> | 医中誌   |            |
| <b>日付</b>     | 2015/9/7  |            |
| <b>検索者</b>    | 笹谷(/山川/三森)  |            |
| <b>#</b>      | <b>検索式</b>  | <b>文献数</b> |
| #1            | (Sjögren 症候群/TH or シェーグレン症候群/AL)                          | 10,508     |
| #2            | リンパ腫/TH or (悪性/TA and リンパ腫/TA)                            | 79294      |
| #3            | #1 and #2   | 511        |
| #4            | 危険因子/TH or リスク/TH or リスク/AL or 予後/TH<br>or 予後/AL or 悪化/AL | 788,489    |
| #5            | #3 and #4   | 31         |
| #6            | #5 and (PT=会議録除く)   | 28         |
| #7            | #6 and (DT=2000/01/01:2015/05/31) and (CK=ヒト)             | 25         |

【4-2 文献検索フローチャート】PRISMA声明を改変 SSCQ28



【4-3 二次スクリーニング後の一覧表】

| 文献  | 研究デザイン          | P   | I  | C   | O                           | 除外 | コメント  |
|---|-----------------|---|----|---|-----------------------------|----|---|
| Brito-Zeron P.<br>Rheumatology,<br>2007           | (後向き)コ<br>ホート研究 | 266 例の<br>pSS                                       | なし | 一般人口<br>(スペイン)  | 血管炎、<br>B 細胞リ<br>ンパ腫、<br>死亡 |    |   |
| Theander E.<br>ARD, 2006                          | (前向き)コ<br>ホート研究 | 507 例の<br>pSS (う<br>ち、286 例<br>で AECC<br>基準に合<br>致) | なし | 一般人口<br>(スウェー<br>デン)  | SIR                         |    | コペンハーゲ<br>ン・European<br>AECC 基準の<br>いずれかを満<br>たす pSS 507<br>例     |
| Ioannidis JP.<br>Arthritis<br>Rheum, 2002         | (後向き)コ<br>ホート研究 | 723 例の<br>pSS                                       | なし | 一般人口<br>(ギリシ<br>ヤ)  | LPD 発<br>症、死亡               |    |   |
| Skopouli FN.<br>Semin<br>Arthritis<br>Rheum, 2000 | (前向き)コ<br>ホート研究 | 261 例の<br>pSS                                       | なし | 一般人口<br>(ギリシ<br>ヤ)  | LPD 発<br>症、死亡               |    | 紫斑、C4 低<br>値、混合性モノ<br>クローナルクリ<br>オグロブリン血<br>症が LPD 発症<br>予測因子     |
| Brito-Zeron P.<br>J Autoimmun,<br>2012            | (前向き)コ<br>ホート研究 | 221 例の<br>pSS                                       | なし | 122 例の p<br>SS<br>(European<br>基準のみ<br>満たす)と<br>65 例の<br>SS と関連<br>した HCV<br>感染 | モノクロ<br>ーナル Ig<br>の変化       | ✓  | monoclonal<br>gammopathy<br>との関連につ<br>いての報告。<br>多数報告がな<br>いため除外。  |
| Cohen C.<br>Autoimmun<br>Rev, 2013                | (後向き)コ<br>ホート研究 | 32 例の<br>pSS  | なし | なし  | SUV 値、<br>ESSDAI、<br>LPD 発症 | ✓  | PET-CT による<br>SS 活動性評<br>価。4 例で<br>lymphoma 合<br>併。汎用性が<br>低いため除外 |
| Tarella C.<br>Autoimmun                           |                 |   |    |   |                             | ✓  | review のため<br>除外  |

|   |                         |  |    |  |   |  |
|---|-------------------------|--|----|--|---|--|
| Rev, 2013   |                         |  |    |  |   |  |
| Baldini C.<br>J Rheumatol,<br>2012                | (後向き)コ<br>ホート研究         | 563 例の<br>pSS                                    | なし | B-NHL 非<br>発症のp<br>SS                  | B-NHL<br>の発症                            | 387 例が AECC<br>基準 (pSS) 満<br>たす。うち 12 例<br>で B-NHL 合<br>併。唾液腺腫<br>大、低 C3(±<br>C4)、罹病期間<br>がリスク因子 |
| Ramos-Casals<br>M.<br>Rheumatology,<br>2005       | (前向き・後<br>向き)コホー<br>ト研究 | 363 例の<br>pSS(後向<br>き)<br>218 例の<br>pSS(前向<br>き) | なし | 184 例の<br>HCV 関連<br>クリオグロ<br>ブリン血<br>症 | 血清 C3、<br>C4、<br>CH50、<br>LPD 発<br>症・死亡 | 診断時の低補<br>体血症は全身<br>症状(リンパ腫<br>の発症・死亡)<br>と関連あり  |
| Voulgarelis M.<br>Arthritis<br>Rheum, 1999        | (多施設)症<br>例集積           | 33 例の<br>pSS with<br>NHL                         | なし | なし                                     | LPD 治療<br>経過・死<br>亡                     | 765 例の SS か<br>ら抽出   |
| Sutcliffe N.<br>Semin<br>Arthritis<br>Rheum, 1998 | (後向き)コ<br>ホート研究         | 72 例の<br>pSS                                     | なし | なし                                     | 臨床経<br>過、血清<br>ガンマブ<br>ロブリン<br>値、死亡     | 5 例で<br>lymphoma 発症  |

#### 【4-4 引用文献リスト】

|       |  |  |
|-------|--|--|
| 採用論文  | Brito-Zeron P. Rheumatology, 2007 [1]        | Predicting adverse outcomes in primary Sjögren's syndrome: identification of prognostic factors.                           |
|       | Theander E. ARD, 2006 [2]                    | Lymphoma and other malignancies in primary Sjögren's syndrome: a cohort study on cancer incidence and lymphoma predictors. |
|       | Ioannidis JP. Arthritis Rheum, 2002 [3]      | Long-term risk of mortality and lymphoproliferative disease and predictive classification of primary Sjögren's syndrome.   |
|       | Skopouli FN. Semin Arthritis Rheum, 2000 [4] | Clinical evolution, and morbidity and mortality of primary Sjögren's syndrome.   |
| 不採用論文 | Tarella C. Autoimmun Rev, 2013               | Lymphocyte transformation and  |

|          |  |  |
|----------|--|--|
|          |  | autoimmune disorders.  |
|          | Cohen C. Autoimmun Rev, 2013                 | <sup>18</sup> F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computer tomography as an objective tool for assessing disease activity in Sjögren's syndrome. |
|          | Brito-Zeron P. J Autoimmun, 2012             | Monoclonal gammopathy related to Sjogren syndrome: a key marker of disease prognosis and outcomes.   |
| その他の引用論文 | Baldini C. J Rheumatol, 2012 [5]             | A clinical prediction rule for lymphoma development in primary Sjögren's syndrome.   |
|          | Ramos-Casals M. Rheumatology, 2005 [6]       | Hypocomplementaemia as an immunological marker of morbidity and mortality in patients with primary Sjögren's syndrome.   |
|          | Voulgarelis M. Arthritis Rheum, 1999 [7]     | Malignant lymphoma in primary Sjögren's syndrome: a multicenter, retrospective, clinical study by the European Concerted Action on Sjögren's Syndrome.         |
|          | Sutcliffe N. Semin Arthritis Rheum, 1998 [8] | Predictors of lymphoma development in primary Sjögren's syndrome.  |









【4-7 評価シート エビデンス総体】観察研究

|          |                          |
|----------|--------------------------|
| 診療ガイドライン | SSCQ19 悪性リンパ腫合併のリスク因子は何か |
| 対象       | pSS-NHL患者                |
| 介入       | なし                       |
| 対照       | 健常人人口                    |

エビデンスの強さはRCTは“強(A)”からスタート、観察研究は弱(C)からスタート  
 \*各ドメインは“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階  
 \*\*エビデンスの強さは“強(A)”、“中(B)”、“弱(C)”、“非常に弱(D)”の4段階  
 \*\*\*重要性はアウトカムの重要性(1~9)

| アウトカム  | 研究デザイン/研究数                 | バイアスリスク* | 非一貫性* | 不精確* | 非直接性* | その他(出版バイアスなど)* | 上昇要因(観察研究)* | リスク人数(アウトカム率) |       |      |      |       |      | 効果指標(種類) | 効果指標統合値 | 信頼区間       | エビデンスの強さ** | 重要性*** | コメント  |
|--------|----------------------------|----------|-------|------|-------|----------------|-------------|---------------|-------|------|------|-------|------|----------|---------|------------|------------|--------|---|
|        |                            |          |       |      |       |                |             | 対照分母          | 対照群分子 | (%)  | 介入分母 | 介入群分子 | (%)  |          |         |            |            |        |   |
| 唾液腺腫脹  | 症例対照研究/1, コホート研究/3, 症例集積/1 | 0        | 0     | 0    | 0     | 0              | 0           | 438           | 59    | 13.5 | 17   | 11    | 64.7 | OR       | 11.78   | 4.20-33.05 | 強(A)       | 5      | 症例対照研究2報(Baldini C. 2012, Sutcliffe N, 1998)の統合     |
| 紫斑     | コホート研究/3, 症例集積/1           | 0        | 0     | 0    | 0     | 0              | 0           | NA            | NA    | NA   | NA   | NA    | NA   | NA       | NA      | NA         | 強(A)       | 5      | 統合不能だが、3つのコホートすべてで有意にリスク上昇あり                        |
| 血清C3低値 | 症例対照研究/1, コホート研究/4         | 0        | 0     | 0    | 0     | 0              | 0           | 580           | 65    | 11.2 | 54   | 12    | 22.2 | RR       | 1.98    | 1.15-3.43  | 中(B)       | 5      | コホート研究2報(Ramos-Casals M, 2005, Theander E, 2006)の統合 |
| 血清C4低値 | 症例対照研究/1, コホート研究/5         | 0        | 0     | 0    | 0     | 0              | 0           | 583           | 67    | 11.5 | 51   | 11    | 21.6 | RR       | 1.88    | 1.06-3.32  | 中(B)       | 5      | コホート研究2報(Ramos-Casals M, 2005, Theander E, 2006)の統合 |

コメント(該当するセルに記入)

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

【4-8 定性的システマティックレビュー】

|              |   |                   |
|--------------|---|-------------------|
| <b>CQ</b>    | 19  | 悪性リンパ腫合併のリスク因子は何か |
| <b>P</b>     | 原発性シェーグレン症候群患者  |                   |
| <b>I</b>     | なし  |                   |
| <b>C</b>     | 唾液腺腫脹のない原発性シェーグレン症候群患者  |                   |
| <b>臨床的文脈</b> | <p>原発性シェーグレン症候群において、悪性リンパ腫の合併が多くみられることが報告されている。悪性リンパ腫合併のリスク因子として複数の報告で唾液腺腫脹が挙げられていたことから、関連する2つのコホート研究、2つの症例対照研究および1つの症例集積についてシステマティック・レビューを行った。</p> |                   |

|                    |   |  |
|--------------------|---|--|
| <b>01</b>          | 唾液腺腫脹のある原発性シェーグレン症候群患者における悪性リンパ腫の発症割合                       |  |
| <b>非直接性のまとめ</b>    | すべての研究において軽度であった。   |  |
| <b>バイアスリスクのまとめ</b> | 1つの症例対照研究および1つの症例集積では中程度であった。1つの症例対照研究および2つのコホート研究では軽度であった。 |  |
| <b>非一貫性その他のまとめ</b> | すべての研究において軽度であった。   |  |
| <b>コメント</b>        |   |  |

|              |  |                   |
|--------------|--|-------------------|
| <b>CQ</b>    | 19   | 悪性リンパ腫合併のリスク因子は何か |
| <b>P</b>     | 原発性シェーグレン症候群患者   |                   |
| <b>I</b>     | なし   |                   |
| <b>C</b>     | 紫斑のない原発性シェーグレン症候群患者  |                   |
| <b>臨床的文脈</b> | <p>原発性シェーグレン症候群において、悪性リンパ腫の合併が多くみられることが報告されている。悪性リンパ腫合併のリスク因子として複数の報告で紫斑が挙げられていたことから、関連する3つのコホート研究および1つの症例集積についてシステマティック・レビューを行った。</p> |                   |

|             |   |
|-------------|---|
| O2          | 紫斑のある原発性シェーグレン症候群患者における悪性リンパ腫の発症割合              |
| 非直接性のまとめ    | すべての研究において軽度であった。                               |
| バイアスリスクのまとめ | すべての研究において軽度であった。                               |
| 非一貫性その他のまとめ | すべての研究において軽度であった。                               |
| コメント        | 紫斑は、palpable purpura または皮膚血管炎として評価されているものを取り上げた |

|       |  |                   |
|-------|--|-------------------|
| CQ    | 19   | 悪性リンパ腫合併のリスク因子は何か |
| P     | 原発性シェーグレン症候群患者   |                   |
| I     | なし   |                   |
| C     | 血清 C3 低下のない原発性シェーグレン症候群患者  |                   |
| 臨床的文脈 | 原発性シェーグレン症候群において、悪性リンパ腫の合併が多くみられることが報告されている。悪性リンパ腫合併のリスク因子として複数の報告で血清 C3 低下が挙げられていたことから、関連する4つのコホート研究および1つの症例対照研究についてシステマティックレビューを行った。 |                   |

|             |   |
|-------------|---|
| O3          | 血清 C3 低下のある原発性シェーグレン症候群患者における悪性リンパ腫の発症割合          |
| 非直接性のまとめ    | すべての研究において軽度であった。                                 |
| バイアスリスクのまとめ | 1つのコホート研究では中程度であった。1つの症例対照研究および3つのコホート研究では軽度であった。 |
| 非一貫性その他のまとめ | すべての研究において軽度であった。                                 |
| コメント        |   |

|              |  |                   |
|--------------|--|-------------------|
| <b>CQ</b>    | 19   | 悪性リンパ腫合併のリスク因子は何か |
| <b>P</b>     | 原発性シェーグレン症候群患者   |                   |
| <b>I</b>     | なし   |                   |
| <b>C</b>     | 血清 C4 低下のない原発性シェーグレン症候群患者  |                   |
| <b>臨床的文脈</b> | <p>原発性シェーグレン症候群において、悪性リンパ腫の合併が多くみられることが報告されている。悪性リンパ腫合併のリスク因子として複数の報告で血清 C4 低下が挙げられていたことから、関連する5つのコホート研究および1つの症例対照研究についてシステマティック・レビューを行った。</p> |                   |

|                    |   |
|--------------------|---|
| <b>O4</b>          | 血清 C4 低下のある原発性シェーグレン症候群患者における悪性リンパ腫の発症割合          |
| <b>非直接性のまとめ</b>    | すべての研究において軽度であった。                                 |
| <b>バイアスリスクのまとめ</b> | 2つのコホート研究では中程度であった。1つの症例対照研究および3つのコホート研究では軽度であった。 |
| <b>非一貫性その他のまとめ</b> | すべての研究において軽度であった。                                 |
| <b>コメント</b>        |   |

【4-9 メタアナリシス】

|                    |   |            |  |
|--------------------|---|------------|--|
| <b>CQ</b>          | SSCQ19 悪性リンパ腫合併のリスク因子は何か                  |            |  |
| <b>P</b>           | 原発性シェーグレン症候群患者                            | <b>I</b>   | なし   |
| <b>C</b>           | 唾液腺腫脹のない原発性シェーグレン症候群患者                    | <b>O</b>   | 唾液腺腫脹のある原発性シェーグレン症候群患者における悪性リンパ腫の発症割合                    |
| <b>研究デザイン</b>      | Cohort study                              | <b>文献数</b> | 3  |
|                    |   | <b>コード</b> | Theander E. 2006<br>Baldini C. 2012<br>Sutcliffe N, 1998 |
| <b>モデル</b>         | ランダム効果モデル                                 | <b>方法</b>  |  |
| <b>効果指標</b>        | オッズ比(OR)                                  | <b>統合値</b> | (      -      )<br>P=                                    |
| <b>Forest plot</b> |   |            |  |
|                    | コメント: 文献(Theander E. 2006)はリスク比による評価のため除外 |            |  |
| <b>Funnel plot</b> |   |            |  |
|                    | コメント:                                     |            |  |
| <b>その他の解析</b>      | 施行せず                                      |            | コメント:  |
| メタリグレッション          |   |            |  |
| 感度分析               |   |            |  |

|                    |                          |            |                                    |
|--------------------|--------------------------|------------|------------------------------------|
| <b>CQ</b>          | SSCQ19 悪性リンパ腫合併のリスク因子は何か |            |                                    |
| <b>P</b>           | 原発性シェーグレン症候群患者           | <b>I</b>   | なし                                 |
| <b>C</b>           | 紫斑のない原発性シェーグレン症候群患者      | <b>O</b>   | 紫斑のある原発性シェーグレン症候群患者における悪性リンパ腫の発症割合 |
| <b>研究デザイン</b>      |                          | <b>文献数</b> | 0                                  |
| <b>モデル</b>         |                          | <b>方法</b>  |                                    |
| <b>効果指標</b>        |                          | <b>統合値</b> | ( - ) P=                           |
| <b>Forest plot</b> |                          |            |                                    |
|                    | コメント: 研究数が少ないため、省略       |            |                                    |
| <b>Funnel plot</b> |                          |            |                                    |
|                    | コメント: 研究数が少ないため、省略       |            |                                    |
| <b>その他の解析</b>      | 施行せず                     |            | コメント:                              |
| メタリグレッション          |                          |            |                                    |
| 感度分析               |                          |            |                                    |

|                    |  |            |  |
|--------------------|--|------------|--|
| <b>CQ</b>          | SSCQ19 悪性リンパ腫合併のリスク因子は何か   |            |  |
| <b>P</b>           | 原発性シェーグレン症候群患者   | <b>I</b>   | なし   |
| <b>C</b>           | 血清C3低下のない原発性シェーグレン症候群患者  | <b>O</b>   | 血清C3低下のある原発性シェーグレン症候群患者における悪性リンパ腫の発症割合   |
| <b>研究デザイン</b>      | Cohort study   | <b>文献数</b> | 3<br><b>コード</b><br>Ramos-Casals M, 2005<br>Baldini C, 2012<br>Theander E, 2006 |
| <b>モデル</b>         | ランダム効果モデル  | <b>方法</b>  |  |
| <b>効果指標</b>        | リスク比(RR)   | <b>統合値</b> | ( - ) P=   |
| <b>Forest plot</b> | <p>Ramos-Casals M, 2005</p> <p>Theander E, 2006</p> <p>total</p> <p>RR</p> <p>0.100 1.000 10.000</p> <p>コメント: 文献(Baldini C,2012)はORによる評価のため除外</p>                        |            |  |
| <b>Funnel plot</b> | <p>NNT</p> <p>0.00 2.00 4.00 6.00 8.00 10.00 12.00</p> <p>0</p> <p>0.5</p> <p>1</p> <p>1.5</p> <p>2</p> <p>2.5</p> <p>3</p> <p>3.5</p> <p>4</p> <p>1/SE</p> <p>コメント:</p> |            |  |
| <b>その他の解析</b>      | 施行せず   |            | コメント:  |
| メタリグレーション          |  |            |  |
| 感度分析               |  |            |  |



|                    |   |                          |  |   |
|--------------------|---|--------------------------|--|---|
| <b>CQ</b>          |   | SSCQ19 悪性リンパ腫合併のリスク因子は何か |  |   |
| <b>P</b>           | 原発性シェーグレン症候群患者  | <b>I</b>                 | なし                                     |   |
| <b>C</b>           | 血清C4低下のない原発性シェーグレン症候群患者   | <b>O</b>                 | 血清C4低下のある原発性シェーグレン症候群患者における悪性リンパ腫の発症割合 |   |
| <b>研究デザイン</b>      | Cohort study  | <b>文献数</b>               | 3                                      | <b>コード</b><br>Ramos-Casals M, 2005<br>Baldini C. 2012<br>Theander E. 2006 |
| <b>モデル</b>         | ランダム効果モデル   | <b>方法</b>                |  |   |
| <b>効果指標</b>        | リスク比(RR)  | <b>統合値</b>               | (       -       ) P=                   |   |
| <b>Forest plot</b> | <p>Ramos-Casals M, 2005</p> <p>Theander E, 2006</p> <p>total</p> <p>RR</p> <p>0.100 1.000 10.000</p>                                      |                          |  |   |
|                    | コメント: 文献(Baldini C,2012)はORによる評価のため除外   |                          |  |   |
| <b>Funnel plot</b> | <p>NNT</p> <p>0.00 2.00 4.00 6.00 8.00 10.00 12.00 14.00</p> <p>0<br/>0.5<br/>1<br/>1.5<br/>2<br/>2.5<br/>3<br/>3.5<br/>4</p> <p>1/SE</p> |                          |  |   |
|                    | コメント:   |                          |  |   |
| <b>その他の解析</b>      | 施行せず  |                          | コメント:                                  |   |
| メタリグレーション          |   |                          |  |   |
| 感度分析               |   |                          |  |   |

#### 【4-10 SRレポートのまとめ】

7本のコホート研究[採用文献1-6、8]、1本の症例集積[採用文献7]を対象に、悪性リンパ腫合併のリスク因子として、唾液腺腫脹、紫斑、血清C3低下、血清C4低下についてそれぞれSRを行った。そのうち、4本のコホート研究[採用文献2、3、5、8]についてメタアナリシスを行った。

唾液腺腫脹は、統計学的評価の可能な4報すべて[採用文献2、3、5、8]で有意なリスク上昇がみられた。

紫斑は、統計学的評価の可能な3報すべて[採用文献2-4]で有意なリスク上昇がみられた。

血清C3低下について、統計学的評価の可能な5報[採用文献1-3、5、6]のうち4報[採用文献1-2、5、6]で有意なリスク上昇がみられた。

血清C4低下について、統計学的評価の可能な6報[採用文献1-6]のうち5報[採用文献2-6]で有意なリスク上昇がみられた。

メタアナリシスでは、統計学的集計の可能な文献[採用文献2、3、5、8]は半数にとどまったが、有意なリスク上昇があるものと考えられた。

以上の結果から、悪性リンパ腫合併のリスク因子として、唾液腺腫脹、紫斑(エビデンス強)、血清C3低下、血清C4低下(エビデンス中)があてはまるものと考えられた。

## SSCQ20

## 【4-1 データベース検索結果】

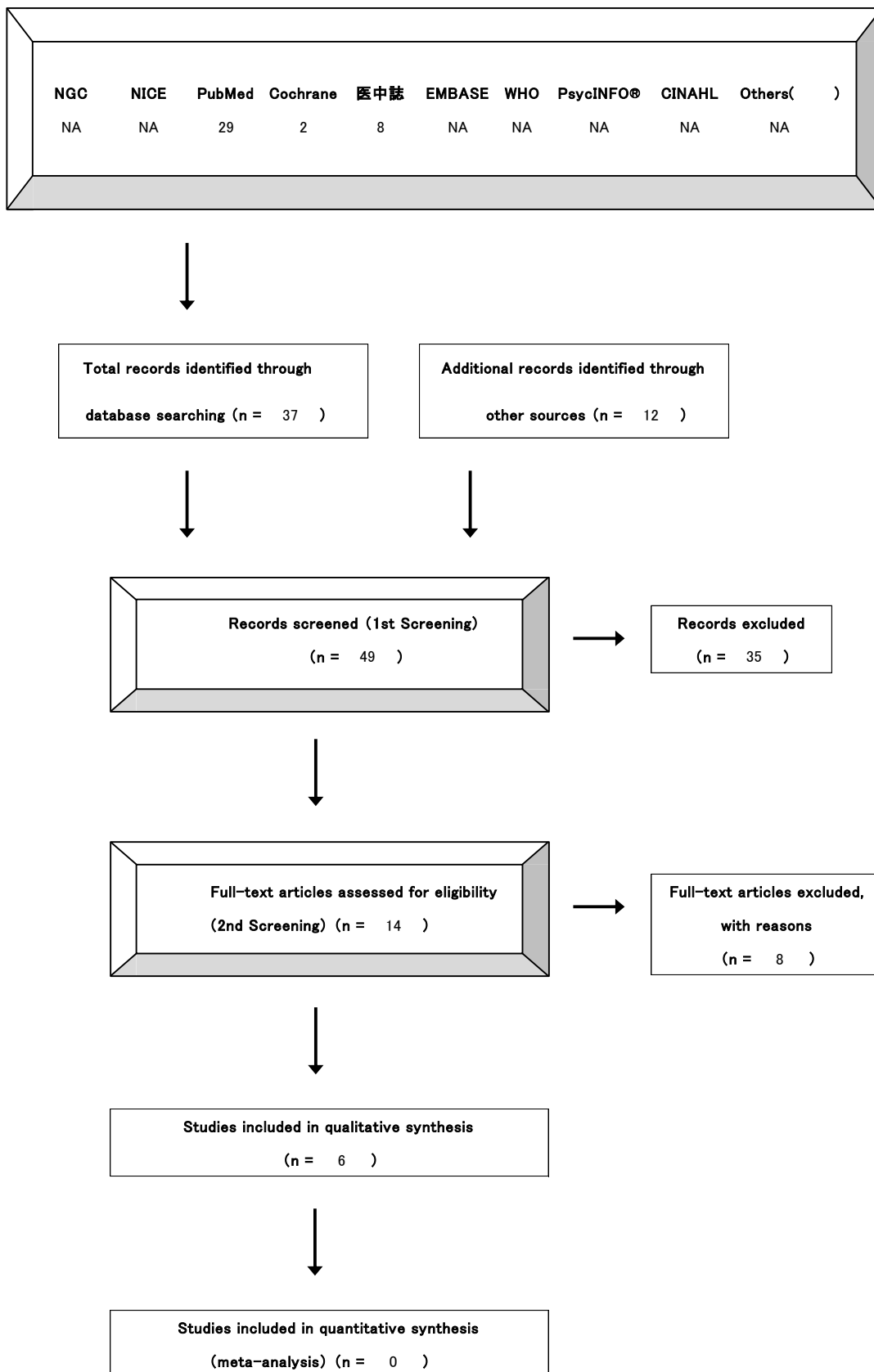
| タイトル   | SS  |         |
|--------|---|---------|
| CQ     | SSCQ20 小児患者の腺病変を反映する臨床所見は何か   |         |
| データベース | PubMed  |         |
| 日付     | 2015/7/23   |         |
| 検索者    | 藤沢  |         |
| #      | 検索式   | 文献数     |
| #1     | "Sjögren's Syndrome"[MH]  | 10571   |
| #2     | "Submandibular Gland Diseases"[MH] OR "Lacrimal Apparatus Diseases"[MH] OR sialadenitis[TIAB] OR dacryoadenitis[TIAB] OR parotitis[TIAB] OR "salivary gland"[TIAB] OR "salivary glands"[TIAB] OR "parotid gland"[TIAB] OR "lacrimal gland"[TIAB] OR ((dry[TIAB] OR drying[TIAB]) AND (eye[TIAB] OR eyes[TIAB] OR mouth[TIAB])) OR "dental caries"[TIAB] OR "tooth decay"[TIAB] OR halitosis[TIAB] | 84314   |
| #3     | "Diagnosis"[MH] OR "diagnosis"[SH] OR "Signs and Symptoms"[MH]  | 9178499 |
| #4     | #1 and #2 and #3  | 6943    |
| #5     | "Infant"[MH] OR "Child"[MH] OR "Adolescent"[MH]   | 2928853 |
| #6     | #4 AND #5   | 706     |
| #7     | "2000/01/01"[PDAT] : "2015/05/31"[PDAT]) AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND humans[MH]   | 6369875 |
| #8     | #6 AND #7 258   | 258     |
| #7     | "2000/01/01"[PDAT] : "2015/05/31"[PDAT]) AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND humans[MH]   | 6369875 |
| #8     | #6 AND #7   | 258     |
| #9     | "sensitivity and specificity"[MH]   | 438897  |
| #10    | #8 AND #9   | 29      |

| タイトル   | SS  |        |
|--------|---|--------|
| CQ     | CQ20 小児患者の腺病変を反映する臨床所見は何か                             |        |
| データベース | Cochrane  |        |
| 日付     | 2015/7/24   |        |
| 検索者    | 藤沢  |        |
| #      | 検索式   | 文献数    |
| #1     | Sjögren's and (syndrome or disease*)                  | 341    |
| #2     | MeSH descriptor: [Infant] explode all trees           | 13420  |
| #3     | MeSH descriptor: [Child] explode all trees            | 172    |
| #4     | MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees 77590 | 77590  |
| #5     | infant or child or adolescent or young                | 182771 |

|    |  |      |
|----|--|------|
| #6 | #1 and (#2 or #3 or #4 or #5) 35   | 35   |
| #7 | (Salivary Gland Diseases) or (Thyroid Diseases) or (Parathyroid Diseases) or (Prostatic Diseases) or (glandular manifestation) or (sialadenitis) or (dacryoadenitis) | 1660 |
| #8 | #6 and #7 Publication Year from 2000, in Trials  | 2    |

|               |  |            |
|---------------|--|------------|
| <b>タイトル</b>   | SS   |            |
| <b>CQ</b>     | CQ20 小児患者の腺病変を反映する臨床所見は何か  |            |
| <b>データベース</b> | 医中誌  |            |
| <b>日付</b>     | 2015/7/16  |            |
| <b>検索者</b>    | 藤沢   |            |
| <b>#</b>      | <b>検索式</b>   | <b>文献数</b> |
| #1            | (Sjögren 症候群/TH or シェーグレン症候群/AL)   | 10456      |
| #2            | (診断/TH or 診断/AL) 3,047,707   | 3047707    |
| #3            | (唾液腺炎/TH or 唾液腺炎/AL) or (涙嚢炎/TH or 涙腺炎/AL) or 腺病変/AL or 涙液/TH or 唾液/TH             | 11917      |
| #4            | #1 and #2 and #3 256   | 256        |
| #5            | (#4) and (DT=2000:2015 PT=会議録除く CK=胎児,新生児,乳児(1~23ヶ月), 幼児(2~5),小児(6~12),青年期(13~18)) | 8          |

【4-2 文献検索フローチャート】PRISMA声明を改変



【4-3 二次スクリーニング後の一覧表】

| 文献  | 研究デザイン        | P                                   | I | C                 | O   | 除外 | コメント  |
|---|---------------|-------------------------------------|---|-------------------|---|----|---|
| Nieto-Gonzalez JC. Clin Exp Rheumatol, 2014 | Case report   | 3 SS                                | - | NA                | multiple hypoechoic areas   | ✓  | わずか 3 例<br>2-7 yo<br>based on<br>physician's<br>diagnosis       |
| Yokogawa N. J Rheumatol. 2014               | Retrospective | 12 SS (< 18yo)                      | - | 3 non-SS (< 18yo) | FS<br>NFLAS   | ✓  | 8.8-15.8 yo<br>based on<br>physician's<br>diagnosis<br>CQ23 に相当 |
| Chen PH. Rheumatol Int, 2014                | Prospective   | SS-A+<br>or -B+<br>20 Pt (<18yo)    | - | NA                | 17 SLE<br>4 SS  | ✓  | 7-17 yo<br>症状でなく検査所見<br>positive<br>Schirmer test               |
| Baszis K. Pediatrics, 2012                  | Case report   | 4 Pts with recurrent parotitis      | - | NA                | 4 SS<br>all SS-A+   | ✓  | 9-17 yo<br>based on<br>physician's<br>diagnosis<br>対象とアウトカムが逆   |
| Longhi BS. Clinics (Sao Paulo), 2011        | Case report   | 2 siblings with recurrent parotitis | - | NA                | 2 SS<br>both SS-A+  | ✓  | 1 家系の症例<br>報告<br>based on<br>physician's<br>diagnosis           |
| Saad Magalhaes C. Clin Exp Rheumatol, 2011  | Retrospective | 8 SS                                | - | NA                | 8 recurrent parotid swelling<br>8 lymphocytic infiltrate of labial glands and sialectasia |    | 5-13 yo<br>based on<br>physician's<br>diagnosis                 |
| Schuetz C. Clin Exp                         | Retrospective | 8 SS                                | - | NA                | 3 recurrent parotid   |    | before the age<br>16  |

|  |                              |               |   |                                  |  |   |  |
|--|------------------------------|---------------|---|----------------------------------|--|---|--|
| Rheumatol,<br>2010                           |                              |               |   |                                  | swelling<br>6<br>lymphocytic<br>infiltrate of<br>labial glands<br>and<br>sialectasia<br>6 SSA/SSB                                |   | 多人種<br>based on<br>histological<br>evidence                  |
| Singer NG.<br>Curr<br>Rheumatol<br>Rep, 2008 | Retrospective                | 7 SS          | - | NA                               | 4 arthralgia<br>3 fatigue<br>3 purpuric<br>rash  |   | 10-17 yo<br>based on<br>physician's<br>diagnosis             |
| Houghton K.<br>J Rheumatol,<br>2005          | Retrospective                | 7 SS          | - | NA                               | 5 recurrent<br>parotid<br>swelling<br>2(5NR)<br>lymphocytic<br>infiltrate of<br>labial glands<br>and<br>sialectasia<br>7 SSA/SSB |   | 5-14 yo<br>based on<br>physician's<br>diagnosis              |
| Tomiita M.<br>Clin Exp<br>Rheumatol,<br>2005 | Prospective<br>single-center | MR on 8<br>SS | - | XR on 8<br>SS                    | staging に相<br>関あり<br>軽微な病変<br>はXRが勝る   | ✓ | 厚労省改訂基<br>準(1999)<br>生検所見や機<br>能障害との相<br>関が不明                |
| Mostafavi B.<br>J Rheumatol,<br>2005         | Prospective<br>multicenter   | 32 SS         | - | 159<br>healthy<br>age<br>matched | 低体重児<br>若い母がSS<br>リスク高い  | ✓ | 周産期の観察<br>項目に限定<br>ACR1993 and<br>AECG                       |
| Cimaz R. Eur<br>J Pediatr,<br>2003           | Prospective<br>multicenter   | 40 pSS        | - | NA                               | 29 recurrent<br>parotid<br>swelling<br>5 dry mouth<br>5 dry eyes<br>4 dry eyes<br>and mouth<br>2                                 |   | before the age<br>16<br>based on<br>physician's<br>diagnosis |

|                                     |                           |       |   |                |   |   |   |
|-------------------------------------|---------------------------|-------|---|----------------|---|---|---|
|                                     |                           |       |   |                | submandibular swelling  |   |   |
| Stiller M. Clin Oral Investig, 2000 | Prospective single-center | 23 SS | - | NA             | 11 recurrent parotid swelling<br>20 sialometry<br>20 sialogram<br>20 biopsy<br>15 KCS |   | before the age 16 based on EULAR criteria |
| Kimura Y. Oral Radiology, 2011      | Case report               | 3 JRP | - | published data | fat degeneration, unilateral etc.   | ✓ | JRP の鑑別目的的症例も少ない                          |

#### 【4-4 引用文献リスト】

|       |  |  |
|-------|--|--|
| 採用論文  | Saad Magalhaes C. Clin Exp Rheumatol, 2011 [1] | Clinical presentation and salivary gland histopathology of paediatric primary Sjögren's syndrome                               |
|       | Schuetz C. Clin Exp Rheumatol, 2010 [2]        | Sicca syndrome and salivary gland infiltration in children with autoimmune disorders: when can we diagnose Sjögren's syndrome? |
|       | Singer NG. Curr Rheumatol Rep, 2008 [3]        | Sjögren's syndrome in childhood  |
|       | Houghton K. J Rheumatol, 2005 [4]              | Primary Sjögren's syndrome in children and adolescents: are proposed diagnostic criteria applicable?                           |
|       | Cimaz R. Eur J Pediatr, 2003 [5]               | Primary Sjögren's syndrome in the paediatric age: a multicentre survey   |
|       | Stiller M. Clin Oral Investig, 2000 [6]        | Primary and secondary Sjögren's syndrome in children – a comparative study   |
| 不採用論文 | Nieto-Gonzalez JC. Clin Exp Rheumatol, 2014    | Salivary gland ultrasound in children: a useful tool in the diagnosis of juvenile Sjögren's syndrome                           |
|       | Yokogawa N. J Rheumatol. 2014                  | Comparison of labial minor salivary gland biopsies from childhood Sjögren syndrome and age-matched controls                    |
|       | Chen PH. Rheumatol Int, 2014                   | Clinical characteristics of children with positive anti-SSA/SSB antibodies   |



|          |                                      |   |
|----------|--------------------------------------|---|
| その他の引用論文 | Baszis K. Pediatrics, 2012           | Recurrent parotitis as a presentation of primary pediatric Sjögren's syndrome   |
|          | Longhi BS. Clinics (Sao Paulo), 2011 | Primary Sjögren's syndrome in children: Is a family approach indicated?   |
|          | Tomiita M. Clin Exp Rheumatol, 2005  | Usefulness of magnetic resonance sialography in patients with juvenile Sjögren's syndrome                             |
|          | Mostafavi B. J Rheumatol, 2005       | Perinatal characteristics and risk of developing primary Sjögren's syndrome: a case-control study                     |
|          | Kimura Y. Oral Radiology, 2011       | Magnetic resonance imaging-based differentiation between juvenile recurrent parotitis and juvenile Sjögren's syndrome |

**[4-6 評価シート 観察研究]**

|                 |                             |   |
|-----------------|-----------------------------|---|
| <b>診療ガイドライン</b> | SSCG20 小児患者の障害度を反映する臨床所見は何か | *バイアスリスク、非直接性<br>各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階<br>まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる<br>** 上昇要因<br>各項目の評価は“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階<br>まとめは“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる<br>各アウトカムごとに別紙にまとめる |
| <b>対象</b>       | 小児SS(16歳未満)                 |   |
| <b>介入</b>       | 反復性耳下腺腫脹所見                  |   |
| <b>対照</b>       | なし                          |   |
| <b>アウトカム</b>    | 診断感度・特異度の向上および重症度の判定        |   |

| 研究コード            | 研究デザイン | バイアスリスク | バイアスリスク* |        |        |        |     | バイアスリスク* |    |    |    |    | リスク人数(アウトカム事) |    |     |    |    |     |    |    |      |      |      |    |      |    |    |    |
|------------------|--------|---------|----------|--------|--------|--------|-----|----------|----|----|----|----|---------------|----|-----|----|----|-----|----|----|------|------|------|----|------|----|----|----|
|                  |        |         | 選択バイアス   | 実行バイアス | 検出バイアス | 症例バイアス | その他 | 量反       | 結果 | 結果 | 結果 | 結果 | 対照            | 対照 | (%) | 介入 | 介入 | (%) | 効果 | 効果 | 信頼区間 |      |      |    |      |    |    |    |
| Saad MC, 2011    | コホート研究 | -1      | 0        | -1     | 0      | -2     | 0   | -2       | 0  | 0  | 0  | 0  | 0             | 0  | -1  | 0  | 0  | -2  | -1 | NA | NA   | NA   | 8    | 4  | 50.0 | 頻度 | NA | NA |
| Schuetz C, 2010  | コホート研究 | -1      | 0        | -1     | 0      | -2     | 0   | -2       | 0  | 0  | 0  | 0  | -1            | 0  | 0   | -2 | -2 | NA  | NA | NA | 8    | 3    | 37.5 | 頻度 | NA   | NA |    |    |
| Singer NG, 2008  | コホート研究 | -1      | 0        | -1     | 0      | -2     | 0   | -2       | 0  | 0  | 0  | 0  | 0             | 0  | -2  | -1 | NA | NA  | NA | 7  | 1    | 14.3 | 頻度   | NA | NA   |    |    |    |
| Houghton K, 2005 | コホート研究 | -1      | 0        | -1     | 0      | -2     | 0   | -2       | 0  | 0  | 0  | 0  | 0             | 0  | -2  | -1 | NA | NA  | NA | 7  | 5    | 71.4 | 頻度   | NA | NA   |    |    |    |
| Climasz R, 2003  | コホート研究 | 0       | 0        | 0      | 0      | -2     | 0   | -1       | 0  | 0  | 0  | 0  | 0             | 0  | -1  | 0  | NA | NA  | NA | 40 | 29   | 72.5 | 頻度   | NA | NA   |    |    |    |
| Stiller M, 2000  | コホート研究 | -1      | 0        | -1     | 0      | -2     | 0   | -2       | 0  | 0  | 0  | 0  | 0             | 0  | -2  | -1 | NA | NA  | NA | 11 | 6    | 54.5 | 頻度   | NA | NA   |    |    |    |

**コメント(該当するセルに記入)**

|                         |     |      |        |      |      |  |  |  |  |  |  |  |           |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |              |
|-------------------------|-----|------|--------|------|------|--|--|--|--|--|--|--|-----------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--------------|
| diagnosed before 16y.o. | 単施設 | 介入なし | 後ろ向き研究 | 期間設定 | 調整なし |  |  |  |  |  |  |  | 主治医がpSS診断 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | チャートビュー      |
| onset at 5-13y.o.       | 単施設 | 介入なし | 後ろ向き研究 | 期間設定 | 調整なし |  |  |  |  |  |  |  | 生検所見に基づ   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | チャートビュー      |
| 9-17(onset at 16y.o.)   | 単施設 | 介入なし | 後ろ向き研究 | 期間設定 | 調整なし |  |  |  |  |  |  |  | 主治医がpSS診断 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | チャートビュー      |
| diagnosed at 6-15y.o.   | 単施設 | 介入なし | 後ろ向き研究 | 期間設定 | 調整なし |  |  |  |  |  |  |  | 主治医がpSS診断 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | チャートビュー      |
| onset before 16y.o.     | 多施設 | 介入なし | 前向き研究  | 期間設定 | 調整なし |  |  |  |  |  |  |  | 主治医がpSS診断 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 定型リスト?見落としは? |
| 5-16y.o.                | 単施設 | 介入なし | 後ろ向き研究 | 期間設定 | 調整なし |  |  |  |  |  |  |  | 主治医がSS診断  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | チャートビュー      |



|                    |   |                      |
|--------------------|---|----------------------|
| <b>CQ</b>          | 20  | 小児患者の腺病変を反映する臨床所見は何か |
| <b>P</b>           | 小児 SS(16 歳未満)   |                      |
| <b>I</b>           | 反復性耳下腺腫脹所見  |                      |
| <b>C</b>           | なし  |                      |
| <b>臨床的文脈</b>       | 小児 SS の診断の参考となる腺病変の症状   |                      |
| <b>O1</b>          | 診断感度・特異度の向上および重症度の判定  |                      |
| <b>非直接性のまとめ</b>    | 1 つの前向きコホート研究では非直接性は低く、4 つの後ろ向きコホート研究では中程度、1 つの後ろ向きコホート研究では高度であった。  |                      |
| <b>バイアスリスクのまとめ</b> | 1 つの前向きコホート研究ではバイアスリスクは中程度、5 つの後ろ向きコホート研究では高度であった。  |                      |
| <b>非一貫性その他のまとめ</b> | 1 つの前向きコホート研究と 5 つの後ろ向きコホート研究で非一貫性は該当しなかった(低)。  |                      |
| <b>コメント</b>        | 感度は 14.3%~72.5%であり、最低値は Singer NG らの後ろ向きコホート研究で、最高値は Cimaz R らの前向きコホート研究であった。全コホートを合計すると感度は 59.3%であった。コントロール研究はなく特異度は得られなかった。治療経過を示している 3 つの報告(Schuetz C, Singer NG, Houghton K)を合わせると、22 例のうち「反復性耳下腺腫脹」のある 9 例で少なくとも 6 例に治療反応ありと解釈できる記述があった。治療抵抗性とも言えないので重症度は否定的である。 |                      |
|                    |   |                      |
|                    |   |                      |

|                    |  |                      |
|--------------------|--|----------------------|
| <b>CQ</b>          | 20   | 小児患者の腺病変を反映する臨床所見は何か |
| <b>P</b>           | 小児 SS(16 歳未満)  |                      |
| <b>I</b>           | 乾燥症状(口腔または眼)所見   |                      |
| <b>C</b>           | なし   |                      |
| <b>臨床的文脈</b>       | 小児 SS の診断の参考となる腺病変の症状  |                      |
| <b>O2</b>          | 診断感度・特異度の向上および重症度の判定   |                      |
| <b>非直接性のまとめ</b>    | 1 つの前向きコホート研究では非直接性は低く、4 つの後ろ向きコホート研究では中程度、1 つの後ろ向きコホート研究では高度であった。   |                      |
| <b>バイアスリスクのまとめ</b> | 1 つの前向きコホート研究ではバイアスリスクは中程度、5 つの後ろ向きコホート研究では高度であった。   |                      |
| <b>非一貫性その他のまとめ</b> | 1 つの前向きコホート研究と 5 つの後ろ向きコホート研究で非一貫性は該当しなかった(低)。   |                      |
| <b>コメント</b>        | 感度は 28.6%~87.5%であり、最低値は Singer NG らの後ろ向きコホート研究で、最高値は Schuetz C らの後ろ向きコホート研究であった。全コホートを合計すると感度は 49.4%であった。コントロール研究はなく特異度は得られなかった。治療経過を示している 3 つの報告を合わせると、22 例のうち乾燥症状のある 12 例で少なくとも 4 例に治療反応ありと解釈できる記述 |                      |

があった。治療抵抗性とも言えないので重症度は否定的である。

#### 【4-10 SRレポートのまとめ】

6つの観察研究(1つの前向きコホート[採用文献5]、5つの後ろ向きコホート研究[採用文献1-4、6])を対象にSRを行った。

CQ20のI/Cは、「反復性耳下腺腫脹」、「齶歯の増加」、「口臭」、「眼の乾燥感」であった。小児SSでの「齶歯の増加」と「口臭」に関するコホート研究は見つからなかった。また「眼の乾燥感」について他覚所見でなく自覚所見として明確に記述した文献は3つしかなかった[採用文献1、2、4]。いずれも後ろ向きコホート研究であり、合計23例と少なかつたため、自覚的および他覚的な口腔または眼の乾燥症状に置き換えて調査した。

「反復性耳下腺腫脹」の感度は14.3%~72.5%とコホート研究により開きがあり、全コホート81例を合計すると感度は59.3%であった(C)。コントロール研究はなく特異度は得られなかった。治療抵抗性とも言えないので重症度は否定的である。

「口腔または眼の乾燥症状」の感度は28.6%~87.5%とコホート研究により開きがあり、全コホート81例を合計すると感度は49.4%であった(C)。コントロール研究はなく特異度は得られなかった。小児SSでは成人SSにくらべて乾燥症状が少ないとされているが、この結果はそれに矛盾しなかった。治療抵抗性とも言えないので重症度は否定的である。

上記コホート研究症例でAECG-2002診断基準を満たさなかった症例の中に、「唾液腺病変」を「反復性耳下腺腫脹」に置き換えることで基準を満たすようになった症例もあったため、「反復性耳下腺腫脹」は小児SSの診断感度を上げる可能性がある。

## SSCQ21

## 【4-1 データベース検索結果】

|        |                              |
|--------|------------------------------|
| タイトル   | SS                           |
| CQ     | SSCQ21 小児患者の腺外病変を反映する臨床所見は何か |
| データベース | PubMed                       |
| 日付     | 2015/7/22                    |
| 検索者    | 藤沢                           |

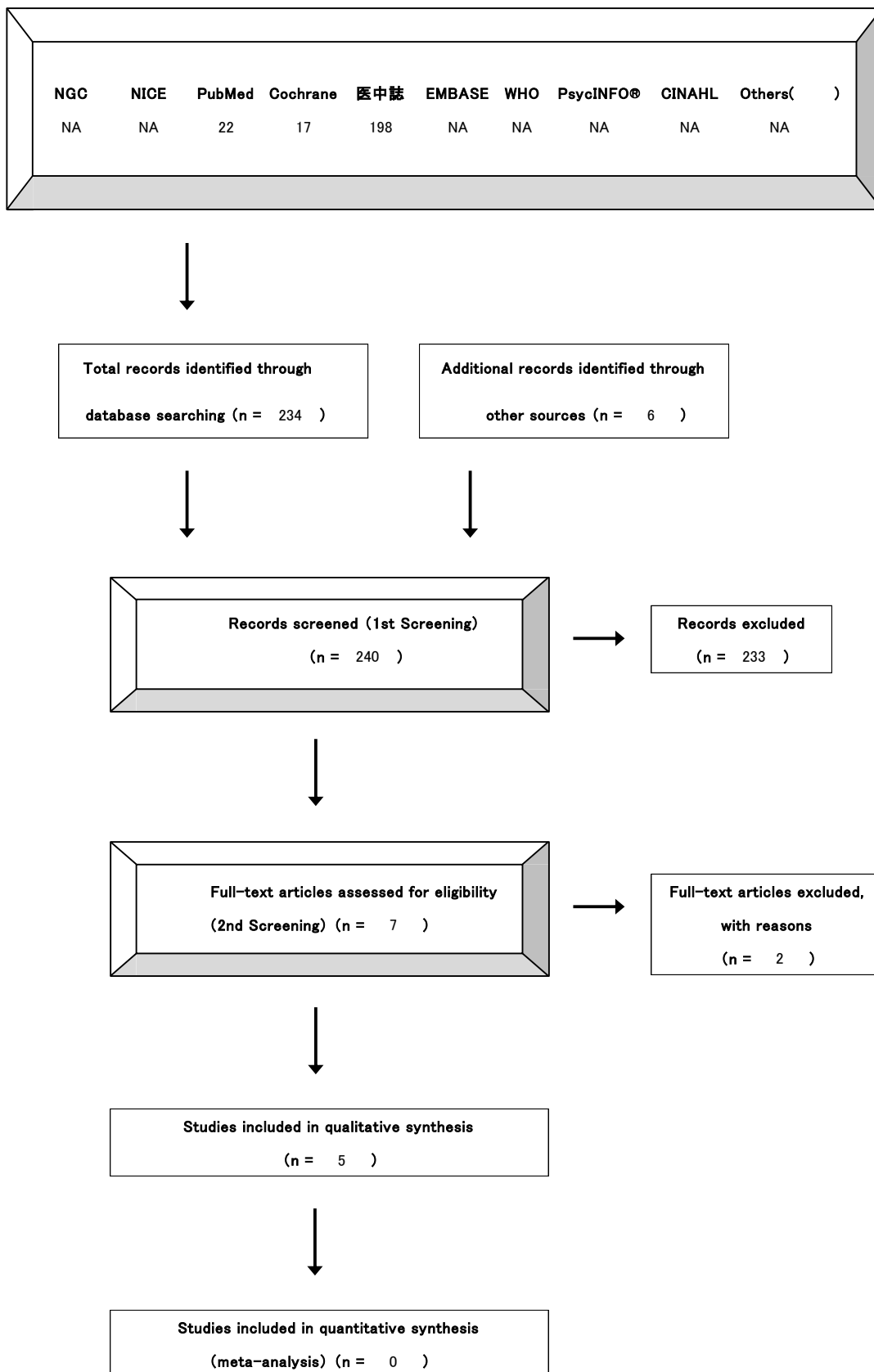
| #   | 検索式   | 文献数     |
|-----|---|---------|
| #1  | "Sjögren's Syndrome"[MH]  | 10570   |
| #2  | "Sialadenitis"[MH] OR "sialadenitis"[TIAB] OR "Dacryocystitis"[MH] OR "dacryocystitis"[TIAB] OR "Tears"[MH] OR "Saliva"[MH]   | 45604   |
| #3  | "Diagnosis"[MH] OR "diagnosis"[SH] OR "Signs and Symptoms"[MH] OR ((dry[TIAB] OR drying[TIAB]) AND (eye[TIAB] OR eyes[TIAB] OR mouth[TIAB])) OR "dental caries"[TIAB] OR "tooth decay"[TIAB] OR halitosis[TIAB] | 9194398 |
| #4  | #1 NOT #2 AND #3  | 6155    |
| #5  | "Infant"[MH] OR "Child"[MH] OR "Adolescent"[MH]   | 2928531 |
| #6  | #4 AND #5 604   | 604     |
| #7  | ("2000/01/01"[PDAT] : "2015/05/31"[PDAT]) AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND humans[MH]  | 6367762 |
| #8  | #6 AND #7   | 220     |
| #9  | "sensitivity and specificity"[MH]   | 438897  |
| #10 | #8 AND #9 22  | 22      |

|        |                              |
|--------|------------------------------|
| タイトル   | SS                           |
| CQ     | SSCQ21 小児患者の腺外病変を反映する臨床所見は何か |
| データベース | Cochrane                     |
| 日付     | 2015/7/24                    |
| 検索者    | 藤沢                           |

| #  | 検索式  | 文献数    |
|----|--|--------|
| #1 | Sjögren's and (syndrome or disease*)   | 341    |
| #2 | infant or child or adolescent or young   | 182771 |
| #3 | #1 and #2  | 35     |
| #4 | (Salivary Gland Diseases) or (Thyroid Diseases) or (Parathyroid Diseases) or (Prostatic Diseases) or (glandular manifestation) or (sialadenitis) or (dacryoadenitis) | 1660   |
| #5 | #3 not #4 Publication Year from 2000, in Trials  | 17     |

|               |  |            |
|---------------|--|------------|
| <b>タイトル</b>   | SS   |            |
| <b>CQ</b>     | SSCQ21 小児患者の腺外病変を反映する臨床所見は何か   |            |
| <b>データベース</b> | 医中誌  |            |
| <b>日付</b>     | 2015/7/21  |            |
| <b>検索者</b>    | 藤沢   |            |
| <b>#</b>      | <b>検索式</b>   | <b>文献数</b> |
| #1            | (Sjögren 症候群/TH or シェーグレン症候群/AL)   | 10456      |
| #2            | (唾液腺炎/TH or 唾液腺炎/AL) or (涙嚢炎/TH or 涙腺炎/AL) or 腺病変/AL or 涙液/TH or 唾液/TH   | 11917      |
| #3            | #1 not #2  | 9965       |
| #4            | 徴候と症状/TH or 診断/TH or 診断/AL or SH=診断 or 皮疹/AL or 発疹/TH or 環状紅斑/AL or 紅斑/TH or 関節炎/TH or 関節痛/TH or 倦怠感/AL or リンパ節腫脹/AL or リンパ節炎/TH or 神経症状/TH or 腎病変/AL or 腎臓疾患/TH or アシドーシス-尿細管性/TH | 3701802    |
| #5            | #3 and #4  | 9676       |
| #6            | (#5) and (DT=2000:2015 PT=会議録除く CK=胎児,新生児,乳児(1~23ヶ月),幼児(2~5),小児(6~12),青年期(13~18))  | 198        |

【4-2 文献検索フローチャート】PRISMA声明を改変



【4-3 二次スクリーニング後の一覧表】

SSCQ21 [小児患者の腺外病変を反映する臨床所見は何か]

| 文献   | 研究デザイン            | z                                   | I | C  | O  | 除外 | コメント  |
|--|-------------------|-------------------------------------|---|----|--|----|---|
| Chen PH.<br>Rheumatol Int,<br>2014                     | Prospective       | SS-A+<br>or -B+<br>20 Pt<br>(<18yo) | - | NA | 17 SLE<br>4 SS   | ✓  | 7-17 yo<br>症状でなく検査<br>所見<br>positive<br>Schirmer test               |
| Saad<br>Magalhaes C.<br>Clin Exp<br>Rheumatol,<br>2011 | Retrospecti<br>ve | 8 SS                                | - | NA | 4 recurrent<br>parotid<br>swelling<br>8 lymphocytic<br>infiltrate of<br>labial glands<br>and<br>sialiectasia<br>3 Raynaud<br>3<br>arthralgia/art<br>yritis |    | 5-13 yo<br>based on<br>physician's<br>diagnosis                     |
| Schuetz C.<br>Clin Exp<br>Rheumatol,<br>2010           | Retrospecti<br>ve | 8 SS                                | - | NA | 4<br>arthritis/arthr<br>algia<br>2 fever<br>2 renal<br>involvement<br>1 Raynoud  |    | before the age<br>16<br>多人種<br>based on<br>histological<br>evidence |
| Singer NG.<br>Curr<br>Rheumatol<br>Rep, 2008           | Retrospecti<br>ve | 7 SS                                | - | NA | 5<br>arthralgia/art<br>hritis<br>3 fatigue<br>3 purpuric<br>rash<br>2 Raynoud  |    | 10-17 yo<br>based on<br>physician's<br>diagnosis                    |
| Houghton K. J<br>Rheumatol,<br>2005                    | Retrospecti<br>ve | 7 SS                                | - | NA | 5 recurrent<br>parotid<br>swelling<br>2(5NR)   |    | 5-14 yo<br>based on<br>physician's<br>diagnosis                     |



|  |                         |                |   |    |   |   |   |
|--|-------------------------|----------------|---|----|---|---|---|
|  |                         |                |   |    | lymphocytic infiltrate of labial glands and sialectasia<br>7 SSA/SSB<br>3 arthralgia<br>2 fatigue<br>2 abd pain |   |   |
| Pessler F. Rheumatology (Oxford), 2006 | Retrospective           | 12 SS with RTA | - | NA | 5 paralysis<br>3 growth failure<br>2 limb pain/numbness   | ✓ | before the age 18 based on physician's diagnosis<br>RTA 合併に限定 |
| Cimaz R. Eur J Pediatr, 2003           | Prospective multicenter | 40 pSS         | - | NA | 4 arthritis/arthralgia<br>4 fever<br>3 fatigue<br>4 Raynaud   |   | before the age 16 based on physician's diagnosis              |

#### 【4-4 引用文献リスト】

|      |  |  |
|------|--|--|
| 採用論文 | Saad Magalhaes C. Clin Exp Rheumatol, 2011 [1] | Clinical presentation and salivary gland histopathology of paediatric primary Sjögren's syndrome                               |
|      | Schuetz C. Clin Exp Rheumatol, 2010 [2]        | Sicca syndrome and salivary gland infiltration in children with autoimmune disorders: when can we diagnose Sjögren's syndrome? |
|      | Singer NG. Curr Rheumatol Rep, 2008 [3]        | Sjögren's syndrome in childhood  |
|      | Houghton K. J Rheumatol, 2005 [4]              | Primary Sjögren's syndrome in children and adolescents: are proposed diagnostic criteria applicable?                           |
|      | Cimaz R. Eur J Pediatr, 2003 [5]               | Primary Sjögren's syndrome in the paediatric age: a multicentre survey   |











【4-6 評価シート 観察研究】

|          |                              |
|----------|------------------------------|
| 診療ガイドライン | SSCQ21 小児患者の除外病変を反映する臨床所見は何か |
| 対象       | 小児SS(16歳未満)                  |
| 介入       | 神経症状所見                       |
| 対照       | なし                           |

\*バイアスリスク、非直接性  
各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階  
まともは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

\*\* 上昇要因  
各項目の評価は“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階  
まともは“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる  
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム 診断感度・特異度の向上および重症度の判定

| 研究コード            | 研究デザイン | バイアスリスク*      |        |        |          |             |           |          |     |       |        | 上昇要因** |     | 非直接性* |    |    | リスク人数(アウトカム率) |     |       |           |       |           |          |         |      |     |    |
|------------------|--------|---------------|--------|--------|----------|-------------|-----------|----------|-----|-------|--------|--------|-----|-------|----|----|---------------|-----|-------|-----------|-------|-----------|----------|---------|------|-----|----|
|                  |        | 選択バイアス        | 実行バイアス | 検出バイアス | 症例現像バイアス | 不完全なフォローアップ | 不十分な交絡の調整 | その他のバイアス | まとも | 重反応関係 | 効果減弱交絡 | 効果の大きさ | まとも | 対象    | 介入 | 対照 | アウトカム         | まとも | 対照群分子 | 対照群分子 (%) | 介入群分子 | 介入群分子 (%) | 効果指標(信頼) | 効果指標(値) | 信頼区間 |     |    |
|                  |        | Saad MC. 2011 | コホート研究 | -1     | 0        | -1          | 0         | -2       | 0   | -2    | 0      | 0      | 0   | 0     | 0  | 0  | 0             | 0   | -2    | -1        | NA    | NA        | NA       | 8       | 0    | 0.0 | 頻度 |
| Schuetz C. 2010  | コホート研究 | -1            | 0      | -1     | 0        | -2          | 0         | -2       | 0   | 0     | 0      | 0      | -1  | 0     | 0  | -2 | -2            | NA  | NA    | NA        | 8     | 2         | 25.0     | 頻度      | NA   | NA  |    |
| Singer NG. 2008  | コホート研究 | -1            | 0      | -1     | 0        | -2          | 0         | -2       | 0   | 0     | 0      | 0      | 0   | 0     | 0  | -2 | -1            | NA  | NA    | NA        | 7     | 2         | 28.6     | 頻度      | NA   | NA  |    |
| Houghton K. 2005 | コホート研究 | -1            | 0      | -1     | 0        | -2          | 0         | -2       | 0   | 0     | 0      | 0      | 0   | 0     | 0  | -2 | -1            | NA  | NA    | NA        | 7     | 1         | 14.3     | 頻度      | NA   | NA  |    |
| Cimaz R. 2003    | コホート研究 | 0             | 0      | 0      | 0        | -2          | 0         | -1       | 0   | 0     | 0      | 0      | 0   | 0     | 0  | -1 | 0             | NA  | NA    | NA        | 40    | 2         | 5.0      | 頻度      | NA   | NA  |    |

コメント(該当するセルに記入)

| 研究コード | 研究デザイン                  | 診断感度 | 特異度  | 重症度の判定 | 診断感度 | 特異度  | 重症度の判定 | 診断感度 | 特異度 | 重症度の判定 | 診断感度 | 特異度 | 重症度の判定 | 診断感度 | 特異度 | 重症度の判定 | 診断感度 | 特異度 | 重症度の判定 | 診断感度 | 特異度 | 重症度の判定 | 診断感度 | 特異度 | 重症度の判定 | 診断感度 | 特異度 | 重症度の判定 |
|-------|-------------------------|------|------|--------|------|------|--------|------|-----|--------|------|-----|--------|------|-----|--------|------|-----|--------|------|-----|--------|------|-----|--------|------|-----|--------|
|       | diagnosed before 16y.o. | 単施設  | 介入なし | 後ろ向き研究 | 期間設定 | 調整なし |        |      |     |        |      |     |        |      |     |        |      |     |        |      |     |        |      |     |        |      |     |        |
|       | onset at 5-13y.o.       | 単施設  | 介入なし | 後ろ向き研究 | 期間設定 | 調整なし |        |      |     |        |      |     |        |      |     |        |      |     |        |      |     |        |      |     |        |      |     |        |
|       | 9-17(onset at 16y.o.)   | 単施設  | 介入なし | 後ろ向き研究 | 期間設定 | 調整なし |        |      |     |        |      |     |        |      |     |        |      |     |        |      |     |        |      |     |        |      |     |        |
|       | diagnosed at 6-15y.o.   | 単施設  | 介入なし | 後ろ向き研究 | 期間設定 | 調整なし |        |      |     |        |      |     |        |      |     |        |      |     |        |      |     |        |      |     |        |      |     |        |
|       | onset before 16y.o.     | 多施設  | 介入なし | 前向き研究  | 期間設定 | 調整なし |        |      |     |        |      |     |        |      |     |        |      |     |        |      |     |        |      |     |        |      |     |        |

【4-7 評価シート エビデンス総体】

|          |                              |
|----------|------------------------------|
| 診療ガイドライン | SSG021 小児患者の腺外病変を反映する臨床所見は何か |
| 対象       | 小児SS(16歳未満)                  |
| 介入       | 各種腺外症状所見                     |
| 対照       | なし                           |

エビデンスの強さはRCTは“強(A)”からスタート、観察研究は弱(C)からスタート  
 \* 各ドメインは“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階  
 \*\* エビデンスの強さは“強(A)”、“中(B)”、“弱(C)”、“非常に弱(D)”の4段階  
 \*\*\* 重要性はアウトカム的重要性(1~9)

エビデンス総体

| アウトカム                                      | 研究デザイン/研究数 | バイアスリスク* | 非一貫性* | 不精確* | 非直接性* | その他(出版バイアスなど)* | 上昇要因(観察研究)* | リスク人数(アウトカム率) |       |     |       |       |      | 効果指標(種類) | 効果指標統合値 | 信頼区間 | エビデンスの強さ** | 重要性*** | コメント                           |
|--|------------|----------|-------|------|-------|----------------|-------------|---------------|-------|-----|-------|-------|------|----------|---------|------|------------|--------|--------------------------------|
|  |            |          |       |      |       |                |             | 対照群分母         | 対照群分子 | (%) | 介入群分母 | 介入群分子 | (%)  |          |         |      |            |        |                                |
| 関節症状所見による診断感度・特異度の向上および重症度の判定              | コホート研究/5   | -2       | -1    | -2   | -1    | 0              | 0           | NA            | NA    | NA  | 70    | 22    | 31.4 | 頻度       | NA      | NA   | 弱(C)       | 9      | 関節炎・関節痛症状は小児SSの腺外病変を反映すると考えられる |
| 皮膚所見による診断感度・特異度の向上および重症度の判定                | コホート研究/5   | -2       | -1    | -2   | -2    | 0              | 0           | NA            | NA    | NA  | 30    | 8     | 26.7 | 頻度       | NA      | NA   | 非常に弱(D)    | 9      | 皮膚は小児SSの腺外病変を反映する可能性はある        |
| 発熱所見による診断感度・特異度の向上および重症度の判定                | コホート研究/5   | -2       | -1    | -2   | -1    | 0              | 0           | NA            | NA    | NA  | 70    | 8     | 11.4 | 頻度       | NA      | NA   | 弱(C)       | 9      | 発熱は小児SSの腺外病変を反映する可能性はある        |
| リンパ節腫脹所見による診断感度・特異度の向上および重症度の判定            | コホート研究/5   | -2       | -1    | -2   | -1    | 0              | 0           | NA            | NA    | NA  | 70    | 7     | 10.0 | 頻度       | NA      | NA   | 弱(C)       |        | リンパ節腫脹は小児SSの腺外病変を反映する可能性はある    |
| 倦怠感所見による診断感度・特異度の向上および重症度の判定               | コホート研究/5   | -2       | -1    | -2   | -2    | 0              | 0           | NA            | NA    | NA  | 70    | 12    | 17.1 | 頻度       | NA      | NA   | 非常に弱(D)    |        | 倦怠感は小児SSの腺外病変を反映する可能性はある       |
| レイノー現象所見による診断感度・特異度の向上および重症度の判定            | コホート研究/5   | -2       | -1    | -2   | -1    | 0              | 0           | NA            | NA    | NA  | 70    | 12    | 17.1 | 頻度       | NA      | NA   | 弱(C)       |        | レイノー現象は小児SSの腺外病変を反映する可能性が高い    |
| 関節慢性アトピー性関節炎(RTA)所見による診断感度・特異度の向上および重症度の判定 | コホート研究/5   | -2       | -1    | -2   | -2    | 0              | 0           | NA            | NA    | NA  | 70    | 5     | 7.1  | 頻度       | NA      | NA   | 弱(C)       |        | RTAは小児SSの腺外病変を反映する可能性はある       |
| 肝炎所見による診断感度・特異度の向上および重症度の判定                | コホート研究/5   | -2       | -1    | -2   | -1    | 0              | 0           | NA            | NA    | NA  | 70    | 6     | 8.6  | 頻度       | NA      | NA   | 弱(C)       |        | 肝炎は小児SSの腺外病変を反映する可能性はある        |
| 消化管症状所見による診断感度・特異度の向上および重症度の判定             | コホート研究/5   | -2       | -1    | -2   | -2    | 0              | 0           | NA            | NA    | NA  | 70    | 5     | 7.1  | 頻度       | NA      | NA   | 非常に弱(D)    |        | 消化管症状は小児SSの腺外病変を反映する可能性はある     |
| 神経症状所見による診断感度・特異度の向上および重症度の判定              | コホート研究/5   | -2       | -1    | -2   | -1    | 0              | 0           | NA            | NA    | NA  | 70    | 7     | 10.0 | 頻度       | NA      | NA   | 弱(C)       |        | 中枢神経症状は小児SSの腺外病変を反映する可能性はある    |

コメント(該当するセルに記入)

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |



【4-8 定性的システマティックレビュー】

|                    |                 |  |
|--------------------|-----------------|--|
| <b>CQ</b>          | 21              | 小児患者の腺外病変を反映する臨床所見は何か  |
| <b>P</b>           | 小児 SS(16 歳未満)   |  |
| <b>I</b>           | 関節症状(関節炎・関節痛)所見 |  |
| <b>C</b>           | なし              |  |
| <b>臨床的文脈</b>       |                 | 小児 SS の診断の参考となる腺外症状  |
| <b>O1</b>          |                 | 診断感度・特異度の向上および重症度の判定   |
| <b>非直接性のまとめ</b>    |                 | 1 つの前向きコホート研究では非直接性は低く、3 つの後ろ向きコホート研究では中程度、1 つの後ろ向きコホート研究では高度であった。   |
| <b>バイアスリスクのまとめ</b> |                 | 1 つの前向きコホート研究ではバイアスリスクは中程度、4 つの後ろ向きコホート研究では高度であった。   |
| <b>非一貫性その他のまとめ</b> |                 | 1 つの前向きコホート研究と 4 つの後ろ向きコホート研究で非一貫性は該当しなかった(低)。   |
| <b>コメント</b>        |                 | 感度は 17.5%~62.5%であり、最低値は Cimaz R らの前向きコホート研究で、最高値は Schuetz C らの後ろ向きコホート研究であった。全コホートを合計すると感度は 31.4%であった。コントロール研究はなく特異度は得られなかった。治療経過を示している 3 つの報告(Schuetz C, Singer NG, Houghton K)を合わせると、22 例のうち「関節症状」のある 12 例で少なくとも 8 例に治療反応ありと解釈できる記述があった。治療抵抗性とも言えないので重症度は否定的である。 |

|                    |               |   |
|--------------------|---------------|---|
| <b>CQ</b>          | 21            | 小児患者の腺外病変を反映する臨床所見は何か   |
| <b>P</b>           | 小児 SS(16 歳未満) |   |
| <b>I</b>           | 皮疹所見          |   |
| <b>C</b>           | なし            |   |
| <b>臨床的文脈</b>       |               | 小児 SS の診断の参考となる腺外症状   |
| <b>O2</b>          |               | 診断感度・特異度の向上および重症度の判定  |
| <b>非直接性のまとめ</b>    |               | 1 つの前向きコホート研究では非直接性は低く、3 つの後ろ向きコホート研究では中程度、1 つの後ろ向きコホート研究では高度であった。  |
| <b>バイアスリスクのまとめ</b> |               | 1 つの前向きコホート研究ではバイアスリスクは中程度、4 つの後ろ向きコホート研究では高度であった。  |
| <b>非一貫性その他のまとめ</b> |               | 1 つの前向きコホート研究と 4 つの後ろ向きコホート研究で非一貫性は該当しなかった(低)。  |
| <b>コメント</b>        |               | 感度は 12.5%~42.9%であり、最低値は Saad MC らの後ろ向きコホート研究で、最高値は Singer NG らの後ろ向きコホート研究であった。全コホートを合計すると感度は 26.7%であった。コントロール研究はなく特異度は得られなかった。治療経過を示している 3 つの報告(Schuetz C, Singer NG, Houghton K)を合わせると、22 例のうち「皮疹」のある 7 例で少なくとも 2 例に治療反応あり、1 例に治療反応なしと解釈できる記述があった。 |

|  |                  |
|--|------------------|
|  | 治療抵抗性・重症度は不明である。 |
|--|------------------|

|                    |   |                       |
|--------------------|---|-----------------------|
| <b>CQ</b>          | 21  | 小児患者の腺外病変を反映する臨床所見は何か |
| <b>P</b>           | 小児 SS(16 歳未満)   |                       |
| <b>I</b>           | 発熱所見  |                       |
| <b>C</b>           | なし  |                       |
| <b>臨床的文脈</b>       | 小児 SS の診断の参考となる腺外症状   |                       |
| <b>O3</b>          | 診断感度・特異度の向上および重症度の判定  |                       |
| <b>非直接性のまとめ</b>    | 1つの前向きコホート研究では非直接性は低く、3つの後ろ向きコホート研究では中程度、1つの後ろ向きコホート研究では高度であった。   |                       |
| <b>バイアスリスクのまとめ</b> | 1つの前向きコホート研究ではバイアスリスクは中程度、4つの後ろ向きコホート研究では高度であった。  |                       |
| <b>非一貫性その他のまとめ</b> | 1つの前向きコホート研究と4つの後ろ向きコホート研究で非一貫性は該当しなかった(低)。   |                       |
| <b>コメント</b>        | 感度は0.0%~28.6%であり、最低値は Saad MC らの後ろ向きコホート研究で、最高値は Houghton K らの後ろ向きコホート研究であった。全コホートを合計すると感度は11.4%であった。コントロール研究はなく特異度は得られなかった。治療経過を示している3つの報告(Schuetz C, Singer NG, Houghton K)を合わせると、22例のうち「発熱」のある4例のうち少なくとも1例で治療反応ありと解釈できる記述があった。治療抵抗性・重症度は不明である。 |                       |

|                    |   |                       |
|--------------------|---|-----------------------|
| <b>CQ</b>          | 21  | 小児患者の腺外病変を反映する臨床所見は何か |
| <b>P</b>           | 小児 SS(16 歳未満)   |                       |
| <b>I</b>           | リンパ節腫脹所見  |                       |
| <b>C</b>           | なし  |                       |
| <b>臨床的文脈</b>       | 小児 SS の診断の参考となる腺外症状   |                       |
| <b>O4</b>          | 診断感度・特異度の向上および重症度の判定  |                       |
| <b>非直接性のまとめ</b>    | 1つの前向きコホート研究では非直接性は低く、3つの後ろ向きコホート研究では中程度、1つの後ろ向きコホート研究では高度であった。   |                       |
| <b>バイアスリスクのまとめ</b> | 1つの前向きコホート研究ではバイアスリスクは中程度、4つの後ろ向きコホート研究では高度であった。  |                       |
| <b>非一貫性その他のまとめ</b> | 1つの前向きコホート研究と4つの後ろ向きコホート研究で非一貫性は該当しなかった(低)。   |                       |
| <b>コメント</b>        | 感度は0.0%~25.0%であり、最低値は Schuetz C らの後ろ向きコホート研究で、最高値は Saad MC らの後ろ向きコホート研究であった。全コホートを合計すると感度は10%であった。コントロール研究はなく特異度は得られなかった。治療経過を示している3つの報告(Schuetz C, Singer NG, Houghton K)を合わせると、22例のうち「リンパ節腫脹」のある2例のうち |                       |

|  |   |
|--|---|
|  | 少なくとも1例で治療反応ありと解釈できる記述があった。治療抵抗性・重症度は不明である。 |
|--|---|

|                    |  |                       |
|--------------------|--|-----------------------|
| <b>CQ</b>          | 21   | 小児患者の腺外病変を反映する臨床所見は何か |
| <b>P</b>           | 小児 SS(16歳未満)   |                       |
| <b>I</b>           | 倦怠感所見  |                       |
| <b>C</b>           | なし   |                       |
| <b>臨床的文脈</b>       | 小児 SS の診断の参考となる腺外症状  |                       |
| <b>O5</b>          | 診断感度・特異度の向上および重症度の判定   |                       |
| <b>非直接性のまとめ</b>    | 1つの前向きコホート研究では非直接性は低く、3つの後ろ向きコホート研究では中程度、1つの後ろ向きコホート研究では高度であった。  |                       |
| <b>バイアスリスクのまとめ</b> | 1つの前向きコホート研究ではバイアスリスクは中程度、4つの後ろ向きコホート研究では高度であった。   |                       |
| <b>非一貫性その他のまとめ</b> | 1つの前向きコホート研究と4つの後ろ向きコホート研究で非一貫性は該当しなかった(低)。  |                       |
| <b>コメント</b>        | 感度は7.5%~42.9%であり、最低値は Cimaz Rらの前向きコホート研究で、最高値は Singer NGらの後ろ向きコホート研究であった。全コホートを合計すると感度は17.1%であった。コントロール研究はなく特異度は得られなかった。治療経過を示している3つの報告(Schuetz C, Singer NG, Houghton K)を合わせると、22例のうち「倦怠感」のある8例で少なくとも2例に治療反応ありと解釈できる記述があった。治療抵抗性・重症度は不明である。 |                       |

|                    |   |                       |
|--------------------|---|-----------------------|
| <b>CQ</b>          | 21  | 小児患者の腺外病変を反映する臨床所見は何か |
| <b>P</b>           | 小児 SS(16歳未満)  |                       |
| <b>I</b>           | レイノー現象所見  |                       |
| <b>C</b>           | なし  |                       |
| <b>臨床的文脈</b>       | 小児 SS の診断の参考となる腺外症状   |                       |
| <b>O6</b>          | 診断感度・特異度の向上および重症度の判定  |                       |
| <b>非直接性のまとめ</b>    | 1つの前向きコホート研究では非直接性は低く、3つの後ろ向きコホート研究では中程度、1つの後ろ向きコホート研究では高度であった。   |                       |
| <b>バイアスリスクのまとめ</b> | 1つの前向きコホート研究ではバイアスリスクは中程度、4つの後ろ向きコホート研究では高度であった。  |                       |
| <b>非一貫性その他のまとめ</b> | 1つの前向きコホート研究と5つの後ろ向きコホート研究で非一貫性は該当しなかった(低)。   |                       |
| <b>コメント</b>        | 感度は0.0%~37.5%であり、最低値は Houghton Kらの後ろ向きコホート研究で、最高値は Saad MCらの後ろ向きコホート研究であった。全コホートを合計すると感度は14.3%であった。コントロール研究はなく特異度は得られなかった。治療経過を示している3つの報告(Schuetz C, Singer NG, |                       |

|  |   |
|--|---|
|  | Houghton K)を合わせると、22 例のうち「レイノー現象」のある 5 例で治療反応ありと解釈できる記述がなかった。治療抵抗性・重症度は不明である。 |
|--|---|

|                    |   |                       |
|--------------------|---|-----------------------|
| <b>CQ</b>          | 21  | 小児患者の腺外病変を反映する臨床所見は何か |
| <b>P</b>           | 小児 SS(16 歳未満)   |                       |
| <b>I</b>           | 尿細管性アシドーシス(RTA)所見   |                       |
| <b>C</b>           | なし  |                       |
| <b>臨床的文脈</b>       | 小児 SS の診断の参考となる腺外症状   |                       |
| <b>07</b>          | 診断感度・特異度の向上および重症度の判定  |                       |
| <b>非直接性のまとめ</b>    | 1つの前向きコホート研究では非直接性は低く、3つの後ろ向きコホート研究では中程度、1つの後ろ向きコホート研究では高度であった。   |                       |
| <b>バイアスリスクのまとめ</b> | 1つの前向きコホート研究ではバイアスリスクは中程度、4つの後ろ向きコホート研究では高度であった。  |                       |
| <b>非一貫性その他のまとめ</b> | 1つの前向きコホート研究と4つの後ろ向きコホート研究で非一貫性は該当しなかった(低)。   |                       |
| <b>コメント</b>        | 感度は0.0%~25.0%であり、最低値は Saad MC、Singer NG、Houghton Kら3つの後ろ向きコホート研究で、最高値は Schuetz Cらの後ろ向きコホート研究であった。全コホートを合計すると感度は7.1%であった。コントロール研究はなく特異度は得られなかった。治療経過を示している3つの報告(Schuetz C, Singer NG, Houghton K)を合わせると、22 例のうち「腎尿細管性アシドーシス」のある2例で1例に治療反応ありと解釈できる記述があった。治療抵抗性・重症度は不明である。 |                       |

|                    |  |                       |
|--------------------|--|-----------------------|
| <b>CQ</b>          | 21   | 小児患者の腺外病変を反映する臨床所見は何か |
| <b>P</b>           | 小児 SS(16 歳未満)  |                       |
| <b>I</b>           | 肝炎所見   |                       |
| <b>C</b>           | なし   |                       |
| <b>臨床的文脈</b>       | 小児 SS の診断の参考となる腺外症状  |                       |
| <b>08</b>          | 診断感度・特異度の向上および重症度の判定   |                       |
| <b>非直接性のまとめ</b>    | 1つの前向きコホート研究では非直接性は低く、3つの後ろ向きコホート研究では中程度、1つの後ろ向きコホート研究では高度であった。                            |                       |
| <b>バイアスリスクのまとめ</b> | 1つの前向きコホート研究ではバイアスリスクは中程度、4つの後ろ向きコホート研究では高度であった。   |                       |
| <b>非一貫性その他のまとめ</b> | 1つの前向きコホート研究と4つの後ろ向きコホート研究で非一貫性は該当しなかった(低)。  |                       |
| <b>コメント</b>        | 感度は0.0%~25.0%であり、最低値は Saad MC、Singer NG、Houghton Kら3つの後ろ向きコホート研究で、最高値は Schuetz Cらの後ろ向きコホート |                       |

|  |   |
|--|---|
|  | 研究であった。全コホートを合計すると感度は 8.6%であった。コントロール研究はなく特異度は得られなかった。治療経過を示している 3 つの報告 (Schuetz C, Singer NG, Houghton K)を合わせると、22 例のうち「肝炎」のある 2 例で 2 例とも治療反応ありと解釈できる記述があった。治療抵抗性・重症度は不明である。 |
|--|---|

|                    |  |                       |
|--------------------|--|-----------------------|
| <b>CQ</b>          | 21   | 小児患者の腺外病変を反映する臨床所見は何か |
| <b>P</b>           | 小児 SS(16 歳未満)  |                       |
| <b>I</b>           | 消化管症状(腹痛など)所見  |                       |
| <b>C</b>           | なし   |                       |
| <b>臨床的文脈</b>       | 小児 SS の診断の参考となる腺外症状  |                       |
| <b>O9</b>          | 診断感度・特異度の向上および重症度の判定   |                       |
| <b>非直接性のまとめ</b>    | 1 つの前向きコホート研究では非直接性は低く、3 つの後ろ向きコホート研究では中程度、1 つの後ろ向きコホート研究では高度であった。   |                       |
| <b>バイアスリスクのまとめ</b> | 1 つの前向きコホート研究ではバイアスリスクは中程度、4 つの後ろ向きコホート研究では高度であった。   |                       |
| <b>非一貫性その他のまとめ</b> | 1 つの前向きコホート研究と 5 つの後ろ向きコホート研究で非一貫性は該当しなかった(低)。   |                       |
| <b>コメント</b>        | 感度は 0.0%~42.9%であり、最低値は Cimaz R らの前向きコホート研究と Singer NG らの後ろ向きコホート研究で、最高値は Houghton K らの後ろ向きコホート研究であった。全コホートを合計すると感度は 7.1%であった。コントロール研究はなく特異度は得られなかった。治療経過を示している 3 つの報告(Schuetz C, Singer NG, Houghton K)を合わせると、22 例のうち「消化管症状」のある 4 例で 1 例に再発ありと解釈できる記述があった。治療抵抗性・重症度は不明である。 |                       |

|                    |  |                       |
|--------------------|--|-----------------------|
| <b>CQ</b>          | 21   | 小児患者の腺外病変を反映する臨床所見は何か |
| <b>P</b>           | 小児 SS(16 歳未満)  |                       |
| <b>I</b>           | 神経症状所見   |                       |
| <b>C</b>           | なし   |                       |
| <b>臨床的文脈</b>       | 小児 SS の診断の参考となる腺外症状  |                       |
| <b>O10</b>         | 診断感度・特異度の向上および重症度の判定   |                       |
| <b>非直接性のまとめ</b>    | 1 つの前向きコホート研究では非直接性は低く、3 つの後ろ向きコホート研究では中程度、1 つの後ろ向きコホート研究では高度であった。 |                       |
| <b>バイアスリスクのまとめ</b> | 1 つの前向きコホート研究ではバイアスリスクは中程度、4 つの後ろ向きコホート研究では高度であった。                 |                       |
| <b>非一貫性その他のまとめ</b> | 1 つの前向きコホート研究と 5 つの後ろ向きコホート研究で非一貫性は該当しなかった(低)。                     |                       |
| <b>コメント</b>        | 感度は 0.0%~28.6%であり、最低値は Saad MC らの後ろ向きコホート研究                        |                       |



で、最高値は Singer NG らの後ろ向きコホート研究であった。全コホートを合計すると感度は 10.0%であった。コントロール研究はなく特異度は得られなかった。治療経過を示している 3 つの報告(Schuetz C, Singer NG, Houghton K)を合わせると、22 例のうち「神経症状」のある 5 例で 2 例が治療、3 例が不変と解釈できる記述があった。病変により治療抵抗性・重症度が示唆される。

#### 【4-10 SRレポートのまとめ】

5 つの観察研究(1 つの前向きコホート[採用文献 5]、4 つの後ろ向きコホート研究[採用文献 1-4])を対象に SR を行った。

CQ21 の I/C は、「持続する発熱」、「皮疹」、「関節症状」、「倦怠感」、「リンパ節腫脹」、「神経症状」であった。全コホート 70 症例で、それぞれの感度は 11.4%、26.7%、31.4%、17.1%、10.0%、10.0%であった(C)。さらに同症例で他の腺外症状として、「レイノー現象」(17.1%)、「尿細管性アシドーシス」(7.1%)、「肝炎」(8.6%)、「消化管症状」(7.1%)の報告があった(C)。従って、小児 SS の腺外症状として感度 10.0%以上を高いもの順にならべると、①「関節症状」(31.4%)、②「皮疹」(26.7%)、③「レイノー現象」(17.1%)、④「倦怠感」(17.1%)、⑤「持続する発熱」(11.4%)、⑥「リンパ節腫脹」(10.0%)、⑦「神経症状」(10.0%)となった。

文献では①「関節症状」は関節炎あるいは関節痛と表現されていた。その感度は 17.5%~62.5%とコホート研究により開きがあった(C)。コントロール研究はなく特異度は得られなかった。治療抵抗性とも言えないので重症度は否定的である。

②「皮疹」の感度は 12.5%~42.9%とコホート研究により開きがあった(D)。コントロール研究はなく特異度は得られなかった。治療抵抗性・重症度は不明である。

③「レイノー現象」の感度は 0.0%~37.5%とコホート研究により開きがあった(C)。コントロール研究はなく特異度は得られなかった。治療抵抗性・重症度は不明である。

④「倦怠感」の感度は 7.5%~42.9%とコホート研究により開きがあった(D)。コントロール研究はなく特異度は得られなかった。治療抵抗性・重症度は不明である。

⑤「持続する発熱」の感度は 0.0%~28.6%とコホート研究により開きがあった(C)。コントロール研究はなく特異度は得られなかった。治療抵抗性・重症度は不明である。

⑥「リンパ節腫脹」の感度は 0.0%~25.0%とコホート研究により開きがあった(C)。コントロール研究はなく特異度は得られなかった。治療抵抗性・重症度は不明である。

⑦「神経症状」の感度は 0.0%~28.6%とコホート研究により開きがあった(C)。コントロール研究はなく特異度は得られなかった。病変により治療抵抗性・重症度が示唆される。

腺外症状でもっとも感度の高い①「関節症状」(31.4%)でも CQ20 の「反復性耳下腺腫脹」(59.3%)より大きく下回るため、これらの腺外症状では診断感度の向上はあまり期待できない。むしろ小児 SS の合併症として留意すべきと思われる。

## SSCQ22

## 【4-1 データベース検索結果】

| タイトル   | SS  |         |
|--------|---|---------|
| CQ     | SSCQ22 小児患者の診断に有用な血液検査所見は何か   |         |
| データベース | Pubmed  |         |
| 日付     | 2015/7/22   |         |
| 検索者    | 藤沢(日本医学図書館協会)、川野・鈴木(金沢大)、田中(金沢医大、京都大)   |         |
| #      | 検索式   | 文献数     |
| #1     | Search "Sjögren's Syndrome"[MH]   | 10571   |
| #2     | Search "Diagnosis"[MH] OR "diagnosis"[SH]   | 8589109 |
| #3     | Search "Hematologic Tests"[MH] OR "blood test"[TIAB] OR<br>"Antibodies, Antinuclear"[MH] OR "Antinuclear Antibody"[TIAB] OR<br>"SS-A antibodies"[NM] OR "anti-Ro/SSA antibody"[TIAB] OR "SS-B<br>antibodies"[NM] OR "Anti-La/SSB antibody"[TIAB] OR "Rheumatoid<br>Factor"[MH] OR "rheumatoid factor"[TIAB] OR<br>"Hypergammaglobulinemia"[MH] OR "hypergammaglobulinemia"[TIAB]<br>OR "elevated serum IgG"[TIAB] OR "serum amylase"[TIAB] OR<br>"salivary amylase"[TIAB] | 249698  |
| #4     | Search #1 and #2 and #3   | 1018    |
| #5     | Search "Infant"[MH] OR "Child"[MH] OR "Adolescent"[MH]  | 2928853 |
| #6     | Search #4 AND #5  | 137     |
| #7     | Search ("2000/01/01"[PDAT] : "2015/05/31"[PDAT]) AND<br>(English[LA] OR Japanese[LA]) AND humans[MH]  | 6369875 |
| #8     | Search #6 AND #7  | 59      |

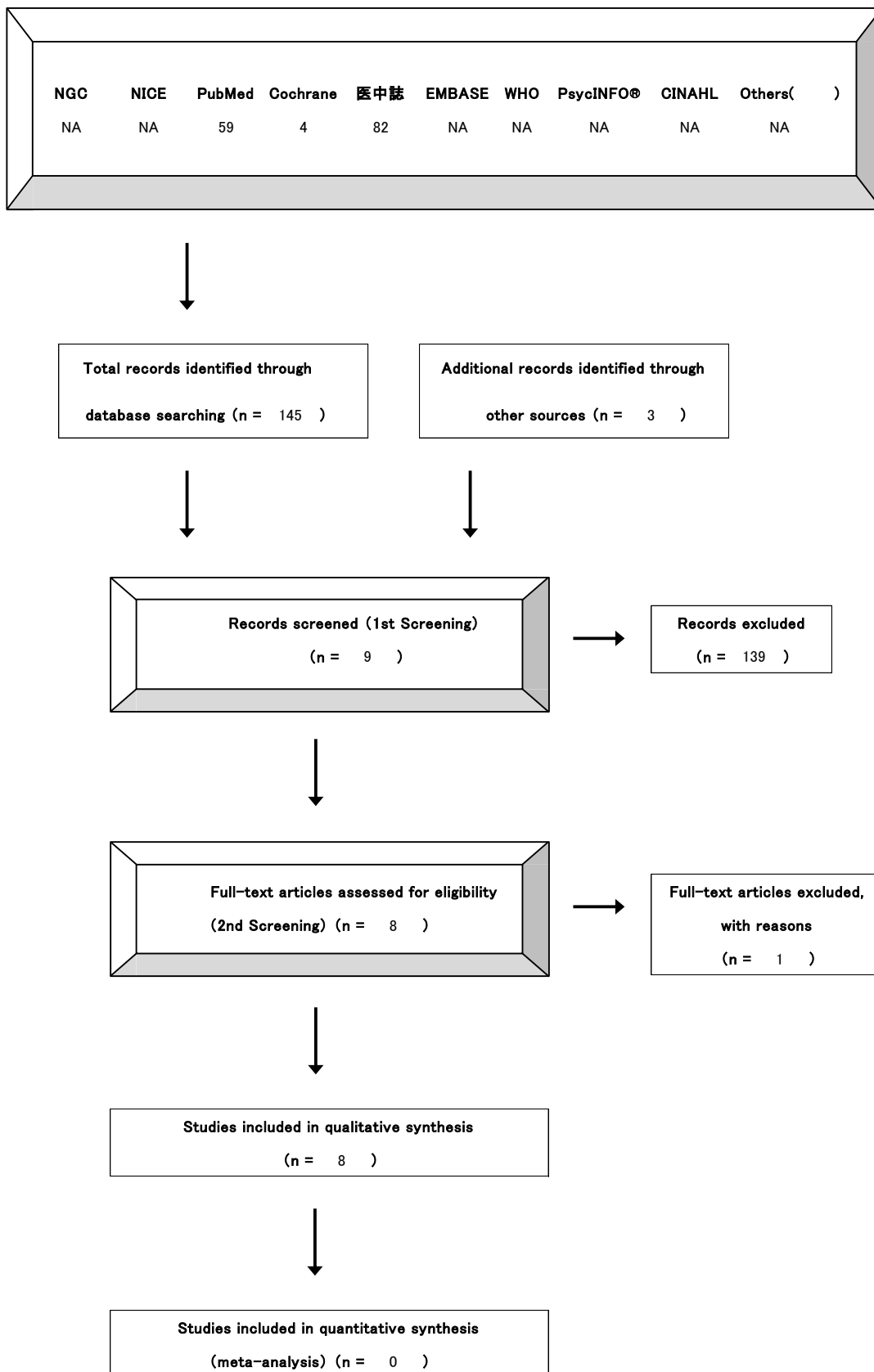
| タイトル   | SS  |        |
|--------|---|--------|
| CQ     | CQ22 小児患者の診断に有用な血液検査所見は何か   |        |
| データベース | Cochrane  |        |
| 日付     | 2015/7/24   |        |
| 検索者    | 藤沢(日本医学図書館協会)、川野・鈴木(金沢大)、田中(金沢医大、京都大)   |        |
| #      | 検索式   | 文献数    |
| #1     | Sjögren's and (syndrome or disease*)  | 341    |
| #2     | infant or child or adolescent or young  | 182771 |
| #3     | #1 and #2   | 35     |
| #4     | MeSH descriptor: [Hematologic Tests] explode all trees  | 10388  |
| #5     | (hematologic tests) or (blood test) or (antibodies antinuclear) or<br>(antinuclear antibody) or (SS-A antibodies) or (SS-B antibodies) or<br>(rheumatoid factor) or (rheumatoid factor) or (hypergammaglobulinemia)<br>or (hypergammaglobulinemia) or (elevated serum IgG) or (serum amylase) | 38185  |

|    |   |   |
|----|---|---|
|    | or (salivary amylase)                                   |   |
| #6 | #3 and (#4 or #5) Publication Year from 2000, in Trials | 4 |

|               |  |            |
|---------------|--|------------|
| <b>タイトル</b>   | SS   |            |
| <b>CQ</b>     | SSCQ22 小児患者の診断に有用な血液検査所見は何か  |            |
| <b>データベース</b> | 医中誌  |            |
| <b>日付</b>     | 2015/7/15  |            |
| <b>検索者</b>    | 藤沢(日本医学図書館協会)、川野・鈴木(金沢大)、田中(金沢医大、京都大)  |            |
| <b>#</b>      | <b>検索式</b>   | <b>文献数</b> |
| #1            | (Sjögren 症候群/TH or シェーグレン症候群/AL)   | 10,447     |
| #2            | (診断/TH or 診断/AL)   | 3,039,228  |
| #3            | #1 and #2  | 4,283      |
| #4            | (血液学的検査/TH or 血液検査/AL)   | 55,466     |
| #5            | (抗核抗体/TH or 抗核抗体/AL) or (SS-A 抗体/TH or 抗 SS-A 抗体/AL) or (SS-B 抗体/TH or 抗 SS-B 抗体/AL) or (リウマトイド因子/TH or リウマトイド因子/AL) or (高ガンマグロブリン血症/TH or 高ガンマグロブリン血症/AL) or 唾液腺型アミラーゼ/AL | 15,104     |
| #6            | #4 or #5   | 69,888     |
| #7            | #3 and #6  | 851        |
| #8            | (#7) and (DT=2000:2015 PT=会議録除く CK=胎児,新生児,乳児(1~23ヶ月),幼児(2~5),小児(6~12),青年期(13~18))  | 82         |



【4-2 文献検索フローチャート】PRISMA声明を改変



【4-3 二次スクリーニング後の一覧表】

| 文献                                       | 研究デザイン                                     | P  | I  | C  | O                                    | 除外 | コメント  |
|--|--|--|--|----|--------------------------------------|----|---|
| Chen PH<br>Rheumatol<br>Int 2014         | 後ろ向き<br>観察研究<br>単施設                        | 20<br>age<18<br>SSA<br>and/or<br>SSB   | SSA, SSB, ANA,<br>RNP  | NA | それぞれの<br>陽性率<br>(感度の<br>み)とSS<br>の割合 | ✓  | 対象がSSで<br>ない 17/20<br>がSLE, pSS<br>は1例のみ  |
| Stiller M<br>Clin Oral<br>Invest<br>2000 | 後ろ向き<br>観察研究                               | 23<br>age<16<br>(pSS 11,<br>secondary<br>SS 12)<br>EULAR<br>1987<br>criteria | pathological<br>sialometry,<br>pathological<br>sialogram,<br>pathological<br>biopsy, KCS,<br>ANA, anti-Ro,<br>anti-La, RF,<br>hypergammaglobu<br>linemia | NA | それぞれの<br>陽性率<br>(感度)                 |    | pSSとsSSと<br>の比較も表に<br>記載  |
| Takei S<br>Jpn J Clin<br>Immunol<br>2010 | 後ろ向き<br>観察研究                               | 24 SS  | SSA, SSB, ANA,<br>RF   | NA | それぞれの<br>陽性率<br>(感度の<br>み)           |    | ほとんど<br>Reviewに近<br>い。但し、小<br>児慢性疾患<br>データも含ま<br>れており、本<br>邦の疫学デー<br>タとしては重<br>要。日本語。<br>抗αフォドリン<br>のみ小児SLE<br>を対照にして<br>報告している |
| Houghton<br>K J<br>Rheumatol<br>2005     | retrospec<br>tive chart<br>review<br>study | 7 pSS<br>and 128<br>in<br>MEDLINE  | Amy, RF,<br>SSA/SSB, IgG.<br>その他の症候・検<br>査所見も記載あ<br>るが欠損データ<br>がやや多い   | NA | それぞれの<br>陽性率<br>(感度)                 |    | Case seriesと<br>Literatureを<br>混ぜて診断基<br>準を比較   |
| Saad-Mag<br>alhaes C.                    | retrospec<br>tive                          | 8 pSS<br>age5-13   | Schirmer and/or<br>Rose Bengal, Lip  | NA | それぞれの<br>陽性率                         |    |   |

|  |   |  |   |    |  |  |  |
|--|---|--|---|----|--|--|--|
| Clinical and Experimental Rheumatology 2011            | case-note review study, single-center   | (AECG criteria 満たしたのは3例のみ)                               | biopsy, Scintigraphy, parotid sialography, sialometry, ANA, RF, high IgG                            |    | (感度)                                   |  |  |
| Singer NG. Current Rheumatology Reports 2008           | Case series, single center for 10 years | 7 age9-17 SS   | ANA,DNAm SSA/SSB, RF, IgG   | NA | それぞれの陽性率 (感度)                          |  | Case + Review  |
| Cimaz R. Eur J Pediatr 2003                            | retrospective cohort study, 10 centers  | 40 pSS age<16 専門医が診断                                     | biopsy, sialography, Schirmer test, scintigraphy, RF, hyper IgG, ANA                                | NA | それぞれの陽性率 (感度)                          |  | 最多数、多施設の研究   |
| Schuetz C. Clinical and Experimental Rheumatology 2010 | retrospective 観察研究, single center       | 8 pSS age<16 基準は設けられていない AECG criteria を満たしたのは7例中2例      | Schirmer test (and/or Rose red), salivary gland biopsy, anti-SSA, anti-SSB, hyperimmunoglobulinemia | NA | それぞれの陽性率 (感度)                          |  |  |
| Tomita M. Clinical and Experimental Rheumatology 2005  | retrospective 観察研究                      | 8 SS age13-20 (5 pSS, 3 secondary SS), Japanese criteria | MR sialography, X-ray sialography   | NA | MR sialography と X-ray sialography の相関 |  | 主に sialography で MRとX-ray の相関をみるのが目的の論文。2つの検査の陽性率は pSS, sSS 両者を含んだ記載 |

【4-4 引用文献リスト】

|          |   |  |
|----------|---|--|
| 採用論文     | Stiller M Clin Oral Invest 2000 [1]                               | Primary and secondary Sjögren's syndrome in children—a comparative study.  |
|          | Houghton K J Rheumatol 2005 [2]                                   | Primary Sjögren's syndrome in children and adolescents: are proposed diagnostic criteria applicable?                         |
|          | Saad-Magalhaes C. Clinical and Experimental Rheumatology 2011 [3] | Clinical presentation and salivary gland histopathology of paediatric primary Sjögren's syndrome.                            |
|          | Singer NG. Current Rheumatology Reports 2008 [4]                  | Sjögren's syndrome in childhood  |
|          | Cimaz R. Eur J Pediatr 2003 [5]                                   | Primary Sjögren syndrome in the paediatric age: a multicentre survey.  |
|          | Schuetz C. Clinical and Experimental Rheumatology 2010 [6]        | Sicca syndrome and salivary gland infiltration in children with autoimmune disorders: when can we diagnose Sjögren syndrome? |
|          | Tomita M. Clinical and Experimental Rheumatology 2005 [7]         | Usefulness of magnetic resonance sialography in patients with juvenile Sjögren's syndrome.                                   |
| 不採用論文    | Chen PH Rheumatol Int 2014  | Clinical characteristics of children with positive anti-SSA/SSB antibodies.  |
| その他の引用論文 | Takei S Jpn J Clin Immunol 2010 [8]                               | Sjögren's syndrome (SS) in childhood : is it essentially different from adult SS?  |





【4-6 評価シート 観察研究】

|                 |  |
|-----------------|--|
| <b>診療ガイドライン</b> | CG22 小児患者の診断に有用な血液検査項目の見直し                   |
| <b>対象</b>       | 16歳未満のSS患者                                   |
| <b>介入</b>       | 抗核抗体、抗SSA抗体、抗SSB抗体、リウマトイド因子、血清IgG値、唾液腺型アマラーゼ |
| <b>対照</b>       | 該当なし   |

\*バイアスリスク、非直接性  
各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階  
まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

\*\*上昇要因  
各項目の評価は“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階  
まとめは“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる  
各アウトカムごとに別紙にまとめる

| アウトカム  |      | 重症度の判定   |        |        |          |             |           |          |     |        |      |      |     |       |    |    |       |               |       |          |       |          |          |      |          |    |    |    |    |    |           |
|--|------|----------|--------|--------|----------|-------------|-----------|----------|-----|--------|------|------|-----|-------|----|----|-------|---------------|-------|----------|-------|----------|----------|------|----------|----|----|----|----|----|-----------|
| 個別研究   |      | バイアスリスク* |        |        |          |             |           |          |     | 上昇要因** |      |      |     | 非直接性* |    |    |       | リスク人数(アウトカム率) |       |          |       | 効果指標(信頼) | 効果指標(信頼) | 信頼区間 |          |    |    |    |    |    |           |
|  |      | 選択バイアス   | 実行バイアス | 検出バイアス | 症例曝露バイアス | 不完全なフォローアップ | 不十分な文書の調査 | その他のバイアス | まとめ | 重反応関係  | 効果減弱 | 効果増大 | まとめ | 対象    | 介入 | 対照 | アウトカム | まとめ           | 対照群分子 | 対照群分子(%) | 介入群分子 |          |          |      | 介入群分子(%) |    |    |    |    |    |           |
| Stiller M<br>Clin Oral<br>Invest 2000                  | 症例集積 | -1       | -1     | -2     | 0        | -1          | 0         | -2       | 0   | 0      | 0    | 0    | 0   | 0     | 0  | 0  | 0     | 0             | NA    | NA       | NA    | NA       | NA       | NA   | NA       | NA | NA | NA | NA | NA | 該当するデータなし |
| Takei S Jpn<br>J Clin<br>Immunol<br>2010               | 症例集積 | -1       | -1     | -2     | 0        | -1          | 0         | -2       | 0   | 0      | 0    | 0    | 0   | 0     | 0  | 0  | 0     | 0             | NA    | NA       | NA    | NA       | NA       | NA   | NA       | NA | NA | NA | NA | NA | 該当するデータなし |
| Houghton K<br>J<br>Rheumatol<br>2005                   | 症例集積 | -1       | -1     | -2     | 0        | -1          | 0         | -2       | 0   | 0      | 0    | 0    | 0   | 0     | 0  | 0  | 0     | 0             | NA    | NA       | NA    | NA       | NA       | NA   | NA       | NA | NA | NA | NA | NA | 該当するデータなし |
| Saad-<br>Magalhaes<br>C. Clin Exp<br>Rheumatol<br>2011 | 症例集積 | -1       | -1     | -2     | 0        | -1          | 0         | -2       | 0   | 0      | 0    | 0    | 0   | 0     | 0  | 0  | 0     | 0             | NA    | NA       | NA    | NA       | NA       | NA   | NA       | NA | NA | NA | NA | NA | 該当するデータなし |
| Singer NG.<br>Current<br>Rheumatology Reports<br>2008  | 症例集積 | -1       | -1     | -2     | 0        | -1          | 0         | -2       | 0   | 0      | 0    | 0    | 0   | 0     | 0  | 0  | 0     | 0             | NA    | NA       | NA    | NA       | NA       | NA   | NA       | NA | NA | NA | NA | NA | 該当するデータなし |
| Cimaz R.<br>Eur J<br>Pediatr<br>2003                   | 症例集積 | -1       | -1     | -2     | 0        | -1          | 0         | -2       | 0   | 0      | 0    | 0    | 0   | 0     | 0  | 0  | 0     | 0             | NA    | NA       | NA    | NA       | NA       | NA   | NA       | NA | NA | NA | NA | NA | 該当するデータなし |
| Schuetz C.<br>Clin Exp<br>Rheumatol<br>2010            | 症例集積 | -1       | -1     | -2     | 0        | -1          | 0         | -2       | 0   | 0      | 0    | 0    | 0   | 0     | 0  | 0  | 0     | 0             | NA    | NA       | NA    | NA       | NA       | NA   | NA       | NA | NA | NA | NA | NA | 該当するデータなし |
| Tomita M.<br>Clin Exp<br>Rheumatol<br>2005             | 症例集積 | -1       | -1     | -2     | -1       | -1          | 0         | -2       | 0   | 0      | 0    | 0    | -1  | 0     | 0  | 0  | 0     | -1            | NA    | NA       | NA    | NA       | NA       | NA   | NA       | NA | NA | NA | NA | NA | 該当するデータなし |

コメント(該当するセルに記入)

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |





【4-9 メタアナリシス】

|             |       |     |             |
|-------------|-------|-----|-------------|
| CQ          |       |     |             |
| P           |       | I   |             |
| C           |       | O   |             |
| 研究デザイン      |       | 文献数 | コード         |
| モデル         |       | 方法  |             |
| 効果指標        |       | 統合値 | ( - )<br>P= |
| Forest plot | コメント: |     |             |
| Funnel plot | コメント: |     |             |
| その他の解析      |       |     | コメント:       |
| メタリグレーション   |       |     |             |
| 感度分析        |       |     |             |

【4-10 SRレポートのまとめ】

8つの観察研究(case series)を対象とした[採用文献 1-8]。いずれも対照群が設定されておらず、診断特異度を算出し得なかった。検査の各項目は横断的な測定であり、予後や重症度を判断し得なかった。

8つの case series[採用文献 1-8]では、小児 pSS における ANA の陽性率は 62.5~100% (63.6 (7/11), 86.3 (44/51), 100 (7/7), 62.5 (5/8), 100 (7/7), 85 (34/40), 75 (6/8), 100 (3/3) %) (計 83.7% (113/135))であった(D)。

7つの case series[採用文献 1-5, 7, 8]では、小児 pSS における RF の陽性率は 27.3~100% (27.3(3/11), 68.6(35/51), 100(4/4), 62.5(5/8), 71.4(5/7), 75(30/40), 100(3/3)) (計 68.5% (85/124))であった(D)。

7つの case series[採用文献 1, 3-8]では、小児 pSS における高ガンマグロブリン血症の陽性率は 18.2~100% (18.2(2/11), 42.9(3/7), 50(2/4), 100(2/2), 53(21/40), 75(6/8), 100% (3/3)) (計 52.0% (39/75))であった(D)。

8つの case series[採用文献 1-8]では、小児 pSS における抗 SS-A 抗体の陽性率は 36.4~100% (36.4(4/11), 74.5(38/51), 100(7/7), 42.9(3/7), 100(7/7), 73.6(29/40), 75(6/8), 100(3/3)) (計 72.4% (97/134))であった(D)。

7つの case series[採用文献 1-4, 6-8]では、小児 pSS における抗 SS-B 抗体の陽性率は 0~100% (27.3 (3/11), 29.4(15/51), 100(7/7), 0(0/7), 28.6(2/7), 62.5(5/8), 66.7(2/3) %) (計 36.2% (34/94))であった(D)。

2つの case series[採用文献 3、5]では、小児 pSS における Amy の陽性率は 39～100% (16/40, 4/4) (計 45.5% (20/44))であった(D)。

小児 pSS の重症度に関与する血液検査所見についての研究はみられなかった。

以上結果から、エビデンスは弱いですが、ANA、抗 SS-A 抗体は小児 pSS の診断感度が比較的高い項目である可能性がある。対照群が設定された研究はなく、特異度の算出はできなかった。一方で、重症度の推定については研究が存在しなかった。

## SSCQ23

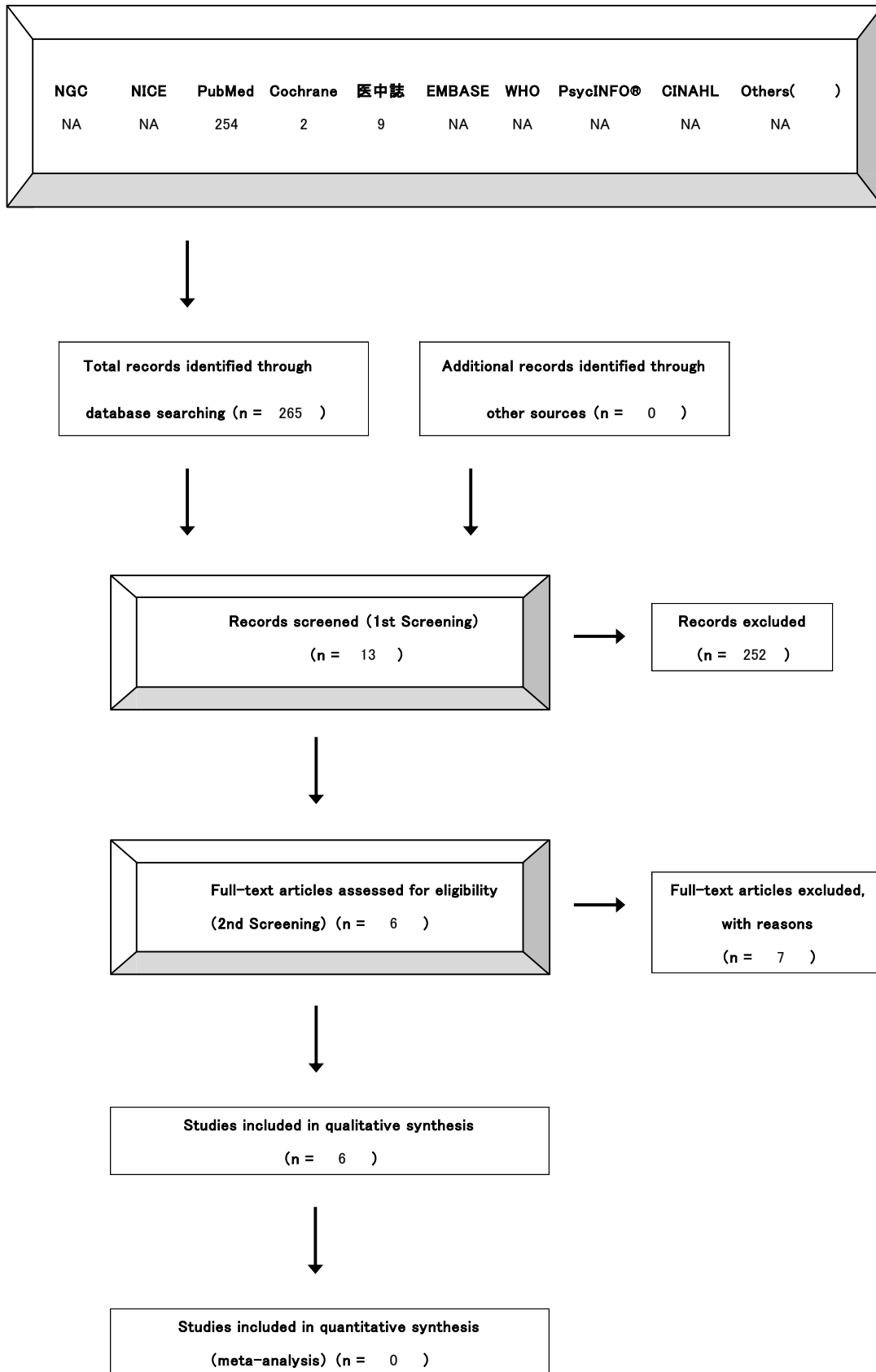
## 【4-1 データベース検索結果】

| タイトル   | SS  |         |
|--------|---|---------|
| CQ     | SSCQ23 小児患者の腺病変を反映する検査所見は何か   |         |
| データベース | Pubmed  |         |
| 日付     | 2015/7/23   |         |
| 検索者    | 藤沢(日本医学図書館協会)、川野・鈴木(金沢大)、田中(金沢医大、京都大)   |         |
| #      | 検索式   | 文献数     |
| #1     | Search Sjögren's Syndrome[MH]   | 10571   |
| #2     | Search "Submandibular Gland Diseases"[MH] OR "Lacrimal Apparatus Diseases"[MH] OR sialadenitis[TIAB] OR dacryoadenitis[TIAB] OR parotitis[TIAB] OR "salivary gland"[TIAB] OR "salivary glands"[TIAB] OR "parotid gland"[TIAB] OR "lacrimal gland"[TIAB]   | 61340   |
| #3     | Search "Diagnosis"[MH] OR "diagnosis"[SH] OR "sialography"[TIAB] OR "salivary gland scintigraphy"[TIAB] OR "ocular staining"[TIAB] OR "van bijsterveld score"[TIAB] OR "ocular staining score"[TIAB] OR "schirmer's test"[TIAB] OR "unstimulated whole salivary flow"[TIAB] OR "saxon's test"[TIAB] OR "gum test"[TIAB] OR "labial salivary gland biopsy"[TIAB] OR "parotid gland biopsy"[TIAB] | 8589441 |
| #4     | Search #1 and #2 and #3   | 6727    |
| #5     | Search "Infant"[MH] OR "Child"[MH] OR "Adolescent"[MH]  | 2928853 |
| #6     | Search #4 AND #5  | 688     |
| #7     | Search ("2000/01/01"[PDAT] : "2015/05/31"[PDAT]) AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND humans[MH]   | 6369875 |
| #8     | Search #6 AND #7  | 254     |

| タイトル   | SS   |        |
|--------|--|--------|
| CQ     | SSCQ23 小児患者の腺病変を反映する検査所見は何か  |        |
| データベース | Cochrane   |        |
| 日付     | 2015/7/24  |        |
| 検索者    | 藤沢(日本医学図書館協会)、川野・鈴木(金沢大)、田中(金沢医大、京都大)  |        |
| #      | 検索式  | 文献数    |
| #1     | Sjögren's and (syndrome or disease*)   | 341    |
| #2     | infant or child or adolescent or young   | 182771 |
| #3     | #1 and (#2)  | 35     |
| #4     | (Salivary Gland Diseases) or (Thyroid Diseases) or (Parathyroid Diseases) or (Prostatic Diseases) or (glandular manifestation) or (sialadenitis) or (dacryoadenitis) | 1660   |
| #5     | #3 and #4 Publication Year from 2000, in Trials  | 2      |

|               |  |            |
|---------------|--|------------|
| <b>タイトル</b>   | SS   |            |
| <b>CQ</b>     | SSCQ23 小児患者の腺病変を反映する検査所見は何か  |            |
| <b>データベース</b> | 医中誌  |            |
| <b>日付</b>     | 2015/7/23  |            |
| <b>検索者</b>    | 藤沢(日本医学図書館協会)、川野・鈴木(金沢大)、田中(金沢医大、京都大)  |            |
| <b>#</b>      | <b>検索式</b>   | <b>文献数</b> |
| #1            | (Sjögren 症候群/TH or シェーグレン症候群/AL)   | 10,447     |
| #2            | (診断/TH or 診断/AL)   | 3,039,228  |
| #3            | #1 and #2  | 4,283      |
| #4            | 腺病変/AL or (唾液腺炎/TH or 唾液腺炎/AL) or (耳下腺炎/TH or 耳下腺炎/AL) or (涙囊炎/TH or 涙腺炎/AL) or 涙液/TH or 唾液/TH | 14,427     |
| #5            | #3 and #4  | 150        |
| #6            | (#5) and (DT=2000:2015 PT=会議録除く CK=胎児,新生児,乳児(1~23ヶ月),幼児(2~5),小児(6~12),青年期(13~18))              | 9          |

【4-2 文献検索フローチャート】PRISMA声明を改変



【4-3 二次スクリーニング後の一覧表】

| 文献                              | 研究デザイン                           | P   | I  | C                               | O  | 除外 | コメント                                     |
|---------------------------------|----------------------------------|---|--|---------------------------------|--|----|--|
| Yokogawa N J Rheumatol 2014     | retrospective、横断研究、single center | 12 SS age<18 (ICD9で、疑い例も含むと記載)                          | lip biopsy   | 8 age-matched control (non-SS)  | focus score $\geq 1$ の割合、focus score、NFLA score、FS>0 の割合 |    | 対照群が設定されている唯一の研究                         |
| Botsios C Joint Bone Spine 2011 | retrospective cohort study、単施設   | 130 pSS age<40  | labial salivary glands biopsy, ocular and oral tests   | 185 pSS age41-65, 21 pSS age>65 | 陽性率の比較   | ✓  | Young onset の定義が age<40                  |
| de Souza TR Pediat Dent 2012    | Case report                      | 16y pSS   | NA   | NA                              | NA   | ✓  | 1例の Case report and review of literature |
| Stiller M Clin Oral Invest 2000 | 後ろ向き観察研究                         | 23 age<16 (pSS 11, secondary SS 12) EULAR 1987 criteria | pathological sialometry, pathological sialogram, pathological biopsy, KCS, ANA, anti-Ro, anti-La, RF, hypergammaglobulinemia | NA                              | それぞれの陽性率 (感度)  |    | pSSとsSSとの比較も表に記載                         |
| Cimaz R. Eur J                  | retrospective cohort             | 40 pSS age<16   | biopsy, sialography  | NA                              | それぞれの陽性率   |    | 最多数、多施設の研究                               |

|   |   |  |  |    |  |   |  |
|---|---|--|--|----|--|---|--|
| Pediatr<br>2003   | study、10<br>centers   | 専門医<br>が診断   | , Schirmer<br>test,<br>scintigraph<br>y, RF,<br>hyper IgG,<br>ANA  |    | (感度)   |   |  |
| Longhi BS.<br>Clinics<br>2011   | Case<br>report  | 9y pSS,<br>8y pSS,<br>28y pSS<br>(family)                    | NA   | NA | NA   | ✓ | 家族内発症<br>のケース  |
| Singer NG.<br>Current<br>Rheumatol<br>ogy<br>Reports<br>2008                          | Case<br>report  | 7 SS<br>age9-17  | NA   | NA | NA   | ✓ | Case +<br>Review。症<br>状と血清学<br>的検査のみ<br>で、腺症状<br>の検査ほと<br>んどなし。                  |
| Saad-Mag<br>alhaes C.<br>Clinical<br>and<br>Experimen<br>tal<br>Rheumatol<br>ogy 2011 | retrospect<br>ive<br>case-note<br>s review<br>study,<br>single-cen<br>ter | 8 pSS<br>age5-13<br>(AECG<br>criteria<br>満たした<br>のは3例<br>のみ) | Schirmer<br>and/or<br>Rose<br>Bengal, Lip<br>biopsy,<br>Scintigraph<br>y, parotid<br>sialography<br>,<br>sialometry,<br>ANA, RF,<br>high IgG | NA | それぞれ<br>の陽性率<br>(感度)   |   |  |
| Houghton<br>K J<br>Rheumatol<br>2005  | retrospect<br>ive chart<br>review<br>study                                | 7 SS<br>(BCCH)<br>128 in<br>MEDLIN<br>E                      | biopsy,<br>Schirmer/r<br>ose bengal<br>stain,<br>histological<br>, bengal red<br>Schirmer<br>test,<br>sialography                            | NA | AECG<br>criteria と<br>proposed<br>pediatric<br>criteriay 陽<br>性率 | ✓ | Case series<br>と Literature<br>を混ぜて診<br>断基準を比<br>較。画像検<br>査の症例数<br>が1-2例し<br>かない |
| Nieto-Gon   | retrospect  | 3 pSS (7,  | salivary   | NA | description  | ✓ | description  |

|  |   |   |  |                      |   |   |   |
|--|---|---|--|----------------------|---|---|---|
| zalez JC.<br>Clinical<br>and<br>Experimen<br>tal<br>Rheumatol<br>ogy 2014  | ive<br>case-note<br>s review<br>study,<br>single-cen<br>ter | 2, 3yr)   | gland<br>ultrasound,<br>symptoms   |                      | のみ  |   | のみ.<br>Ultrasound<br>は今回対象<br>にしてい<br>ないため<br>除外  |
| Schuetz C.<br>Clinical<br>and<br>Experimen<br>tal<br>Rheumatol<br>ogy 2010 | retrospect<br>ive 観察研<br>究, single<br>center                | 8 pSS<br>age<16<br>基準は<br>設けられ<br>ていない<br>AECG<br>criteria<br>を満たし<br>たのは 7<br>例中 2 例 | Schirmer<br>test<br>(and/or<br>Rose red),<br>salivary<br>gland<br>biopsy,<br>anti-SSA,<br>anti-SSB,<br>hyperimmu<br>noglobuline<br>mia | NA                   | それぞれ<br>の陽性率<br>(感度)                                |   |   |
| Tomita M.<br>Clinical<br>and<br>Experimen<br>tal<br>Rheumatol<br>ogy 2005  | retrospect<br>ive 観察研<br>究                                  | 8 SS<br>age13-2<br>0 (5 pSS,<br>3<br>secondar<br>y SS),<br>Japanes<br>e criteria      | MR<br>sialography<br>, X-ray<br>sialography  | NA                   | MR<br>sialograp<br>y と X-ray<br>sialograph<br>y の相関 |   | 主に<br>sialography<br>で MR と<br>X-ray の相<br>関をみるの<br>が目的の論<br>文。2 つの検<br>査の陽性率<br>は pSS, sSS<br>両者を含ん<br>だ記載 |
| Munro J.<br>文献?  | letter.<br>Case<br>report                                   | 3 pSS   | recurrent<br>parotitis   | NA                   | description<br>のみ                                   | ✓ | 検査ではな<br>く、recurrent<br>parotitis が<br>小児 SS でみ<br>られやすいと<br>の記述のみ  |
| Kimura Y.<br>Oral Radiol<br>2011.  | case<br>reports   | 3<br>juvenile<br>recurren<br>t  | MRI, MR<br>sialography<br>,<br>ultrasound  | 小児 SS<br>(過去の<br>文献) | 所見の違<br>い   | ✓ | 統計学的解<br>析なし。主眼<br>が juvenile<br>recurrent  |



|  |  |                            |  |  |  |  |           |
|--|--|----------------------------|--|--|--|--|-----------|
|  |  | parotitis<br>(age7-1<br>2) |  |  |  |  | parotitis |
|--|--|----------------------------|--|--|--|--|-----------|

#### 【4-4 引用文献リスト】

|       |   |  |
|-------|---|--|
| 採用論文  | Yokogawa N J Rheumatol<br>2014 [1]                                      | Comparison of labial minor salivary gland biopsies from childhood Sjögren syndrome and age-matched controls.   |
|       | Stiller M Clin Oral Invest<br>2000 [2]                                  | Primary and secondary Sjögren's syndrome in children—a comparative study.  |
|       | Cimaz R. Eur J Pediatr<br>2003 [3]                                      | Primary Sjögren syndrome in the paediatric age: a multicentre survey.  |
|       | Saad-Magalhaes C.<br>Clinical and Experimental<br>Rheumatology 2011 [4] | Clinical presentation and salivary gland histopathology of paediatric primary Sjögren's syndrome.  |
|       | Schuetz C. Clinical and<br>Experimental<br>Rheumatology 2010 [5]        | Sicca syndrome and salivary gland infiltration in children with autoimmune disorders: when can we diagnose Sjögren syndrome?   |
|       | Tomita M. Clinical and<br>Experimental<br>Rheumatology 2005 [6]         | Usefulness of magnetic resonance sialography in patients with juvenile Sjögren's syndrome.   |
| 不採用論文 | Botsios C Joint Bone<br>Spine 2011                                      | Elderly onset of primary Sjögren's syndrome: clinical manifestations, serological features and oral/ocular diagnostic tests. Comparison with adult and young onset of the disease in a cohort of 336 Italian patients. |
|       | de Souza TR Pediat Dent<br>2012   | Juvenile Sjögren syndrome: distinctive age, unique findings.   |
|       | Longhi BS. Clinics 2011   | Primary Sjögren's syndrome in children: is a family approach indicated?  |
|       | Singer NG. Current<br>Rheumatology Reports<br>2008                      | Sjögren's syndrome in childhood.   |
|       | Houghton K J Rheumatol<br>2005  | Primary Sjögren's syndrome in children and adolescents: are proposed diagnostic criteria applicable?   |
|       | Nieto-Gonzalez JC.<br>Clinical and Experimental<br>Rheumatology 2014    | Salivary gland ultrasound in children: a useful tool in the diagnosis of juvenile Sjögren's syndrome.  |



【4-6 評価シート 観察研究】

|          |  |
|----------|--|
| 診療ガイドライン | CQ23 小児患者の膝病変を反映する検査所見は何か                            |
| 対象       | 16歳未満の小児SS患者   |
| 介入       | MRIシノグラフィ、シノグラフィ、唾液腺シンチグラフィ、角結膜染色、シルマーテスト、BUT、小唾液腺生検 |
| 対照       | 該当なし   |

\*バイアスリスク、非直接性

各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階  
 まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

\*\* 上昇要因

各項目の評価は“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階  
 まとめは“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる  
 各アウトカムごとに別紙にまとめる

| アウトカム                                     |        | 診断特異度の向上 |        |             |             |           |          |    |   |   |   |   |        |    |       |   |   |               |    |    |    |    |          |         |      |    |    |    |    |    |    |    |           |           |
|---|--------|----------|--------|-------------|-------------|-----------|----------|----|---|---|---|---|--------|----|-------|---|---|---------------|----|----|----|----|----------|---------|------|----|----|----|----|----|----|----|-----------|-----------|
| 個別研究                                      |        | バイアスリスク* |        |             |             |           |          |    |   |   |   |   | 上昇要因** |    | 非直接性* |   |   | リスク人数(アウトカム率) |    |    |    |    | 効果指標(信頼) | 効果指標(値) | 信頼区間 |    |    |    |    |    |    |    |           |           |
|   |        | 選択バイアス   | 実行バイアス | 検出バイアス      | 症例バイアス      | その他       | ま        | ま  | ま | ま | ま | ま | 対      | 介  | 対     | ア | ま | 対             | 対  | 介  | 介  | 介  |          |         |      | 介  | 対  | 対  |    |    |    |    |           |           |
| 研究コード                                     | 研究デザイン | 背景因子の差   | ケアの差   | 不適切なアウトカム測定 | 不完全なフォローアップ | 不十分な文書の開示 | その他のバイアス | ま  | ま | ま | ま | ま | ま      | ま  | ま     | ま | ま | ま             | ま  | ま  | ま  | ま  | ま        | ま       | ま    | ま  | ま  |    |    |    |    |    |           |           |
| Yokogawa N J Rheumatol 2014               | 横断研究   | -1       | -1     | 0           | 0           | -1        | 0        | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0      | 0  | 0     | 0 | 0 | 0             | 0  | 0  | 0  | 0  | 0        | 0       | 0    | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0         |           |
| Stiller M Clin Oral Invest 2000           | 症例集積   | -1       | -1     | -2          | 0           | -1        | 0        | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0      | 0  | 0     | 0 | 0 | 0             | -2 | 0  | NA | NA | NA       | NA      | NA   | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA        | 該当するデータなし |
| Cimaz R. Eur J Pediatr 2003               | 症例集積   | -1       | -1     | -2          | 0           | -1        | 0        | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0      | 0  | 0     | 0 | 0 | 0             | -2 | 0  | NA | NA | NA       | NA      | NA   | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | 該当するデータなし |           |
| Saad-Magalhaes C. Clin Exp Rheumatol 2011 | 症例集積   | -1       | -1     | -2          | 0           | -1        | 0        | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0      | 0  | 0     | 0 | 0 | 0             | -2 | 0  | NA | NA | NA       | NA      | NA   | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | 該当するデータなし |           |
| Schuetz C. Clin Exp Rheumatol 2010        | 症例集積   | -1       | -1     | -2          | 0           | -1        | 0        | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0      | 0  | 0     | 0 | 0 | 0             | -2 | 0  | NA | NA | NA       | NA      | NA   | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | 該当するデータなし |           |
| Tomita M. Clin Exp Rheumatol 2005         | 症例集積   | -2       | -1     | -2          | 0           | -1        | 0        | -2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0      | -1 | 0     | 0 | 0 | -2            | -1 | NA | NA | NA | NA       | NA      | NA   | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | 該当するデータなし |           |

コメント(該当するセルに記入)

|  |       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|-------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
|  |       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  | 補充性SS | 5名の小児患者にMRGシノグラフィによる唾液腺生検の所見を評価する目的の研究 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |



【4-6 評価シート 観察研究】

|                 |  |
|-----------------|--|
| <b>診療ガイドライン</b> | CQ23 小児患者の関節炎を反映する検査所見は何か                              |
| <b>対象</b>       | 16歳未満の小児SS患者   |
| <b>介入</b>       | MRIシノグラフィー、シアログラフィ、唾液腺シンチグラフィ、角結膜染色、シルマーテスト、BUT、小唾液腺生検 |
| <b>対照</b>       | 該当なし   |

\*バイアスリスク、非直接性  
 各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階  
 まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

\*\* 上昇要因  
 各項目の評価は“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階  
 まとめは“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる  
 各アウトカムごとに別紙にまとめる

| アウトカム                                     |        | 有害事象     |        |        |        |             |             |     |      |      |        |     |    |    |    |       |        |       |          |       |          |               |          |           |           |  |            |
|---|--------|----------|--------|--------|--------|-------------|-------------|-----|------|------|--------|-----|----|----|----|-------|--------|-------|----------|-------|----------|---------------|----------|-----------|-----------|--|------------|
| 研究コード                                     | 研究デザイン | バイアスリスク* |        |        |        |             |             |     |      |      |        |     |    |    |    |       | 上昇要因** |       | 非直接性*    |       |          | リスク人数(アウトカム率) |          |           |           |  | 効果指標(信頼区間) |
|   |        | 選択バイアス   | 実行バイアス | 検出バイアス | 症例バイアス | その他         |             | まとめ | 量反関係 | 効果調整 | 効果の大きさ | まとめ | 対象 | 介入 | 対照 | アウトカム | まとめ    | 対照群分子 | 対照群分子(%) | 介入群分子 | 介入群分子(%) | 効果指標(信頼)      | 効果指標(信頼) |           |           |  |            |
|   |        |          |        |        |        | 不確実なアウトカム測定 | 不完全なフォローアップ |     |      |      |        |     |    |    |    |       |        |       |          |       |          |               |          | 不十分な文書調整  | その他のバイアス  |  |            |
| Yokogawa N J Rheumatol 2014               | 横断研究   | -1       | -1     | -2     | 0      | -1          | 0           | -1  | 0    | 0    | 0      | 0   | 0  | 0  | 0  | -2    | 0      | NA    | NA       | NA    | NA       | NA            | NA       | NA        | 該当するデータなし |  |            |
| Stiller M Clin Oral Invest 2000           | 症例集積   | -1       | -1     | -2     | 0      | -1          | 0           | -1  | 0    | 0    | 0      | 0   | 0  | 0  | -2 | 0     | NA     | NA    | NA       | NA    | NA       | NA            | NA       | 該当するデータなし |           |  |            |
| Cimaz R. Eur J Pediatr 2003               | 症例集積   | -1       | -1     | -2     | 0      | -1          | 0           | -1  | 0    | 0    | 0      | 0   | 0  | -2 | 0  | NA    | NA     | NA    | NA       | NA    | NA       | NA            | NA       | 該当するデータなし |           |  |            |
| Saad-Magalhaes C. Clin Exp Rheumatol 2011 | 症例集積   | -1       | -1     | -2     | 0      | -1          | 0           | -1  | 0    | 0    | 0      | 0   | 0  | -2 | 0  | NA    | NA     | NA    | NA       | NA    | NA       | NA            | NA       | 該当するデータなし |           |  |            |
| Schuetz C. Clin Exp Rheumatol 2010        | 症例集積   | -1       | -1     | -2     | 0      | -1          | 0           | -1  | 0    | 0    | 0      | 0   | 0  | -2 | 0  | NA    | NA     | NA    | NA       | NA    | NA       | NA            | NA       | 該当するデータなし |           |  |            |
| Tomita M. Clin Exp Rheumatol 2005         | 症例集積   | -2       | -1     | -2     | 0      | -1          | 0           | -2  | 0    | 0    | 0      | -1  | 0  | -2 | -1 | NA    | NA     | NA    | NA       | NA    | NA       | NA            | NA       | 該当するデータなし |           |  |            |

コメント(該当するセルに記入)

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |



|       |                                |
|-------|--------------------------------|
| 03、04 | 重症度、有害事象について言及され、判断できる研究はなかった。 |
|-------|--------------------------------|

**【4-9 メタアナリシス】**

|             |             |  |     |     |                       |  |
|-------------|-------------|--|-----|-----|-----------------------|--|
| CQ          |             |  |     |     |                       |  |
| P           |             |  |     | I   |                       |  |
| C           |             |  |     | O   |                       |  |
| 研究デザイン      |             |  | 文献数 | コード |                       |  |
| モデル         |             |  | 方法  |     |                       |  |
| 効果指標        |             |  | 統合値 |     | (      -      )<br>P= |  |
| Forest plot | コメント:<br>ト: |  |     |     |                       |  |
| Funnel plot | コメント:<br>ト: |  |     |     |                       |  |
| その他の解析      |             |  |     |     | コメント:                 |  |
| メタリグレーション   |             |  |     |     |                       |  |
| 感度分析        |             |  |     |     |                       |  |

**【4-10 SRレポートのまとめ】**

|   |
|---|
| <p>5つの観察研究(case series)[採用文献 2-6]と1つの診断に関する比較群のある横断研究[採用文献 1]を対象とした。</p> <p>4つの case series[採用文献 2-5]では、小児 pSS における Schirmer test の陽性率は 14.3～68.9% (14.3 (1/7), 68.9 (28/40), 66.7% (4/6))であり、ばらつきが大きかった(D)。Rose Bengal の染色所見単独の結果はなく、Rose Bengal 陽性かつ Schirmer 陽性は1つの case series で 72.7% (8/11), いずれか陽性は1つの case series で 83.3% (5/6)であった (D)。</p> <p>2つの case series [採用文献 2, 3]では、小児 pSS における唾液腺造影の陽性率は 90.9～100% (90.9 (9/11), 100% (40/40))であった(D)。1つの case series (5例の pSS と3例の sSS が混在)[採用文献 6]では、MR sialography (87.5% (7/8))と X-ray sialography (87.5% (7/8))の結果が相関することを報告している(ピアソンの相関係数 0.85)(D)。</p> <p>1つの case series[採用文献 2]では、小児 pSS における唾液分泌量測定の陽性率は 81.8% (9/11)であった(D)。</p> <p>1つの case series[採用文献 3]では、小児 pSS における唾液腺シンチの陽性率は 75% (30/40)であった(D)。</p> <p>1つの case series[採用文献 4]では唾液腺造影、唾液腺シンチ、唾液分泌量のいずれかが異常であったのが、71.4% (5/7)であった (D)。</p> <p>5つの case series [採用文献 2-6]では、小児 pSS における小唾液腺生検の陽性率は 62.5～</p> |
|---|

100% (66.7(8/12), 90.9 (10/11), 100 (40/40), 62.5 (5/8), 75 (6/8), 75 (3/4)) (total 86.7% (72/83)) であった(D)。このうち1つの横断研究では対照群が設定されており、感度 66.7%, 特異度 100%であった。

小児 pSS の重症度を反映する検査所見についての研究はみられなかった。また、有害事象について言及した研究もみられなかった。

以上の結果から、唾液腺造影、小唾液腺生検は小児 pSS の腺病変に対する診断感度が比較的高く、特に SS の診断率向上に寄与すると考えられる。



## SSCQ24

## 【4-1 データベース検索結果】

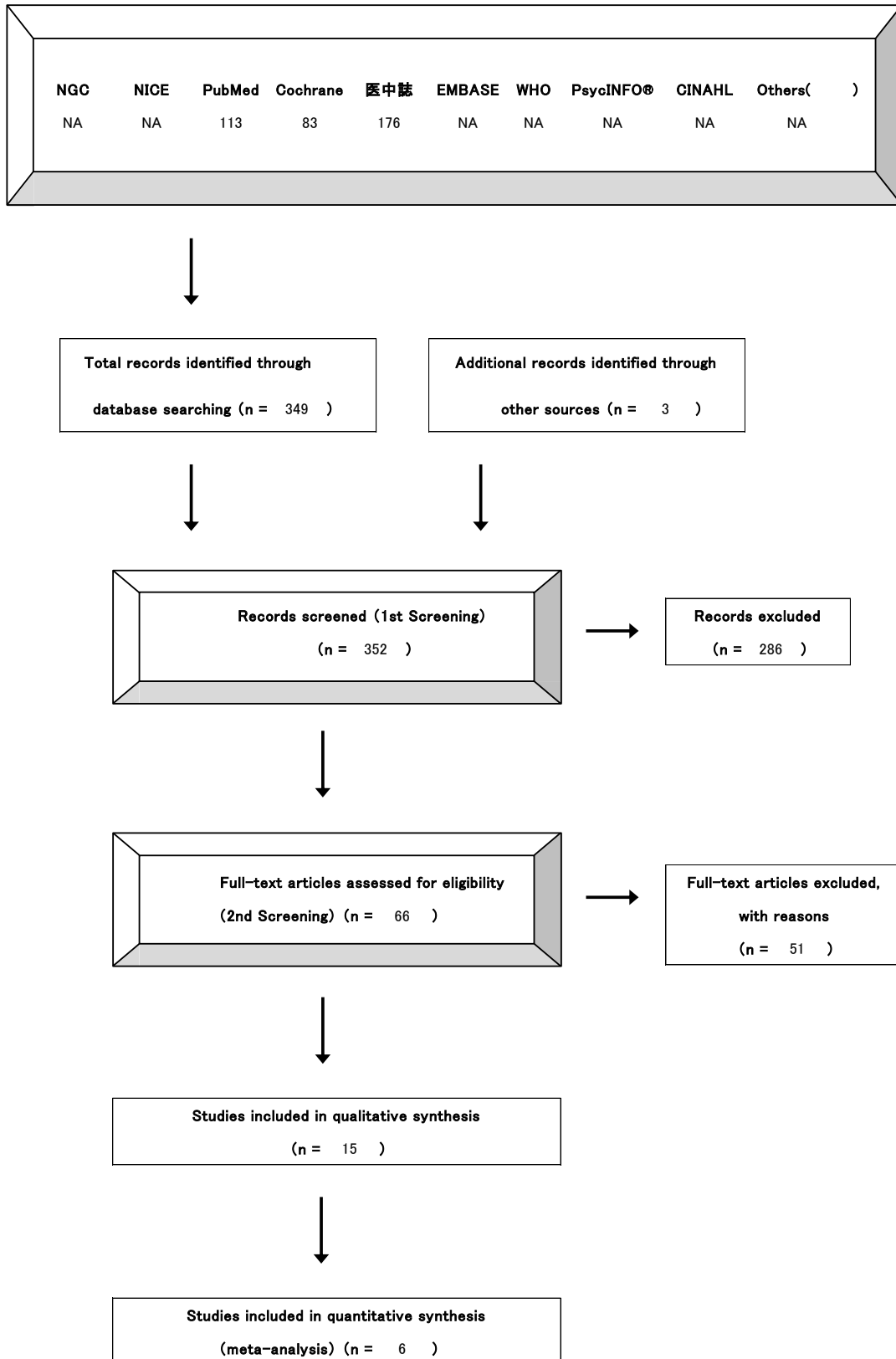
| タイトル   | SS   |      |
|--------|--|------|
| CQ     | SSCQ24 口腔乾燥症状の改善に有用な治療は何か？   |      |
| データベース | PubMed   |      |
| 日付     | 2015/7/24  |      |
| 検索者    | 野中(日本医学図書館協会)/佐野(兵庫医大)/東(兵庫医大)   |      |
| #      | 検索式  | 文献数  |
| #1     | Search Sjögren's syndrome/therapy  | 1547 |
| #2     | Search (("dry mouth" OR "Xerostomia"[Mesh:NoExp])  | 6806 |
| #3     | Search #1 AND #2   | 202  |
| #4     | Search #3 AND ("2000/01/01"[PDat] : "2015/05/31"[PDat]) AND (English[Lang] OR Japanese[Lang]) AND humans[MH] | 113  |

| タイトル   | SS   |     |
|--------|--|-----|
| CQ     | SSCQ24 口腔乾燥症状の改善に有用な治療は何か？                                     |     |
| データベース | Cochrane   |     |
| 日付     | 2015/7/24  |     |
| 検索者    | 野中(日本医学図書館協会)/佐野(兵庫医大)/東(兵庫医大)                                 |     |
| #      | 検索式  | 文献数 |
| #1     | MeSH descriptor: [Sjögren's Syndrome] explode all trees        | 143 |
| #2     | MeSH descriptor: [Xerostomia] explode all trees                | 529 |
| #3     | #1 and #2 Limits:Publication Year from 2000 to 2015 in Trials, | 83  |

## 【4-1 データベース検索結果】

| タイトル   | SS  |       |
|--------|---|-------|
| CQ     | SSCQ24 口腔乾燥症状の改善に有用な治療は何か？  |       |
| データベース | 医中誌   |       |
| 日付     | 2015/7/25   |       |
| 検索者    | 野中(日本医学図書館協会)/佐野(兵庫医大)/東(兵庫医大)  |       |
| #      | 検索式   | 文献数   |
| #1     | (Sjögren 症候群/TH or シェーグレン症候群/AL)  | 10456 |
| #2     | (@口内乾燥症;薬物療法/TH or @口内乾燥症;病因/TH or 口内乾燥 /AL or 唾液分泌/TH or 咳嗽/TH or 渇き/TH) | 14668 |
| #3     | #1 AND #2   | 837   |
| #4     | #3 and (DT=2000:2015 and PT=原著論文)   | 176   |

【4-2 文献検索フローチャート】PRISMA声明を改変 SS CQ24



【4-3 二次スクリーニング後の一覧表】

| 文献   | 研究デザイン                                | P       | I                                 | C       | O  | 除外 | コメント                               |
|--|---------------------------------------|---------|-----------------------------------|---------|--|----|------------------------------------|
| Hu W. Chin Med J (Engl), 2014              | multicenter, double-blind, randomized | 240 pSS | ShengJinRunZaoYan gXue granules   | placebo | salivary flow rate, sugar test, safety                       | ×  | ShengJinRunZaoYangXueに相当する本邦の薬剤不明。 |
| Aliko A. Rheumatol Int, 2012               | Prospective, Open label, Single arm   | 21 sSS  | Oral Balance®                     | None    | 7-items questionnaire, VAS, unstimulated whole salivary flow |    | 保湿剤                                |
| Ramos-Casals M. JAMA, 2010                 | Systematic review                     | pSS     | oral pilocarpine, oral cevimeline | placebo | dry mouth, adverse events                                    | ×  | RCTが抽出されているがメタアナリシスが行われていない。       |
| Minozzi F. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2009 | Narrative review                      | SS      | pilocarpine, cevimeline           | None    | salivary flow rate, symptoms, side effects                   | ×  | Narrative reviewのため除外              |
| Jorkjend L. Swed Dent J, 2008              | Prospective                           | 51 sSS  | pilocarpine 0.7mg/10kg            | None    | RWS, SWS, questionnaire                                      | ×  | RCTでない。                            |
| Weber J. Drugs, 2008                       | Narrative review                      | SS      | cevimeline                        | placebo | dry mouth, salivary flow, symptoms, tolerability             | ×  | Narrative reviewのため除外              |
| Alpöz E. Clin Oral Investig, 2008          | Prospective, Cross-over               | 29 pSS  | Xialine®                          | placebo | objective symptoms, questionnaire                            | ×  | Xialine®:本邦にない。主成分のキ               |

|   |  |                     |   |         |   |   |   |
|---|--|---------------------|---|---------|---|---|---|
|   | r,<br>Single-blind                     |                     |   |         | aire, VAS,<br>salivary<br>flow rate   |   | サンタンガムは増粘剤として化粧品に含まれたり、食品添加物として使用。      |
| von Bültzingslöwen I.<br>Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2007 | Systematic review                      | SS                  | pilocarpine (oral and mouthwash),<br>cevimeline | placebo | salivary flow rate,<br>subjective symptoms  | × | RCT が抽出されているがメタアナリシスが行われていない。           |
| Yamada H. Clin Rheumatol, 2007  | Prospective, Open label,<br>Single arm | 30 pSS              | cevimeline                                      | None    | WSS,<br>SPOD  | × | 主はcevimelineの効果予測因子を検討した内容。WSSもSS内での比較。 |
| Wu CH. J Formos Med Assoc, 2006   | RCT                                    | 44 SS (pSS and sSS) | pilocarpine 5mgx4/day                           | placebo | questionnaire, VAS,<br>Saxon's test,<br>safety  |   |   |
| Ogawa N. Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi, 2004                                | Prospective, Open label,<br>Single arm | 9 SS                | cevimeline 60-90mg/day                          | None    | VAS,<br>Saxon's test,<br>laboratory data,<br>Scintigraphy, MR sialography,<br>adversed events | × | RCTでない。                                 |
| Petrone D. Arthritis Rheum,   | RCT                                    | 197 SS (pSS         | cevimeline                                      | placebo | Global assessme   |   |   |

|  |   |                                  |   |         |   |   |                               |
|--|---|----------------------------------|---|---------|---|---|-------------------------------|
| 2002                                   |   | and sSS)                         | 15mgx3/d ay,<br>30mgx3/d ay   |         | nt,<br>subjective<br>assessment,<br>salivary<br>flow,<br>safety             |   |                               |
| Rhodus NL. J<br>Otolaryngol,<br>2000   | Prospecti<br>ve, Open<br>label,<br>Single arm | 15 SS<br>(6 pSS<br>and 9<br>sSS) | Optimoist<br>®  | None    | salivary<br>flow,<br>symptoms,<br>oral pH,<br>microflora,<br>swallowing     | × | Optimoist®:<br>本邦にな<br>い。     |
| Wynn RL. Gen<br>Dent, 2000             | Narrative<br>review                           | SS                               | artificial<br>saliva<br>products,<br>pilocarpine<br>,<br>cevimeline | None    |   | × | Narrative<br>review のた<br>め除外 |
| Dawson LJ.<br>Rheumatology,<br>2000    | Editorial                                     | SS                               |   |         |   | × | Editorial の<br>ため除外           |
| Vivino FB. Arch<br>Intern Med, 1999    | RCT   | 373 SS<br>(pSS<br>and<br>sSS)    | pilocarpine<br>,<br>2.5mgx4/d<br>ay,<br>5mgx4/d<br>ay               | placebo | questionn<br>airs,<br>salivary<br>flow,<br>safety                           |   |                               |
| Papas AS. J Clin<br>Rheumatol, 2004    | RCT   | 256 SS<br>(pSS<br>and<br>sSS)    | pilocarpine<br>, 0-6w<br>5mg/6h,<br>6-12w<br>7.5mg/6h               | placebo | questionn<br>airs,<br>salivary<br>flow,<br>overall<br>assessment,<br>safety |   |                               |
| Johansson G.<br>Gerodontology,<br>2001 | Prospecti<br>ve,<br>Cross-ove<br>r,           | 22 SS                            | Salinum®<br>alone or<br>with<br>addition of                         | None    | dental<br>plaque,<br>bleeding,<br>mirror                                    | × | Salinum®:<br>本邦にな<br>い。       |

|                                  |                                       |                           |                                    |                     |   |   |                                       |
|----------------------------------|---------------------------------------|---------------------------|------------------------------------|---------------------|---|---|---------------------------------------|
|                                  | double-blind                          |                           | chlorhexidine                      |                     | friction test, microbiological analysis, questionnaire        |   |                                       |
| Alves MB. Quintessence Int, 2004 | Cross-over, single-blind              | 28 pSS                    | Oral Balance®                      | Placebo             | subjective assessment   |   |                                       |
| Leung KC. Clin Rheumatol, 2008   | RCT, Cross-over                       | 50 SS (22 pSS and 28 sSS) | cevimeline, 30mgx3/day             | Placebo             | questionnaires, sialometry, clinical assessment, side effects |   |                                       |
| Fife RS. Arch Intern Med, 2002   | RCT                                   | 75 SS (pSS and sSS)       | cevimeline, 30mgx3/day, 60mgx3/day | Placebo             | global patient evaluation, VAS, salivary flow, safety         |   |                                       |
| Tanner K. Laryngoscope, 2013     | Prospective, Cross-over, double-blind | 11 pSS                    | nebulized isotonic saline          | nebulized water     | PTP, vocal effort, mouth and throat dryness                   | × | Placebo-control ではない。                 |
| Xiao L. Phytomedicine, 2011      | RCT                                   | 16 pSS                    | dendrobium candidum extract        | Placebo             | salivary flow   | × | dendrobium candidum→セッコク:相当する本邦の薬剤不明。 |
| Tsifetaki N. Ann Rheum Dis, 2003 | RCT                                   | 85 SS                     | pilocarpine                        | without pilocarpine | subjective assessment   | × | outcome が dry eye のみ                  |

|  |  |                                |   |                                    |   |   |  |
|--|--|--------------------------------|---|------------------------------------|---|---|--|
|  |  |                                |   | ne                                 | nt,<br>Schirmer's<br>-I test,<br>Rose<br>Bengal,<br>imprint<br>test |   | のため除外  |
| 篠崎昌一. 日本<br>口腔外科学会<br>雑誌, 2015                               | Prospecti<br>ve,<br>Cross-over,<br>Single<br>arm | 76 SS                          | cevimeline<br>,<br>pilocarpine<br>(Step up) | None                               | SWS,<br>UWS,<br>VAS, 副<br>作用  | × | CHとPHの<br>Cross-over.<br>Cross-over<br>で副作用の<br>変化も見て<br>いる。 |
| 石田孝文. 日本<br>口腔内科学会<br>雑誌, 2014                               | Retrospec<br>tive                                | 64 SS                          | pilocarpine<br>10 or<br>15mg/日              | None                               | ガムテス<br>ト, 自覚症<br>状スコア,<br>副作用                                      | × | RCT でな<br>い。   |
| Iwabuchi H. J<br>Oral Maxillofac<br>Surg Med<br>Pathol, 2014 | RCT,<br>Single-blind                             | 40 SS                          | pilocarpine<br>2.5mg x4/<br>日               | pilocarpi<br>ne 5mg<br>x3/日        | hyperhidro<br>sis   | × | ピロカルピン<br>の少量分割<br>投与による<br>多汗症発生<br>率への影響<br>を見たもの          |
| 戸谷収二.<br>Progress in<br>Medicine, 2014                       | Retrospec<br>tive                                | 47 SS<br>(45<br>pSS, 2<br>sSS) | pilocarpine<br>2.5mg x1/<br>日で開始            | pilocarpi<br>ne 5mg<br>x1/日<br>で開始 | 唾液分泌<br>量, VAS  | × | 少量開始の<br>有効性と安<br>全性   |
| 田中四郎. 岐阜<br>歯科学会雑誌,<br>2013                                  | 症例報告   | SS, 77<br>才女性                  | cevimeline<br>含嗽                            | None                               | パーキン<br>ソン病症<br>状の増悪  | × | セビメリン<br>(内服)はパ<br>ーキンソニ<br>ズム又はパ<br>ーキンソン<br>病の患者で<br>禁忌    |
| キッセイ薬品工<br>業安全性情報<br>部. 新薬と臨床,<br>2014                       | Prospecti<br>ve, Single<br>arm                   | 532 SS                         | pilocarpine                                 | None                               | 全般改善<br>度, 重症<br>度 VAS,<br>副作用                                      | × | 特定使用成<br>績調査   |
| 田嶋理江. 日本   | Prospecti  | 26 SS                          | pilocarpine                                 | None                               | サクソ   | × | 漸増法によ  |

|                                |   |   |                               |                             |                                      |   |  |
|--------------------------------|---|---|-------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------|---|--|
| 口腔内科学会<br>雑誌, 2013             | ve, Single<br>arm   | (24<br>pSS, 2<br>sSS)                           | 7.5mg/日<br>で 開始し<br>漸増        |                             | ン,VAS,<br>アンケート,<br>他覚所<br>見,副作用     |   | るコンプライ<br>アンスと臨<br>床効果を見<br>ている。<br>Single arm<br>であり、比較<br>試験でない。 |
| 福島洋介. 日本<br>口腔科学会雑<br>誌, 2011  | Prospecti<br>ve, Single<br>arm                                    | 15 口<br>腔乾燥<br>+唾液<br>減患者<br>うち 9<br>SS         | アクアム<br>ーカス®                  | None                        | 唾液分泌<br>量, 口腔<br>湿潤度,<br>乾燥感<br>VAS  |   | 口腔保湿剤<br>全員 SS で<br>はない。   |
| 長岡章平. 新薬<br>と臨床, 2011          | Prospecti<br>ve, Single<br>arm                                    | 33 pSS  | pilocarpine<br>15mg/日         | None                        | 口腔乾燥<br>評価,<br>VAS, 改<br>善度, 唾<br>液量 | × | 長岡らの報<br>告: 1年の評<br>価 RCTで<br>ない。                                  |
| 岩淵博史. 日本<br>口腔粘膜学会<br>雑誌, 2010 | Prospecti<br>ve<br>(non-Rand<br>omized ?),<br>Controlled<br>trial | 20<br>SS+pil<br>o-carpi<br>n10,>1<br>m+多<br>汗あり | pilocarpine<br>2.5mg x4/<br>日 | pilocarpi<br>ne 5mg<br>x2/日 | 乾燥感,<br>改善, 唾<br>液量, 多<br>汗, 頻尿      | × | 少量分割投<br>与による多<br>汗軽減の評<br>価                                       |
| 長岡章平. 新薬<br>と臨床, 2010          | Prospecti<br>ve, Single<br>arm                                    | 103<br>pSS                                      | pilocarpine<br>15mg/日         | None                        | 口腔乾燥<br>評価,<br>VAS, 改<br>善度, 唾<br>液量 | × | 長岡らの報<br>告: 12 週の<br>評価  |
| 目瀬浩. 歯科薬<br>物療法, 2009          | Prospecti<br>ve, Single<br>arm                                    | 9<br>pSS+c<br>evi-me<br>line,<br>>2m            | pilocarpine                   | None                        | 唾液量,<br>自覚症状,<br>他覚所見,<br>副作用        | × | cevimeline<br>→<br>pilocarpine<br>への変更の<br>評価。RCT<br>ではない。         |
| 角田和之. 日本<br>口腔粘膜学会<br>雑誌, 2009 | Prospecti<br>ve, Single<br>arm                                    | 37 SS<br>(28<br>pSS, 9                          | pilocarpine<br>15mg/日         | None                        | 唾液量,<br>自覚症状,<br>VAS, 他              | × | RCT でな<br>い。   |



|                                  |   | sSS)                                      |                                   |   | 覚所見   |   |  |
|----------------------------------|---|---|-----------------------------------|---|---|---|--|
| Funayama S. 新<br>潟歯学会雑誌,<br>2009 | Prospecti<br>ve, Single<br>arm                                    | 12 pSS                                    | cevimeline<br>30mgx3/<br>日        | None  | 唾液<br>量,MMP-9<br>,<br>Na,K,Cl,Ca<br>, Amy 活性    | × | コントロール<br>群を設けて<br>いるが結果<br>なく、比較も<br>していない<br>ので<br>Single-arm。           |
| 小野裕輔. デン<br>タルハイジーン,<br>2009     | Prospecti<br>ve, Single<br>arm                                    | 44 SS                                     | アズノー<br>ル含嗽 or<br>フィットエ<br>ンジェル®  | None  | 自覚症<br>状、他覚<br>所見、唾<br>液量                       |   | フィットエン<br>ジェルは取<br>り扱われな<br>いよう。   |
| 第一三共, 日本<br>化薬. 新薬と臨<br>床, 2009  | Prospecti<br>ve, Single<br>arm                                    | 273 SS                                    | cevimeline                        | None  | 自覚症状,<br>他覚所見,<br>唾液量,<br>副作用                   | × | 製造販売後<br>調査<br>長期使用<br>(15ヶ月)  |
| 岩淵博史. 日本<br>口腔粘膜学会<br>雑誌, 2008   | Retrospec<br>tive   | 30 SS<br>(28<br>pSS, 2<br>sSS)            | pilocarpine<br>10 or<br>15mg/日    | None  | 唾液量,<br>自覚症状,<br>副作用                            | × | RCT でな<br>い。   |
| 日本化薬, 第一<br>三共. 新薬と臨<br>床, 2008  | Prospecti<br>ve, Single<br>arm                                    | 2212<br>SS                                | cevimeline                        | None  | 自覚症状,<br>他覚所見,<br>副作用                           | × | 製造販売後<br>調査  |
| 後藤聡, 栃木県<br>歯科医学会誌,<br>2008      | Prospecti<br>ve<br>(non-Rand<br>omized ?),<br>Controlled<br>trial | 12 SS                                     | cevimeline<br>+ キシリト<br>ール 含<br>嗽 | cevime<br>line のみ<br>or<br>cevi-mel<br>ine+重曹 | 安静時唾<br>液量, 苦<br>味緩和効<br>果                      | × | cevimeline<br>単独の含嗽<br>は苦いので<br>その緩和の<br>ためのキシ<br>リトール添<br>加の評価            |
| 菅井進. 薬理と<br>治療, 2007             | Prospecti<br>ve, Single<br>arm                                    | 115 SS<br>+<br>口腔乾<br>燥 VAS<br>25mm<br>以上 | pilocarpine<br>15mg/日             | None  | 乾燥<br>VAS、日<br>常障害<br>度、唾液<br>量、改善<br>度、副作<br>用 | × | 52 週評価<br>効果不十<br>分:20mg/日<br>に増 副作<br>用発現:<br>10mg/日に<br>減 20mg/<br>日は常用量 |

|                        |   |                           |                                 |                           |                           |   | オーバー                                   |
|------------------------|---|---------------------------|---------------------------------|---------------------------|---------------------------|---|--|
| 岩淵博史. 日本口腔粘膜学会雑誌, 2007 | Prospective, Single arm                         | 104 SS (97 pSS, 7 sSS)    | cevimeline 30mgx3/日 or 30mgx2/日 | None                      | 唾液量、自覚症状改善度、副作用           | × | RCTでない。                                |
| 大山順子. 日本口腔外科学会雑誌, 2007 | Prospective, Single arm                         | 60 SS                     | cevimeline 30mgx3/日(漸増法)        | None                      | 唾液量、他覚症状、自覚症状、副作用         | × | RCTでない。                                |
| 土井田誠. 日本口腔科学会雑誌, 2006  | Prospective (non-Randomized?), Controlled trial | 62 SS                     | cevimeline 30mgx3/日で開始          | cevimeline 漸増 or セレキノン®併用 | 唾液量、口腔乾燥VAS、副作用           | × | 漸増法、セレキノン®併用によるセビメリンの副作用発現の予防効果を評価     |
| 今井裕. 栃木県歯科医学会誌, 2006   | Retrospective                                   | 21 SS                     | cevimeline                      | None                      | 唾液量、自覚症状アンケート、他覚所見、副作用    | × | RCTでない。                                |
| 西山和秀. 日本口腔粘膜学会雑誌, 2006 | Prospective, Single arm                         | 32 SS (23 pSS, 9 sSS)     | cevimeline 30mgx3/日(30-60減可)    | None                      | 唾液量、自覚症状                  | × | RCTでない。                                |
| 青木秀哲. 歯科医学, 2006       | Prospective, Single arm                         | dry mouth 性味覚障害 10のうち4 SS | cevimeline 含嗽                   | None                      | 口腔内所見、味覚、湿潤度、舌 pH、真菌、血液検査 | × | 味覚障害。全員 SSではない。cevimeline 含嗽は承認外使用となる。 |
| 根来篤. 口腔・咽頭科, 2006      | Prospective (non-Randomized),                   | 口腔乾燥+SS 以外 70             | cevimeline 30mgx3/日             | 麦門冬湯 3gx3/日               | 口腔乾燥VAS、唾液量               | × | SSは除外されている。                            |

|                        |                         |               |                                |                                |                                  |   |                     |
|------------------------|-------------------------|---------------|--------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|---|---------------------|
|                        | Controlled trial        |               |                                |                                |                                  |   |                     |
| 大野修嗣. 漢方と最新治療, 2006    | RCT                     | 64 SS         | 麦門冬湯 (単独, +六味丸, +八味地黄丸)        | 補中益氣湯                          | 唾液量                              |   |                     |
| 山下弘之. 診療と新薬, 2006      | Case series study       | 4 SS          | cevimeline 90mg/日 or 60mg/日    | None                           | 唾液量、全般的 QOL                      | × | RCT でない。            |
| 野口朱美. 診療と新薬, 2006      | Prospective, Single arm | 14 SS         | cevimeline 含嗽                  | None                           | 自覚症状、唾液量、副作用                     | × | RCT でない。            |
| 山本一彦. 日本口腔粘膜学会雑誌, 2005 | Prospective, Single arm | 3 SS+ 口腔乾燥 27 | オーラルバランス®                      | None                           | 自他覚症状 VAS、総合、コンプライアンス、副作用        |   | SS は 3/30 例のみ       |
| 西澤芳男. 日本唾液腺学会誌, 2004   | RCT                     | 229 pSS       | 麦門湯 (MMDT)                     | Placebo                        | 唾液量、自他覚 VAS、皮膚温、関節痛、咳、疼痛、検査値、副作用 |   |                     |
| 長岡章平. 新薬と臨床, 2004      | RCT (準 RCT)             | 60 SS         | cevimeline 30mgx1/日 → 30mgx2/日 | cevimeline 30mgx1/日 → 30mgx3/日 | 自覚症状、唾液量、臨床検査、尿検査                | × | 低用量開始による副作用軽減と継続率上昇 |
| 伊藤聡. 中部リウマチ, 2004      | Prospective, Single arm | 26 SS         | cevimeline 90mg/日              | None                           | 唾液量、口腔内所見、心理調査                   | × | RCT でない。            |

|                            |                         |                              |                                |        |                             |   |                                |
|----------------------------|-------------------------|------------------------------|--------------------------------|--------|-----------------------------|---|--------------------------------|
| 瀧重成. 市立鉏路総合病院医学雑誌, 2004    | Prospective, Single arm | 13 SS                        | cevimeline 30-90mg/日           | None   | 唾液量、自覚症状、副作用                | × | RCTでない。                        |
| 前田学. 西日本皮膚科, 2004          | Prospective, Single arm | 137: pSS 19, sSS 12, SS 疑 80 | cevimeline                     | None   | 唾液量、自覚症状、舌乳頭、副作用            | × | 全員 SS ではない。「SS 疑」が多い。RCT でもない。 |
| 岩淵博史. 日本口腔粘膜学会雑誌, 2002     | Prospective, Single arm | 51 SS                        | cevimeline 30mgx3/日 (30-60 減可) | None   | 唾液量、自覚症状、他覚所見、血液検査、副作用      | × | RCTでない。                        |
| 長岡章平. 新薬と臨床, 2003          | Prospective, Single arm | 110 SS                       | cevimeline 30mgx3/日            | None   | 口腔乾燥症状、VAS、改善度、唾液量、血液検査、副作用 | × | RCTでない。                        |
| 岩淵博史. 新薬と臨床, 2002          | Prospective, Single arm | 25 SS +ガム試験 <10ml/10分        | cevimeline 30mgx3/日 (30-60 減可) | None   | 唾液量、自覚症状、他覚所見、血液検査、副作用      | × | RCTでない。                        |
| 玉置繁憲. 診療と新薬, 2002          | Prospective, Single arm | 8 SS                         | cevimeline 30mgx3/日 (30-60 減可) | None   | 唾液量、自覚症状、血液検査、抗体量、副作用       | × | RCTでない。                        |
| 角田博之. DENTAL DIAMOND, 2001 | Prospective, Single arm | 11 SS +ガム試験 <10ml/           | オーラル バランス®                     | サリベート® | コンプライアンス、乾燥改善、持続時間          |   |                                |

|                   |                        |       |        |       |          |  |
|-------------------|------------------------|-------|--------|-------|----------|--|
|                   |                        | 10分   |        |       |          |  |
| 鳥飼勝隆. 医学と薬学, 1986 | Cross-over, Single arm | 20 SS | サリベート® | TZ-04 | 症状改善、安全性 |  |

#### 【4-4 引用文献リスト】

|      |  |  |
|------|--|--|
| 採用論文 | Petrone D. Arthritis Rheum. 2002. [1]  | A double-blind, randomized, placebo-controlled study of cevimeline in Sjögren's syndrome patients with xerostomia and keratoconjunctivitis sicca.  |
|      | Leung KC. Clin Rheumatol. 2008. [2]    | The efficacy of cevimeline hydrochloride in the treatment of xerostomia in Sjögren's syndrome in southern Chinese patients: a randomised double-blind, placebo-controlled crossover study. |
|      | Fife RS. Arch Intern Med. 2002. [3]    | Cevimeline for the treatment of xerostomia in patients with Sjögren's syndrome: a randomized trial.  |
|      | Wu CH. J Formos Med Assoc. 2006. [4]   | Pilocarpine hydrochloride for the treatment of xerostomia in patients with Sjögren's syndrome in Taiwan—a double-blind, placebo-controlled trial.  |
|      | Papas AS. J Clin Rheumatol. 2004. [5]  | Successful treatment of dry mouth and dry eye symptoms in Sjögren's syndrome patients with oral pilocarpine: a randomized, placebo-controlled, dose-adjustment study.                      |
|      | Vivino FB. Arch Intern Med. 1999. [6]  | Pilocarpine tablets for the treatment of dry mouth and dry eye symptoms in patients with Sjögren syndrome: a randomized, placebo-controlled, fixed-dose, multicenter trial.                |
|      | 大野 修嗣. 漢方と最新治療. 2006. [7]              | 免疫疾患の漢方薬 RCT シェーグレン症候群の唾液分泌障害に対する漢方薬治療の効果.   |
|      | 西澤芳男. 日唾液腺会誌. 2004. [8]                | 原発性シェーグレン症候群唾液分泌能改善効果に対する前向き,多施設無作為 2重盲検試験.  |
|      | Aliko A. Rheumatol Int. 2012. [9]      | Evaluation of the clinical efficacy of Biotène Oral Balance in patients with secondary Sjögren's syndrome: a pilot study.  |
|      | Alves MB. Quintessence Int. 2004. [10] | Saliva substitute in xerostomic patients with primary Sjögren's syndrome: a single-blind trial.  |
|      | 山本一彦. 日口粘膜誌. 2005. 11(1): 1-7. [11]    | 口腔乾燥症患者における保湿ジェルの効果. 日口粘膜誌.  |
|      | 角田博之. DENT                             | シェーグレン症候群患者におけるオーラルバランス  |











【4-5 評価シート 介入研究】

|          |                           |
|----------|---------------------------|
| 診療ガイドライン | SSQ24 口腔乾燥症状の改善に有用な治療は何か？ |
| 対象       | SSの腺病変                    |
| 介入       | ピロカルピン塩酸塩                 |
| 対照       | プラセボ                      |

\* 各項目の評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階  
 まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる  
 各アウトカムごとに別紙にまとめる

| アウトカム           |        | 唾液分泌量の改善 |        |        |     |        |            |            |        |          |     |       |    |               |       |     |      |       |      |       |          |         |      |      |           |
|-----------------|--------|----------|--------|--------|-----|--------|------------|------------|--------|----------|-----|-------|----|---------------|-------|-----|------|-------|------|-------|----------|---------|------|------|-----------|
| 個別研究            |        | バイアスリスク* |        |        |     |        |            |            |        |          |     | 非直接性* |    | リスク人数(アウトカム率) |       |     |      |       |      |       |          |         |      |      |           |
|                 |        | 選択バイアス   |        | 実行バイアス |     | 検出バイアス |            | 症例減少バイアス   |        | その他      |     | 対照    | 介入 | 対照            | アウトカム | 対照  | 介入   | 対照    | 介入   |       |          |         |      |      |           |
| 研究コード           | 研究デザイン | ランダム化    | コンシメント | 盲検化    | 盲検化 | ITT    | アウトカム不完全報告 | 選択的アウトカム報告 | 早期試験中止 | その他のバイアス | まとめ | 対照    | 介入 | 対照            | アウトカム | まとめ | 対照群母 | 対照群分子 | 介入群母 | 介入群分子 | 効果指標(種別) | 効果指標(値) | 信頼区間 |      |           |
| Wu CH. 2006     | RCT    | 0        | 0      | 0      | 0   | 0      | -1         | 0          | 0      | 0        | 0   | 0     | -1 | 0             | 0     | -1  | 21   | 6     | 28.6 | 23    | 15       | 65.2    | RR   | 2.28 | 1.09-4.78 |
| Papas AS. 2004  | RCT    | 0        | 0      | 0      | 0   | 0      | -1         | 0          | 0      | 0        | 0   | 0     | -1 | 0             | 0     | -1  | 128  | NA    | NA   | 128   | NA       | NA      | NA   | NA   | NA        |
| Vivino FB. 1999 | RCT    | -1       | 0      | 0      | -1  | 0      | -1         | 0          | 0      | 0        | 0   | 0     | -1 | 0             | 0     | -1  | 125  | NA    | NA   | 127   | NA       | NA      | NA   | NA   | NA        |

コメント(該当するセルに記入)

|  |  |              |  |  |  |  |       |  |  |  |  |  |                             |  |  |  |      |       |            |                                  |       |               |   |  |
|--|--|--------------|--|--|--|--|-------|--|--|--|--|--|-----------------------------|--|--|--|------|-------|------------|----------------------------------|-------|---------------|---|--|
|  |  |              |  |  |  |  | 脱落例あり |  |  |  |  |  | 日本より多い<br>日4回               |  |  |  | プラセボ | %より算出 | 唾液量が増加した割合 | 5mgx4/日                          | %より算出 | 唾液量が増加した割合    | オメザンクレンテクト増加者数平均増加量(12w)  | 唾液量増加者の割合。平均増加量と乳業薬群で有意に高値。(増加者) p=0.02 (増加量) p=0.0014 |
|  |  |              |  |  |  |  | 脱落例あり |  |  |  |  |  | 日本より多い<br>日4回。6-12週は7.5mg/回 |  |  |  | プラセボ |       |            | (0-6w) 5mgx4/日 (6-12w) 7.5mgx4/日 |       | 平均唾液量(6w,12w) | 評価不能<br>実薬群は全観察期間においてプラセボ群と比べて有意に平均唾液量が増加。(p<0.0001)                              |  |
|  |  | ランダム化の方法が不明確 |  |  |  |  | 脱落例あり |  |  |  |  |  | 日本より多い<br>日4回               |  |  |  | プラセボ |       |            | 5mgx4/日。127人。2.5mgx4/日。121人      |       | 平均唾液量(6w,12w) | 評価不能<br>5mg群は全観察期間においてプラセボ群と比べて有意に唾液量が高値。(p<0.003, <0.001) 2.5mg群はプラセボ群と比べて有意差なし。 |  |

【4-5 評価シート 介入研究】

|          |                           |
|----------|---------------------------|
| 診療ガイドライン | SSQ24 口腔乾燥症状の改善に有用な治療は何か？ |
| 対象       | SSの腺病変                    |
| 介入       | ピロカルピン塩酸塩                 |
| 対照       | プラセボ                      |

\* 各項目の評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階  
 まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる  
 各アウトカムごとに別紙にまとめる

| アウトカム           |        | 口腔乾燥症状の改善 |        |        |          |     |            |            |        |          |     |               |    |    |       |     |     |       |       |       |          |         |      |           |
|-----------------|--------|-----------|--------|--------|----------|-----|------------|------------|--------|----------|-----|---------------|----|----|-------|-----|-----|-------|-------|-------|----------|---------|------|-----------|
| 個別研究            |        | バイアスリスク*  |        |        |          |     |            |            |        |          |     | リスク人数(アウトカム率) |    |    |       |     |     |       |       |       |          |         |      |           |
|                 |        | 選択バイアス    | 実行バイアス | 検出バイアス | 症例減少バイアス | その他 |            |            | 非直接性*  |          |     | リスク人数(アウトカム率) |    |    |       |     |     |       |       |       |          |         |      |           |
| 研究コード           | 研究デザイン | ランダム化     | コンシメント | 盲検化    | 盲検化      | ITT | アウトカム不完全報告 | 選択的アウトカム報告 | 早期試験中止 | その他のバイアス | まとめ | 対象            | 介入 | 対照 | アウトカム | まとめ | 対照群 | 対照群分子 | 介入群分子 | 介入群分子 | 効果指標(種別) | 効果指標(値) | 信頼区間 |           |
| Wu CH. 2006     | RCT    | 0         | 0      | 0      | 0        | 0   | -1         | 0          | 0      | 0        | 0   | 0             | -1 | 0  | 0     | -1  | 21  | 5     | 23.8  | 23    | 16       | RR      | 2.92 | 1.30-6.58 |
| Papas AS. 2004  | RCT    | 0         | 0      | 0      | 0        | 0   | -1         | 0          | 0      | 0        | 0   | 0             | -1 | 0  | 0     | -1  | 110 | 34    | 31    | 111   | 68       | RR      | 1.98 | 1.44-2.72 |
| Vivino FB. 1999 | RCT    | -1        | 0      | 0      | -1       | 0   | -1         | 0          | 0      | 0        | 0   | 0             | -1 | 0  | 0     | -1  | 125 | 39    | 31.1  | 127   | 78       | RR      | 1.97 | 1.47-2.64 |

コメント(該当するセルに記入)

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|---|
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 口腔乾燥 口腔不快 唾液 漱水なしでの会話<br>実薬群は偽薬群に比べて有意に改善(p<0.004, 0.04, 0.0094, 0.02) 咀嚼-嚥下は改善傾向(p=0.07) 5項目よりVASは咀嚼嚥下より有意に改善(p<0.01) 歯痛は有意差なし<br>(p=0.00) 吐き気は有意差なし(p<0.0027, 0.0003, 0.02) 口腔乾燥薬の使用は減少傾向(有意差なしp<0.11). |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 口腔乾燥不変率<br>実薬群は偽薬群に比べて有意に改善(p<0.0004, 0.0001, 0.0001, 0.0007, 0.0001)<br>一実薬24% 偽薬39%<br>一実薬14% 偽薬30%<br>口腔不快感の改善 唾液代替物の使用 漱水なしでの会話 睡眠時下は実薬は偽薬に比べて有意に改善(p<0.0004, 0.0001, 0.0001, 0.0007, 0.0001)         |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 5mg群は偽薬より有意に改善率が高い(p<0.001)<br>2.5mg群は偽薬群と有意差なし。<br>口腔不快感の減少 唾液代替物の使用減少 吐き気 睡眠は実薬は偽薬に比べて有意に改善(p<0.004, 0.02, 0.02, 0.0007, 0.004) 漱水なしでの会話は有意差なし(p<0.06)  |



【4-5 評価シート 介入研究】

| 診療ガイドライン | SSOQ24 口腔乾燥症状の改善に有用な治療は何か? |
|----------|----------------------------|
| 対象       | SSの腺病変                     |
| 介入       | ピロカルピン塩酸塩                  |
| 対照       | プラセボ                       |

\* 各項目の評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階  
 まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる  
 各アウトカムごとに別紙にまとめる

| アウトカム           | 有害事象     |       |        |     |     |     |            |            |        |          |     |    |       |    |       |     |      |       |               |      |       |     |          |         |      |    |
|-----------------|----------|-------|--------|-----|-----|-----|------------|------------|--------|----------|-----|----|-------|----|-------|-----|------|-------|---------------|------|-------|-----|----------|---------|------|----|
|                 | バイアスリスク* |       |        |     |     |     |            |            |        |          |     |    | 非直接性* |    |       |     |      |       | リスク人数(アウトカム率) |      |       |     |          |         |      |    |
| 研究コード           | 研究デザイン   | ランダム化 | コンシメント | 盲検化 | 盲検化 | ITT | アウトカム不完全報告 | 選択的アウトカム報告 | 早期試験中止 | その他のバイアス | まとめ | 対象 | 介入    | 対照 | アウトカム | まとめ | 対照群母 | 対照群分子 | (%)           | 介入群母 | 介入群分子 | (%) | 効果指標(信頼) | 効果指標(値) | 信頼区間 |    |
| Wu CH. 2006     | RCT      | 0     | 0      | 0   | 0   | 0   | 0          | -1         | 0      | 0        | 0   | 0  | 0     | -1 | 0     | 0   | -1   | 21    | NA            | NA   | 23    | NA  | NA       | NA      | NA   | NA |
| Papas AS. 2004  | RCT      | 0     | 0      | 0   | 0   | 0   | 0          | -1         | 0      | 0        | 0   | 0  | 0     | -1 | 0     | 0   | -1   | 128   | NA            | NA   | 128   | NA  | NA       | NA      | NA   | NA |
| Vivino FB. 1999 | RCT      | -1    | 0      | 0   | -1  | 0   | -1         | 0          | 0      | 0        | 0   | 0  | 0     | -1 | 0     | 0   | -1   | 125   | NA            | NA   | 127   | NA  | NA       | NA      | NA   | NA |

コメント(該当するセルに記入)

|  |  |              |  |  |     |  |  |       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                              |  |  |  |      |                                    |  |  |                         |  |
|--|--|--------------|--|--|-----|--|--|-------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|------------------------------|--|--|--|------|------------------------------------|--|--|-------------------------|--|
|  |  |              |  |  |     |  |  | 脱落例あり |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 日本より多い<br>日4回                |  |  |  | プラセボ | 5mgx4/日                            |  |  | 理学所見 ECG, 血液検査, バイタルサイン | 評価不能<br>重篤な有害事象なし。<br>実薬群の5人(21.7%)で発汗, うち3人で中止。動悸の少ない人(4.8%)。血圧, 尿拍速, 血腎, 肝機能に有意変化なし。   |
|  |  |              |  |  |     |  |  | 脱落例あり |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 日本より多い<br>日4回, 6-12週は7.5mg/回 |  |  |  | プラセボ | (0-6w) 5mgx4/日<br>(6-12w)7.5mgx4/日 |  |  | 理学所見 ECG, 血液検査          | 評価不能<br>重篤な有害事象なし。<br>機軸群に比し実薬群で発汗(p<0.0001), 頻脈(p<0.02), 潮紅(p<0.04), 悪寒(p<0.004), 増悪増加(p<0.003)が有意に多い。いずれも軽症-中等症。強い嘔吐: 5mg 3人(1人中), 7.5mg 2人。強い悪寒: 5mg 1人, 7.5mg 1人。不安定な増悪増加: 5mg 1人, 7.5mg 1人, 5mg 4人(20%)中止(2人発汗, 1人発汗+頻尿+下痢, 1人頻尿), 7.5mg 1人中止(中等度の発汗) |
|  |  | ランダム化の方法が不明確 |  |  | 記載無 |  |  | 脱落例あり |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 日本より多い<br>日4回                |  |  |  | プラセボ | 5mgx4/日: 127人, 2.5mgx4/日: 121人     |  |  | 肝-腎機能, 尿, 血, 理学所見       | 評価不能<br>重篤な有害事象なし。<br>発汗, 頻尿が実薬群で有意に多い(p<0.001, <math>\le 0.01</math>)。軽症-中等症が一般的で, 用薬依存性の傾向あり。<br>実薬群24人中5人(20%)が薬剤関連有害事象で研究中止: 2.5mg 1人(頻尿), 5mg 4人(発汗1人, 潮紅1人増悪増加1人)  |

【4-5 評価シート 介入研究】

|          |                           |
|----------|---------------------------|
| 診療ガイドライン | SSQ24 口腔乾燥症状の改善に有用な治療は何か？ |
| 対象       | SSの腺病変                    |
| 介入       | 漢方薬                       |
| 対照       | プラセボ                      |

\* 各項目の評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階  
 まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる  
 各アウトカムごとに別紙にまとめる

| 研究コード      | 研究デザイン | 唾液分泌量の改善 |        |     |     |     |            |            |        |          |     |       |    |    |       |     |               |       |     |      |       |      |         |         |      |
|------------|--------|----------|--------|-----|-----|-----|------------|------------|--------|----------|-----|-------|----|----|-------|-----|---------------|-------|-----|------|-------|------|---------|---------|------|
|            |        | バイアスリスク* |        |     |     |     |            |            |        |          |     | 非直感性* |    |    |       |     | リスク人数(アウトカム率) |       |     |      |       |      |         |         |      |
|            |        | ランダム化    | コンシメント | 盲検化 | 盲検化 | ITT | アウトカム不完全報告 | 選択的アウトカム報告 | 早期試験中止 | その他のバイアス | まとめ | 対象    | 介入 | 対照 | アウトカム | まとめ | 対照群母          | 対照群分子 | (%) | 介入群母 | 介入群分子 | (%)  | 効果指標(値) | 効果指標(値) | 信頼区間 |
| 大野修嗣, 2006 | RCT    | -1       | -1     | -1  | -1  | -1  | -1         | 0          | 0      | 0        | -1  | 0     | -1 | -1 | 0     | -1  | 28            | NA    | NA  | 30   | 23    | 76.6 | NA      | NA      | NA   |
| 西澤芳男, 2004 | RCT    | 0        | -1     | 0   | -1  | -1  | -1         | 0          | 0      | 0        | -1  | 0     | -1 | 0  | -1    | 114 | NA            | NA    | 115 | NA   | NA    | NA   | NA      | NA      | NA   |
|            |        |          |        |     |     |     |            |            |        |          |     |       |    |    |       |     |               |       |     |      |       |      |         |         |      |
|            |        |          |        |     |     |     |            |            |        |          |     |       |    |    |       |     |               |       |     |      |       |      |         |         |      |
|            |        |          |        |     |     |     |            |            |        |          |     |       |    |    |       |     |               |       |     |      |       |      |         |         |      |

コメント(該当するセルに記入)

|                |           |     |     |           |       |  |  |  |  |                 |                      |                      |       |  |           |                            |            |                 |                         |  |   |  |  |  |
|----------------|-----------|-----|-----|-----------|-------|--|--|--|--|-----------------|----------------------|----------------------|-------|--|-----------|----------------------------|------------|-----------------|-------------------------|--|---|--|--|--|
| 未脱脂で交互に振り分ける方法 | 施設内での割り付け | 記載無 | 記載無 | 脱落例を除外し解析 | 脱落例あり |  |  |  |  |                 | 薬味冬薬に六味丸、八味地黄丸の併用者あり | single armと補中益気湯との比較 | 補中益気湯 |  | 補中益気湯     | 薬味冬薬、薬味冬薬、八味地黄丸、薬味冬薬、八味地黄丸 | 唾液量が増加した割合 |                 | ガムテストによる唾液分泌量と唾液増加量(4n) | 対照群(補中益気湯)の増加量は有意に増加しなかった  | 評価不能<br>唾液分泌量は薬味冬薬群で投与後有意に増加(p<0.005)、補中益気湯群では投与前後で唾液量に有意差なし。<br>薬味冬薬群30例中7例(23.3%)で25%以上唾液量増加、補中益気湯群で2例を超える症例はなし。<br>唾液増加量は薬味冬薬群が補中益気湯群より有意に多い(p<0.005)。 |  |  |  |
| 不明確            |           | 記載無 | 記載無 | 記載無       |       |  |  |  |  | 用量が不明確6or18g/日? |                      |                      | プラセボ  |  | MMDT(薬味冬) |                            |            | サクソニンによる唾液量(SM) |                         | 評価不能<br>唾液量はMMDT群で基礎値以上に有意に増加、プラセボ群では増加せず、6ヶ月後の唾液量はMMDT群がプラセボ群より有意に多い(p<0.001)<br>MMDT群では投与開始後継続的に唾液量は増加し6週以降安定、プラセボ群では減少した。 |   |  |  |  |
|                |           |     |     |           |       |  |  |  |  |                 |                      |                      |       |  |           |                            |            |                 |                         |  |   |  |  |  |
|                |           |     |     |           |       |  |  |  |  |                 |                      |                      |       |  |           |                            |            |                 |                         |  |   |  |  |  |
|                |           |     |     |           |       |  |  |  |  |                 |                      |                      |       |  |           |                            |            |                 |                         |  |   |  |  |  |
|                |           |     |     |           |       |  |  |  |  |                 |                      |                      |       |  |           |                            |            |                 |                         |  |   |  |  |  |

【4-5 評価シート 介入研究】

|          |                           |
|----------|---------------------------|
| 診療ガイドライン | SSQ24 口腔乾燥症状の改善に有用な治療は何か？ |
| 対象       | SSの腺病変                    |
| 介入       | 漢方薬                       |
| 対照       | プラセボ                      |

\* 各項目の評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階  
 まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる  
 各アウトカムごとに別紙にまとめる

| アウトカム      |        | 口腔乾燥症状の改善 |        |     |     |     |            |            |        |          |     |     |    |       |       |               |       |          |       |          |    |         |         |      |    |    |    |    |
|------------|--------|-----------|--------|-----|-----|-----|------------|------------|--------|----------|-----|-----|----|-------|-------|---------------|-------|----------|-------|----------|----|---------|---------|------|----|----|----|----|
| 研究コード      | 研究デザイン | バイアスリスク*  |        |     |     |     |            |            |        |          |     | その他 |    | 非直接性* |       | リスク人数(アウトカム率) |       |          |       |          |    | 効果指標(種) | 効果指標(値) | 信頼区間 |    |    |    |    |
|            |        | ランダム化     | コンシメント | 盲検化 | 盲検化 | ITT | アウトカム不完全報告 | 選択的アウトカム報告 | 早期試験中止 | その他のバイアス | まとめ | 対象  | 介入 | 対照    | アウトカム | まとめ           | 対照群分子 | 対照群分子(%) | 介入群分子 | 介入群分子(%) |    |         |         |      |    |    |    |    |
| 大野修嗣, 2006 | RCT    | -1        | -1     | -1  | -1  | -1  | -1         | 0          | 0      | 0        | -1  | 0   | -1 | -1    | -2    | -2            | 28    | NA       | NA    | 30       | NA | NA      | NA      | NA   | NA | NA | NA | NA |
| 西澤芳男, 2004 | RCT    | 0         | -1     | 0   | -1  | -1  | -1         | 0          | 0      | 0        | -1  | 0   | -1 | 0     | 0     | -1            | 114   | NA       | NA    | 115      | NA | NA      | NA      | NA   | NA | NA | NA | NA |
|            |        |           |        |     |     |     |            |            |        |          |     |     |    |       |       |               |       |          |       |          |    |         |         |      |    |    |    |    |

コメント(該当するセルに記入)

|  |                |           |     |     |           |       |  |  |  |  |  |  |                      |                      |                  |       |      |  |  |                          |  |  |  |  |  |  |  |                  |  |
|--|----------------|-----------|-----|-----|-----------|-------|--|--|--|--|--|--|----------------------|----------------------|------------------|-------|------|--|--|--------------------------|--|--|--|--|--|--|--|------------------|--|
|  | 未院間で交互に振り分ける方法 | 施設内での割り付け | 記載無 | 記載無 | 脱落例を除外し解析 | 脱落例あり |  |  |  |  |  |  | 薬門冬湯に六味丸、八味地黄丸の併用者あり | single armと補中益気湯との比較 | 乾燥症状について評価されていない | 補中益気湯 |      |  |  | 薬門冬湯、薬門冬湯+六味丸、薬門冬湯+八味地黄丸 |  |  |  |  |  |  |  | 乾燥症状について評価されていない |  |
|  |                | 不明確       |     | 記載無 | 記載無       | 記載無   |  |  |  |  |  |  | 用量が不明確6or18g/日?      |                      |                  |       | プラセボ |  |  | MMDT(薬門湯)                |  |  |  |  |  |  |  |                  | 評価不能<br>喉の痛み、口腔内疼痛、舌痛、乾太、高感症、夜間頻尿、会話発声困難、嚥下はMMDT群で投与前およびプラセボ群と比べ有意に改善し、いずれも<0.001>プラセボ群は、いずれも有意差なくむしろ悪化傾向。 |
|  |                |           |     |     |           |       |  |  |  |  |  |  |                      |                      |                  |       |      |  |  |                          |  |  |  |  |  |  |  |                  |  |

【4-6 評価シート 介入研究】

|          |                            |
|----------|----------------------------|
| 診療ガイドライン | SSOQ24 口腔乾燥症状の改善に有用な治療は何か？ |
| 対象       | SSの療病変                     |
| 介入       | 漢方薬                        |
| 対照       | プラセボ                       |

\* 各項目の評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階  
 まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる  
 各アウトカムごとに別紙にまとめる

| アウトカム      |     | 口腔粘膜異常の改善 |        |        |        |     |            |            |        |          |     |       |    |               |       |     |       |       |          |       |        |         |         |      |    |    |
|------------|-----|-----------|--------|--------|--------|-----|------------|------------|--------|----------|-----|-------|----|---------------|-------|-----|-------|-------|----------|-------|--------|---------|---------|------|----|----|
| 個別研究       |     | バイアスリスク*  |        |        |        |     |            |            |        |          |     | 非直接性* |    | リスク人数(アウトカム率) |       |     |       |       |          |       |        |         |         |      |    |    |
|            |     | 選択バイアス    | 実行バイアス | 検出バイアス | 抽出バイアス | ITT | アウトカム不完全報告 | 選択的アウトカム報告 | 早期試験中止 | その他のバイアス | まとめ | 対象    | 介入 | 対照            | アウトカム | まとめ | 対照群分母 | 対照群分子 | 介入群分母(%) | 介入群分子 | 対照群(%) | 効果指標(値) | 効果指標(値) | 信頼区間 |    |    |
| 大野修詞, 2006 | RCT | -1        | -1     | -1     | -1     | -1  | -1         | 0          | 0      | 0        | -1  | 0     | -1 | -1            | -2    | -2  | 28    | NA    | NA       | 30    | NA     | NA      | NA      | NA   | NA | NA |
| 西澤芳男, 2004 | RCT | 0         | -1     | 0      | -1     | -1  | -1         | 0          | 0      | 0        | -1  | 0     | -1 | 0             | 0     | -1  | 114   | NA    | NA       | 115   | NA     | NA      | NA      | NA   | NA | NA |
|            |     |           |        |        |        |     |            |            |        |          |     |       |    |               |       |     |       |       |          |       |        |         |         |      |    |    |
|            |     |           |        |        |        |     |            |            |        |          |     |       |    |               |       |     |       |       |          |       |        |         |         |      |    |    |

コメント(該当するセルに記入)

| 研究コード | 研究デザイン | ランダム化          | コンシメント    | 盲検化 | 盲検化 | ITT       | アウトカム不完全報告 | 選択的アウトカム報告 | 早期試験中止 | その他のバイアス | まとめ | 対象 | 介入 | 対照 | アウトカム | まとめ | 対照群分母 | 対照群分子 | 介入群分母(%) | 介入群分子 | 対照群(%) | 効果指標(値) | 効果指標(値) | 信頼区間 |  |
|-------|--------|----------------|-----------|-----|-----|-----------|------------|------------|--------|----------|-----|----|----|----|-------|-----|-------|-------|----------|-------|--------|---------|---------|------|--|
|       |        | 未脱脂で交互に振り分ける方法 | 施設内での割り付け | 記載無 | 記載無 | 脱落例を除外し解析 | 脱落例あり      |            |        |          |     |    |    |    |       |     |       |       |          |       |        |         |         |      |  |
|       |        |                | 不明確       |     | 記載無 | 記載無       | 記載無        |            |        |          |     |    |    |    |       |     |       |       |          |       |        |         |         |      |  |
|       |        |                |           |     |     |           |            |            |        |          |     |    |    |    |       |     |       |       |          |       |        |         |         |      |  |
|       |        |                |           |     |     |           |            |            |        |          |     |    |    |    |       |     |       |       |          |       |        |         |         |      |  |



【4-5 評価シート 介入研究】

|          |                          |
|----------|--------------------------|
| 診療ガイドライン | SSQ24 口乾燥症状の改善に有用な治療は何か？ |
| 対象       | SSの腺病変                   |
| 介入       | 漢方薬                      |
| 対照       | プラセボ                     |

\* 各項目の評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階  
 まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

各アウトカムごとに別紙にまとめる

| アウトカム      |        | 有害事象     |        |        |          |     |            |            |        |          |     |       |       |    |               |     |     |    |    |     |     |    |    |     |          |         |      |    |
|------------|--------|----------|--------|--------|----------|-----|------------|------------|--------|----------|-----|-------|-------|----|---------------|-----|-----|----|----|-----|-----|----|----|-----|----------|---------|------|----|
| 個別研究       |        | バイアスリスク* |        |        |          |     |            |            |        |          |     |       | 非直接性* |    | リスク人数(アウトカム率) |     |     |    |    |     |     |    |    |     |          |         |      |    |
|            |        | 選択バイアス   | 実行バイアス | 検出バイアス | 症例減少バイアス | その他 |            |            | 対照     | 介入       | 対照  | アウトカム | 対照    | 介入 | 対照            | 介入  | 対照  | 介入 | 対照 |     |     |    |    |     |          |         |      |    |
| 研究コード      | 研究デザイン | ランダム化    | コンシメント | 盲検化    | 盲検化      | ITT | アウトカム不完全報告 | 選択的アウトカム報告 | 早期試験中止 | その他のバイアス | まとめ | 対照    | 介入    | 対照 | アウトカム         | まとめ | 対照  | 対照 | 対照 | (%) | 介入  | 介入 | 介入 | (%) | 効果指標(種類) | 効果指標(値) | 信頼区間 |    |
| 大野修嗣, 2006 | RCT    | -1       | -1     | -1     | -1       | -1  | -1         | 0          | 0      | 0        | -1  | 0     | -1    | -1 | -2            | -2  | 28  | NA | NA | NA  | 30  | NA | NA | NA  | NA       | NA      | NA   | NA |
| 西澤芳男, 2004 | RCT    | 0        | -1     | 0      | -1       | -1  | -1         | 0          | 0      | 0        | -1  | 0     | -1    | 0  | -2            | -2  | 114 | NA | NA | NA  | 115 | NA | NA | NA  | NA       | NA      | NA   | NA |

コメント(該当するセルに記入)

|  |                |           |     |     |           |       |  |  |  |  |  |                      |                          |                  |       |  |  |  |  |                          |  |  |  |  |                     |  |  |                  |  |
|--|----------------|-----------|-----|-----|-----------|-------|--|--|--|--|--|----------------------|--------------------------|------------------|-------|--|--|--|--|--------------------------|--|--|--|--|---------------------|--|--|------------------|--|
|  | 未読版で交差に振り分ける方法 | 施設内での割り付け | 記載無 | 記載無 | 脱落例を除外し解析 | 脱落例あり |  |  |  |  |  | 専門冬通に六味丸、八味地黄丸の併用者あり | single armと補中益気湯との比較     | 有害事象について評価されていない | 補中益気湯 |  |  |  |  | 専門冬通、専門冬通+六味丸、専門冬通+八味地黄丸 |  |  |  |  |                     |  |  | 有害事象について評価されていない |  |
|  | 不明確            |           | 記載無 | 記載無 | 記載無       | 記載無   |  |  |  |  |  | 用量が不明確 6or18g/日?     | プラセボとの比較結果はあるが具体的な副作用記載無 |                  | プラセボ  |  |  |  |  | MMDT(専門湯)                |  |  |  |  | 副作用症状、臨床検査による評価(6M) |  |  |                  | 詳細不明 プラセボ群に比し、MMDT群は症状、症例数とも有意に少ない (ともにp<0.001) 重篤な投薬中止に至る副作用、検査値異常は両群ともになし。 |

【4-5 評価シート 介入研究】

|          |                            |
|----------|----------------------------|
| 診療ガイドライン | SSOQ24 口腔乾燥症状の改善に有用な治療は何か？ |
| 対象       | SSの腺病変                     |
| 介入       | 保湿剤                        |
| 対照       | プラセボ                       |

\* 各項目の評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階  
 まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

各アウトカムごとに別紙にまとめる

| アウトカム          |        | 唾液分泌量の改善 |        |        |          |     |            |            |        |          |     |       |     |       |       |     |               |       |     |          |         |      |          |         |      |
|----------------|--------|----------|--------|--------|----------|-----|------------|------------|--------|----------|-----|-------|-----|-------|-------|-----|---------------|-------|-----|----------|---------|------|----------|---------|------|
| 個別研究           |        | バイアスリスク* |        |        |          |     |            |            |        |          |     | 非直接性* |     |       |       |     | リスク人数(アウトカム率) |       |     |          |         |      |          |         |      |
|                |        | 選択バイアス   | 実行バイアス | 検出バイアス | 症例減少バイアス | その他 |            |            | 対照     | 介入       | 対照  | アウトカム | まとも | 対照群分母 | 対照群分子 | (%) | 介入群分母         | 介入群分子 | (%) | 効果指標(種別) | 効果指標(値) | 信頼区間 |          |         |      |
| 研究コード          | 研究デザイン | ランダム化    | コンシメント | 盲検化    | 盲検化      | ITT | アウトカム不完全報告 | 選択的アウトカム報告 | 早期試験中止 | その他のバイアス | まとも | 対照    | 介入  | 対照    | アウトカム | まとも | 対照群分母         | 対照群分子 | (%) | 介入群分母    | 介入群分子   | (%)  | 効果指標(種別) | 効果指標(値) | 信頼区間 |
| Alves MB, 2004 | RCT    | -1       | -1     | -2     | -2       | -1  | -1         | 0          | 0      | 0        | -2  | 0     | 0   | 0     | 0     | 0   | 21            | NA    | NA  | 21       | NA      | NA   | NA       | NA      | NA   |
| 鳥飼勝隆, 1986     | RCT    | 0        | 0      | 0      | 0        | -1  | -1         | 0          | 0      | 0        | 0   | 0     | -1  | -2    | -2    | -2  | 19            | NA    | NA  | 19       | NA      | NA   | NA       | NA      | NA   |
|                |        |          |        |        |          |     |            |            |        |          |     |       |     |       |       |     |               |       |     |          |         |      |          |         |      |
|                |        |          |        |        |          |     |            |            |        |          |     |       |     |       |       |     |               |       |     |          |         |      |          |         |      |

コメント(該当するセルに記入)

|            |     |     |     |     |           |       |  |  |  |  |  |  |              |             |          |  |             |  |  |  |  |                 |  |  |              |                        |
|------------|-----|-----|-----|-----|-----------|-------|--|--|--|--|--|--|--------------|-------------|----------|--|-------------|--|--|--|--|-----------------|--|--|--------------|------------------------|
| Cross-over | 記載無 | 記載無 | 単盲検 | 単盲検 | 脱落例を除外し解析 | 脱落例あり |  |  |  |  |  |  |              |             |          |  | プラセボ        |  |  |  |  | ナールイムパランス       |  |  | 測定下全唾液量(90日) | 評価不能<br>実薬群と偽薬群で有意差なし。 |
| Cross-over |     |     |     |     | 脱落例を除外し解析 | 脱落例あり |  |  |  |  |  |  | 併用薬変更ないが詳細不明 | 西ドイッ製 TZ-04 | 唾液量の評価なし |  | 西ドイッ製 TZ-04 |  |  |  |  | サリベート(国内製TY-05) |  |  |              | 唾液量の評価なし               |
|            |     |     |     |     |           |       |  |  |  |  |  |  |              |             |          |  |             |  |  |  |  |                 |  |  |              |                        |
|            |     |     |     |     |           |       |  |  |  |  |  |  |              |             |          |  |             |  |  |  |  |                 |  |  |              |                        |

【4-5 評価シート 介入研究】

|          |                           |
|----------|---------------------------|
| 診療ガイドライン | SSQ24 口腔乾燥症状の改善に有用な治療は何か？ |
| 対象       | SSの腺病変                    |
| 介入       | 保湿剤                       |
| 対照       | プラセボ                      |

\* 各項目の評価は“高(-2)”, “中/疑い(-1)”, “低(0)”の3段階  
 まとめは“高(-2)”, “中(-1)”, “低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる  
 各アウトカムごとに別紙にまとめる

| アウトカム          |        | 口腔乾燥症状の改善 |        |        |     |        |            |            |        |          |     |       |    |    |       |               |    |    |      |    |    |         |         |      |            |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
|----------------|--------|-----------|--------|--------|-----|--------|------------|------------|--------|----------|-----|-------|----|----|-------|---------------|----|----|------|----|----|---------|---------|------|------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|--|
| 個別研究           |        | バイアスリスク*  |        |        |     |        |            |            |        |          |     | 非直接性* |    |    |       | リスク人数(アウトカム率) |    |    |      |    |    |         |         |      |            |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
|                |        | 選択バイアス    |        | 実行バイアス |     | 検出バイアス |            | 症例減少バイアス   |        | その他      |     | 対照    |    | 介入 |       | アウトカム         |    | 対照 |      | 介入 |    | 効果指標(値) | 効果指標(値) | 信頼区間 |            |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| 研究コード          | 研究デザイン | ランダム化     | コンシメント | 盲検化    | 盲検化 | ITT    | アウトカム不完全報告 | 選択的アウトカム報告 | 早期試験中止 | その他のバイアス | まとめ | 対照    | 介入 | 対照 | アウトカム | まとめ           | 対照 | 対照 | 介入   | 介入 | 対照 | 介入      | 対照      | 介入   | 対照         | 介入 | 対照 | 介入 | 対照 | 介入 | 対照 | 介入 | 対照 | 介入 | 対照 | 介入 |  |
| Alves MB. 2004 | RCT    | -1        | -1     | -2     | -2  | -1     | -1         | 0          | 0      | 0        | -2  | 0     | 0  | 0  | 0     | 0             | 21 | 2  | 9.5  | 21 | 7  | 33.3    | RR      | 3.5  | 0.82-14.93 |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| 島飼勝隆. 1986     | RCT    | 0         | 0      | 0      | 0   | -1     | -1         | 0          | 0      | 0        | 0   | 0     | -1 | -2 | 0     | -2            | 19 | 12 | 63.2 | 19 | 8  | 42.1    | RR      | 0.67 | 0.36-1.25  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
|                |        |           |        |        |     |        |            |            |        |          |     |       |    |    |       |               |    |    |      |    |    |         |         |      |            |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |

コメント(該当するセルに記入)

|            |     |     |     |     |           |       |  |  |  |  |  |  |              |              |              |              |         |                  |           |               |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|------------|-----|-----|-----|-----|-----------|-------|--|--|--|--|--|--|--------------|--------------|--------------|--------------|---------|------------------|-----------|---------------|--|--|---|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| Cross-over | 記載無 | 記載無 | 単盲検 | 単盲検 | 脱落例を除外し解析 | 脱落例あり |  |  |  |  |  |  |              |              |              |              | プラセボ    | 口腔乾燥改善率          | オーラルルルランス | 口腔乾燥改善率       | 患者の印象で評価(90日)                                    | 家庭群は偽薬群に比し口腔乾燥改善率が高いが有意差なし(p=0.065)  | 口腔乾燥症増悪下は偽薬群が偽薬群より有意に高い改善率(p=0.0002, 0.00001, 0.0001) 実薬, 偽薬の両方で口腔症状の増悪はなかった。 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Cross-over |     |     |     |     | 脱落例を除外し解析 | 脱落例あり |  |  |  |  |  |  | 併用薬変更ないが詳細不明 | 西ドイ ツ製 TZ-04 | 西ドイ ツ製 TZ-04 | 西ドイ ツ製 TZ-04 | 口腔乾燥改善率 | サリ ベート(国内製TY-05) | 口腔乾燥改善率   | 患者の印象で評価(90日) | 両群間に有意差なし。全症例中等症が同等9例。TY-05 3例, TZ-04 7例だが有意差なし。 | 会話障害の改善度 TY-05 11/19 TZ-04 10/19 両群間に有意差なし 両群が同等9例。 口腔の痛み改善度 TY-05 3/15 TZ-04 4/15 両群間に有意差なし 両群が同等12例。 |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|            |     |     |     |     |           |       |  |  |  |  |  |  |              |              |              |              |         |                  |           |               |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |



【4-6 評価シート 観察研究】

|          |                            |
|----------|----------------------------|
| 診療ガイドライン | SSG024 口腔乾燥症状の改善に有用な治療は何か？ |
| 対象       | SSの腺病変                     |
| 介入       | 保湿剤                        |
| 対照       | プラセボ                       |

\*バイアスリスク 非直接性  
各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階  
まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる  
\*\* 上昇要因  
各項目の評価は“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる  
各アウトカムごとに別紙にまとめる

| アウトカム         |        | 唾液分泌量の改善 |        |        |          |             |          |        |     |      |        |     |    |               |    |       |     |          |         |      |       |           |       |           |    |    |    |    |
|---------------|--------|----------|--------|--------|----------|-------------|----------|--------|-----|------|--------|-----|----|---------------|----|-------|-----|----------|---------|------|-------|-----------|-------|-----------|----|----|----|----|
| 研究コード         | 研究デザイン | バイアスリスク* |        |        |          |             |          | 上昇要因** |     |      | 非直接性*  |     |    | リスク人数(アウトカム率) |    |       |     | 効果指標(信頼) | 効果指標(値) | 信頼区間 |       |           |       |           |    |    |    |    |
|               |        | 選択バイアス   | 実行バイアス | 検出バイアス | 虚偽陽性バイアス | 不十分なフォローアップ | その他のバイアス | まとめ    | 重反応 | 効果減弱 | 効果の大きさ | まとめ | 対象 | 介入            | 対照 | アウトカム | まとめ |          |         |      | 対照群分子 | 対照群分子 (%) | 介入群分子 | 介入群分子 (%) |    |    |    |    |
| Aliko A. 2012 | コホート研究 | -2       | -1     | -1     | -1       | -2          | 0        | 0      | 0   | 0    | 0      | 0   | -1 | -2            | 0  | -2    | NA  | NA       | NA      | 21   | NA    | NA        | NA    | NA        | NA | NA | NA | NA |
| 山本一彦. 2005    | コホート研究 | -2       | -2     | 0      | 0        | -2          | 0        | 0      | 0   | 0    | 0      | -2  | -1 | -2            | -2 | NA    | NA  | NA       | 30      | NA   | NA    | NA        | NA    | NA        | NA | NA | NA |    |
| 角田博之. 2001    | コホート研究 | -2       | -2     | 0      | 0        | -2          | 0        | 0      | 0   | 0    | 0      | 0   | -1 | -2            | -2 | 11    | NA  | NA       | 11      | NA   | NA    | NA        | NA    | NA        | NA | NA | NA |    |
| 福島洋介. 2011    | コホート研究 | -2       | -1     | 0      | 0        | -2          | 0        | 0      | 0   | 0    | 0      | -2  | 0  | -2            | 0  | NA    | NA  | NA       | 15      | NA   | NA    | NA        | NA    | NA        | NA | NA | NA |    |
| 小野祐輔. 2009    | コホート研究 | -2       | -2     | 0      | 0        | -2          | 0        | 0      | 0   | 0    | 0      | 0   | -1 | -2            | 0  | 67    | NA  | NA       | 32      | NA   | NA    | NA        | NA    | NA        | NA | NA | NA |    |

コメント(該当するセルに記入)

|                            |                   |       |          |  |  |  |  |  |  |  |  |                        |                          |                     |           |                     |            |  |  |  |  |           |                              |   |
|----------------------------|-------------------|-------|----------|--|--|--|--|--|--|--|--|------------------------|--------------------------|---------------------|-----------|---------------------|------------|--|--|--|--|-----------|------------------------------|---|
| オーラルパランスのsingle arm        | single armだが併用薬あり | 脱落率あり | 多量重解新未実施 |  |  |  |  |  |  |  |  | 全員27例                  | 4回/日以上だが使用回数不統一          | オーラルパランスのsingle arm | 唾液量は評価されず | オーラルパランスのsingle arm | オーラルパランス   |  |  |  |  | UWSF (4w) | 基礎値と開始後4週間のUWSFに有意差なし        | 評価不能<br>UWSF: unstimulated whole salivary flow  |
| オーラルパランスのsingle arm        | 使用回数にバラツキ併用薬は継続   |       | 多量重解新未実施 |  |  |  |  |  |  |  |  | 全員7例以下の唾液量低下だがSSは3/30例 | 4回/日と標準されるも使用回数にバラツキあり   | オーラルパランスのsingle arm | 唾液量は評価されず | オーラルパランスのsingle arm | オーラルパランス   |  |  |  |  |           |                              | 唾液量は評価されず   |
| サリベートーオーラルパランスのsingle arm  | 併用薬の記載なし使用にバラツキ   |       | 多量重解新未実施 |  |  |  |  |  |  |  |  |                        | 使用状況にバラツキあり              | サリベートーとの比較          | 唾液量は評価されず | サリベートー              | サリベートー     |  |  |  |  |           |                              | 唾液量は評価されず   |
| アクアムカスのsingle arm          | 併用薬は全て中止          |       | 多量重解新未実施 |  |  |  |  |  |  |  |  |                        | 全員一定水準以下の唾液量低下だがSSは9/15例 | アクアムカスのsingle arm   |           | アクアムカス              | アクアムカス     |  |  |  |  |           | 従来法による即時唾液量、ガムテストによる唾液量(10分) | 評価不能<br>即時唾液量<br>従来法使用により有意に増加(0.05); 使用中止により使用開始時より有意に減少となる。従来法使用、使用中止後も使用開始時より有意に増加(0.05)。  |
| アズノールとフィットエンジェルとsingle arm | 併用薬使用状況の記載なし      |       | 多量重解新未実施 |  |  |  |  |  |  |  |  |                        | 使用状況の記載なし                | single arm          |           | アズノール、SS患者          | アズノール、SS患者 |  |  |  |  |           | ガム試験による唾液量(10分)              | 評価不能<br>フィットエンジェルは本邦での取り扱いが中止になったので対象<br>アズノールはSS患者、唾液分泌量(10分)と10分の非SS患者において唾液分泌量を増加させる傾向があるが有意差なし。唾液分泌量10分未満の10分非SS患者において唾液分泌量が増加した。 |

【4-6 評価シート 観察研究】

|          |                            |
|----------|----------------------------|
| 診療ガイドライン | SSCQ24 口腔乾燥症状の改善に有用な治療は何か？ |
| 対象       | SSの腺病変                     |
| 介入       | 保湿剤                        |
| 対照       | プラセボ                       |

\*バイアスリスク、非直接性  
各ドメインの評価は“高(-2)”, “中/疑い(-1)”, “低(0)”の3段階  
まとめは“高(-2)”, “中(-1)”, “低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

\*\* 上昇要因  
各項目の評価は“高(+2)”, “中(+1)”, “低(0)”の3段階  
まとめは“高(+2)”, “中(+1)”, “低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる  
各アウトカムごとに別紙にまとめる

| アウトカム         |        | 口腔乾燥症状の改善 |        |        |        |     |          |        |       |      |        |     |    |    |               | 効果指標(信頼) |     | 効果指標(値) |       | 信頼区間     |          |          |         |      |            |       |
|---------------|--------|-----------|--------|--------|--------|-----|----------|--------|-------|------|--------|-----|----|----|---------------|----------|-----|---------|-------|----------|----------|----------|---------|------|------------|-------|
| 研究コード         | 研究デザイン | バイアスリスク*  |        |        |        |     |          | 上昇要因** |       |      | 非直接性*  |     |    |    | リスク人数(アウトカム率) |          |     |         |       | 対照群母数(%) | 効果群母数(%) | 効果指標(信頼) | 効果指標(値) | 信頼区間 |            |       |
|               |        | 選択バイアス    | 実行バイアス | 検出バイアス | 症例バイアス | その他 | その他のバイアス | まとめ    | 量反応関係 | 結果減弱 | 結果の大きさ | まとめ | 対象 | 介入 | 対照            | アウトカム    | まとめ | 対照群母数   | 対照群分子 |          |          |          |         |      | (%)        | 介入群母数 |
| Aliko A. 2012 | コホート研究 | -2        | -1     | -1     | -1     | -2  | 0        | -2     | 0     | 0    | 0      | 0   | 0  | -1 | -2            | 0        | NA  | NA      | NA    | 21       | NA       | NA       | NA      | NA   | NA         | NA    |
| 山本一彦, 2005    | コホート研究 | -2        | -2     | 0      | 0      | -2  | 0        | -2     | 0     | 0    | 0      | 0   | -2 | -1 | -2            | 0        | NA  | NA      | NA    | 30       | NA       | NA       | NA      | NA   | NA         | NA    |
| 角田博之, 2001    | コホート研究 | -2        | -2     | 0      | 0      | -2  | 0        | -2     | 0     | 0    | 0      | 0   | -1 | -2 | 0             | -2       | 11  | 1       | 9     | 11       | 6        | 55       | RR      | 6    | 0.86-41.96 |       |
| 福島洋介, 2011    | コホート研究 | -2        | -1     | 0      | 0      | -2  | 0        | -2     | 0     | 0    | 0      | 0   | 0  | -2 | 0             | -2       | NA  | NA      | NA    | 15       | NA       | NA       | NA      | NA   | NA         | NA    |
| 小野祐輔, 2009    | コホート研究 | -2        | -2     | 0      | 0      | -2  | 0        | -2     | 0     | 0    | 0      | 0   | -1 | -2 | 0             | -2       | 191 | NA      | NA    | 32       | NA       | NA       | NA      | NA   | NA         | NA    |

コメント(該当するセルに記入)

|  |  |                                       |           |           |                  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |                                    |                    |                                    |                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|---------------------------------------|-----------|-----------|------------------|--|--|--|--|--|--|--|---|--|------------------------------------|--------------------|------------------------------------|--------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| オーラルバラン<br>スのsingle arm  | オーラル<br>バラン<br>スの<br>single<br>arm<br>の<br>single<br>arm | single<br>armだが<br>併用治<br>療無し         | 脱落例<br>あり | 脱落例<br>あり | 多量重<br>解折未<br>実施 |  |  |  |  |  |  |  | 全員2<br>SS                                       | 4回/日<br>以上が<br>使用<br>期間が<br>不十分                      | オーラ<br>ルバラ<br>ンスの<br>single<br>arm |                    | オーラ<br>ルバラ<br>ンスの<br>single<br>arm |                    | オーラ<br>ルバラ<br>ンス<br>の<br>single<br>arm |  |  |  |  |  |  |  |  | 評価不能<br>オーラルバラン開始後1ヶ月で、口渇、口渇による嚥下困難、口渇による多量解折、味覚変化/低下、口渇による義歯保持困難は有意に改善(p<0.004, 0.002, 0.001, 0.031, 0.008)。口渇による咽頭乾、舌乾燥は改善傾向だが有意差はなし。VASの悪化量が大きく、症状の増悪もみられていると指摘 |  |
| オーラルバラン<br>スのsingle arm  | オーラ<br>ルバラ<br>ンスの<br>single<br>arm                       | 使用回<br>数にバ<br>ランキ<br>+既存<br>治療は<br>継続 |           |           | 多量重<br>解折未<br>実施 |  |  |  |  |  |  |  | 全員一<br>定水準<br>以下の<br>唾液量<br>低下が<br>SSは<br>3/30例 | 4回/日<br>と評価<br>される<br>も、使<br>用期間<br>短めに<br>ランキ<br>あり | オーラ<br>ルバラ<br>ンスの<br>single<br>arm |                    | オーラ<br>ルバラ<br>ンスの<br>single<br>arm |                    | 唾液量<br>は評価<br>されず                      |  |  |  |  |  |  |  |  | 評価不能<br>オーラルバラン開始後、自覚症状は漸減する全項目でVAS平均値は低下した。口腔乾燥感、飲水回数増加、味覚異常、食物摂取困難で有意差あり(p<0.0188, 0.0102, 0.020, 0.0046)。唾液乾固感、口腔内痒感、口腔内灼熱感も有意差なし。                              |  |
| サリベート<br>オーラルバラン<br>スのsingle arm                                 | single<br>arm  | 併用薬<br>の記載<br>なし、使<br>用にバ<br>ランキ      |           |           | 多量重<br>解折未<br>実施 |  |  |  |  |  |  |  | 使用状<br>況にバ<br>ランキ<br>あり                         | サリ<br>ベート<br>との比<br>較                                |                                    |                    | 唾液量<br>は評価<br>されず                  |                    | サリ<br>ベート                              |  |  |  |  |  |  |  |  | 両群とも非常に改善は認められず、変化はOSで1割程度で有意差あり。サリベートが持続効果はサリベートが19分の1に有利。OSが1.08分と有意に長かった。   |  |
| アクアムーカ<br>スのsingle arm   | アクア<br>ムーカ<br>スの<br>single<br>arm                        | 併用薬<br>は全て<br>中止                      |           |           | 多量重<br>解折未<br>実施 |  |  |  |  |  |  |  | 全員一<br>定水準<br>以下の<br>唾液量<br>低下が<br>SSは<br>9/15例 |  | アクア<br>ムーカ<br>スの<br>single<br>arm  |                    | アクア<br>ムーカ<br>スの<br>single<br>arm  |                    |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 評価不能<br>口腔乾燥感、唾液乾固感、食物摂取は使用より有意に改善し(p<0.005)。中止後も使用前より有意に改善(p<0.05)。飲水回数増加、味覚異常は使用後改善傾向が見られるが有意差はなし。中止後も使用前と同等。  |  |
| アズノー<br>ル、フィット<br>エンジン<br>のsingle arm<br>フィットエンジ<br>ンは国内取扱中<br>止 | single<br>arm  | 併用薬<br>使用状<br>況の記<br>載なし              |           |           | 多量重<br>解折未<br>実施 |  |  |  |  |  |  |  | 使用状<br>況の記<br>載なし                               | single<br>arm  |                                    | アズノー<br>ル、SS<br>患者 |                                    | アズノー<br>ル、SS<br>患者 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 評価不能<br>フィットエンジンは本邦での取り扱いが中止になったため<br>SS患者では舌痛、非SS患者では口腔乾燥感、飲水回数増加、味覚異常、口腔内灼熱感、舌痛、食物摂取困難で有意に改善 |

【4-6 評価シート 観察研究】

|          |                            |
|----------|----------------------------|
| 診療ガイドライン | SSC024 口腔乾燥症状の改善に有用な治療は何か？ |
| 対象       | SSの腫瘍変                     |
| 介入       | 保湿剤                        |
| 対照       | プラセボ                       |

\*バイアスリスク 非直接性  
各ドメインの評価は“高(-2)”, “中/疑い(-1)”, “低(0)”の3段階  
まとめは“高(-2)”, “中(-1)”, “低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる  
\*\* 上昇要因  
各項目の評価は“高(+2)”, “中(+1)”, “低(0)”の3段階  
まとめは“高(+2)”, “中(+1)”, “低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる  
各アウトカムごとに別紙にまとめる

| アウトカム         |        | 口腔粘膜異常の改善 |        |        |          |     |     |       |      |        |     |        |    |    |       |     |       |           |       |           |       |               |       |           |    |    |          |         |      |    |    |    |    |    |    |
|---------------|--------|-----------|--------|--------|----------|-----|-----|-------|------|--------|-----|--------|----|----|-------|-----|-------|-----------|-------|-----------|-------|---------------|-------|-----------|----|----|----------|---------|------|----|----|----|----|----|----|
| 研究コード         | 研究デザイン | バイアスリスク*  |        |        |          |     |     |       |      |        |     | 上昇要因** |    |    |       |     | 非直接性* |           |       |           |       | リスク人数(アウトカム率) |       |           |    |    | 効果指標(種類) | 効果指標(値) | 信頼区間 |    |    |    |    |    |    |
|               |        | 選択バイアス    | 実行バイアス | 検出バイアス | 虚偽陽性バイアス | その他 | まとめ | 量反変関係 | 結果漏れ | 結果の大きさ | まとめ | 対象     | 介入 | 対照 | アウトカム | まとめ | 対照群分子 | 対照群分子 (%) | 介入群分子 | 介入群分子 (%) | 対照群分子 | 対照群分子 (%)     | 介入群分子 | 介入群分子 (%) |    |    |          |         |      |    |    |    |    |    |    |
| Aliro A. 2012 | コホート研究 | -2        | -1     | -1     | -1       | -2  | 0   | -2    | 0    | 0      | 0   | 0      | 0  | 0  | 0     | 0   | -2    | -1        | -2    | -2        | NA    | NA            | NA    | 21        | NA | NA | NA       | NA      | NA   | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| 山本一彦. 2005    | コホート研究 | -2        | -2     | 0      | 0        | -2  | 0   | -2    | 0    | 0      | 0   | 0      | 0  | 0  | 0     | 0   | -2    | -1        | -2    | 0         | -2    | NA            | NA    | NA        | 30 | NA | NA       | NA      | NA   | NA | NA | NA | NA | NA |    |
| 角田博之. 2001    | コホート研究 | -2        | -2     | 0      | 0        | -2  | 0   | -2    | 0    | 0      | 0   | 0      | 0  | 0  | 0     | 0   | -1    | -2        | -2    | -2        | 11    | NA            | NA    | 11        | NA | NA | NA       | NA      | NA   | NA | NA | NA | NA | NA |    |
| 福島洋介. 2011    | コホート研究 | -2        | -1     | 0      | 0        | -2  | 0   | -2    | 0    | 0      | 0   | 0      | 0  | 0  | 0     | 0   | -2    | 0         | -2    | -1        | -2    | NA            | NA    | NA        | 15 | NA | NA       | NA      | NA   | NA | NA | NA | NA | NA |    |
| 小野祐輔. 2009    | コホート研究 | -2        | -2     | 0      | 0        | -2  | 0   | -2    | 0    | 0      | 0   | 0      | 0  | 0  | 0     | 0   | -1    | -2        | 0     | -2        | 191   | NA            | NA    | 32        | NA | NA | NA       | NA      | NA   | NA | NA | NA | NA | NA |    |

コメント(該当するセルに記入)

|   |                        |       |       |          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |                        |                     |                    |                         |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |
|---|------------------------|-------|-------|----------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|-------------------------|------------------------|---------------------|--------------------|-------------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|---|---|
| オーラルパランスのsingle arm                         | single armだがドラッグの使用は無し | 脱落例あり | 脱落例あり | 多量重解折未実施 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 全員27人                   | 4回/日以上使用回数は一括して含まれていない | オーラルパランスのsingle arm | 口腔粘膜異常の記載なし        | オーラルパランスのsingle arm     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 口腔粘膜異常の記載なし   |   |
| オーラルパランスのsingle arm                         | 使用回数にバラツキ+患者治療は継続      |       |       | 多量重解折未実施 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 全員一定水準以下の唾液量低下がSSは3/30例 | 4回/日以下を確保し、使用回数にバラツキあり | オーラルパランスのsingle arm |                    | オーラルパランスのsingle arm     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 評価不能<br>オーラルパランス開始後、治療効果に期待する全項目でVAS評価は低下した。口腔内乾燥、口腔内腫瘍発生、口腔内で有菌量増加(0.0002, 0.0004, 0.0008)、口腔内炎、舌乳頭腫瘍、歯牙口腔の汚染は有意差なし。 |   |
| サリベートーオーラルパランスのsingle arm                   | 併用薬の記載なし、使用状況にバラツキ     |       |       | 多量重解折未実施 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         | 使用状況にバラツキあり            | サリベートとの比較           | 口腔粘膜異常の記載なし        | サリベート                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 口腔粘膜異常の記載なし   |   |
| アクアムーカスのsingle arm                          | 併用薬は全て中止               |       |       | 多量重解折未実施 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 全員一定水準以下の唾液量低下がSSは9/15例 | アクアムーカスのsingle arm     | 口腔水分計による口腔湿度が評価     | アクアムーカスのsingle arm |                         |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 口腔水分計(Mーカス)による口腔湿度(7日)  | 評価不能<br>体温度使用により舌、頬粘膜の湿度が有意に増加、中止後まで使用前と有意差なし。頬粘膜では有意に増加。 |
| アズノール、フィットエンジェルとsingle arm、フィットエンジェルは国内取扱中止 | 併用薬の使用状況の記載なし          |       |       | 多量重解折未実施 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                         | 使用状況の記載なし              | single arm          |                    | アズノール、SSで唾液分泌10ml/10分患者 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 評価不能<br>フィットエンジェルは本邦での取り扱いが中止になったので評価不能<br>SS患者には有意差を期待し得ない。非SS患者では口の乾燥は、および、口内、口腔乾燥で有意に改善。                           |   |

【4-6 評価シート 観察研究】

|          |                           |
|----------|---------------------------|
| 診療ガイドライン | SSQ24 口乾乾燥症状の改善に有用な治療は何か？ |
| 対象       | SSの腺病変                    |
| 介入       | 保湿剤                       |
| 対照       | プラセボ                      |

\*バイアスリスク、非直接性  
各ドメインの評価は“高(-2)”, “中/疑い(-1)”, “低(0)”の3段階  
まとめは“高(-2)”, “中(-1)”, “低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

\*\* 上昇要因  
各項目の評価は“高(+2)”, “中(+1)”, “低(0)”の3段階  
まとめは“高(+2)”, “中(+1)”, “低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる  
各アウトカムごとに別紙にまとめる

| アウトカム         |        | 有害事象     |        |             |             |           |          |       |        |        |        |        |    |    |       |       |       |           |           |               |           |          |         |      |    |    |    |
|---------------|--------|----------|--------|-------------|-------------|-----------|----------|-------|--------|--------|--------|--------|----|----|-------|-------|-------|-----------|-----------|---------------|-----------|----------|---------|------|----|----|----|
| 個別研究          |        | バイアスリスク* |        |             |             |           |          |       |        |        |        | 上昇要因** |    |    |       | 非直接性* |       |           |           | リスク人数(アウトカム率) |           |          |         |      |    |    |    |
|               |        | 選択バイアス   | 実行バイアス | 検出バイアス      | 症例漏れバイアス    | その他       | まとめ      | 量反応関係 | 結果線形支持 | 結果の大きさ | まとめ    | 対象     | 介入 | 対照 | アウトカム | まとめ   | 対照群分子 | 対照群分子 (%) | 介入群分子     | 介入群分子 (%)     | 効果指標(信頼)  | 結果指標(値)  | 信頼区間    |      |    |    |    |
| 研究コード         | 研究デザイン | 増量因子の差   | ケアの差   | 不適切なアウトカム測定 | 不十分なフォローアップ | 不十分な交絡の調整 | その他のバイアス | まとめ   | 量反応関係  | 結果線形支持 | 結果の大きさ | まとめ    | 対象 | 介入 | 対照    | アウトカム | まとめ   | 対照群分子     | 対照群分子 (%) | 介入群分子         | 介入群分子 (%) | 効果指標(信頼) | 結果指標(値) | 信頼区間 |    |    |    |
| Aliko A. 2012 | コホート研究 | -2       | -1     | -1          | -1          | -2        | 0        | -2    | 0      | 0      | 0      | 0      | 0  | 0  | -1    | -2    | -1    | -2        | NA        | NA            | NA        | 21       | NA      | NA   | NA | NA | NA |
| 山本一彦. 2005    | コホート研究 | -2       | -2     | 0           | 0           | -2        | 0        | -2    | 0      | 0      | 0      | 0      | 0  | -2 | -1    | -2    | -1    | -2        | NA        | NA            | NA        | 30       | NA      | NA   | NA | NA | NA |
| 角田博之. 2001    | コホート研究 | -2       | -2     | 0           | 0           | -2        | 0        | -2    | 0      | 0      | 0      | 0      | 0  | -1 | -2    | -2    | -2    | 11        | NA        | NA            | NA        | 11       | NA      | NA   | NA | NA | NA |
| 福島洋介. 2011    | コホート研究 | -2       | -1     | 0           | 0           | -2        | 0        | -2    | 0      | 0      | 0      | 0      | 0  | -2 | 0     | -2    | 0     | -2        | NA        | NA            | NA        | 15       | 0       | 0    | NA | NA | NA |
| 小野祐輔. 2009    | コホート研究 | -2       | -2     | 0           | 0           | -2        | 0        | -2    | 0      | 0      | 0      | 0      | 0  | 0  | -1    | -2    | -2    | -2        | NA        | NA            | NA        | 32       | NA      | NA   | NA | NA | NA |

コメント(該当するセルに記入)

|   |                       |       |       |          |  |  |  |  |  |  |  |  |                         |                         |                     |            |                     |         |                                |  |  |                  |  |  |
|---|-----------------------|-------|-------|----------|--|--|--|--|--|--|--|--|-------------------------|-------------------------|---------------------|------------|---------------------|---------|--------------------------------|--|--|------------------|--|--|
| オーラルパランスのsingle arm                       | single armだがドラマイド法併用無 | 脱落例あり | 脱落例あり | 多量重解折未実施 |  |  |  |  |  |  |  |  | 全員2 SS                  | 4回/日使用回数は一貫してされていない     | オーラルパランスのsingle arm | 方法について明記なし | オーラルパランスのsingle arm |         | オーラルパランス                       |  |  |                  | 方法について明記なし(4名)                                 | 評価不能<br>最初の1週で入脱落。1人は嘔吐。1人は不快な味と口乾不満足。残りの19人は有害事象なし。3人で味に不満。 |
| オーラルパランスのsingle arm                       | 併用薬にパラスキン+保湿剤併用は継続    |       |       | 多量重解折未実施 |  |  |  |  |  |  |  |  | 全員一定水準以下の唾液量低下がSSは3/20例 | 4回/日と指導されるも、併用薬にパラスキンあり | オーラルパランスのsingle arm | 方法について明記なし | オーラルパランスのsingle arm |         | オーラルパランス SS 3人、口乾 乾射 7人(放射線8人) |  |  | 方法について明記なし(2名)   | 評価不能<br>中断例なし。評価不能5人。うち乾燥2人。あとは胃腸不快感と甘味に対するもの。 |  |
| サリベートーオーラルパランスのsingle arm                 | 併用薬の記載なし。使用状況にパラスキン   |       |       | 多量重解折未実施 |  |  |  |  |  |  |  |  |                         | 使用状況にパラスキンあり            | サリベートーとの比較          | 有害事象の記載なし  | サリベート               |         | オーラルパランス                       |  |  |                  | 有害事象の記載なし                                      |  |
| アクアムーカスのsingle arm                        | 併用薬は全て中止              |       |       | 多量重解折未実施 |  |  |  |  |  |  |  |  | 全員一定水準以下の唾液量低下がSSは9/15例 | アクアムーカスのsingle arm      |                     |            | アクアムーカスのsingle arm  |         | アクアムーカス。うちSS 8人                |  |  | 患者の自己記入による評価(7日) | 評価不能<br>有害事象なし                                 |  |
| アズノール。フィットエンジンとsingle arm。フィットエンジンは国内製造中止 | 併用薬。使用状況の記載なし。        |       |       | 多量重解折未実施 |  |  |  |  |  |  |  |  |                         | 使用状況の記載なし。              | single arm          | 有害事象の記載なし  |                     | アズノール患者 |                                |  |  |                  |  | 有害事象の記載なし  |





【4-7 評価シート エビデンス総体】 介入研究

|          |                            |
|----------|----------------------------|
| 診療ガイドライン | SSCQ24 口腔乾燥症状の改善に有用な治療は何か？ |
| 対象       | SSの腺病変                     |
| 介入       | ピロカルピン塩酸塩                  |
| 対照       | プラセボ                       |

エビデンスの強さはRCTは“強(A)”からスタート、観察研究は弱(C)からスタート  
 \* 各ドメインは“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階  
 \*\* エビデンスの強さは“強(A)”、“中(B)”、“弱(C)”、“非常に弱(D)”の4段階  
 \*\*\* 重要性はアウトカムの重要性(1~9)

| アウトカム     | 研究デザイン/研究数 | バイアスリスク* | 非一貫性* | 不精確* | 非直接性* | その他(出版バイアスなど)* | 上昇要因(観察研究)* | リスク人数(アウトカム率) |       |      |      |       |      | 効果指標(種類) | 効果指標統合値 | 信頼区間      | エビデンスの強さ** | 重要性*** | コメント  |
|-----------|------------|----------|-------|------|-------|----------------|-------------|---------------|-------|------|------|-------|------|----------|---------|-----------|------------|--------|---|
|           |            |          |       |      |       |                |             | 対照群母          | 対照群分子 | (%)  | 介入群母 | 介入群分子 | (%)  |          |         |           |            |        |   |
| 唾液分泌量の改善  | RCT/3      | 0        | 0     | -1   | -1    | -1             |             | 21            | 6     | 28.6 | 23   | 15    | 65.2 | RR       | 2.28    | 1.09-4.78 | 中(B)       | 8      | 1つのRCTでピロカルピン塩酸塩による唾液量増加者数、平均増加量が有意に高値。他の2つのRCTでプラセボ群に比し平均唾液量の有意な増加あり。    |
| 口腔乾燥症状の改善 | RCT/3      | 0        | 0     | 0    | -1    | 0              |             | 256           | 78    | 30.5 | 261  | 162   | 62.1 | RR       | 2.03    | 1.65-2.50 | 強(A)       | 8      | 3つのRCTでピロカルピン塩酸塩による口腔乾燥症状改善患者数の有意な増加あり。3つのRCTでプラセボ群に比し問診スコアの有意な改善、改善傾向あり。 |
| 口腔粘膜異常の改善 | RCT/3      | 0        | -2    | -2   | -2    | -1             |             | 274           | NA    | NA   | 278  | NA    | NA   | NA       | NA      | NA        | 非常に弱(D)    | 6      | 口腔粘膜異常について記載なし。   |
| 有害事象      | RCT/3      | 0        | -1    | -1   | -1    | -1             |             | 274           | NA    | NA   | 278  | NA    | NA   | NA       | NA      | NA        | 弱(C)       | 7      | 3つのRCTで重篤な有害事象なし。2つのRCTにおいてピロカルピン群で発汗、頻脈がプラセボ群に比し有意に多い。                   |

コメント(該当するセルに記入)

|  |  |  |                |                |                |      |  |  |                |  |                |  |  |  |  |                |  |  |
|--|--|--|----------------|----------------|----------------|------|--|--|----------------|--|----------------|--|--|--|--|----------------|--|--|
|  |  |  |                | 日本より多い服用回数     | 評価不能           |      |  |  | 唾液量が増加した症例数    |  | 唾液量が増加した症例数    |  |  |  |  | Wu CH. 2006.のみ |  |  |
|  |  |  |                | 日本より多い服用回数     |                |      |  |  | 口腔乾燥症状が改善した症例数 |  | 口腔乾燥症状が改善した症例数 |  |  |  |  | 3つの研究のメタアナリシス  |  |  |
|  |  |  | 口腔粘膜異常について記載なし | 口腔粘膜異常について記載なし | 口腔粘膜異常について記載なし | 評価不能 |  |  | 口腔粘膜異常について記載なし |  | 口腔粘膜異常について記載なし |  |  |  |  | 口腔粘膜異常について記載なし |  |  |
|  |  |  | 全体の有害事象症例数不明   | 日本より多い服用回数     | 評価不能           |      |  |  | 全体の有害事象症例数不明   |  | 全体の有害事象症例数不明   |  |  |  |  | 全体の有害事象症例数不明   |  |  |



【4-7 評価シート エビデンス総体】 介入研究

|          |                            |
|----------|----------------------------|
| 診療ガイドライン | SSCQ24 口腔乾燥症状の改善に有用な治療は何か？ |
| 対象       | SSの腺病変                     |
| 介入       | 保湿剤                        |
| 対照       | プラセボ                       |

エビデンスの強さはRCTは“強(A)”からスタート、観察研究は弱(C)からスタート  
 \*各ドメインは“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階  
 \*\*エビデンスの強さは“強(A)”、“中(B)”、“弱(C)”、“非常に弱(D)”の4段階  
 \*\*\*重要性はアウトカムの重要性(1~9)

| アウトカム     | 研究デザイン/研究数 | バイアスリスク* | 非一貫性* | 不精確* | 非直接性* | その他(出版バイアスなど)* | 上昇要因(観察研究)* | リスク人数(アウトカム率) |       |     |      |       |      | 効果指標(種類) | 効果指標統合値 | 信頼区間       | エビデンスの強さ** | 重要性***   | コメント  |
|-----------|------------|----------|-------|------|-------|----------------|-------------|---------------|-------|-----|------|-------|------|----------|---------|------------|------------|--|---|
|           |            |          |       |      |       |                |             | 対照群母          | 対照群分子 | (%) | 介入群母 | 介入群分子 | (%)  |          |         |            |            |  |   |
| 唾液分泌量の改善  | RCT/2      | -1       | -1    | -1   | -1    | -1             |             | 21            | NA    | NA  | 21   | NA    | NA   | NA       | NA      | 非常に弱(D)    | 8          | 1つのRCTでオーラルバランスによる唾液分泌量の改善効果なし。                            |   |
| 口腔乾燥症状の改善 | RCT/2      | -1       | -1    | -1   | -1    | -1             |             | 21            | 2     | 9.5 | 21   | 7     | 33.3 | RR       | 3.5     | 0.82-14.93 | 非常に弱(D)    | 8  | 1つのRCTでオーラルバランスはプラセボに比し口腔乾燥症状の改善傾向はあるが有意差なし。対照がプラセボでないもう1つのRCTでは42%で改善。 |
| 口腔粘膜異常の改善 | RCT/2      | -1       | -2    | -2   | -2    | -1             |             | 21            | NA    | NA  | 40   | NA    | NA   | NA       | NA      | 非常に弱(D)    | 6          | 口腔粘膜異常について記載なし。  |   |
| 有害事象      | RCT/2      | -1       | -1    | -1   | -1    | -1             |             | 21            | 0     | 0   | 21   | 0     | 0    | NA       | NA      | 非常に弱(D)    | 7          | 1つのRCTにおいてオーラルバランス、プラセボとも有害事象なし。もう1つのRCTでオーラルバランス群で1例の咽部痛。 |   |

コメント(該当するセルに記入)

| 研究デザイン | バイアスリスク | 非一貫性 | 不精確            | 非直接性           | その他(出版バイアスなど)  | 上昇要因(観察研究) | 対照群母 | 対照群分子 | 介入群母 | 介入群分子 | 効果指標(種類) | 効果指標統合値 | 信頼区間 | エビデンスの強さ | 重要性 | コメント |  |
|--------|---------|------|----------------|----------------|----------------|------------|------|-------|------|-------|----------|---------|------|----------|-----|------|--|
|        |         |      | 1研究のみ          | 1研究のみ          | 1研究のみ          | 評価不能       |      |       |      |       |          |         |      |          |     |      | 唾液量増加症例数不明   |
|        |         |      | 対照がプラセボは1研究のみ  | 対照がプラセボは1研究のみ  | 対照がプラセボは1研究のみ  | 評価不能       |      |       |      |       |          |         |      |          |     |      | 口腔乾燥症状が改善した症例数                                     |
|        |         |      | 口腔粘膜異常について記載なし | 口腔粘膜異常について記載なし | 口腔粘膜異常について記載なし | 評価不能       |      |       |      |       |          |         |      |          |     |      | 口腔乾燥症状が改善した症例数                                     |
|        |         |      | 詳細な記載なし        | 詳細な記載なし        | 詳細な記載なし        | 評価不能       |      |       |      |       |          |         |      |          |     |      | 有害事象ありの症例数   |
|        |         |      |                |                |                |            |      |       |      |       |          |         |      |          |     |      | 有害事象ありの症例数   |
|        |         |      |                |                |                |            |      |       |      |       |          |         |      |          |     |      | Alves MB. 2004.のみ。                                 |
|        |         |      |                |                |                |            |      |       |      |       |          |         |      |          |     |      | 対照がプラセボなのはAlves MB. 2004.のみ。最終論文:1986の対照は西ドイツ製人工唾液 |
|        |         |      |                |                |                |            |      |       |      |       |          |         |      |          |     |      | 口腔粘膜異常について記載なし                                     |
|        |         |      |                |                |                |            |      |       |      |       |          |         |      |          |     |      | 対照がプラセボなのはAlves MB. 2004.のみ。最終論文:1986の対照は西ドイツ製人工唾液 |

【4-7 評価シート エビデンス総体】 観察研究

|          |                            |
|----------|----------------------------|
| 診療ガイドライン | SSCQ24 口腔乾燥症状の改善に有用な治療は何か？ |
| 対象       | SSの腺病変                     |
| 介入       | 保湿剤                        |
| 対照       | プラセボ                       |

エビデンスの強さはRCTは“強(A)”からスタート、観察研究は弱(C)からスタート  
 \* 各ドメインは“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階  
 \*\* エビデンスの強さは“強(A)”、“中(B)”、“弱(C)”、“非常に弱(D)”の4段階  
 \*\*\* 重要性はアウトカムの重要性(1~9)

| アウトカム     | 研究デザイン/研究数 | バイアスリスク* | 非一貫性* | 不精確* | 非直接性* | その他(出版バイアスなど)* | 上昇要因(観察研究)* | リスク人数(アウトカム率) |       |     |       |       |     | 効果指標(種類) | 効果指標統合値 | 信頼区間       | エビデンスの強さ** | 重要性***   | コメント   |
|-----------|------------|----------|-------|------|-------|----------------|-------------|---------------|-------|-----|-------|-------|-----|----------|---------|------------|------------|--|--|
|           |            |          |       |      |       |                |             | 対照群分母         | 対照群分子 | (%) | 介入群分母 | 介入群分子 | (%) |          |         |            |            |  |  |
| 唾液分泌量の改善  | コホート研究/5   | -2       | -1    | -1   | -2    | -1             | 0           | NA            | NA    | NA  | 68    | NA    | NA  | NA       | NA      | 非常に弱(D)    | 8          | いずれも対照群なし。1つの研究(アカムーカス)で有意な増加あり。1つ研究(アズノール)で増加傾向だが有意差なし。1つの研究(オーラルバランス)では増加なし。 |  |
| 口腔乾燥症状の改善 | コホート研究/5   | -2       | -1    | -1   | -2    | -1             | 0           | 11            | 1     | 9   | 11    | 6     | 55  | RR       | 6       | 0.86-41.96 | 非常に弱(D)    | 6  | 対照群がサリベートの研究ではオーラルバランスにより改善効果が見られるが有意差ではない。4つオーラルバランス3つ、アカムーカスの研究で口腔乾燥症状の有意な改善効果あり。1つアズノールの研究では口腔乾燥症状の改善はなし(舌痛の有意な改善あり)。 |
| 口腔粘膜異常の改善 | コホート研究/5   | -2       | -1    | -1   | -2    | -1             | 0           | NA            | NA    | NA  | 77    | NA    | NA  | NA       | NA      | 非常に弱(D)    | 6          | 2つの研究(オーラルバランスアカムーカス)で有意な改善あり。アズノールでは有意な変化なし。                                  |  |
| 有害事象      | コホート研究/5   | -2       | -1    | -1   | -2    | -1             | 0           | NA            | NA    | NA  | 66    | NA    | NA  | NA       | NA      | 非常に弱(D)    | 7          | 1つの研究(アカムーカス)では有害事象なし。オーラルバランスの2つの研究では嘔気、不眠、口乾不快、軟便、胃部不快あり。                    |  |

コメント(該当するセルに記入)

|  |  |  |                  |       |                                 |      |                |                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|------------------|-------|---------------------------------|------|----------------|----------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
|  |  |  | 結果にバラツキあり        | 3研究のみ | 全てsingle arm. 介入治療が異なる2研究は評価なし。 | 評価不能 |                |                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 唾液量が改善した症例数不明のため評価不能。評価はAiko A. 2012. 福島洋介. 2011. 小野祐輔. 2009の3研究のみ。    |
|  |  |  | 乾燥症状改善症例数の評価はなし。 | 3研究のみ | 全てsingle arm. 介入治療が異なる2研究は評価なし。 | 評価不能 | プラセボではなくサリベート群 | 口腔乾燥症状が改善した症例数 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 口腔乾燥症状が改善した症例数は角田博之. 2001のみ記載。   |
|  |  |  | 有意な変化なしの報告あり     | 3研究のみ | 全てsingle arm. 介入治療が異なる2研究は評価なし。 | 評価不能 |                |                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 口腔粘膜異常が改善した症例数不明のため評価不能。   |
|  |  |  | 詳細な記載なし          | 3研究のみ | 3研究のみ。詳細な記載なし。評価法不明。            | 評価不能 |                |                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 有害事象症例数が1つの研究(福島)以外記載なし。評価はAiko A. 2012. 山本一彦. 2005. 福島洋介. 2011の3研究のみ。 |

【4-8 定性的システマティックレビュー】

|             |                   |   |
|-------------|-------------------|---|
| CQ          | 24                | 口腔乾燥症状の改善に有用な治療は何か？   |
| P           | SSの腺病変、性別・年齢は指定なし |   |
| I           | セビメリン塩酸塩          |   |
| C           | プラセボ              |   |
| 臨床的文脈       |                   | 腺病変(口腔乾燥症)の治療   |
| O1          |                   | 唾液分泌量の改善  |
| 非直接性のまとめ    |                   | 3つのRCTで非直接性は低リスクであった。   |
| バイアスリスクのまとめ |                   | 3つのRCTでバイアスリスクは低リスクであった。  |
| 非一貫性その他のまとめ |                   | 3つのRCTで非一貫性は中リスクであった。   |
| コメント        |                   | 2つのRCTでセビメリン塩酸塩投与後の平均唾液量、変化量の有意な増加あり。うち1つのRCTではプラセボ群より有意に高値。残り1つのRCTではともに有意な変化なし。 |
| O2          |                   | 口腔乾燥症状の改善   |
| 非直接性のまとめ    |                   | 3つのRCTで非直接性は低リスクであった。   |
| バイアスリスクのまとめ |                   | 3つのRCTでバイアスリスクは低リスクであった。  |
| 非一貫性その他のまとめ |                   | 3つのRCTで非一貫性は低リスクであった。   |
| コメント        |                   | 2つのRCTでセビメリン塩酸塩による口腔乾燥症状改善者数の有意な増加あり。3つのRCTでプラセボ群に比し問診スコアの有意な改善あり。                |
| O3          |                   | 口腔粘膜異常の改善   |
| 非直接性のまとめ    |                   | 1つのRCTで非直接性は低リスク、2つのRCTで高リスクであった。   |
| バイアスリスクのまとめ |                   | 3つのRCTでバイアスリスクは低リスクであった。  |
| 非一貫性その他のまとめ |                   | 3つのRCTで非一貫性は中リスクであった。   |
| コメント        |                   | 1つのRCTでプラセボ群に比しセビメリン塩酸塩による舌外観の有意な改善あり。  |
| O4          |                   | 有害事象  |
| 非直接性のまとめ    |                   | 3つのRCTで非直接性は低リスクであった。   |
| バイアスリスクのまとめ |                   | 3つのRCTでバイアスリスクは低リスクであった。  |
| 非一貫性その他のまとめ |                   | 3つのRCTで非一貫性は低リスクであった。   |

|      |  |
|------|--|
| コメント | 3つのRCTでセビメリン塩酸塩は有害事象を増加させる傾向があるが有意水準に達しない。 |
|------|--|

|             |   |                     |
|-------------|---|---------------------|
| CQ          | 24  | 口腔乾燥症状の改善に有用な治療は何か？ |
| P           | SSの腺病変、性別・年齢は指定なし   |                     |
| I           | ピロカルピン塩酸塩   |                     |
| C           | プラセボ  |                     |
| 臨床的文脈       |   | 腺病変(口腔乾燥症)の治療       |
| O1          | 唾液分泌量の改善  |                     |
| 非直接性のまとめ    | 3つのRCTで非直接性は中リスクであった。   |                     |
| バイアスリスクのまとめ | 3つのRCTでバイアスリスクは低リスクであった。  |                     |
| 非一貫性その他のまとめ | 3つのRCTで非一貫性は低リスクであった。   |                     |
| コメント        | 1つのRCTでピロカルピン塩酸塩による唾液量増加者数,平均増加量が有意に高値.他2つのRCTでプラセボ群に比し平均唾液量の有意な増加あり.       |                     |
| O2          | 口腔乾燥症状の改善   |                     |
| 非直接性のまとめ    | 3つのRCTで非直接性は中リスクであった。   |                     |
| バイアスリスクのまとめ | 3つのRCTでバイアスリスクは低リスクであった。  |                     |
| 非一貫性その他のまとめ | 3つのRCTで非一貫性は低リスクであった。   |                     |
| コメント        | 3つのRCTでピロカルピン塩酸塩による口腔乾燥症状改善患者数の有意な増加あり. 3つのRCTでプラセボ群に比し問診スコアの有意な改善, 改善傾向あり. |                     |
| O3          | 口腔粘膜異常の改善   |                     |
| 非直接性のまとめ    | 3つのRCTで非直接性は高リスクであった。   |                     |
| バイアスリスクのまとめ | 3つのRCTでバイアスリスクは低リスクであった。  |                     |
| 非一貫性その他のまとめ | 3つのRCTで非一貫性は高リスクであった。   |                     |
| コメント        | 3つのRCTとも口腔粘膜異常について記載なし.   |                     |
| O4          | 有害事象  |                     |
| 非直接性のまとめ    | 3つのRCTで非直接性は中リスクであった。   |                     |
| バイアスリスクのまとめ | 3つのRCTでバイアスリスクは低リスクであった。  |                     |
| 非一貫性その他の    | 3つのRCTで非一貫性は中リスクであった。   |                     |

|      |   |
|------|---|
| まとめ  |   |
| コメント | 3つのRCTで重篤な有害事象なし。2つのRCTにおいてピロカルピン群で発汗、頻脈がプラセボ群に比し有意に多い。 |

|             |                   |   |
|-------------|-------------------|---|
| CQ          | 24                | 口腔乾燥症状の改善に有用な治療は何か？   |
| P           | SSの腺病変、性別・年齢は指定なし |   |
| I           | 漢方薬               |   |
| C           | プラセボ              |   |
| 臨床的文脈       |                   | 腺病変(口腔乾燥症)の治療   |
| O1          |                   | 唾液分泌量の改善  |
| 非直接性のまとめ    |                   | 2つのRCTで非直接性は中リスクであった。   |
| バイアスリスクのまとめ |                   | 2つのRCTでバイアスリスクは中リスクであった。  |
| 非一貫性その他のまとめ |                   | 2つのRCTで非一貫性は低リスクであった。   |
| コメント        |                   | 2つのRCTで麦門冬湯群で投与後有意に唾液量が増加。対照群(補中益気湯, 偽薬)では投与後唾液量の有意な増加なし。                 |
| O2          |                   | 口腔乾燥症状の改善   |
| 非直接性のまとめ    |                   | 1つのRCTで非直接性は中リスク、1つのRCTで高リスクであった。   |
| バイアスリスクのまとめ |                   | 2つのRCTでバイアスリスクは中リスクであった。  |
| 非一貫性その他のまとめ |                   | 2つのRCTで非一貫性は中リスクであった。   |
| コメント        |                   | 3つのRCTでピロカルピン塩酸塩による口腔乾燥症状改善患者数の有意な増加あり。3つのRCTでプラセボ群に比し問診スコアの有意な改善、改善傾向あり。 |
| O3          |                   | 口腔粘膜異常の改善   |
| 非直接性のまとめ    |                   | 1つのRCTで非直接性は中リスク、1つのRCTで高リスクであった。   |
| バイアスリスクのまとめ |                   | 2つのRCTでバイアスリスクは中リスクであった。  |
| 非一貫性その他のまとめ |                   | 2つのRCTで非一貫性は中リスクであった。   |
| コメント        |                   | 1つのRCTで麦門冬湯により投与前およびプラセボ群と比し舌表面、口腔内の乾燥で有意な改善効果あり。                         |
| O4          |                   | 有害事象  |
| 非直接性のまとめ    |                   | 2つのRCTで非直接性は高リスクであった。   |
| バイアスリスクのまとめ |                   | 2つのRCTでバイアスリスクは中リスクであった。  |



|                 |  |
|-----------------|--|
| 非一貫性その他の<br>まとめ | 2つのRCTで非一貫性は中リスクであった。                          |
| コメント            | 1つのRCTにおいて重篤な有害事象はなく、麦門冬湯群はプラセボ群と比し副作用が有意に少ない。 |

|                 |                   |  |
|-----------------|-------------------|--|
| CQ              | 24                | 口腔乾燥症状の改善に有用な治療は何か？  |
| P               | SSの腺病変、性別・年齢は指定なし |  |
| I               | 保湿剤               |  |
| C               | プラセボ              |  |
| 臨床的文脈           |                   | 腺病変(口腔乾燥症)の治療  |
| O1              |                   | 唾液分泌量の改善   |
| 非直接性のまとめ        |                   | 1つのRCTで非直接性は低リスク、1つのRCTで高リスク、5つのコホート研究では高リスクであった。  |
| バイアスリスクの<br>まとめ |                   | 1つのRCTでバイアスリスクは低リスク、1つのRCTで高リスク、5つのコホート研究では高リスクであった。   |
| 非一貫性その他の<br>まとめ |                   | 2つのRCT、5つのコホート研究で非一貫性は中リスクであった。  |
| コメント            |                   | 1つのRCTでオーラルバランスによる唾液分泌量の改善効果なし。5つのコホート研究はいずれも対照群なし。1つのコホート研究ではオーラルバランスによる増加なし。1つのコホート研究でアクアムーカスによる有意な増加あり。1つのコホート研究ではアズノールにより増加傾向だが有意差なし。  |
| O2              |                   | 口腔乾燥症状の改善  |
| 非直接性のまとめ        |                   | 1つのRCTで非直接性は低リスク、1つのRCTで高リスク、5つのコホート研究では高リスクであった。  |
| バイアスリスクの<br>まとめ |                   | 1つのRCTでバイアスリスクは低リスク、1つのRCTで高リスク、5つのコホート研究では高リスクであった。   |
| 非一貫性その他の<br>まとめ |                   | 2つのRCT、5つのコホート研究で非一貫性は中リスクであった。  |
| コメント            |                   | 1つのRCTでオーラルバランスはプラセボに比し口腔乾燥症状の改善傾向はあるが有意差なし。対照がプラセボでない(西ドイツ製人工唾液)もう1つのRCTでは42%で改善。4つ(オーラルバランス3つ、アクアムーカス)のコホート研究で口腔乾燥症状の有意な改善効果があるが、サリベートを対照群とした1つのコホート研究ではオーラルバランスの改善効果は見られるが有意ではなかった。1つのコホート研究ではアズノールによる口腔乾燥感の改善はなし(舌痛の有意な改善はあり)。 |
| O3              |                   | 口腔粘膜異常の改善  |
| 非直接性のまとめ        |                   | 2つのRCT、5つのコホート研究で非直接性は高リスクであった。  |

|                 |  |
|-----------------|--|
| バイアスリスクの<br>まとめ | 1つのRCTでバイアスリスクは低リスク、1つのRCTで高リスク、5つのコホート研究では高リスクであった。                                   |
| 非一貫性その他の<br>まとめ | 2つのRCTで非一貫性は高リスク、5つのコホート研究では中リスクであった。  |
| コメント            | 2つのRCTでは口腔粘膜異常について記載なし。2つのコホート研究(オーラルバランス,アクアムーカス)で有意な改善あり。1つのコホート研究ではアズノールによる有意な変化なし。 |

|                 |  |
|-----------------|--|
| O4              | 有害事象   |
| 非直接性のまとめ        | 2つのRCTで非直接性は中リスク、5つのコホート研究では高リスクであった。  |
| バイアスリスクの<br>まとめ | 1つのRCTでバイアスリスクは低リスク、1つのRCTで高リスク、5つのコホート研究では高リスクであった。   |
| 非一貫性その他の<br>まとめ | 2つのRCT、5つのコホート研究で非一貫性は中リスクであった。  |
| コメント            | 1つのRCTにおいてオーラルバランス、プラセボとも有害事象なし。もう1つのRCTでオーラルバランス群で1例腹部膨満感あり。1つのコホート研究ではアクアムーカスによる有害事象なし。2つのコホート研究ではオーラルバランスによる嘔気、不快な味、口腔不快、軟便、胃部不快が数人ずつあり(対照群なし)。 |

【4-9 メタアナリシス】

| <b>CQ</b>   |   | SSCQ24 口腔乾燥症状の改善に有用な治療は何か？ |                                       |            |   |                          |                                  |      |         |  |        |                                  |      |        |       |        |       |               |    |    |   |    |       |                   |      |                 |    |    |    |    |       |                   |      |                       |  |           |  |           |               |                          |  |   |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|---|---|----------------------------|---------------------------------------|------------|---|--------------------------|----------------------------------|------|---------|--|--------|----------------------------------|------|--------|-------|--------|-------|---------------|----|----|---|----|-------|-------------------|------|-----------------|----|----|----|----|-------|-------------------|------|-----------------------|--|-----------|--|-----------|---------------|--------------------------|--|---|--|--|--|--|--|--|--|---|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| <b>P</b>  | SSの腺病変  | <b>I</b>                   | セビメリン塩酸塩                              |            |   |                          |                                  |      |         |  |        |                                  |      |        |       |        |       |               |    |    |   |    |       |                   |      |                 |    |    |    |    |       |                   |      |                       |  |           |  |           |               |                          |  |   |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <b>C</b>  | プラセボ  | <b>O</b>                   | 口腔乾燥症状の改善                             |            |   |                          |                                  |      |         |  |        |                                  |      |        |       |        |       |               |    |    |   |    |       |                   |      |                 |    |    |    |    |       |                   |      |                       |  |           |  |           |               |                          |  |   |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <b>研究デザイン</b>   | RCT   | <b>文献数</b>                 | 2                                     | <b>コード</b> | 1) Fife RS. Arch Intern Med. 2002.<br>2) Petrone D. Arrthritis Rheum. 2002. |                          |                                  |      |         |  |        |                                  |      |        |       |        |       |               |    |    |   |    |       |                   |      |                 |    |    |    |    |       |                   |      |                       |  |           |  |           |               |                          |  |   |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <b>モデル</b>  | ランダム効果モデル   | <b>方法</b>                  | Inverse-variance method (RevMan5.3.5) |            |   |                          |                                  |      |         |  |        |                                  |      |        |       |        |       |               |    |    |   |    |       |                   |      |                 |    |    |    |    |       |                   |      |                       |  |           |  |           |               |                          |  |   |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <b>効果指標</b>   | リスク比  | <b>統合値</b>                 | 1.88 ( 1.38 - 2.54 ) P= < 0.0001      |            |   |                          |                                  |      |         |  |        |                                  |      |        |       |        |       |               |    |    |   |    |       |                   |      |                 |    |    |    |    |       |                   |      |                       |  |           |  |           |               |                          |  |   |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <b>Forest plot</b>  | <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Study or Subgroup</th> <th colspan="2">Cevimeline</th> <th colspan="2">Placebo</th> <th rowspan="2">Weight</th> <th rowspan="2">Risk Ratio<br/>IV, Random, 95% CI</th> <th rowspan="2">Year</th> </tr> <tr> <th>Events</th> <th>Total</th> <th>Events</th> <th>Total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Fife RS. 2002</td> <td>19</td> <td>25</td> <td>8</td> <td>23</td> <td>25.6%</td> <td>2.19 [1.20, 3.99]</td> <td>2002</td> </tr> <tr> <td>Petrone D. 2002</td> <td>41</td> <td>62</td> <td>26</td> <td>70</td> <td>74.4%</td> <td>1.78 [1.25, 2.53]</td> <td>2002</td> </tr> <tr> <td><b>Total (95% CI)</b></td> <td></td> <td><b>87</b></td> <td></td> <td><b>93</b></td> <td><b>100.0%</b></td> <td><b>1.88 [1.38, 2.54]</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="8">Total events: 60 (Cevimeline), 34 (Placebo)</td> </tr> <tr> <td colspan="8">Heterogeneity: Tau<sup>2</sup> = 0.00; Chi<sup>2</sup> = 0.33, df = 1 (P = 0.56); I<sup>2</sup> = 0%</td> </tr> <tr> <td colspan="8">Test for overall effect: Z = 4.05 (P &lt; 0.0001)</td> </tr> </tbody> </table> <p>コメント： セビメリン塩酸塩投与はプラセボと比較して有意に口腔乾燥症状を改善させる。</p> |                            |                                       |            |   | Study or Subgroup        | Cevimeline                       |      | Placebo |  | Weight | Risk Ratio<br>IV, Random, 95% CI | Year | Events | Total | Events | Total | Fife RS. 2002 | 19 | 25 | 8 | 23 | 25.6% | 2.19 [1.20, 3.99] | 2002 | Petrone D. 2002 | 41 | 62 | 26 | 70 | 74.4% | 1.78 [1.25, 2.53] | 2002 | <b>Total (95% CI)</b> |  | <b>87</b> |  | <b>93</b> | <b>100.0%</b> | <b>1.88 [1.38, 2.54]</b> |  | Total events: 60 (Cevimeline), 34 (Placebo) |  |  |  |  |  |  |  | Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.00; Chi <sup>2</sup> = 0.33, df = 1 (P = 0.56); I <sup>2</sup> = 0% |  |  |  |  |  |  |  | Test for overall effect: Z = 4.05 (P < 0.0001) |  |  |  |  |  |  |  |
| Study or Subgroup   | Cevimeline  |                            | Placebo                               |            | Weight  |                          | Risk Ratio<br>IV, Random, 95% CI | Year |         |  |        |                                  |      |        |       |        |       |               |    |    |   |    |       |                   |      |                 |    |    |    |    |       |                   |      |                       |  |           |  |           |               |                          |  |   |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|   | Events  | Total                      | Events                                | Total      |   |                          |                                  |      |         |  |        |                                  |      |        |       |        |       |               |    |    |   |    |       |                   |      |                 |    |    |    |    |       |                   |      |                       |  |           |  |           |               |                          |  |   |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Fife RS. 2002   | 19  | 25                         | 8                                     | 23         | 25.6%   | 2.19 [1.20, 3.99]        | 2002                             |      |         |  |        |                                  |      |        |       |        |       |               |    |    |   |    |       |                   |      |                 |    |    |    |    |       |                   |      |                       |  |           |  |           |               |                          |  |   |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Petrone D. 2002   | 41  | 62                         | 26                                    | 70         | 74.4%   | 1.78 [1.25, 2.53]        | 2002                             |      |         |  |        |                                  |      |        |       |        |       |               |    |    |   |    |       |                   |      |                 |    |    |    |    |       |                   |      |                       |  |           |  |           |               |                          |  |   |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <b>Total (95% CI)</b>   |   | <b>87</b>                  |                                       | <b>93</b>  | <b>100.0%</b>   | <b>1.88 [1.38, 2.54]</b> |                                  |      |         |  |        |                                  |      |        |       |        |       |               |    |    |   |    |       |                   |      |                 |    |    |    |    |       |                   |      |                       |  |           |  |           |               |                          |  |   |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Total events: 60 (Cevimeline), 34 (Placebo)   |   |                            |                                       |            |   |                          |                                  |      |         |  |        |                                  |      |        |       |        |       |               |    |    |   |    |       |                   |      |                 |    |    |    |    |       |                   |      |                       |  |           |  |           |               |                          |  |   |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.00; Chi <sup>2</sup> = 0.33, df = 1 (P = 0.56); I <sup>2</sup> = 0% |   |                            |                                       |            |   |                          |                                  |      |         |  |        |                                  |      |        |       |        |       |               |    |    |   |    |       |                   |      |                 |    |    |    |    |       |                   |      |                       |  |           |  |           |               |                          |  |   |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Test for overall effect: Z = 4.05 (P < 0.0001)  |   |                            |                                       |            |   |                          |                                  |      |         |  |        |                                  |      |        |       |        |       |               |    |    |   |    |       |                   |      |                 |    |    |    |    |       |                   |      |                       |  |           |  |           |               |                          |  |   |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <b>Funnel plot</b>  | <p>コメント： 出版バイアスを示唆する分布は認められない。</p>  |                            |                                       |            |   |                          |                                  |      |         |  |        |                                  |      |        |       |        |       |               |    |    |   |    |       |                   |      |                 |    |    |    |    |       |                   |      |                       |  |           |  |           |               |                          |  |   |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <b>その他の解析</b>   | 施行せず。   |                            |                                       |            | コメント：<br>有意である。   |                          |                                  |      |         |  |        |                                  |      |        |       |        |       |               |    |    |   |    |       |                   |      |                 |    |    |    |    |       |                   |      |                       |  |           |  |           |               |                          |  |   |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| メタリグレッション   |   |                            |                                       |            |   |                          |                                  |      |         |  |        |                                  |      |        |       |        |       |               |    |    |   |    |       |                   |      |                 |    |    |    |    |       |                   |      |                       |  |           |  |           |               |                          |  |   |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 感度分析  |   |                            |                                       |            |   |                          |                                  |      |         |  |        |                                  |      |        |       |        |       |               |    |    |   |    |       |                   |      |                 |    |    |    |    |       |                   |      |                       |  |           |  |           |               |                          |  |   |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

| <b>CQ</b>  | SSCQ24 口腔乾燥症状の改善に有用な治療は何か？  |            |                                       |  |                    |             |                     |         |      |        |            |  |      |        |       |        |       |                    |                    |                 |    |    |    |    |       |      |              |      |               |    |    |    |    |       |      |              |      |                |   |    |   |    |       |      |               |      |                       |            |  |            |  |               |             |                     |  |              |    |  |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|---|------------|---------------------------------------|--|--------------------|-------------|---------------------|---------|------|--------|------------|--|------|--------|-------|--------|-------|--------------------|--------------------|-----------------|----|----|----|----|-------|------|--------------|------|---------------|----|----|----|----|-------|------|--------------|------|----------------|---|----|---|----|-------|------|---------------|------|-----------------------|------------|--|------------|--|---------------|-------------|---------------------|--|--------------|----|--|----|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| <b>P</b>   | SSの腺病変  | <b>I</b>   | セビメリン塩酸塩                              |  |                    |             |                     |         |      |        |            |  |      |        |       |        |       |                    |                    |                 |    |    |    |    |       |      |              |      |               |    |    |    |    |       |      |              |      |                |   |    |   |    |       |      |               |      |                       |            |  |            |  |               |             |                     |  |              |    |  |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <b>C</b>   | プラセボ  | <b>O</b>   | 有害事象                                  |  |                    |             |                     |         |      |        |            |  |      |        |       |        |       |                    |                    |                 |    |    |    |    |       |      |              |      |               |    |    |    |    |       |      |              |      |                |   |    |   |    |       |      |               |      |                       |            |  |            |  |               |             |                     |  |              |    |  |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <b>研究デザイン</b>  | RCT   | <b>文献数</b> | 3                                     | <b>コード</b><br>1) Petrone D. Arthritis Rheum. 2002.<br>2) Fife RS. Arch Intern Med. 2002.<br>3) Leung KC. Clin Rheumatol. 2008. |                    |             |                     |         |      |        |            |  |      |        |       |        |       |                    |                    |                 |    |    |    |    |       |      |              |      |               |    |    |    |    |       |      |              |      |                |   |    |   |    |       |      |               |      |                       |            |  |            |  |               |             |                     |  |              |    |  |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <b>モデル</b>   | ランダム効果モデル   | <b>方法</b>  | Inverse-variance method (RevMan5.3.5) |  |                    |             |                     |         |      |        |            |  |      |        |       |        |       |                    |                    |                 |    |    |    |    |       |      |              |      |               |    |    |    |    |       |      |              |      |                |   |    |   |    |       |      |               |      |                       |            |  |            |  |               |             |                     |  |              |    |  |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <b>効果指標</b>  | リスク比  | <b>統合値</b> | 1.62 ( 0.93 - 2.82 ) P= 0.09          |  |                    |             |                     |         |      |        |            |  |      |        |       |        |       |                    |                    |                 |    |    |    |    |       |      |              |      |               |    |    |    |    |       |      |              |      |                |   |    |   |    |       |      |               |      |                       |            |  |            |  |               |             |                     |  |              |    |  |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <b>Forest plot</b>   | <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Study or Subgroup</th> <th colspan="2">Cevimeline</th> <th colspan="2">Placebo</th> <th rowspan="2">Weight</th> <th colspan="2">Risk Ratio</th> <th rowspan="2">Year</th> </tr> <tr> <th>Events</th> <th>Total</th> <th>Events</th> <th>Total</th> <th>IV, Random, 95% CI</th> <th>IV, Random, 95% CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Petrone D. 2002</td> <td>30</td> <td>62</td> <td>18</td> <td>70</td> <td>39.2%</td> <td>1.88</td> <td>[1.17, 3.02]</td> <td>2002</td> </tr> <tr> <td>Fife RS. 2002</td> <td>22</td> <td>25</td> <td>18</td> <td>23</td> <td>49.0%</td> <td>1.12</td> <td>[0.87, 1.46]</td> <td>2002</td> </tr> <tr> <td>Leung KC. 2008</td> <td>8</td> <td>21</td> <td>2</td> <td>23</td> <td>11.8%</td> <td>4.38</td> <td>[1.05, 18.35]</td> <td>2008</td> </tr> <tr> <td><b>Total (95% CI)</b></td> <td colspan="2"><b>108</b></td> <td colspan="2"><b>116</b></td> <td><b>100.0%</b></td> <td><b>1.62</b></td> <td><b>[0.93, 2.82]</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Total events</td> <td colspan="2">60</td> <td colspan="2">38</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="9">Heterogeneity: Tau<sup>2</sup> = 0.15; Chi<sup>2</sup> = 6.30, df = 2 (P = 0.04); I<sup>2</sup> = 68%</td> </tr> <tr> <td colspan="9">Test for overall effect: Z = 1.69 (P = 0.09)</td> </tr> </tbody> </table> <p>コメント： セビメリン塩酸塩投与はプラセボと比較して何らかの有害事象が生じやすい傾向がある。</p> |            |                                       |  | Study or Subgroup  | Cevimeline  |                     | Placebo |      | Weight | Risk Ratio |  | Year | Events | Total | Events | Total | IV, Random, 95% CI | IV, Random, 95% CI | Petrone D. 2002 | 30 | 62 | 18 | 70 | 39.2% | 1.88 | [1.17, 3.02] | 2002 | Fife RS. 2002 | 22 | 25 | 18 | 23 | 49.0% | 1.12 | [0.87, 1.46] | 2002 | Leung KC. 2008 | 8 | 21 | 2 | 23 | 11.8% | 4.38 | [1.05, 18.35] | 2008 | <b>Total (95% CI)</b> | <b>108</b> |  | <b>116</b> |  | <b>100.0%</b> | <b>1.62</b> | <b>[0.93, 2.82]</b> |  | Total events | 60 |  | 38 |  |  |  |  |  | Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.15; Chi <sup>2</sup> = 6.30, df = 2 (P = 0.04); I <sup>2</sup> = 68% |  |  |  |  |  |  |  |  | Test for overall effect: Z = 1.69 (P = 0.09) |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Study or Subgroup  | Cevimeline  |            | Placebo                               |  |                    | Weight      | Risk Ratio          |         | Year |        |            |  |      |        |       |        |       |                    |                    |                 |    |    |    |    |       |      |              |      |               |    |    |    |    |       |      |              |      |                |   |    |   |    |       |      |               |      |                       |            |  |            |  |               |             |                     |  |              |    |  |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  | Events  | Total      | Events                                | Total  | IV, Random, 95% CI |             | IV, Random, 95% CI  |         |      |        |            |  |      |        |       |        |       |                    |                    |                 |    |    |    |    |       |      |              |      |               |    |    |    |    |       |      |              |      |                |   |    |   |    |       |      |               |      |                       |            |  |            |  |               |             |                     |  |              |    |  |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Petrone D. 2002  | 30  | 62         | 18                                    | 70   | 39.2%              | 1.88        | [1.17, 3.02]        | 2002    |      |        |            |  |      |        |       |        |       |                    |                    |                 |    |    |    |    |       |      |              |      |               |    |    |    |    |       |      |              |      |                |   |    |   |    |       |      |               |      |                       |            |  |            |  |               |             |                     |  |              |    |  |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Fife RS. 2002  | 22  | 25         | 18                                    | 23   | 49.0%              | 1.12        | [0.87, 1.46]        | 2002    |      |        |            |  |      |        |       |        |       |                    |                    |                 |    |    |    |    |       |      |              |      |               |    |    |    |    |       |      |              |      |                |   |    |   |    |       |      |               |      |                       |            |  |            |  |               |             |                     |  |              |    |  |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Leung KC. 2008   | 8   | 21         | 2                                     | 23   | 11.8%              | 4.38        | [1.05, 18.35]       | 2008    |      |        |            |  |      |        |       |        |       |                    |                    |                 |    |    |    |    |       |      |              |      |               |    |    |    |    |       |      |              |      |                |   |    |   |    |       |      |               |      |                       |            |  |            |  |               |             |                     |  |              |    |  |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <b>Total (95% CI)</b>  | <b>108</b>  |            | <b>116</b>                            |  | <b>100.0%</b>      | <b>1.62</b> | <b>[0.93, 2.82]</b> |         |      |        |            |  |      |        |       |        |       |                    |                    |                 |    |    |    |    |       |      |              |      |               |    |    |    |    |       |      |              |      |                |   |    |   |    |       |      |               |      |                       |            |  |            |  |               |             |                     |  |              |    |  |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Total events   | 60  |            | 38                                    |  |                    |             |                     |         |      |        |            |  |      |        |       |        |       |                    |                    |                 |    |    |    |    |       |      |              |      |               |    |    |    |    |       |      |              |      |                |   |    |   |    |       |      |               |      |                       |            |  |            |  |               |             |                     |  |              |    |  |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.15; Chi <sup>2</sup> = 6.30, df = 2 (P = 0.04); I <sup>2</sup> = 68% |   |            |                                       |  |                    |             |                     |         |      |        |            |  |      |        |       |        |       |                    |                    |                 |    |    |    |    |       |      |              |      |               |    |    |    |    |       |      |              |      |                |   |    |   |    |       |      |               |      |                       |            |  |            |  |               |             |                     |  |              |    |  |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Test for overall effect: Z = 1.69 (P = 0.09)   |   |            |                                       |  |                    |             |                     |         |      |        |            |  |      |        |       |        |       |                    |                    |                 |    |    |    |    |       |      |              |      |               |    |    |    |    |       |      |              |      |                |   |    |   |    |       |      |               |      |                       |            |  |            |  |               |             |                     |  |              |    |  |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <b>Funnel plot</b>   | <p>コメント： 出版バイアスを示唆する分布は認められない。</p>  |            |                                       |  |                    |             |                     |         |      |        |            |  |      |        |       |        |       |                    |                    |                 |    |    |    |    |       |      |              |      |               |    |    |    |    |       |      |              |      |                |   |    |   |    |       |      |               |      |                       |            |  |            |  |               |             |                     |  |              |    |  |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <b>その他の解析</b>  | 施行せず。   |            | コメント：<br>有意水準に達しない。                   |  |                    |             |                     |         |      |        |            |  |      |        |       |        |       |                    |                    |                 |    |    |    |    |       |      |              |      |               |    |    |    |    |       |      |              |      |                |   |    |   |    |       |      |               |      |                       |            |  |            |  |               |             |                     |  |              |    |  |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| メタリグレーション  |   |            |                                       |  |                    |             |                     |         |      |        |            |  |      |        |       |        |       |                    |                    |                 |    |    |    |    |       |      |              |      |               |    |    |    |    |       |      |              |      |                |   |    |   |    |       |      |               |      |                       |            |  |            |  |               |             |                     |  |              |    |  |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 感度分析   |   |            |                                       |  |                    |             |                     |         |      |        |            |  |      |        |       |        |       |                    |                    |                 |    |    |    |    |       |      |              |      |               |    |    |    |    |       |      |              |      |                |   |    |   |    |       |      |               |      |                       |            |  |            |  |               |             |                     |  |              |    |  |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

| <b>CQ</b>   |   | SSCQ24 口腔乾燥症状の改善に有用な治療は何か？ |                                       |            |   |             |                     |         |      |        |            |  |      |        |       |        |       |                    |                    |                 |    |     |    |     |       |      |              |      |                |    |     |    |     |       |      |              |      |             |    |    |   |    |      |      |              |      |                       |  |            |  |            |               |             |                     |  |              |     |  |    |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|---|---|----------------------------|---------------------------------------|------------|---|-------------|---------------------|---------|------|--------|------------|--|------|--------|-------|--------|-------|--------------------|--------------------|-----------------|----|-----|----|-----|-------|------|--------------|------|----------------|----|-----|----|-----|-------|------|--------------|------|-------------|----|----|---|----|------|------|--------------|------|-----------------------|--|------------|--|------------|---------------|-------------|---------------------|--|--------------|-----|--|----|--|--|--|--|--|---|--|--|--|--|--|--|--|--|---|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| <b>P</b>  | SSの腺病変  | <b>I</b>                   | ピロカルピン塩酸塩                             |            |   |             |                     |         |      |        |            |  |      |        |       |        |       |                    |                    |                 |    |     |    |     |       |      |              |      |                |    |     |    |     |       |      |              |      |             |    |    |   |    |      |      |              |      |                       |  |            |  |            |               |             |                     |  |              |     |  |    |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <b>C</b>  | プラセボ  | <b>O</b>                   | 口腔乾燥症状の改善                             |            |   |             |                     |         |      |        |            |  |      |        |       |        |       |                    |                    |                 |    |     |    |     |       |      |              |      |                |    |     |    |     |       |      |              |      |             |    |    |   |    |      |      |              |      |                       |  |            |  |            |               |             |                     |  |              |     |  |    |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <b>研究デザイン</b>   | RCT   | <b>文献数</b>                 | 3                                     | <b>コード</b> | 1) Vivino FB. Arch Intern Med. 1999.<br>2) Papas AS. J Clin Rheumatol. 2004.<br>3) Wu CH. J Formos Med Assoc. 2006. |             |                     |         |      |        |            |  |      |        |       |        |       |                    |                    |                 |    |     |    |     |       |      |              |      |                |    |     |    |     |       |      |              |      |             |    |    |   |    |      |      |              |      |                       |  |            |  |            |               |             |                     |  |              |     |  |    |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <b>モデル</b>  | ランダム効果モデル   | <b>方法</b>                  | Inverse-variance method (RevMan5.3.5) |            |   |             |                     |         |      |        |            |  |      |        |       |        |       |                    |                    |                 |    |     |    |     |       |      |              |      |                |    |     |    |     |       |      |              |      |             |    |    |   |    |      |      |              |      |                       |  |            |  |            |               |             |                     |  |              |     |  |    |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <b>効果指標</b>   | リスク比  | <b>統合値</b>                 | 2.03 ( 1.65 - 2.50 ) P= < 0.00001     |            |   |             |                     |         |      |        |            |  |      |        |       |        |       |                    |                    |                 |    |     |    |     |       |      |              |      |                |    |     |    |     |       |      |              |      |             |    |    |   |    |      |      |              |      |                       |  |            |  |            |               |             |                     |  |              |     |  |    |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <b>Forest plot</b>  | <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Study or Subgroup</th> <th colspan="2">Pilocarpine</th> <th colspan="2">Placebo</th> <th rowspan="2">Weight</th> <th colspan="2">Risk Ratio</th> <th rowspan="2">Year</th> </tr> <tr> <th>Events</th> <th>Total</th> <th>Events</th> <th>Total</th> <th>IV, Random, 95% CI</th> <th>IV, Random, 95% CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Vivino FB. 1999</td> <td>78</td> <td>127</td> <td>39</td> <td>125</td> <td>50.0%</td> <td>1.97</td> <td>[1.47, 2.64]</td> <td>1999</td> </tr> <tr> <td>Papas AS. 2004</td> <td>68</td> <td>111</td> <td>34</td> <td>110</td> <td>43.4%</td> <td>1.98</td> <td>[1.44, 2.72]</td> <td>2004</td> </tr> <tr> <td>Wu CH. 2006</td> <td>16</td> <td>23</td> <td>5</td> <td>21</td> <td>6.6%</td> <td>2.92</td> <td>[1.30, 6.58]</td> <td>2006</td> </tr> <tr> <td><b>Total (95% CI)</b></td> <td></td> <td><b>261</b></td> <td></td> <td><b>256</b></td> <td><b>100.0%</b></td> <td><b>2.03</b></td> <td><b>[1.65, 2.50]</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Total events</td> <td colspan="2">162</td> <td colspan="2">78</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="9">Heterogeneity: Tau<sup>2</sup> = 0.00; Chi<sup>2</sup> = 0.84, df = 2 (P = 0.66); I<sup>2</sup> = 0%</td> </tr> <tr> <td colspan="9">Test for overall effect: Z = 6.65 (P &lt; 0.00001)</td> </tr> </tbody> </table> |                            |                                       |            | Study or Subgroup   | Pilocarpine |                     | Placebo |      | Weight | Risk Ratio |  | Year | Events | Total | Events | Total | IV, Random, 95% CI | IV, Random, 95% CI | Vivino FB. 1999 | 78 | 127 | 39 | 125 | 50.0% | 1.97 | [1.47, 2.64] | 1999 | Papas AS. 2004 | 68 | 111 | 34 | 110 | 43.4% | 1.98 | [1.44, 2.72] | 2004 | Wu CH. 2006 | 16 | 23 | 5 | 21 | 6.6% | 2.92 | [1.30, 6.58] | 2006 | <b>Total (95% CI)</b> |  | <b>261</b> |  | <b>256</b> | <b>100.0%</b> | <b>2.03</b> | <b>[1.65, 2.50]</b> |  | Total events | 162 |  | 78 |  |  |  |  |  | Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.00; Chi <sup>2</sup> = 0.84, df = 2 (P = 0.66); I <sup>2</sup> = 0% |  |  |  |  |  |  |  |  | Test for overall effect: Z = 6.65 (P < 0.00001) |  |  |  |  |  |  |  |  | <p>コメント： ピロカルピン塩酸塩投与はプラセボと比較して有意に口腔乾燥症状を改善させる。</p> |
| Study or Subgroup   | Pilocarpine   |                            | Placebo                               |            |   | Weight      | Risk Ratio          |         | Year |        |            |  |      |        |       |        |       |                    |                    |                 |    |     |    |     |       |      |              |      |                |    |     |    |     |       |      |              |      |             |    |    |   |    |      |      |              |      |                       |  |            |  |            |               |             |                     |  |              |     |  |    |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|   | Events  | Total                      | Events                                | Total      | IV, Random, 95% CI  |             | IV, Random, 95% CI  |         |      |        |            |  |      |        |       |        |       |                    |                    |                 |    |     |    |     |       |      |              |      |                |    |     |    |     |       |      |              |      |             |    |    |   |    |      |      |              |      |                       |  |            |  |            |               |             |                     |  |              |     |  |    |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Vivino FB. 1999   | 78  | 127                        | 39                                    | 125        | 50.0%   | 1.97        | [1.47, 2.64]        | 1999    |      |        |            |  |      |        |       |        |       |                    |                    |                 |    |     |    |     |       |      |              |      |                |    |     |    |     |       |      |              |      |             |    |    |   |    |      |      |              |      |                       |  |            |  |            |               |             |                     |  |              |     |  |    |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Papas AS. 2004  | 68  | 111                        | 34                                    | 110        | 43.4%   | 1.98        | [1.44, 2.72]        | 2004    |      |        |            |  |      |        |       |        |       |                    |                    |                 |    |     |    |     |       |      |              |      |                |    |     |    |     |       |      |              |      |             |    |    |   |    |      |      |              |      |                       |  |            |  |            |               |             |                     |  |              |     |  |    |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Wu CH. 2006   | 16  | 23                         | 5                                     | 21         | 6.6%  | 2.92        | [1.30, 6.58]        | 2006    |      |        |            |  |      |        |       |        |       |                    |                    |                 |    |     |    |     |       |      |              |      |                |    |     |    |     |       |      |              |      |             |    |    |   |    |      |      |              |      |                       |  |            |  |            |               |             |                     |  |              |     |  |    |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <b>Total (95% CI)</b>   |   | <b>261</b>                 |                                       | <b>256</b> | <b>100.0%</b>   | <b>2.03</b> | <b>[1.65, 2.50]</b> |         |      |        |            |  |      |        |       |        |       |                    |                    |                 |    |     |    |     |       |      |              |      |                |    |     |    |     |       |      |              |      |             |    |    |   |    |      |      |              |      |                       |  |            |  |            |               |             |                     |  |              |     |  |    |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Total events  | 162   |                            | 78                                    |            |   |             |                     |         |      |        |            |  |      |        |       |        |       |                    |                    |                 |    |     |    |     |       |      |              |      |                |    |     |    |     |       |      |              |      |             |    |    |   |    |      |      |              |      |                       |  |            |  |            |               |             |                     |  |              |     |  |    |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.00; Chi <sup>2</sup> = 0.84, df = 2 (P = 0.66); I <sup>2</sup> = 0% |   |                            |                                       |            |   |             |                     |         |      |        |            |  |      |        |       |        |       |                    |                    |                 |    |     |    |     |       |      |              |      |                |    |     |    |     |       |      |              |      |             |    |    |   |    |      |      |              |      |                       |  |            |  |            |               |             |                     |  |              |     |  |    |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Test for overall effect: Z = 6.65 (P < 0.00001)   |   |                            |                                       |            |   |             |                     |         |      |        |            |  |      |        |       |        |       |                    |                    |                 |    |     |    |     |       |      |              |      |                |    |     |    |     |       |      |              |      |             |    |    |   |    |      |      |              |      |                       |  |            |  |            |               |             |                     |  |              |     |  |    |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <b>Funnel plot</b>  |   |                            |                                       |            | <p>コメント： 出版バイアスを示唆する分布は認められない。</p>  |             |                     |         |      |        |            |  |      |        |       |        |       |                    |                    |                 |    |     |    |     |       |      |              |      |                |    |     |    |     |       |      |              |      |             |    |    |   |    |      |      |              |      |                       |  |            |  |            |               |             |                     |  |              |     |  |    |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <b>その他の解析</b>   | 施行せず。   |                            |                                       | コメント：      |   |             |                     |         |      |        |            |  |      |        |       |        |       |                    |                    |                 |    |     |    |     |       |      |              |      |                |    |     |    |     |       |      |              |      |             |    |    |   |    |      |      |              |      |                       |  |            |  |            |               |             |                     |  |              |     |  |    |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| メタリグレーション   |   |                            |                                       | 有意である。     |   |             |                     |         |      |        |            |  |      |        |       |        |       |                    |                    |                 |    |     |    |     |       |      |              |      |                |    |     |    |     |       |      |              |      |             |    |    |   |    |      |      |              |      |                       |  |            |  |            |               |             |                     |  |              |     |  |    |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 感度分析  |   |                            |                                       |            |   |             |                     |         |      |        |            |  |      |        |       |        |       |                    |                    |                 |    |     |    |     |       |      |              |      |                |    |     |    |     |       |      |              |      |             |    |    |   |    |      |      |              |      |                       |  |            |  |            |               |             |                     |  |              |     |  |    |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

#### 【4-10 SRレポートのまとめ】

(1)セビメリン塩酸塩:3つのRCT[採用文献1-3]を対象にSRを実施した。

2つのRCT[採用文献1、3]でセビメリン塩酸塩投与後に平均唾液分泌量、唾液分泌変化量の有意な増加があり、うち1つのRCT[採用文献1]では平均唾液分泌量、唾液分泌変化量ともプラセボと比し有意に高値であった。一方、残り1つのRCT[採用文献2]では平均唾液分泌量、唾液分泌変化量とも投与前およびプラセボと比し有意な変化がなかった(エビデンスの強さ:B)。

2つのRCT[採用文献1、3]のメタアナリシスでは、セビメリン塩酸塩はプラセボと比し有意に口腔乾燥症状の改善者数が増加していた。さらに、3つのRCT[採用文献1-3]でセビメリン塩酸塩はプラセボに比し口腔乾燥に関する問診スコアを有意に改善した(A)。

1つのRCT[採用文献3]でセビメリン塩酸塩により舌外観は有意に改善したが、プラセボでその変化は認めなかった(C)。2つのRCT[採用文献1、2]で口腔粘膜異常の評価の記載がなかった。3つのRCT[採用文献1-3]のメタアナリシスで、セビメリン塩酸塩はプラセボに比し何らかの有害事象を増加させる傾向があるが有意水準には達しなかった(B)。嘔気、多汗、悪寒、動悸が多かった。

以上の結果から、強いエビデンスに基づきセビメリン塩酸塩による口腔乾燥症状の改善効果の高さが、中等度のエビデンスの強さにより唾液分泌量の改善効果が示された。エビデンスは弱いですが、口腔粘膜異常の改善効果も示された。一方、中等度のエビデンスの強さによりセビメリン塩酸塩による有害事象の生じやすさが示された。

(2)ピロカルピン塩酸塩:3つのRCT[採用文献4-6]を対象にSRを実施した。

1つのRCT[採用文献4]でピロカルピン塩酸塩はプラセボと比し有意に唾液分泌量増加者数が増加していた。また、平均唾液分泌増加量がプラセボと比し有意に高値であった。2つのRCT[採用文献5、6]でプラセボに比し平均唾液分泌量が有意に増加した(B)。

3つのRCT[採用文献4-6]のメタアナリシスで、ピロカルピン塩酸塩はプラセボと比し有意に口腔乾燥症状の改善者数が増加していた。3つのRCT[採用文献4-6]でピロカルピン塩酸塩はプラセボに比し口腔乾燥に関する問診スコアを有意に改善した(A)。

3つのRCT[採用文献4-6]すべてで口腔粘膜異常の評価の記載がなかった(D)。

3つのRCT[採用文献4-6]すべてで重篤な有害事象はなかった。2つのRCT[採用文献5、6]においてピロカルピン群で発汗、頻脈がプラセボ群に比し有意に多かった(C)。

以上の結果から、強いエビデンスに基づきピロカルピン塩酸塩による口腔乾燥症状の改善効果の高さが、中等度のエビデンスの強さにより唾液分泌量の改善効果が示された。口腔粘膜異常の改善効果については評価不能であった。一方、エビデンスは弱いですがピロカルピン塩酸塩により有害事象として発汗、頻脈の生じやすい可能性が示された。

(3)漢方薬:2つのRCT[採用文献7、8]を対象にSRを実施した。

2つのRCT[採用文献7、8]で麦門冬湯投与後に平均唾液分泌量が有意に増加したが、対照群(補中益気湯、プラセボ)では平均唾液分泌量の有意な増加はなかった。1つのRCT[採用文献7]では麦門冬湯投与により76.6%の患者で唾液分泌量が増加した(C)。

1つのRCT[採用文献8]で麦門冬湯は投与前およびプラセボと比し口腔乾燥に関する問診スコアを有意に改善した(D)。プラセボでは有意な改善なく、むしろ増悪傾向であった。

1つのRCT[採用文献8]で麦門冬湯は投与前およびプラセボと比し舌表面、口腔内の乾燥に関するスコアを有意に改善した(D)。プラセボでは有意な改善なく、むしろ増悪傾向であった。

1つのRCT[採用文献 8]で重篤な有害事象はなく、麦門冬湯はプラセボと比し副作用が有意に少ない(D)。

以上の結果から、エビデンスは弱いですが、麦門冬湯は唾液分泌量を改善させる可能性が示された。また、エビデンスはとても弱いですが、麦門冬湯は口腔症状および口腔粘膜異常を改善させる可能性が示された。また、エビデンスはとても弱いですが、麦門冬湯は副作用が生じにくい可能性が示された。

(4)保湿剤:2つのRCT[採用文献 10、15]、5つのコホート研究[採用文献 9、11-14]を対象にSRを実施した。

1つのRCT[採用文献 10]でオーラルバランスとプラセボでは唾液分泌量の改善効果がなかった(D)。1つのコホート研究[採用文献 9]でもオーラルバランス投与後の唾液分泌量の有意な増加はなかった。1つのコホート研究[採用文献 13]でアクアムーカスにより投与前に比し唾液分泌量が有意に増加した。また、同剤中止により増加効果は消失した。1つコホート研究[採用文献 14]でアズノールにより唾液分泌量は増加傾向だが有意差はなかった(D)

1つのRCT[採用文献 10]でオーラルバランスはプラセボに比し口腔乾燥症状の改善傾向があるが有意差はなかった。対照が西ドイツ製人工唾液のもう1つのRCT[採用文献 15]ではオーラルバランスにより42%の患者で口腔乾燥症状が改善した(D)。4つ(オーラルバランス3つ、アクアムーカス1つ)のコホート研究[採用文献 9、11-13]で投与前に比し口腔乾燥症状の有意な改善効果があるが、うち1つのサリベートを対照群としたコホート研究[採用文献 12]ではオーラルバランスの効果はサリベートに比して有意ではなかった。残り1つのコホート研究[採用文献 14]ではアズノールによる口腔乾燥感の改善はなし(舌痛の有意な改善はあり)(D)。

2つのRCT[採用文献 10、15]とも口腔粘膜異常の評価の記載がなかった(D)。2つのコホート研究(オーラルバランス1つ、アクアムーカス1つ)[採用文献 11、13]で投与前と比し有意に改善した。1つのコホート研究[採用文献 14]ではアズノールによる有意な変化はなかった(D)。

1つのRCT[採用文献 10]ではオーラルバランス、プラセボとも有害事象を認めなかった。もう1つのRCT[採用文献 15]ではオーラルバランス使用後腹部膨満感による中止が1例いた(D)。2つのコホート研究[採用文献 9、11]ではオーラルバランスによる嘔気、不快な味、口腔不快感、軟便、胃部不快感が数人ずついた。1つのコホート研究[採用文献 13]ではアクアムーカスによる有害事象は認めなかった(D)。

以上の結果から、いずれもエビデンスはとても弱いですが、オーラルバランスは唾液分泌量の増加効果はないが、口腔乾燥症状および口腔粘膜異常を改善させる可能性があること、アクアムーカスは唾液分泌量、口腔乾燥症状、口腔粘膜異常を改善させる可能性があること、アズノールは唾液分泌量を増加させる可能性があるが、口腔乾燥症状、口腔粘膜異常を改善させる効果が乏しいことが示唆された。また、エビデンスがとても弱いですが、オーラルバランスは消化器症状に関連する有害事象が生じうること、アクアムーカスは有害事象が生じにくい可能性が示唆された。

## SSCQ25

## 【4-1 データベース検索結果】

| タイトル   | SS   |        |
|--------|--|--------|
| CQ     | SSCQ25 再発性唾液腺腫脹にはどのような対応が有用か？  |        |
| データベース | PubMed   |        |
| 日付     | 2015/8/10  |        |
| 検索者    | 野中(日本医学図書館協会)/佐野(兵庫医大)/東(兵庫医大)   |        |
| #      | 検索式  | 文献数    |
| #1     | Search (Sjögren' s Syndrome[mh])   | 10593  |
| #2     | Search swelling* AND ("Salivary Glands"[Mesh:NoExp] OR "Parotid Gland"[Mesh:NoExp] OR "Submandibular Gland"[Mesh:NoExp] OR "Salivary Glands, Minor"[Mesh:NoExp]) | 647    |
| #3     | Search ("Salivary Gland Diseases"[Mesh:NoExp] OR "Sialadenitis"[mh] OR "Submandibular Gland Diseases"[Mesh:NoExp] OR "salivary swelling"[tiab])                  | 6420   |
| #4     | Search (Recurrence[mh] OR secondary[mh])   | 311593 |
| #5     | Search (#1 AND #4 AND (#2 OR #3))  | 32     |
| #6     | Search #5 AND (("2000/01/01"[DP] : "2015/05/31"[DP]) AND (English[Lang] OR Japanese[Lang]) AND humans[mh])   | 13     |

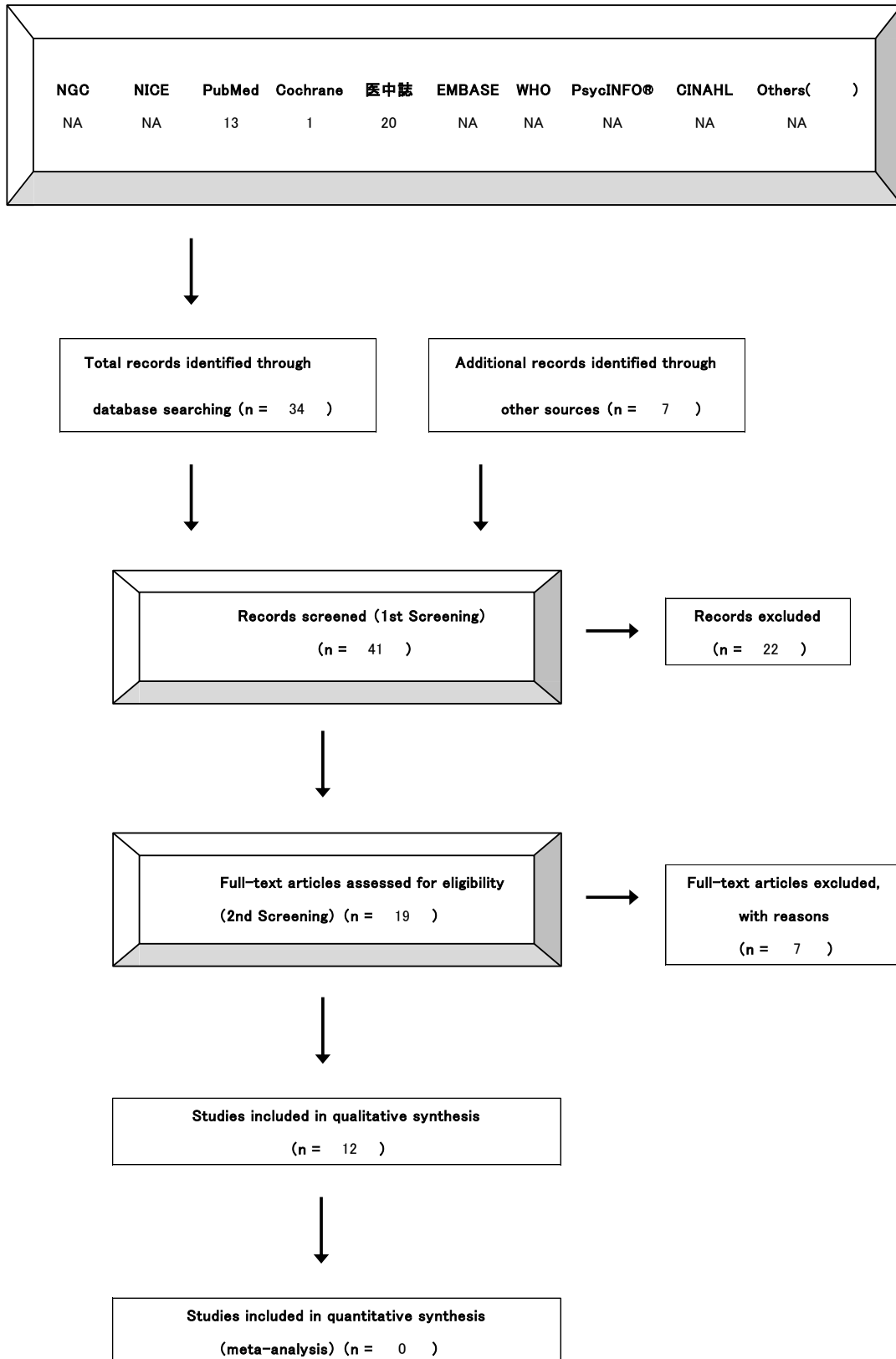
| タイトル   | SS   |      |
|--------|--|------|
| CQ     | SSCQ25 再発性唾液腺腫脹にはどのような対応が有用か？  |      |
| データベース | Cochrane   |      |
| 日付     | 2015/8/3   |      |
| 検索者    | 野中(日本医学図書館協会)/佐野(兵庫医大)/東(兵庫医大)   |      |
| #      | 検索式  | 文献数  |
| #1     | Sjögren' s (Syndrome or disease)   | 342  |
| #2     | swelling   | 4187 |
| #3     | Salivary Gland or parotid gland or Submandibular Gland or sialoadenitis or Parotitis | 551  |
| #4     | #1 and #2 and #3 Limits:Publication Year from 2000 to 2015 in Trials,                | 1    |

| タイトル   | SS                               |       |
|--------|----------------------------------|-------|
| CQ     | SSCQ25 再発性唾液腺腫脹にはどのような対応が有用か？    |       |
| データベース | 医中誌                              |       |
| 日付     | 2015/7/31                        |       |
| 検索者    | 野中(日本医学図書館協会)/佐野(兵庫医大)/東(兵庫医大)   |       |
| #      | 検索式                              | 文献数   |
| #1     | (Sjögren 症候群/TH or シェーグレン症候群/AL) | 10456 |



|    |   |        |
|----|---|--------|
| #2 | (@唾液腺疾患/TH or @顎下腺疾患/TH or 耳下腺疾患/TH or 唾液腺炎/TH or 唾石/TH or @唾液腺/TH or @耳下腺/TH or @顎下腺/TH or @唾液管/TH | 20150  |
| #3 | 腫脹/TH or 腫脹/AL  | 28501  |
| #4 | (再発/TH or 再発/AL) or 繰り返し/AL or 反復/AL  | 226899 |
| #5 | #1 and #2 and #3 and #4   | 25     |
| #6 | #5 and (DT=2000:2015 PT=会議録除く)  | 20     |

【4-2 文献検索フローチャート】PRISMA声明を改変 SS CQ25



【4-3 二次スクリーニング後の一覧表】

| 文献   | 研究デザイン                           | P  | I  | C    | O                                 | 除外 | コメント                               |
|--|----------------------------------|--|--|------|-----------------------------------|----|------------------------------------|
| Fang QG.<br>J<br>Craniofac Surg,<br>2013   | Case report                      | 12 year-old girl with pSS and recurrent submandibular inflammation | None   | None | None                              | ×  | 治療していない(拒否)                        |
| Alp H.<br>West Indian Med J,<br>2011       | Case report                      | 7 year-old boy with pSS and recurrent parotitis                    | oral PSL<br>10mg/日<br>+ MTX<br>10mg/<br>m2/週                       | None | recurrent parotitis               |    |                                    |
| Baszis K.<br>Pediatrics, 2012              | Case report                      | 4 pediatric pSS patients with recurrent parotitis                  | HCQ,<br>oral steroids  | None | recurrent parotitis (Patient 1-3) |    | 使用薬剤の用量不明                          |
| Longhi BS.<br>Clinics (Sao Paulo),<br>2011 | Case report                      | 3 pSS girls, 2 of them: recurrent parotid gland swelling           | None   | None | None                              | ×  | 治療について記載無し<br>家族内でのSS発症についての報告     |
| Bowen MA.<br>Laryngoscope,<br>2011         | Prospective, Observational study | 36 patients, sialendoscopy, (3 SS)                                 | sialendoscopy  | None | symptoms, complications           | ×  | SSは36人中3人のみ。<br>唾石症などSS以外の病態が多数あり。 |
| Civilibal M. Clin Pediatr (Phila),<br>2007 | Case report                      | 13 year-old girl with pSS and recurrent parotid swelling           | mPSL<br>1mg/kg / 日 (→<br>10mg/日<br>(に漸減)<br>+ MTX<br>10mg/<br>m2/週 | None | parotid swelling                  |    | severe arthralgia,<br>purpura あり   |
| Chakraborty PP.                            | Case report                      | 46 year-old female with pSS  | oral antibiotic  | None | glandular swelling,               |    | 抗生剤5日投与で炎症徴                        |

|  |                   |  |   |      |                                |   |   |
|--|-------------------|--|---|------|--------------------------------|---|---|
| J Assoc<br>Physicia<br>ns India,<br>2007                   |                   | and recurrent<br>submandibular<br>gland swelling   | s                                       |      | inflammato<br>ry features      |   | 候は減少した<br>が、腫脹は持<br>続した。治療<br>について詳細<br>な記載ではな<br>い。                              |
| Sugimoto<br>T. Intern<br>Med,<br>2006                      | Case<br>report    | 38 year-old<br>woman with<br>pSS   | oral<br>antibiotic<br>s<br>(Cefdinir)   | None | parotitis                      |   |   |
| Munro J.<br>J<br>Paediatr<br>Child<br>Health,<br>2003      | Case<br>report    | 3 pSS<br>adolescent girls<br>with recurrent<br>parotitis   | None                                    | None | None                           | × | 治療について<br>記載無し  |
| De Luca<br>R. J<br>Cranio-<br>maxillofa<br>c Surg,<br>2015 | Retrospec<br>tive | 34 SS with<br>recurring<br>glandular<br>swelling,<br>un-responsive<br>to conservative<br>therapy | Interventi<br>onal<br>sialendos<br>copy | None | symptom<br>improveme<br>nt     |   | 唾液導管孔、<br>導管の拡張<br>洗浄による異<br>物除去、ステ<br>ロイドによる<br>洗浄                               |
| Shacham<br>R. J Oral<br>Maxillofa<br>c Surg,<br>2011       | Retrospec<br>tive | 8 SS with<br>sialadenitis<br>and/or<br>parotitis, and 2<br>SLE with<br>parotitis                 | parotid<br>sialo-end<br>oscopy          | None | symptom<br>improveme<br>nt (?) |   | 洗浄、拡張、<br>ハイドロコル<br>チゾン注入<br>primary<br>endpoint や<br>結果について<br>記載乏しい<br>SLE もいる。 |
| Gillespie<br>MB.<br>Head<br>Neck,<br>2011                  | Retrospec<br>tive | 51 patients with<br>chronic<br>sialadenitis<br>underwent<br>endoscopy<br>(2 SS)                  | salivary<br>endo-sco<br>py              | None | symptom<br>improveme<br>nt     | × | SS は 51 人中<br>2 人のみ。<br>唾石症など<br>SS 以外の病<br>態が多数あ<br>り。<br>唾液管形成<br>術、ステロイド       |

|                               |               |   |  |                                      |   |   |  |
|-------------------------------|---------------|---|--|--------------------------------------|---|---|--|
|                               |               |   |  |                                      |   |   | 注入、ステント  |
| Izumi M. Ann Rheum Dis, 1998  | Retrospective | 31 SS (24 pSS and 7 sSS)  | corticosteroid irrigation of parotid gland                       | saline                               | salivary flow rate, improvement in xerostomia | △ | 再発性唾液腺腫脹ではなく xerostomia が対象。治療効果は唾液腺腫脹についてではなく、唾液分泌量の評価が主。     |
| Takagi Y. J Rheumatol, 2008   | Prospective   | 118 SS  | parotid corticosteroid irrigation and cevimefine: gargle or oral | without irrigation and/or cevimefine | salivary flow rate, adverse effects           | △ | 再発性唾液腺腫脹ではなく xerostomia が対象。治療効果は唾液腺腫脹についてではなく、唾液分泌量の評価が主。     |
| 岩尾篤. 小児科診療, 2004              | 症例報告          | 反復性耳下腺腫脹を主訴とするSSの11才女児  | PSL 20mg/日   | None                                 | 耳下腺腫脹   |   |  |
| Yasuda S. Mod Rheumatol, 2004 | Case report   | 56-year-old man with 1-month history of recurrent swelling of the parotid gland | PSL 40mg/日   | None                                 | swelling of salivary glands                   |   | abacterial prostatitis, PBC, swelling of lacrimal glands も治療対象 |
| 宮崎奈穂. 小児科臨床, 2003             | 症例報告          | 耳下腺炎を反復するpSSの11才女児  | PSL 30mg/日   | None                                 | 耳下腺炎  |   |  |
| 山本元久. 日本                      | 症例報告          | 急速な唾液腺腫脹を来した  | PSL 40mg/日   | None                                 | 唾液腺腫脹 唾液                                      | × | 「反復性」の経過ではな  |

|                      |      |                       |            |      |       |   |   |
|----------------------|------|-----------------------|------------|------|-------|---|---|
| 臨床免疫学会誌, 2000        |      | SS68 才男性              |            |      | 量     |   | い。IgG4 関連疾患の可能性。涙腺、リンパ節腫脹、高グロブリン血症、汎血球減少も治療対象 |
| 八子徹. 日本臨床免疫学会誌, 2002 | 症例報告 | 顎下部腫脹を来した SS の 66 才男性 | PSL 25mg/日 | None | 顎下腺腫脹 | × | 「反復性」の経過ではない。涙腺腫脹、乾性咳そ、高グロブリン、GGO も治療対象       |

#### 【4-4 引用文献リスト】

|      |   |   |
|------|---|---|
| 採用論文 | Chakraborty PP. J Assoc Physicians India. 2007. [1] | Recurrent submandibular gland swelling as the initial presentation of Sjögren's syndrome.         |
|      | Sugimoto T. Intern Med. 2006. [2]                   | Recurrent parotitis as a first manifestation of adult primary Sjögren's syndrome.                 |
|      | Alp H. West Indian Med J. 2011. [3]                 | Recurrent parotitis as a first manifestation in a child with primary Sjögren's syndrome.          |
|      | Baszis K. Pediatrics. 2012. [4]                     | Recurrent parotitis as a presentation of primary pediatric Sjögren syndrome.                      |
|      | Civilibal M. Clin Pediatr (Phila). 2007. [5]        | A child with primary Sjögren syndrome and a review of the literature.                             |
|      | 岩尾篤. 小児科診 2004, 67, 1351-1354 [6]                   | 反復する耳下腺腫脹を契機に発見された Sjögren 症候群の 1 例.  |
|      | Yasuda S. Mod Rheumatol 2004, 14, 70-72 [7]         | Abacterial prostatitis and primary biliary cirrhosis with Sjögren's syndrome.                     |
|      | 宮崎菜穂. 小児臨. 2003. [8]                                | 反復性耳下腺炎の契機に診断された Sjögren 症候群の 11 歳女児例.  |
|      | De Luca R. J Craniomaxillofac Surg. 2015. [9]       | Endoscopic management of salivary gland obstructive diseases in patients with Sjögren's syndrome. |
|      | Shacham R. J Oral                                   | Endoscopic treatment of salivary glands affected by   |

|          |  |   |
|----------|--|---|
|          | Maxillofac Surg. 2011.<br>[10]           | autoimmune diseases.  |
|          | Izumi M. Ann Rheum Dis.<br>1998.<br>[11] | Corticosteroid irrigation of parotid gland for treatment of xerostomia in patients with Sjögren's syndrome. |
|          | Takagi Y. J Rheumatol.<br>2008. [12]     | Parotid irrigation and cevimeline gargle for treatment of xerostomia in Sjögren's syndrome.                 |
| 不採用論文    |  |   |
| その他の引用論文 |  |   |

【4-6 評価シート 観察研究】

|          |                               |
|----------|-------------------------------|
| 診療ガイドライン | SSCQ25 再発性唾液腺腫脹にはどのような対応が有用か? |
| 対象       | SSの腺病変                        |
| 介入       | 抗菌薬                           |
| 対照       | プラセボ                          |

\*バイアスリスク、非直接性  
各ドメインの評価は“高(-2)”, “中/疑い(-1)”, “低(0)”の3段階  
まともは“高(-2)”, “中(-1)”, “低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる  
\*\* 上昇要因  
各項目の評価は“高(+2)”, “中(+1)”, “低(0)”の3段階  
まともは“高(+2)”, “中(+1)”, “低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる  
各アウトカムごとに別紙にまとめる

|       |          |
|-------|----------|
| アウトカム | 唾液腺腫脹の改善 |
|-------|----------|

| 研究コード                | 研究デザイン | バイアスリスク* |        |        |          |             |             | 上昇要因**    |          |     | 非直接性* |        |        | リスク人数(アウトカム率) |    |    |    |       | 結果指標(信頼) | 効果指標(信頼) | 信頼区間 |     |       |           |       |           |    |
|----------------------|--------|----------|--------|--------|----------|-------------|-------------|-----------|----------|-----|-------|--------|--------|---------------|----|----|----|-------|----------|----------|------|-----|-------|-----------|-------|-----------|----|
|                      |        | 選択バイアス   | 実行バイアス | 検出バイアス | 症例曝露バイアス | 不十分なアウトカム測定 | 不完全なフォローアップ | 不十分な交絡の調整 | その他のバイアス | まとも | 量反応関係 | 効果減弱交絡 | 効果の大きさ | まとも           | 対象 | 介入 | 対照 | アウトカム |          |          |      | まとも | 対照群分子 | 対照群分子 (%) | 介入群分子 | 介入群分子 (%) |    |
| Chakraborty PP. 2007 | その他    | -1       | -2     | -1     | -2       | -2          | 0           | -2        | 0        | 0   | 0     | 0      | 0      | 0             | -1 | -2 | 0  | -2    | NA       | NA       | NA   | 1   | 1     | 100       | NA    | NA        | NA |
| Sugimoto T. 2006     | その他    | -1       | -2     | -1     | -2       | -2          | 0           | -2        | 0        | 0   | 0     | 0      | 0      | 0             | -1 | -2 | 0  | -2    | NA       | NA       | NA   | 1   | 1     | 100       | NA    | NA        | NA |

コメント(該当するセルに記入)

|   |      |      |                |                          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                       |
|---|------|------|----------------|--------------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|-----------------------|
| 症例報告<br>43才女性<br>pSS with<br>recurrent<br>submandibular<br>gland swelling | 症例報告 | 症例報告 | 治療効果の評価はされていない | 症例報告<br>多発<br>腺病変<br>未実施 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 評価不能<br>経口抗生剤開始後5日で改善 |
| 症例報告<br>38才女性<br>pSS with<br>recurrent<br>parotitis                       | 症例報告 | 症例報告 | 治療効果の評価はされている  | 症例報告<br>多発<br>腺病変<br>未実施 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 評価不能<br>耳下腺の異常発見に気づいた時に予防的に経口抗生剤(Cefdinir 100mg/3日x7日)を開始。数ヶ月間耳下腺炎はなし。 |                       |

【4-6 評価シート 観察研究】

|          |                               |
|----------|-------------------------------|
| 診療ガイドライン | SSCQ25 再発性唾液腺腫脹にはどのような対応が有用か？ |
| 対象       | SSの腺病変                        |
| 介入       | 抗菌薬                           |
| 対照       | プラセボ                          |

\*バイアスリスク、非直接性  
各ドメインの評価は“高(-2)”, “中/疑い(-1)”, “低(0)”の3段階  
まとめは“高(-2)”, “中(-1)”, “低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる  
\*\* 上昇要因  
各項目の評価は“高(+2)”, “中(+1)”, “低(0)”の3段階  
まとめは“高(+2)”, “中(+1)”, “低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる  
各アウトカムごとに別紙にまとめる

| アウトカム            |        | バイアスリスク* |        |        |        |          |          |     |       |      |        | 上昇要因** |    |    | 非直接性* |       |     | リスク人数(アウトカム率) |           |       |           |          |         |      |                      |     |
|------------------|--------|----------|--------|--------|--------|----------|----------|-----|-------|------|--------|--------|----|----|-------|-------|-----|---------------|-----------|-------|-----------|----------|---------|------|----------------------|-----|
| 研究コード            | 研究デザイン | 背景因子の差   | 選択バイアス | 実行バイアス | 検出バイアス | 症例漏れバイアス | その他のバイアス | まとめ | 量反応関係 | 効果減弱 | 効果の大きさ | まとめ    | 対象 | 介入 | 対照    | アウトカム | まとめ | 対照群分子         | 対照群分子 (%) | 介入群分子 | 介入群分子 (%) | 効果指標(種類) | 効果指標(値) | 信頼区間 |                      |     |
|                  |        |          |        |        |        |          |          |     |       |      |        |        |    |    |       |       |     |               |           |       |           |          |         |      | Chakraborty PP, 2007 | その他 |
| Sugimoto T, 2006 | その他    | -1       | -2     | -1     | -2     | -2       | 0        | -2  | 0     | 0    | 0      | 0      | 0  | -1 | -2    | -2    | -2  | NA            | NA        | NA    | 1         | NA       | NA      | NA   | NA                   | NA  |

コメント(該当するセルに記入)

|   |      |      |                 |      |                  |  |  |  |  |  |  |  |                     |   |      |               |  |  |  |  |  |   |  |  |  |               |
|---|------|------|-----------------|------|------------------|--|--|--|--|--|--|--|---------------------|---|------|---------------|--|--|--|--|--|---|--|--|--|---------------|
| 症例報告<br>46才女性<br>pSS with<br>recurrent<br>submandibular<br>gland swelling | 症例報告 | 症例報告 | 治療効果の評価はなされていない | 症例報告 | 症例報告<br>多変量解析未実施 |  |  |  |  |  |  |  | 最近6か月で3度の再発性唾液腺腫脹   | 経口抗生剤   | 症例報告 | 唾液分泌量について評価なし |  |  |  |  |  | 46才、F、pSS with recurrent submandibular gland swelling |  |  |  | 唾液分泌量について評価なし |
| 症例報告<br>38才女性<br>pSS with<br>recurrent<br>parotitis                       | 症例報告 | 症例報告 | 治療効果の評価はなされていない | 症例報告 | 症例報告<br>多変量解析未実施 |  |  |  |  |  |  |  | 5年間毎月、有痛性の両側耳下腺炎を反復 | 耳下腺の腫瘍切除に気づいた時に予防的に経口抗生剤(Cefdinir 100mg/日x7日) | 症例報告 | 唾液分泌量について評価なし |  |  |  |  |  | 38才、F、pSS with recurrent parotitis                    |  |  |  | 唾液分泌量について評価なし |

【4-6 評価シート 観察研究】

|          |                               |
|----------|-------------------------------|
| 診療ガイドライン | SSCQ25 再発性唾液腺腫脹にはどのような対応が有用か？ |
| 対象       | SSの腺病変                        |
| 介入       | 抗菌薬                           |
| 対照       | プラセボ                          |

\*バイアスリスク、非直接性  
各ドメインの評価は“高(-2)”, “中/疑い(-1)”, “低(0)”の3段階  
まとめは“高(-2)”, “中(-1)”, “低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる  
\*\* 上昇要因  
各項目の評価は“高(+2)”, “中(+1)”, “低(0)”の3段階  
まとめは“高(+2)”, “中(+1)”, “低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる  
各アウトカムごとに別紙にまとめる

| アウトカム            |        | バイアスリスク* |        |        |        |          |          |     |       |      |        | 上昇要因** |    |    | 非直接性* |       |     | リスク人数(アウトカム率) |           |       |           |          |         |      |                      |     |
|------------------|--------|----------|--------|--------|--------|----------|----------|-----|-------|------|--------|--------|----|----|-------|-------|-----|---------------|-----------|-------|-----------|----------|---------|------|----------------------|-----|
| 研究コード            | 研究デザイン | 背景因子の差   | 選択バイアス | 実行バイアス | 検出バイアス | 症例漏れバイアス | その他のバイアス | まとめ | 量反応関係 | 効果減弱 | 効果の大きさ | まとめ    | 対象 | 介入 | 対照    | アウトカム | まとめ | 対照群分子         | 対照群分子 (%) | 介入群分子 | 介入群分子 (%) | 効果指標(種類) | 効果指標(値) | 信頼区間 |                      |     |
|                  |        |          |        |        |        |          |          |     |       |      |        |        |    |    |       |       |     |               |           |       |           |          |         |      | Chakraborty PP, 2007 | その他 |
| Sugimoto T, 2006 | その他    | -1       | -2     | -1     | -2     | -2       | 0        | -2  | 0     | 0    | 0      | 0      | 0  | -1 | -2    | -2    | -2  | NA            | NA        | NA    | 1         | NA       | NA      | NA   | NA                   | NA  |

コメント(該当するセルに記入)

|   |      |      |                 |      |                  |  |  |  |  |  |  |  |                     |   |      |               |  |  |  |  |  |   |  |  |  |              |
|---|------|------|-----------------|------|------------------|--|--|--|--|--|--|--|---------------------|---|------|---------------|--|--|--|--|--|---|--|--|--|--------------|
| 症例報告<br>46才女性<br>pSS with<br>recurrent<br>submandibular<br>gland swelling | 症例報告 | 症例報告 | 治療効果の評価はなされていない | 症例報告 | 症例報告<br>多変量解析未実施 |  |  |  |  |  |  |  | 最近6か月で3度の再発性唾液腺腫脹   | 経口抗生剤   | 症例報告 | 有有害事象について評価なし |  |  |  |  |  | 46才、F、pSS with recurrent submandibular gland swelling |  |  |  | 有害事象について評価なし |
| 症例報告<br>38才女性<br>pSS with<br>recurrent<br>parotitis                       | 症例報告 | 症例報告 | 治療効果の評価はなされていない | 症例報告 | 症例報告<br>多変量解析未実施 |  |  |  |  |  |  |  | 5年間毎月、有痛性の両側耳下腺炎を反復 | 耳下腺の腫瘍切除に気づいた時に予防的に経口抗生剤(Cefdinir 100mg/日x7日) | 症例報告 | 有害事象について評価なし  |  |  |  |  |  | 38才、F、pSS with recurrent parotitis                    |  |  |  | 有害事象について評価なし |



【4-6 評価シート 観察研究】

|          |                              |
|----------|------------------------------|
| 診療ガイドライン | SSQ25 再発性唾液腺腫脹にはどのような対応が有用か? |
| 対象       | SSの腺病変                       |
| 介入       | 副腎皮質ステロイド                    |
| 対照       | プラセボ                         |

\*バイアスリスク、非直接性  
 各ドメインの評価は“高(-2)”, “中(疑い(-1))”, “低(0)”の3段階  
 まとめは“高(-2)”, “中(-1)”, “低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる  
 \*\*上昇要因  
 各項目の評価は“高(+2)”, “中(+1)”, “低(0)”の3段階  
 まとめは“高(+2)”, “中(+1)”, “低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる  
 各アウトカムごとに別紙にまとめる

| アウトカム            | 唾液腺腫脹の改善 |          |        |        |             |             |        |      |        |       |    |    |               |      |       |      |       |          |          |      |    |    |    |
|------------------|----------|----------|--------|--------|-------------|-------------|--------|------|--------|-------|----|----|---------------|------|-------|------|-------|----------|----------|------|----|----|----|
|                  | バイアスリスク* |          |        |        |             |             |        |      |        |       |    |    |               |      |       |      |       |          |          |      |    |    |    |
| 研究コード            | 研究デザイン   | バイアスリスク* |        |        |             |             | 上昇要因** |      |        | 非直接性* |    |    | リスク人数(アウトカム率) |      |       |      |       |          |          |      |    |    |    |
|                  |          | 選択バイアス   | 実行バイアス | 検出バイアス | 不十分なアウトカム測定 | 不十分なフォローアップ | 重反応    | 結果減衰 | 結果の大きさ | 対象    | 介入 | 対照 | アウトカム         | 対照群母 | 対照群分子 | 介入群母 | 介入群分子 | 効果指標(信頼) | 結果指標(信頼) | 信頼区間 |    |    |    |
| Alp H. 2011      | その他      | -1       | -2     | -1     | -2          | 0           | -2     | 0    | 0      | 0     | 0  | -2 | -2            | 0    | NA    | NA   | NA    | 1        | 1        | 100  | NA | NA | NA |
| Baszis K. 2012   | その他      | -1       | -2     | -1     | -2          | 0           | -2     | 0    | 0      | 0     | 0  | -2 | -2            | 0    | NA    | NA   | NA    | 2        | 2        | 100  | NA | NA | NA |
| Civilbal M. 2007 | その他      | -1       | -2     | -1     | -2          | 0           | -2     | 0    | 0      | 0     | 0  | -2 | -2            | 0    | NA    | NA   | NA    | 1        | 1        | 100  | NA | NA | NA |
| 岩尾篤. 2004        | その他      | -1       | -1     | -1     | -2          | 0           | -2     | 0    | 0      | 0     | 0  | -1 | -2            | 0    | NA    | NA   | NA    | 1        | 1        | 100  | NA | NA | NA |
| Yasuda S. 2004   | その他      | -1       | -1     | -1     | -2          | 0           | -2     | 0    | 0      | 0     | 0  | -1 | -2            | 0    | NA    | NA   | NA    | 1        | 1        | 100  | NA | NA | NA |
| 宮崎菜穂. 2003       | その他      | -1       | -1     | -1     | -2          | 0           | -2     | 0    | 0      | 0     | 0  | -1 | -2            | 0    | NA    | NA   | NA    | 1        | 1        | 100  | NA | NA | NA |

コメント(該当するセルに記入)

|  |      |                             |                                |      |                             |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |
|--|------|-----------------------------|--------------------------------|------|-----------------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|---|
| 症例報告<br>7才, 男児, pSS<br>3-4ヶ月間に耳下<br>腺炎を反復。直近4<br>年で最初の耳下腺<br>の再発性腫脹のヒ<br>ストロイドが18回あ<br>り、1-2週持続する。 | 症例報告 | ステロイ<br>ドに加え<br>MTXも<br>併用。 | 治療効<br>果の評<br>価はさ<br>れてい<br>る。 | 症例報告 | 症例報告<br>多量<br>ステロイド<br>未実施。 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 評価不能<br>耳下腺腫脹はその都度抗生<br>剤で治療されてきたが抗生<br>剤も一定の効果が出現<br>せず。経口PSSL 10mg/日MTX 10<br>mg/m <sup>2</sup> /週を1週間服用。<br>1年後再発性耳下腺炎のエ<br>ビデンスが不足し、18か月のフォ<br>ロ-アップは耳下腺腫脹<br>(自然に消退)。                      |
| 症例報告<br>4人, pSS<br>耳下腺炎を反復。<br>ステロイド使用<br>は2例目、3例目。  | 症例報告 | ステロイ<br>ドに加え<br>HCOも<br>併用。 | 治療効<br>果の評<br>価はさ<br>れている。     | 症例報告 | 症例報告<br>多量<br>ステロイド<br>未実施。 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 評価不能<br>ともにステロイド薬の用量は<br>不変。<br>症例2: HCO開始後片側の<br>耳下腺炎を反復した。経口<br>ステロイドが追加投与されて<br>いる。<br>症例3: 経口PSSLとHCO開始<br>後速やかに改善。   |
| 症例報告<br>13才, 女児, pSS<br>直近2年間に耳下<br>腺の腫脹を反復<br>している。   | 症例報告 | ステロイ<br>ドに加え<br>MTXも<br>併用。 | 治療効<br>果の評<br>価はさ<br>れている。     | 症例報告 | 症例報告<br>多量<br>ステロイド<br>未実施。 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 評価不能<br>重症の腺病変。薬歴あり。<br>PSSL 1mg/kg/日 MTX<br>10mg/m <sup>2</sup> /週 開始。<br>その後、mPSSLは10mg/日ま<br>で増量し、2週間MTXは10<br>mg/m <sup>2</sup> /週まで増量。6ヶ月後耳下腺<br>腫脹は1回だけ。                                  |
| 症例報告<br>11才, 女児, SS<br>10才時より耳下<br>腺炎を3回反復。  | 症例報告 |                             | 治療効<br>果の評<br>価はさ<br>れている。     | 症例報告 | 症例報告<br>多量<br>ステロイド<br>未実施。 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 評価不能<br>PSSL内服 20mg/日で治療<br>開始し、耳下腺腫脹は徐々に<br>改善した。PSSL 15mg/日<br>まで増量しても耳下腺腫脹は<br>なし(退院)。その後PSSL内服を継続し<br>ているが耳下腺腫脹なし。  |
| 症例報告<br>56才, 男児, SS<br>1ヶ月間の耳下<br>腺の再発性腫脹  | 症例報告 |                             | 治療効<br>果の評<br>価はさ<br>れている。     | 症例報告 | 症例報告<br>多量<br>ステロイド<br>未実施。 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 評価不能<br>難治性腺病変。PSSLも治<br>療対象。経口PSSL 40mg/日<br>で開始。増量後腫脹は速や<br>かに改善。2週間PSSLは<br>5mg/日まで増減するも再燃<br>発症なし。  |
| 症例報告<br>11才, 女児, pSS<br>9才7ヶ月頃から<br>12回の耳下腺炎   | 症例報告 |                             | 治療効<br>果の評<br>価はさ<br>れている。     | 症例報告 | 症例報告<br>多量<br>ステロイド<br>未実施。 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 評価不能<br>経口PSSL 30mg/週間。<br>その後、腫脹は5mgずつ増<br>減。5mg/日も増量。<br>その後の1ヶ月間に発症を<br>抑制し腫脹なし。<br>初発は抗生剤で済んだが、<br>この目は抗生剤が効果。PSSL<br>30mg/日に増量し、速やか<br>に軽減し、耳下腺炎も改<br>善。<br>その後、PSSL 5mg/日まで漸<br>減するも再燃なし。 |











【4-7 評価シート エビデンス総体】 観察研究

|          |                              |
|----------|------------------------------|
| 診療ガイドライン | SSQ25 再発性唾液腺腫脹にはどのような対応が有用か？ |
| 対象       | SSの腺病変                       |
| 介入       | 抗菌薬                          |
| 対照       | プラセボ                         |

エビデンスの強さはRCTは“強(A)”からスタート、観察研究は弱(C)からスタート  
 \* 各ドメインは“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階  
 \*\* エビデンスの強さは“強(A)”、“中(B)”、“弱(C)”、“非常に弱(D)”の4段階  
 \*\*\* 重要性はアウトカムの重要性(1~9)

エビデンス総体

| アウトカム    | 研究デザイン/研究数 | リスク人数(アウトカム率) |       |      |       |                |             |      |       |     |      | 効果指標(種類) | 効果指標統合値 | 信頼区間 | エビデンスの強さ** | 重要性*** | コメント    |       |   |
|----------|------------|---------------|-------|------|-------|----------------|-------------|------|-------|-----|------|----------|---------|------|------------|--------|---------|-------|---|
|          |            | バイアスリスク*      | 非一貫性* | 不精確* | 非直接性* | その他(出版バイアスなど)* | 上昇要因(観察研究)* | 対照群母 | 対照群分子 | (%) | 介入群母 |          |         |      |            |        |         | 介入群分子 | (%)   |
| 唾液腺腫脹の改善 | 症例報告/2     | -2            | -1    | -2   | -2    | -1             |             | NA   | NA    | NA  | 2    | 2        | 100     | NA   | NA         | NA     | 非常に弱(D) | 8     | 1つの症例報告で抗生剤投与による唾液腺腫脹の改善効果も1つの症例報告で再発抑制効果あり。評価困難。 |
| 唾液分泌量の改善 | 症例報告/2     | -2            | -2    | -2   | -2    | -1             |             | NA   | NA    | NA  | 2    | NA       | NA      | NA   | NA         | NA     | 非常に弱(D) | 7     | 唾液分泌量の評価の記載なし。                                    |
| 有害事象     | 症例報告/2     | -2            | -2    | -2   | -2    | -1             |             | NA   | NA    | NA  | 2    | NA       | NA      | NA   | NA         | NA     | 非常に弱(D) | 7     | 有害事象の評価の記載なし。                                     |
|          |            |               |       |      |       |                |             |      |       |     |      |          |         |      |            |        |         |       |   |
|          |            |               |       |      |       |                |             |      |       |     |      |          |         |      |            |        |         |       |   |

コメント(該当するセルに記入)

|  |  |               |        |              |      |              |  |  |  |             |  |  |  |  |                      |  |  |  |
|--|--|---------------|--------|--------------|------|--------------|--|--|--|-------------|--|--|--|--|----------------------|--|--|--|
|  |  |               | 症例報告のみ | 症例報告のみ(対照なし) | 評価不能 | 症例報告のみ(対照なし) |  |  |  | 唾液腺腫脹の改善症例数 |  |  |  |  | 症例報告のみで、対照がないため評価不能。 |  |  |  |
|  |  | 唾液分泌量について評価なし | 症例報告のみ | 症例報告のみ(対照なし) | 評価不能 | 症例報告のみ(対照なし) |  |  |  | 唾液分泌量の評価なし。 |  |  |  |  | 唾液分泌量の評価なし。          |  |  |  |
|  |  | 有害事象について評価なし  | 症例報告のみ | 症例報告のみ(対照なし) | 評価不能 | 症例報告のみ(対照なし) |  |  |  | 有害事象の評価なし。  |  |  |  |  | 有害事象の評価なし。           |  |  |  |
|  |  |               |        |              |      |              |  |  |  |             |  |  |  |  |                      |  |  |  |
|  |  |               |        |              |      |              |  |  |  |             |  |  |  |  |                      |  |  |  |

【4-7 評価シート エビデンス総体】 観察研究

|          |                               |
|----------|-------------------------------|
| 診療ガイドライン | SSCQ25 再発性唾液腺腫脹にはどのような対応が有用か？ |
| 対象       | SSの腺病変                        |
| 介入       | 副腎皮質ステロイド                     |
| 対照       | プラセボ                          |

エビデンスの強さはRCTは“強(A)”からスタート、観察研究は弱(C)からスタート  
 \* 各ドメインは“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階  
 \*\* エビデンスの強さは“強(A)”、“中(B)”、“弱(C)”、“非常に弱(D)”の4段階  
 \*\*\* 重要性はアウトカムの重要性(1~9)

| アウトカム    | 研究デザイン/研究数 | バイアスリスク* | 非一貫性* | 不精確* | 非直接性* | その他(出版バイアスなど)* | 上昇要因(観察研究)* | リスク人数(アウトカム率) |       |     |      |       |     | 効果指標(種類) | 効果指標統合値 | 信頼区間    | エビデンスの強さ** | 重要性***         | コメント                                      |
|----------|------------|----------|-------|------|-------|----------------|-------------|---------------|-------|-----|------|-------|-----|----------|---------|---------|------------|----------------|---|
|          |            |          |       |      |       |                |             | 対照群母          | 対照群分子 | (%) | 介入群母 | 介入群分子 | (%) |          |         |         |            |                |   |
| 唾液腺腫脹の改善 | 症例報告/5     | -2       | -1    | -2   | -2    | -1             |             | NA            | NA    | NA  | 7    | 7     | 100 | NA       | NA      | NA      | 非常に弱(D)    | 8              | 全症例報告でステロイド薬による唾液腺腫脹の改善効果や再発の抑制効果あり。評価困難。 |
| 唾液分泌量の改善 | 症例報告/5     | -2       | -2    | -2   | -2    | -1             |             | NA            | NA    | NA  | 7    | NA    | NA  | NA       | NA      | 非常に弱(D) | 7          | 唾液分泌量の評価の記載なし。 |   |
| 有害事象     | 症例報告/5     | -2       | -2    | -2   | -2    | -1             |             | NA            | NA    | NA  | 7    | NA    | NA  | NA       | NA      | 非常に弱(D) | 7          | 有害事象の評価の記載なし。  |   |
|          |            |          |       |      |       |                |             |               |       |     |      |       |     |          |         |         |            |                |   |
|          |            |          |       |      |       |                |             |               |       |     |      |       |     |          |         |         |            |                |   |

コメント(該当するセルに記入)

|  |  |  |                |        |                            |      |  |              |  |  |  |             |  |  |  |  |                      |  |  |
|--|--|--|----------------|--------|----------------------------|------|--|--------------|--|--|--|-------------|--|--|--|--|----------------------|--|--|
|  |  |  |                | 症例報告のみ | 症例報告のみ(対照なし)。ステロイド用量に違いあり。 | 評価不能 |  | 症例報告のみ(対照なし) |  |  |  | 唾液腺腫脹の改善症例数 |  |  |  |  | 症例報告のみで、対照がないため評価不能。 |  |  |
|  |  |  | 唾液分泌量について評価なし。 | 症例報告のみ | 症例報告のみ(対照なし)。唾液分泌量の評価なし。   | 評価不能 |  | 症例報告のみ(対照なし) |  |  |  | 唾液分泌量の評価なし。 |  |  |  |  | 唾液分泌量の評価なし。          |  |  |
|  |  |  | 有害事象について評価なし。  | 症例報告のみ | 症例報告のみ(対照なし)。有害事象の評価なし。    | 評価不能 |  | 症例報告のみ(対照なし) |  |  |  | 有害事象の評価なし。  |  |  |  |  | 有害事象の評価なし。           |  |  |
|  |  |  |                |        |                            |      |  |              |  |  |  |             |  |  |  |  |                      |  |  |
|  |  |  |                |        |                            |      |  |              |  |  |  |             |  |  |  |  |                      |  |  |



【4-7 評価シート エビデンス総体】 観察研究

|          |                               |
|----------|-------------------------------|
| 診療ガイドライン | SSCQ25 再発性唾液腺腫脹にはどのような対応が有用か？ |
| 対象       | SSの腺病変                        |
| 介入       | 耳下腺洗浄療法                       |
| 対照       | プラセボ                          |

エビデンスの強さはRCTは“強(A)”からスタート、観察研究は弱(C)からスタート  
 \* 各ドメインは“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階  
 \*\* エビデンスの強さは“強(A)”、“中(B)”、“弱(C)”、“非常に弱(D)”の4段階  
 \*\*\* 重要性はアウトカムの重要性(1~9)

| アウトカム    | 研究デザイン/研究数 | リスク人数(アウトカム率) |       |      |       |                | リスク人数(アウトカム率) |       |       |     |       | 効果指標(種類) | 効果指標統合値 | 信頼区間 | エビデンスの強さ** | 重要性***  | コメント    |                                   |  |
|----------|------------|---------------|-------|------|-------|----------------|---------------|-------|-------|-----|-------|----------|---------|------|------------|---------|---------|-----------------------------------|--|
|          |            | バイアスリスク*      | 非一貫性* | 不精確* | 非直接性* | その他(出版バイアスなど)* | 上昇要因(観察研究)*   | 対照群分母 | 対照群分子 | (%) | 介入群分母 |          |         |      |            |         |         | 介入群分子                             | (%)  |
| 唾液腺腫脹の改善 | コホート研究/4   | -2            | -1    | -1   | -2    | -1             |               | NA    | NA    | NA  | 44    | 39       | 88.6    | NA   | NA         | NA      | 非常に弱(D) | 8                                 | 唾液腺内視鏡による洗浄加えて拡張、ステロイド注入による62つの研究で唾液腺腫脹の改善効果、再発抑制効果あり。 |
| 唾液分泌量の改善 | コホート研究/4   | -2            | -1    | -2   | -2    | -1             |               | NA    | NA    | NA  | 146   | NA       | NA      | NA   | NA         | 非常に弱(D) | 7       | ステロイドによる耳下腺洗浄療法群で有意に唾液分泌量の増加効果あり。 |  |
| 有害事象     | コホート研究/4   | -2            | 0     | -1   | -2    | -1             |               | NA    | NA    | NA  | 180   | 0        | 0       | NA   | NA         | 非常に弱(D) | 7       | 3つの研究で有害事象なし。                     |  |
|          |            |               |       |      |       |                |               |       |       |     |       |          |         |      |            |         |         |                                   |  |
|          |            |               |       |      |       |                |               |       |       |     |       |          |         |      |            |         |         |                                   |  |

コメント(該当するセルに記入)

|  |  |  |  |       |                     |      |                          |  |  |  |                |  |  |  |   |  |  |
|--|--|--|--|-------|---------------------|------|--------------------------|--|--|--|----------------|--|--|--|---|--|--|
|  |  |  |  | 2研究のみ | 内視鏡処置に違いあり          | 評価不能 | single arm (洗浄なし群との比較なし) |  |  |  | 唾液腺腫脹の改善症例数    |  |  |  | De Luca R. 2015. Shecham R. 2011. の2研究のみ。             |  |  |
|  |  |  |  | 2研究のみ | ともに反復性唾液腺腫脹患者かどうか不明 | 評価不能 | single arm (洗浄なし群との比較なし) |  |  |  | 唾液分泌量増加症例数は不明。 |  |  |  | 唾液分泌量増加症例数は不明のため評価不能。                                 |  |  |
|  |  |  |  |       | 処置内容に違いあり           | 評価不能 | single arm (洗浄なし群との比較なし) |  |  |  | 有害事象症例数        |  |  |  | De Luca R. 2015. Izumi M. 1998. Takagi Y. 2008. の3研究。 |  |  |
|  |  |  |  |       |                     |      |                          |  |  |  |                |  |  |  |   |  |  |
|  |  |  |  |       |                     |      |                          |  |  |  |                |  |  |  |   |  |  |

【4-7 評価シート エビデンス総体】 観察研究

|          |                               |
|----------|-------------------------------|
| 診療ガイドライン | SSCQ25 再発性唾液腺腫脹にはどのような対応が有用か？ |
| 対象       | SSの腺病変                        |
| 介入       | 唾液分泌促進による予防                   |
| 対照       | プラセボ                          |

エビデンスの強さはRCTは“強(A)”からスタート、観察研究は弱(C)からスタート  
 \* 各ドメインは“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階  
 \*\* エビデンスの強さは“強(A)”、“中(B)”、“弱(C)”、“非常に弱(D)”の4段階  
 \*\*\* 重要性はアウトカムの重要性(1~9)

エビデンス総体

| アウトカム    | 研究デザイン/研究数 | バイアスリスク* | 非一貫性* | 不精確* | 非直接性* | その他(出版バイアスなど)* | 上昇要因(観察研究)* | リスク人数(アウトカム率) |       |     |       |       |     | 効果指標(種類) | 効果指標統合値 | 信頼区間 | エビデンスの強さ** | 重要性*** | コメント |
|----------|------------|----------|-------|------|-------|----------------|-------------|---------------|-------|-----|-------|-------|-----|----------|---------|------|------------|--------|------|
|          |            |          |       |      |       |                |             | 対照群分母         | 対照群分子 | (%) | 介入群分母 | 介入群分子 | (%) |          |         |      |            |        |      |
| 唾液腺腫脹の改善 | 0          |          |       |      |       |                |             |               |       |     |       |       |     |          |         |      |            | 8      | 文献なし |
| 唾液分泌量の改善 | 0          |          |       |      |       |                |             |               |       |     |       |       |     |          |         |      |            | 7      | 文献なし |
| 有害事象     | 0          |          |       |      |       |                |             |               |       |     |       |       |     |          |         |      |            | 7      | 文献なし |
|          |            |          |       |      |       |                |             |               |       |     |       |       |     |          |         |      |            |        |      |
|          |            |          |       |      |       |                |             |               |       |     |       |       |     |          |         |      |            |        |      |

コメント(該当するセルに記入)

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

【4-8 定性的システマティックレビュー】

|             |  |                        |
|-------------|--|------------------------|
| CQ          | 25   | 再発性唾液腺腫脹にはどのような対応が有用か？ |
| P           | SSの腺病変、性別・年齢は指定なし                                      |                        |
| I           | 抗菌薬  |                        |
| C           | プラセボ   |                        |
| 臨床的文脈       |  | 腺病変(唾液腺)の治療            |
| O1          | 唾液腺腫脹の改善   |                        |
| 非直接性のまとめ    | 2つの症例報告で非直接性は高リスクであった。                                 |                        |
| バイアスリスクのまとめ | 2つの症例報告でバイアスリスクは高リスクであった。                              |                        |
| 非一貫性その他のまとめ | 2つの症例報告で非一貫性は中リスクであった。                                 |                        |
| コメント        | 1つの症例報告で抗生剤投与による唾液腺腫脹の改善効果、もう1つの症例報告で再発抑制効果はあるものの評価困難。 |                        |
| O2          | 唾液分泌量の改善   |                        |
| 非直接性のまとめ    | 2つの症例報告で非直接性は高リスクであった。                                 |                        |
| バイアスリスクのまとめ | 2つの症例報告でバイアスリスクは高リスクであった。                              |                        |
| 非一貫性その他のまとめ | 2つの症例報告で非一貫性は高リスクであった。                                 |                        |
| コメント        | 唾液分泌量の評価の記載なし。   |                        |
| O3          | 有害事象   |                        |
| 非直接性のまとめ    | 2つの症例報告で非直接性は高リスクであった。                                 |                        |

|                 |                           |
|-----------------|---------------------------|
| バイアスリスクの<br>まとめ | 2つの症例報告でバイアスリスクは高リスクであった。 |
| 非一貫性その他の<br>まとめ | 2つの症例報告で非一貫性は高リスクであった。    |
| コメント            | 有害事象の評価の記載なし。             |

|                 |   |                        |
|-----------------|---|------------------------|
| CQ              | 25  | 再発性唾液腺腫脹にはどのような対応が有用か？ |
| P               | SSの腺病変、性別・年齢は指定なし                               |                        |
| I               | 副腎皮質ステロイド                                       |                        |
| C               | プラセボ  |                        |
| 臨床的文脈           |   | 腺病変(唾液腺)の治療            |
| O1              |   | 唾液腺腫脹の改善               |
| 非直接性のまとめ        | 6つの症例報告で非直接性は高リスクであった。                          |                        |
| バイアスリスクの<br>まとめ | 6つの症例報告でバイアスリスクは高リスクであった。                       |                        |
| 非一貫性その他の<br>まとめ | 6つの症例報告で非一貫性は中リスクであった。                          |                        |
| コメント            | 6つの症例報告すべてでステロイド薬による唾液腺腫脹の改善効果や再発抑制効果あるものの評価困難。 |                        |
| O2              |   | 唾液分泌量の改善               |
| 非直接性のまとめ        | 6つの症例報告で非直接性は高リスクであった。                          |                        |
| バイアスリスクの<br>まとめ | 6つの症例報告でバイアスリスクは高リスクであった。                       |                        |
| 非一貫性その他の<br>まとめ | 6つの症例報告で非一貫性は高リスクであった。                          |                        |
| コメント            | 唾液分泌量の評価の記載なし。                                  |                        |
| O3              |   | 有害事象                   |
| 非直接性のまとめ        | 6つの症例報告で非直接性は高リスクであった。                          |                        |
| バイアスリスクの<br>まとめ | 6つの症例報告でバイアスリスクは高リスクであった。                       |                        |
| 非一貫性その他の<br>まとめ | 6つの症例報告で非一貫性は高リスクであった。                          |                        |
| コメント            | 有害事象の評価の記載なし。                                   |                        |

|       |                   |                        |
|-------|-------------------|------------------------|
| CQ    | 25                | 再発性唾液腺腫脹にはどのような対応が有用か？ |
| P     | SSの腺病変、性別・年齢は指定なし |                        |
| I     | 耳下腺洗浄療法           |                        |
| C     | プラセボ              |                        |
| 臨床的文脈 |                   | 腺病変(唾液腺)の治療            |

|                    |  |
|--------------------|--|
| <b>O1</b>          | 唾液腺腫脹の改善   |
| <b>非直接性のまとめ</b>    | 4つのコホート研究で非直接性は高リスクであった。                                       |
| <b>バイアスリスクのまとめ</b> | 2つのコホート研究でバイアスリスクは中リスク、2つのコホート研究で高リスクであった。                     |
| <b>非一貫性その他のまとめ</b> | 4つのコホート研究で非一貫性は中リスクであった。                                       |
| <b>コメント</b>        | 2つのコホート研究で唾液腺内視鏡による洗浄、加えて拡張、ステロイド注入による唾液腺腫脹の改善効果、再燃抑制効果あり。     |
| <b>O2</b>          | 唾液分泌量の改善   |
| <b>非直接性のまとめ</b>    | 4つのコホート研究で非直接性は高リスクであった。                                       |
| <b>バイアスリスクのまとめ</b> | 2つのコホート研究でバイアスリスクは中リスク、2つのコホート研究で高リスクであった。                     |
| <b>非一貫性その他のまとめ</b> | 4つのコホート研究で非一貫性は中リスクであった。                                       |
| <b>コメント</b>        | 2つのコホート研究で、反復性唾液腺腫脹患者かどうか不明だが、ステロイドによる耳下腺洗浄療法で有意に唾液分泌量の増加効果あり。 |
| <b>O3</b>          | 有害事象   |
| <b>非直接性のまとめ</b>    | 4つのコホート研究で非直接性は高リスクであった。                                       |
| <b>バイアスリスクのまとめ</b> | 2つのコホート研究でバイアスリスクは中リスク、2つのコホート研究で高リスクであった。                     |
| <b>非一貫性その他のまとめ</b> | 4つのコホート研究で非一貫性は低リスクであった。                                       |
| <b>コメント</b>        | 3つのコホート研究で有害事象なし。  |

|                    |                   |                        |
|--------------------|-------------------|------------------------|
| <b>CQ</b>          | 25                | 再発性唾液腺腫脹にはどのような対応が有用か？ |
| <b>P</b>           | SSの腺病変、性別・年齢は指定なし |                        |
| <b>I</b>           | 唾液分泌促進による予防       |                        |
| <b>C</b>           | プラセボ              |                        |
| <b>臨床的文脈</b>       | 腺病変(唾液腺)の治療       |                        |
| <b>O1</b>          | 唾液腺腫脹の改善          |                        |
| <b>非直接性のまとめ</b>    | 該当研究なし            |                        |
| <b>バイアスリスクのまとめ</b> | 該当研究なし            |                        |
| <b>非一貫性その他のまとめ</b> | 該当研究なし            |                        |
| <b>コメント</b>        | 該当研究なし            |                        |
| <b>O2</b>          | 唾液分泌量の改善          |                        |
| <b>非直接性のまとめ</b>    | 該当研究なし            |                        |

|                 |        |
|-----------------|--------|
| バイアスリスクの<br>まとめ | 該当研究なし |
| 非一貫性その他の<br>まとめ | 該当研究なし |
| コメント            | 該当研究なし |
| O3              | 有害事象   |
| 非直接性のまとめ        | 該当研究なし |
| バイアスリスクの<br>まとめ | 該当研究なし |
| 非一貫性その他の<br>まとめ | 該当研究なし |
| コメント            | 該当研究なし |

#### 【4-10 SRレポートのまとめ】

(1) 抗菌薬: 2つの症例報告[採用文献 1、2]を対象に SR を実施した。  
1つの症例報告[採用文献 1]で抗生剤投与による唾液腺腫脹の改善効果が、1つの症例報告[採用文献 2]で予防的投与による再発抑制効果が示されている(D)。  
2つの症例報告[採用文献 1、2]とも唾液分泌量、有害事象の評価の記載はなかった(ともに D)。  
以上の結果から、エビデンスはとても弱いですが、抗菌薬投与が再発性唾液腺腫脹に効果がある可能性が示唆された。唾液分泌量の改善効果や有害事象については評価不能。

(2) 副腎皮質ステロイド: 6つの症例報告[採用文献 3-8]を対象に SR を実施した。  
6つの症例報告[採用文献 3-8]すべてでステロイド薬による唾液腺腫脹の改善効果や再発抑制効果が示されている(D)。ただし、ステロイド薬の投与量や漸減速度は個々の症例報告で異なり、メトトレキサートやハイドロキシクロロキンが併用されている報告もある。  
6つの症例報告[採用文献 3-8]とも唾液分泌量、有害事象の評価の記載はなかった(ともに D)。  
以上の結果から、エビデンスはとても弱いですが、副腎皮質ステロイド投与が再発性唾液腺腫脹に効果がある可能性が示唆された。唾液分泌量の改善効果や有害事象については評価不能。

(3) 耳下腺洗浄療法: 4つのコホート研究[採用文献 9-12]を対象に SR を実施した。  
唾液腺内視鏡を用いた唾液腺の洗浄、加えて拡張術、ステロイド注入により1つのコホート研究[採用文献 9]で唾液腺腫脹の改善が、1つのコホート研究[採用文献 10]で再燃抑制効果が示されている(D)。  
2つのコホート研究[採用文献 11、12]で、ステロイドによる耳下腺洗浄療法で実施前に比し有意に唾液分泌量が増加している(D)。ただし、2つのコホート研究[採用文献 11、12]とも反復性唾液腺腫脹患者かどうかは不明。  
3つのコホート研究[採用文献 9、11、12]で有害事象を認めなかった(D)。  
以上の結果から、エビデンスはとても弱いですが、唾液腺(耳下腺)洗浄療法が唾液腺腫脹、唾液分泌量に改善効果がある可能性が示唆された。また、エビデンスはとても弱いですが、有害事象が生じ

にくい可能性があることも示唆された。

(4)唾液分泌促進による予防:SRの対象となりうる文献なし。

以上の結果から、評価不能。

## SSCQ26

## 【4-1 データベース検索結果】

| タイトル   | SS  |         |
|--------|---|---------|
| CQ     | SSCQ26 レバミピド点眼液・ジクアホソル点眼液・ヒアルロン酸点眼液は、ドライアイの角結膜上皮障害、涙液分泌量、自覚症状の改善に有用か？                               |         |
| データベース | PubMed  |         |
| 日付     | 2015/9/25   |         |
| 検索者    | 野中  |         |
| #      | 検索式   | 文献数     |
| #1     | Search ((“ocular dryness”) OR Dry Eye Syndromes[MH] OR mucins[MH])                                  | 32807   |
| #2     | Search Rebamipide OR diquafosol OR “Hyaluronic Acid”[MH] OR “Cyclosporins”[MH]                      | 53291   |
| #3     | Search ((“2000/01/01”[DP] : “2015/05/31”[DP]) AND (English[Lang] OR Japanese[Lang]) AND humans[MH]) | 6462191 |
| #4     | #1 AND #2 AND #3  | 240     |
| #5     | #4 AND (Randomized Controlled Trial[PT] OR Multicenter Study[PT])                                   | 81      |

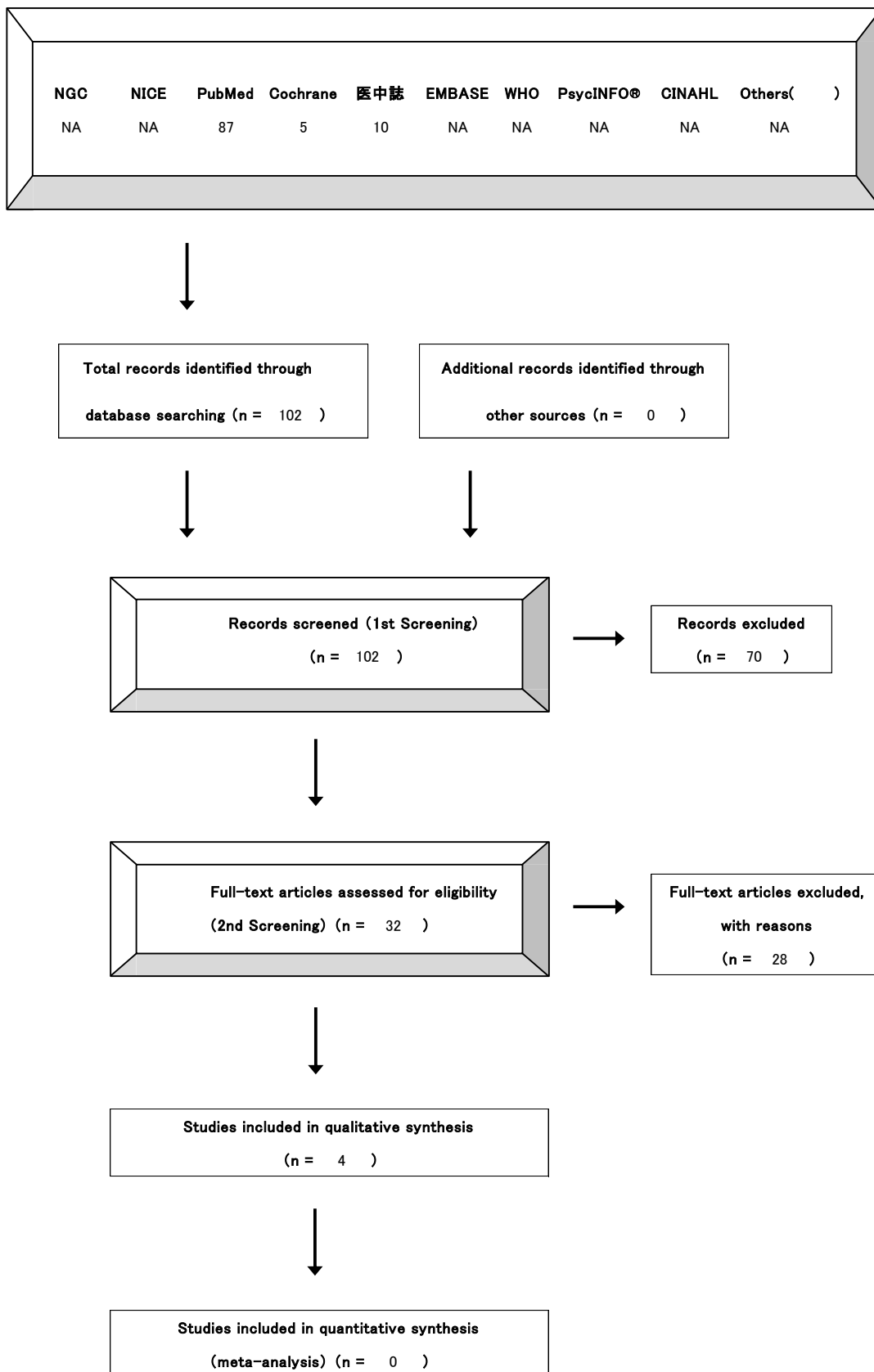
| タイトル   | SS  |      |
|--------|---|------|
| CQ     | SSCQ26 レバミピド点眼液・ジクアホソル点眼液・ヒアルロン酸点眼液は、ドライアイの角結膜上皮障害、涙液分泌量、自覚症状の改善に有用か？ |      |
| データベース | Cochrane  |      |
| 日付     | 2015/7/24   |      |
| 検索者    | 野中  |      |
| #      | 検索式   | 文献数  |
| #1     | #1 Sjögren’s (Syndrome or disease)                                    | 341  |
| #2     | Rebamipide or Diquafosol or (Hyaluronic Acid) or mucin                | 356  |
| #3     | (dry eye) or Xerophthalmia  | 1346 |
| #4     | #1 and #2 and #3  | 5    |

| タイトル   | SS  |        |
|--------|---|--------|
| CQ     | SSCQ26 レバミピド点眼液・ジクアホソル点眼液・ヒアルロン酸点眼液は、ドライアイの角結膜上皮障害、涙液分泌量、自覚症状の改善に有用か？ |        |
| データベース | 医中誌   |        |
| 日付     | 2015/7/24   |        |
| 検索者    | 野中  |        |
| #      | 検索式   | 文献数    |
| #1     | (Sjögren 症候群/TH or シェーグレン症候群/AL)                                      | 10,456 |
| #2     | (ドライアイ/AL or 眼球乾燥症/TH)  | 2,320  |

|    |  |       |
|----|--|-------|
| #3 | 角膜疾患/TH or 涙器疾患/TH or 結膜疾患/TH  | 32584 |
| #4 | (Rebamipide/TH or レバミピド/AL) or (Diquafosol/TH or ジクアホソル/AL) or ("Hyaluronic Acid"/TH or ヒアルロン酸/AL) | 8,439 |
| #5 | #1 and #2 and #3   | 77    |
| #6 | #4 and (PT=原著論文 PDAT=2000/1/1:2015/05/31)  | 10    |



【4-2 文献検索フローチャート】PRISMA声明を改変



【4-3 二次スクリーニング後の一覧表】

| 文献                                | 研究デザイン  | P  | I  | C  | O   | 除外 | コメント                           |
|-----------------------------------|---|--|--|--|---|----|--------------------------------|
| Iester M, Eye (Lond), 2000        | RCT   | One hundred and thirty-five patients with a diagnosis of KCS | ①0.4% hyaluronic acid (HHA)eye drops     | ②0.3% hydroxypropylmethylcellulose plus 0.1% Dextran 70 (HPMC) eye drops | Schirmer I test, break-up time (BUT), ocular surface staining with 1% Bengal Rose, or 2% fluorescein  | ×  | Cがプラセボでない、SS対象ではない (KCSのみ)ため除外 |
| Milazzo G, Adv Exp Med Biol, 2002 | multi-centered, double, masked, crossover clinical trial conducted    | 158 dry syndrome   | ①hypotonic containing sodium hyaluronate | ② isotonic containing sodium hyaluronate                                 | ocular surface damage(stinging, burning, foreign body sensation, heaviness of the lids, photophobia, global ocular symptoms, Tbut, fluorescein stain, rose bengal stain, anesthetized shirmer test) | ×  | hypotonic か isotonic の比較のため除外  |
| McDonald CC, Eye (Lond), 2002     | randomised, comparative, double-blind two-period crossover multicentr | Thirty-nine (ppSS sSS)                                       | 0.1% sodium hyaluronate                  | 1.4% polyvinyl alcohol in 0.6%povidone                                   | Symptoms of burning and grittiness VAS, rose bengal stainingBUT, tear function index,   | ×  | Cがプラセボでないため除外                  |

|  | e study                     |  |                               |                  |   |   |               |
|--|-----------------------------|--|-------------------------------|------------------|---|---|---------------|
| Aragona P, Br J Ophthalmol, 2004       | Randomized Controlled Trial | 86 dry eye (1) history of dry eye for at least 2 months <sup>12</sup> ; (2) tear film abnormalities (that is, tear break up time <10 seconds, and/or anaesthetized Schirmer's test <5.0 mm in one or both eyes); (3) ocular surface damage (rose bengal and/or fluorescein test score >3)) | sodium hyaluronate, eye drops | Placebo (saline) | symptoms score, anesthetized schirmer test, BUT, rose bengal stain, fluorescein stain |   | SSでないドライ      |
| Stonecipher K, Curr Med Res Opin, 2005 |                             | 5884(84% female voluntarily)   | 0.05% CSA                     | None             | symptom severity, symptom impact on daily activities                                  | × | Cがプラセボでないため除外 |
| Brignole F, Graefes                    | prospective,                | 22 dry eye   | 0.18% sodium hyaluronate      | 1% carboxym      | symptoms(VAS), cornea   | × | Cがプラセボでない、    |

|   |  |                                |                                    |                |   |   |                                  |
|---|--|--------------------------------|------------------------------------|----------------|---|---|----------------------------------|
| Arch Clin Exp Ophthalmol, 2005            | randomised, masked-observer, parallel-group, single-centre study |                                |                                    | ethylcellulose | assessed with fluorescein and lossamine green , BUT, corneal topography, schirmer, flow cytometry(CD44, HLA DR)                               |   | SS 以外の症例も含むため除外                  |
| Samarkos M, Curr Allergy Asthma Rep, 2005 | レビュー   | SS                             | ヒアルロン酸、ピロカルピン、セビメリン、シクロスポリン A、自己血清 |                |   | × | レビューのため除外                        |
| Trattler W, Clin Ther, 2006               |  | 5367→3145 (SSは 194)            | 0.05% CsA                          | None           | how frequently they used the medication, how rapidly their symptoms were relieved, and whether they intended to continue using cyclosporine . | × | アウトカムが適さないため除外(電話による回答)のため除外     |
| Schechter , J Ocul Pharmacol Ther, 2006   | single-centre, randomized  | 52clinically diagnosed dry eye | ketorolac 0.4% and cyclosporin-A   | cyclosporin-A  | corneal staining, Schirmer's scores, and  | × | cyclosporin-A と ketorolac 0.4%含有 |

|  | open-label clinical trial  |  |                                  |                            | tear break-up time  |   | の比較のため除外  |
|--|--|--|----------------------------------|----------------------------|---|---|---|
| Johnson ME, Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2006 | Randomized, double-masked Controlled Trial; Research Support, Non-U.S. Gov't | Thirteen moderate dry eye  | 0.1% and 0.3% Sodium hyaluronate | 0.9% saline                | non-invasive break-up time(NIBUT)   | × | SSでない、アウトカムが一致しないため除外 (moderate dry eye)                  |
| Jain AK, Ann Ophthalmol (Skokie), 2007             | Prospective, randomized, placebo controlled single masked, cross-over study  | primary lachrymal disease (APLD; 15 patients and SS; 15 patients | 2% CsA                           | None                       | Schirmer score, TBUT(fluorescein), fluorescein dye dilution time(FDDT), RB  | × | primary lachrymal diseaseとSSのため除外                         |
| Roberts CW, Cornea, 2007                           |  | 30 dry eye   | ①0.05%CsA, plugs, + plugs        | ②plugs, ③+plugs            | Schirmer scores, Tear volume, ocular surface staining(rose bengal staining) | × | プラグ+やプラグとの比較のため除外   |
| Rolando M, BMC Ophthalmol, 2007                    | open-label, randomized, single-centre clinical study.                        | thirty dry eye(SS 3)   | ①0.5%, 1% TSP                    | ②0.2% hyaluronic acid (HA) | visual analogue scale, conjunctival staining                                | × | tamarind seed polysaccharide (TSP)との比較対象のためとSS以外が多い症例のため除 |

|                                      |   |                                  |  |  |   |   |  |
|--------------------------------------|---|----------------------------------|--|--|---|---|--|
|                                      |   |                                  |  |  |   |   | 外  |
| Prabhasawat P, Br J Ophthalmol, 2007 | randomised, double-blind, controlled, exploratory study | 10 dry eye due to LTD            | ①0.18% sodium hyaluronate,   | ②0.3% hydroxypropyl-methylcellulose (HPMC)/ 0.1% dextran | Non-invasive tear film break-up time(NIBUT), FBUT, fluorescein, rose bengal, schirmer test  | × | SSでない、プラセボとの比較 (sodium, HPMC, dextran)ではないため除外 |
| Troiano P, Cornea, 2008              | cross-over, randomized, balanced, single-blind study    | dry eye syndrome 28 subjects     | 0.4% hyaluronic acid eye drops 300 mOsm/L, 0.4% hyaluronic acid eye drops 150 mOsm/L |  | symptoms, rose bengal, hyperaemia score   | × | SSでない、プラセボではなく 300か150 mOsmの比較のため除外            |
| Johnson ME, Optom Vis Sci, 2008      | randomized, double-masked study                         | Sixty-five subjects with dry eye | 0.3% Carbomer  | 0.18%SH  | tear break-up time without (NIBUT) and with (TBUT) fluorescein, and corneal and conjunctival staining with fluorescein and lissamine green, | × | SSでない、プラセボなく(SHと carbomer)ため除外                 |
| Chen M, J Ocul Pharmacol Ther, 2010  | multicenter, randomized, double-blind                   | 233 dry eye(moderate to severe)  | 0.05% cyclosporine   | vehicle  | symptoms (ocular dryness, foreign body sensation, photophobia and burning)  |   | 対象がSSかは不明                                      |

|                                      |   |                      |                    |                 |  |   |             |
|--------------------------------------|---|----------------------|--------------------|-----------------|--|---|-------------|
|                                      |   |                      |                    |                 | and signs (conjunctival hyperemia, Schirmer test, tear Break-up time (BUT), and corneal punctate fluorescein staining)               |   |             |
| Baiza-Duran L, Br J Ophthalmol, 2010 | multicentre, randomized, double-masked, vehicle-controlled, clinical trial      | 183 patients         | 1%, 0.05% CsA      | vehicle         | symptoms and conjunctival hyperaemia, TBUT, ocular surface, condition, rose bengal staining, fluorescein staining, schirmer test     |   | SSは一部       |
| Rao, J Ocul Pharmacol Ther, 2010     | single-center, investigator-masked, prospective, randomized, longitudinal trial | 74(登録, 41CsA)→58(完了) | 0.05%CsA           | artificial tear | symptom scores, Schirmer test scores, tear breakup time(TBUT), and Ocular Surface Disease Index scores(OSDI), Number of goblet cells |   | 対象がSSか不明    |
| Miller KL, Arch                      | open-label nonrandomized  | Three hundred        | Restasis(0.05%CSA) | none            | OSDI(Ocular Surface  | × | 310名のうちSSは5 |

|  |   |   |           |   |   |   |   |
|--|---|---|-----------|---|---|---|---|
| Ophthalmol<br>, 2010                         | mized<br>observatio<br>nal study  | ten<br>patients(8<br>2.3% white<br>and 81.6%<br>femal)                        |           |   | Disease<br>Index,<br>clinician<br>global<br>impression<br>(CGI) and a<br>subject<br>global<br>assessment(<br>SGA)   |   | 名、アウト<br>カムが適<br>さない、対<br>照がない<br>ため除外                        |
| Demiryay E,<br>2011                          | prospectiv<br>e,<br>randomize<br>d, partially<br>masked<br>study(pati<br>ents は no<br>masked) | Forty-two<br>eyes of 42<br>patients,d<br>ysfunction<br>al tear<br>syndrome    | CsA 0.05% | artificial<br>tears(0.3%<br>hydroxypr<br>opyl<br>methylcel<br>lulose<br>0.1% dextr<br>an70) | Schirmer<br>I ,tear film<br>break-up<br>time (BUT),<br>crneal<br>fluorescein<br>staining,<br>conjunctival<br>lissamine<br>green<br>staining ,<br>goblet cell<br>density |   | 対象が SS<br>か不明   |
| Byun YS,<br>Korean J<br>Ophthalmol<br>, 2011 | prospectiv<br>e,<br>multicente<br>r,<br>open-label<br>,<br>surveillanc<br>e study             | 392<br>Korean<br>patient dry<br>eye→362<br>名                                  | CsA 0.05% | none  | ocular<br>symptom<br>scores,<br>Schirmer<br>score、<br>conjunctival<br>staining,<br>adverse<br>event   | × | SS でな<br>い、多くは<br>眼のオペ<br>済、比較<br>がプラグ<br>等で多剤<br>併用のた<br>め除外 |
| Prabhasaw<br>at P,<br>Cornea,<br>2012        | prospectiv<br>e,<br>randomize<br>d,<br>double-ma<br>sked,<br>parallel-gr<br>oup               | 70<br>patients<br>with<br>symptoma<br>tic MGD<br>and<br>unstable<br>tear film | 0.05%CsA  | 0.5%<br>carboxym<br>ethylcellu<br>lose  | 70 patients<br>with<br>symptomatic<br>MGD and<br>unstable<br>tear film<br>[tear<br>breakup time   | × | 対照が<br>CMC のた<br>め除外  |



|   |   |  |                                  |                    |  |   |                        |
|---|---|--|----------------------------------|--------------------|--|---|------------------------|
|   | controlled trial enrolled   | [tear breakup time (TBUT) <8 seconds]  |                                  |                    | (TBUT) <8 seconds], 70 patients with symptomatic MGD and unstable tear film [tear breakup time (TBUT) <8 , Schirmer I teseseconds] |   |                        |
| Cheema A, J Ayub Med Coll Abbottabad , 2012 | multi-centre, open-label, uncontrolled clinical trial carried out | 250 diagnosed patients of Dry Eye and at least 1 of the tests (Tear Film Break-up time (TBUT) < or = 10 second, Schirmer's test < or = 6 mm/5 min, and positive corneal staining) →237 | sodium hyaluronat                | none               | ocular symptoms and signs, Film Break-up time (TBUT) , Schirmer's test , corneal staining(florescein, rose bengal)                 | × | 対照がない、SSではないため除外       |
| Kamiya K, Eye (Lond), 2012                  | randomized, multicenter study.                                    | 64 eyes of 32 patients (dry eye or SS)   | sodium hyaluronate +3%diquafosol | sodium hyaluronate | tear volume, tear film break-up time (BUT), fluorescein and rose bengal vital  | × | 対照がプラセボでない、SS以外も含むため除外 |

|  |  |   |                      |             |   |   |                           |
|--|--|---|----------------------|-------------|---|---|---------------------------|
|  |  |   |                      |             | staining scores, subjective symptoms, and adverse events  |   |                           |
| Sullivan BD, Cornea, 2012                            | prospective, observational case series study | Fifty-two subjects (n = 16 mild/moderate, n = 36 severe; age, 47.1 +/- 16.1 years)) | 0.05% cyclosporine A | none        | Bilateral tear osmolarity, Schirmer, tear film breakup time (TBUT), staining, meibomian grading, and Ocular Surface Disease Index | × | 対照がない、SSではないため除外          |
| Aragona P, Acta Ophthalmol, 2013                     | double-masked, controlled, clinical study    | 40名女性 DTS の SS  | 0.15%ヒアルロン酸+アミノ酸     | 0.15%ヒアルロン酸 | Symptom score questionnaire, tear break-up time (TBUT), corneal fluorescein stain, Shirmers I test and confocal microscopy        | × | 対照がプラセボでない、アミノ酸の効果を見るため除外 |
| Koh Shizuka, Japanese Journal of Ophthalmology, 2013 | Prospective, Open Label                      | 15名 (SS12名) 水分欠乏性ドライアイ  | 3%ジクアホル点眼液           | none        | ドライアイ主観的評価 (12項目)、シルマーテスト、フルオレセインを用いた角膜お  |   | 対照がない、SSが12名で除外           |

|                              |  |  |                          |  |   |             |                          |
|------------------------------|--|--|--------------------------|--|---|-------------|--------------------------|
|                              |  |  |                          |  | よび結膜障害、BUT、メニスカスの高さ、有害事象  |             |                          |
| Hwang HS, Cornea, 2014       | Randomized, parallel-group, case-control study | 150 patients with dry eye syndrome   | ①0.1% sodium hyaluronate | ② diquafosol 3%, ③ diquafosol 3%+preservative-free sodium hyaluronate 0.1% | OSDI, Schirmer I test, BUT, fluorescein and rose bengal staining, goblet cell density, impression cytological grade | ×           | 対照がプラセボでない、SSでないため除外     |
| Koh S, Acta Ophthalmol, 2014 |  | Sixteen eyes in 16 (14SS) patients with mild or moderate aqueous-deficient dry eye | 3% diquafosol            | None   | tear break-up time (BUT), corneal/conjunctival fluorescein staining and Schirmer's tests                            |             | 対照がない、SS (14)以外も含まれるため除外 |
| Arimoto A, Cornea, 2014      |  | Thirty patients with SS →27  | 2% rebamipide            | 涙点プラグなし、1つ、2つ  | fluorescein staining scores (FSS), lissamine green-staining scores (LSS), tear film break-up time (BUT)             | ×<br>→<br>○ | レパミドのプラグ有無への効果の検証        |
| Gong L, Br J                 | A randomized                                   | 497 patients   | 3% diquafosol            | 0.1% sodium  | fluorescein staining  | ×           | 3% diquafosol            |

|                     |   |  |  |                 |  |  |
|---------------------|---|--|--|-----------------|--|--|
| Ophthalmol,<br>2015 | d,<br>parallel-gr<br>oup<br>interventio<br>nalclinical<br>study | with dry<br>eye<br>(Schirmer'<br>s test, 5<br>mm;<br>fluorescei<br>n and RB<br>score, 3<br>points) |  | hyalurona<br>te | scores and<br>rose bengal<br>and tear film<br>breakup time | or sodium<br>hyaluronat<br>e の比較<br>と、SSで<br>ない可能<br>性あり除<br>外 |
|---------------------|---|--|--|-----------------|--|--|

#### 【4-4 引用文献リスト】

|       |  |   |
|-------|--|---|
| 採用論文  | Koh Shizuka, Japanese Journal of Ophthalmology, 2013 [1] | Long-term results of treatment with diquafosol ophthalmic solution for aqueous-deficient dry eye(水分欠乏性ドライアイに対するジクアホソル点眼液を用いた治療の長期成績)  |
|       | McDonald CC, Eye (Lond), 2002 [2]                        | A randomised, crossover, multicentre study to compare the performance of 0.1% (w/v) sodium hyaluronate with 1.4% (w/v) polyvinyl alcohol in the alleviation of symptoms associated with dry eye syndrome. |
|       | Arimoto A, Cornea, 2014 [3]                              | Effect of rebamipide ophthalmic suspension on signs and symptoms of keratoconjunctivitis sicca in Sjogren syndrome patients with or without punctal occlusions.   |
|       | Koh S, Acta Ophthalmol, 2014 [4]                         | Effect of diquafosol ophthalmic solution on the optical quality of the eyes in patients with aqueous-deficient dry eye.   |
| 不採用論文 | Iester M, Eye (Lond), 2000                               | Improvement of the ocular surface using hypotonic 0.4% hyaluronic acid drops in keratoconjunctivitis sicca.   |
|       | Milazzo G, Adv Exp Med Biol, 2002                        | Efficacy of sodium hyaluronate eye drops of different osmolarities in the symptomatic treatment of dry eye patients.  |
|       | Aragona P, Br J Ophthalmol, 2004                         | Long term treatment with sodium hyaluronate-containing artificial tears reduces ocular surface damage in patients with dry eye.   |
|       | Stonecipher K, Curr Med Res                              | The impact of topical cyclosporine A emulsion   |

|  |  |
|--|--|
| Opin, 2005   | 0.05% on the outcomes of patients with keratoconjunctivitis sicca.   |
| Brignole F, Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2005 | Efficacy and safety of 0.18% sodium hyaluronate in patients with moderate dry eye syndrome and superficial keratitis.  |
| Samarkos M, Curr Allergy Asthma Rep, 2005          | Recent advances in the management of ocular complications of Sjögren's syndrome.   |
| Trattler W, Clin Ther, 2006                        | Self-reported compliance with topical cyclosporine emulsion 0.05% and onset of the effects of increased tear production as assessed through patient surveys.   |
| Schechter, J Ocul Pharmacol Ther, 2006             | Ketorolac during the induction phase of cyclosporin-A therapy.   |
| Johnson ME, Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2006 | Effectiveness of sodium hyaluronate eyedrops in the treatment of dry eye.  |
| Jain AK, Ann Ophthalmol (Skokie), 2007             | Effect of topical cyclosporine on tear functions in tear-deficient dry eyes.   |
| Roberts CW, Cornea, 2007                           | Comparison of topical cyclosporine, punctal occlusion, and a combination for the treatment of dry eye.   |
| Rolando M, BMC Ophthalmol, 2007                    | Establishing the tolerability and performance of tamarind seed polysaccharide (TSP) in treating dry eye syndrome: results of a clinical study.   |
| Prabhasawat P, Br J Ophthalmol, 2007               | Performance profile of sodium hyaluronate in patients with lipid tear deficiency: randomised, double-blind, controlled, exploratory study.   |
| Troiano P, Cornea, 2008                            | Effect of hypotonic 0.4% hyaluronic acid drops in dry eye patients: a cross-over study.  |
| Johnson ME, Optom Vis Sci, 2008                    | Carbomer and sodium hyaluronate eyedrops for moderate dry eye treatment.   |
| Chen M, J Ocul Pharmacol Ther, 2010                | A comparison of cyclosporine 0.05% ophthalmic emulsion versus vehicle in Chinese patients with moderate to severe dry eye disease: an eight-week, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group trial. |
| Baiza-Duran L, Br J Ophthalmol, 2010               | A comparative clinical trial of the efficacy of two different aqueous solutions of cyclosporine for the treatment of   |

|                 |  |   |
|-----------------|--|---|
|                 |  | moderate-to-severe dry eye syndrome.  |
|                 | Rao, J Ocul Pharmacol Ther, 2010           | Cyclosporine 0.05% to improve visual outcomes after multifocal intraocular lens implantation.   |
|                 | Miller KL, Arch Ophthalmol, 2010           | Topical cyclosporine 0.05% for the prevention of dry eye disease progression.   |
|                 | Demiryay E, 2011                           | Effects of topical cyclosporine a plus artificial tears versus artificial tears treatment on conjunctival goblet cell density in dysfunctional tear syndrome.                           |
|                 | Byun YS, Korean J Ophthalmol, 2011         | Cyclosporine 0.05% ophthalmic emulsion for dry eye in Korea: a prospective, multicenter, open-label, surveillance study.  |
|                 | Prabhasawat P, Cornea, 2012                | A randomized double-masked study of 0.05% cyclosporine ophthalmic emulsion in the treatment of meibomian gland dysfunction.   |
|                 | Cheema A, J Ayub Med Coll Abbottabad, 2012 | Sodium hyaluronate eye drops in the treatment of dry eye disease: an open label, uncontrolled, multi-centre trial.  |
|                 | Kamiya K, Eye (Lond), 2012                 | Clinical evaluation of the additive effect of diquafosol tetrasodium on sodium hyaluronate monotherapy in patients with dry eye syndrome: a prospective, randomized, multicenter study. |
|                 | Sullivan BD, Cornea, 2012                  | Clinical utility of objective tests for dry eye disease: variability over time and implications for clinical trials and disease management.   |
|                 | Aragona P, Acta Ophthalmol, 2013           | Effects of amino acids enriched tears substitutes on the cornea of patients with dysfunctional tear syndrome.   |
|                 | Hwang HS, Cornea, 2014                     | Additive Effect of preservative-free sodium hyaluronate 0.1% in treatment of dry eye syndrome with diquafosol 3% eye drops.   |
|                 | Gong L, Br J Ophthalmol, 2015              | A randomised, parallel-group comparison study of diquafosol ophthalmic solution in patients with dry eye in China and Singapore.  |
| <b>その他の引用論文</b> |  |   |

| 【4-5 評価シート 介入研究】                             |        |  |        |           |     |                   |            |              |        |              |     |           |    |               |       |                       |       |                       |     |                       |       |     |          |         |            |      |  |
|--|--------|--|--------|-----------|-----|-------------------|------------|--------------|--------|--------------|-----|-----------|----|---------------|-------|-----------------------|-------|-----------------------|-----|-----------------------|-------|-----|----------|---------|------------|------|--|
| <b>診療ガイドライン</b>                              |        | SSOQ26 レバミド点眼液・ジクアホルソ点眼液・ヒアルロン酸点眼液は、ドライアイの角結膜上皮障害、涙液分泌量、自覚症状の改善に有用か？ |        |           |     |                   |            |              |        |              |     |           |    |               |       |                       |       |                       |     |                       |       |     |          |         |            |      |  |
| <b>対象</b>                                    |        | SSの眼乾燥症(ドライアイ)   |        |           |     |                   |            |              |        |              |     |           |    |               |       |                       |       |                       |     |                       |       |     |          |         |            |      |  |
| <b>介入</b>                                    |        | ヒアルロン酸点眼   |        |           |     |                   |            |              |        |              |     |           |    |               |       |                       |       |                       |     |                       |       |     |          |         |            |      |  |
| <b>対照</b>                                    |        | プラセボ   |        |           |     |                   |            |              |        |              |     |           |    |               |       |                       |       |                       |     |                       |       |     |          |         |            |      |  |
| <b>アウトカム</b>                                 |        | 角膜上皮障害の改善  |        |           |     |                   |            |              |        |              |     |           |    |               |       |                       |       |                       |     |                       |       |     |          |         |            |      |  |
| <b>個別研究</b>                                  |        | <b>バイアスリスク*</b>  |        |           |     |                   |            |              |        |              |     |           |    |               |       |                       |       |                       |     |                       |       |     |          |         |            |      |  |
|  |        | 選択バイアス   |        | 実行バイアス    |     | 検出バイアス            |            | 症例減少バイアス     |        | その他          |     | 非直観性*     |    | リスク人数(アウトカム率) |       |                       |       |                       |     |                       |       |     |          |         |            |      |  |
| 研究コード  | 研究デザイン | ランダム化  | コンシメント | 盲検化       | 盲検化 | ITT               | アウトカム不完全報告 | 選択的アウトカム報告   | 早期試験中止 | その他のバイアス     | まとめ | 対象        | 介入 | 対照            | アウトカム | まとめ                   | 対照群分子 | 対照群分子                 | (%) | 介入群分子                 | 介入群分子 | (%) | 効果指標(標準) | 効果指標(値) | 信頼区間       |      |  |
| McDonald CC, 2002                            | RCT    | -1   | -1     | 0         | -1  | -1                | -1         | 0            | 0      | 0            | -1  | -1        | -1 | -2            | 0     | -2                    | 39    | 32                    | 82  | 7.24                  | 4.59  |     | MD       | 2.65    | -1.6--0.05 |      |  |
| <b>コメント(該当するセルに記入)</b>                       |        |  |        |           |     |                   |            |              |        |              |     |           |    |               |       |                       |       |                       |     |                       |       |     |          |         |            |      |  |
| RCTでpSSとsSSだが人数(39→32)少ない(32名のうち4名はSS出ない可能性) |        | ランダム化の方法不明確  |        | 割り付け方法不明確 |     | アウトカム測定者の盲検化の記載なし |            | 両群で脱落を除外して解析 |        | 両群で脱落を除外して解析 |     | SSか不明確者4名 |    | 対照がプラセボでない    |       | クロスオーバー試験のため対象も介入も同じ人 |       | クロスオーバー試験のため対象も介入も同じ人 |     | クロスオーバー試験のため対象も介入も同じ人 |       | 開始値 |          | 2週間後値   |            | 評価不能 |  |

| 【4-5 評価シート 介入研究】                             |        |  |        |           |     |                   |            |              |        |              |     |           |    |               |       |                       |       |                       |     |                       |       |     |          |         |            |      |  |
|--|--------|--|--------|-----------|-----|-------------------|------------|--------------|--------|--------------|-----|-----------|----|---------------|-------|-----------------------|-------|-----------------------|-----|-----------------------|-------|-----|----------|---------|------------|------|--|
| <b>診療ガイドライン</b>                              |        | SSOQ26 レバミド点眼液・ジクアホルソ点眼液・ヒアルロン酸点眼液は、ドライアイの角結膜上皮障害、涙液分泌量、自覚症状の改善に有用か？ |        |           |     |                   |            |              |        |              |     |           |    |               |       |                       |       |                       |     |                       |       |     |          |         |            |      |  |
| <b>対象</b>                                    |        | SSの眼乾燥症(ドライアイ)   |        |           |     |                   |            |              |        |              |     |           |    |               |       |                       |       |                       |     |                       |       |     |          |         |            |      |  |
| <b>介入</b>                                    |        | レバミド点眼液・ジクアホルソ点眼液・ヒアルロン酸点眼液・シクロ歩リン点眼液                                |        |           |     |                   |            |              |        |              |     |           |    |               |       |                       |       |                       |     |                       |       |     |          |         |            |      |  |
| <b>対照</b>                                    |        | プラセボ   |        |           |     |                   |            |              |        |              |     |           |    |               |       |                       |       |                       |     |                       |       |     |          |         |            |      |  |
| <b>アウトカム</b>                                 |        | 結膜上皮障害の改善  |        |           |     |                   |            |              |        |              |     |           |    |               |       |                       |       |                       |     |                       |       |     |          |         |            |      |  |
| <b>個別研究</b>                                  |        | <b>バイアスリスク*</b>  |        |           |     |                   |            |              |        |              |     |           |    |               |       |                       |       |                       |     |                       |       |     |          |         |            |      |  |
|  |        | 選択バイアス   |        | 実行バイアス    |     | 検出バイアス            |            | 症例減少バイアス     |        | その他          |     | 非直観性*     |    | リスク人数(アウトカム率) |       |                       |       |                       |     |                       |       |     |          |         |            |      |  |
| 研究コード  | 研究デザイン | ランダム化  | コンシメント | 盲検化       | 盲検化 | ITT               | アウトカム不完全報告 | 選択的アウトカム報告   | 早期試験中止 | その他のバイアス     | まとめ | 対象        | 介入 | 対照            | アウトカム | まとめ                   | 対照群分子 | 対照群分子                 | (%) | 介入群分子                 | 介入群分子 | (%) | 効果指標(標準) | 効果指標(値) | 信頼区間       |      |  |
| McDonald CC, 2002                            | RCT    | -1   | -1     | 0         | -1  | -1                | -1         | 0            | 0      | 0            | -1  | -1        | -1 | -2            | 0     | -2                    | 39    | 32                    | 82  | 7.24                  | 4.59  |     | MD       | 2.65    | -1.6--0.05 |      |  |
| <b>コメント(該当するセルに記入)</b>                       |        |  |        |           |     |                   |            |              |        |              |     |           |    |               |       |                       |       |                       |     |                       |       |     |          |         |            |      |  |
| RCTでpSSとsSSだが人数(39→32)少ない(32名のうち4名はSS出ない可能性) |        | ランダム化の方法不明確  |        | 割り付け方法不明確 |     | アウトカム測定者の盲検化の記載なし |            | 両群で脱落を除外して解析 |        | 両群で脱落を除外して解析 |     | SSか不明確者4名 |    | 対照がプラセボでない    |       | クロスオーバー試験のため対象も介入も同じ人 |       | クロスオーバー試験のため対象も介入も同じ人 |     | クロスオーバー試験のため対象も介入も同じ人 |       | 開始値 |          | 2週間後値   |            | 評価不能 |  |

【4-5 評価シート 介入研究】

|          |   |
|----------|---|
| 診療ガイドライン | SSQ26 レバミド点眼液・ジクアホソル点眼液・ヒアルロン酸点眼液は、ドライアイの角結膜上皮障害、涙液分泌量、自覚症状の改善に有用か？ |
| 対象       | SSの眼乾燥症(ドライアイ)  |
| 介入       | レバミド点眼液・ジクアホソル点眼液・ヒアルロン酸点眼液・シクロ歩リン点眼液                               |
| 対照       | プラセボ  |

\* 各項目の評価は“高(-2)”, “中/疑い(-1)”, “低(0)”の3段階  
 まとめは“高(-2)”, “中(-1)”, “低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる  
 各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム 眼乾燥症状の改善

| 研究コード             | 研究デザイン | バイアスリスク* |        |     |     |     |            | 選択的アウトカム報告 | 早期試験中止 | その他のバイアス | まとめ | 非直接性* |    |    | まとめ | リスク人数(アウトカム率) |      |       |     |      | 効果指標(信頼) | 効果指標(値) | 信頼区間 |              |
|-------------------|--------|----------|--------|-----|-----|-----|------------|------------|--------|----------|-----|-------|----|----|-----|---------------|------|-------|-----|------|----------|---------|------|--------------|
|                   |        | ランダム化    | コンシメント | 盲検化 | 盲検化 | ITT | アウトカム不完全報告 |            |        |          |     | 対象    | 介入 | 対照 |     | アウトカム         | 対照群母 | 対照群分子 | (%) | 介入群母 |          |         |      | 介入群分子        |
| McDonald CC, 2002 | RCT    | -1       | -1     | 0   | -1  | -1  | -1         | 0          | 0      | 0        | -1  | -1    | -1 | -2 | 0   | -2            | 39   | 32    | 82  | 429  | 35.5     | MD      | 7.4  | -23.5 - -1.1 |

コメント(該当するセルに記入)

|  |             |           |  |                   |               |               |  |  |  |  |           |  |            |  |  |                        |                        |                        |     |       |  |  |  |  |  |
|--|-------------|-----------|--|-------------------|---------------|---------------|--|--|--|--|-----------|--|------------|--|--|------------------------|------------------------|------------------------|-----|-------|--|--|--|--|--|
| RCTでpSSとsSSだが人数(39→32)少ない(32名のうち4名はSS出ない可能性) | ランダム化の方法不明確 | 割り付け方法不明確 |  | アウトカム測定者の盲検化の記載なし | 両群で脱落例を除外して解析 | 両群で脱落例を除外して解析 |  |  |  |  | SSか不明確者4名 |  | 対照がプラセボでない |  |  | クロスオーバー試験のため対象も介入も同じ人数 | クロスオーバー試験のため対象も介入も同じ人数 | クロスオーバー試験のため対象も介入も同じ人数 | 開始値 | 2週間後値 |  |  |  |  |  |
|--|-------------|-----------|--|-------------------|---------------|---------------|--|--|--|--|-----------|--|------------|--|--|------------------------|------------------------|------------------------|-----|-------|--|--|--|--|--|

【4-5 評価シート 介入研究】

|          |   |
|----------|---|
| 診療ガイドライン | SSQ26 レバミド点眼液・ジクアホソル点眼液・ヒアルロン酸点眼液は、ドライアイの角結膜上皮障害、涙液分泌量、自覚症状の改善に有用か？ |
| 対象       | SSの眼乾燥症(ドライアイ)  |
| 介入       | レバミド点眼液・ジクアホソル点眼液・ヒアルロン酸点眼液・シクロ歩リン点眼液                               |
| 対照       | プラセボ  |

\* 各項目の評価は“高(-2)”, “中/疑い(-1)”, “低(0)”の3段階  
 まとめは“高(-2)”, “中(-1)”, “低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる  
 各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム 涙液量の改善

| 研究コード             | 研究デザイン | バイアスリスク* |        |     |     |     |            | 選択的アウトカム報告 | 早期試験中止 | その他のバイアス | まとめ | 非直接性* |    |    | まとめ | リスク人数(アウトカム率) |      |       |     |      | 効果指標(信頼) | 効果指標(値) | 信頼区間 |            |
|-------------------|--------|----------|--------|-----|-----|-----|------------|------------|--------|----------|-----|-------|----|----|-----|---------------|------|-------|-----|------|----------|---------|------|------------|
|                   |        | ランダム化    | コンシメント | 盲検化 | 盲検化 | ITT | アウトカム不完全報告 |            |        |          |     | 対象    | 介入 | 対照 |     | アウトカム         | 対照群母 | 対照群分子 | (%) | 介入群母 |          |         |      | 介入群分子      |
| McDonald CC, 2002 | RCT    | -1       | -1     | 0   | -1  | -1  | -1         | 0          | 0      | 0        | -1  | -1    | -1 | -2 | 0   | -2            | 39   | 32    | 82  |      |          | P value | 1    | -1.3 - 1.3 |

コメント(該当するセルに記入)

|   |             |           |  |                   |               |               |  |  |  |  |           |  |            |  |  |                        |                        |                        |  |  |  |  |  |  |  |
|---|-------------|-----------|--|-------------------|---------------|---------------|--|--|--|--|-----------|--|------------|--|--|------------------------|------------------------|------------------------|--|--|--|--|--|--|--|
| RCTで前向きpSSとsSSだが人数(39→32)少ない(32名のうち4名はSS出ない可能性) | ランダム化の方法不明確 | 割り付け方法不明確 |  | アウトカム測定者の盲検化の記載なし | 両群で脱落例を除外して解析 | 両群で脱落例を除外して解析 |  |  |  |  | SSか不明確者4名 |  | 対照がプラセボでない |  |  | クロスオーバー試験のため対象も介入も同じ人数 | クロスオーバー試験のため対象も介入も同じ人数 | クロスオーバー試験のため対象も介入も同じ人数 |  |  |  |  |  |  |  |
|---|-------------|-----------|--|-------------------|---------------|---------------|--|--|--|--|-----------|--|------------|--|--|------------------------|------------------------|------------------------|--|--|--|--|--|--|--|



【4-5 評価シート 介入研究】

|          |  |
|----------|--|
| 診療ガイドライン | SSQ26 レバミド点眼液・ジクアホル点眼液、ヒアルロン酸点眼液は、ドライアイの角結膜上皮障害、涙液分泌量、自覚症状の改善に有用か？ |
| 対象       | SSの眼乾燥症(ドライアイ)   |
| 介入       | レバミド点眼液・ジクアホル点眼液・ヒアルロン酸点眼液・シクロ歩リン点眼液                               |
| 対照       | プラセボ   |

\* 各項目の評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階  
 まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる  
 各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム 視機能の改善

| 研究コード             | 研究デザイン | バイアスリスク* |        |     |     |     |            | その他 | 非直接性*      |        |          |     | リスク人数(アウトカム率) |    |    |       |     |       |       |     |       |       |     |          |         |      |    |    |
|-------------------|--------|----------|--------|-----|-----|-----|------------|-----|------------|--------|----------|-----|---------------|----|----|-------|-----|-------|-------|-----|-------|-------|-----|----------|---------|------|----|----|
|                   |        | ランダム化    | コンシメント | 盲検化 | 盲検化 | ITT | アウトカム不完全報告 |     | 選択的アウトカム報告 | 早期試験中止 | その他のバイアス | まとめ | 対象            | 介入 | 対照 | アウトカム | まとめ | 対照群分母 | 対照群分子 | (%) | 介入群分母 | 介入群分子 | (%) | 効果指標(種別) | 効果指標(値) | 信頼区間 |    |    |
| McDonald CC, 2002 | RCT    | -1       | -1     | 0   | -1  | -1  | -1         | 0   | 0          | 0      | -1       | -1  | -1            | -2 | -2 | -2    | NA  | NA    | NA    | NA  | NA    | NA    | NA  | NA       | NA      | NA   | NA | NA |

コメント(該当するセルに記入)

|  |             |           |                   |               |               |  |  |  |  |  |           |  |  |            |          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |              |
|--|-------------|-----------|-------------------|---------------|---------------|--|--|--|--|--|-----------|--|--|------------|----------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--------------|
| RCTでpSSとsSSだが人数(30→32)少ない(32名のうち4名はSS出ない可能性) | ランダム化の方法不明確 | 割り付け方法不明確 | アウトカム測定者の盲検化の記載なし | 両群で脱落例を除外して解析 | 両群で脱落例を除外して解析 |  |  |  |  |  | SSか不明確者4名 |  |  | 対照がプラセボでない | 視機能の測定なし |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | SD 不明のため評価不能 |
|--|-------------|-----------|-------------------|---------------|---------------|--|--|--|--|--|-----------|--|--|------------|----------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--------------|

【4-5 評価シート 介入研究】

|          |  |
|----------|--|
| 診療ガイドライン | SSQ26 レバミド点眼液・ジクアホル点眼液・ヒアルロン酸点眼液は、ドライアイの角結膜上皮障害、涙液分泌量、自覚症状の改善に有用か？ |
| 対象       | SSの眼乾燥症(ドライアイ)   |
| 介入       | レバミド点眼液・ジクアホル点眼液・ヒアルロン酸点眼液・シクロ歩リン点眼液                               |
| 対照       | プラセボ   |

\* 各項目の評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階  
 まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる  
 各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム 有害事象

| 研究コード             | 研究デザイン | バイアスリスク* |        |     |     |     |            | その他 | 非直接性*      |        |          |     | リスク人数(アウトカム率) |    |    |       |     |       |       |     |       |       |     |          |         |      |    |
|-------------------|--------|----------|--------|-----|-----|-----|------------|-----|------------|--------|----------|-----|---------------|----|----|-------|-----|-------|-------|-----|-------|-------|-----|----------|---------|------|----|
|                   |        | ランダム化    | コンシメント | 盲検化 | 盲検化 | ITT | アウトカム不完全報告 |     | 選択的アウトカム報告 | 早期試験中止 | その他のバイアス | まとめ | 対象            | 介入 | 対照 | アウトカム | まとめ | 対照群分母 | 対照群分子 | (%) | 介入群分母 | 介入群分子 | (%) | 効果指標(種別) | 効果指標(値) | 信頼区間 |    |
| McDonald CC, 2002 | RCT    | -1       | -1     | 0   | -1  | -1  | -1         | 0   | 0          | 0      | -1       | -1  | -1            | -2 | 0  | -2    | 39  | 32    | 82    |     | 10    |       |     | NA       | NA      | NA   | NA |

コメント(該当するセルに記入)

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |           |  |  |            |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |              |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|-----------|--|--|------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--------------|
| RCTでpSSとsSSだが人数(30→32)少ない(32名のうち4名はSS出ない可能性) |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | SSか不明確者4名 |  |  | 対照がプラセボでない |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | SD 不明のため評価不能 |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|-----------|--|--|------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--------------|

【4-5 評価シート 介入研究】

|          |  |
|----------|--|
| 診療ガイドライン | SSCQ26 レバミド点眼液・ジクアホソル点眼液・ヒアルロン酸点眼液は、ドライアイの角結膜上皮障害、涙液分泌量、自覚症状の改善に有用か？ |
| 対象       | SSの眼乾燥症(ドライアイ)   |
| 介入       | レバミド点眼液  |
| 対照       | プラセボ   |

\* 各項目の評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階  
 まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる  
 各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム 角膜上皮障害

個別研究 **バイアスリスク\***

| 研究コード                   | 研究デザイン | ランダム化  |        | コンシールメント |          | 盲検化        |        | ITT | 症例減少バイアス |     | その他 |    |    | 非直接性* |     |       |       | リスク人数(アウトカム率) |       |       |            | 効果指標(種類) | 効果指標(値) | 信頼区間 |
|-------------------------|--------|--------|--------|----------|----------|------------|--------|-----|----------|-----|-----|----|----|-------|-----|-------|-------|---------------|-------|-------|------------|----------|---------|------|
|                         |        | 選択バイアス | 実行バイアス | 検出バイアス   | 症例減少バイアス | 選択的アウトカム報告 | 早期試験中止 |     | その他のバイアス | まとめ | 対象  | 介入 | 対照 | アウトカム | まとめ | 対照群分母 | 対照群分子 | (%)           | 介入群分母 | 介入群分子 | (%)        |          |         |      |
| Arimoto A, Cornea, 2014 | 準RCT   | -1     | -1     | -1       | -1       | -1         | -1     | 0   | 0        | -2  | -2  | -1 | -1 | -1    | -1  | -1    | 27    | 12            | 27    | 15    | -1.9 ± 0.4 | NA       | NA      | NA   |

コメント(該当するセルに記入)

|              |             |           |         |         |         |                 |                          |                          |                       |                       |                       |                       |            |             |                 |                     |             |
|--------------|-------------|-----------|---------|---------|---------|-----------------|--------------------------|--------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|------------|-------------|-----------------|---------------------|-------------|
| 割り付けがセンターでない | ランダム化の方法不明確 | 割り付け方法不明確 | 全対象者に与薬 | 測定の盲検不明 | 脱落3名は削除 | アウトカム元CQとなる(不足) | CQと異なるブラグ装着者にレバミドが有効かの論文 | CQと異なるブラグ装着者にレバミドが有効かの論文 | SS罹患者のブラグ装着によるレバミドの効果 | SS罹患者のブラグ装着によるレバミドの効果 | SS罹患者のブラグ装着によるレバミドの効果 | SS罹患者のブラグ装着によるレバミドの効果 | CQが異なる(不足) | レバミドにブラグ装着者 | レバミドにブラグ装着していない | 27名全員の結果開始から4W後の変化量 | SD不明のため評価不能 |
|--------------|-------------|-----------|---------|---------|---------|-----------------|--------------------------|--------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|------------|-------------|-----------------|---------------------|-------------|

| 【4-5 評価シート 介入研究】                             |        |  |           |        |          |         |                   |               |        |          |     |                        |                        |                     |                     |                     |                     |       |      |       |            |         |          |                     |      |              |
|--|--------|--|-----------|--------|----------|---------|-------------------|---------------|--------|----------|-----|------------------------|------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|-------|------|-------|------------|---------|----------|---------------------|------|--------------|
| 診療ガイドライン                                     |        | SSOQ26 レバミド点眼液・ジクアホルン点眼液・ヒアルロン酸点眼液は、ドライアイの角結膜上皮障害、涙液分泌量、自覚症状の改善に有用か？ |           |        |          |         |                   |               |        |          |     |                        |                        |                     |                     |                     |                     |       |      |       |            |         |          |                     |      |              |
| 対象   |        | SSの眼乾燥症(ドライアイ)   |           |        |          |         |                   |               |        |          |     |                        |                        |                     |                     |                     |                     |       |      |       |            |         |          |                     |      |              |
| 介入   |        | レバミド点眼   |           |        |          |         |                   |               |        |          |     |                        |                        |                     |                     |                     |                     |       |      |       |            |         |          |                     |      |              |
| 対照   |        | プラセボ   |           |        |          |         |                   |               |        |          |     |                        |                        |                     |                     |                     |                     |       |      |       |            |         |          |                     |      |              |
| アウトカム  |        | 結膜上皮障害の改善  |           |        |          |         |                   |               |        |          |     |                        |                        |                     |                     |                     |                     |       |      |       |            |         |          |                     |      |              |
| 個別研究   |        | バイアスリスク*   |           |        |          |         |                   |               |        |          |     | 非直接性*                  |                        | リスク人数(アウトカム率)       |                     |                     |                     |       |      |       |            |         |          |                     |      |              |
| 研究コード  | 研究デザイン | ランダム化  | コンシールメント  | 盲検化    | 盲検化      | ITT     | アウトカム不完全報告        | 選択的アウトカム報告    | 早期試験中止 | その他のバイアス | まとめ | 対象                     | 介入                     | 対照                  | アウトカム               | まとめ                 | 対照群母                | 対照群分子 | 介入群母 | 介入群分子 | 効果指標(信頼)   | 効果指標(値) | 信頼区間     |                     |      |              |
|  |        | 選択的バイアス  | 実行バイアス    | 検出バイアス | 症例減少バイアス | その他     | 非直接性*             | リスク人数(アウトカム率) |        |          |     |                        |                        |                     |                     |                     |                     |       |      |       |            |         |          |                     |      |              |
| Arimoto A, Cornea, 2014                      | 準RCT   | -1   | -1        | -1     | -1       | -1      | -1                | 0             | 0      | -2       | -2  | -1                     | -1                     | -1                  | -1                  | -1                  | 27                  | 12    | 27   | 15    | -1.2 ± 0.3 | NA      | NA       | NA                  |      |              |
| コメント(該当するセルに記入)                              |        |  |           |        |          |         |                   |               |        |          |     |                        |                        |                     |                     |                     |                     |       |      |       |            |         |          |                     |      |              |
| RCTでpSSとsSSだが人数(39→32)少ない(32名のうち4名はSS出ない可能性) |        | ランダム化の方法不明確  | 割り付け方法不明確 | 全対象に与薬 | 測定者の盲検不明 | 脱落3名は削除 | アウトカムが元々QQとなる(不足) | 選択的アウトカム報告    | 早期試験中止 | その他のバイアス | まとめ | QQと異なるラグ装着にレバミドが有効かの論文 | QQと異なるラグ装着にレバミドが有効かの論文 | SS患者のラグ装着によるレバミドの効果 | SS患者のラグ装着によるレバミドの効果 | SS患者のラグ装着によるレバミドの効果 | SS患者のラグ装着によるレバミドの効果 | まとめ   | 対照群母 | 対照群分子 | 介入群母       | 介入群分子   | 効果指標(信頼) | 効果指標(値)             | 信頼区間 |              |
|  |        |  |           |        |          |         |                   |               |        |          |     | QQが異なる(不足)             |                        |                     |                     |                     |                     |       |      |       |            |         |          | 27名全員の結果開始から4W後の変化量 |      | SD 不明のため評価不能 |

| 【4-5 評価シート 介入研究】        |        |  |           |        |          |         |                   |               |        |          |     |                        |                        |                     |                     |                     |                     |       |      |       |          |         |          |                     |      |              |
|-------------------------|--------|--|-----------|--------|----------|---------|-------------------|---------------|--------|----------|-----|------------------------|------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|-------|------|-------|----------|---------|----------|---------------------|------|--------------|
| 診療ガイドライン                |        | SSOQ26 レバミド点眼液・ジクアホルン点眼液・ヒアルロン酸点眼液は、ドライアイの角結膜上皮障害、涙液分泌量、自覚症状の改善に有用か？ |           |        |          |         |                   |               |        |          |     |                        |                        |                     |                     |                     |                     |       |      |       |          |         |          |                     |      |              |
| 対象                      |        | SSの眼乾燥症(ドライアイ)   |           |        |          |         |                   |               |        |          |     |                        |                        |                     |                     |                     |                     |       |      |       |          |         |          |                     |      |              |
| 介入                      |        | レバミド点眼液  |           |        |          |         |                   |               |        |          |     |                        |                        |                     |                     |                     |                     |       |      |       |          |         |          |                     |      |              |
| 対照                      |        | プラセボ   |           |        |          |         |                   |               |        |          |     |                        |                        |                     |                     |                     |                     |       |      |       |          |         |          |                     |      |              |
| アウトカム                   |        | 眼乾燥症状の改善   |           |        |          |         |                   |               |        |          |     |                        |                        |                     |                     |                     |                     |       |      |       |          |         |          |                     |      |              |
| 個別研究                    |        | バイアスリスク*   |           |        |          |         |                   |               |        |          |     | 非直接性*                  |                        | リスク人数(アウトカム率)       |                     |                     |                     |       |      |       |          |         |          |                     |      |              |
| 研究コード                   | 研究デザイン | ランダム化  | コンシールメント  | 盲検化    | 盲検化      | ITT     | アウトカム不完全報告        | 選択的アウトカム報告    | 早期試験中止 | その他のバイアス | まとめ | 対象                     | 介入                     | 対照                  | アウトカム               | まとめ                 | 対照群母                | 対照群分子 | 介入群母 | 介入群分子 | 効果指標(信頼) | 効果指標(値) | 信頼区間     |                     |      |              |
|                         |        | 選択的バイアス  | 実行バイアス    | 検出バイアス | 症例減少バイアス | その他     | 非直接性*             | リスク人数(アウトカム率) |        |          |     |                        |                        |                     |                     |                     |                     |       |      |       |          |         |          |                     |      |              |
| Arimoto A, Cornea, 2014 | 準RCT   | -1   | -1        | -1     | -1       | -1      | -1                | 0             | 0      | -2       | -2  | -1                     | -1                     | -1                  | -1                  | -1                  | 27                  | 12    | 27   | 15    | 0.8      | NA      | NA       | NA                  |      |              |
| コメント(該当するセルに記入)         |        |  |           |        |          |         |                   |               |        |          |     |                        |                        |                     |                     |                     |                     |       |      |       |          |         |          |                     |      |              |
| 割り付けがセンターでない            |        | ランダム化の方法不明確  | 割り付け方法不明確 | 全対象に与薬 | 測定者の盲検不明 | 脱落3名は削除 | アウトカムが元々QQとなる(不足) | 選択的アウトカム報告    | 早期試験中止 | その他のバイアス | まとめ | QQと異なるラグ装着にレバミドが有効かの論文 | QQと異なるラグ装着にレバミドが有効かの論文 | SS患者のラグ装着によるレバミドの効果 | SS患者のラグ装着によるレバミドの効果 | SS患者のラグ装着によるレバミドの効果 | SS患者のラグ装着によるレバミドの効果 | まとめ   | 対照群母 | 対照群分子 | 介入群母     | 介入群分子   | 効果指標(信頼) | 効果指標(値)             | 信頼区間 |              |
|                         |        |  |           |        |          |         |                   |               |        |          |     | QQが異なる(不足)             |                        |                     |                     |                     |                     |       |      |       |          |         |          | 27名全員の結果開始から4W後の変化量 |      | SD 不明のため評価不能 |

| 【4-5 評価シート 介入研究】  |        |  |           |                   |               |               |            |            |        |          |               |       |    |               |       |           |       |       |     |       |       |     |         |         |      |    |              |
|---|--------|--|-----------|-------------------|---------------|---------------|------------|------------|--------|----------|---------------|-------|----|---------------|-------|-----------|-------|-------|-----|-------|-------|-----|---------|---------|------|----|--------------|
| 診療ガイドライン  |        | SSQ26 レバミド点眼液・ジクアホル点眼液・ヒアルロン酸点眼液は、ドライアイの角結膜上皮障害、涙液分泌量、自覚症状の改善に有用か？ |           |                   |               |               |            |            |        |          |               |       |    |               |       |           |       |       |     |       |       |     |         |         |      |    |              |
| 対象  |        | SSの眼乾燥症(ドライアイ)   |           |                   |               |               |            |            |        |          |               |       |    |               |       |           |       |       |     |       |       |     |         |         |      |    |              |
| 介入  |        | レバミド点眼液  |           |                   |               |               |            |            |        |          |               |       |    |               |       |           |       |       |     |       |       |     |         |         |      |    |              |
| 対照  |        | プラセボ   |           |                   |               |               |            |            |        |          |               |       |    |               |       |           |       |       |     |       |       |     |         |         |      |    |              |
| * 各項目の評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階<br>または“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる |        |  |           |                   |               |               |            |            |        |          |               |       |    |               |       |           |       |       |     |       |       |     |         |         |      |    |              |
| 各アウトカムごとに別紙にまとめる  |        |  |           |                   |               |               |            |            |        |          |               |       |    |               |       |           |       |       |     |       |       |     |         |         |      |    |              |
| アウトカム   |        | 涙液量の改善   |           |                   |               |               |            |            |        |          |               |       |    |               |       |           |       |       |     |       |       |     |         |         |      |    |              |
| 個別研究  |        | バイアスリスク*   |           |                   |               |               |            |            |        |          |               | 非直接性* |    | リスク人数(アウトカム率) |       |           |       |       |     |       |       |     |         |         |      |    |              |
| 研究コード   | 研究デザイン | 選択バイアス   | 実行バイアス    | 検出バイアス            | 症例減少バイアス      | その他           |            |            | 非直接性*  |          | リスク人数(アウトカム率) |       |    |               |       |           |       |       |     |       |       |     |         |         |      |    |              |
|   |        | ランダム化  | コンシメント    | 盲検化               | 盲検化           | ITT           | アウトカム不完全報告 | 選択的アウトカム報告 | 早期試験中止 | その他のバイアス | まとめ           | 対象    | 介入 | 対照            | アウトカム | まとめ       | 対照群分母 | 対照群分子 | (%) | 介入群分母 | 介入群分子 | (%) | 効果指標(値) | 効果指標(値) | 信頼区間 |    |              |
| Arimoto A, Cornea, 2014   | 準RCT   | -1   | -1        | -1                | -1            | -1            | -1         | 0          | 0      | -2       | -2            | -1    | -1 | -1            | -1    | -1        | NA    | NA    | NA  | NA    | NA    | NA  | NA      | NA      | NA   | NA | NA           |
| コメント(該当するセルに記入)   |        |  |           |                   |               |               |            |            |        |          |               |       |    |               |       |           |       |       |     |       |       |     |         |         |      |    |              |
| RCTでSSとSSだが人数(39-32)少ない(32名のうち4名はSS出ない可能性)  |        | ランダム化の方法不明確  | 割り付け方法不明確 | アウトカム測定者の盲検化の記載なし | 両群で脱落例を除外して解析 | 両群で脱落例を除外して解析 |            |            |        |          |               |       |    |               |       | SSか不明確者4名 |       |       |     |       |       |     |         |         |      |    | SD 不明のため評価不能 |

| 【4-5 評価シート 介入研究】  |        |  |           |                   |               |               |            |            |        |          |               |       |    |               |       |           |       |       |     |       |       |     |         |         |      |              |
|---|--------|--|-----------|-------------------|---------------|---------------|------------|------------|--------|----------|---------------|-------|----|---------------|-------|-----------|-------|-------|-----|-------|-------|-----|---------|---------|------|--------------|
| 診療ガイドライン  |        | SSQ26 レバミド点眼液・ジクアホル点眼液・ヒアルロン酸点眼液は、ドライアイの角結膜上皮障害、涙液分泌量、自覚症状の改善に有用か？ |           |                   |               |               |            |            |        |          |               |       |    |               |       |           |       |       |     |       |       |     |         |         |      |              |
| 対象  |        | SSの眼乾燥症(ドライアイ)   |           |                   |               |               |            |            |        |          |               |       |    |               |       |           |       |       |     |       |       |     |         |         |      |              |
| 介入  |        | レバミド点眼液  |           |                   |               |               |            |            |        |          |               |       |    |               |       |           |       |       |     |       |       |     |         |         |      |              |
| 対照  |        | プラセボ   |           |                   |               |               |            |            |        |          |               |       |    |               |       |           |       |       |     |       |       |     |         |         |      |              |
| * 各項目の評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階<br>または“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる |        |  |           |                   |               |               |            |            |        |          |               |       |    |               |       |           |       |       |     |       |       |     |         |         |      |              |
| 各アウトカムごとに別紙にまとめる  |        |  |           |                   |               |               |            |            |        |          |               |       |    |               |       |           |       |       |     |       |       |     |         |         |      |              |
| アウトカム   |        | 視機能の改善   |           |                   |               |               |            |            |        |          |               |       |    |               |       |           |       |       |     |       |       |     |         |         |      |              |
| 個別研究  |        | バイアスリスク*   |           |                   |               |               |            |            |        |          |               | 非直接性* |    | リスク人数(アウトカム率) |       |           |       |       |     |       |       |     |         |         |      |              |
| 研究コード   | 研究デザイン | 選択バイアス   | 実行バイアス    | 検出バイアス            | 症例減少バイアス      | その他           |            |            | 非直接性*  |          | リスク人数(アウトカム率) |       |    |               |       |           |       |       |     |       |       |     |         |         |      |              |
|   |        | ランダム化  | コンシメント    | 盲検化               | 盲検化           | ITT           | アウトカム不完全報告 | 選択的アウトカム報告 | 早期試験中止 | その他のバイアス | まとめ           | 対象    | 介入 | 対照            | アウトカム | まとめ       | 対照群分母 | 対照群分子 | (%) | 介入群分母 | 介入群分子 | (%) | 効果指標(値) | 効果指標(値) | 信頼区間 |              |
| Arimoto A, Cornea, 2014   | 準RCT   | -1   | -1        | -1                | -1            | -1            | -1         | 0          | 0      | -2       | -2            | -1    | -1 | -1            | -1    | -1        | NA    | NA    | NA  | NA    | NA    | NA  | NA      | NA      | NA   | NA           |
| コメント(該当するセルに記入)   |        |  |           |                   |               |               |            |            |        |          |               |       |    |               |       |           |       |       |     |       |       |     |         |         |      |              |
| RCTでSSとSSだが人数(39-32)少ない(32名のうち4名はSS出ない可能性)  |        | ランダム化の方法不明確  | 割り付け方法不明確 | アウトカム測定者の盲検化の記載なし | 両群で脱落例を除外して解析 | 両群で脱落例を除外して解析 |            |            |        |          |               |       |    |               |       | SSか不明確者4名 |       |       |     |       |       |     |         |         |      | SD 不明のため評価不能 |

| 【4-5 評価シート 介入研究】 |   |
|------------------|---|
| <b>診療ガイドライン</b>  | SSQ26 レバミド点眼液・ジクアホルン点眼液・ヒアルロン酸点眼液は、ドライアイの角結膜上皮障害、涙液分泌量、自覚症状の改善に有用か？ |
| <b>対象</b>        | SSの眼乾燥症(ドライアイ)  |
| <b>介入</b>        | レバミド点眼液   |
| <b>対照</b>        | プラセボ  |

\* 各項目の評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階  
 まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる  
 各アウトカムごとに別紙にまとめる

|                         |   |
|-------------------------|---|
| <b>アウトカム</b>            | 有害事象  |
| <b>個別研究</b>             | <b>バイアスリスク*</b>   |
|                         | 選択バイアス 実行バイアス 検出バイアス 症例減少バイアス その他   |
| <b>研究コード</b>            | 研究デザイン<br>ランダム化<br>コンシメント<br>盲検化<br>盲検化<br>ITT<br>アウトカム不完全報告<br>選択的アウトカム報告<br>早期試験中止<br>その他のバイアス<br>まとめ |
|                         | 対象 介入 対照 アウトカム<br>まとめ<br>対照群分子 (%)<br>介入群分子 (%)<br>効果指標(信頼)<br>効果指標(信頼)<br>信頼区間                         |
| Arimoto A, Cornea, 2014 | 準RCT<br>-1 -1 -1 -1 -1 -1 0 0 -2 -2 -1 -1 -1 -1 -1 NA NA NA NA NA NA NA NA                              |

**コメント(該当するセルに記入)**

RCTでpSSとsSSが人数(39→32)少ない(2名のうち4名はSS出ない可能性)

SSか不明確者4名

対照がプラセボでない

SD 不明のため評価不能

| 【4-6 評価シート 観察研究】 |   |
|------------------|---|
| <b>診療ガイドライン</b>  | SSQ26 レバミド点眼液・ジクアホルン点眼液・ヒアルロン酸点眼液は、ドライアイの角結膜上皮障害、涙液分泌量、自覚症状の改善に有用か？ |
| <b>対象</b>        | SSの眼乾燥症(ドライアイ)  |
| <b>介入</b>        | レバミド点眼液・ジクアホルン点眼液・ヒアルロン酸点眼液・シクロポリン点眼液                               |
| <b>対照</b>        | プラセボ  |

\*バイアスリスク、非直接性  
 各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階  
 まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる  
 \*\* 上昇要因  
 各項目の評価は“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階  
 まとめは“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる  
 各アウトカムごとに別紙にまとめる

|                   |   |
|-------------------|---|
| <b>アウトカム</b>      | 角膜炎上皮障害の改善  |
| <b>個別研究</b>       | <b>バイアスリスク*</b>   |
|                   | 選択バイアス 実行バイアス 検出バイアス 症例減少バイアス その他   |
|                   | 量反応関係 効果減弱交絡 効果の大きさ<br>まとめ<br>対照 介入 対照 アウトカム<br>まとめ<br>対照群分子 (%)<br>介入群分子 (%)<br>効果指標(信頼)<br>効果指標(信頼)<br>信頼区間 |
| Koh Shizuka, 2013 | コホート研究<br>-2 -1 0 0 -1 0 -2 0 0 0 0 -1 0 -1 0 -1 NA 4.1±1.8 NA 15 1.1±1.1 NA NA NA NA                         |
| Koh S, 2014       | コホート研究<br>-2 -1 0 0 -1 0 -2 0 0 0 0 -1 0 -1 0 -1 NA 4.6±1.4 NA 16 1.9±1.1 NA NA NA NA                         |

**コメント(該当するセルに記入)**

diquaf osol 群のみの前向き研究

larmで他の処置なし

多変量解析実施

SS以外にも対象としている

diquaf osol 群のみの前向き研究

介入前の Corneal staining score

6ヶ月後の Corneal staining score

評価不能

diquaf osol 群のみの前向き研究

larmで他の処置なし

使用前後の比較

SS以外にも対象としている

diquaf osol 群のみの前向き研究

介入前の Corneal staining score

4W後の Corneal staining score

評価不能

【4-6 評価シート 観察研究】

|          |   |
|----------|---|
| 診療ガイドライン | SSQ26 レバミド点眼液・ジクアホルソ点眼液・ヒアルロン酸点眼液は、ドライアイの角結膜上皮障害、涙液分泌量、自覚症状の改善に有用か？ |
| 対象       | SSの眼乾燥症(ドライアイ)  |
| 介入       | レバミド点眼液・ジクアホルソ点眼液・ヒアルロン酸点眼液・シクロ歩リン点眼液                               |
| 対照       | プラセボ  |

\*バイアスリスク、非直接性

各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階

まとは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

\*\* 上昇要因

各項目の評価は“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階

まとは“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

各アウトカムごとに別紙にまとめる

| アウトカム             |        | 結膜上皮障害の改善 |      |             |             |           |          |     |       |      |        |        |    |    |       |       |     |               |           |      |       |           |         |      |        |        |
|-------------------|--------|-----------|------|-------------|-------------|-----------|----------|-----|-------|------|--------|--------|----|----|-------|-------|-----|---------------|-----------|------|-------|-----------|---------|------|--------|--------|
| 個別研究              |        | バイアスリスク*  |      |             |             |           |          |     |       |      |        | 上昇要因** |    |    | 非直接性* |       |     | リスク人数(アウトカム率) |           |      |       |           |         |      |        |        |
| 研究コード             | 研究デザイン | 背景因子の差    | ケアの差 | 不適切なアウトカム測定 | 不完全なフォローアップ | 不十分な文書の調整 | その他のバイアス | まとは | 量反応関係 | 効果減弱 | 効果の大きさ | まとは    | 対象 | 介入 | 対照    | アウトカム | まとは | 対照群母          | 対照群分子     | 介入群母 | 介入群分子 | 効果指標(種類)  | 効果指標(値) | 信頼区間 |        |        |
|                   |        |           |      |             |             |           |          |     |       |      |        |        |    |    |       |       |     |               |           |      |       |           |         |      | 選択バイアス | 実行バイアス |
| Koh Shizuka, 2013 | コホート研究 | -2        | -1   | 0           | 0           | -1        | 0        | -2  | 0     | 0    | 0      | 0      | -1 | 0  | -1    | 0     | -1  | NA            | 5.3 ± 0.7 | NA   | 15    | 3.7 ± 1.7 | NA      | NA   | NA     | NA     |
| Koh S, 2014       | コホート研究 | -2        | -1   | 0           | 0           | -1        | 0        | -2  | 0     | 0    | 0      | 0      | -1 | 0  | -1    | 0     | -1  | NA            | 5.3 ± 1.3 | NA   | 16    | 4.8 ± 1.1 | NA      | NA   | NA     | NA     |

コメント(該当するセルに記入)

|  |                     |             |  |  |  |         |  |  |  |  |  |  |              |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                             |  |  |  |  |
|--|---------------------|-------------|--|--|--|---------|--|--|--|--|--|--|--------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|-----------------------------|--|--|--|--|
|  | diquafosol群のみの前向き研究 | 1armで他の処置なし |  |  |  | 多変量解析実施 |  |  |  |  |  |  | SS以外も対象としている |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | Conjunctival staining score |  |  |  |  |
|  | diquafosol群のみの前向き研究 | 1armで他の処置なし |  |  |  | 使用前後の比較 |  |  |  |  |  |  | SS以外も対象としている |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 4W後のCorneal staining score  |  |  |  |  |

【4-6 評価シート 観察研究】

|          |   |
|----------|---|
| 診療ガイドライン | SSQ26 レバミド点眼液・ジクアホルソ点眼液・ヒアルロン酸点眼液は、ドライアイの角結膜上皮障害、涙液分泌量、自覚症状の改善に有用か？ |
| 対象       | SSの眼乾燥症(ドライアイ)  |
| 介入       | レバミド点眼液・ジクアホルソ点眼液・ヒアルロン酸点眼液・シクロ歩リン点眼液                               |
| 対照       | プラセボ  |

\*バイアスリスク、非直接性

各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階

まとは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

\*\* 上昇要因

各項目の評価は“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階

まとは“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

各アウトカムごとに別紙にまとめる

| アウトカム              |        | 眼乾燥症状の改善 |      |             |             |           |          |     |       |      |        |        |    |    |       |       |     |               |            |      |       |            |         |      |        |        |
|--------------------|--------|----------|------|-------------|-------------|-----------|----------|-----|-------|------|--------|--------|----|----|-------|-------|-----|---------------|------------|------|-------|------------|---------|------|--------|--------|
| 個別研究               |        | バイアスリスク* |      |             |             |           |          |     |       |      |        | 上昇要因** |    |    | 非直接性* |       |     | リスク人数(アウトカム率) |            |      |       |            |         |      |        |        |
| 研究コード              | 研究デザイン | 背景因子の差   | ケアの差 | 不適切なアウトカム測定 | 不完全なフォローアップ | 不十分な文書の調整 | その他のバイアス | まとは | 量反応関係 | 効果減弱 | 効果の大きさ | まとは    | 対象 | 介入 | 対照    | アウトカム | まとは | 対照群母          | 対照群分子      | 介入群母 | 介入群分子 | 効果指標(種類)   | 効果指標(値) | 信頼区間 |        |        |
|                    |        |          |      |             |             |           |          |     |       |      |        |        |    |    |       |       |     |               |            |      |       |            |         |      | 選択バイアス | 実行バイアス |
| Koh Shizu ka, 2013 | コホート研究 | -2       | -1   | 0           | 0           | -1        | 0        | -2  | 0     | 0    | 0      | 0      | -1 | 0  | -1    | 0     | -1  | NA            | 21.9 ± 6.7 | NA   | 15    | 13.8 ± 7.2 | NA      | NA   | NA     | NA     |
| Koh S, 2014        | コホート研究 | -2       | -1   | 0           | 0           | -1        | 0        | -2  | 0     | 0    | 0      | 0      | -1 | 0  | -1    | 0     | -1  | NA            | 24.3 ± 6.7 | NA   | 16    | 15.3 ± 6.0 | NA      | NA   | NA     | NA     |

コメント(該当するセルに記入)

|  |                     |             |  |  |  |         |  |  |  |  |  |  |              |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                   |  |  |  |  |
|--|---------------------|-------------|--|--|--|---------|--|--|--|--|--|--|--------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|-----------------------------------|--|--|--|--|
|  | diquafosol群のみの前向き研究 | 1armで他の処置なし |  |  |  | 多変量解析実施 |  |  |  |  |  |  | SS以外も対象としている |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 6ヶ月後のdry eye symptom score (12項目) |  |  |  |  |
|  | diquafosol群のみの前向き研究 | 1armで他の処置なし |  |  |  | 使用前後の比較 |  |  |  |  |  |  | SS以外も対象としている |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 4W後のdry eye symptom score (12項目)  |  |  |  |  |

【4-6 評価シート 観察研究】

|          |  |
|----------|--|
| 診療ガイドライン | SSCQ26 レバミド点眼液・ジクアホソル点眼液・ヒアルロン酸点眼液は、ドライアイの角結膜上皮障害、涙液分泌量、自覚症状の改善に有用か？ |
| 対象       | SSの眼乾燥症(ドライアイ)   |
| 介入       | レバミド点眼液・ジクアホソル点眼液・ヒアルロン酸点眼・シクロ歩リン点眼液                                 |
| 対照       | プラセボ   |

\*バイアスリスク、非直接性

各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階

まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

\*\* 上昇要因

各項目の評価は“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階

まとめは“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム 涙液量の改善

| 個別研究              |        | バイアスリスク*    |             |          |          |      |     | 上昇要因** |      |     |        | 非直接性* |    |    |    | リスク人数(アウトカム率) |     |      |                 |     |      |                 |        |          |         |      |
|-------------------|--------|-------------|-------------|----------|----------|------|-----|--------|------|-----|--------|-------|----|----|----|---------------|-----|------|-----------------|-----|------|-----------------|--------|----------|---------|------|
| 研究コード             | 研究デザイン | 選択バイアス      | 実行バイアス      | 検出バイアス   | 症例バイアス   | その他  | まとめ | 量反関係   | 効果減弱 | 効果弱 | 効果の大きさ | まとめ   | 対象 | 介入 | 対照 | アウトカム         | まとめ | 対照群母 | 対照群分子           | (%) | 介入群母 | 介入群分子           | (%)    | 効果指標(種類) | 効果指標(値) | 信頼区間 |
|                   |        | 不適切なアウトカム測定 | 不完全なフォローアップ | 不十分な交絡調整 | その他のバイアス | 対照群母 |     |        |      |     |        |       |    |    |    |               |     |      |                 |     |      |                 |        |          |         |      |
| Koh Shizuka, 2013 | コホート研究 | -2          | -1          | 0        | 0        | -1   | 0   | -2     | 0    | 0   | 0      | 0     | -1 | 0  | -1 | 0             | -1  | NA   | 1.8±1.7, 126±24 | NA  | 15   | 2.8±2.9, 171±48 | mm, μm | NA       | NA      | NA   |
| Koh S., 2014      | コホート研究 | -2          | -1          | 0        | 0        | -1   | 0   | -2     | 0    | 0   | 0      | 0     | -1 | 0  | -1 | 0             | -1  | NA   | 1.7±2.0         | NA  | 16   | 1.2±1.8         | NA     | NA       | NA      | NA   |

コメント(該当するセルに記入)

|  |                       |             |  |         |  |  |  |  |  |  |  |              |  |                       |  |  |  |                      |  |  |  |                       |  |  |  |  |
|--|-----------------------|-------------|--|---------|--|--|--|--|--|--|--|--------------|--|-----------------------|--|--|--|----------------------|--|--|--|-----------------------|--|--|--|--|
|  | diqua fosol 群のみの前向き研究 | 1armで他の処置なし |  | 多変量解析実施 |  |  |  |  |  |  |  | SS以外も対象としている |  | diqua fosol 群のみの前向き研究 |  |  |  | 介入前のシルマーテスト, メニスカス高さ |  |  |  | 6ヶ月後のシルマーテスト, メニスカス高さ |  |  |  |  |
|  | diqua fosol 群のみの前向き研究 | 1armで他の処置なし |  | 使用前後の比較 |  |  |  |  |  |  |  | SS以外も対象としている |  | diqua fosol 群のみの前向き研究 |  |  |  | 介入前のシルマーテスト,         |  |  |  | 介入4W後のシルマーテスト         |  |  |  |  |

【4-6 評価シート 観察研究】

|          |   |
|----------|---|
| 試験ガイドライン | SSQ26 レハミビド点眼液・ジクアホルソル点眼液・ヒアルロン酸点眼液は、ドライアイの角結膜上皮障害、涙液分泌量、自覚症状の改善に有用か？ |
| 対象       | SSの眼乾燥症(ドライアイ)  |
| 介入       | レハミビド点眼液・ジクアホルソル点眼液・ヒアルロン酸点眼液・シクロシリ点眼液                                |
| 対照       | プラセボ  |

\*バイアスリスク、非直接性  
各ドメインの評価は「高(-2)」、「中/疑い(-1)」、「低(0)」の3段階

まとめは「高(-2)」、「中(-1)」、「低(0)」の3段階でエビデンス総体に反映させる  
\*\* 上昇要因  
各項目の評価は「高(+2)」、「中(+1)」、「低(0)」の3段階  
まとめは「高(+2)」、「中(+1)」、「低(0)」の3段階でエビデンス総体に反映させる  
各アウトカムごとに別紙にまとめる

| アウトカム             |        | 視機能の改善   |        |        |        |     |     |        |      |        |       |    |    |               |       |     |       |           |       |           |          |         |      |             |             |
|-------------------|--------|----------|--------|--------|--------|-----|-----|--------|------|--------|-------|----|----|---------------|-------|-----|-------|-----------|-------|-----------|----------|---------|------|-------------|-------------|
| 個別研究              |        | バイアスリスク* |        |        |        |     |     | 上昇要因** |      |        | 非直接性* |    |    | リスク人数(アウトカム率) |       |     |       |           |       |           |          |         |      |             |             |
| 研究コード             | 研究デザイン | 背景因子の差   | 実行バイアス | 検出バイアス | 症例バイアス | その他 | まとめ | 重反応係   | 効果減弱 | 効果の大きさ | まとめ   | 対象 | 介入 | 対照            | アウトカム | まとめ | 対照群分子 | 対照群分子 (%) | 介入群分子 | 介入群分子 (%) | 効果指標(種類) | 効果指標(値) | 信頼区間 |             |             |
|                   |        |          |        |        |        |     |     |        |      |        |       |    |    |               |       |     |       |           |       |           |          |         |      | 不適切なアウトカム測定 | 不完全なフォローアップ |
| Koh Shizuka, 2013 | コホート研究 | -2       | -1     | 0      | 0      | -1  | 0   | -2     | 0    | 0      | 0     | 0  | -1 | 0             | -1    | 0   | -1    | NA        | NA    | NA        | NA       | NA      | NA   | NA          | NA          |
| Koh S, 2014       | コホート研究 | -2       | -1     | 0      | 0      | -1  | 0   | -2     | 0    | 0      | 0     | 0  | -1 | 0             | -1    | 0   | -1    | NA        | NA    | NA        | NA       | NA      | NA   | NA          | NA          |

コメント(該当するセルに記入)

|  |                     |             |  |  |  |         |  |  |  |  |  |  |              |  |                     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|---------------------|-------------|--|--|--|---------|--|--|--|--|--|--|--------------|--|---------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
|  | diquafosol群のみの前向き研究 | 1armで他の処置なし |  |  |  | 多変量解析実施 |  |  |  |  |  |  | SS以外も対象としている |  | diquafosol群のみの前向き研究 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  | diquafosol群のみの前向き研究 | 1armで他の処置なし |  |  |  | 使用前後の比較 |  |  |  |  |  |  | SS以外も対象としている |  | diquafosol群のみの前向き研究 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |



【4-6 評価シート 観察研究】

|          |   |
|----------|---|
| 診療ガイドライン | SSCQ26 レバミド点眼液・ジクアホル点眼液・ヒアルロン酸点眼液は、ドライアイの角結膜上皮障害、涙液分泌量、自覚症状の改善に有用か？ |
| 対象       | SSの眼乾燥症(ドライアイ)  |
| 介入       | レバミド点眼液・ジクアホル点眼液・ヒアルロン酸点眼・シクロ歩リン点眼液                                 |
| 対照       | プラセボ  |

\*バイアスリスク、非直接性

各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階

まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させ

\*\* 上昇要因

各項目の評価は“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階

まとめは“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させ

各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム 有害事象

個別研究 バイアスリスク\*

| 研究コード              | 研究デザイン | バイアスリスク* |        |        |          |     |          | 量反応関係 | 効果減弱交絡 | 効果の大きさ | まとめ | 非直接性* |    |    | まとめ | リスク人数(アウトカム率) |       |       |          |       |          | 効果指標(種類) | 効果指標(値) | 信頼区間 |        |        |
|--------------------|--------|----------|--------|--------|----------|-----|----------|-------|--------|--------|-----|-------|----|----|-----|---------------|-------|-------|----------|-------|----------|----------|---------|------|--------|--------|
|                    |        | 選択バイアス   | 実行バイアス | 検出バイアス | 症例現象バイアス | その他 | その他のバイアス |       |        |        |     | 対象    | 介入 | 対照 |     | アウトカム         | 対照群分母 | 対照群分子 | 介入群分母(%) | 介入群分子 | 対照群分母(%) |          |         |      | 対照群分子  |        |
| Koh Shizu ka, 2013 | コホート研究 | -2       | -1     | 0      | 0        | -1  | 0        | -2    | 0      | 0      | 0   | -1    | 0  | -1 | 0   | -1            | NA    | NA    | NA       | NA    | NA       | NA       | NA      | NA   | NA     | 有害事象無し |
| Koh S., 2014       | コホート研究 | -2       | -1     | 0      | 0        | -1  | 0        | -2    | 0      | 0      | 0   | -1    | 0  | -1 | 0   | -1            | NA    | NA    | NA       | NA    | NA       | NA       | NA      | NA   | 有害事象無し |        |

コメント(該当するセルに記入)

|  |                     |             |  |         |  |  |  |  |  |  |              |  |                     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|---------------------|-------------|--|---------|--|--|--|--|--|--|--------------|--|---------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
|  | diquafosol群のみの前向き研究 | 1armで他の処置なし |  | 多変量解析実施 |  |  |  |  |  |  | SS以外も対象としている |  | diquafosol群のみの前向き研究 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  | diquafosol群のみの前向き研究 | 1armで他の処置なし |  | 使用前後の比較 |  |  |  |  |  |  | SS以外も対象としている |  | diquafosol群のみの前向き研究 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

【4-7 評価シート エビデンス総体】 介入研究

|          |                        |
|----------|------------------------|
| 診療ガイドライン | SSCQ26 レバミビド点眼液・ジクアホソル |
| 対象       | SSの眼乾燥症(ドライアイ)         |
| 介入       | レバミビド点眼液               |
| 対照       | プラセボ                   |

エビデンスの強さはRCTは“強(A)”からスタート、観察研究は弱(C)からスタート  
 \* 各ドメインは“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階  
 \*\* エビデンスの強さは“強(A)”、“中(B)”、“弱(C)”、“非常に弱(D)”の4段階  
 \*\*\* 重要性はアウトカムの重要性(1~9)

| アウトカム   | 研究デザイン/研究数 | バイアスリスク* | 非一貫性* | 不精確* | 非直接性* | その他(出版バイアスなど)* | 上昇要因(観察研究)* | リスク人数(アウトカム率) |       |     |      |       |               | 効果指標(種類) | 効果指標統合値 | 信頼区間 | エビデンスの強さ** | 重要性*** | コメント                              |
|---------|------------|----------|-------|------|-------|----------------|-------------|---------------|-------|-----|------|-------|---------------|----------|---------|------|------------|--------|-----------------------------------|
|         |            |          |       |      |       |                |             | 対照群母          | 対照群分子 | (%) | 介入群母 | 介入群分子 | (%)           |          |         |      |            |        |                                   |
| 角結膜上皮障害 | RCT/1      | -1       | -1    | -1   | -1    | -1             | 0           | 27            | 12    |     | 27   | 15    | -1.9<br>± 0.4 | NA       | NA      | NA   | 弱(C)       | 8      | 1つのRCTで、レバミビドの点眼により角結膜上皮障害が明らかに改善 |
| 結膜上皮障害  | RCT/1      | -1       | -1    | -1   | -1    | -1             | 0           | 27            | 12    |     | 27   | 15    | -1.2<br>± 0.3 | NA       | NA      | NA   | 弱(C)       | 8      | 1つのRCTで、レバミビドの点眼により結膜上皮障害が明らかに改善  |
| 眼乾燥症状   | RCT/1      | -1       | -1    | -1   | -1    | -1             | 0           | 27            | 12    |     | 27   | 15    | 0.8           | NA       | NA      | NA   | 弱(C)       | 8      | 1つのRCTで、レバミビドの点眼により眼乾燥症状が明らかに改善   |
| 涙液量     | RCT/1      | -1       | -1    | -1   | -1    | -1             | 0           | NA            | NA    |     | NA   | NA    | NA            | NA       | NA      | NA   | 非常に弱(D)    | 8      | 1つのRCTで、レバミビドの点眼による涙液量の測定ない       |
| 視機能     | RCT/1      | -1       | -1    | -1   | -1    | -1             | 0           | NA            | NA    |     | NA   | NA    | NA            | NA       | NA      | NA   | 非常に弱(D)    | 8      | 1つのRCTで、レバミビドの点眼による視機能の測定ない       |
| 有害事象    | RCT/1      | -1       | -1    | -1   | -1    | -1             | 0           | NA            | NA    |     | NA   | NA    | NA            | NA       | NA      | NA   | 非常に弱(D)    | 7      | 1つのRCTで、レバミビドの点眼による有害事象の報告なし      |

コメント(該当するセルに記入)

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |              |  |  |  |  |  |                     |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--------------|--|--|--|--|--|---------------------|
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | レバミビドにブラグ装着者 |  |  |  |  |  | 27名全員の結果開始から4W後の変化量 |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | レバミビドにブラグ装着者 |  |  |  |  |  | 27名全員の結果開始から4W後の変化量 |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | レバミビドにブラグ装着者 |  |  |  |  |  | 27名全員の結果開始から4W後の変化量 |

【4-7 評価シート エビデンス総体】

|          |   |
|----------|---|
| 診療ガイドライン | SSCQ26 レバミド点眼液・ジクアホル点眼液・ヒアルロン酸点眼液は、ドライアイの角結膜上皮障害、涙液分泌量、自覚症状の改善に有用か？ |
| 対象       | SSの眼乾燥症(ドライアイ)  |
| 介入       | ジクアホル点眼液  |
| 対照       | プラセボ  |

エビデンスの強さはRCTは“強(A)”からスタート、観察研究は弱(C)からスタート  
 \* 各ドメインは“高(-2)”, “中/疑い(-1)”, “低(0)”の3段階  
 \*\* エビデンスの強さは“強(A)”, “中(B)”, “弱(C)”, “非常に弱(D)”の4段階  
 \*\*\* 重要性はアウトカムの重要性(1~9)

| アウトカム   | 研究デザイン/研究数 | バイアスリスク* | 非一貫性* | 不精確* | 非直接性* | その他(出版バイアスなど)* | 上昇要因(観察研究)* | リスク人数(アウトカム率) |       |     |       |       |     | 効果指標(種類) | 効果指標統合値 | 信頼区間    | エビデンスの強さ** | 重要性*** | コメント |
|---------|------------|----------|-------|------|-------|----------------|-------------|---------------|-------|-----|-------|-------|-----|----------|---------|---------|------------|--------|------|
|         |            |          |       |      |       |                |             | 対照群分母         | 対照群分子 | (%) | 介入群分母 | 介入群分子 | (%) |          |         |         |            |        |      |
| 角結膜上皮障害 | コホート研究 /2  | -2       | -1    | -2   | -1    | -1             | 0           | NA            | NA    | NA  | NA    | NA    | NA  | NA       | NA      | 弱(C)    | 8          |        |      |
| 結膜上皮障害  | コホート研究 /2  | -2       | -1    | -2   | -1    | -1             | 0           | NA            | NA    | NA  | NA    | NA    | NA  | NA       | NA      | 弱(C)    | 8          |        |      |
| 眼乾燥症状   | コホート研究 /2  | -2       | -1    | -2   | -1    | -1             | 0           | NA            | NA    | NA  | NA    | NA    | NA  | NA       | NA      | 弱(C)    | 8          |        |      |
| 涙液量     | コホート研究 /2  | -2       | -1    | -2   | -1    | -1             | 0           | NA            | NA    | NA  | NA    | NA    | NA  | NA       | NA      | 弱(C)    | 8          |        |      |
| 視機能     | コホート研究 /2  | -2       | -1    | -2   | -1    | -1             | 0           | NA            | NA    | NA  | NA    | NA    | NA  | NA       | NA      | 非常に弱(D) | 8          |        |      |
| 有害事象    | コホート研究 /2  | -2       | -1    | -2   | -1    | -1             | 0           | NA            | NA    | NA  | NA    | NA    | NA  | NA       | NA      | 弱(C)    | 7          |        |      |

コメント(該当するセルに記入)

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

【4-7 評価シート エビデンス総体】 介入研究

|          |  |
|----------|--|
| 診療ガイドライン | SSCQ26 レバミド点眼液・ジクアホルソ点眼液・ヒアルロン酸点眼液は、ドライアイの角結膜上皮障害、涙液分泌量、自覚症状の改善に有用か？ |
| 対象       | SSの眼乾燥症(ドライアイ)   |
| 介入       | ヒアルロン酸点眼   |
| 対照       | プラセボ   |

エビデンスの強さはRCTは“強(A)”からスタート、観察研究は弱(C)からスタート  
 \* 各ドメインは“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階  
 \*\* エビデンスの強さは“強(A)”、“中(B)”、“弱(C)”、“非常に弱(D)”の4段階  
 \*\*\* 重要性はアウトカムの重要性(1~9)

エビデンス総体

| アウトカム   | 研究デザイン/研究数 | バイアスリスク* | 非一貫性* | 不精確* | 非直接性* | その他(出版バイアスなど)* | 上昇要因(観察研究)* | リスク人数(アウトカム率) |       |     |      |       |     |      | 効果指標(種類) | 効果指標統合値 | 信頼区間                            | エビデンスの強さ**                              | 重要性*** | コメント |
|---------|------------|----------|-------|------|-------|----------------|-------------|---------------|-------|-----|------|-------|-----|------|----------|---------|---------------------------------|---|--------|------|
|         |            |          |       |      |       |                |             | 対照群母          | 対照群分子 | (%) | 介入群母 | 介入群分子 | (%) | 対照群母 |          |         |                                 |   |        |      |
| 角結膜上皮障害 | RCT/1      | -1       | -1    | -1   | -2    | -1             | 0           | 39            | 32    | 82  | 7.24 | 4.59  | NA  | NA   | NA       | 弱(C)    | 8                               | 1つのRCTで、ヒアルロン酸による角結膜上皮障害の改善は明らかに改善した    |        |      |
| 結膜上皮障害  | RCT/1      | -1       | -1    | -1   | -2    | -1             | 0           | NA            | NA    | NA  | NA   | NA    | NA  | NA   | 弱(C)     | 8       | 1つのRCTで、ヒアルロン酸による結膜上皮障害の検討は認めない |   |        |      |
| 眼乾燥症状   | RCT/1      | -1       | -1    | -1   | -2    | -1             | 0           | 39            | 32    | 82  | 42.9 | 35.5  | NA  | NA   | NA       | 弱(C)    | 8                               | 1つのRCTで、ヒアルロン酸による眼乾燥症状のヒリヒリ感の改善は明らかであった |        |      |
| 涙液量     | RCT/1      | -1       | -1    | -1   | -2    | -1             | 0           | NA            | NA    | NA  | NA   | NA    | NA  | NA   | 非常に弱(D)  | 8       | 1つのRCTで、ヒアルロン酸による涙液量の測定はない      |   |        |      |
| 視機能     | RCT/1      | -1       | -1    | -1   | -2    | -1             | 0           | NA            | NA    | NA  | NA   | NA    | NA  | NA   | 非常に弱(D)  | 8       | 1つのRCTで、ヒアルロン酸による視機能を確認していない    |   |        |      |
| 有害事象    | RCT/1      | -1       | -1    | -1   | -2    | -1             | 0           | NA            | NA    | NA  | 10   | NA    | NA  | NA   | 弱(C)     | 7       | 1つのRCTで、ヒアルロン酸による重要な有害事象を生じなかった |   |        |      |

コメント(該当するセルに記入)

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |                        |                        |                        |     |       |                      |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|------------------------|------------------------|------------------------|-----|-------|----------------------|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |  |  |  |  | クロスオーバー試験のため対象も介入も同じ人数 | クロスオーバー試験のため対象も介入も同じ人数 | クロスオーバー試験のため対象も介入も同じ人数 | 開始値 | 2週間後値 |                      |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  | クロスオーバー試験のため対象も介入も同じ人数 | クロスオーバー試験のため対象も介入も同じ人数 | クロスオーバー試験のため対象も介入も同じ人数 | 開始値 | 2週間後値 |                      |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |                        |                        |                        |     |       |                      |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |                        |                        |                        |     |       |                      |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |                        |                        |                        |     |       | 18の有害事象の内10個はHAを点眼の時 |  |  |  |  |  |

【4-8 定性的システマティックレビュー】

|                    |                |  |
|--------------------|----------------|--|
| <b>CQ</b>          | 26             | レバミピド点眼液・ジクアホソル点眼液・ヒアルロン酸点眼液は、ドライアイの角結膜上皮障害、涙液分泌量、自覚症状の改善に有用か？ |
| <b>P</b>           | SSの眼乾燥症(ドライアイ) |  |
| <b>I</b>           | ヒアルロン酸点眼       |  |
| <b>C</b>           | プラセボ           |  |
| <b>臨床的文脈</b>       |                | 眼乾燥症(ドライアイ)の改善   |
| <b>O1</b>          |                | 角膜上皮障害の改善  |
| <b>非直接性のまとめ</b>    |                | 非直接性は1つのRCT研究では高度であった。   |
| <b>バイアスリスクのまとめ</b> |                | バイアスリスクは1つのRCT研究で中度であった。                                       |
| <b>非一貫性その他のまとめ</b> |                | 1つのRCT研究では中度であった。  |
| <b>コメント</b>        |                | 1つのRCT研究で、ヒアルロン酸点眼は角膜上皮障害を改善した。                                |

|                    |                |  |
|--------------------|----------------|--|
| <b>CQ</b>          | 26             | レバミピド点眼液・ジクアホソル点眼液・ヒアルロン酸点眼液は、ドライアイの角結膜上皮障害、涙液分泌量、自覚症状の改善に有用か？ |
| <b>P</b>           | SSの眼乾燥症(ドライアイ) |  |
| <b>I</b>           | ヒアルロン酸点眼       |  |
| <b>C</b>           | プラセボ           |  |
| <b>臨床的文脈</b>       |                | 眼乾燥症(ドライアイ)の改善   |
| <b>O2</b>          |                | 結膜上皮障害の改善  |
| <b>非直接性のまとめ</b>    |                | 非直接性は1つのRCT研究では高度であった。   |
| <b>バイアスリスクのまとめ</b> |                | バイアスリスクは1つのRCT研究で中度であった。                                       |
| <b>非一貫性その他のまとめ</b> |                | 1つのRCT研究では中度であった。  |
| <b>コメント</b>        |                | 1つのRCT研究で、ヒアルロン酸点眼は結膜上皮障害を改善した。                                |

|                    |                |  |
|--------------------|----------------|--|
| <b>CQ</b>          | 26             | レバミピド点眼液・ジクアホソル点眼液・ヒアルロン酸点眼液は、ドライアイの角結膜上皮障害、涙液分泌量、自覚症状の改善に有用か？ |
| <b>P</b>           | SSの眼乾燥症(ドライアイ) |  |
| <b>I</b>           | ヒアルロン酸点眼       |  |
| <b>C</b>           | プラセボ           |  |
| <b>臨床的文脈</b>       |                | 眼乾燥症(ドライアイ)の改善   |
| <b>O3</b>          |                | 眼乾燥症状の改善   |
| <b>非直接性のまとめ</b>    |                | 非直接性は1つのRCT研究では高度であった。   |
| <b>バイアスリスクのまとめ</b> |                | バイアスリスクは1つのRCT研究で中度であった。                                       |

|                 |                               |
|-----------------|-------------------------------|
| 非一貫性その他の<br>まとめ | 1つのRCT研究では高度であった。             |
| コメント            | 1つのRCT研究で、ヒアルロン酸点眼は眼乾燥症を改善した。 |

|                 |                                   |  |
|-----------------|-----------------------------------|--|
| CQ              | 26                                | レバミピド点眼液・ジクアホソル点眼液・ヒアルロン酸点眼液は、ドライアイの角結膜上皮障害、涙液分泌量、自覚症状の改善に有用か？ |
| P               | SSの眼乾燥症(ドライアイ)                    |  |
| I               | ヒアルロン酸点眼                          |  |
| C               | プラセボ                              |  |
| 臨床的文脈           | 眼乾燥症(ドライアイ)の改善                    |  |
| O4              | 涙液量の改善                            |  |
| 非直接性のまとめ        |                                   |  |
| バイアスリスクの<br>まとめ |                                   |  |
| 非一貫性その他の<br>まとめ |                                   |  |
| コメント            | 1つのRCT研究で、ヒアルロン酸点眼は涙液量の改善は不明であった。 |  |

|                 |                                |  |
|-----------------|--------------------------------|--|
| CQ              | 26                             | レバミピド点眼液・ジクアホソル点眼液・ヒアルロン酸点眼液は、ドライアイの角結膜上皮障害、涙液分泌量、自覚症状の改善に有用か？ |
| P               | SSの眼乾燥症(ドライアイ)                 |  |
| I               | ヒアルロン酸点眼                       |  |
| C               | プラセボ                           |  |
| 臨床的文脈           | 眼乾燥症(ドライアイ)の改善                 |  |
| O5              | 視機能の改善                         |  |
| 非直接性のまとめ        |                                |  |
| バイアスリスクの<br>まとめ |                                |  |
| 非一貫性その他の<br>まとめ |                                |  |
| コメント            | 1つのRCT研究によるヒアルロン酸点眼の視機能については不明 |  |

|       |                |  |
|-------|----------------|--|
| CQ    | 26             | レバミピド点眼液・ジクアホソル点眼液・ヒアルロン酸点眼液は、ドライアイの角結膜上皮障害、涙液分泌量、自覚症状の改善に有用か？ |
| P     | SSの眼乾燥症(ドライアイ) |  |
| I     | ヒアルロン酸点眼       |  |
| C     | プラセボ           |  |
| 臨床的文脈 | 眼乾燥症(ドライアイ)の改善 |  |
| O6    | 有害事象           |  |

|             |  |
|-------------|--|
| 非直接性のまとめ    | 非直接性は1つのRCT研究では中度であった。                       |
| バイアスリスクのまとめ | バイアスリスクは1つのRCT研究で中度であった。                     |
| 非一貫性その他のまとめ | 1つのRCT研究で中度であった。                             |
| コメント        | 1つのRCT研究による、ヒアルロン酸点眼で10項目の有害事象を認めたが重大ではなかった。 |

#### 【4-8 定性的システマティックレビュー】

|             |                                |  |
|-------------|--------------------------------|--|
| CQ          | 26                             | レバミピド点眼液・ジクアホソル点眼液・ヒアルロン酸点眼液は、ドライアイの角結膜上皮障害、涙液分泌量、自覚症状の改善に有用か？ |
| P           | SSの眼乾燥症(ドライアイ)                 |  |
| I           | レバミピド点眼液                       |  |
| C           | プラセボ                           |  |
| 臨床的文脈       |                                | 眼乾燥症(ドライアイ)の改善   |
| O1          |                                | 角膜上皮障害の改善  |
| 非直接性のまとめ    | 1つのRCT研究では中度であった。              |  |
| バイアスリスクのまとめ | 1つのRCT研究では中度であった。              |  |
| 非一貫性その他のまとめ | 1つのRCT研究では高度であった。              |  |
| コメント        | 1つのRCT研究で、レバミピド点眼は角膜上皮障害を改善した。 |  |

|             |                                |  |
|-------------|--------------------------------|--|
| CQ          | 26                             | レバミピド点眼液・ジクアホソル点眼液・ヒアルロン酸点眼液は、ドライアイの角結膜上皮障害、涙液分泌量、自覚症状の改善に有用か？ |
| P           | SSの眼乾燥症(ドライアイ)                 |  |
| I           | レバミピド点眼液                       |  |
| C           | プラセボ                           |  |
| 臨床的文脈       |                                | 眼乾燥症(ドライアイ)の改善   |
| O2          |                                | 結膜上皮障害の改善  |
| 非直接性のまとめ    | 1つのRCT研究で非直接性は中度であった。          |  |
| バイアスリスクのまとめ | 1つのRCT研究では中度であった。              |  |
| 非一貫性その他のまとめ | 2つのコホート研究では高度であった。             |  |
| コメント        | 1つのRCT研究で、レバミピド点眼は結膜上皮障害を改善した。 |  |

|    |    |  |
|----|----|--|
| CQ | 26 | レバミピド点眼液・ジクアホソル点眼液・ヒアルロン酸点眼液は、ドライアイの角結膜上皮障害、涙液分泌量、自覚症状の改善に有用か？ |
|----|----|--|

|              |                              |
|--------------|------------------------------|
| P            | SSの眼乾燥症(ドライアイ)               |
| I            | レバミピド点眼液                     |
| C            | プラセボ                         |
| <b>臨床的文脈</b> |                              |
|              | 眼乾燥症(ドライアイ)の改善               |
| O3           | 眼乾燥症状の改善                     |
| 非直接性のまとめ     | 1つのRCT研究では中度であった。            |
| バイアスリスクのまとめ  | バイアスリスクは1つのRCT研究では中度であった。    |
| 非一貫性その他のまとめ  | 1つのRCT研究では中度であった。            |
| コメント         | 1つのRCT研究で、レバミピド点眼は眼乾燥症を改善した。 |

|              |                                 |  |
|--------------|---------------------------------|--|
| CQ           | 26                              | レバミピド点眼液・ジクアホソル点眼液・ヒアルロン酸点眼液は、ドライアイの角結膜上皮障害、涙液分泌量、自覚症状の改善に有用か？ |
| P            | SSの眼乾燥症(ドライアイ)                  |  |
| I            | レバミピド点眼液                        |  |
| C            | プラセボ                            |  |
| <b>臨床的文脈</b> |                                 |  |
|              | 眼乾燥症(ドライアイ)の改善                  |  |
| O4           | 涙液量の改善                          |  |
| 非直接性のまとめ     |                                 |  |
| バイアスリスクのまとめ  |                                 |  |
| 非一貫性その他のまとめ  |                                 |  |
| コメント         | 1つのRCT研究で、レバミピド点眼による涙液量は不明であった。 |  |

|              |                                |  |
|--------------|--------------------------------|--|
| CQ           | 26                             | レバミピド点眼液・ジクアホソル点眼液・ヒアルロン酸点眼液は、ドライアイの角結膜上皮障害、涙液分泌量、自覚症状の改善に有用か？ |
| P            | SSの眼乾燥症(ドライアイ)                 |  |
| I            | レバミピド点眼液                       |  |
| C            | プラセボ                           |  |
| <b>臨床的文脈</b> |                                |  |
|              | 眼乾燥症(ドライアイ)の改善                 |  |
| O5           | 視機能の改善                         |  |
| 非直接性のまとめ     |                                |  |
| バイアスリスクのまとめ  |                                |  |
| 非一貫性その他のまとめ  |                                |  |
| コメント         | 1つのRCTによる、ジクアホソル点眼の視機能は不明であった。 |  |



|                    |                |  |
|--------------------|----------------|--|
| <b>CQ</b>          | 26             | レバミピド点眼液・ジクアホソル点眼液・ヒアルロン酸点眼液は、ドライアイの角結膜上皮障害、涙液分泌量、自覚症状の改善に有用か？ |
| <b>P</b>           | SSの眼乾燥症(ドライアイ) |  |
| <b>I</b>           | レバミピド点眼液       |  |
| <b>C</b>           | プラセボ           |  |
| <b>臨床的文脈</b>       |                | 眼乾燥症(ドライアイ)の改善   |
| <b>O6</b>          |                | 有害事象   |
| <b>非直接性のまとめ</b>    |                | 1つのRCT研究では中度であった。  |
| <b>バイアスリスクのまとめ</b> |                | 1つのRCT研究にて中度であった。  |
| <b>非一貫性その他のまとめ</b> |                | 1つのRCT研究では中度であった。  |
| <b>コメント</b>        |                | 1つのRCT研究で、レバミピド点眼による有害事象について不明であった。                            |

#### 【4-8 定性的システマティックレビュー】

|                    |                |  |
|--------------------|----------------|--|
| <b>CQ</b>          | 26             | レバミピド点眼液・ジクアホソル点眼液・ヒアルロン酸点眼液は、ドライアイの角結膜上皮障害、涙液分泌量、自覚症状の改善に有用か？ |
| <b>P</b>           | SSの眼乾燥症(ドライアイ) |  |
| <b>I</b>           | ジクアホソル点眼液      |  |
| <b>C</b>           | プラセボ           |  |
| <b>臨床的文脈</b>       |                | 眼乾燥症(ドライアイ)の改善   |
| <b>O1</b>          |                | 角膜上皮障害の改善  |
| <b>非直接性のまとめ</b>    |                | 非直接性は2つのコホート研究では中度であった。  |
| <b>バイアスリスクのまとめ</b> |                | バイアスリスクは2つのコホート研究では高度であった。                                     |
| <b>非一貫性その他のまとめ</b> |                | 2つのコホート研究では中度であった。   |
| <b>コメント</b>        |                | 2つの前向きコホート研究で、ジクアホソル点眼は角膜上皮障害を改善した。                            |

|              |                |  |
|--------------|----------------|--|
| <b>CQ</b>    | 26             | レバミピド点眼液・ジクアホソル点眼液・ヒアルロン酸点眼液は、ドライアイの角結膜上皮障害、涙液分泌量、自覚症状の改善に有用か？ |
| <b>P</b>     | SSの眼乾燥症(ドライアイ) |  |
| <b>I</b>     | ジクアホソル点眼液      |  |
| <b>C</b>     | プラセボ           |  |
| <b>臨床的文脈</b> |                | 眼乾燥症(ドライアイ)の改善   |

|                    |                                     |
|--------------------|-------------------------------------|
| <b>O2</b>          | 結膜上皮障害の改善                           |
| <b>非直接性のまとめ</b>    | 非直接性は2つのコホート研究では中度であった。             |
| <b>バイアスリスクのまとめ</b> | バイアスリスクは2つのコホート研究では高度であった。          |
| <b>非一貫性その他のまとめ</b> | 2つのコホート研究では中度であった。                  |
| <b>コメント</b>        | 2つの前向きコホート研究で、ジクアホソル点眼は結膜上皮障害を改善した。 |

|                    |                                   |  |
|--------------------|-----------------------------------|--|
| <b>CQ</b>          | 26                                | レバミピド点眼液・ジクアホソル点眼液・ヒアルロン酸点眼液は、ドライアイの角結膜上皮障害、涙液分泌量、自覚症状の改善に有用か？ |
| <b>P</b>           | SSの眼乾燥症(ドライアイ)                    |  |
| <b>I</b>           | ジクアホソル点眼液                         |  |
| <b>C</b>           | プラセボ                              |  |
| <b>臨床的文脈</b>       | 眼乾燥症(ドライアイ)の改善                    |  |
| <b>O3</b>          | 眼乾燥症状の改善                          |  |
| <b>非直接性のまとめ</b>    | 非直接性は2つのコホート研究では中度であった。           |  |
| <b>バイアスリスクのまとめ</b> | バイアスリスクは2つのコホート研究では高度であった。        |  |
| <b>非一貫性その他のまとめ</b> | 2つのコホート研究では中度であった。                |  |
| <b>コメント</b>        | 2つの前向きコホート研究で、ジクアホソル点眼は眼乾燥症を改善した。 |  |

|                    |                                      |  |
|--------------------|--------------------------------------|--|
| <b>CQ</b>          | 26                                   | レバミピド点眼液・ジクアホソル点眼液・ヒアルロン酸点眼液は、ドライアイの角結膜上皮障害、涙液分泌量、自覚症状の改善に有用か？ |
| <b>P</b>           | SSの眼乾燥症(ドライアイ)                       |  |
| <b>I</b>           | ジクアホソル点眼液                            |  |
| <b>C</b>           | プラセボ                                 |  |
| <b>臨床的文脈</b>       | 眼乾燥症(ドライアイ)の改善                       |  |
| <b>O4</b>          | 涙液量の改善                               |  |
| <b>非直接性のまとめ</b>    | 非直接性は2つのコホート研究では中度であった。              |  |
| <b>バイアスリスクのまとめ</b> | バイアスリスクは2つのコホート研究では高度であった。           |  |
| <b>非一貫性その他のまとめ</b> | 2つのコホート研究では中度であった。                   |  |
| <b>コメント</b>        | 2つの前向きコホート研究で、ジクアホソル点眼は涙液量に改善傾向を示した。 |  |

|           |    |                                     |
|-----------|----|-------------------------------------|
| <b>CQ</b> | 26 | レバミピド点眼液・ジクアホソル点眼液・ヒアルロン酸点眼液は、ドライアイ |
|-----------|----|-------------------------------------|

|             |                 |                                 |
|-------------|-----------------|---------------------------------|
|             |                 | の角結膜上皮障害、涙液分泌量、自覚症状の改善に有用か？     |
| P           | SS の眼乾燥症(ドライアイ) |                                 |
| I           | ジクアホソル点眼液       |                                 |
| C           | プラセボ            |                                 |
| 臨床的文脈       |                 | 眼乾燥症(ドライアイ)の改善                  |
| O5          |                 | 視機能の改善                          |
| 非直接性のまとめ    |                 |                                 |
| バイアスリスクのまとめ |                 |                                 |
| 非一貫性その他のまとめ |                 |                                 |
| コメント        |                 | 2つの前向きコホート研究で、ジクアホソル点眼により視機能は不明 |

|             |                 |  |
|-------------|-----------------|--|
| CQ          | 26              | レバミピド点眼液・ジクアホソル点眼液・ヒアルロン酸点眼液は、ドライアイの角結膜上皮障害、涙液分泌量、自覚症状の改善に有用か？ |
| P           | SS の眼乾燥症(ドライアイ) |  |
| I           | ジクアホソル点眼液       |  |
| C           | プラセボ            |  |
| 臨床的文脈       |                 | 眼乾燥症(ドライアイ)の改善   |
| O6          |                 | 有害事象   |
| 非直接性のまとめ    |                 | 非直接性は2つのコホート研究では中度であった。  |
| バイアスリスクのまとめ |                 | バイアスリスクは2つのコホート研究では高度であった。                                     |
| 非一貫性その他のまとめ |                 | 2つのコホート研究では中度であった。   |
| コメント        |                 | 2つの前向きコホート研究で、ジクアホソル点眼により有害事象は認めなかった                           |

#### 【4-9 メタアナリシス】

|             |  |     |             |
|-------------|--|-----|-------------|
| CQ          |  |     |             |
| P           |  | I   |             |
| C           |  | O   |             |
| 研究デザイン      |  | 文献数 | コード         |
| モデル         |  | 方法  |             |
| 効果指標        |  | 統合値 | ( - )<br>P= |
| Forest plot |  | コメン |             |

|             |           |       |
|-------------|-----------|-------|
|             | ト:        |       |
| Funnel plot |           |       |
|             | コメン<br>ト: |       |
| その他の解析      |           | コメント: |
| メタリグレーション   |           |       |
| 感度分析        |           |       |

#### 【4-10 SRレポートのまとめ】

##### 【ジクアホソル点眼】

- 2本の観察研究(2本の前向きコホート)[採用文献1、4]を対象にSRを行った。
- 2つの前向きコホート研究で、ジクアホソル点眼は角膜上皮障害を改善した(C)。
- 2つの前向きコホート研究で、ジクアホソル点眼は結膜上皮障害を改善した(C)。
- 2つの前向きコホート研究で、ジクアホソル点眼は眼乾燥症状を改善した(C)。
- 2つの前向きコホート研究で、ジクアホソル点眼は涙液量に改善傾向を示した(C)。
- 2つの前向きコホート研究で、ジクアホソル点眼による視機能は不明であった(D)。
- 2つの前向きコホート研究で、ジクアホソル点眼は有害事象を認めなかった(C)。

以上の結果から、エビデンスは弱いですが、ジクアホソル点眼は、角膜障害・結膜障害・眼乾燥症(ドライアイ)涙液分泌量を改善させる可能性があるものの、視機能の改善効果は認められない。一方で、有害症状も認めなかった。

##### 【レバミピド点眼】

- 1本の介入研究[採用文献3]を対象にSRを行った。
- 1つのRCT研究で、レバミピド点眼は角膜上皮障害を改善した(C)。
- 1つのRCT研究で、レバミピド点眼は結膜上皮障害を改善した(C)。
- 1つのRCT研究で、レバミピド点眼は眼乾燥症状を改善した(C)。
- 1つのRCT研究で、レバミピド点眼による涙液量は不明であった(D)。
- 1つのRCT研究で、レバミピド点眼により視機能は不明であった(D)。
- 1つのRCT研究で、レバミピド点眼による有害事象は不明であった(D)。

以上の結果から、エビデンスは非常に弱いですが、レバミピド点眼は、角膜障害・結膜障害・眼乾燥症(ドライアイ)を改善させる可能性があるものの、涙液分泌量・視機能や有害症状の検討がされなかった。

##### 【ヒアルロン酸点眼】

- 1本の介入研究[採用文献2]を対象にSRを行った。
- 1つのRCT研究で、ヒアルロン酸点眼は角膜上皮障害を改善した(C)。
- 1つのRCT研究で、ヒアルロン酸点眼は結膜上皮障害を改善した(C)。
- 1つのRCT研究で、ヒアルロン酸点眼は眼乾燥症状を改善した(C)。
- 1つのRCT研究で、ヒアルロン酸点眼による涙液量の改善は不明であった(D)。
- 1つのRCT研究で、ヒアルロン酸点眼により視機能の改善は不明であった(D)。
- 1つのRCT研究で、ヒアルロン酸点眼は重大な有害事象を認めなかった(C)。

以上の結果から、エビデンスは非常に弱いですが、ヒアルロン酸点眼は、角膜障害・結膜障害・眼乾燥症(ドライアイ)を改善させる可能性があるものの、涙液分泌量・視機能の改善は不明で、有害事象に重要な問題は生じなかった。

## SSCQ27

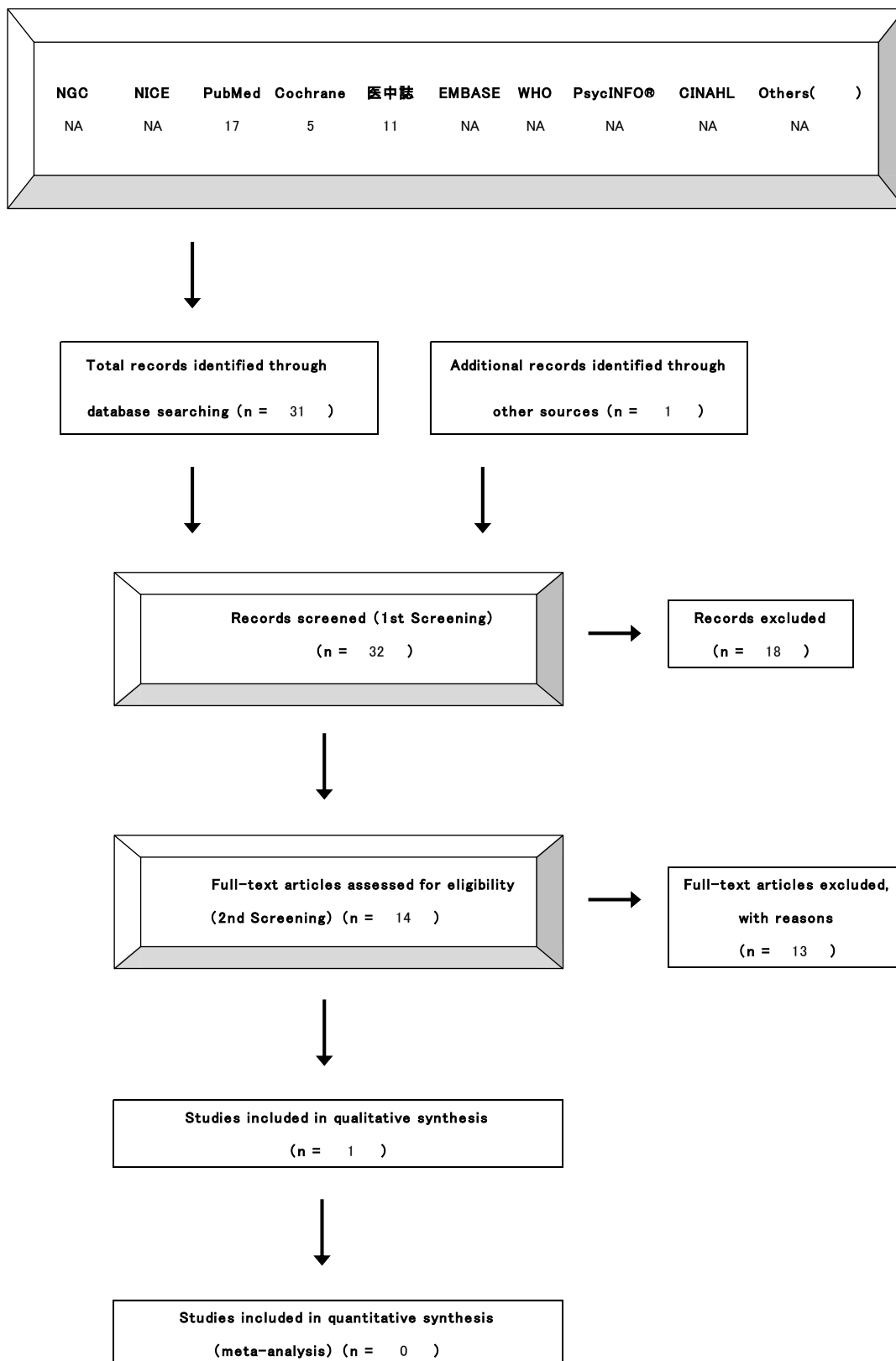
## 【4-1 データベース検索結果】

| タイトル   | SS  |       |
|--------|---|-------|
| CQ     | SSCQ27 涙点プラグはドライアイの涙液量、角結膜上皮障害、自覚症状の改善に有用か  |       |
| データベース | PubMed  |       |
| 日付     | 2015/7/25   |       |
| 検索者    | 野中  |       |
| #      | 検索式   | 文献数   |
| #1     | Search Sjögren syndrome[MH]   | 10572 |
| #2     | Search ((lacrima OR puncta) AND (plug* OR occlusion))   | 505   |
| #3     | #1 AND #2   | 24    |
| #4     | #3 AND ("2000/01/01"[DP] : "2015/05/31"[DP]) AND (English[Lang] OR Japanese[Lang]) AND humans[MH] | 17    |

| タイトル   | SS   |     |
|--------|--|-----|
| CQ     | SSCQ27 涙点プラグはドライアイの涙液量、角結膜上皮障害、自覚症状の改善に有用か                     |     |
| データベース | Cochrane   |     |
| 日付     | 2015/7/25  |     |
| 検索者    | 野中   |     |
| #      | 検索式  | 文献数 |
| #1     | Sjögren's (Syndrome or disease)                                | 341 |
| #2     | ((lacrima or puncta) and (plug* or occlusion))                 | 114 |
| #3     | #1 and #2 Limits:Publication Year from 2000 to 2015 in Trials, | 5   |

| タイトル   | SS   |       |
|--------|--|-------|
| CQ     | SSCQ27 涙点プラグはドライアイの涙液量、角結膜上皮障害、自覚症状の改善に有用か |       |
| データベース | 医中誌  |       |
| 日付     | 2015/7/25                                  |       |
| 検索者    | 野中   |       |
| #      | 検索式  | 文献数   |
| #1     | (Sjögren 症候群/TH or シェーグレン症候群/AL)           | 10456 |
| #2     | (涙点プラグ/TH or 涙点プラグ/AL)                     | 336   |
| #3     | (涙点閉鎖/TH or 涙点閉鎖/AL)                       | 103   |
| #4     | #2 or #3                                   | 406   |
| #5     | #1 and #4                                  | 62    |

【4-2 文献検索フローチャート】PRISMA声明を改変



【4-3 二次スクリーニング後の一覧表】

|    |    |   |   |   |   |   |      |
|----|----|---|---|---|---|---|------|
| 文献 | 研究 | P | I | C | O | 除 | コメント |
|----|----|---|---|---|---|---|------|

|                                 | デザイン                           |  |                         |                  |  | 外 |                                    |
|---------------------------------|--------------------------------|--|-------------------------|------------------|--|---|------------------------------------|
| Qiu W, Rheumatol Int, 2013      | Randomized Controlled Trial    | 42 pSS   | Punctal plugs           | artificial tears | Ocular Surface Disease Index (OSDI), BUT, STI  |   | pp は人工涙液より涙液層を安定させ、角結膜傷害を改善する可能性あり |
| Goto E, Am J Ophthalmol, 2011   | Prospective case-control study | 8 SS, 8 normal   | Punctal plugs           | none             | corneal light reflectio, self-reported brilliancy, fluorescein staining scor, tear film break-up time, and Schirmer test value | ✓ | 輝度に対するプラグの効果を検討しているのが主、対照がないため除外   |
| Egrilmez S, Rheumatol Int, 2011 | Prospective study              | 22 pSS   | SmartPlug               | none             | Visual acuity levels, Schirmer I tes, BUT, lissamine green staining scores   | ✓ | thermo-sensitive プラグは有効であるが、対照がない  |
| Mansour K, Cornea, 2007         | Randomized Controlled Trial    | 20 patients with severe keratoconjunctivitis Sicca caused by Sjogren syndrome final 13patients | punctum plug(uniocular) | none( other eye) | Schirmer test, rose Bengal test, and debris in de cul-de-sac   | ✓ | 対照がないため除外                          |
| Sakamoto A, Cornea, 2004        |                                | 36patients(17S S, 19non-SS)  | punctal plugs           | Eagle Plugs      | fluorescein and rose bengal staining scores and the Schirmer values  | ✓ | 対照が他のプラグでかつ対象もSS 以外も含まれ除外          |
| Nishii M, Nihon Ganka           |                                | 69 patients (44SS, 34non-SS)   | punctum plug            | Eagle plug       |  | ✓ | EP と PP の脱離の比較のため除外                |



|                                   |  |  |                          |                         |   |   |   |
|-----------------------------------|--|--|--------------------------|-------------------------|---|---|---|
| Gakkai<br>Zasshi,<br>2003         |  |  |                          |                         |   |   |   |
| 西井 正<br>和, 日本<br>眼科学会<br>雑誌, 2004 |  | 37 例(SS25)                                       | FP(フ<br>レック<br>スプ<br>ラグ) | EP(イ<br>ーグ<br>ルプ<br>ラグ) | 脱落率、脱落ま<br>での期間、プラ<br>グ再挿入の可否   | ✓ | FPの方がEPよ<br>り脱落までの期<br>間が長かった               |
| 西井 正<br>和, 日本<br>眼科学会<br>雑誌, 2003 |  | EPは 18 例、<br>PP は 51 例<br>(SS44 例、それ<br>以外 25 例) | EP(イ<br>ーグ<br>ルプ<br>ラグ)  | PP(<br>パン<br>タグ<br>ラフ)  | 涙液油層観察<br>像、点状表層角<br>膜症の程度  | ✓ | EP は PP より脱<br>落期間が有意に<br>短く、再挿入が<br>可能であった |
| 若林 俊<br>子, 日本<br>眼科紀要,<br>2001    |  | SSによる重症<br>ドライアイ 19<br>例, 30 眼(男性<br>1 女性 18)    | punct<br>al<br>plugs     | none                    | 自覚症状スコ<br>ア、フルオレセイ<br>ン染色、ローズ<br>ベンガル染色、<br>シルマーテスト、<br>涙点プラグ自然<br>脱離頻度と時<br>期、合併症。 | ✓ | コントロールが<br>ないため除外                           |

#### 【4-4 引用文献リスト】

|       |  |  |
|-------|--|--|
| 採用論文  | Qiu W, Rheumatol Int<br>33:2543-8, 2013 [1]        | Punctal plugs versus artificial tears for treating<br>primary Sjögren's syndrome with<br>keratoconjunctivitis SICCA: a comparative<br>observation of their effects on visual function. |
| 不採用論文 | Goto E, Am J<br>Ophthalmol<br>151:691-696.e1. 2011 | The sparkle of the eye: the impact of ocular surface<br>wetness on corneal light reflection.   |
|       | Egrilmez S, Rheumatol<br>Int 31:1567-70. 2011      | Clinical efficacy of the SmartPlug in the treatment<br>of primary Sjögren's syndrome with<br>keratoconjunctivitis sicca: one-year follow-up<br>study.                                  |
|       | Mansour K,<br>Cornea ;26:147-50. 2007              | Lacrimal punctum occlusion in the treatment of<br>severe keratoconjunctivitis Sicca caused by<br>Sjogren syndrome: a uniocular evaluation.   |
|       | Sakamoto A, Cornea<br>23:249-54.2004               | Efficacy and retention rate of two types of silicone<br>punctal plugs in patients with and without Sjogren<br>syndrome.  |
|       | Nishii M, Nihon Ganka                              | [Comparison of extrusion rate for two different  |







【4-7 評価シート エビデンス総体】介入研究

|          |   |
|----------|---|
| 診療ガイドライン | SSCQ27 涙点プラグはドライアイの涙液量、角結膜上皮障害、自覚症状の改善に有用か？ |
| 対象       | SSの眼乾燥症(ドライアイ)                              |
| 介入       | 涙点プラグ                                       |
| 対照       | 点眼治療  |

エビデンスの強さはRCTは“強(A)”からスタート、観察研究は弱(C)からスタート  
 \* 各ドメインは“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階  
 \*\* エビデンスの強さは“強(A)”、“中(B)”、“弱(C)”、“非常に弱(D)”の4段階  
 \*\*\* 重要性はアウトカムの重要性(1~9)

| アウトカム  | 研究デザイン/研究数 | バイアスリスク* | 非一貫性* | 不精確* | 非直接性* | その他(出版バイアスなど)* | 上昇要因(観察研究)* | リスク人数(アウトカム率) |       |       |      | 効果指標(種類) | 効果指標統合値 | 信頼区間    | エビデンスの強さ*** | 重要性***                              | コメント |
|--------|------------|----------|-------|------|-------|----------------|-------------|---------------|-------|-------|------|----------|---------|---------|-------------|-------------------------------------|------|
|        |            |          |       |      |       |                |             | 対照群母          | 対照群分子 | (%)   | 介入群母 |          |         |         |             |                                     |      |
| 涙液量の改善 | RCT/1      | -1       | 0     | -1   | 0     | -1             |             | 5.1           |       | 8.05  | NA   | NA       | NA      | 弱(C)    | 9           | 1つのRCTで、涙点プラグによる涙液分泌の改善認められた        |      |
| 角膜上皮障害 | RCT/1      | -1       | 0     | -1   | 0     | -1             |             | -2.3          |       | -1.82 | NA   | NA       | NA      | 弱(C)    | 9           | 1つのRCTで、涙点プラグによる明らかな角膜上皮障害の改善を認められた |      |
| 結膜上皮障害 | RCT/1      | -1       | 0     | -1   | -2    | -1             | NA          | NA            | NA    | NA    | NA   | NA       | NA      | 非常に弱(D) | 9           | 1つのRCTで、涙点プラグによる結膜上皮障害の記載なし         |      |
| 眼乾燥症状  | RCT/1      | -1       | 0     | -1   | 0     | -1             |             | -36.7         |       | -40.7 | NA   | NA       | NA      | 弱(C)    | 9           | 1つのRCTで、涙点プラグによる明らかな眼乾燥症状の改善あり      |      |
| 有害事象   | RCT/1      | -2       | 0     | -1   | -2    | -1             | NA          | NA            | NA    | NA    | NA   | NA       | NA      | 非常に弱(D) | 7           | 1つのRCTで、涙点プラグによる有害事象の記載なし           |      |

コメント(該当するセルに記入)

|               |  |  |  |  |  |  |        |                 |  |        |                 |  |  |             |  |  |  |
|---------------|--|--|--|--|--|--|--------|-----------------|--|--------|-----------------|--|--|-------------|--|--|--|
| RCTであるが症例数少ない |  |  |  |  |  |  | 19例で評価 | 涙液量の変化(0-3M)    |  | 21例で評価 | 涙液量の変化(0-3M)    |  |  |             |  |  |  |
| RCTであるが症例数少ない |  |  |  |  |  |  | 19例で評価 | 角膜上皮障害の変化(0-3M) |  | 21例で評価 | 角膜上皮障害の変化(0-3M) |  |  |             |  |  |  |
| RCTであるが症例数少ない |  |  |  |  |  |  |        |                 |  |        |                 |  |  | 結膜上皮障害の記載なし |  |  |  |
| RCTであるが症例数少ない |  |  |  |  |  |  | 19例で評価 | 眼乾燥症状の変化(0-3M)  |  | 21例で評価 | 眼乾燥症状の変化(0-3M)  |  |  |             |  |  |  |
| RCTであるが症例数少ない |  |  |  |  |  |  |        |                 |  |        |                 |  |  | 有害事象の記載なし   |  |  |  |

【4-8 定性的システマティックレビュー】

|             |                         |   |
|-------------|-------------------------|---|
| CQ          | 27                      | SSCQ27 涙点プラグはドライアイの涙液量、角結膜上皮障害、自覚症状の改善に有用か？ |
| P           | SSの眼乾燥症(ドライアイ)          |   |
| I           | 涙点プラグ                   |   |
| C           | 点眼治療                    |   |
| 臨床的文脈       | 眼乾燥症(ドライアイ)の治療          |   |
| O1          | 涙液量の改善                  |   |
| 非直接性のまとめ    | 1つのRCTでは非直接性は低かった。      |   |
| バイアスリスクのまとめ | 1つのRCTではバイアスリスクは低かった。   |   |
| 非一貫性その他の    | 1つのRCTでは非一貫性は低~中程度であった。 |   |

|      |                               |
|------|-------------------------------|
| まとめ  |                               |
| コメント | 1つのRCTで、涙点プラグによる明らかな涙液量の改善あり。 |

|             |                                  |
|-------------|----------------------------------|
| O2          | 角膜上皮障害の改善                        |
| 非直接性のまとめ    | 1つのRCTでは非直接性は低かった。               |
| バイアスリスクのまとめ | 1つのRCTではバイアスリスクは低かった。            |
| 非一貫性その他のまとめ | 1つのRCTでは非一貫性は低～中程度であった。          |
| コメント        | 1つのRCTで、涙点プラグによる明らかな角膜上皮障害の改善ある。 |

|             |                      |
|-------------|----------------------|
| O3          | 結膜上皮障害の改善            |
| 非直接性のまとめ    | 1つのRCTで、結膜上皮障害の記載なし。 |
| バイアスリスクのまとめ | 1つのRCTで、結膜上皮障害の記載なし。 |
| 非一貫性その他のまとめ | 1つのRCTで、結膜上皮障害の記載なし。 |
| コメント        | 1つのRCTで、結膜上皮障害の記載なし。 |

|             |                                 |
|-------------|---------------------------------|
| O4          | 眼乾燥症状の改善                        |
| 非直接性のまとめ    | 1つのRCTでは非直接性は低かった。              |
| バイアスリスクのまとめ | 1つのRCTではバイアスリスクは低かった。           |
| 非一貫性その他のまとめ | 1つのRCTでは非一貫性は低～中程度であった。         |
| コメント        | 1つのRCTで、涙点プラグによる明らかな眼乾燥症状の改善あり。 |

|             |                    |
|-------------|--------------------|
| O5          | 有害事象               |
| 非直接性のまとめ    | 1つのRCTで、有害事象の記載なし。 |
| バイアスリスクのまとめ | 1つのRCTで、有害事象の記載なし。 |
| 非一貫性その他のまとめ | 1つのRCTで、有害事象の記載なし。 |
| コメント        | 1つのRCTで、有害事象の記載なし。 |

#### 【4-10 SRレポートのまとめ】

1本のRCT[採用論文1]を対象にSRを行った。

1つのRCT[採用論文1]で、人工涙液と比較して涙点プラグにより明らかな涙液量の改善を認めた(エビデンスの強さ:C)。しかしながら、点眼治療においても点眼前後で涙液量の増加を認めた。

1つのRCT[採用論文1]で、涙点プラグの使用前後で明らかな角膜上皮の改善を認めた(C)。

1つのRCT[採用論文1]で、涙点プラグによる結膜上皮の改善は不明(D)。

1つのRCT[採用論文1]で、涙点プラグの使用前後で明らかに眼乾燥症状の改善を認めた(C)。

1つのRCT[採用論文1]で、涙点プラグによる有害事象は不明(D)。

以上結果から、エビデンスは弱いが見点プラグは、涙液量・角膜上皮・眼乾燥症状を改善させる可能性を認めたが、結膜上皮障害・有害事象の発生については不明であった。

【4-1 データベース検索結果】

| タイトル   | SS  |         |
|--------|---|---------|
| CQ     | SSCQ28 ステロイドは腺病変の改善に有用か   |         |
| データベース | PubMed  |         |
| 日付     | 2015/7/7  |         |
| 検索者    | 諏訪部/坪井  |         |
| #      | 検索式   | 文献数     |
| #1     | Search Sjögren's Syndrome/therapy[MH]   | 1544    |
| #2     | Search (("Adrenal Cortex Hormones"[PA] OR "Adrenal Cortex Hormones"[MH]))                               | 343471  |
| #3     | Search ((Sialadenitis[MH] OR Dacryocystitis[MH] OR Saliva[MH] OR Tears[MH]))                            | 44653   |
| #4     | Search (("2000/01/01"[PDAT] : "2015/05/31"[PDAT]) AND (English[Lang] OR Japanese[Lang]) AND humans[MH]) | 6344142 |
| #5     | Search (#1 AND #2 AND #3 AND #4)  | 11      |

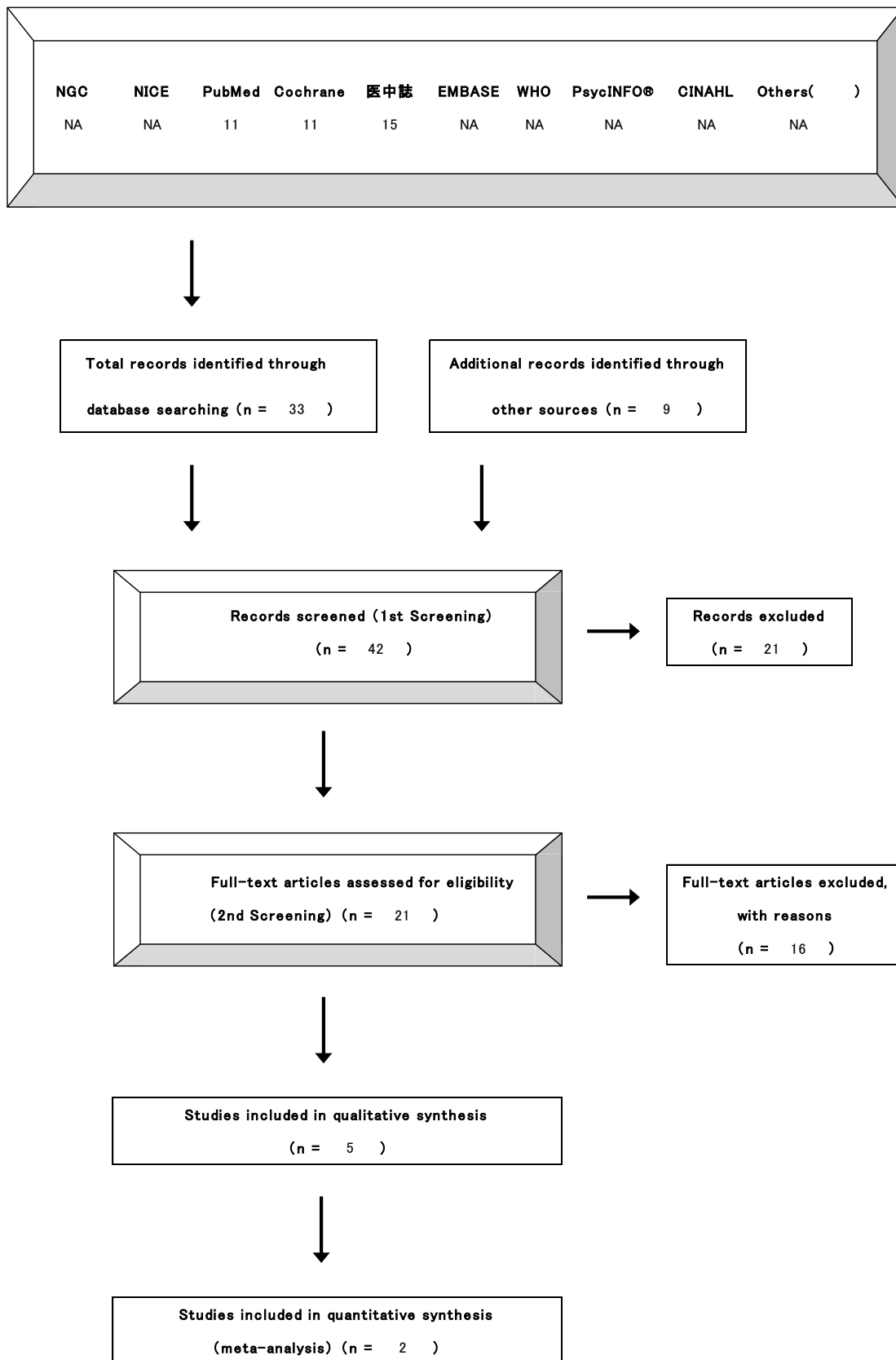
| タイトル   | SS   |       |
|--------|--|-------|
| CQ     | SSCQ28 ステロイドは腺病変の改善に有用か  |       |
| データベース | Cochrane   |       |
| 日付     | 2015/7/7   |       |
| 検索者    | 諏訪部/坪井   |       |
| #      | 検索式  | 文献数   |
| #1     | Sjögren's and (syndrome or disease*)                                   | 341   |
| #2     | MeSH descriptor: [Adrenal Cortex Hormones] explode all trees           | 11520 |
| #3     | corticosteroid* or prednisolone  | 15599 |
| #4     | saliva* or tear* or sialadenitis or dacryoadenitis or sicca            | 8628  |
| #5     | #1 and (#2 or #3) and #4 Publication Year from 2000 to 2015, in Trials | 11    |

| タイトル   | SS   |        |
|--------|--|--------|
| CQ     | SSCQ28 ステロイドは腺病変の改善に有用か                                      |        |
| データベース | 医中誌  |        |
| 日付     | 2015/7/9   |        |
| 検索者    | 諏訪部/坪井   |        |
| #      | 検索式  | 文献数    |
| #1     | (Sjögren 症候群/TH or シェーグレン症候群/AL)                             | 10447  |
| #2     | (副腎皮質ホルモン/TH or ステロイド/AL) or (Prednisolone/TH or プレドニゾロン/AL) | 162819 |
| #3     | (唾液腺炎/TH or 唾液腺炎/AL) or (涙嚢炎/TH or 涙腺炎/AL) or 腺病変            | 11896  |



|    |                         |    |
|----|-------------------------|----|
|    | /AL or 淚液/TH or 唾液/TH   |    |
| #4 | #1 and #2 and #3        | 40 |
| #5 | (#4) and (PT=原著論文) 19   | 19 |
| #6 | (#5) and (DT=2000:2015) | 15 |

【4-2 文献検索フローチャート】PRISMA声明を改変 SSCQ28



【4-3 二次スクリーニング後の一覧表】

| 文献   | 研究デザイン  | P                                    | I                     | C                         | O  | 除外 | コメント             |
|--|---|--------------------------------------|-----------------------|---------------------------|--|----|------------------|
| Lee HK.<br>Ophthalmology,<br>2006                    | RCT   | 41 KCS patients + 23 HS              | Topical 0.1% PSL drop | 0.1% hyaluronic acid drop | NGF, impression cytology, symptom, BUT, Schirmer   | ✓  | ステロイド点眼のRCTのため除外 |
| Porpla P.<br>Scand J Rheumatol, 2011                 | Randomized double blind trial with a cross-over and wash-out design | 12 pSS women with a low serum DHEA-S | DHEA 50mg             | Placebo                   | Serum and salivary androgen, salivary flow   | ✓  | DHEA 投与の研究のため除外  |
| Hartkamp A.<br>ARD, 2008                             | RCT   | 60 female patients with pSS          | 200mg oral DHEA       | Placebo                   | Fatigue, depressive mood, mental well being, physical function, pain, sicca complain, Schirmer | ✓  | DHEA 投与の研究のため除外  |
| Bostrom EA. JR, 2008                                 | Randomized double blind trial with a cross-over and wash-out design | 37 pSS + 32 HC                       | DHEA 50mg             | Placebo                   | Resistin in blood or saliva, saliva volume   | ✓  | DHEA 投与の研究のため除外  |
| Forsblad -d'Elia H.<br>J Clin Endocrinol Metab, 2009 | Randomized double blind trial with a cross-over and wash-out design | 23 pSS women                         | oral DHEA 50mg        | Placebo                   | Sex steroid level, dry mouth, dry eye  | ✓  | DHEA 投与の研究のため除外  |
| Pillemer SR.   | RCT   | 28 SS female                         | oral DHEA             | Placebo                   | Dry mouth, dry eye,  | ✓  | DHEA 投与の研究のため除外  |

|   |  |                             |   |  |  |   |  |
|---|--|-----------------------------|---|--|--|---|--|
| Arthritis<br>Cre Res,<br>2004                       |  |                             | 200mg   |  | Schirmer,<br>Ocular<br>stain,<br>salivary flow                               |   |  |
| Aragona<br>P. Eur J<br>Ophthal<br>mol,<br>2013      | RCT                                    | 40 SS                       | 0.1%<br>clobetas<br>one<br>butyrate<br>eyedrop                  | Place<br>bo                                  | symptom<br>VAS, TBUT,<br>Ocular<br>stain, IOP                                | ✓ | ステロイド点眼<br>の RCT のため除<br>外                           |
| Asashim<br>a H.<br>IJRD,<br>2012                    | Letter, Case<br>report                 | a SS<br>woman               | PSL<br>32mg   | None   | Dry eye, dry<br>mouth,<br>salivary<br>flow,<br>salivary Na<br>and B2MG       | ✓ | 腺病変に対する<br>PSL の有効性を<br>示した Case<br>report のため除<br>外 |
| Hong S.<br>J of Ocul<br>Pharmac<br>ol Ther,<br>2007 | Prospective,<br>Open label,<br>one arm | 106 eyes<br>of 53 SS        | topical<br>nonpres<br>erved 1%<br>mPSL<br>solution              | None   | BUT,<br>Schirmer,<br>Ocular<br>stain,<br>symptom                             | ✓ | ステロイド点眼<br>の open label、<br>one arm study の<br>ため除外  |
| Izumi M.<br>ARD,<br>1998                            | Prospective,<br>Open label,<br>one arm | 31 SS<br>(24 pSS,<br>7 sSS) | PSL<br>irrigation<br>of<br>parotid<br>gland                     | Salin<br>e<br>soluti<br>on<br>irrigat<br>ion | salivary flow  | ✓ | ステロイド耳下<br>腺局所注入のた<br>め除外                            |
| Miyawaki<br>S. Intern<br>Med,<br>1999               | Prospective,<br>Open label,<br>one arm | 20 pSS<br>female            | Initial<br>PSL10-3<br>0mg,<br>Maintena<br>nce<br>PSL5-7.<br>5mg | None   | Saxson, Ig,<br>SS-A/B,<br>RF,subjectiv<br>e oral<br>symptom,<br>side effect  |   |  |
| Fox PC.<br>Clin Exp<br>Rheumat<br>ol, 1993          | RCT                                    | 24 pSS                      | PSL30m<br>g every<br>other<br>day                               | Piroxi<br>cam<br>or<br>place<br>bo           | ANA, RF,<br>SS-A/B,<br>salivary<br>focus score,<br>ocular stain,<br>salivary |   |  |

|  |                                |  |   |  |   |   |  |
|--|--------------------------------|--|---|--|---|---|--|
|  |                                |  |   |  | flow,<br>Schirmer,<br>symptom   |   |  |
| Pijpe J.<br>ARD,<br>2007                                   | Prospective,<br>Open label     | 60 SS  | PSL5-7.<br>5mg<br>and/or<br>DMARD<br>、HCQ | Not<br>recei<br>ve<br>PSL<br>and<br>DMA<br>RD  | salivary<br>flow,<br>sialochemic<br>al analysis,<br>laboratory<br>values, dry<br>mouth VAS  |   |  |
| Romos-<br>Casals<br>M. JR,<br>2007                         | Prospective                    | 254 pSS<br>+ 254<br>control<br>group               | corticost<br>teroid                       | antiin<br>flam<br>mator<br>y<br>agent<br>,<br>antim<br>alarial<br>agent<br>,<br>immu<br>nosu<br>ppres<br>sive<br>agent | serum<br>metabolic<br>alteration  | ✓ | 代謝への影響を<br>みた前向き研究<br>のため除外              |
| Reksten<br>TR. Int<br>Immunop<br>harmacol<br>, 2011        | Retrospectiv<br>e              | 141 pSS<br>+ 99 HC                                 | PSL5mg<br>(range<br>2-50mg)               | Witho<br>ut<br>PSL   | Cytokine,<br>autoantibod<br>y, salivary<br>flow,<br>extraglandul<br>ar<br>manifestatio<br>n |   |  |
| Cordero<br>-Coma<br>M. Ocul<br>Immunol<br>Inflamm,<br>2007 | Retrospectiv<br>e, Case series | N=4 (2<br>SLE+SS,<br>1 pSS, 1<br>RA+psor<br>iasis) | PSL +<br>(MTX ,<br>CsA,<br>IFX)           | None   | symptom of<br>KCS,<br>Schirmer  | ✓ | Petrospective な<br>Case series のた<br>め除外 |

|                                       |               |  |  |             |  |   |                       |
|---------------------------------------|---------------|--|--|-------------|--|---|-----------------------|
| Zandbelt MM. ARD, 2001                | Case report   | SS with neurovasculitis                | PSL60mg  | None        | Schirmer, BUT, Ocular stain, LSG histology             | ✓ | Case report のため除外     |
| Ichikawa Y. Ryumachi, 1979 [Japanese] | Retrospective | 34 SS                                  | Initial PSL 5-60mg (12±12mg), maintenance PSL 2.5-20mg (7.0±5.1mg) | Without PSL | salivary flow, tear volume, symptom, ESR, SE           |   |                       |
| Yasuda S. MR, 2004                    | Case report   | abacterial prostatitis and PBC with SS | PSL 40mg   | None        | swelling of lacrimal gland and salivary gland, dysuria | ✓ | Case report のため除外     |
| 岩尾篤. 小児科診療、2004                       | 症例報告          | 反復性耳下腺炎を主訴とする SS の 11 歳女児              | PSL 20mg   | None        | 耳下腺腫脹、IgG  | ✓ | 小児の Case report のため除外 |
| 宮崎菜穂. 小児科臨床、2003                      | 症例報告          | 反復性耳下腺炎を契機に SS と診断された 11 歳女児           | PSL 30mg   | None        | 耳下腺炎   | ✓ | 小児の Case report のため除外 |

#### 【4-4 引用文献リスト】

|      |   |  |
|------|---|--|
| 採用論文 | Fox PC. Clin Exp Rheumatol 11:149-156, 1993 [1] | Prednisone and piroxicam for treatment of primary Sjögren's syndrome |
|      | Pijpe J. Ann Rheum Dis                          | Progression of salivary gland dysfunction in patients                |

|       |   |   |
|-------|---|---|
|       | 66:107–112, 2007 [2]  | with Sjögren's syndrome   |
|       | Miyawaki S. Intern Med 38:938–943, 1999 [3]                   | Efficacy of low-dose prednisolone maintenance for saliva production and serological abnormalities in patients with primary Sjögren's syndrome                                       |
|       | Reksten TR. Int Immunopharmacol 11:2125–2129, 2011 [4]        | Implications of long-term medication of oral steroids and antimalarial drugs in primary Sjögren's syndrome  |
|       | Ichikawa Y. Ryumachi 19:15–22, 1979 [Japanese] [5]            | Effect of steroid hormone on the salivary and lacrimal secretions in Sjögren's syndrome (author's transl)   |
| 不採用論文 | Lee HK. Ophthalmology 113:198–205, 2006                       | Topical 0.1% prednisolone lowers nerve growth factor expression in keratoconjunctivitis sicca patients  |
|       | Porpla P. Scand J Rheumatol 40:387–390, 2011                  | Failure of oral DHEA treatment to increase local salivary androgen outputs of female patients with Sjögren's syndrome   |
|       | Hartkamp A. Ann Rheum Dis 67:91–97, 2008                      | Effect of dehydroepiandrosterone administration on fatigue, well-being, and functioning in women with primary Sjögren's syndrome: a randomised controlled trial                     |
|       | Bostrom EA. J Rheumatol 35:2005–2011, 2008                    | Salivary resistin reflects local inflammation in Sjögren's syndrome   |
|       | Forsblad-d'Elia H. J Clin Endocrinol Metab 94:2044–2051, 2009 | Low serum levels of sex steroids are associated with disease characteristics in primary Sjögren's syndrome; supplementation with dehydroepiandrosterone restores the concentrations |
|       | Pillemer SR. Arthritis Cre Res 51:601–604, 2004               | Pilot clinical trial of dehydroepiandrosterone (DHEA) versus placebo for Sjögren's syndrome   |
|       | Aragona P. Eur J Ophthalmol 23:368–376, 2013                  | Safety and efficacy of 0.1% clobetasone butyrate eyedrops in the treatment of dry eye in Sjögren's syndrome   |
|       | Asashima H. Int J Rheum Dis 15:e31–33, 2012                   | Extremely high salivary beta(2) -microglobulin and Na(+) levels in a Sjögren's syndrome patient   |
|       | Hong S. J of Ocul Pharmacol Ther, 2007                        | Recurrence after topical nonpreserved methylprednisolone therapy for keratoconjunctivitis sicca in Sjögren's syndrome   |
|       | Izumi M. Ann Rheum  | Corticosteroid irrigation of parotid gland for  |

|          |  |  |
|----------|--|--|
|          | Dis 57:464-469, 1998                                       | treatment of xerostomia in patients with Sjögren's syndrome  |
|          | Romos-Casals M. J<br>Rheumatol 34:754-761,<br>2007         | High prevalence of serum metabolic alterations in primary Sjögren's syndrome: influence on clinical and immunological expression   |
|          | Cordero-Coma M. Ocul<br>Immunol Inflamm<br>15:99-104, 2007 | Systemic immunomodulatory therapy in severe dry eye secondary to inflammation  |
|          | Zandbelt MM. Ann<br>Rheum Dis 60:511-513,<br>2001          | Reversibility of histological and immunohistological abnormalities in sublabial salivary gland biopsy specimens following treatment with corticosteroids in Sjögren's syndrome |
|          | Yasuda S. Mod<br>Rheumatol 14:70-72,<br>2004               | Abacterial prostatitis and primary biliary cirrhosis with Sjögren's syndrome   |
|          | 岩尾篤. 小児科診療<br>67:1351-1354, 2004                           | 反復する耳下腺腫脹を契機に発見された Sjögren 症候群の 1 例  |
|          | 宮崎菜穂. 小児科臨床<br>56:337-341, 2003                            | 反復性耳下腺炎の契機に診断された Sjögren 症候群の 11 歳女児例  |
| その他の引用論文 |  |  |



【4-5 評価シート 介入研究】

|          |                          |
|----------|--------------------------|
| 診療ガイドライン | SSCQ28 ステロイドは腺病変の改善に有用か？ |
| 対象       | SSの腺病変                   |
| 介入       | ステロイド全身投与                |
| 対照       | プラセボ                     |

\* 各項目の評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階  
 まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

各アウトカムごとに別紙にまとめる

| アウトカム        |        | 唾液分泌量の改善 |          |        |          |     |            |            |        |          |     |    |       |      |               |     |      |       |        |          |         |        |          |         |      |
|--------------|--------|----------|----------|--------|----------|-----|------------|------------|--------|----------|-----|----|-------|------|---------------|-----|------|-------|--------|----------|---------|--------|----------|---------|------|
| 個別研究         |        | バイアスリスク* |          |        |          |     |            |            |        |          |     |    | 非直接性* |      | リスク人数(アウトカム率) |     |      |       |        |          |         |        |          |         |      |
|              |        | 選択バイアス   | 実行バイアス   | 検出バイアス | 症例減少バイアス | その他 |            |            |        | 対象       | 介入  | 対照 | アウトカム | 対照群母 | 対照群分子         | (%) | 介入群母 | 介入群分子 | (%)    | 効果指標(種類) | 効果指標(値) | 信頼区間   |          |         |      |
| 研究コード        | 研究デザイン | ランダム化    | コンシールメント | 盲検化    | 盲検化      | ITT | アウトカム不完全報告 | 選択的アウトカム報告 | 早期試験中止 | その他のバイアス | まとめ | 対象 | 介入    | 対照   | アウトカム         | まとめ | 対照群母 | 対照群分子 | (%)    | 介入群母     | 介入群分子   | (%)    | 効果指標(種類) | 効果指標(値) | 信頼区間 |
| Fox PC. 1993 | RCT    | -1       | -1       | 0      | 0        | -1  | -1         | 0          | 0      | 0        | -1  | 0  | 0     | 0    | 0             | 0   | 8    | -0.13 | ml/mir | 8        | -0.02   | ml/mir | NA       | NA      | NA   |

コメント(該当するセルに記入)

|              |             |          |  |  |  |                       |                       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |
|--------------|-------------|----------|--|--|--|-----------------------|-----------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|-------------|
| RCTだが症例数が少ない | ランダム化の方法不明確 | NH内で割り付け |  |  |  | Piroxicam群で脱落例を除外して解析 | Piroxicam群で脱落例を除外して解析 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | SD不明のため評価不能 |
|--------------|-------------|----------|--|--|--|-----------------------|-----------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|-------------|

【4-5 評価シート 介入研究】

|          |                          |
|----------|--------------------------|
| 診療ガイドライン | SSCQ28 ステロイドは腺病変の改善に有用か？ |
| 対象       | SSの腺病変                   |
| 介入       | ステロイド全身投与                |
| 対照       | プラセボ                     |

\* 各項目の評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階  
 まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

各アウトカムごとに別紙にまとめる

| アウトカム        |        | 涙液分泌量の改善 |          |        |          |     |            |            |        |          |     |    |       |      |               |     |      |       |     |          |         |      |          |         |      |
|--------------|--------|----------|----------|--------|----------|-----|------------|------------|--------|----------|-----|----|-------|------|---------------|-----|------|-------|-----|----------|---------|------|----------|---------|------|
| 個別研究         |        | バイアスリスク* |          |        |          |     |            |            |        |          |     |    | 非直接性* |      | リスク人数(アウトカム率) |     |      |       |     |          |         |      |          |         |      |
|              |        | 選択バイアス   | 実行バイアス   | 検出バイアス | 症例減少バイアス | その他 |            |            |        | 対象       | 介入  | 対照 | アウトカム | 対照群母 | 対照群分子         | (%) | 介入群母 | 介入群分子 | (%) | 効果指標(種類) | 効果指標(値) | 信頼区間 |          |         |      |
| 研究コード        | 研究デザイン | ランダム化    | コンシールメント | 盲検化    | 盲検化      | ITT | アウトカム不完全報告 | 選択的アウトカム報告 | 早期試験中止 | その他のバイアス | まとめ | 対象 | 介入    | 対照   | アウトカム         | まとめ | 対照群母 | 対照群分子 | (%) | 介入群母     | 介入群分子   | (%)  | 効果指標(種類) | 効果指標(値) | 信頼区間 |
| Fox PC. 1993 | RCT    | -1       | -1       | 0      | 0        | -1  | -1         | 0          | 0      | 0        | -1  | 0  | 0     | 0    | 0             | 0   | 8    | 2.7   | mm  | 8        | 1.6     | mm   | NA       | NA      | NA   |

コメント(該当するセルに記入)

|              |             |          |  |  |  |                       |                       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |             |
|--------------|-------------|----------|--|--|--|-----------------------|-----------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|-------------|
| RCTだが症例数が少ない | ランダム化の方法不明確 | NH内で割り付け |  |  |  | Piroxicam群で脱落例を除外して解析 | Piroxicam群で脱落例を除外して解析 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | SD不明のため評価不能 |
|--------------|-------------|----------|--|--|--|-----------------------|-----------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|-------------|

【4-5 評価シート 介入研究】

|          |                          |
|----------|--------------------------|
| 診療ガイドライン | SSCQ28 ステロイドは腺病変の改善に有用か？ |
| 対象       | SSの腺病変                   |
| 介入       | ステロイド全身投与                |
| 対照       | プラセボ                     |

\* 各項目の評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階  
 まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる  
 各アウトカムごとに別紙にまとめる

| アウトカム        |        | 乾燥自覚症状の改善 |        |        |          |     |            |            |        |          |     |       |       |     |       |               |       |       |       |       |          |         |          |         |           |  |
|--------------|--------|-----------|--------|--------|----------|-----|------------|------------|--------|----------|-----|-------|-------|-----|-------|---------------|-------|-------|-------|-------|----------|---------|----------|---------|-----------|--|
| 個別研究         |        | バイアスリスク*  |        |        |          |     |            |            |        |          |     | 非直接性* |       |     |       | リスク人数(アウトカム率) |       |       |       |       |          |         |          |         |           |  |
|              |        | 選択バイアス    | 実行バイアス | 検出バイアス | 症例減少バイアス | その他 |            |            | まとめ    | 対象       | 介入  | 対照    | アウトカム | まとめ | 対照群分母 | 対照群分子         | (%)   | 介入群分母 | 介入群分子 | (%)   | 効果指標(種類) | 効果指標(値) | 信頼区間     |         |           |  |
| 研究コード        | 研究デザイン | ランダム化     | コンシメント | 盲検化    | 盲検化      | ITT | アウトカム不完全報告 | 選択的アウトカム報告 | 早期試験中止 | その他のバイアス | まとめ | 対象    | 介入    | 対照  | アウトカム | まとめ           | 対照群分母 | 対照群分子 | (%)   | 介入群分母 | 介入群分子    | (%)     | 効果指標(種類) | 効果指標(値) | 信頼区間      |  |
| Fox PC. 1993 | RCT    | -1        | -1     | 0      | 0        | -1  | -1         | 0          | 0      | 0        | -1  | 0     | 0     | 0   | 0     | 0             | 184   | 16    | 8.7   | 203   | 90       | 44.3    | RR       | 5.1     | 3.11-8.35 |  |
|              |        |           |        |        |          |     |            |            |        |          |     |       |       |     |       |               |       |       |       |       |          |         |          |         |           |  |
|              |        |           |        |        |          |     |            |            |        |          |     |       |       |     |       |               |       |       |       |       |          |         |          |         |           |  |
|              |        |           |        |        |          |     |            |            |        |          |     |       |       |     |       |               |       |       |       |       |          |         |          |         |           |  |
|              |        |           |        |        |          |     |            |            |        |          |     |       |       |     |       |               |       |       |       |       |          |         |          |         |           |  |

コメント(該当するセルに記入)

|              |             |          |  |  |                       |                       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                |        |  |                |        |  |  |  |  |  |  |  |
|--------------|-------------|----------|--|--|-----------------------|-----------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|----------------|--------|--|----------------|--------|--|--|--|--|--|--|--|
| RCTだが症例数が少ない | ランダム化の方法不明確 | NH内で割り付け |  |  | Piroxicam群で脱落例を除外して解析 | Piroxicam群で脱落例を除外して解析 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | ドライマウスの集積レポート数 | 改善の報告数 |  | ドライマウスの集積レポート数 | 改善の報告数 |  |  |  |  |  |  |  |
|              |             |          |  |  |                       |                       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                |        |  |                |        |  |  |  |  |  |  |  |
|              |             |          |  |  |                       |                       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                |        |  |                |        |  |  |  |  |  |  |  |
|              |             |          |  |  |                       |                       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                |        |  |                |        |  |  |  |  |  |  |  |

【4-5 評価シート 介入研究】

|          |                          |
|----------|--------------------------|
| 診療ガイドライン | SSCQ28 ステロイドは腺病変の改善に有用か？ |
| 対象       | SSの腺病変                   |
| 介入       | ステロイド全身投与                |
| 対照       | プラセボ                     |

\* 各項目の評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階  
 まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる  
 各アウトカムごとに別紙にまとめる

| アウトカム        |        | 感染症の増加   |        |        |          |     |            |            |        |          |     |       |       |     |       |               |       |       |       |       |          |         |          |         |      |    |  |
|--------------|--------|----------|--------|--------|----------|-----|------------|------------|--------|----------|-----|-------|-------|-----|-------|---------------|-------|-------|-------|-------|----------|---------|----------|---------|------|----|--|
| 個別研究         |        | バイアスリスク* |        |        |          |     |            |            |        |          |     | 非直接性* |       |     |       | リスク人数(アウトカム率) |       |       |       |       |          |         |          |         |      |    |  |
|              |        | 選択バイアス   | 実行バイアス | 検出バイアス | 症例減少バイアス | その他 |            |            | まとめ    | 対象       | 介入  | 対照    | アウトカム | まとめ | 対照群分母 | 対照群分子         | (%)   | 介入群分母 | 介入群分子 | (%)   | 効果指標(種類) | 効果指標(値) | 信頼区間     |         |      |    |  |
| 研究コード        | 研究デザイン | ランダム化    | コンシメント | 盲検化    | 盲検化      | ITT | アウトカム不完全報告 | 選択的アウトカム報告 | 早期試験中止 | その他のバイアス | まとめ | 対象    | 介入    | 対照  | アウトカム | まとめ           | 対照群分母 | 対照群分子 | (%)   | 介入群分母 | 介入群分子    | (%)     | 効果指標(種類) | 効果指標(値) | 信頼区間 |    |  |
| Fox PC. 1993 | RCT    | -1       | -1     | 0      | 0        | -1  | -1         | -1         | 0      | 0        | -1  | 0     | 0     | 0   | -2    | -2            | 8     | NA    | NA    | 8     | NA       | NA      | NA       | NA      | NA   | NA |  |
|              |        |          |        |        |          |     |            |            |        |          |     |       |       |     |       |               |       |       |       |       |          |         |          |         |      |    |  |
|              |        |          |        |        |          |     |            |            |        |          |     |       |       |     |       |               |       |       |       |       |          |         |          |         |      |    |  |
|              |        |          |        |        |          |     |            |            |        |          |     |       |       |     |       |               |       |       |       |       |          |         |          |         |      |    |  |

コメント(該当するセルに記入)

|              |             |          |  |  |                       |                       |             |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |      |  |
|--------------|-------------|----------|--|--|-----------------------|-----------------------|-------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|------|--|
| RCTだが症例数が少ない | ランダム化の方法不明確 | NH内で割り付け |  |  | Piroxicam群で脱落例を除外して解析 | Piroxicam群で脱落例を除外して解析 | 感染症の記載なく、不明 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 評価不能 |  |
|              |             |          |  |  |                       |                       |             |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |      |  |
|              |             |          |  |  |                       |                       |             |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |      |  |
|              |             |          |  |  |                       |                       |             |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |      |  |



【4-6 評価シート 観察研究】

|          |                          |
|----------|--------------------------|
| 診療ガイドライン | SSCQ28 ステロイドは眼病変の改善に有用か？ |
| 対象       | SSの眼病変                   |
| 介入       | ステロイド全身投与                |
| 対照       | プラセボ                     |

\*バイアスリスク、非直接性  
各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階  
まとは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

\*\* 上昇要因  
各項目の評価は“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階  
まとは“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる  
各アウトカムごとに別紙にまとめる

| アウトカム            |        | バイアスリスク*    |             |           |          |      |     |      |      |        |     |    |    |    | 上昇要因** |     |       | 非直接性* |           |           | リスク人数(アウトカム率) |          |         |      |      |            |
|------------------|--------|-------------|-------------|-----------|----------|------|-----|------|------|--------|-----|----|----|----|--------|-----|-------|-------|-----------|-----------|---------------|----------|---------|------|------|------------|
| 研究コード            | 研究デザイン | 選択バイアス      | 実行バイアス      | 検出バイアス    | 症例選考バイアス | その他  | まとめ | 量反関係 | 効果調整 | 効果の大きさ | まとめ | 対象 | 介入 | 対照 | アウトカム  | まとめ | 対照群分母 | 対照群分子 | 介入群分子 (%) | 介入群分母 (%) | 介入群分子 (%)     | 効果指標(種類) | 効果指標(値) | 信頼区間 |      |            |
|                  |        | 不適切なアウトカム測定 | 不完全なフォローアップ | 不適切な交絡の調整 | その他のバイアス | 量反関係 |     |      |      |        |     |    |    |    |        |     |       |       |           |           |               |          |         |      | 効果調整 | 効果の大きさ     |
| Miyawaki S. 1999 | コホート研究 | -2          | -1          | -2        | -2       | -2   | 0   | -2   | 0    | 0      | 0   | 0  | 0  | 0  | -2     | -2  | -2    | NA    | NA        | NA        | 20            | NA       | NA      | NA   | NA   | NA         |
| Ichikawa Y. 1979 | コホート研究 | -2          | -2          | -2        | -2       | -2   | 0   | -2   | 0    | 0      | 0   | 0  | 0  | 0  | -1     | 0   | 0     | 3     | 0         | 0         | 19            | 5        | 26.3    | RR   | 2.2  | 0.15-32.37 |
| Pijpe J. 2007    | コホート研究 | -2          | -2          | -1        | 0        | -1   | 0   | -2   | 0    | 0      | 0   | 0  | -1 | 0  | -2     | -2  | 36    | NA    | NA        | 12        | NA            | NA       | NA      | NA   | NA   |            |
| Reksten TR. 2011 | コホート研究 | -1          | -1          | -1        | -1       | -1   | 0   | -1   | 0    | 0      | 0   | 0  | -1 | -1 | -2     | -2  | 111   | NA    | NA        | 11        | NA            | NA       | NA      | NA   | NA   |            |

コメント(該当するセルに記入)

|                                |                               |                    |                |                            |                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |      |  |      |
|--------------------------------|-------------------------------|--------------------|----------------|----------------------------|----------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|------|--|------|
| PSL群のみの1 armの1 armの向きコホート研究    | 1 armだが、他のDMARD、IS、NSAIDは併用なし | 6M以降解症例が減少         | 6M以降解症例が減少     | 1 arm、20 unselected pSSを対象 |                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 評価不能 |  |      |
| 後ろ向きコホート研究だが、症例集積研究に近い         | PSL投与群と非投与群の背景は一致しない          | 2群間で併用薬は異なる        | 全例では評価されていない   | 全例では評価されていない               | 交絡因子の調整はされていない |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |      |  |      |
| 前向きコホート研究だが、PSLの効果を主眼とした研究ではない | 併用薬の調整はされていない                 | 併用薬の調整はされていない      | 評価期間が6Mあるいは12M | 多変量解析は実施されているが、詳細が不明       |                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |      |  | 評価不能 |
| 後ろ向きコホート研究                     | 有意差はないが、PSL群、非投与群で年齢に差あり      | 抗マラリヤ薬の併用は調整されていない | データの欠損あり       | 観察期間が統一されていない              | 多変量解析未実施       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |      |  | 評価不能 |





【4-7 評価シート エビデンス総体】介入研究

|          |                          |
|----------|--------------------------|
| 診療ガイドライン | SSCQ28 ステロイドは腺病変の改善に有用か？ |
| 対象       | SSの腺病変                   |
| 介入       | ステロイド全身投与                |
| 対照       | プラセボ                     |

エビデンスの強さはRCTは“強(A)”からスタート、観察研究は弱(C)からスタート  
 \* 各ドメインは“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階  
 \*\* エビデンスの強さは“強(A)”、“中(B)”、“弱(C)”、“非常に弱(D)”の4段階  
 \*\*\* 重要性はアウトカムの重要性(1~9)

| アウトカム     | 研究デザイン/研究数 | バイアスリスク* | 非一貫性* | 不精確* | 非直接性* | その他(出版バイアスなど)* | 上昇要因(観察研究)* | リスク人数(アウトカム率) |       |       |      |       |       | 効果指標(種類) | 効果指標統合値 | 信頼区間      | エビデンスの強さ** | 重要性*** | コメント                          |
|-----------|------------|----------|-------|------|-------|----------------|-------------|---------------|-------|-------|------|-------|-------|----------|---------|-----------|------------|--------|-------------------------------|
|           |            |          |       |      |       |                |             | 対照群母          | 対照群分子 | (%)   | 介入群母 | 介入群分子 | (%)   |          |         |           |            |        |                               |
| 唾液分泌量の改善  | RCT/1      | -1       | 0     | -1   | 0     | -1             |             | 8             | -0.13 | ml/ml | 8    | -0.02 | ml/ml | NA       | NA      | NA        | 弱(C)       | 8      | 1つのRCTで、ステロイドによる明らかな唾液分泌の改善なし |
| 涙液分泌量の改善  | RCT/1      | -1       | 0     | -1   | 0     | -1             |             | 8             | 2.7   | mm    | 8    | 1.6   | mm    | NA       | NA      | NA        | 弱(C)       | 8      | 1つのRCTで、ステロイドによる明らかな涙液分泌の改善なし |
| 乾燥自覚症状の改善 | RCT/1      | -1       | 0     | -1   | 0     | -1             |             | 184           | 16    | 8.7   | 203  | 90    | 44.3  | RR       | 5.1     | 3.11-8.35 | 弱(C)       | 8      | 1つのRCTで、ステロイドによる口腔乾燥症状の改善あり   |
| 感染症の増加    | RCT/1      | -1       | 0     | -1   | -2    | -1             |             | 8             | NA    | NA    | 8    | NA    | NA    | NA       | NA      | NA        | 非常に弱(D)    | 7      | 1つのRCTで、感染症の記載なし              |
|           |            |          |       |      |       |                |             |               |       |       |      |       |       |          |         |           |            |        |                               |

コメント(該当するセルに記入)

|              |  |  |  |  |  |  |  |  |                |                     |                |        |  |  |  |  |  |  |             |
|--------------|--|--|--|--|--|--|--|--|----------------|---------------------|----------------|--------|--|--|--|--|--|--|-------------|
| RCTだが症例数が少ない |  |  |  |  |  |  |  |  |                | 刺激耳下腺唾液分泌量の変化(0→6M) |                |        |  |  |  |  |  |  | SD不明のため評価不能 |
| RCTだが症例数が少ない |  |  |  |  |  |  |  |  |                | シルマーの変化(0→6M)       |                |        |  |  |  |  |  |  | SD不明のため評価不能 |
| RCTだが症例数が少ない |  |  |  |  |  |  |  |  | ドライマウスの集積レポート数 | 改善の報告数              | ドライマウスの集積レポート数 | 改善の報告数 |  |  |  |  |  |  |             |
| RCTだが症例数が少ない |  |  |  |  |  |  |  |  |                |                     |                |        |  |  |  |  |  |  | 感染症の記載なく不明  |
|              |  |  |  |  |  |  |  |  |                |                     |                |        |  |  |  |  |  |  |             |

【4-7 評価シート エビデンス総体】観察研究

|          |                          |
|----------|--------------------------|
| 診療ガイドライン | SSCQ28 ステロイドは腺病変の改善に有用か？ |
| 対象       | SSの腺病変                   |
| 介入       | ステロイド全身投与                |
| 対照       | プラセボ                     |

エビデンスの強さはRCTは“強(A)”からスタート、観察研究は弱(C)からスタート  
 \* 各ドメインは“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階  
 \*\* エビデンスの強さは“強(A)”、“中(B)”、“弱(C)”、“非常に弱(D)”の4段階  
 \*\*\* 重要性はアウトカムの重要性(1~9)

| アウトカム     | 研究デザイン/研究数 | リスク人数(アウトカム率) |       |      |       |                |   | 上界要因(観察研究)* | 対照群分子 | 対照群分子 (%) | 介入群分子 | 介入群分子 (%) | 効果指標(種類) | 効果指標統合値 | 信頼区間 | エビデンスの強さ** | 重要性***  | コメント |   |
|-----------|------------|---------------|-------|------|-------|----------------|---|-------------|-------|-----------|-------|-----------|----------|---------|------|------------|---------|------|---|
|           |            | バイアスリスク*      | 非一貫性* | 不精確* | 非直接性* | その他(出版バイアスなど)* |   |             |       |           |       |           |          |         |      |            |         |      |   |
| 唾液分泌量の改善  | コホート研究/4   | -2            | -1    | -2   | -1    | -1             | 0 | 96          | 42    | 43.8      | 28    | 18        | 64.3     | RR      | 1.47 | 0.83-2.59  | 非常に弱(D) | 8    | ステロイド全身投与は、プラセボと比較して、唾液分泌量を増加させる傾向があるが、有意水準には達しない |
| 涙液分泌量の改善  | コホート研究/4   | -2            | 0     | -2   | -2    | -1             | 0 | 3           | 0     | 0         | 19    | 5         | 26.3     | RR      | 2.2  | 0.15-32.37 | 非常に弱(D) | 8    | 1つの研究で、ステロイド全身投与は涙液分泌を増加させる可能性があるが、有意水準には達しない     |
| 乾燥自覚症状の改善 | コホート研究/4   | -2            | 0     | -2   | -2    | -1             | 0 | 6           | 2     | 33.3      | 28    | 12        | 42.9     | RR      | 1.29 | 0.38-4.31  | 非常に弱(D) | 8    | 1つの研究で、ステロイド全身投与は口腔乾燥症状を改善させる可能性があるが、有意水準には達しない   |
| 感染症の増加    | コホート研究/4   | -2            | 0     | -2   | -2    | -1             | 0 | NA          | NA    | NA        | 28    | 4         | 14.3     | NA      | NA   | NA         | 非常に弱(D) | 7    | 1つの研究で、ステロイド全身投与は感染症を誘発する可能性                      |
|           |            |               |       |      |       |                |   |             |       |           |       |           |          |         |      |            |         |      |   |

コメント(該当するセルに記入)

|  |  |  |  |  |  |  |  |           |                |  |             |                |  |  |  |  |  |  |   |
|--|--|--|--|--|--|--|--|-----------|----------------|--|-------------|----------------|--|--|--|--|--|--|---|
|  |  |  |  |  |  |  |  |           |                |  |             |                |  |  |  |  |  |  | 1) Ichikawa Y. Ryumachi, 1979 [Japanese], 2) Rekten TR. Int Immunopharmacol. 2011のメタアナリシス |
|  |  |  |  |  |  |  |  | 6例中3例のみ評価 | 涙液分泌量が増加した症例数  |  | 28例中19例のみ評価 | 涙液分泌量が増加した症例数  |  |  |  |  |  |  | Ichikawa Y. 1979の報告のみ   |
|  |  |  |  |  |  |  |  | 6例全例で評価   | 口腔乾燥症状が改善した症例数 |  | 28例全例で評価    | 口腔乾燥症状が改善した症例数 |  |  |  |  |  |  | Ichikawa Y. 1979の報告のみ   |
|  |  |  |  |  |  |  |  |           |                |  | PSL投与例28例   | 感染症を発生した症例数    |  |  |  |  |  |  | Ichikawa Y. 1979の報告のみ   |
|  |  |  |  |  |  |  |  |           |                |  |             |                |  |  |  |  |  |  |   |



【4-8 定性的システマティックレビュー】

|       |                              |                   |
|-------|------------------------------|-------------------|
| CQ    | 28                           | ステロイドは腺病変の改善に有用か？ |
| P     | SS の腺病変(唾液腺炎・涙腺炎)、年齢・性別は指定なし |                   |
| I     | ステロイド全身投与(性ステロイドは除く)         |                   |
| C     | プラセボ                         |                   |
| 臨床的文脈 |                              | 腺病変の治療            |

|             |  |
|-------------|--|
| O1          | 唾液分泌量の改善   |
| 非直接性のまとめ    | 1つのRCTでは非直接性は低く、4つのコホート研究では中程度であった。  |
| バイアスリスクのまとめ | 1つのRCTではバイアスリスクは中程度、4つのコホート研究では高度であった。   |
| 非一貫性その他のまとめ | 1つのRCTでは低～中程度、4つのコホート研究では中～高度であった。   |
| コメント        | 1つのRCTで、ステロイドによる明らかな唾液分泌の改善なし。2つの後ろ向きコホート研究のメタアナリシスでは、ステロイド全身投与は、プラセボと比較して、唾液分泌量を増加させる傾向があるが、有意水準には達しない。 |

|             |   |
|-------------|---|
| O2          | 涙液分泌量の改善  |
| 非直接性のまとめ    | 1つのRCTでは非直接性は低く、4つのコホート研究では高度であった。  |
| バイアスリスクのまとめ | 1つのRCTではバイアスリスクは中程度、4つのコホート研究では高度であった。  |
| 非一貫性その他のまとめ | 1つのRCTでは低～中程度、4つのコホート研究では低～高度であった。  |
| コメント        | 1つのRCTで、ステロイドによる明らかな涙液分泌量の改善なし。1つの後ろ向きコホート研究で、ステロイド全身投与は涙液分泌を増加させる可能性があるが、有意水準には達しない。 |

|             |   |
|-------------|---|
| O3          | 乾燥自覚症状の改善   |
| 非直接性のまとめ    | 1つのRCTでは非直接性は低く、4つのコホート研究では高度であった。                                |
| バイアスリスクのまとめ | 1つのRCTではバイアスリスクは中程度、4つのコホート研究では高度であった。                            |
| 非一貫性その他のまとめ | 1つのRCTでは低～中程度、4つのコホート研究では低～高度であった。                                |
| コメント        | 1つのRCTで、ステロイドによる口腔乾燥症状の改善あり。1つの後ろ向きコホート研究で、ステロイド全身投与は口腔乾燥症状を改善させる |

可能性があるが、有意水準には達しない。

|                    |  |
|--------------------|--|
| <b>O4</b>          | 感染症の増加   |
| <b>非直接性のまとめ</b>    | 1つのRCTでは非直接性は高度、4つのコホート研究では高度であった。                       |
| <b>バイアスリスクのまとめ</b> | 1つのRCTではバイアスリスクは中程度、4つのコホート研究では高度であった。                   |
| <b>非一貫性その他のまとめ</b> | 1つのRCTでは低～中程度、4つのコホート研究では低～高度であった。                       |
| <b>コメント</b>        | 1つのRCTで、感染症の記載なし。1つの後ろ向きコホート研究で、ステロイド全身投与は感染症を誘発する可能性あり。 |

【4-9 メタアナリシス】

| <b>CQ</b>  | SSCQ28 ステロイドは腺病変の改善に有用か？   |                 |  |                 |                    |  |          |  |                    |       |                 |       |                 |                  |   |   |    |    |                    |                  |    |    |   |   |                   |  |  |  |  |  |  |
|--|--|-----------------|--|-----------------|--------------------|--|----------|--|--------------------|-------|-----------------|-------|-----------------|------------------|---|---|----|----|--------------------|------------------|----|----|---|---|-------------------|--|--|--|--|--|--|
| <b>P</b>   | SSの腺病変   | <b>I</b>        | ステロイド全身投与  |                 |                    |  |          |  |                    |       |                 |       |                 |                  |   |   |    |    |                    |                  |    |    |   |   |                   |  |  |  |  |  |  |
| <b>C</b>   | プラセボ   | <b>O</b>        | 唾液分泌量の改善   |                 |                    |  |          |  |                    |       |                 |       |                 |                  |   |   |    |    |                    |                  |    |    |   |   |                   |  |  |  |  |  |  |
| <b>研究デザイン</b>  | Retrospective cohort study   | <b>文献数</b>      | 2  |                 |                    |  |          |  |                    |       |                 |       |                 |                  |   |   |    |    |                    |                  |    |    |   |   |                   |  |  |  |  |  |  |
|  |  | <b>コード</b>      | 1) Ichikawa Y. Ryumachi, 1979 [Japanese], 2) Reksten TR. Int Immunopharmacol, 2011 |                 |                    |  |          |  |                    |       |                 |       |                 |                  |   |   |    |    |                    |                  |    |    |   |   |                   |  |  |  |  |  |  |
| <b>モデル</b>   | ランダム効果モデル  | <b>方法</b>       | Inverse-variance method (R 3.2.1)  |                 |                    |  |          |  |                    |       |                 |       |                 |                  |   |   |    |    |                    |                  |    |    |   |   |                   |  |  |  |  |  |  |
| <b>効果指標</b>  | リスク比(RR)   | <b>統合値</b>      | 1.47 ( 0.83 - 2.59 ) P= 0.183  |                 |                    |  |          |  |                    |       |                 |       |                 |                  |   |   |    |    |                    |                  |    |    |   |   |                   |  |  |  |  |  |  |
| <b>Forest plot</b>   | <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Author Year</th> <th colspan="2">Without PSL</th> <th colspan="2">With PSL</th> <th rowspan="2">Risk Ratio [95%CI]</th> </tr> <tr> <th>Total</th> <th>Saliva increase</th> <th>Total</th> <th>Saliva increase</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ichikawa Y. 1979</td> <td>2</td> <td>0</td> <td>20</td> <td>13</td> <td>3.86 [0.30, 49.41]</td> </tr> <tr> <td>Reksten TR. 2011</td> <td>94</td> <td>42</td> <td>8</td> <td>5</td> <td>1.40 [0.78, 2.50]</td> </tr> <tr> <td colspan="6">RE Model IV z=1.33 p=0.18261 tau<sup>2</sup>=0<br/>Q=0.58 p=0.44727 I<sup>2</sup>=0</td> </tr> </tbody> </table> <p>コメント: ステロイド全身投与は、プラセボと比較して、唾液分泌量を増加させる傾向がある。</p> |                 |  | Author Year     | Without PSL        |  | With PSL |  | Risk Ratio [95%CI] | Total | Saliva increase | Total | Saliva increase | Ichikawa Y. 1979 | 2 | 0 | 20 | 13 | 3.86 [0.30, 49.41] | Reksten TR. 2011 | 94 | 42 | 8 | 5 | 1.40 [0.78, 2.50] | RE Model IV z=1.33 p=0.18261 tau <sup>2</sup> =0<br>Q=0.58 p=0.44727 I <sup>2</sup> =0 |  |  |  |  |  |
| Author Year  | Without PSL  |                 | With PSL   |                 | Risk Ratio [95%CI] |  |          |  |                    |       |                 |       |                 |                  |   |   |    |    |                    |                  |    |    |   |   |                   |  |  |  |  |  |  |
|  | Total  | Saliva increase | Total  | Saliva increase |                    |  |          |  |                    |       |                 |       |                 |                  |   |   |    |    |                    |                  |    |    |   |   |                   |  |  |  |  |  |  |
| Ichikawa Y. 1979   | 2  | 0               | 20   | 13              | 3.86 [0.30, 49.41] |  |          |  |                    |       |                 |       |                 |                  |   |   |    |    |                    |                  |    |    |   |   |                   |  |  |  |  |  |  |
| Reksten TR. 2011   | 94   | 42              | 8  | 5               | 1.40 [0.78, 2.50]  |  |          |  |                    |       |                 |       |                 |                  |   |   |    |    |                    |                  |    |    |   |   |                   |  |  |  |  |  |  |
| RE Model IV z=1.33 p=0.18261 tau <sup>2</sup> =0<br>Q=0.58 p=0.44727 I <sup>2</sup> =0 |  |                 |  |                 |                    |  |          |  |                    |       |                 |       |                 |                  |   |   |    |    |                    |                  |    |    |   |   |                   |  |  |  |  |  |  |
| <b>Funnel plot</b>   | <p>コメント: 研究数が少ないため、省略</p>  |                 |  |                 |                    |  |          |  |                    |       |                 |       |                 |                  |   |   |    |    |                    |                  |    |    |   |   |                   |  |  |  |  |  |  |
| <b>その他の解析</b>  | 施行せず   |                 | コメント:<br>有意水準に達しない   |                 |                    |  |          |  |                    |       |                 |       |                 |                  |   |   |    |    |                    |                  |    |    |   |   |                   |  |  |  |  |  |  |
| メタリグレーション  |  |                 |  |                 |                    |  |          |  |                    |       |                 |       |                 |                  |   |   |    |    |                    |                  |    |    |   |   |                   |  |  |  |  |  |  |
| 感度分析   |  |                 |  |                 |                    |  |          |  |                    |       |                 |       |                 |                  |   |   |    |    |                    |                  |    |    |   |   |                   |  |  |  |  |  |  |

#### 【4-10 SRレポートのまとめ】

1本のRCT[採用論文1]、4本の観察研究(2本の前向きコホート[採用論文2、3]、2本の後ろ向きコホート研究[採用論文4、5])を対象にSRを行った。

1つのRCT[採用論文1]で、プラセボと比較して、ステロイドによる明らかな唾液分泌の改善はなかった(エビデンスの強さ:C)。2つの後ろ向きコホート研究[採用論文4、5]のメタアナリシスでは、ステロイド全身投与は、プラセボと比較して、唾液分泌量を増加させる傾向があるが、有意水準には達しなかった(D)。

1つのRCT[採用論文1]で、ステロイドによる明らかな涙液分泌量の改善はなかった(C)。1つの後ろ向きコホート研究[採用論文5]では、ステロイド全身投与は涙液分泌を増加させる可能性が示されたが、有意水準には達しなかった(D)。

1つのRCT[採用論文1]で、ステロイドによる口腔乾燥症状の改善が認められた(C)。1つの後ろ向きコホート研究[採用論文5]で、ステロイド全身投与は口腔乾燥症状を改善させる可能性が示されたが、有意水準には達しなかった(D)。

1つのRCT[採用論文1]で、感染症の記載はなかった(D)。1つの後ろ向きコホート研究[採用論文5]で、ステロイド全身投与は感染症を誘発する可能性が示された(D)。

以上結果から、エビデンスは弱いですが、ステロイドの全身投与は、口腔乾燥症状を改善させる可能性があるものの、明らかな唾液分泌量・涙液分泌量の改善効果は認められない。一方で、エビデンスは弱いですが、感染症を増加される可能性はある。

【4-4 引用文献リスト】

|       |   |   |
|-------|---|---|
| 採用論文  | Fox PC. Clin Exp Rheumatol 11:149-156, 1993 [1]               | Prednisone and piroxicam for treatment of primary Sjögren's syndrome  |
|       | Pijpe J. Ann Rheum Dis 66:107-112, 2007 [2]                   | Progression of salivary gland dysfunction in patients with Sjögren's syndrome   |
|       | Miyawaki S. Intern Med 38:938-943, 1999 [3]                   | Efficacy of low-dose prednisolone maintenance for saliva production and serological abnormalities in patients with primary Sjögren's syndrome                                       |
|       | Reksten TR. Int Immunopharmacol 11:2125-2129, 2011 [4]        | Implications of long-term medication of oral steroids and antimalarial drugs in primary Sjögren's syndrome  |
|       | Ichikawa Y. Ryumachi 19:15-22, 1979 [Japanese] [5]            | Effect of steroid hormone on the salivary and lacrimal secretions in Sjögren's syndrome (author's transl)   |
| 不採用論文 | Lee HK. Ophthalmology 113:198-205, 2006                       | Topical 0.1% prednisolone lowers nerve growth factor expression in keratoconjunctivitis sicca patients  |
|       | Porpla P. Scand J Rheumatol 40:387-390, 2011                  | Failure of oral DHEA treatment to increase local salivary androgen outputs of female patients with Sjögren's syndrome   |
|       | Hartkamp A. Ann Rheum Dis 67:91-97, 2008                      | Effect of dehydroepiandrosterone administration on fatigue, well-being, and functioning in women with primary Sjögren's syndrome: a randomised controlled trial                     |
|       | Bostrom EA. J Rheumatol 35:2005-2011, 2008                    | Salivary resistin reflects local inflammation in Sjögren's syndrome   |
|       | Forsblad-d'Elia H. J Clin Endocrinol Metab 94:2044-2051, 2009 | Low serum levels of sex steroids are associated with disease characteristics in primary Sjögren's syndrome; supplementation with dehydroepiandrosterone restores the concentrations |
|       | Pillemer SR. Arthritis Cre Res 51:601-604, 2004               | Pilot clinical trial of dehydroepiandrosterone (DHEA) versus placebo for Sjögren's syndrome   |
|       | Aragona P. Eur J Ophthalmol 23:368-376, 2013                  | Safety and efficacy of 0.1% clobetasone butyrate eyedrops in the treatment of dry eye in Sjögren's syndrome   |
|       | Asashima H. Int J Rheum                                       | Extremely high salivary beta(2)-microglobulin and   |

|                 |  |  |
|-----------------|--|--|
|                 | Dis 15:e31-33, 2012                                  | Na(+) levels in a Sjögren's syndrome patient   |
|                 | Hong S. J of Ocul Pharmacol Ther, 2007               | Recurrence after topical nonpreserved methylprednisolone therapy for keratoconjunctivitis sicca in Sjögren's syndrome  |
|                 | Izumi M. Ann Rheum Dis 57:464-469, 1998              | Corticosteroid irrigation of parotid gland for treatment of xerostomia in patients with Sjögren's syndrome   |
|                 | Romos-Casals M. J Rheumatol 34:754-761, 2007         | High prevalence of serum metabolic alterations in primary Sjögren's syndrome: influence on clinical and immunological expression   |
|                 | Cordero-Coma M. Ocul Immunol Inflamm 15:99-104, 2007 | Systemic immunomodulatory therapy in severe dry eye secondary to inflammation  |
|                 | Zandbelt MM. Ann Rheum Dis 60:511-513, 2001          | Reversibility of histological and immunohistological abnormalities in sublabial salivary gland biopsy specimens following treatment with corticosteroids in Sjögren's syndrome |
|                 | Yasuda S. Mod Rheumatol 14:70-72, 2004               | Abacterial prostatitis and primary biliary cirrhosis with Sjögren's syndrome   |
|                 | 岩尾篤. 小児科診療 67:1351-1354, 2004                        | 反復する耳下腺腫脹を契機に発見された Sjögren 症候群の 1 例  |
|                 | 宮崎菜穂. 小児科臨床 56:337-341, 2003                         | 反復性耳下腺炎の契機に診断された Sjögren 症候群の 11 歳女児例  |
| <b>その他の引用論文</b> |  |  |

#### 【4-1 データベース検索結果】

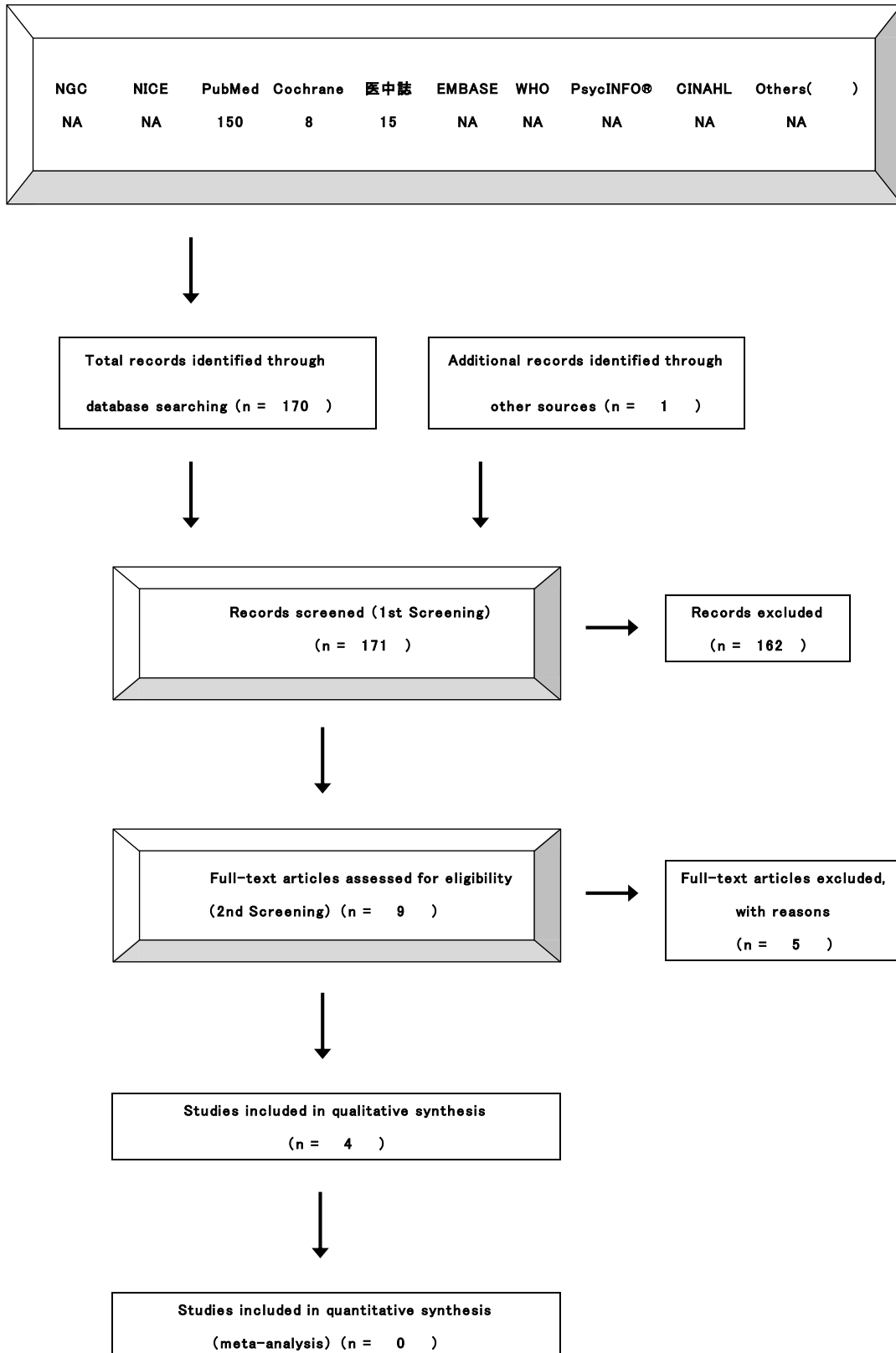
| タイトル   | SS  |         |
|--------|---|---------|
| CQ     | SSCQ29 ステロイドは腺外病変の改善に有用か？   |         |
| データベース | Pubmed  |         |
| 日付     | 2015/7/9  |         |
| 検索者    | 諏訪部(日本医学図書館協会)/坪井(筑波大)  |         |
| #      | 検索式   | 文献数     |
| #1     | Search Sjögren's Syndrome/therapy[MH]   | 1544    |
| #2     | Search (("Adrenal Cortex Hormones"[PA] OR "Adrenal Cortex Hormones"[MH]))                               | 343471  |
| #3     | Search ((Sialadenitis[MH] OR Dacryocystitis[MH] OR Saliva[MH] OR Tears[MH]))                            | 44653   |
| #4     | Search (("2000/01/01"[PDAT] : "2015/05/31"[PDAT]) AND (English[Lang] OR Japanese[Lang]) AND humans[MH]) | 6344142 |
| #5     | Search (#1 AND #2 NOT #3 AND #4)  | 150     |

| タイトル   | SS   |       |
|--------|--|-------|
| CQ     | SSCQ29 ステロイドは腺外病変の改善に有用か？  |       |
| データベース | Cochrane   |       |
| 日付     | 2015/7/9   |       |
| 検索者    | 諏訪部(日本医学図書館協会)/坪井(筑波大)   |       |
| #      | 検索式  | 文献数   |
| #1     | Sjögren's and (syndrome or disease*)                                   | 341   |
| #2     | MeSH descriptor: [Adrenal Cortex Hormones] explode all trees           | 11520 |
| #3     | corticosteroid* or prednisolone  | 15599 |
| #4     | saliva* or tear* or sialadenitis or dacryoadenitis or sicca            | 8628  |
| #5     | #1 and (#2 or #3) not #4 Publication Year from 2000 to 2015, in Trials | 8     |

| タイトル   | SS   |        |
|--------|--|--------|
| CQ     | CQ29 ステロイドは腺外病変の改善に有用か？                                      |        |
| データベース | 医中誌  |        |
| 日付     | 2015/7/9   |        |
| 検索者    | 諏訪部(日本医学図書館協会)/坪井(筑波大)                                       |        |
| #      | 検索式  | 文献数    |
| #1     | (Sjögren 症候群/TH or シェーグレン症候群/AL)                             | 10447  |
| #2     | (副腎皮質ホルモン/TH or ステロイド/AL) or (Prednisolone/TH or プレドニゾロン/AL) | 162819 |
| #3     | (唾液腺炎/TH or 唾液腺炎/AL) or (涙嚢炎/TH or 涙腺炎/AL) or                | 11896  |

|    |  |      |
|----|--|------|
|    | 腺病変/AL or 涙液/TH or 唾液/TH                                 |      |
| #4 | #1 and #2 not #3   | 1153 |
| #5 | #5 (#4) and (PT=原著論文)                                    | 587  |
| #6 | (#5) and (DT=2000:2015)                                  | 482  |
| #7 | (#6) 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) | 15   |

【4-2 文献検索フローチャート】PRISMA声明を改変





【4-3 二次スクリーニング後の一覧表】

| 文献  | 研究デザイン                           | P                       | I  | C              | O                                     | 除外 | コメント                                    |
|---|----------------------------------|-------------------------|--|----------------|---------------------------------------|----|---|
| Liu H. Chin<br>Med J<br>(Engl), 2014                | Prospective, open label, one arm | 14 pSS<br>(14F0M)       | PSL<br>(variable doses)±<br>Immunosuppressant  | None           | Optic neuritis,<br>visual acuity      |    |   |
| Maripuri S.<br>Clin J Am<br>Soc<br>Nephrol,<br>2009 | Retrospective                    | 24 pSS<br>(21F3M)       | PSL<br>(variable doses)±<br>Immunosuppressant  | Without<br>PSL | Renal<br>function                     |    |   |
| Katayama I.<br>Mod<br>Rheumatol,<br>2010            | Retrospective                    | 120pSS<br>(100F20<br>M) | PSL<br>(variable<br>doses)   | Without<br>PSL | Resolution time<br>of AESS            |    |   |
| Suda T.<br>Respiration,<br>2009                     | Retrospective                    | 14pSS(1<br>3F1M)        | PSL<br>(0.5mg/kg/day)+<br>immunosuppressant  | None           | HRCT                                  |    |   |
| Terrier B.<br>Arthritis<br>Rheum,<br>2007           | Retrospective                    | 40pSS(3<br>3F7M)        | PSL(+<br>immunosuppressant, PE)  | None           | Modified<br>Rankin<br>Score           | ✓  | Retrospective<br>な Case Series<br>のため除外 |
| Hyon JY.<br>Cornea,<br>2007                         | Retrospective                    | 38pSS                   | topical<br>corticosteroids,<br>topical<br>autologous<br>serum,<br>and<br>topical<br>cyclospo | None           | Ocular<br>Surface<br>Disease<br>Index | ✓  | ステロイド点眼<br>の腺病変に対<br>する研究のため除外          |

|   |                   |                  | rin A                 |         |  |   |   |
|---|-------------------|------------------|-----------------------|---------|--|---|---|
| Hartkamp A.<br>Ann Rheum<br>Dis, 2008       | RCT               | 60pSS<br>(60F)   | 200mg<br>oral<br>DHEA | Placebo | Fatigue,<br>Depressi<br>ve mood,<br>Mental<br>well<br>being,<br>physical<br>function | ✓ | DHEA 投与研<br>究のため除外                      |
| de Seze J. J<br>Rheum,<br>2006              | Retrospec<br>tive | 14pSS            | PSL+IV<br>CY          | None    | Expande<br>d<br>Disability<br>Status<br>Scale  | ✓ | Retrospective<br>な Case Series<br>のため除外 |
| Pillemer SR.<br>Arthritis<br>Rheum,<br>2004 | RCT               | 14pSS(1<br>4F0M) | 200mg<br>oral<br>DHEA | Placebo | Disease<br>domains:<br>oral,<br>ocular,<br>and<br>laborator<br>y tests               | ✓ | DHEA 投与研<br>究のため除外                      |

#### 【4-4 引用文献リスト】

|       |   |  |
|-------|---|--|
| 採用論文  | Liu H. Chin Med J (Engl)<br>127:3098-104. 2014 [1]          | Application of immunosuppressant facilitates the therapy of optic neuritis combined with Sjögren's syndrome.                           |
|       | Maripuri S. Clin J Am Soc<br>Nephrol 4:1423-31. 2009<br>[2] | Renal involvement in primary Sjögren's syndrome: a clinicopathologic study.  |
|       | Katayama I. Mod<br>Rehumatol<br>20:123-9. 2010 [3]          | Annular erythema associated with Sjögren's syndrome: review of the literature on the management and clinical analysis of skin lesions. |
|       | Shi JH., Respiration<br>78:377-86. 2009 [4]                 | Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome.  |
| 不採用論文 | Terrier B. Arthritis<br>Rheum 57:1520-9. 2007               | Diagnostic and prognostic relevance of neuromuscular biopsy in primary Sjögren's syndrome-related neuropathy.                          |
|       | Hyon JY. Cornea<br>26:S13-5. 2007                           | Management of ocular surface inflammation in Sjogren syndrome.   |





【4-6 評価シート 観察研究】

|          |                           |
|----------|---------------------------|
| 診療ガイドライン | SSC029 ステロイドは膝外病変の改善に有用か？ |
| 対象       | SSの膝外病変                   |
| 介入       | ステロイド全身投与                 |
| 対照       | プラセボ                      |

\*\*バイアスリスク、非直接性  
各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/低い(-1)”、“低(0)”の3段階  
まとは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる  
\*\*\* 上昇要因  
各項目の評価は“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階  
まとは“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる  
各アウトカムごとに別紙にまとはる

| アウトカム             |        | 腎病変の改善   |        |             |             |          |          |       |        |        |        |        |    |    |       |       |      |               |      |      |      |      |         |         |         |      |           |
|-------------------|--------|----------|--------|-------------|-------------|----------|----------|-------|--------|--------|--------|--------|----|----|-------|-------|------|---------------|------|------|------|------|---------|---------|---------|------|-----------|
| 個別研究              |        | バイアスリスク* |        |             |             |          |          |       |        |        |        | 上昇要因** |    |    | 非直接性* |       |      | リスク人数(アウトカム率) |      |      |      |      |         |         |         |      |           |
|                   |        | 選択バイアス   | 実行バイアス | 検出バイアス      | 症例曝露バイアス    | その他      | まとは      | 重反応関係 | 結果減弱交差 | 結果の大きさ | まとは    | 対象     | 介入 | 対照 | アウトカム | まとは   | 対照割合 | 対照割合          | (%)  | 介入割合 | 介入割合 | (%)  | 結果指標(個) | 結果指標(個) | 信頼区間    |      |           |
| 研究コード             | 研究デザイン | 背景因子の差   | ケアの差   | 不適切なアウトカム測定 | 不完全なフォローアップ | 十分な交差の調整 | その他のバイアス | まとは   | 重反応関係  | 結果減弱交差 | 結果の大きさ | まとは    | 対象 | 介入 | 対照    | アウトカム | まとは  | 対照割合          | 対照割合 | (%)  | 介入割合 | 介入割合 | (%)     | 結果指標(個) | 結果指標(個) | 信頼区間 |           |
| Liu H. Chin. 2014 | コホート研究 | -2       | -2     | -1          | 0           | -2       | 0        | -2    | 0      | 0      | 0      | 0      | 0  | 0  | 0     | -2    | -2   | -2            | NA   | NA   | NA   | 27   | NA      | NA      | NA      | NA   | NA        |
| Maniquet S. 2009  | コホート研究 | -2       | -2     | -2          | -1          | -2       | 0        | -2    | 0      | 0      | 0      | 0      | 0  | 0  | 0     | -1    | 0    | -1            | 4    | 2    | 50   | 20   | 17      | 85      | RR      | 5.67 | 0.56-57.2 |
| Katayama I. 2010  | コホート研究 | -2       | -2     | -2          | -2          | -2       | 0        | -2    | 0      | 0      | 0      | 0      | 0  | 0  | 0     | -1    | -2   | -2            | 60   | NA   | NA   | 60   | NA      | NA      | NA      | NA   | NA        |
| Suda T. 2009      | コホート研究 | -2       | -2     | -1          | 0           | -2       | 0        | -2    | 0      | 0      | 0      | 0      | 0  | 0  | 0     | -2    | -2   | -2            | NA   | NA   | NA   | 14   | NA      | NA      | NA      | NA   | NA        |

コメント(該当するセルに記入)

|  |                  |          |                  |                |          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|------------------|----------|------------------|----------------|----------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
|  | 1 arm のみの前向きコホート | 併用薬の調整なし | 全例データあり、但し期間不明   | 1 arm 交絡因子調整なし |          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  | 症例集積研究に近い        | 併用薬の調整なし | 欠損データあり、評価期間バラバラ | 観察期間の統一なし      | 交絡因子調整なし |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  | 症例集積研究に近い        | 併用薬の調整なし | 欠損データあり          | 交絡因子調整なし       |          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  | 1 arm のみ         | 併用薬の調整なし | 全例データあり、但し期間不明   | 1 arm          |          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

【4-6 評価シート 観察研究】

|          |                           |
|----------|---------------------------|
| 診療ガイドライン | SSC029 ステロイドは膝外病変の改善に有用か？ |
| 対象       | SSの膝外病変                   |
| 介入       | ステロイド全身投与                 |
| 対照       | プラセボ                      |

\*\*バイアスリスク、非直接性  
各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/低い(-1)”、“低(0)”の3段階  
まとは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる  
\*\*\* 上昇要因  
各項目の評価は“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階  
まとは“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる  
各アウトカムごとに別紙にまとはる

| アウトカム             |        | 血球減少の改善  |        |             |             |          |          |       |        |        |        |        |    |    |       |       |      |               |      |      |      |      |         |         |         |      |    |
|-------------------|--------|----------|--------|-------------|-------------|----------|----------|-------|--------|--------|--------|--------|----|----|-------|-------|------|---------------|------|------|------|------|---------|---------|---------|------|----|
| 個別研究              |        | バイアスリスク* |        |             |             |          |          |       |        |        |        | 上昇要因** |    |    | 非直接性* |       |      | リスク人数(アウトカム率) |      |      |      |      |         |         |         |      |    |
|                   |        | 選択バイアス   | 実行バイアス | 検出バイアス      | 症例曝露バイアス    | その他      | まとは      | 重反応関係 | 結果減弱交差 | 結果の大きさ | まとは    | 対象     | 介入 | 対照 | アウトカム | まとは   | 対照割合 | 対照割合          | (%)  | 介入割合 | 介入割合 | (%)  | 結果指標(個) | 結果指標(個) | 信頼区間    |      |    |
| 研究コード             | 研究デザイン | 背景因子の差   | ケアの差   | 不適切なアウトカム測定 | 不完全なフォローアップ | 十分な交差の調整 | その他のバイアス | まとは   | 重反応関係  | 結果減弱交差 | 結果の大きさ | まとは    | 対象 | 介入 | 対照    | アウトカム | まとは  | 対照割合          | 対照割合 | (%)  | 介入割合 | 介入割合 | (%)     | 結果指標(個) | 結果指標(個) | 信頼区間 |    |
| Liu H. Chin. 2014 | コホート研究 | -2       | -2     | -1          | 0           | -2       | 0        | -2    | 0      | 0      | 0      | 0      | 0  | 0  | 0     | -2    | -2   | -2            | NA   | NA   | NA   | 27   | NA      | NA      | NA      | NA   | NA |
| Maniquet S. 2009  | コホート研究 | -2       | -2     | -2          | -1          | -2       | 0        | -2    | 0      | 0      | 0      | 0      | 0  | 0  | 0     | -1    | -2   | -2            | 4    | NA   | NA   | 20   | NA      | NA      | NA      | NA   | NA |
| Katayama I. 2010  | コホート研究 | -2       | -2     | -2          | -2          | -2       | 0        | -2    | 0      | 0      | 0      | 0      | 0  | 0  | 0     | -1    | -2   | -2            | 60   | NA   | NA   | 60   | NA      | NA      | NA      | NA   | NA |
| Suda T. 2009      | コホート研究 | -2       | -2     | -1          | 0           | -2       | 0        | -2    | 0      | 0      | 0      | 0      | 0  | 0  | 0     | -2    | -2   | -2            | NA   | NA   | NA   | 14   | NA      | NA      | NA      | NA   | NA |

コメント(該当するセルに記入)

|  |                  |          |                  |                |          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|------------------|----------|------------------|----------------|----------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
|  | 1 arm のみの前向きコホート | 併用薬の調整なし | 全例データあり、但し期間不明   | 1 arm 交絡因子調整なし |          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  | 症例集積研究に近い        | 併用薬の調整なし | 欠損データあり、評価期間バラバラ | 観察期間の統一なし      | 交絡因子調整なし |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  | 症例集積研究に近い        | 併用薬の調整なし | 欠損データあり          | 交絡因子調整なし       |          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  | 1 arm のみ         | 併用薬の調整なし | 全例データあり、但し期間不明   | 1 arm          |          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

【4-6 評価シート 観察研究】

|          |                           |
|----------|---------------------------|
| 診療ガイドライン | SSC029 ステロイドは脳外病変の改善に有用か？ |
| 対象       | SSの脳外病変                   |
| 介入       | ステロイド全身投与                 |
| 対照       | プラセボ                      |

\*バイアスリスク、非直接性  
各ドメインの評価は“高(-2)”, “中/疑い(-1)”, “低(0)”の3段階  
まとは“高(-2)”, “中(-1)”, “低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

\*\* 上昇要因  
各項目の評価は“高(+2)”, “中(+1)”, “低(0)”の3段階  
まとは“高(+2)”, “中(+1)”, “低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる  
各アウトカムごとに別紙にまとめる

| アウトカム             |        | 高ガンマグロブリン血症の改善 |        |             |             |          |          |        |        |        |        |     |    |       |               |       |       |       |       |       |       |          |         |          |         |      |
|-------------------|--------|----------------|--------|-------------|-------------|----------|----------|--------|--------|--------|--------|-----|----|-------|---------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|----------|---------|----------|---------|------|
| 個別研究              |        | バイアスリスク*       |        |             |             |          | 上昇要因**   |        |        |        | 非直接性*  |     |    |       | リスク人数(アウトカム率) |       |       |       |       |       |       |          |         |          |         |      |
|                   |        | 選択バイアス         | 実行バイアス | 検出バイアス      | 虚偽陽性バイアス    | その他      | 量反応関係    | 結果線図交差 | 結果の大きさ | まとは    | 対象     | 介入  | 対照 | アウトカム | まとは           | 対照群分母 | 対照群分子 | (%)   | 介入群分母 | 介入群分子 | (%)   | 結果指標(信頼) | 結果指標(値) | 信頼区間     |         |      |
| 研究コード             | 研究デザイン | 背景因子の差         | ケアの差   | 不適切なアウトカム測定 | 不完全なフォローアップ | 十分な交差の調整 | その他のバイアス | まとは    | 量反応関係  | 結果線図交差 | 結果の大きさ | まとは | 対象 | 介入    | 対照            | アウトカム | まとは   | 対照群分母 | 対照群分子 | (%)   | 介入群分母 | 介入群分子    | (%)     | 結果指標(信頼) | 結果指標(値) | 信頼区間 |
| Liu H. Chin. 2014 | コホート研究 | -2             | -2     | -1          | 0           | -2       | 0        | -2     | 0      | 0      | 0      | 0   | 0  | 0     | 0             | -2    | -2    | NA    | NA    | NA    | 27    | NA       | NA      | NA       | NA      | NA   |
| Manji S. 2009     | コホート研究 | -2             | -2     | -2          | -1          | -2       | 0        | -2     | 0      | 0      | 0      | 0   | 0  | 0     | 0             | -1    | -2    | 4     | NA    | NA    | 20    | NA       | NA      | NA       | NA      | NA   |
| Katayama I. 2010  | コホート研究 | -2             | -2     | -2          | -2          | -2       | 0        | -2     | 0      | 0      | 0      | 0   | 0  | 0     | 0             | -1    | -2    | 60    | NA    | NA    | 60    | NA       | NA      | NA       | NA      | NA   |
| Suda T. 2009      | コホート研究 | -2             | -2     | -1          | 0           | -2       | 0        | -2     | 0      | 0      | 0      | 0   | 0  | 0     | 0             | -2    | -2    | NA    | NA    | NA    | 14    | NA       | NA      | NA       | NA      | NA   |

コメント(該当するセルに記入)

|           |                  |          |                  |                 |          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |          |        |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|-----------|------------------|----------|------------------|-----------------|----------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|----------|--------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
|           | 1 arm のみの前向きコホート | 併用薬の調整なし | 全例データあり、但し期間不明   | 1 arm, 交差因子調整なし |          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 1 arm のみ | 記載なく不明 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 症例集積研究に近い | 背景一致せず           | 併用薬の調整なし | 欠損データあり、評価期間バラバラ | 観察期間の統一無し       | 交差因子調整なし |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 併用薬調整なし  | 記載なく不明 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 症例集積研究に近い | 背景一致せず           | 併用薬の調整なし | 欠損データあり          | 欠損データあり         | 交差因子調整なし |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 併用薬調整なし  | 記載なく不明 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|           | 1 arm のみ         | 併用薬の調整なし | 全例データあり、但し期間不明   | 1 arm           |          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 1 arm のみ | 記載なく不明 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

【4-6 評価シート 観察研究】

|          |                           |
|----------|---------------------------|
| 診療ガイドライン | SSC029 ステロイドは脳外病変の改善に有用か？ |
| 対象       | SSの脳外病変                   |
| 介入       | ステロイド全身投与                 |
| 対照       | プラセボ                      |

\*バイアスリスク、非直接性  
各ドメインの評価は“高(-2)”, “中/疑い(-1)”, “低(0)”の3段階  
まとは“高(-2)”, “中(-1)”, “低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

\*\* 上昇要因  
各項目の評価は“高(+2)”, “中(+1)”, “低(0)”の3段階  
まとは“高(+2)”, “中(+1)”, “低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる  
各アウトカムごとに別紙にまとめる

| アウトカム             |        | 中枢神経障害の改善 |        |             |             |          |          |        |        |        |        |     |    |       |               |       |       |       |       |       |       |          |         |          |         |      |
|-------------------|--------|-----------|--------|-------------|-------------|----------|----------|--------|--------|--------|--------|-----|----|-------|---------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|----------|---------|----------|---------|------|
| 個別研究              |        | バイアスリスク*  |        |             |             |          | 上昇要因**   |        |        |        | 非直接性*  |     |    |       | リスク人数(アウトカム率) |       |       |       |       |       |       |          |         |          |         |      |
|                   |        | 選択バイアス    | 実行バイアス | 検出バイアス      | 虚偽陽性バイアス    | その他      | 量反応関係    | 結果線図交差 | 結果の大きさ | まとは    | 対象     | 介入  | 対照 | アウトカム | まとは           | 対照群分母 | 対照群分子 | (%)   | 介入群分母 | 介入群分子 | (%)   | 結果指標(信頼) | 結果指標(値) | 信頼区間     |         |      |
| 研究コード             | 研究デザイン | 背景因子の差    | ケアの差   | 不適切なアウトカム測定 | 不完全なフォローアップ | 十分な交差の調整 | その他のバイアス | まとは    | 量反応関係  | 結果線図交差 | 結果の大きさ | まとは | 対象 | 介入    | 対照            | アウトカム | まとは   | 対照群分母 | 対照群分子 | (%)   | 介入群分母 | 介入群分子    | (%)     | 結果指標(信頼) | 結果指標(値) | 信頼区間 |
| Liu H. Chin. 2014 | コホート研究 | -2        | -2     | -1          | 0           | -2       | 0        | -2     | 0      | 0      | 0      | 0   | 0  | 0     | 0             | -2    | 0     | NA    | NA    | NA    | 27    | 17       | 63      | NA       | NA      | NA   |
| Manji S. 2009     | コホート研究 | -2        | -2     | -2          | -1          | -2       | 0        | -2     | 0      | 0      | 0      | 0   | 0  | 0     | 0             | -1    | -2    | 4     | NA    | NA    | 20    | NA       | NA      | NA       | NA      | NA   |
| Katayama I. 2010  | コホート研究 | -2        | -2     | -2          | -2          | -2       | 0        | -2     | 0      | 0      | 0      | 0   | 0  | 0     | 0             | -1    | -2    | 60    | NA    | NA    | 60    | NA       | NA      | NA       | NA      | NA   |
| Suda T. 2009      | コホート研究 | -2        | -2     | -1          | 0           | -2       | 0        | -2     | 0      | 0      | 0      | 0   | 0  | 0     | 0             | -2    | -2    | NA    | NA    | NA    | 14    | NA       | NA      | NA       | NA      | NA   |

コメント(該当するセルに記入)

|           |                  |          |                  |                 |          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |          |        |  |  |  |  |        |  |  |  |  |
|-----------|------------------|----------|------------------|-----------------|----------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|----------|--------|--|--|--|--|--------|--|--|--|--|
|           | 1 arm のみの前向きコホート | 併用薬の調整なし | 全例データあり、但し期間不明   | 1 arm, 交差因子調整なし |          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 1 arm のみ | 記載なく不明 |  |  |  |  | ON10 明 |  |  |  |  |
| 症例集積研究に近い | 背景一致せず           | 併用薬の調整なし | 欠損データあり、評価期間バラバラ | 観察期間の統一無し       | 交差因子調整なし |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 併用薬調整なし  | 記載なく不明 |  |  |  |  |        |  |  |  |  |
| 症例集積研究に近い | 背景一致せず           | 併用薬の調整なし | 欠損データあり          | 欠損データあり         | 交差因子調整なし |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 併用薬調整なし  | 記載なく不明 |  |  |  |  |        |  |  |  |  |
|           | 1 arm のみ         | 併用薬の調整なし | 全例データあり、但し期間不明   | 1 arm           |          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 1 arm のみ | 記載なく不明 |  |  |  |  |        |  |  |  |  |

【4-6 評価シート 縦断研究】

|          |                           |
|----------|---------------------------|
| 診療ガイドライン | SSCQ29 ステロイドは膝外病変の改善に有用か？ |
| 対象       | SSの膝外病変                   |
| 介入       | ステロイド全身投与                 |
| 対照       | プラセボ                      |

\*バイアスリスク、非直接性  
各ドメインの評価は“高(+2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階  
まともは“高(+2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる  
\*\* 上昇要因  
各項目の評価は“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階  
まともは“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる  
各アウトカムごとに別紙にまとめる

| アウトカム             |        | 末梢神経障害の改善 |        |             |             |           |          |     |        |      |      |       |    |    |               |       |     |     |     |     |          |          |          |      |    |
|-------------------|--------|-----------|--------|-------------|-------------|-----------|----------|-----|--------|------|------|-------|----|----|---------------|-------|-----|-----|-----|-----|----------|----------|----------|------|----|
| 個別研究              |        | バイアスリスク*  |        |             |             |           |          |     | 上昇要因** |      |      | 非直接性* |    |    | リスク人数(アウトカム率) |       |     |     |     |     |          |          |          |      |    |
|                   |        | 選択バイアス    | 実行バイアス | 検出バイアス      | 症例対象バイアス    | その他       | まとも      | 重反応 | 効果減弱   | 効果増大 | まとも  | 対象    | 介入 | 対照 | アウトカム         | まとも   | 対照群 | 介入群 | 介入群 | 介入群 | 効果指標(信頼) | 効果指標(信頼) | 信頼区間     |      |    |
| 研究コード             | 研究デザイン | 背景因子の差    | ケアの差   | 不適切なアウトカム測定 | 不完全なフォローアップ | 不十分な交絡の調整 | その他のバイアス | まとも | 重反応    | 効果減弱 | 効果増大 | まとも   | 対象 | 介入 | 対照            | アウトカム | まとも | 対照群 | 介入群 | 介入群 | 介入群      | 効果指標(信頼) | 効果指標(信頼) | 信頼区間 |    |
| Liu H. Chin, 2014 | コホート研究 | -2        | -2     | -1          | 0           | -2        | 0        | -2  | 0      | 0    | 0    | 0     | 0  | 0  | 0             | -2    | -2  | NA  | NA  | NA  | 27       | NA       | NA       | NA   | NA |
| Maripuri S, 2009  | コホート研究 | -2        | -2     | -2          | -1          | -2        | 0        | -2  | 0      | 0    | 0    | 0     | 0  | 0  | -1            | -2    | -2  | 4   | NA  | NA  | 20       | NA       | NA       | NA   | NA |
| Katayama I, 2010  | コホート研究 | -2        | -2     | -2          | -2          | -2        | 0        | -2  | 0      | 0    | 0    | 0     | 0  | 0  | -1            | -2    | -2  | 60  | NA  | NA  | 60       | NA       | NA       | NA   | NA |
| Suda T, 2009      | コホート研究 | -2        | -2     | -1          | 0           | -2        | 0        | -2  | 0      | 0    | 0    | 0     | 0  | 0  | -2            | -2    | -2  | NA  | NA  | NA  | 14       | NA       | NA       | NA   | NA |

コメント(該当するセルに記入)

|  |                  |          |                 |                  |           |          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|------------------|----------|-----------------|------------------|-----------|----------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
|  | 1 arm のみの前向きコホート | 併用薬の調整なし | 全例データあり、但し間隔不明瞭 | 1 arm, 交絡因子調整なし  |           |          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  | 症例集積研究に近い        | 背景一致せず   | 併用薬の調整なし        | 欠損データあり、評価期間パラバラ | 観察期間の統一無し | 交絡因子調整なし |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  | 症例集積研究に近い        | 背景一致せず   | 併用薬の調整なし        | 欠損データあり          | 欠損データあり   | 交絡因子調整なし |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  | 1 arm のみ         | 併用薬の調整なし | 全例データあり、但し間隔不明瞭 | 1 arm            |           |          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

【4-6 評価シート 縦断研究】

|          |                           |
|----------|---------------------------|
| 診療ガイドライン | SSCQ29 ステロイドは膝外病変の改善に有用か？ |
| 対象       | SSの膝外病変                   |
| 介入       | ステロイド全身投与                 |
| 対照       | プラセボ                      |

\*バイアスリスク、非直接性  
各ドメインの評価は“高(+2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階  
まともは“高(+2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる  
\*\* 上昇要因  
各項目の評価は“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階  
まともは“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる  
各アウトカムごとに別紙にまとめる

| アウトカム             |        | 関節・皮膚・筋病変の改善 |        |             |             |           |          |     |        |      |      |       |    |    |               |       |     |     |     |     |          |          |          |      |      |
|-------------------|--------|--------------|--------|-------------|-------------|-----------|----------|-----|--------|------|------|-------|----|----|---------------|-------|-----|-----|-----|-----|----------|----------|----------|------|------|
| 個別研究              |        | バイアスリスク*     |        |             |             |           |          |     | 上昇要因** |      |      | 非直接性* |    |    | リスク人数(アウトカム率) |       |     |     |     |     |          |          |          |      |      |
|                   |        | 選択バイアス       | 実行バイアス | 検出バイアス      | 症例対象バイアス    | その他       | まとも      | 重反応 | 効果減弱   | 効果増大 | まとも  | 対象    | 介入 | 対照 | アウトカム         | まとも   | 対照群 | 介入群 | 介入群 | 介入群 | 効果指標(信頼) | 効果指標(信頼) | 信頼区間     |      |      |
| 研究コード             | 研究デザイン | 背景因子の差       | ケアの差   | 不適切なアウトカム測定 | 不完全なフォローアップ | 不十分な交絡の調整 | その他のバイアス | まとも | 重反応    | 効果減弱 | 効果増大 | まとも   | 対象 | 介入 | 対照            | アウトカム | まとも | 対照群 | 介入群 | 介入群 | 介入群      | 効果指標(信頼) | 効果指標(信頼) | 信頼区間 |      |
| Liu H. Chin, 2014 | コホート研究 | -2           | -2     | -1          | 0           | -2        | 0        | -2  | 0      | 0    | 0    | 0     | 0  | 0  | -2            | -2    | -2  | NA  | NA  | NA  | 27       | NA       | NA       | NA   | NA   |
| Maripuri S, 2009  | コホート研究 | -2           | -2     | -2          | -1          | -2        | 0        | -2  | 0      | 0    | 0    | 0     | 0  | 0  | -1            | -2    | -2  | 4   | 2   | 50  | 20       | NA       | NA       | NA   | NA   |
| Katayama I, 2010  | コホート研究 | -2           | -2     | -2          | -2          | -2        | 0        | -2  | 0      | 0    | 0    | 0     | 0  | 0  | -1            | -1    | -1  | 60  | 5   | 8.3 | 60       | 18       | 30       | RR   | 4.71 |
| Suda T, 2009      | コホート研究 | -2           | -2     | -1          | 0           | -2        | 0        | -2  | 0      | 0    | 0    | 0     | 0  | 0  | -2            | -2    | -2  | NA  | NA  | NA  | 14       | NA       | NA       | NA   | NA   |

コメント(該当するセルに記入)

|  |                  |          |                 |                  |           |          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|------------------|----------|-----------------|------------------|-----------|----------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
|  | 1 arm のみの前向きコホート | 併用薬の調整なし | 全例データあり、但し間隔不明瞭 | 1 arm, 交絡因子調整なし  |           |          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  | 症例集積研究に近い        | 背景一致せず   | 併用薬の調整なし        | 欠損データあり、評価期間パラバラ | 観察期間の統一無し | 交絡因子調整なし |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  | 症例集積研究に近い        | 背景一致せず   | 併用薬の調整なし        | 欠損データあり          | 欠損データあり   | 交絡因子調整なし |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  | 1 arm のみ         | 併用薬の調整なし | 全例データあり、但し間隔不明瞭 | 1 arm            |           |          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |





【4-8 定性的システマティックレビュー】

|             |  |                    |
|-------------|--|--------------------|
| CQ          | 29   | ステロイドは腺外症状の改善に有用か？ |
| P           | SSの腺外病変(年齢・性別は問わず)                                   |                    |
| I           | ステロイド全身投与  |                    |
| C           | プラセボ   |                    |
| 臨床的文脈       |  | 腺外病変の治療            |
| O1          | ESSDAIの改善  |                    |
| 非直接性のまとめ    | 4つのコホート研究では高度であった。                                   |                    |
| バイアスリスクのまとめ | 4つのコホート研究では高度であった。                                   |                    |
| 非一貫性その他のまとめ | 4つのコホート研究では中等度であった。                                  |                    |
| コメント        | 4つのコホート研究いずれにおいても、ステロイド全身投与によるESSDAIの改善を検討したものはなかった。 |                    |

|             |  |  |
|-------------|--|--|
| O2          | ESSPRIの改善  |  |
| 非直接性のまとめ    | 4つのコホート研究では高度であった。                                   |  |
| バイアスリスクのまとめ | 4つのコホート研究では高度であった。                                   |  |
| 非一貫性その他のまとめ | 4つのコホート研究では中等度であった。                                  |  |
| コメント        | 4つのコホート研究いずれにおいても、ステロイド全身投与によるESSPRIの改善を検討したものはなかった。 |  |

|             |   |  |
|-------------|---|--|
| O3          | 肺病変の改善  |  |
| 非直接性のまとめ    | 4つのコホート研究では高度であった。  |  |
| バイアスリスクのまとめ | 4つのコホート研究では高度であった。  |  |
| 非一貫性その他のまとめ | 4つのコホート研究では中等度であった。   |  |
| コメント        | 1つの後ろ向きコホート研究においてステロイド全身投与は肺病変を改善させる可能性が示されたが、コントロール群との比較はない。 |  |

|             |                     |  |
|-------------|---------------------|--|
| O4          | 腎病変の改善              |  |
| 非直接性のまとめ    | 4つのコホート研究では高度であった。  |  |
| バイアスリスクのまとめ | 4つのコホート研究では高度であった。  |  |
| 非一貫性その他のまとめ | 4つのコホート研究では中等度であった。 |  |

|      |  |
|------|--|
| コメント | 1つの後ろ向きコホート研究において、ステロイド全身投与は、コントロール群と比較して、腎病変を改善させる可能性が示されたが、有意水準には達しない。 |
|------|--|

|             |  |
|-------------|--|
| O5          | 血球減少の改善  |
| 非直接性のまとめ    | 4つのコホート研究では高度であった。                                 |
| バイアスリスクのまとめ | 4つのコホート研究では高度であった。                                 |
| 非一貫性その他のまとめ | 4つのコホート研究では中等度であった。                                |
| コメント        | 4つのコホート研究いずれにおいても、ステロイド全身投与による血球減少の改善を検討したものはなかった。 |

|             |   |
|-------------|---|
| O6          | 高ガンマグロブリン血症の改善  |
| 非直接性のまとめ    | 4つのコホート研究では高度であった。  |
| バイアスリスクのまとめ | 4つのコホート研究では高度であった。  |
| 非一貫性その他のまとめ | 4つのコホート研究では中等度であった。                                       |
| コメント        | 4つのコホート研究いずれにおいても、ステロイド全身投与による高ガンマグロブリン血症の改善を検討したものはなかった。 |

|             |   |
|-------------|---|
| O7          | 中枢神経病変の改善   |
| 非直接性のまとめ    | 4つのコホート研究では高度であった。  |
| バイアスリスクのまとめ | 4つのコホート研究では高度であった。  |
| 非一貫性その他のまとめ | 4つのコホート研究では中等度であった。   |
| コメント        | 1つの前向きコホート研究においてステロイド全身投与は中枢神経病変を改善させる可能性が示されたが、コントロール群との比較はない。 |

|             |  |
|-------------|--|
| O8          | 末梢神経障害の改善  |
| 非直接性のまとめ    | 4つのコホート研究では高度であった。                                   |
| バイアスリスクのまとめ | 4つのコホート研究では高度であった。                                   |
| 非一貫性その他のまとめ | 4つのコホート研究では中等度であった。                                  |
| コメント        | 4つのコホート研究いずれにおいても、ステロイド全身投与による末梢神経障害の改善を検討したものはなかった。 |

|                    |   |
|--------------------|---|
| <b>O9</b>          | 関節・皮膚・筋病変の改善  |
| <b>非直接性のまとめ</b>    | 4つのコホート研究では高度であった。                                      |
| <b>バイアスリスクのまとめ</b> | 4つのコホート研究では高度であった。                                      |
| <b>非一貫性その他のまとめ</b> | 4つのコホート研究では中等度であった。                                     |
| <b>コメント</b>        | 1つの後ろ向きコホート研究においてステロイド全身投与は、コントロール群と比較して、皮膚病変を有意に改善させた。 |

|                    |   |
|--------------------|---|
| <b>O10</b>         | 感染症の増加  |
| <b>非直接性のまとめ</b>    | 4つのコホート研究では高度であった。                                |
| <b>バイアスリスクのまとめ</b> | 4つのコホート研究では高度であった。                                |
| <b>非一貫性その他のまとめ</b> | 4つのコホート研究では中等度であった。                               |
| <b>コメント</b>        | 4つのコホート研究いずれにおいても、ステロイド全身投与による感染症の増加を検討したものはなかった。 |

#### 【4-10 SRレポートのまとめ】

4本の観察研究[採用論文 1-4]を対象にSRを行った。

1つのコホート研究[採用論文 4]では、ステロイド全身投与は肺病変を改善させる可能性が示されたが、コントロール群との比較はない(D)。

1つのコホート研究[採用論文 2]では、ステロイド全身投与はコントロール群と比較して腎病変を改善させる可能性が示されたが、有意水準には達しなかった(D)。

1つのコホート研究[採用論文 1]では、ステロイド全身投与は中枢神経病変を改善させる可能性が示されたが、コントロール群との比較はない(D)。

1つのコホート研究[採用論文 4]では、ステロイド全身投与はコントロール群と比較して関節・皮膚・筋病変を有意に改善させた(D)。

4つのコホート研究[採用論文 1-4]いずれにおいても、ESSDAIの改善, ESSPRIの改善, 血球減少の改善, 高ガンマグロブリン血症の改善, 末梢神経障害の改善, 感染症の増加に関して未検討であった(D)。

以上の結果から、エビデンスは弱いですが、ステロイドの全身投与は肺・腎・中枢神経・関節/皮膚/筋病変を改善させる可能性がある。その他の腺外病変におけるステロイドの全身投与の効果に関してはエビデンスに乏しくケースごとの検討が必要である。また、腺外病変に対するステロイドの全身投与における感染症の増加に関してもエビデンスに乏しくケースごとの検討が必要である。

#### 【4-4 引用文献リスト】

|       |   |  |
|-------|---|--|
| 採用論文  | Liu H. Chin Med J (Engl) 127:3098–104. 2014 [1]       | Application of immunosuppressant facilitates the therapy of optic neuritis combined with Sjögren's syndrome.   |
|       | Maripuri S. Clin J Am Soc Nephrol 4:1423–31. 2009 [2] | Renal involvement in primary Sjögren's syndrome: a clinicopathologic study.  |
|       | Katayama I. Mod Rheumatol 20:123–9. 2010 [3]          | Annular erythema associated with Sjögren's syndrome: review of the literature on the management and clinical analysis of skin lesions.                         |
|       | Shi JH,. Respiration 78:377–86. 2009 [4]              | Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome.  |
| 不採用論文 | Terrier B. Arthritis Rheum 57:1520–9. 2007            | Diagnostic and prognostic relevance of neuromuscular biopsy in primary Sjögren's syndrome-related neuropathy.  |
|       | Hyon JY. Cornea 26:S13–5. 2007                        | Management of ocular surface inflammation in Sjogren syndrome.   |
|       | Hartkamp A. Ann Rheum Dis 67:91–7. 2008               | Effect of dehydroepiandrosterone administration on fatigue, well-being, and functioning in women with primary Sjogren syndrome: a randomised controlled trial. |
|       | de Seze J. J Rheum 33:709–11. 2006                    | Myelopathies secondary to Sjögren's syndrome:  |
|       | Pillemer SR. Arthritis Rheum 51:601–4. 2004           | Pilot clinical trial of dehydroepiandrosterone (DHEA) versus placebo for Sjögren's syndrome.   |

## 4-1 データベース検索結果】

|        |                        |
|--------|------------------------|
| タイトル   | 全身治療(ステロイド、免疫抑制薬)      |
| CQ     | 免疫抑制薬は腺病変の改善に有用か       |
| データベース | Pubmed                 |
| 日付     | 2015/07/07             |
| 検索者    | 諏訪部(日本医学図書館協会)/坪井(筑波大) |

| # | 検索式   | 文献数      |
|---|---|----------|
| 1 | Search "Sjögren's Syndrome/therapy"[MH]   | 1545     |
| 2 | Search ("Immunosuppressive Agents"[PA] OR "Immunosuppressive Agents"[MH])                               | 287058   |
| 3 | Search (Sialadenitis[MH] OR Dacryocystitis[MH] OR Saliva[MH] OR Tears[MH])                              | 44657    |
| 4 | Search (("2000/01/01"[PDAT] : "2015/05/31"[PDAT]) AND (English[Lang] OR Japanese[Lang]) AND humans[MH]) | 6344142  |
| 5 | <b>Search (#1 AND #2 AND #3 AND #4)</b>   | <b>6</b> |

|        |                        |
|--------|------------------------|
| タイトル   | 全身治療(ステロイド、免疫抑制薬)      |
| CQ     | 免疫抑制薬は腺病変の改善に有用か       |
| データベース | Cochrane               |
| 日付     | 2015/07/07             |
| 検索者    | 諏訪部(日本医学図書館協会)/坪井(筑波大) |

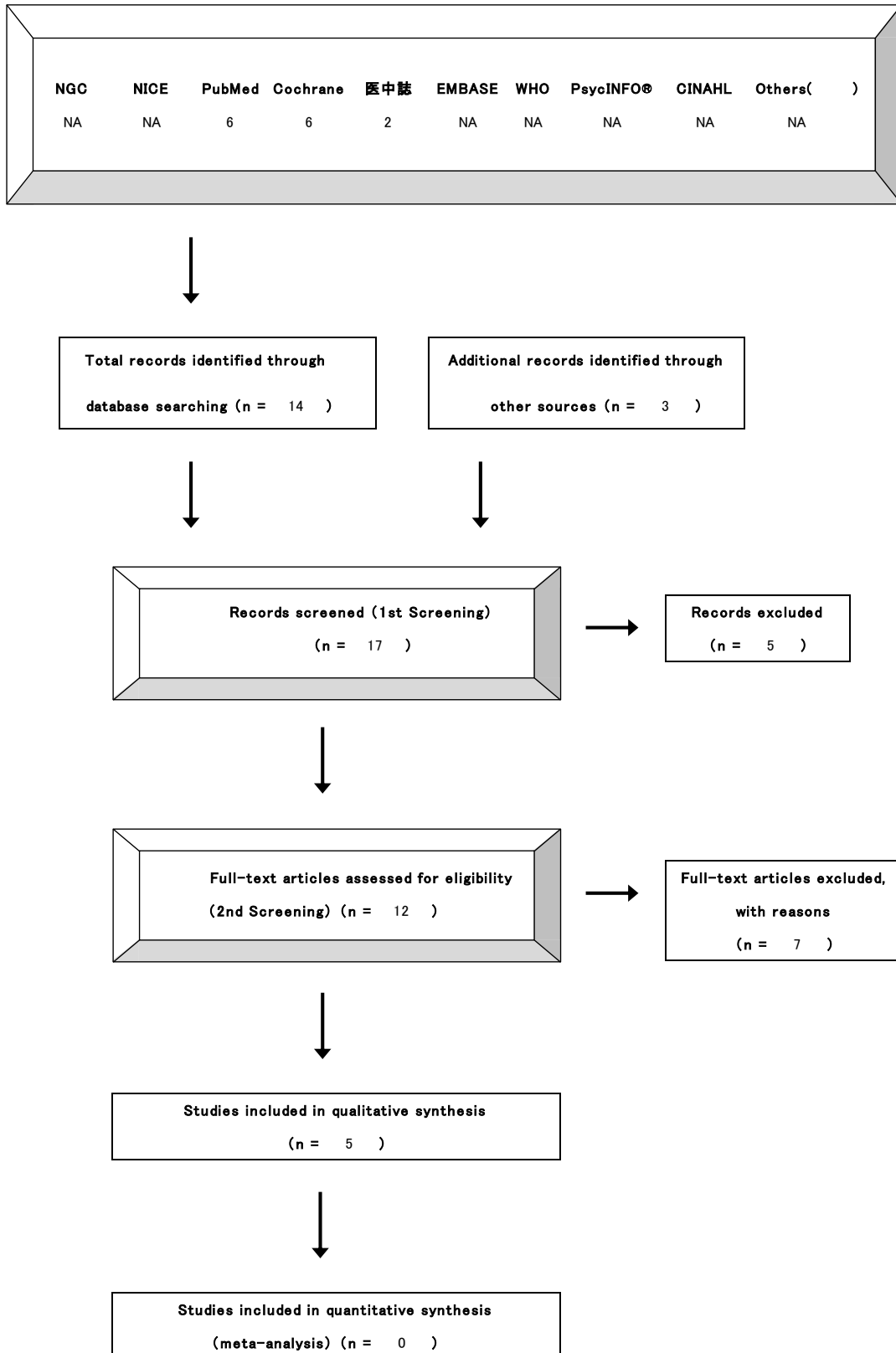
| # | 検索式  | 文献数      |
|---|--|----------|
| 1 | Sjögren's and (syndrome or disease*)   | 341      |
| 2 | Immunosuppressive Agents   | 4405     |
| 3 | cyclosporine A or azathioprine or methotrexate or cyclophosphamide or mizoribine or bredinin | 17069    |
| 4 | saliva* or tear* or sialadenitis or dacryoadenitis or sicca                                  | 8628     |
| 5 | <b>#1 and (#2 or #3) and #4 Publication Year from 2000 to 2015, in Trials</b>                | <b>6</b> |

|        |                        |
|--------|------------------------|
| タイトル   | 全身治療(ステロイド、免疫抑制薬)      |
| CQ     | 免疫抑制薬は腺病変の改善に有用か       |
| データベース | 医中誌                    |
| 日付     | 2015/07/07             |
| 検索者    | 諏訪部(日本医学図書館協会)/坪井(筑波大) |

| # | 検索式  | 文献数     |
|---|--|---------|
| 1 | (Sjögren 症候群/TH or シェーグレン症候群/AL)                 | 10,447  |
| 2 | (免疫抑制剤/TH or 免疫抑制剤/AL) or (Ciclosporin/TH or シクロ | 125,678 |

|   |   |        |
|---|---|--------|
|   | スポリン A/AL) or (Azathioprine/TH or アザチオプリン/AL) or<br>(Methotrexate/TH or メトトレキサート/AL) or<br>(Cyclophosphamide/TH or シクロフォスファミド/AL) or<br>(Mizoribine/TH or ミゾリビン/AL) |        |
| 3 | (唾液腺炎/TH or 唾液腺炎/AL) or (涙嚢炎/TH or 涙腺炎/AL) or<br>腺病変/AL or 涙液/TH or 唾液/TH   | 11,896 |
| 4 | #1 and #2 and #3  | 9      |
| 5 | (#4) and (PT=原著論文)  | 2      |
| 6 | (#5) and (DT=2000:2015)   | 2      |

【4-2 文献検索フローチャート】PRISMA声明を改変



【4-3 二次スクリーニング後の一覧表】

| 文献  | 研究デザイン                           | P  | I  | C         | O  | 除外 | コメント                                  |
|---|----------------------------------|--|--|-----------|--|----|---------------------------------------|
| Moutsopoulos NM, Ann rheum dis, 2008        | RCT, double-blind                | 22 SS (11 etanercept vs 11 placebo)                    | 25 mg etanercept, twice weekly   | placebo   | cell surface marker, cytokines   | ✓  | etanercept は生物学的製剤であるため除外。(PBMC 解析のみ) |
| Sankar V, Arthritis rheum, 2004             | RCT, double-blind                | 28 SS (14 etanercept vs 14 placebo)                    | 25 mg etanercept   | placebo   | Schirmer test, Focus score, Van Bijsterveld score, VAS, IgG, ESR             | ✓  | etanercept は生物学的製剤であるため除外             |
| Nakayamada S, Rheumatol, 2009               | Prospective, Open label          | 74 SS (40 mizoribine-treated vs 34 untreated patients) | mizoribine 150mg daily   | untreated | Salivary secretion, Serum IgG, histological classification of salivary gland |    |                                       |
| Adler S, Arthritis Care Res (Hoboken), 2013 | Prospective, Open label, One arm | 11 SS  | abatacept (500 mg below 60 kg body weight or 750 mg above 60 kg body weight) | None      | Saliva secretion, Focus score, IgG   | ✓  | abatacept は生物学的製剤であるため除外              |
| Lard LR, J Rheumatol, 2010                  | Case Report                      | 1 SS<br>Case Report                                    | None   | None      | None   | ✓  | Case report であり、IgG4-RD 症例のため除外       |
| Nakayamada S, Mod Rheumatol, 2007           | Prospective, Open label, One arm | 59 SS  | mizoribine 150mg daily   | None      | Salivary secretion, VAS  |    |                                       |



|  |                                  |                     |                                      |         |  |   |                                       |
|--|----------------------------------|---------------------|--------------------------------------|---------|--|---|---------------------------------------|
| Willeke P, Arthritis Res Ther, 2007      | Prospective, Open label, One arm | 11 SS               | mycophenolate mofetil 1,440 mg daily | None    | Salivary secretion, Schirmer's test, SF-36, VAS, HAQ, ESR, IgG, RF, Anti-SSA/B | ✓ | MMF は対象外のため除外                         |
| 筒井清広、石川県立中央病院医学誌、2006                    | Case Report                      | 1 SS<br>Case Report | prednisolone                         | None    | 皮膚病変   | ✓ | Case Report かつステロイド治療 かつ 皮膚病変の検討のため除外 |
| Shibata Shigeru, Internal Medicine, 2004 | Case Report                      | 1 SS<br>Case Report | cyclosporin, prednisolone            | None    | 間質性膀胱炎   | ✓ | Case Report かつ 間質性膀胱炎の検討のため除外         |
| Drosos AA, Ann Rheum Dis, 1986           | RCT, double-blind                | 20 SS               | cyclosporin 5mg/kg daily             | placebo | Parotid flow, Schirmer's test, Lymphocytic infiltration of salivary gland      |   |                                       |
| Skopouli FN, Clin Exp Rheum, 1996        | Prospective, Open label, One arm | 17 SS               | methotrexate 0.2mg/kg weekly         | None    | Subjective xerostomia and xerophthalmia  |   |                                       |
| Elizabeth JP, J. Rheumatol, 1998         | RCT, double-blind                | 25 SS               | azathioprine 1mg/kg daily            | placebo | Schirmer test, Saliva, Focus score, VAS, IgG, ESR                              |   |                                       |

#### 【4-4 引用文献リスト】

|          |  |   |
|----------|--|---|
| 採用論文     | Nakayamada S.<br>Rheumatology (Oxford)<br>48:1279-82. 2009 [1] | Usefulness of initial histological features for stratifying Sjögren's syndrome responders to mizoribine therapy.                                      |
|          | Nakayamada S. Mod<br>Rheumatol 17:464-9.<br>2007 [2]           | Effi cacy and safety of mizoribine for the treatment of Sjögren's syndrome: a multicenter open-label clinical trial                                   |
| 不採用論文    | Moutsopoulos NM. Ann<br>Rheum Dis 67:1437-43.<br>2008          | Lack of efficacy of etanercept in Sjögren syndrome correlates with failed suppression of tumour necrosis factor alpha and systemic immune activation. |
|          | Sankar V. Arthritis<br>Rheum 50:2240-5. 2004                   | Etanercept in Sjögren's syndrome: a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled pilot clinical trial.                                    |
|          | Adler S. Arthritis Care<br>Res (Hoboken)<br>65:1862-8. 2013    | Evaluation of histologic, serologic, and clinical changes in response to abatacept treatment of primary Sjögren's syndrome: a pilot study.            |
|          | Lard LR. J Rheumatol<br>37:1363. 2010                          | Just another case of Sjögren's syndrome?  |
|          | Willeke P. Arthritis Res<br>Ther 9:R115. 2007                  | Mycophenolate sodium treatment in patients with primary Sjögren syndrome: a pilot trial.  |
|          | 筒井清広. 石川県立中<br>央病院医学誌<br>28:31-33. 2006                        | シェーグレン症候群を合併した亜急性皮膚エリテマトーデスの1例  |
|          | Shibata Shigeru.<br>Internal Medicine<br>43:248-252. 2004      | Severe Interstitial Cystitis Associated with Sjögren's Syndrome   |
| その他の引用論文 | Drosos AA. Ann<br>Rheum Dis 45:732-5.<br>1986 [3]              | Cyclosporin A (CyA) in primary Sjögren's syndrome: a double blind study.  |
|          | Skopouli FN. Clin Exp<br>Rheumatol 14:555-8.<br>1996 [4]       | Methotrexate in primary Sjögren's syndrome  |
|          | Price EJ. J Rheumatol<br>25:896-9. 1998 [5]                    | A double blind placebo controlled trial of azathioprine in the treatment of primary Sjögren's syndrome.   |

【4-5 評価シート 介入研究】

|          |                                   |
|----------|-----------------------------------|
| 診療ガイドライン | 免疫抑制薬は腺病変の改善に有用か                  |
| 対象       | SSの腺病変                            |
| 介入       | 免疫抑制薬 (Cyclosporin, Azathioprine) |
| 対照       | 非投与                               |

\* 各項目の評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階  
 まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

各アウトカムごとに別紙にまとめる

| アウトカム                          |        | 唾液分泌     |        |        |          |     |            |            |        |          |     |       |    |    |       |               |              |           |          |              |           |          |          |         |      |
|--------------------------------|--------|----------|--------|--------|----------|-----|------------|------------|--------|----------|-----|-------|----|----|-------|---------------|--------------|-----------|----------|--------------|-----------|----------|----------|---------|------|
| 個別研究                           |        | バイアスリスク* |        |        |          |     |            |            |        |          |     | 非直接性* |    |    |       | リスク人数(アウトカム率) |              |           |          | 効果指標(種類)     | 効果指標(値)   | 信頼区間     |          |         |      |
|                                |        | 選択バイアス   | 実行バイアス | 検出バイアス | 症例減少バイアス | その他 |            |            | 対照     | 介入       | 対照  | アウトカム | 対照 | 介入 | 対照    | 介入            | 対照           | 介入        |          |              |           |          |          |         |      |
| 研究コード                          | 研究デザイン | ランダム化    | コンシメント | 盲検化    | 盲検化      | ITT | アウトカム不完全報告 | 選択的アウトカム報告 | 早期試験中止 | その他のバイアス | まとめ | 対照    | 介入 | 対照 | アウトカム | まとめ           | 対照群分母        | 対照群分子     | (%)      | 介入群分母        | 介入群分子     | (%)      | 効果指標(種類) | 効果指標(値) | 信頼区間 |
| Cyclosporin<br>Drosos AA, 1986 | RCT    | 0        | 0      | 0      | 0        | -1  | -1         | 0          | 0      | 0        | -1  | 0     | 0  | 0  | 0     | 0             | 10(0.6±0.66) | 1.14±1.28 | ml/5 min | 10(0.6±0.67) | 1.06±1.08 | ml/5 min | NA       | NA      | NA   |
| Azathioprine<br>Price EJ, 1998 | RCT    | 0        | 0      | 0      | 0        | -1  | -1         | 0          | 0      | 0        | -1  | 0     | -1 | 0  | 0     | -1            | 12(0.2±0.05) | 0.2±0.09  | ml/5 min | 13(0.2±0.1)  | 0.3±0.1   | ml/5 min | NA       | NA      | NA   |

コメント(該当するセルに記入)

|                                |     |  |  |  |  |  |            |            |  |  |  |  |            |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|--------------------------------|-----|--|--|--|--|--|------------|------------|--|--|--|--|------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| Cyclosporin<br>Drosos AA, 1986 | RCT |  |  |  |  |  | 脱落例を除外して解析 | 脱落例を除外して解析 |  |  |  |  |            |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Azathioprine<br>Price EJ, 1998 | RCT |  |  |  |  |  | 脱落例を除外して解析 | 脱落例を除外して解析 |  |  |  |  | 一部でステロイド併用 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

【4-5 評価シート 介入研究】

|          |                                   |
|----------|-----------------------------------|
| 診療ガイドライン | 免疫抑制薬は腺病変の改善に有用か                  |
| 対象       | SSの腺病変                            |
| 介入       | 免疫抑制薬 (Cyclosporin, Azathioprine) |
| 対照       | 非投与                               |

\* 各項目の評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階  
 まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

各アウトカムごとに別紙にまとめる

| アウトカム                          |        | 涙液分泌     |        |        |          |     |            |            |        |          |     |       |    |    |       |               |             |         |          |             |          |          |          |         |      |
|--------------------------------|--------|----------|--------|--------|----------|-----|------------|------------|--------|----------|-----|-------|----|----|-------|---------------|-------------|---------|----------|-------------|----------|----------|----------|---------|------|
| 個別研究                           |        | バイアスリスク* |        |        |          |     |            |            |        |          |     | 非直接性* |    |    |       | リスク人数(アウトカム率) |             |         |          | 効果指標(種類)    | 効果指標(値)  | 信頼区間     |          |         |      |
|                                |        | 選択バイアス   | 実行バイアス | 検出バイアス | 症例減少バイアス | その他 |            |            | 対照     | 介入       | 対照  | アウトカム | 対照 | 介入 | 対照    | 介入            | 対照          | 介入      |          |             |          |          |          |         |      |
| 研究コード                          | 研究デザイン | ランダム化    | コンシメント | 盲検化    | 盲検化      | ITT | アウトカム不完全報告 | 選択的アウトカム報告 | 早期試験中止 | その他のバイアス | まとめ | 対照    | 介入 | 対照 | アウトカム | まとめ           | 対照群分母       | 対照群分子   | (%)      | 介入群分母       | 介入群分子    | (%)      | 効果指標(種類) | 効果指標(値) | 信頼区間 |
| Cyclosporin<br>Drosos AA, 1986 | RCT    | 0        | 0      | 0      | 0        | -1  | -1         | 0          | 0      | 0        | -1  | 0     | 0  | 0  | 0     | 0             | 10(7.4±5.3) | 5.0±5.1 | mm/5 min | 10(4.8±6.2) | 5.2±10.6 | mm/5 min | NA       | NA      | NA   |
| Azathioprine<br>Price EJ, 1998 | RCT    | 0        | 0      | 0      | 0        | -1  | -1         | 0          | 0      | 0        | -1  | 0     | -1 | 0  | 0     | -1            | 12(3.3±1.1) | 4.0±1.1 | mm/5 min | 13(3.7±3.2) | 3.2±3.0  | mm/5 min | NA       | NA      | NA   |

コメント(該当するセルに記入)

|                                |     |  |  |  |  |  |            |            |  |  |  |  |            |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|--------------------------------|-----|--|--|--|--|--|------------|------------|--|--|--|--|------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| Cyclosporin<br>Drosos AA, 1986 | RCT |  |  |  |  |  | 脱落例を除外して解析 | 脱落例を除外して解析 |  |  |  |  |            |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Azathioprine<br>Price EJ, 1998 | RCT |  |  |  |  |  | 脱落例を除外して解析 | 脱落例を除外して解析 |  |  |  |  | 一部でステロイド併用 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |



【4-6 評価シート 観察研究】

|          |                                  |
|----------|----------------------------------|
| 診療ガイドライン | 免疫抑制薬は腺病変の改善に有用か                 |
| 対象       | SSの腺病変                           |
| 介入       | 免疫抑制薬 (Mizoribine, Methotrexate) |
| 対照       | 非投与                              |

\*バイアスリスク、非直接性  
 各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階  
 まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる  
 \*\* 上昇要因  
 各項目の評価は“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階  
 まとめは“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる  
 各アウトカムごとに別紙にまとめる

| アウトカム                               |        | 唾液分泌量の改善 |        |             |             |           |     |      |        |      |        |       |    |    |               |       |         |         |           |         |           |          |          |      |          |
|-------------------------------------|--------|----------|--------|-------------|-------------|-----------|-----|------|--------|------|--------|-------|----|----|---------------|-------|---------|---------|-----------|---------|-----------|----------|----------|------|----------|
| 個別研究                                |        | バイアスリスク* |        |             |             |           |     |      | 上昇要因** |      |        | 非直接性* |    |    | リスク人数(アウトカム率) |       |         |         | 効果指標(信頼)  |         | 信頼区間      |          |          |      |          |
| 研究コード                               | 研究デザイン | 選択バイアス   | 実行バイアス | 検出バイアス      | 症例選考バイアス    | その他       | まとめ | 量反関係 | 効果減弱   | 効果増強 | 効果の大きさ | まとめ   | 対象 | 介入 | 対照            | アウトカム | まとめ     | 対照群分子   | 対照群分子 (%) | 介入群分子   | 介入群分子 (%) | 効果指標(信頼) | 効果指標(信頼) | 信頼区間 |          |
|                                     |        | 背景因子の差   | ケアの差   | 不適切なアウトカム測定 | 不完全なフォローアップ | 不十分な交絡の調整 |     |      |        |      |        |       |    |    |               |       |         |         |           |         |           |          |          |      | その他のバイアス |
| Mizoribine<br>Nakayamada<br>S. 2009 | コホート研究 | 0        | -1     | -2          | 0           | -1        | -1  | 0    | 0      | 0    | +1     | -1    | -1 | -1 | 0             | -1    | 1.7±1.7 | 1.7±1.6 | g/2min    | 1.7±1.6 | 2.3±2.4   | g/2min   | NA       | NA   | NA       |
| Mizoribine<br>Nakayamada<br>S. 2007 | コホート研究 | -2       | -1     | -1          | -2          | -1        | -1  | 0    | 0      | 0    | +1     | -1    | -1 | -2 | 0             | -1    | NA      | NA      | NA        | 48      | 34        | 0.708    | NA       | NA   | NA       |

コメント(該当するセルに記入)

|                                     |                     |                   |        |          |          |  |  |  |  |  |  |  |  |                   |  |  |                   |  |  |  |  |  |  |  |                                  |  |
|-------------------------------------|---------------------|-------------------|--------|----------|----------|--|--|--|--|--|--|--|--|-------------------|--|--|-------------------|--|--|--|--|--|--|--|----------------------------------|--|
| Mizoribine<br>Nakayamada<br>S. 2009 | コホート研究              |                   | 併用薬が不明 | 改善症例数が不明 | 多変量解析未実施 |  |  |  |  |  |  |  |  |                   |  |  |                   |  |  |  |  |  |  |  | 改善症例数が不明<br>治療群の平均値は有意改善(p<0.01) |  |
| Mizoribine<br>Nakayamada<br>S. 2007 | コホート研究<br>(One arm) | One armの<br>前向き研究 |        |          | 多変量解析未実施 |  |  |  |  |  |  |  |  | One armの<br>前向き研究 |  |  | One armの<br>前向き研究 |  |  |  |  |  |  |  |                                  |  |

【4-6 評価シート 観察研究】

|          |                  |
|----------|------------------|
| 診療ガイドライン | 免疫抑制薬は腺病変の改善に有用か |
| 対象       |                  |
| 介入       |                  |
| 対照       |                  |

\*バイアスリスク、非直接性  
 各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階  
 まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる  
 \*\* 上昇要因  
 各項目の評価は“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階  
 まとめは“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる  
 各アウトカムごとに別紙にまとめる

| アウトカム |        | 涙液分泌量の改善 |        |             |             |           |     |      |        |      |        |       |    |    |               |       |     |       |           |       |           |          |          |      |          |
|-------|--------|----------|--------|-------------|-------------|-----------|-----|------|--------|------|--------|-------|----|----|---------------|-------|-----|-------|-----------|-------|-----------|----------|----------|------|----------|
| 個別研究  |        | バイアスリスク* |        |             |             |           |     |      | 上昇要因** |      |        | 非直接性* |    |    | リスク人数(アウトカム率) |       |     |       | 効果指標(信頼)  |       | 信頼区間      |          |          |      |          |
| 研究コード | 研究デザイン | 選択バイアス   | 実行バイアス | 検出バイアス      | 症例選考バイアス    | その他       | まとめ | 量反関係 | 効果減弱   | 効果増強 | 効果の大きさ | まとめ   | 対象 | 介入 | 対照            | アウトカム | まとめ | 対照群分子 | 対照群分子 (%) | 介入群分子 | 介入群分子 (%) | 効果指標(信頼) | 効果指標(信頼) | 信頼区間 |          |
|       |        | 背景因子の差   | ケアの差   | 不適切なアウトカム測定 | 不完全なフォローアップ | 不十分な交絡の調整 |     |      |        |      |        |       |    |    |               |       |     |       |           |       |           |          |          |      | その他のバイアス |
| None  |        |          |        |             |             |           |     |      |        |      |        |       |    |    |               |       |     |       |           |       |           |          |          |      |          |

コメント(該当するセルに記入)

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|

【4-6 評価シート 観察研究】

|          |                                  |
|----------|----------------------------------|
| 診療ガイドライン | 免疫抑制薬は腺病変の改善に有用か                 |
| 対象       | SSの腺病変                           |
| 介入       | 免疫抑制薬 (Mizoribine, Methotrexate) |
| 対照       | なし                               |

\*バイアスリスク、非直接性  
各ドメインの評価は“高(-2)”, “中/疑い(-1)”, “低(0)”の3段階  
まともは“高(-2)”, “中(-1)”, “低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

\*\* 上昇要因  
各項目の評価は“高(+2)”, “中(+1)”, “低(0)”の3段階  
まともは“高(+2)”, “中(+1)”, “低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる  
各アウトカムごとに別紙にまとめる

| アウトカム                             |        | 乾燥自覚症状の改善   |             |           |          |      |     |      |        |        |     |       |    |    |               |     |      |       |      |       |         |         |          |          |      |
|-----------------------------------|--------|-------------|-------------|-----------|----------|------|-----|------|--------|--------|-----|-------|----|----|---------------|-----|------|-------|------|-------|---------|---------|----------|----------|------|
| 個別研究                              |        | バイアスリスク*    |             |           |          |      |     |      | 上昇要因** |        |     | 非直接性* |    |    | リスク人数(アウトカム率) |     |      |       |      |       |         |         |          |          |      |
| 研究コード                             | 研究デザイン | 選択バイアス      | 実行バイアス      | 検出バイアス    | 症例バイアス   | その他  | まとも | 量反関係 | 効果減弱   | 効果の大きさ | まとも | 対象    | 介入 | 対照 | アウトカム         | まとも | 対照群母 | 対照群分子 | 介入群母 | 介入群分子 | 対照群母(%) | 介入群母(%) | 効果指標(信頼) | 効果指標(信頼) | 信頼区間 |
|                                   |        | 不適切なアウトカム測定 | 不完全なフォローアップ | 不十分な交絡の調整 | その他のバイアス | 対照群母 |     |      |        |        |     |       |    |    |               |     |      |       |      |       |         |         |          |          |      |
| Mizoribine<br>Nakayama S. 2007    | コホート研究 | -2          | -1          | -2        | 0        | -1   | 0   | 0    | 0      | 0      | +1  | -1    | -1 | -2 | 0             | -1  | NA   | NA    | NA   | 74    | NA      | mm      | NA       | NA       | NA   |
| Methotrexate<br>Skopouli FN. 1996 | コホート研究 | -2          | 0           | 0         | 0        | -1   | 0   | 0    | 0      | 0      | +1  | -1    | -1 | -2 | 0             | -1  | NA   | NA    | NA   | 17    | 10      | 0.588   | NA       | NA       | NA   |

コメント(該当するセルに記入)

|                                   |                  |                   |        |                 |          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                  |  |
|-----------------------------------|------------------|-------------------|--------|-----------------|----------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|----------------------------------|--|
| Mizoribine<br>Nakayama S. 2007    | コホート研究 (One arm) | One armの<br>前向き研究 | 併用薬が不明 | 治療後VAS-改善症例数が不明 | 多変量解析未実施 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 改善症例数が不明<br>平均値は有意改善<br>(p<0.01) |  |
| Methotrexate<br>Skopouli FN. 1996 | コホート研究 (One arm) | One armの<br>前向き研究 |        |                 | 多変量解析未実施 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                  |  |

【4-6 評価シート 観察研究】

|          |                  |
|----------|------------------|
| 診療ガイドライン | 免疫抑制薬は腺病変の改善に有用か |
| 対象       |                  |
| 介入       |                  |
| 対照       |                  |

\*バイアスリスク、非直接性  
各ドメインの評価は“高(-2)”, “中/疑い(-1)”, “低(0)”の3段階  
まともは“高(-2)”, “中(-1)”, “低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

\*\* 上昇要因  
各項目の評価は“高(+2)”, “中(+1)”, “低(0)”の3段階  
まともは“高(+2)”, “中(+1)”, “低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる  
各アウトカムごとに別紙にまとめる

| アウトカム |        | 感染症の増加      |             |           |          |      |     |      |        |        |     |       |    |    |               |     |      |       |      |       |         |         |          |          |      |       |
|-------|--------|-------------|-------------|-----------|----------|------|-----|------|--------|--------|-----|-------|----|----|---------------|-----|------|-------|------|-------|---------|---------|----------|----------|------|-------|
| 個別研究  |        | バイアスリスク*    |             |           |          |      |     |      | 上昇要因** |        |     | 非直接性* |    |    | リスク人数(アウトカム率) |     |      |       |      |       |         |         |          |          |      |       |
| 研究コード | 研究デザイン | 選択バイアス      | 実行バイアス      | 検出バイアス    | 症例バイアス   | その他  | まとも | 量反関係 | 効果減弱   | 効果の大きさ | まとも | 対象    | 介入 | 対照 | アウトカム         | まとも | 対照群母 | 対照群分子 | 介入群母 | 介入群分子 | 対照群母(%) | 介入群母(%) | 効果指標(信頼) | 効果指標(信頼) | 信頼区間 |       |
|       |        | 不適切なアウトカム測定 | 不完全なフォローアップ | 不十分な交絡の調整 | その他のバイアス | 対照群母 |     |      |        |        |     |       |    |    |               |     |      |       |      |       |         |         |          |          |      | 対照群分子 |
| None  |        |             |             |           |          |      |     |      |        |        |     |       |    |    |               |     |      |       |      |       |         |         |          |          |      |       |

コメント(該当するセルに記入)

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|

【4-7 評価シート エビデンス総体】 介入研究

|          |                                   |
|----------|-----------------------------------|
| 診療ガイドライン | 免疫抑制薬は腺病変の改善に有用か                  |
| 対象       | SSの腺病変                            |
| 介入       | 免疫抑制薬 (Cyclosporin, Azathioprine) |
| 対照       | 非投与                               |

エビデンスの強さはRCTは“強 (A)”からスタート、観察研究は弱 (C)からスタート  
 \* 各ドメインは“高(-2)”, “中/疑い(-1)”, “低(0)”の3段階  
 \*\* エビデンスの強さは“強(A)”, “中(B)”, “弱(C)”, “非常に弱(D)”の4段階  
 \*\*\* 重要性はアウトカムの重要性(1~9)

| アウトカム                     | 研究デザイン/研究数 | バイアスリスク* | 非一貫性* | 不精確* | 非直接性* | その他(出版バイアスなど)* | 上昇要因(観察研究)* | リスク人数(アウトカム率) |           |          |               |           |          | 効果指標(種類) | 効果指標統合値 | 信頼区間           | エビデンスの強さ** | 重要性*** | コメント                             |
|---------------------------|------------|----------|-------|------|-------|----------------|-------------|---------------|-----------|----------|---------------|-----------|----------|----------|---------|----------------|------------|--------|----------------------------------|
|                           |            |          |       |      |       |                |             | 対照群分母         | 対照群分子     | (%)      | 介入群分母         | 介入群分子     | (%)      |          |         |                |            |        |                                  |
| Cyclosporin<br>唾液分泌量の改善   | RCT/1      | -1       | 0     | -1   | 0     | 0              |             | 10(0.62±0.66) | 1.14±1.28 | ml/5 min | 10(0.62±0.67) | 1.06±1.08 | ml/5 min | NA       | NA      | NA             | 弱(C)       | 4      | Drosos AA, Ann Rheum Dis, 1986   |
| Cyclosporin<br>涙液分泌量の改善   | RCT/1      | -1       | 0     | -1   | 0     | 0              |             | 10(7.4±5.3)   | 5.0±5.1   | mm/5 min | 10(4.8±6.2)   | 5.2±10.6  | mm/5 min | NA       | NA      | NA             | 弱(C)       | 4      | Drosos AA, Ann Rheum Dis, 1986   |
| Cyclosporin<br>乾燥自覚症状の改善  | なし         |          |       |      |       |                |             |               |           |          |               |           |          |          |         |                |            |        |                                  |
| Cyclosporin<br>感染症の増加     | RCT/1      | -1       | 0     | -1   | 0     | 0              |             | 10            | 5         | 50       | 10            | 4         | 40       | RR       | 0.1     | [-0.33 - 0.53] | 中(B)       | 5      | Drosos AA, Ann Rheum Dis, 1986   |
| Azathioprine<br>唾液分泌量の改善  | RCT/1      | -1       | 0     | -1   | -1    | 0              |             | 12(0.2±0.05)  | 0.2±0.09  | ml/5 min | 13(0.2±0.1)   | 0.3±0.1   | ml/5 min | NA       | NA      | NA             | 弱(C)       | 4      | Elizabeth JP, J. Rheumatol, 1998 |
| Azathioprine<br>涙液分泌量の改善  | RCT/1      | -1       | 0     | -1   | -1    | 0              |             | 12(3.3±1.1)   | 4.0±1.1   | mm/5 min | 13(3.7±3.2)   | 3.2±3.0   | mm/5 min | NA       | NA      | NA             | 弱(C)       | 4      | Elizabeth JP, J. Rheumatol, 1998 |
| Azathioprine<br>乾燥自覚症状の改善 | RCT/1      | -1       | 0     | -1   | -1    | 0              |             | 13(77.4±5.1)  | 78±4.2    | mm (VAS) | 12(76.6±10.7) | 72.8±10.9 | mm (VAS) | NA       | NA      | NA             | 弱(C)       | 4      | Elizabeth JP, J. Rheumatol, 1998 |
| Azathioprine<br>感染症の増加    | なし         |          |       |      |       |                |             |               |           |          |               |           |          |          |         |                |            |        |                                  |

コメント(該当するセルに記入)

|                           |       |  |  |         |            |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |         |
|---------------------------|-------|--|--|---------|------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|---------|
| Cyclosporin<br>唾液分泌量の改善   | RCT/1 |  |  | 症例数が少ない |            |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 症例数が少ない |
| Cyclosporin<br>涙液分泌量の改善   | RCT/1 |  |  | 症例数が少ない |            |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 症例数が少ない |
| Cyclosporin<br>乾燥自覚症状の改善  | なし    |  |  |         |            |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |         |
| Cyclosporin<br>感染症の増加     | RCT/1 |  |  | 症例数が少ない |            |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 症例数が少ない |
| Azathioprine<br>唾液分泌量の改善  | RCT/1 |  |  | 症例数が少ない | 一部でステロイド併用 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 症例数が少ない |
| Azathioprine<br>涙液分泌量の改善  | RCT/1 |  |  | 症例数が少ない | 一部でステロイド併用 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 症例数が少ない |
| Azathioprine<br>乾燥自覚症状の改善 | RCT/1 |  |  | 症例数が少ない | 一部でステロイド併用 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 症例数が少ない |
| Azathioprine<br>感染症の増加    | なし    |  |  |         |            |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |         |





【4-8 定性的システマティックレビュー】

|             |   |   |
|-------------|---|---|
| CQ          | 30  | 免疫抑制薬は腺病変の改善に有用か  |
| P           | SSの腺病変  |   |
| I           | 免疫抑制薬 (Mizoribine, Cyclosporin, Azathioprine) |   |
| C           | 非投与   |   |
| 臨床的文脈       |   | 腺病変の治療  |
| O1          |   | 唾液分泌量の改善  |
| 非直接性のまとめ    |   | Mizoribine は2つのコホート研究で非直接性は中程度であった。<br>Cyclosporin は1つのRCTで非直接性は低度であった。<br>Azathioprine は1つのRCTで非直接性は中程度であった。           |
| バイアスリスクのまとめ |   | Mizoribine は2つのコホート研究でバイアスリスクは中程度であった。<br>Cyclosporin は1つのRCTでバイアスリスクは中程度であった。<br>Azathioprine は1つのRCTでバイアスリスクは中程度であった。 |
| 非一貫性その他のまとめ |   | Mizoribine は2つのコホート研究で非一貫性は中程度であった。<br>Cyclosporin は1つのRCTで非一貫性は低度であった。<br>Azathioprine は1つのRCTで非一貫性は低度であった。            |
| コメント        |   | Mizoribine は2つの前向きコホート研究で有意改善を認めているが、改善症例数が不明(記載なし)。<br>Cyclosporin は1つのRCTで有意改善なし。<br>Azathioprine は1つのRCTで有意改善なし。     |

|             |  |   |
|-------------|--|---|
| O2          |  | 涙液分泌量の改善  |
| 非直接性のまとめ    |  | Cyclosporin は1つのRCTで非直接性は低度であった。<br>Azathioprine は1つのRCTで非直接性は中程度であった。        |
| バイアスリスクのまとめ |  | Cyclosporin は1つのRCTでバイアスリスクは中程度であった。<br>Azathioprine は1つのRCTでバイアスリスクは中程度であった。 |
| 非一貫性その他のまとめ |  | Cyclosporin は1つのRCTで非一貫性は低度であった。<br>Azathioprine は1つのRCTで非一貫性は低度であった。         |
| コメント        |  | Cyclosporin は1つのRCTで有意改善なし。<br>Azathioprine は1つのRCTで有意改善なし。                   |

|             |  |  |
|-------------|--|--|
| O3          |  | 乾燥自覚症状の改善  |
| 非直接性のまとめ    |  | Mizoribine は1つのコホート研究で非直接性は中程度であった。<br>Methotrexate は1つのコホート研究で非直接性は中程度であった。<br>Azathioprine は1つのRCTで非直接性は中程度であった。 |
| バイアスリスクのまとめ |  | Mizoribine は1つのコホート研究でバイアスリスクは中程度であった。<br>Methotrexate は1つのコホート研究でバイアスリスクは中程度であ                                    |

|                 |  |
|-----------------|--|
|                 | <p>った。</p> <p>Azathioprine は1つのRCTでバイアスリスクは中等度であった。</p>  |
| 非一貫性その他の<br>まとめ | <p>Mizoribine は1つのコホート研究で非一貫性は中程度であった。</p> <p>Methotrexate は1つのコホート研究で非一貫性は中程度であった。</p> <p>Azathioprine は1つのRCTで非一貫性は低度であった。</p>                             |
| コメント            | <p>Mizoribine は1つの前向きコホート研究で有意改善を認めているが、改善症例数が不明(記載なし)。</p> <p>Methotrexate は1つの前向きコホート研究で有意改善を認めるが、one arm で非投与群なし。</p> <p>Azathioprine は1つのRCTで有意改善なし。</p> |

|                 |                                      |
|-----------------|--------------------------------------|
| O4              | 感染症の増加                               |
| 非直接性のまとめ        | Cyclosporin は1つのRCTで非直接性は低度であった。     |
| バイアスリスクの<br>まとめ | Cyclosporin は1つのRCTでバイアスリスクは中等度であった。 |
| 非一貫性その他の<br>まとめ | Cyclosporin は1つのRCTで非一貫性は低度であった。     |
| コメント            | Cyclosporin は1つのRCTで有意改善なし。          |

#### 【4-10 SRレポートのまとめ】SSCQ30 免疫抑制薬は腺病変の改善に有用か

|   |
|---|
| <p>1. 唾液分泌の改善</p> <p>Mizoribine は2つの前向きコホート研究[採用論文 1, 2]で有意改善を認めているが、改善症例数の記載なし。(エビデンスの強さ:C)</p> <p>Cyclosporin は1つのRCT[採用論文 3]で有意改善なし。(エビデンスの強さ:C)</p> <p>Azathioprine は1つのRCT[採用論文 5]で有意改善なし。(エビデンスの強さ:C)</p> <p>2. 涙液分泌の改善</p> <p>Cyclosporin は1つのRCT[採用論文 3]で有意改善なし。(エビデンスの強さ:C)</p> <p>Azathioprine は1つのRCT[採用論文 5]で有意改善なし。(エビデンスの強さ:C)</p> <p>3. 乾燥自覚症状の改善</p> <p>Mizoribine は1つの前向きコホート研究[採用論文 1]で有意改善を認めているが、改善症例数の記載なし。(エビデンスの強さ:C)</p> <p>Methotrexate は1つの前向きコホート研究[採用論文 4]で有意改善を認めるが、one arm で非投与群なし。(エビデンスの強さ:C)</p> <p>Azathioprine は1つのRCT[採用論文 5]で有意改善なし。(エビデンスの強さ:C)</p> <p>4. 感染症の増加</p> <p>Cyclosporin は1つのRCT[採用論文 3]で有意改善なし。(エビデンスの強さ:B)</p> |
|---|

以上より、エビデンスは弱いですが、Mizoribine は唾液分泌量・乾燥自覚症状を改善させる可能性がある。

同様にエビデンスは弱いですが、Methotrexate は乾燥自覚症状を改善させる可能性がある。

Cyclosporin は唾液分泌量・涙液分泌量・乾燥自覚症状を改善させず、治療中の感染症を増加させない。

Azathioprine も唾液分泌量・涙液分泌量・乾燥自覚症状を改善させない。

#### 【4-4 引用文献リスト】

|          |  |   |
|----------|--|---|
| 採用論文     | Nakayamada S.<br>Rheumatology (Oxford)<br>48:1279-82. 2009 [1] | Usefulness of initial histological features for stratifying Sjögren's syndrome responders to mizoribine therapy.                                      |
|          | Nakayamada S. Mod<br>Rheumatol 17:464-9. 2007 [2]              | Efficacy and safety of mizoribine for the treatment of Sjögren's syndrome: a multicenter open-label clinical trial                                    |
| 不採用論文    | Moutsopoulos NM. Ann<br>Rheum Dis 67:1437-43. 2008             | Lack of efficacy of etanercept in Sjögren syndrome correlates with failed suppression of tumour necrosis factor alpha and systemic immune activation. |
|          | Sankar V. Arthritis Rheum<br>50:2240-5. 2004                   | Etanercept in Sjögren's syndrome: a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled pilot clinical trial.                                    |
|          | Adler S. Arthritis Care Res<br>(Hoboken) 65:1862-8. 2013       | Evaluation of histologic, serologic, and clinical changes in response to abatacept treatment of primary Sjögren's syndrome: a pilot study.            |
|          | Lard LR. J Rheumatol<br>37:1363. 2010                          | Just another case of Sjögren's syndrome?  |
|          | Willeke P. Arthritis Res Ther<br>9:R115. 2007                  | Mycophenolate sodium treatment in patients with primary Sjögren syndrome: a pilot trial.  |
|          | 筒井清広. 石川県立中央病院医学誌 28:31-33. 2006                               | シェーグレン症候群を合併した亜急性皮膚エリテマトーデスの1例  |
|          | Shibata Shigeru. Internal<br>Medicine 43:248-252. 2004         | Severe Interstitial Cystitis Associated with Sjögren's Syndrome   |
| その他の引用論文 | Drosos AA. Ann Rheum Dis<br>45:732-5. 1986 [3]                 | Cyclosporin A (CyA) in primary Sjögren's syndrome: a double blind study.  |
|          | Skopouli FN. Clin Exp<br>Rheumatol 14:555-8. 1996 [4]          | Methotrexate in primary Sjögren's syndrome  |

|  |   |  |
|--|---|--|
|  | Price EJ. J Rheumatol<br>25:896-9. 1998 [5] | A double blind placebo controlled trial of azathioprine<br>in the treatment of primary Sjögren's syndrome. |
|--|---|--|

【4-1 データベース検索結果】

|        |                           |
|--------|---------------------------|
| タイトル   | SS                        |
| CQ     | SSCQ31 免疫抑制薬は腺外病変の改善に有用か？ |
| データベース | Pubmed                    |
| 日付     | 2015/7/9                  |
| 検索者    | 諏訪部(日本医学図書館協会)/坪井(筑波大)    |

| #  | 検索式   | 文献数     |
|----|---|---------|
| #1 | Search "Sjögren's Syndrome/therapy"[MH]   | 1545    |
| #2 | Search ("Immunosuppressive Agents"[PA] OR "Immunosuppressive Agents"[MH])                               | 287058  |
| #3 | Search (Sialadenitis[MH] OR Dacryocystitis[MH] OR Saliva[MH] OR Tears[MH])                              | 44657   |
| #4 | Search (("2000/01/01"[PDAT] : "2015/05/31"[PDAT]) AND (English[Lang] OR Japanese[Lang]) AND humans[MH]) | 6344142 |
| #5 | Search (#1 AND #2 NOT #3 AND #4)  | 148     |

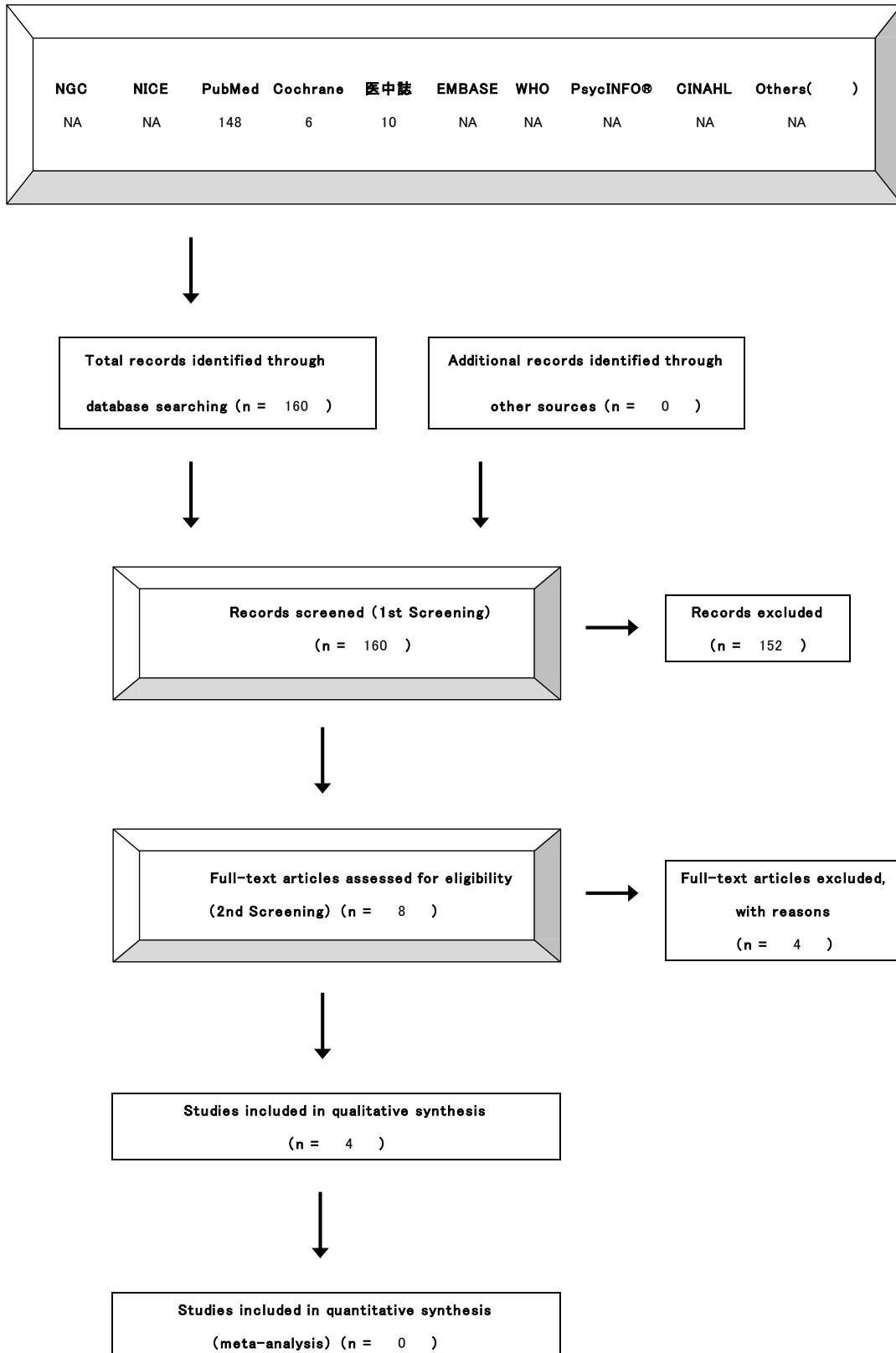
|        |                           |
|--------|---------------------------|
| タイトル   | SS                        |
| CQ     | SSCQ31 免疫抑制薬は腺外病変の改善に有用か？ |
| データベース | Cochrane                  |
| 日付     | 2015/7/9                  |
| 検索者    | 諏訪部(日本医学図書館協会)/坪井(筑波大)    |

| #  | 検索式  | 文献数   |
|----|--|-------|
| #1 | Sjögren's and (syndrome or disease*)   | 341   |
| #2 | MeSH descriptor: [Immunosuppressive Agents] explode all trees                                | 4405  |
| #3 | cyclosporine A or azathioprine or methotrexate or cyclophosphamide or mizoribine or bredinin | 17069 |
| #4 | saliva* or tear* or sialadenitis or dacryoadenitis or sicca                                  | 8628  |
| #5 | #1 and (#2 or #3) not #4 Publication Year from 2000 to 2015, in Trials                       | 6     |

|        |                           |
|--------|---------------------------|
| タイトル   | SS                        |
| CQ     | SSCQ31 免疫抑制薬は腺外病変の改善に有用か？ |
| データベース | 医中誌                       |
| 日付     | 2015/7/9                  |
| 検索者    | 諏訪部(日本医学図書館協会)/坪井(筑波大)    |

| #  | 検索式  | 文献数    |
|----|--|--------|
| #1 | (Sjögren 症候群/TH or シェーグレン症候群/AL)   | 10447  |
| #2 | (免疫抑制剤/TH or 免疫抑制剤/AL) or (Ciclosporin/TH or シクロスポリン A/AL) or (Azathioprine/TH or アザチオプリン/AL) or (Methotrexate/TH or メトトレキサート/AL) or (Cyclophosphamide/TH or シクロフォスファミド/AL) or (Mizoribine/TH or ミゾリビン/AL) | 125678 |
| #3 | (唾液腺炎/TH or 唾液腺炎/AL) or (涙嚢炎/TH or 涙腺炎/AL) or 腺病変/AL or 涙液/TH or 唾液/TH   | 11896  |
| #4 | #1 and #2 not #3 430   | 430    |
| #5 | (#4) and (PT=原著論文)   | 144    |
| #6 | (#5) and (DT=2000:2015)  | 122    |
| #7 | (#6) and (RD=メタアナリシス,ランダム化比較試験,準ランダム化比較試験,比較研究,診療ガイドライン)   | 10     |

【4-2 文献検索フローチャート】PRISMA声明を改変



【4-3 二次スクリーニング後の一覧表】

| 文献  | 研究デザイン                           | P              | I                                       | C    | O                     | 除外 | コメント |
|---|----------------------------------|----------------|---|------|-----------------------|----|------|
| J Font, et al.<br><i>J Rheumatol</i><br>2003;30:1552-1557               | Prospective, open label, one arm | 4 pSS (3F1M)   | PSL (variable doses) ± Cyclophosphamide | None | Neurological symptoms |    |      |
| J Seze, et al.<br><i>J Rheumatol</i><br>2006;33:709-711                 | Retrospective                    | 14 pSS (9F5M)  | PSL (variable doses) ± Cyclophosphamide | None | EDSS                  |    |      |
| JH Shi, et al.<br><i>Respiration</i><br>2009;78:377-386                 | Retrospective                    | 14 pSS (13F1M) | PSL (variable doses) ± Cyclophosphamide | None | HRCT                  |    |      |
| Maripuri S, et al.<br><i>Clin J Am Soc Nephrol</i><br>2009;4:1423-1431. | Retrospective                    | 2 pSS (2F0M)   | PSL (variable doses) ± Cyclophosphamide | None | Renal function        |    |      |



【4-4 引用文献リスト】

|       |   |   |
|-------|---|---|
| 採用論文  | Font J. J Rheumatol<br>30:1552-7. 2003 [1]                  | Pure sensory neuropathy in primary Sjögren's syndrome. Longterm prospective followup and review of the literature.  |
|       | de Seze J. J Rheumatol<br>33:709-11. 2006 [2]               | Myelopathies secondary to Sjögren's syndrome: treatment with monthly intravenous cyclophosphamide associated with corticosteroids.                              |
|       | Shi JH. Respiration<br>78(4):377-86. 2009 [3]               | Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome.   |
|       | Maripuri S. Clin J Am Soc<br>Nephrol 4:1423-31. 2009 [4]    | Renal involvement in primary Sjögren's syndrome: a clinicopathologic study.   |
| 不採用論文 | Li H, Liu Z, Chin Med Jm<br>127:3098-104.<br>2014           | Application of immunosuppressant facilitates the therapy of optic neuritis combined with Sjögren's syndrome.  |
|       | Nakayamada S.<br>Rheumatology (Oxford),<br>48:1279-82. 2009 | Usefulness of initial histological features for stratifying Sjögren's syndrome responders to mizoribine therapy.  |
|       | Mastumoto T. Patho Int,<br>55:70-6. 2005                    | Autoimmune hepatitis in primary Sjögren's syndrome: pathological study of the livers and labial salivary glands in 17 patients with primary Sjögren's syndrome. |
|       | Coppo P. Ann Rheum Dis<br>62:476-8. 2003                    | Primary Sjögren's syndrome associated agranulocytosis: a benign disorder?   |



【4-6 評価シート 観察研究】

|          |   |
|----------|---|
| 診療ガイドライン | SSCG31 免疫抑制薬は腺外病変の改善に有用か？                         |
| 対象       | SSの腺外病変   |
| 介入       | 免疫抑制薬(シクロスポリンA、アザチオプリン、メトトレキサート、シクロフォスファミド、ミゾリビン) |
| 対照       | プラセボ  |

\*バイアスリスク、非直接性  
各ドメインの評価は“高(-2)”, “中/疑い(-1)”, “低(0)”の3段階  
まとめは“高(-2)”, “中(-1)”, “低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる  
\*\* 上昇要因  
各項目の評価は“高(+2)”, “中(+1)”, “低(0)”の3段階  
まとめは“高(+2)”, “中(+1)”, “低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる  
各アウトカムごとに別紙にまとめる

| アウトカム                  |        | 肺病変の改善   |        |        |        |             |          |        |      |        |     |       |    |    |       |               |     |     |     |     |          |          |      |    |    |    |
|------------------------|--------|----------|--------|--------|--------|-------------|----------|--------|------|--------|-----|-------|----|----|-------|---------------|-----|-----|-----|-----|----------|----------|------|----|----|----|
| 研究コード                  | 研究デザイン | バイアスリスク* |        |        |        |             |          | 上昇要因** |      |        |     | 非直接性* |    |    |       | リスク人数(アウトカム率) |     |     |     |     |          |          |      |    |    |    |
|                        |        | 選択バイアス   | 実行バイアス | 検出バイアス | 症例バイアス | 不完全なフォローアップ | その他のバイアス | 量反応関係  | 結果減弱 | 効果の大きさ | まとめ | 対象    | 介入 | 対照 | アウトカム | まとめ           | 対照群 | 介入群 | 介入群 | 介入群 | 効果指標(信頼) | 効果指標(信頼) | 信頼区間 |    |    |    |
| J Font, et al. 2003    | コホート研究 | -2       | -2     | -2     | -2     | -2          | 0        | -2     | 0    | 0      | 0   | 0     | 0  | 0  | -2    | -2            | -2  | NA  | NA  | NA  | 4        | NA       | NA   | NA | NA | NA |
| J Seae, et al. 2006    | コホート研究 | -2       | -2     | 0      | 0      | -2          | 0        | -2     | 0    | 0      | 0   | 0     | 0  | 0  | -2    | -2            | -2  | NA  | NA  | NA  | 14       | NA       | NA   | NA | NA | NA |
| JH Shi, et al. 2009    | コホート研究 | -2       | -2     | -2     | -2     | -2          | 0        | -2     | 0    | 0      | 0   | 0     | 0  | -2 | -1    | -1            | NA  | NA  | NA  | 14  | 10       | 71.4     | NA   | NA | NA | NA |
| Manjuri S, et al. 2009 | コホート研究 | -2       | -2     | -2     | -2     | -2          | 0        | -2     | 0    | 0      | 0   | 0     | 0  | -2 | -2    | -2            | NA  | NA  | NA  | 2   | NA       | NA       | NA   | NA | NA |    |

コメント(該当するセルに記入)

|           |        |          |               |           |          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |               |  |  |  |  |  |
|-----------|--------|----------|---------------|-----------|----------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|---------------|--|--|--|--|--|
| 症例集積研究に近い | 背景一致せず | 併用薬の調整なし | アウトカム測定方法が不明確 | 観察期間の統一なし | 交絡因子調整なし |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |               |  |  |  |  |  |
| 症例集積研究に近い | 背景一致せず | 併用薬の調整なし |               |           | 交絡因子調整なし |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |               |  |  |  |  |  |
| 症例集積研究に近い | 背景一致せず | 併用薬の調整なし | アウトカム測定方法が不明確 | 観察期間の統一なし | 交絡因子調整なし |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 全例シクロホスファミド等よ |  |  |  |  |  |
| 症例集積研究に近い | 背景一致せず | 併用薬の調整なし | アウトカム測定方法が不明確 | 観察期間の統一なし | 交絡因子調整なし |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |               |  |  |  |  |  |

【4-6 評価シート 観察研究】

|          |   |
|----------|---|
| 診療ガイドライン | SSCG31 免疫抑制薬は腺外病変の改善に有用か？                         |
| 対象       | SSの腺外病変   |
| 介入       | 免疫抑制薬(シクロスポリンA、アザチオプリン、メトトレキサート、シクロフォスファミド、ミゾリビン) |
| 対照       | プラセボ  |

\*バイアスリスク、非直接性  
各ドメインの評価は“高(-2)”, “中/疑い(-1)”, “低(0)”の3段階  
まとめは“高(-2)”, “中(-1)”, “低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる  
\*\* 上昇要因  
各項目の評価は“高(+2)”, “中(+1)”, “低(0)”の3段階  
まとめは“高(+2)”, “中(+1)”, “低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる  
各アウトカムごとに別紙にまとめる

| アウトカム                  |        | 腎病変の改善   |        |        |        |             |          |        |      |        |     |       |    |    |       |               |     |     |     |     |          |          |      |    |    |    |
|------------------------|--------|----------|--------|--------|--------|-------------|----------|--------|------|--------|-----|-------|----|----|-------|---------------|-----|-----|-----|-----|----------|----------|------|----|----|----|
| 研究コード                  | 研究デザイン | バイアスリスク* |        |        |        |             |          | 上昇要因** |      |        |     | 非直接性* |    |    |       | リスク人数(アウトカム率) |     |     |     |     |          |          |      |    |    |    |
|                        |        | 選択バイアス   | 実行バイアス | 検出バイアス | 症例バイアス | 不完全なフォローアップ | その他のバイアス | 量反応関係  | 結果減弱 | 効果の大きさ | まとめ | 対象    | 介入 | 対照 | アウトカム | まとめ           | 対照群 | 介入群 | 介入群 | 介入群 | 効果指標(信頼) | 効果指標(信頼) | 信頼区間 |    |    |    |
| J Font, et al. 2003    | コホート研究 | -2       | -2     | -2     | -2     | -2          | 0        | -2     | 0    | 0      | 0   | 0     | 0  | 0  | -2    | -2            | -2  | NA  | NA  | NA  | 4        | NA       | NA   | NA | NA | NA |
| J Seae, et al. 2006    | コホート研究 | -2       | -2     | 0      | 0      | -2          | 0        | -2     | 0    | 0      | 0   | 0     | 0  | 0  | -2    | -2            | -2  | NA  | NA  | NA  | 14       | NA       | NA   | NA | NA | NA |
| JH Shi, et al. 2009    | コホート研究 | -2       | -2     | -2     | -2     | -2          | 0        | -2     | 0    | 0      | 0   | 0     | 0  | -2 | -2    | -2            | NA  | NA  | NA  | 14  | NA       | NA       | NA   | NA | NA |    |
| Manjuri S, et al. 2009 | コホート研究 | -2       | -2     | -2     | -2     | -2          | 0        | -2     | 0    | 0      | 0   | 0     | 0  | -2 | -1    | -1            | NA  | NA  | NA  | 2   | 2        | 100      | NA   | NA | NA |    |

コメント(該当するセルに記入)

|           |        |          |               |           |          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |               |  |  |  |  |  |
|-----------|--------|----------|---------------|-----------|----------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|---------------|--|--|--|--|--|
| 症例集積研究に近い | 背景一致せず | 併用薬の調整なし | アウトカム測定方法が不明確 | 観察期間の統一なし | 交絡因子調整なし |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |               |  |  |  |  |  |
| 症例集積研究に近い | 背景一致せず | 併用薬の調整なし |               |           | 交絡因子調整なし |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |               |  |  |  |  |  |
| 症例集積研究に近い | 背景一致せず | 併用薬の調整なし | アウトカム測定方法が不明確 | 観察期間の統一なし | 交絡因子調整なし |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |               |  |  |  |  |  |
| 症例集積研究に近い | 背景一致せず | 併用薬の調整なし | アウトカム測定方法が不明確 | 観察期間の統一なし | 交絡因子調整なし |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 2例シクロホスファミド投与 |  |  |  |  |  |

【4-6 評価シート 観察研究】

|          |   |
|----------|---|
| 診療ガイドライン | SSCQ31 免疫抑制薬は腺外病変の改善に有用か？                         |
| 対象       | SSの腺外病変   |
| 介入       | 免疫抑制薬(シクロスポリンA、アザチオプリン、メトトレキサート、シクロフォスファミド、ミゾリピン) |
| 対照       | プラセボ  |

\*バイアスリスク、非直接性  
各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階  
まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる  
\*\* 上昇要因  
各項目の評価は“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階  
まとめは“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる  
各アウトカムごとに別紙にまとめる

| アウトカム                   |        | 血球減少の改善  |        |        |          |     |       |        |        |    |    |       |       |    |    |               |    |    |    |    |          |          |      |    |    |
|-------------------------|--------|----------|--------|--------|----------|-----|-------|--------|--------|----|----|-------|-------|----|----|---------------|----|----|----|----|----------|----------|------|----|----|
| 研究コード                   | 研究デザイン | バイアスリスク* |        |        |          |     |       | 上昇要因** |        |    |    | 非直接性* |       |    |    | リスク人数(アウトカム率) |    |    |    |    |          |          |      |    |    |
|                         |        | 選択バイアス   | 実行バイアス | 検出バイアス | 症例選択バイアス | その他 | 量反応関係 | 結果減弱   | 結果の大きさ | 対照 | 介入 | 対照    | アウトカム | 対照 | 介入 | 対照            | 介入 | 対照 | 介入 | 対照 | 効果指標(信頼) | 効果指標(信頼) | 信頼区間 |    |    |
| J Font, et al. 2003     | コホート研究 | -2       | -2     | -2     | -2       | 0   | -2    | 0      | 0      | 0  | 0  | 0     | 0     | -2 | -2 | -2            | NA | NA | NA | 4  | NA       | NA       | NA   | NA | NA |
| J Szabo, et al. 2006    | コホート研究 | -2       | -2     | 0      | 0        | -2  | 0     | -2     | 0      | 0  | 0  | 0     | 0     | -2 | -2 | -2            | NA | NA | NA | 14 | NA       | NA       | NA   | NA | NA |
| JH Shi, et al. 2009     | コホート研究 | -2       | -2     | -2     | -2       | -2  | 0     | -2     | 0      | 0  | 0  | 0     | 0     | -2 | -2 | -2            | NA | NA | NA | 14 | NA       | NA       | NA   | NA | NA |
| Maripuri S, et al. 2009 | コホート研究 | -2       | -2     | -2     | -2       | -2  | 0     | -2     | 0      | 0  | 0  | 0     | 0     | -2 | -2 | -2            | NA | NA | NA | 2  | NA       | NA       | NA   | NA | NA |

コメント(該当するセルに記入)

|           |        |          |               |           |          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|-----------|--------|----------|---------------|-----------|----------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| 症例集積研究に近い | 背景一致せず | 併用薬の調整なし | アウトカム測定方法が不明確 | 観察期間の統一なし | 交絡因子調整なし |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 症例集積研究に近い | 背景一致せず | 併用薬の調整なし |               |           | 交絡因子調整なし |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 症例集積研究に近い | 背景一致せず | 併用薬の調整なし | アウトカム測定方法が不明確 | 観察期間の統一なし | 交絡因子調整なし |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 症例集積研究に近い | 背景一致せず | 併用薬の調整なし | アウトカム測定方法が不明確 | 観察期間の統一なし | 交絡因子調整なし |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

【4-6 評価シート 観察研究】

|          |   |
|----------|---|
| 診療ガイドライン | SSCQ31 免疫抑制薬は腺外病変の改善に有用か？                         |
| 対象       | SSの腺外病変   |
| 介入       | 免疫抑制薬(シクロスポリンA、アザチオプリン、メトトレキサート、シクロフォスファミド、ミゾリピン) |
| 対照       | プラセボ  |

\*バイアスリスク、非直接性  
各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階  
まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる  
\*\* 上昇要因  
各項目の評価は“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階  
まとめは“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる  
各アウトカムごとに別紙にまとめる

| アウトカム                   |        | 高ガンマグロブリン血症の改善 |        |        |          |     |       |        |        |    |    |       |       |    |    |               |    |    |    |    |          |          |      |    |    |
|-------------------------|--------|----------------|--------|--------|----------|-----|-------|--------|--------|----|----|-------|-------|----|----|---------------|----|----|----|----|----------|----------|------|----|----|
| 研究コード                   | 研究デザイン | バイアスリスク*       |        |        |          |     |       | 上昇要因** |        |    |    | 非直接性* |       |    |    | リスク人数(アウトカム率) |    |    |    |    |          |          |      |    |    |
|                         |        | 選択バイアス         | 実行バイアス | 検出バイアス | 症例選択バイアス | その他 | 量反応関係 | 結果減弱   | 結果の大きさ | 対照 | 介入 | 対照    | アウトカム | 対照 | 介入 | 対照            | 介入 | 対照 | 介入 | 対照 | 効果指標(信頼) | 効果指標(信頼) | 信頼区間 |    |    |
| J Font, et al. 2003     | コホート研究 | -2             | -2     | -2     | -2       | 0   | -2    | 0      | 0      | 0  | 0  | 0     | 0     | -2 | -2 | -2            | NA | NA | NA | 4  | NA       | NA       | NA   | NA | NA |
| J Szabo, et al. 2006    | コホート研究 | -2             | -2     | 0      | 0        | -2  | 0     | -2     | 0      | 0  | 0  | 0     | 0     | -2 | -2 | -2            | NA | NA | NA | 14 | NA       | NA       | NA   | NA | NA |
| JH Shi, et al. 2009     | コホート研究 | -2             | -2     | -2     | -2       | -2  | 0     | -2     | 0      | 0  | 0  | 0     | 0     | -2 | -2 | -2            | NA | NA | NA | 14 | NA       | NA       | NA   | NA | NA |
| Maripuri S, et al. 2009 | コホート研究 | -2             | -2     | -2     | -2       | -2  | 0     | -2     | 0      | 0  | 0  | 0     | 0     | -2 | -2 | -2            | NA | NA | NA | 2  | NA       | NA       | NA   | NA | NA |

コメント(該当するセルに記入)

|           |        |          |               |           |          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|-----------|--------|----------|---------------|-----------|----------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| 症例集積研究に近い | 背景一致せず | 併用薬の調整なし | アウトカム測定方法が不明確 | 観察期間の統一なし | 交絡因子調整なし |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 症例集積研究に近い | 背景一致せず | 併用薬の調整なし |               |           | 交絡因子調整なし |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 症例集積研究に近い | 背景一致せず | 併用薬の調整なし | アウトカム測定方法が不明確 | 観察期間の統一なし | 交絡因子調整なし |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 症例集積研究に近い | 背景一致せず | 併用薬の調整なし | アウトカム測定方法が不明確 | 観察期間の統一なし | 交絡因子調整なし |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

【4-6 評価シート 観察研究】

|          |  |
|----------|--|
| 診療ガイドライン | SSCQ31 免疫抑制薬は腺外病変の改善に有用か？                        |
| 対象       | SSの腺外病変  |
| 介入       | 免疫抑制薬(シクロスポリンA、アザチオプリン、メトレキサート、シクロフォスファミド、ミソリピン) |
| 対照       | プラセボ   |

\*バイアスリスク、非直接性  
各ドメインの評価は“高(-2)”, “中/疑い(-1)”, “低(0)”の3段階  
まともは“高(-2)”, “中(-1)”, “低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

\*\*上昇要因  
各項目の評価は“高(+2)”, “中(+1)”, “低(0)”の3段階  
まともは“高(+2)”, “中(+1)”, “低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる  
各アウトカムごとに別紙にまとめる

| アウトカム                   |        | 中樞神経障害の改善 |        |             |             |           |          |     |      |        |        |        |    |    |       |       |     |               |    |    |    |    |    |      |
|-------------------------|--------|-----------|--------|-------------|-------------|-----------|----------|-----|------|--------|--------|--------|----|----|-------|-------|-----|---------------|----|----|----|----|----|------|
| 個別研究                    |        | バイアスリスク*  |        |             |             |           |          |     |      |        |        | 上昇要因** |    |    | 非直接性* |       |     | リスク人数(アウトカム率) |    |    |    |    |    |      |
|                         |        | 選択バイアス    | 実行バイアス | 検出バイアス      | 症例曝露バイアス    | その他       | まとも      | 量反  | 効果減弱 | 効果の大きさ | まとも    | 対象     | 介入 | 対照 | アウトカム | まとも   | 対照  | 対照            | 介入 | 介入 | 対照 | 対照 |    |      |
| 研究コード                   | 研究デザイン | 背景因子の差    | ケアの差   | 不適切なアウトカム測定 | 不完全なフォローアップ | 不十分な交絡の調整 | その他のバイアス | まとも | 量反   | 効果減弱   | 効果の大きさ | まとも    | 対象 | 介入 | 対照    | アウトカム | まとも | 対照            | 対照 | 介入 | 介入 | 対照 | 対照 |      |
| J Font, et al. 2003     | コホート研究 | -2        | -2     | -2          | -2          | -2        | 0        | -2  | 0    | 0      | 0      | 0      | 0  | 0  | 0     | -2    | -2  | -2            | NA | NA | NA | 4  | NA | NA   |
| J Seze, et al. 2009     | コホート研究 | -2        | -2     | 0           | 0           | -2        | 0        | -2  | 0    | 0      | 0      | 0      | 0  | 0  | 0     | -2    | 0   | -1            | NA | NA | NA | 14 | 9  | 64.3 |
| JH Shi, et al. 2009     | コホート研究 | -2        | -2     | -2          | -2          | -2        | 0        | -2  | 0    | 0      | 0      | 0      | 0  | 0  | 0     | -2    | -2  | -2            | NA | NA | NA | 14 | NA | NA   |
| Maripuri S, et al. 2009 | コホート研究 | -2        | -2     | -2          | -2          | -2        | 0        | -2  | 0    | 0      | 0      | 0      | 0  | 0  | 0     | -2    | -2  | -2            | NA | NA | NA | 2  | NA | NA   |

コメント(該当するセルに記入)

|           |        |          |               |           |          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |               |  |
|-----------|--------|----------|---------------|-----------|----------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|---------------|--|
| 症例集積研究に近い | 背景一致せず | 併用薬の調整なし | アウトカム測定方法が不明確 | 観察期間の統一なし | 交絡因子調整なし |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |               |  |
| 症例集積研究に近い | 背景一致せず | 併用薬の調整なし |               |           | 交絡因子調整なし |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 全例シクロホスファミド投与 |  |
| 症例集積研究に近い | 背景一致せず | 併用薬の調整なし | アウトカム測定方法が不明確 | 観察期間の統一なし | 交絡因子調整なし |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |               |  |
| 症例集積研究に近い | 背景一致せず | 併用薬の調整なし | アウトカム測定方法が不明確 | 観察期間の統一なし | 交絡因子調整なし |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |               |  |

【4-6 評価シート 観察研究】

|          |  |
|----------|--|
| 診療ガイドライン | SSCQ31 免疫抑制薬は腺外病変の改善に有用か？                        |
| 対象       | SSの腺外病変  |
| 介入       | 免疫抑制薬(シクロスポリンA、アザチオプリン、メトレキサート、シクロフォスファミド、ミソリピン) |
| 対照       | プラセボ   |

\*バイアスリスク、非直接性  
各ドメインの評価は“高(-2)”, “中/疑い(-1)”, “低(0)”の3段階  
まともは“高(-2)”, “中(-1)”, “低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

\*\*上昇要因  
各項目の評価は“高(+2)”, “中(+1)”, “低(0)”の3段階  
まともは“高(+2)”, “中(+1)”, “低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる  
各アウトカムごとに別紙にまとめる

| アウトカム                   |        | 末梢神経障害の改善 |        |             |             |           |          |     |      |        |        |        |    |    |       |       |     |               |    |    |    |    |    |    |
|-------------------------|--------|-----------|--------|-------------|-------------|-----------|----------|-----|------|--------|--------|--------|----|----|-------|-------|-----|---------------|----|----|----|----|----|----|
| 個別研究                    |        | バイアスリスク*  |        |             |             |           |          |     |      |        |        | 上昇要因** |    |    | 非直接性* |       |     | リスク人数(アウトカム率) |    |    |    |    |    |    |
|                         |        | 選択バイアス    | 実行バイアス | 検出バイアス      | 症例曝露バイアス    | その他       | まとも      | 量反  | 効果減弱 | 効果の大きさ | まとも    | 対象     | 介入 | 対照 | アウトカム | まとも   | 対照  | 対照            | 介入 | 介入 | 対照 | 対照 |    |    |
| 研究コード                   | 研究デザイン | 背景因子の差    | ケアの差   | 不適切なアウトカム測定 | 不完全なフォローアップ | 不十分な交絡の調整 | その他のバイアス | まとも | 量反   | 効果減弱   | 効果の大きさ | まとも    | 対象 | 介入 | 対照    | アウトカム | まとも | 対照            | 対照 | 介入 | 介入 | 対照 | 対照 |    |
| J Font, et al. 2003     | コホート研究 | -2        | -2     | -2          | -2          | -2        | 0        | -2  | 0    | 0      | 0      | 0      | 0  | 0  | 0     | -2    | 0   | -1            | NA | NA | NA | 4  | 0  | 0  |
| J Seze, et al. 2009     | コホート研究 | -2        | -2     | 0           | 0           | -2        | 0        | -2  | 0    | 0      | 0      | 0      | 0  | 0  | 0     | -2    | -2  | -2            | NA | NA | NA | 14 | NA | NA |
| JH Shi, et al. 2009     | コホート研究 | -2        | -2     | -2          | -2          | -2        | 0        | -2  | 0    | 0      | 0      | 0      | 0  | 0  | 0     | -2    | -2  | -2            | NA | NA | NA | 14 | NA | NA |
| Maripuri S, et al. 2009 | コホート研究 | -2        | -2     | -2          | -2          | -2        | 0        | -2  | 0    | 0      | 0      | 0      | 0  | 0  | 0     | -2    | -2  | -2            | NA | NA | NA | 2  | NA | NA |

コメント(該当するセルに記入)

|           |        |          |               |           |          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|-----------|--------|----------|---------------|-----------|----------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| 症例集積研究に近い | 背景一致せず | 併用薬の調整なし | アウトカム測定方法が不明確 | 観察期間の統一なし | 交絡因子調整なし |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 症例集積研究に近い | 背景一致せず | 併用薬の調整なし |               |           | 交絡因子調整なし |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 症例集積研究に近い | 背景一致せず | 併用薬の調整なし | アウトカム測定方法が不明確 | 観察期間の統一なし | 交絡因子調整なし |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 症例集積研究に近い | 背景一致せず | 併用薬の調整なし | アウトカム測定方法が不明確 | 観察期間の統一なし | 交絡因子調整なし |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |



【4-7 評価シート エビデンス総体】

|          |   |
|----------|---|
| 診療ガイドライン | SSCQ31 免疫抑制薬は腺外病変の改善に有用か？                         |
| 対象       | SSの腺外病変   |
| 介入       | 免疫抑制薬(シクロスポリンA、アザチオプリン、メトトレキサート、シクロフォスファミド、ミゾリビン) |
| 対照       | プラセボ  |

エビデンスの強さはRCTは“強(A)”からスタート、観察研究は弱(C)からスタート  
 \* 各ドメインは“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階  
 \*\* エビデンスの強さは“強(A)”、“中(B)”、“弱(C)”、“非常に弱(D)”の4段階  
 \*\*\* 重要性はアウトカムの重要性(1~9)

| アウトカム          | 研究デザイン/研究数 | バイアスリスク* | 非一貫性* | 不精確* | 非直接性* | その他(出版バイアスなど)* | 上昇要因(観察研究)* | リスク人数(アウトカム率) |       |     |       |       |      | 効果指標(種類) | 効果指標統合値 | 信頼区間 | エビデンスの強さ** | 重要性*** | コメント                                    |
|----------------|------------|----------|-------|------|-------|----------------|-------------|---------------|-------|-----|-------|-------|------|----------|---------|------|------------|--------|---|
|                |            |          |       |      |       |                |             | 対照群分母         | 対照群分子 | (%) | 介入群分母 | 介入群分子 | (%)  |          |         |      |            |        |   |
| ESSDAIの改善      | コホート研究/4   | -2       | -2    | -2   | -2    | -1             | 0           | NA            | NA    | NA  | NA    | NA    | NA   | NA       | NA      | NA   | 非常に弱(D)    | 8      | 評価なし                                    |
| ESSPRIの改善      | コホート研究/4   | -2       | -2    | -2   | -2    | -1             | 0           | NA            | NA    | NA  | NA    | NA    | NA   | NA       | NA      | NA   | 非常に弱(D)    | 7      | 評価なし                                    |
| 肺病変の改善         | コホート研究/4   | -2       | -2    | -2   | -2    | -1             | 0           | NA            | NA    | NA  | 14    | 10    | 71.4 | NA       | NA      | NA   | 非常に弱(D)    | 8      | 1つの研究でシクロホスファミドにより肺病変が改善する可能性が示された。     |
| 腎病変の改善         | コホート研究/4   | -2       | -2    | -2   | -2    | -1             | 0           | NA            | NA    | NA  | 2     | 2     | 100  | NA       | NA      | NA   | 非常に弱(D)    | 8      | 1つの研究でシクロホスファミドにより腎病変が改善する可能性が示された。     |
| 血球減少の改善        | コホート研究/4   | -2       | -2    | -2   | -2    | -1             | 0           | NA            | NA    | NA  | NA    | NA    | NA   | NA       | NA      | NA   | 非常に弱(D)    | 7      | 評価なし                                    |
| 高ガンマグロブリン血症の改善 | コホート研究/4   | -2       | -2    | -2   | -2    | -1             | 0           | NA            | NA    | NA  | NA    | NA    | NA   | NA       | NA      | NA   | 非常に弱(D)    | 7      | 評価なし                                    |
| 中枢神経障害の改善      | コホート研究/4   | -2       | -2    | -2   | -2    | -1             | 0           | NA            | NA    | NA  | 14    | 9     | 64.3 | NA       | NA      | NA   | 非常に弱(D)    | 7      | 1つの研究でシクロホスファミドにより中枢神経障害が改善する可能性が示された。  |
| 末梢神経障害の改善      | コホート研究/4   | -2       | -2    | -2   | -2    | -1             | 0           | NA            | NA    | NA  | 4     | 0     | 0    | NA       | NA      | NA   | 非常に弱(D)    | 8      | 1つの研究でシクロホスファミドにより末梢神経障害が改善しない可能性が示された。 |
| 関節・皮膚・筋病変の改善   | コホート研究/4   | -2       | -2    | -2   | -2    | -1             | 0           | NA            | NA    | NA  | NA    | NA    | NA   | NA       | NA      | NA   | 非常に弱(D)    | 8      | 評価なし                                    |
| 感染症の増加         | コホート研究/4   | -2       | -2    | -2   | -2    | -1             | 0           | NA            | NA    | NA  | 14    | 0     | 0    | NA       | NA      | NA   | 非常に弱(D)    | 7      | 1つの研究でシクロホスファミドにより感染症が増加しない可能性が示された。    |

【4-8 定性的システマティックレビュー】

|             |  |                    |
|-------------|--|--------------------|
| CQ          | 31   | 免疫抑制薬は腺外病変の改善に有用か？ |
| P           | SSの腺外病変(年齢・性別は問わず)                                 |                    |
| I           | 免疫抑制薬(シクロスポリン A、アザチオプリン、メトトレキサート、シクロフォスファミド、ミゾリビン) |                    |
| C           | プラセボ   |                    |
| 臨床的文脈       | 腺外病変の治療  |                    |
| O1          | ESSDAIの改善  |                    |
| 非直接性のまとめ    | 4つのコホート研究では高度であった。                                 |                    |
| バイアスリスクのまとめ | 4つのコホート研究では高度であった。                                 |                    |
| 非一貫性その他の    | 4つのコホート研究では高度であった。                                 |                    |

|      |  |
|------|--|
| まとめ  |  |
| コメント | 4つのコホート研究いずれにおいても、免疫抑制薬による ESSDAI の改善を検討したものはなかった。 |

|             |  |
|-------------|--|
| O2          | ESSPRI の改善   |
| 非直接性のまとめ    | 4つのコホート研究では高度であった。                                 |
| バイアスリスクのまとめ | 4つのコホート研究では高度であった。                                 |
| 非一貫性その他のまとめ | 4つのコホート研究では高度であった。                                 |
| コメント        | 4つのコホート研究いずれにおいても、免疫抑制薬による ESSPRI の改善を検討したものはなかった。 |

|             |  |
|-------------|--|
| O3          | 肺病変の改善   |
| 非直接性のまとめ    | 4つのコホート研究では高度であった。   |
| バイアスリスクのまとめ | 4つのコホート研究では高度であった。   |
| 非一貫性その他のまとめ | 4つのコホート研究では高度であった。   |
| コメント        | 1つの後ろ向きコホート研究においてシクロホスファミド全身投与により肺病変が改善する可能性が示されたが、コントロール群との比較はない。 |

|             |  |
|-------------|--|
| O4          | 腎病変の改善   |
| 非直接性のまとめ    | 4つのコホート研究では高度であった。   |
| バイアスリスクのまとめ | 4つのコホート研究では高度であった。   |
| 非一貫性その他のまとめ | 4つのコホート研究では高度であった。   |
| コメント        | 1つの後ろ向きコホート研究においてシクロホスファミド全身投与により腎病変が改善する可能性が示されたが、コントロール群との比較はない。 |

|             |                    |
|-------------|--------------------|
| O5          | 血球減少の改善            |
| 非直接性のまとめ    | 4つのコホート研究では高度であった。 |
| バイアスリスクのまとめ | 4つのコホート研究では高度であった。 |
| 非一貫性その他のまとめ | 4つのコホート研究では高度であった。 |



|      |  |
|------|--|
| コメント | 4つのコホート研究いずれにおいても、免疫抑制薬による血球減少の改善を検討したものはなかった。 |
|------|--|

|             |   |
|-------------|---|
| O6          | 高ガンマグロブリン血症の改善  |
| 非直接性のまとめ    | 4つのコホート研究で高度であった。                                     |
| バイアスリスクのまとめ | 4つのコホート研究では高度であった。                                    |
| 非一貫性その他のまとめ | 4つのコホート研究では高度であった。                                    |
| コメント        | 4つのコホート研究いずれにおいても、免疫抑制薬による高ガンマグロブリン血症の改善を検討したものはなかった。 |

|             |   |
|-------------|---|
| O7          | 中枢神経障害の改善   |
| 非直接性のまとめ    | 4つのコホート研究で高度であった。   |
| バイアスリスクのまとめ | 4つのコホート研究では高度であった。  |
| 非一貫性その他のまとめ | 4つのコホート研究では高度であった。  |
| コメント        | 1つの後ろ向きコホート研究においてシクロホスファミド全身投与により中枢神経病変が改善する可能性が示されたが、コントロール群との比較はない。 |

|             |   |
|-------------|---|
| O8          | 末梢神経障害の改善   |
| 非直接性のまとめ    | 4つのコホート研究で高度であった。   |
| バイアスリスクのまとめ | 4つのコホート研究で高度であった。   |
| 非一貫性その他のまとめ | 4つのコホート研究で高度であった。   |
| コメント        | 1つの前向きコホート研究においてシクロホスファミド全身投与により末梢神経病変が改善しない可能性が示されたが、コントロール群との比較はない。 |

|             |                                   |
|-------------|-----------------------------------|
| O9          | 関節・皮膚・筋病変の改善                      |
| 非直接性のまとめ    | 4つのコホート研究では高度であった。                |
| バイアスリスクのまとめ | 4つのコホート研究では高度であった。                |
| 非一貫性その他のまとめ | 4つのコホート研究では高度であった。                |
| コメント        | 4つのコホート研究いずれにおいても、免疫抑制薬による関節・皮膚・筋 |

|  |                    |
|--|--------------------|
|  | 病変の改善を検討したものはなかった。 |
|--|--------------------|

|                    |   |
|--------------------|---|
| <b>O10</b>         | 感染症の増加  |
| <b>非直接性のまとめ</b>    | 4つのコホート研究では高度であった。  |
| <b>バイアスリスクのまとめ</b> | 4つのコホート研究では高度であった。  |
| <b>非一貫性その他のまとめ</b> | 4つのコホート研究では高度であった。  |
| <b>コメント</b>        | 1つの後ろ向きコホート研究においてシクロホスファミド全身投与により感染症は増加しない可能性が示されたが、コントロール群との比較はない。 |

#### 【4-10 SRレポートのまとめ】

4つの4本のコホート研究[採用論文1-4]を対象にSRを行った。

1つのコホート研究[採用論文3]では、シクロホスファミドの全身投与は肺病変を改善させる可能性が示された、コントロール群との比較はない(D)。

1つのコホート研究[採用論文4]では、シクロホスファミドの全身投与は腎病変を改善させる可能性が示されたが、コントロール群との比較はない(D)。

1つのコホート研究[採用論文2]では、シクロホスファミドの全身投与は中枢神経障害を改善させる可能性が示されたが、コントロール群との比較はない(D)。

1つのコホート研究[採用論文1]では、シクロホスファミドの全身投与は末梢神経障害を改善しない可能性が示されたが、コントロール群との比較はない(D)。

1つのコホート研究[採用論文3]では、シクロホスファミドの全身投与により感染症が増加しない可能性が示されたが、コントロール群との比較はない(D)。

4つのコホート研究[採用論文1-4]いずれにおいても、ESSDAIの改善、ESSPRIの改善、血球減少の改善、高ガンマグロブリン血症の改善、関節・皮膚・筋病変の改善に関して未検討であった(D)。

以上の結果から、エビデンスは非常に弱いですが、免疫抑制薬(シクロホスファミド)は肺病変、腎病変、中枢神経障害を改善させる可能性、末梢神経障害を改善できない可能性が示された。またエビデンスは非常に弱いですが、免疫抑制薬(シクロホスファミド)は感染症を増加させない可能性が示された。その他の腺外病変における免疫抑制薬の有効性に関してはエビデンスに乏しくケースごとの検討が必要である。

#### 【4-4 引用文献リスト】

|             |   |  |
|-------------|---|--|
| <b>採用論文</b> | Font J. J Rheumatol 30:1552-7. 2003 [1] | Pure sensory neuropathy in primary Sjögren's syndrome. Longterm prospective followup and review of the literature. |
|             | de Seze J. J Rheumatol                  | Myelopathies secondary to Sjögren's syndrome:  |

|       |   |   |
|-------|---|---|
|       | 33:709–11. 2006 [2]                                   | treatment with monthly intravenous cyclophosphamide associated with corticosteroids.  |
|       | Shi JH. Respiration 78(4):377–86. 2009 [3]            | Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome.   |
|       | Maripuri S. Clin J Am Soc Nephrol 4:1423–31. 2009 [4] | Renal involvement in primary Sjögren's syndrome: a clinicopathologic study.   |
| 不採用論文 | Li H, Liu Z, Chin Med Jm 127:3098–104. 2014           | Application of immunosuppressant facilitates the therapy of optic neuritis combined with Sjögren's syndrome.  |
|       | Nakayamada S. Rheumatology (Oxford), 48:1279–82. 2009 | Usefulness of initial histological features for stratifying Sjögren's syndrome responders to mizoribine therapy.  |
|       | Mastumoto T. Patho Int, 55:70–6. 2005                 | Autoimmune hepatitis in primary Sjögren's syndrome: pathological study of the livers and labial salivary glands in 17 patients with primary Sjögren's syndrome. |
|       | Coppo P. Ann Rheum Dis 62:476–8. 2003                 | Primary Sjögren's syndrome associated agranulocytosis: a benign disorder?   |

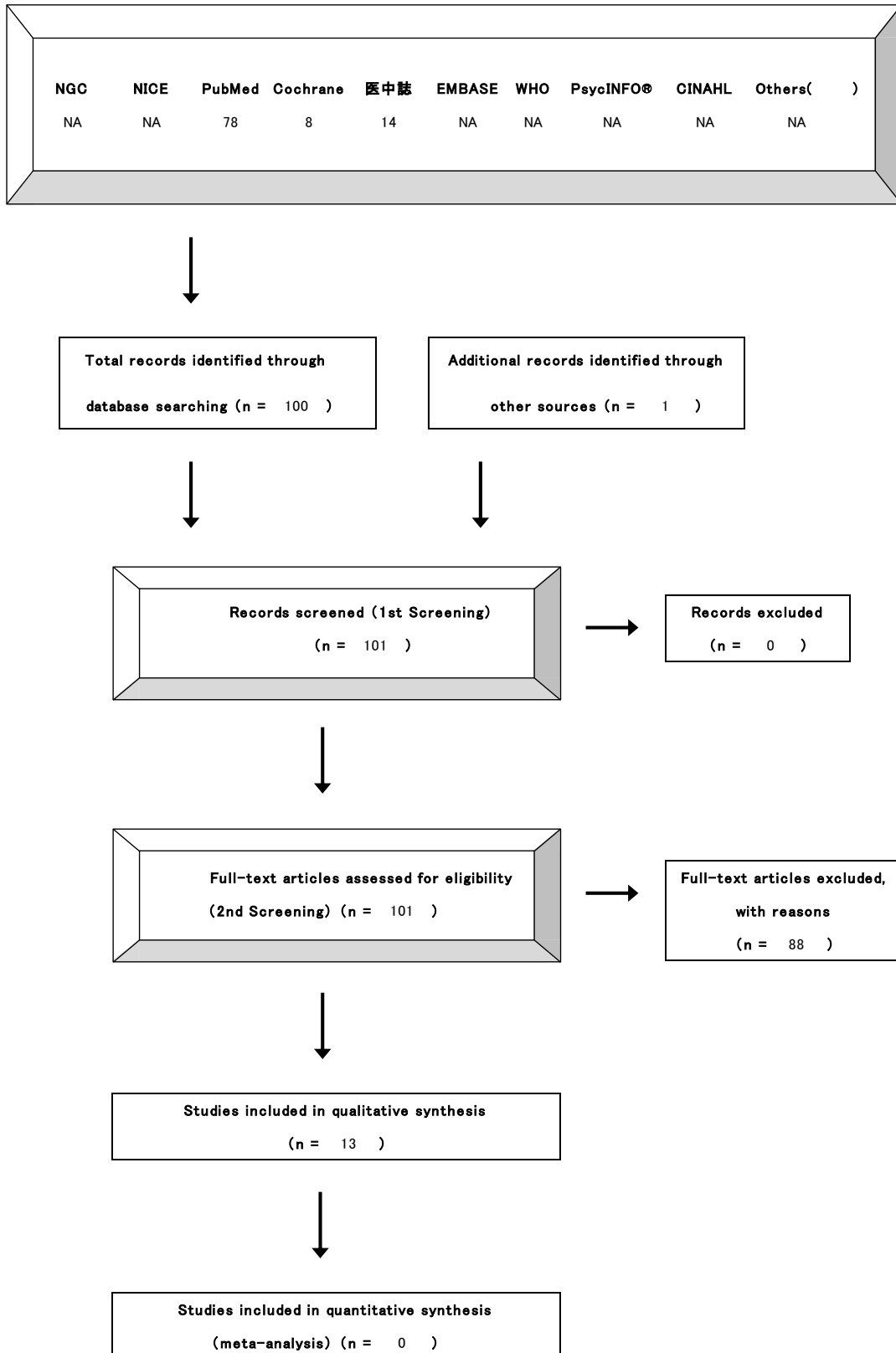
【4-1 データベース検索結果】

| タイトル   | SS   |        |
|--------|--|--------|
| CQ     | SSCQ32 生物学的製剤は腺病変の改善に有用か   |        |
| データベース | PubMed   |        |
| 日付     | 2015/8/10  |        |
| 検索者    | 野中   |        |
| #      | 検索式  | 文献数    |
| #1     | Sjögren's syndrome/drug therapy[mh]  | 926    |
| #2     | (Abatacept [Supplementary Concept] OR Rituximab [Supplementary Concept] OR Belimumab [Supplementary Concept] OR Tocilizumab [Supplementary Concept] OR "Biological Factors"[Mesh:NoExp] OR "Biological Products"[Mesh:NoExp])  | 30123  |
| #3     | "Salivary Gland Diseases"[mh] OR "Xerostomia"[mh] OR saliva[mh] OR "Salivary Glands"[Mesh:NoExp] OR "Parotid Gland"[Mesh:NoExp] OR "Submandibular Gland"[Mesh:NoExp] OR "Salivary Glands, Minor"[mh] OR "Lacrimal Apparatus"[mh] OR "Xerophthalmia"[mh] OR "Keratoconjunctivitis Sicca"[Mesh] OR "Tears"[Mesh] | 107096 |
| #4     | #1 AND #2 AND #3   | 90     |
| #5     | #4 AND (("2000/01/01"[DP] : "2015/05/31"[DP]) AND (English[Lang] OR Japanese[Lang])) AND humans[mh]  | 76     |

| タイトル   | SS   |       |
|--------|--|-------|
| CQ     | SSCQ32 生物学的製剤は腺病変の改善に有用か   |       |
| データベース | Cochrane   |       |
| 日付     | 2015/8/12  |       |
| 検索者    | 野中   |       |
| #      | 検索式  | 文献数   |
| #1     | Sjogren (syndrome or disease)  | 344   |
| #2     | Abatacept or Rituximab or Belimumab or Tocilizumab or Biological Factors or Biological Products  | 10238 |
| #3     | Salivary Gland Diseases or Xerostomia or Salivary Gland* or Parotid Gland or Submandibular Gland or Lacrimal Apparatus or Xerophthalmia or Keratoconjunctivitis Sicca or Tears or dry mouth or dry eye | 6992  |
| #4     | #1 and #2 and #3 Publication Year from 2000 to 2015, in Trials   | 10    |
| タイトル   | SS   |       |
| CQ     | SSCQ32 生物学的製剤は腺病変の改善に有用か   |       |
| データベース | 医中誌  |       |
| 日付     | 2015/8/7   |       |

| 検索者 |   | 野中    |
|-----|---|-------|
| #   | 検索式   | 文献数   |
| #1  | (Sjögren 症候群/TH or シェーグレン症候群/AL)  | 10474 |
| #2  | 腺病変/AL or 唾液腺/TH or 唾液/TH or 涙器/TH or 涙液/TH or 唾液分泌/TH or @口内乾燥症/TH or @眼球乾燥症/TH or @涙嚢炎/TH   | 28620 |
| #3  | @生物学的製剤/TH or (腫瘍壊死因子アルファ/TH or TNF/AL) or (Abatacept/TH or Abatacept/AL) or (Rituximab/TH or Rituximab/AL) or (Belimumab/TH or Belimumab/AL) or (Tocilizumab/TH or Tocilizumab/AL) | 35983 |
| #4  | #1 and #2 and #3  | 27    |
| #5  | #4 and (DT=2000:2015 PT=会議録除く CK=ヒト)  | 21    |

【4-2 文献検索フローチャート】PRISMA声明を改変



【4-3 二次スクリーニング後の一覧表】 SSCQ32

| 文献   | 研究デザイン | P                   | I                | C    | O                           | 除外 | コメント |
|--|--------|---------------------|------------------|------|-----------------------------|----|------|
| Mariette X<br>2004<br>Arthritis<br>Rheum                               | RCT    | SS の腺病変、年齢・性別は指定なし  | 生物学的製剤 (IFX) の投与 | プラセボ | 乾燥自覚症状の改善、唾液分泌量の改善、涙液分泌量の改善 |    |      |
| Sanker V<br>2004<br>Arthritis<br>Rheum                                 | RCT    | SS の腺病変、年齢・性別は指定なし  | 生物学的製剤 (ETN) の投与 | プラセボ | 乾燥自覚症状の改善、唾液分泌量の改善、涙液分泌量の改善 |    |      |
| Meijer JM<br>2010<br>Arthritis<br>Rheumatism<br>、                      | RCT    | SS の腺外病変、年齢・性別は指定なし | 生物学的製剤 (RTX) の投与 | プラセボ | 乾燥自覚症状の改善、唾液分泌量の改善、涙液分泌量の改善 |    |      |
| Devauchelle<br>-Pensec V<br>2014<br>Annals of<br>Internal<br>Medicine、 | RCT    | SS の腺病変、年齢・性別は指定なし  | 生物学的製剤 (RTX) の投与 | プラセボ | 乾燥自覚症状の改善、唾液分泌量の改善、涙液分泌量の改善 |    |      |
| Dass S,2008<br>Ann Rheum<br>Dis、                                       | RCT    | SS の腺病変、年齢・性別は指定なし  | 生物学的製剤 (RTX) の投与 | プラセボ | 唾液分泌量の改善、涙液分泌量の改善           |    |      |
| Tsuboi H,<br>Mod<br>Rheumatol<br>25:187-93,<br>2015                    | コホート研究 | SS の腺病変、年齢・性別は指定なし  | 生物学的製剤 (ABT) の投与 | なし   | 乾燥自覚症状の改善、唾液分泌量の改善、涙液分泌量の改善 |    |      |
| Zandbelt<br>MM, 2004, J<br>Rheumatol<br>31: 96-101                     | コホート研究 | SS の腺病変、年齢・性別は指定なし  | 生物学的製剤 (ETN) の投与 | なし   | 唾液分泌量の改善、涙液分泌量の改善           |    |      |
| Steinfeld<br>SD, 2002,<br>Arthritis<br>Rheum 46:                       | コホート研究 | SS の腺病変、年齢・性別は指定なし  | 生物学的製剤 (IFX) の投与 | なし   | 乾燥自覚症状の改善、唾液分泌量の改善、涙液分泌量の改善 |    |      |

|  |        |                    |                    |         |                             |  |  |
|--|--------|--------------------|--------------------|---------|-----------------------------|--|--|
| 3301-3   |        |                    |                    |         |                             |  |  |
| Meiners PM, 2014, Ann Rheum Dis: 73:1393-96      | コホート研究 | SS の腺病変、年齢・性別は指定なし | 生物学的製剤 (ABT) の投与   | なし      | 唾液分泌量の改善、涙液分泌量の改善           |  |  |
| Steinfeld, SD, 2001, Arthritis Rheum: 44:2371-75 | コホート研究 | SS の腺病変、年齢・性別は指定なし | 生物学的製剤 (IFX) の投与   | なし      | 乾燥自覚症状の改善、唾液分泌量の改善、涙液分泌量の改善 |  |  |
| Pijpe .J, 2005 Arthritis Rheum、                  | コホート研究 | SS の腺病変、年齢・性別は指定なし | 生物学的製剤 (RTX) の投与   | なし      | 乾燥自覚症状の改善、唾液分泌量の改善、涙液分泌量の改善 |  |  |
| Mariette X, 2015 Ann Rheum Dis                   | コホート研究 | SS の腺病変、年齢・性別は指定なし | 生物学的製剤 (ベリムマブ) の投与 | なし      | 乾燥自覚症状の改善、唾液分泌量の改善、涙液分泌量の改善 |  |  |
| Carubbi F 2013 Arthritis research & therapy、     | コホート研究 | SS の腺病変、年齢・性別は指定なし | 生物学的製剤 (RTX) の投与   | DMA RDS | 乾燥自覚症状の改善、唾液分泌量の改善、涙液分泌量の改善 |  |  |
| St. Clair ET, 2013, Arthritis Rheum              | コホート研究 | SS の腺病変、年齢・性別は指定なし | 生物学的製剤 (RTX) の投与   | なし      | 乾燥自覚症状の改善、唾液分泌量の改善、涙液分泌量の改善 |  |  |

#### 【4-4 引用文献リスト】

|      |  |   |
|------|--|---|
| 採用論文 | Mariette X. Arthritis Rheum 50:1270-6. 2004 [1]    | Inefficacy of infliximab in primary Sjögren's syndrome: results of the randomized, controlled Trial of Remicade in Primary Sjögren's Syndrome (TRIPSS). |
|      | Steinfeld SD, Arthritis Rheum 46: 3301-3. 2002 [2] | Infliximab in primary Sjögren's syndrome: one-year followup.  |
|      | Steinfeld, SD, Arthritis Rheum: 44:2371-75. 2001   | Infliximab in patients with primary Sjögren's syndrome: a pilot study.  |



|   |  |
|---|--|
| [3]   |  |
| Sanker V Arthritis Rheum<br>50:2240–5. 2004 [4]                             | Etanercept in Sjoren’s syndrome: a twelve–week randomized, double–blind, placebo–controlled pilot clinical trial.  |
| Zandbelt MM, J Rheumatol<br>31: 96–101. 2004 [5]                            | Etanercept in the treatment of patients with primary Sjögren’s syndrome: a pilot study.  |
| Tsuboi H, Mod Rheumatol<br>25:187–93, 2015 [6]                              | Efficacy and safety of abatacept for patients with Sjögren’s syndrome associated with rheumatoid arthritis: rheumatoid arthritis with orencia trial toward Sjögren’s syndrome Endocrinopathy (ROSE) trial—an open–label, one–year, prospective study–Interim analysis of 32 patients for 24 weeks. |
| Meiners PM, Ann Rheum Dis:<br>73:1393–96. 2014 [7]                          | Abatacept treatment reduces disease activity in early primary Sjögren’s syndrome (open–label proof of concept ASAP study).   |
| Meijer JM Arthritis Rheumatism<br>62(4):960–8. 2010 [8]                     | Effectiveness of rituximab treatment in primary Sjögren’s syndrome: a randomized, double–blind, placebo–controlled trial.  |
| Devauchelle–Pensec V<br>Annals of Internal Medicine<br>160:233–42. 2014 [9] | Treatment of primary Sjogren syndrome with rituximab: a randomized trial.  |
| Dass S, Ann Rheum Dis<br>67:1541–4. 2008 [10]                               | Reduction of fatigue in Sjogren syndrome with rituximab: results of a randomised, double–blind, placebo–controlled pilot study.  |
| Carubbi F Arthritis Res Ther<br>15:R172. 2013 [11]                          | Efficacy and safety of rituximab treatment in early primary Sjögren’s syndrome: a prospective, multi–center, follow–up study.  |
| Pijpe .J, Arthritis Rheum<br>52(9):2740–50. 2005 [12]                       | Rituximab treatment in patients with primary Sjögren’s syndrome: an open–label phase II study.   |
| St. Clair ET, Arthritis Rheum<br>65:1097–106. 2013 [13]                     | Rituximab therapy for primary Sjögren’s syndrome: an open–label clinical trial and mechanistic analysis.   |
| Mariette X, Ann Rheum Dis<br>74(3):526–31. 2015 [14]                        | Efficacy and safety of belimumab in primary Sjögren’s syndrome: results of the BELISS open–label phase II study.   |









**【4-6 評価シート 報告研究】**  
**評価ガイドライン** C032生物学的製剤は線骨変の改善に有用か  
**対象** SSの線骨変  
**介入** 生物学的製剤(BX)  
**対照** 対照

\*バイアスリスク、非直接性  
各ドメインの評価は「高(-2)」、「中」(「-1)」、「低(0)」の3段階  
またとは「高(-2)」、「中(-1)」、「低(0)」の3段階でエビデンス全体に反映させる  
\*\* 上昇要因

| アウトカム                                       |        | バイアスリスク* |        |        |        |          | 上昇要因** |     |        | 非直接性* |    |    |    | リスク人数(アウトカム率) |     |     |     |     |     |  |  |                                |   |
|---|--------|----------|--------|--------|--------|----------|--------|-----|--------|-------|----|----|----|---------------|-----|-----|-----|-----|-----|--|--|--------------------------------|---|
| 研究コード                                       | 研究デザイン | 選択バイアス   | 検出バイアス | 検出バイアス | 検出バイアス | その他のバイアス | まとも    | 重症度 | 結果の大きさ | まとも   | 対象 | 介入 | 対照 | アウトカム         | まとも | 対照群 | 対照群 | 対照群 | 対照群 |  |  |                                |   |
| IFX, Steinfield SD, 2001, AR, 44:2371-75    | その他    | -2       | -2     | 0      | 0      | -1       | 0      | -2  | 0      | 0     | 0  | 0  | 0  | -2            | 0   | -1  |     |     | 10  |  |  | 2週、6週、10週、14週、6週で有意に上昇。P<0.001 | 6週、10週、14週、6週で有意に上昇。P<0.01、6週で有意に上昇。P<0.001 |
| IFX, Steinfield SD, 2002, A & R, 46: 3301-3 | その他    | -2       | -2     | 0      | 0      | -1       | 0      | -2  | 0      | 0     | 0  | 0  | 0  | -2            | 0   | -1  |     |     | 10  |  |  | 14週、50週で有意に上昇。P<0.05           | 0週より50週で有意に上昇。P<0.05                        |

**コメント(報告するセルに記入)**

**【4-6 評価シート 報告研究】**  
**評価ガイドライン** C032生物学的製剤は線骨変の改善に有用か  
**対象** SSの線骨変  
**介入** 生物学的製剤(BX)  
**対照** 対照

\*バイアスリスク、非直接性  
各ドメインの評価は「高(-2)」、「中」(「-1)」、「低(0)」の3段階  
またとは「高(-2)」、「中(-1)」、「低(0)」の3段階でエビデンス全体に反映させる  
\*\* 上昇要因

| アウトカム                                       |        | バイアスリスク* |        |        |        |          | 上昇要因** |     |        | 非直接性* |    |    |    | リスク人数(アウトカム率) |     |     |     |     |     |  |  |   |   |
|---|--------|----------|--------|--------|--------|----------|--------|-----|--------|-------|----|----|----|---------------|-----|-----|-----|-----|-----|--|--|---|---|
| 研究コード                                       | 研究デザイン | 選択バイアス   | 検出バイアス | 検出バイアス | 検出バイアス | その他のバイアス | まとも    | 重症度 | 結果の大きさ | まとも   | 対象 | 介入 | 対照 | アウトカム         | まとも | 対照群 | 対照群 | 対照群 | 対照群 |  |  |   |   |
| IFX, Steinfield SD, 2001, AR, 44:2371-75    | コホート研究 | -2       | -2     | 0      | 0      | -1       | 0      | -2  | 0      | 0     | 0  | 0  | 0  | -2            | 0   | -1  |     |     | 16  |  |  | 2週、6週、10週、14週、10週、14週、14週で有意に改善。P<0.01      | 0週より2週、6週、10週、14週で有意に改善。P<0.01              |
| IFX, Steinfield SD, 2002, A & R, 46: 3301-3 | コホート研究 | -2       | -2     | 0      | 0      | -1       | 0      | -2  | 0      | 0     | 0  | 0  | 0  | -2            | 0   | -1  |     |     | 10  |  |  | 14週、28週、36週、48週、50週、50週で有意に改善。P<0.05、P<0.01 | 0週より14週、28週、36週、48週、50週で有意に改善。P<0.05、P<0.01 |

**コメント(報告するセルに記入)**

**【4-6 評価シート 報告研究】**  
**評価ガイドライン** C032生物学的製剤は線骨変の改善に有用か  
**対象** DMARDs  
**介入** 生物学的製剤(BX)  
**対照** DMARDs

\*バイアスリスク、非直接性  
各ドメインの評価は「高(-2)」、「中」(「-1)」、「低(0)」の3段階  
またとは「高(-2)」、「中(-1)」、「低(0)」の3段階でエビデンス全体に反映させる  
\*\* 上昇要因

| アウトカム  |        | バイアスリスク* |        |        |        |          | 上昇要因** |     |        | 非直接性* |    |    |    | リスク人数(アウトカム率) |     |     |     |     |     |     |      |    |    |    |    |
|--|--------|----------|--------|--------|--------|----------|--------|-----|--------|-------|----|----|----|---------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|----|----|----|----|
| 研究コード  | 研究デザイン | 選択バイアス   | 検出バイアス | 検出バイアス | 検出バイアス | その他のバイアス | まとも    | 重症度 | 結果の大きさ | まとも   | 対象 | 介入 | 対照 | アウトカム         | まとも | 対照群 | 対照群 | 対照群 | 対照群 |     |      |    |    |    |    |
| RTX, Carabbi F, 2013, Arthritis Research & Therapy | コホート研究 | 0        | -2     | 0      | 0      | -1       | 0      | -1  | 0      | 0     | 0  | 0  | -1 | 0             | 0   | 22  | 22  | 100 | 19  | 19  | 100  | NA | NA | NA |    |
| RTX, Pipe J, 2005, Arthritis Rheum                 | コホート研究 | -2       | -2     | -2     | -2     | -2       | 0      | -2  | 0      | 0     | 0  | 0  | -1 | 0             | 0   |     |     | 7   | 7   | 100 | NA   | NA | NA | NA |    |
| RTX, St. Clair ET, 2013, A & R, clinical efficacy  | コホート研究 | -2       | -2     | 0      | 0      | -2       | 0      | -1  | 0      | 0     | 0  | 0  | -1 | -2            | 0   | -1  |     |     | 12  | 12  | 100% | NA | NA | NA | NA |

**コメント(報告するセルに記入)**

|                       |           |           |           |      |            |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |      |      |        |    |         |
|-----------------------|-----------|-----------|-----------|------|------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|------|------|--------|----|---------|
| 2試験でRTX群、もう一方がDMARDs群 | 併用薬の情報はなし | 併用薬の情報はなし | 多変量分析は未実施 |      |            |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |      |      |        |    |         |
| tam試験                 | 併用薬に差あり   | 併用薬の差あり   | 1名脱落      | 1名脱落 | 交絡因子の影響はなし |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 0.04 | 0.08 | ml/min | NA | 有意な改善なし |
| tamの前向き試験             | 併用薬に差あり   | 併用薬の差あり   | 1名脱落      | 1名脱落 | 交絡因子の影響はなし |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |      |      |        |    | 有意な改善なし |

**【4-6 評価シート 報告研究】**  
**評価ガイドライン** C032生物学的製剤は線骨変の改善に有用か  
**対象** SSの線骨変  
**介入** 生物学的製剤(BX)  
**対照** DMARDs

\*バイアスリスク、非直接性  
各ドメインの評価は「高(-2)」、「中」(「-1)」、「低(0)」の3段階  
またとは「高(-2)」、「中(-1)」、「低(0)」の3段階でエビデンス全体に反映させる  
\*\* 上昇要因

| アウトカム  |        | バイアスリスク* |        |        |        |          | 上昇要因** |     |        | 非直接性* |    |    |    | リスク人数(アウトカム率) |     |     |     |     |     |     |      |    |    |    |    |
|--|--------|----------|--------|--------|--------|----------|--------|-----|--------|-------|----|----|----|---------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|----|----|----|----|
| 研究コード  | 研究デザイン | 選択バイアス   | 検出バイアス | 検出バイアス | 検出バイアス | その他のバイアス | まとも    | 重症度 | 結果の大きさ | まとも   | 対象 | 介入 | 対照 | アウトカム         | まとも | 対照群 | 対照群 | 対照群 | 対照群 |     |      |    |    |    |    |
| RTX, Carabbi F, 2013, Arthritis Research & Therapy | コホート研究 | 0        | -2     | 0      | 0      | -1       | 0      | -1  | 0      | 0     | 0  | 0  | -1 | 0             | 0   | 22  | 22  | 100 | 19  | 19  | 100  | NA | NA | NA |    |
| RTX, Pipe J, 2005, Arthritis Rheum                 | コホート研究 | -2       | -2     | -2     | -2     | -2       | 0      | -2  | 0      | 0     | 0  | 0  | -1 | 0             | 0   |     |     | 7   | 7   | 100 | NA   | NA | NA | NA |    |
| RTX, St. Clair ET, 2013, A & R, clinical efficacy  | コホート研究 | -2       | -2     | 0      | 0      | -2       | 0      | -1  | 0      | 0     | 0  | 0  | -1 | -2            | 0   | -1  |     |     | 12  | 12  | 100% | NA | NA | NA | NA |

**コメント(報告するセルに記入)**

|                       |           |           |           |      |            |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |         |
|-----------------------|-----------|-----------|-----------|------|------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|---------|
| 2試験でRTX群、もう一方がDMARDs群 | 併用薬の情報はなし | 併用薬の情報はなし | 多変量分析は未実施 |      |            |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |         |
| tam試験                 | 併用薬に差あり   | 併用薬の差あり   | 1名脱落      | 1名脱落 | 交絡因子の影響はなし |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 有意な改善なし |
| tamの前向き試験             | 併用薬に差あり   | 併用薬の差あり   | 1名脱落      | 1名脱落 | 交絡因子の影響はなし |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 有意な改善なし |

| 【4-5 評価シート- 報告研究】                                |        |        |        |        |        |          |     |        |        |        |        |     |    |    |    |       |     |       |       |           |           |           |          |      |    |    |    |
|--|--------|--------|--------|--------|--------|----------|-----|--------|--------|--------|--------|-----|----|----|----|-------|-----|-------|-------|-----------|-----------|-----------|----------|------|----|----|----|
| 報告ガイドライン   |        |        |        |        |        |          |     |        |        |        |        |     |    |    |    |       |     |       |       |           |           |           |          |      |    |    |    |
| 対象   |        |        |        |        |        |          |     |        |        |        |        |     |    |    |    |       |     |       |       |           |           |           |          |      |    |    |    |
| 介入   |        |        |        |        |        |          |     |        |        |        |        |     |    |    |    |       |     |       |       |           |           |           |          |      |    |    |    |
| 対照   |        |        |        |        |        |          |     |        |        |        |        |     |    |    |    |       |     |       |       |           |           |           |          |      |    |    |    |
| アウトカム  |        |        |        |        |        |          |     |        |        |        |        |     |    |    |    |       |     |       |       |           |           |           |          |      |    |    |    |
| 評価研究   |        |        |        |        |        |          |     |        |        |        |        |     |    |    |    |       |     |       |       |           |           |           |          |      |    |    |    |
| 研究コード  | 研究デザイン | 選択バイアス | 実行バイアス | 抽出バイアス | 検出バイアス | その他のバイアス | まとも | 上昇要因** | 結果の大きさ | 結果の大きさ | 結果の大きさ | まとも | 対象 | 介入 | 対照 | アウトカム | まとも | 対照群分子 | 介入群分子 | 対照群分子 (%) | 介入群分子 (%) | 効果指標 (信頼) | 効果指標 (値) | 信頼区間 |    |    |    |
| RTX  | コホート研究 | 0      | -2     | 0      | 0      | -1       | 0   | -1     | 0      | 0      | 0      | 0   | 0  | 0  | -1 | 0     | 0   | 0     | 22    | 22        | 100       | 19        | 19       | 100  | NA | NA | NA |
| RTX  | コホート研究 | -2     | -2     | -2     | -2     | -2       | 0   | -2     | 0      | 0      | 0      | 0   | 0  | 0  | 0  | -1    | 0   | 0     |       |           |           | 7         | 7        | 100  |    |    |    |
| RTX, St. Olav ET, 2018, A & R, clinical efficacy | コホート研究 | -2     | -2     | 0      | 0      | -2       | 0   | -1     | 0      | 0      | 0      | 0   | 0  | 0  | -1 | -2    | 0   | -1    |       |           |           | 12        | 12       | 100  | NA | NA | NA |

| 【4-5 評価シート- 報告研究】 |        |        |        |        |        |          |     |        |        |        |        |     |    |    |    |       |     |       |       |           |           |           |          |      |    |    |    |
|-------------------|--------|--------|--------|--------|--------|----------|-----|--------|--------|--------|--------|-----|----|----|----|-------|-----|-------|-------|-----------|-----------|-----------|----------|------|----|----|----|
| 報告ガイドライン          |        |        |        |        |        |          |     |        |        |        |        |     |    |    |    |       |     |       |       |           |           |           |          |      |    |    |    |
| 対象                |        |        |        |        |        |          |     |        |        |        |        |     |    |    |    |       |     |       |       |           |           |           |          |      |    |    |    |
| 介入                |        |        |        |        |        |          |     |        |        |        |        |     |    |    |    |       |     |       |       |           |           |           |          |      |    |    |    |
| 対照                |        |        |        |        |        |          |     |        |        |        |        |     |    |    |    |       |     |       |       |           |           |           |          |      |    |    |    |
| アウトカム             |        |        |        |        |        |          |     |        |        |        |        |     |    |    |    |       |     |       |       |           |           |           |          |      |    |    |    |
| 評価研究              |        |        |        |        |        |          |     |        |        |        |        |     |    |    |    |       |     |       |       |           |           |           |          |      |    |    |    |
| 研究コード             | 研究デザイン | 選択バイアス | 実行バイアス | 抽出バイアス | 検出バイアス | その他のバイアス | まとも | 上昇要因** | 結果の大きさ | 結果の大きさ | 結果の大きさ | まとも | 対象 | 介入 | 対照 | アウトカム | まとも | 対照群分子 | 介入群分子 | 対照群分子 (%) | 介入群分子 (%) | 効果指標 (信頼) | 効果指標 (値) | 信頼区間 |    |    |    |
| ベリムマブ             | コホート研究 | -2     | -2     | -2     | -2     | -2       | 0   | -2     | 0      | 0      | 0      | 0   | 0  | 0  | -1 | -2    | 0   | -1    |       |           |           | 30        | 18       | 60   | NA | NA | NA |

| 【4-5 評価シート- 報告研究】 |        |        |        |        |        |          |     |        |        |        |        |     |    |    |    |       |     |       |       |           |           |           |          |      |    |    |    |
|-------------------|--------|--------|--------|--------|--------|----------|-----|--------|--------|--------|--------|-----|----|----|----|-------|-----|-------|-------|-----------|-----------|-----------|----------|------|----|----|----|
| 報告ガイドライン          |        |        |        |        |        |          |     |        |        |        |        |     |    |    |    |       |     |       |       |           |           |           |          |      |    |    |    |
| 対象                |        |        |        |        |        |          |     |        |        |        |        |     |    |    |    |       |     |       |       |           |           |           |          |      |    |    |    |
| 介入                |        |        |        |        |        |          |     |        |        |        |        |     |    |    |    |       |     |       |       |           |           |           |          |      |    |    |    |
| 対照                |        |        |        |        |        |          |     |        |        |        |        |     |    |    |    |       |     |       |       |           |           |           |          |      |    |    |    |
| アウトカム             |        |        |        |        |        |          |     |        |        |        |        |     |    |    |    |       |     |       |       |           |           |           |          |      |    |    |    |
| 評価研究              |        |        |        |        |        |          |     |        |        |        |        |     |    |    |    |       |     |       |       |           |           |           |          |      |    |    |    |
| 研究コード             | 研究デザイン | 選択バイアス | 実行バイアス | 抽出バイアス | 検出バイアス | その他のバイアス | まとも | 上昇要因** | 結果の大きさ | 結果の大きさ | 結果の大きさ | まとも | 対象 | 介入 | 対照 | アウトカム | まとも | 対照群分子 | 介入群分子 | 対照群分子 (%) | 介入群分子 (%) | 効果指標 (信頼) | 効果指標 (値) | 信頼区間 |    |    |    |
| ベリムマブ             | コホート研究 | -2     | -2     | -2     | -2     | -2       | 0   | -2     | 0      | 0      | 0      | 0   | 0  | 0  | -1 | -2    | 0   | -1    |       |           |           | 30        | 18       | 60   | NA | NA | NA |

| 【4-5 評価シート- 報告研究】 |        |        |        |        |        |          |     |        |        |        |        |     |    |    |    |       |     |       |       |           |           |           |          |      |    |    |    |
|-------------------|--------|--------|--------|--------|--------|----------|-----|--------|--------|--------|--------|-----|----|----|----|-------|-----|-------|-------|-----------|-----------|-----------|----------|------|----|----|----|
| 報告ガイドライン          |        |        |        |        |        |          |     |        |        |        |        |     |    |    |    |       |     |       |       |           |           |           |          |      |    |    |    |
| 対象                |        |        |        |        |        |          |     |        |        |        |        |     |    |    |    |       |     |       |       |           |           |           |          |      |    |    |    |
| 介入                |        |        |        |        |        |          |     |        |        |        |        |     |    |    |    |       |     |       |       |           |           |           |          |      |    |    |    |
| 対照                |        |        |        |        |        |          |     |        |        |        |        |     |    |    |    |       |     |       |       |           |           |           |          |      |    |    |    |
| アウトカム             |        |        |        |        |        |          |     |        |        |        |        |     |    |    |    |       |     |       |       |           |           |           |          |      |    |    |    |
| 評価研究              |        |        |        |        |        |          |     |        |        |        |        |     |    |    |    |       |     |       |       |           |           |           |          |      |    |    |    |
| 研究コード             | 研究デザイン | 選択バイアス | 実行バイアス | 抽出バイアス | 検出バイアス | その他のバイアス | まとも | 上昇要因** | 結果の大きさ | 結果の大きさ | 結果の大きさ | まとも | 対象 | 介入 | 対照 | アウトカム | まとも | 対照群分子 | 介入群分子 | 対照群分子 (%) | 介入群分子 (%) | 効果指標 (信頼) | 効果指標 (値) | 信頼区間 |    |    |    |
| ベリムマブ             | コホート研究 | -2     | -2     | -2     | -2     | -2       | 0   | -2     | 0      | 0      | 0      | 0   | 0  | 0  | -1 | -2    | 0   | -1    |       |           |           | 30        | 18       | 60   | NA | NA | NA |

【4-7 評価シート エビデンス総体】

|          |                        |
|----------|------------------------|
| 診療ガイドライン | CG32 生物学的製剤は腺病変の改善に有用か |
| 対象       | SSの腺病変                 |
| 介入       | 生物学的製剤(ETN)            |
| 対照       | プラセボ                   |

エビデンスの強さはRCTは“強(A)”からスタート、観察研究は弱(C)からスタート  
 \* 各ドメインは“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階  
 \*\* エビデンスの強さは“強(A)”、“中(B)”、“弱(C)”、“非常に弱(D)”の4段階  
 \*\*\* 重要性はアウトカムの重要性(1~9)

| アウトカム     | 研究デザイン/研究数 | バイアスリスク* | 非一貫性* | 不精確* | 非直接性* | その他(出版バイアスなど)* | 上昇要因(観察研究)* | リスク人数(アウトカム率) |       |     |       |       |     | 効果指標(種類) | 効果指標統合値 | 信頼区間 | エビデンスの強さ** | 重要性*** | コメント                       |
|-----------|------------|----------|-------|------|-------|----------------|-------------|---------------|-------|-----|-------|-------|-----|----------|---------|------|------------|--------|----------------------------|
|           |            |          |       |      |       |                |             | 対照群分母         | 対照群分子 | (%) | 介入群分母 | 介入群分子 | (%) |          |         |      |            |        |                            |
| 唾液分泌量の改善  | RCT/1      | -1       | 0     | -1   | 0     | 0              | 0           | 14            | NA    | NA  | 14    | NA    | NA  | NA       | NA      | NA   | 弱(C)       | 8      | 1つのRCTで有意な唾液分泌量の改善は認めなかった。 |
| 涙液分泌量の改善  | RCT/1      | -1       | 0     | -1   | 0     | 0              | 0           | 14            | NA    | NA  | 14    | NA    | NA  | NA       | NA      | NA   | 弱(C)       | 8      | 1つのRCTで有意な涙液分泌量の改善は認めなかった。 |
| 乾燥自覚症状の改善 | RCT/1      | -1       | 0     | -1   | 0     | 0              | 0           | 14            | NA    | NA  | 14    | NA    | NA  | NA       | NA      | NA   | 弱(C)       | 8      | 1つのRCTで有意な自覚症状の改善は認めなかった。  |
|           |            |          |       |      |       |                |             |               |       |     |       |       |     |          |         |      |            |        |                            |
|           |            |          |       |      |       |                |             |               |       |     |       |       |     |          |         |      |            |        |                            |
|           |            |          |       |      |       |                |             |               |       |     |       |       |     |          |         |      |            |        |                            |

コメント(該当するセルに記入)

|  |              |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|--------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
|  | RCTだが症例数は少ない |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  | RCTだが症例数は少ない |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  | RCTだが症例数は少ない |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |              |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |              |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |



【4-7 評価シート エビデンス総体】

|          |                        |
|----------|------------------------|
| 診療ガイドライン | CQ32 生物学的製剤は腺病変の改善に有用か |
| 対象       | SSの腺病変                 |
| 介入       | 生物学的製剤(IFX)            |
| 対照       | プラセボ                   |

エビデンスの強さはRCTは“強(A)”からスタート、観察研究は弱(C)からスタート  
 \* 各ドメインは“高(+2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階  
 \*\* エビデンスの強さは“強(A)”、“中(B)”、“弱(C)”、“非常に弱(D)”の4段階  
 \*\*\* 重要性はアウトカムの重要性(1~9)

| アウトカム     | 研究デザイン/研究数 | バイアスリスク* | 非一貫性* | 不精確* | 非直接性* | その他(出版バイアスなど)* | 上界要因(観察研究)* | リスク人数(アウトカム率) |       |     |      |       |     | 効果指標(種類) | 効果指標統合値 | 信頼区間 | エビデンスの強さ** | 重要性*** | コメント                       |
|-----------|------------|----------|-------|------|-------|----------------|-------------|---------------|-------|-----|------|-------|-----|----------|---------|------|------------|--------|----------------------------|
|           |            |          |       |      |       |                |             | 対照群母          | 対照群分子 | (%) | 介入群母 | 介入群分子 | (%) |          |         |      |            |        |                            |
| 唾液分泌量の改善  | RCT/1      | 0        | 0     | -1   | 0     | 0              | 0           | 49            | NA    | NA  | 54   | NA    | NA  | NA       | NA      | NA   | 弱(C)       | 8      | 1つのRCTで有意な唾液分泌量の改善は認めなかった。 |
| 涙液分泌量の改善  | RCT/1      | 0        | 0     | -1   | 0     | 0              | 0           | 49            | NA    | NA  | 54   | NA    | NA  | NA       | NA      | NA   | 弱(C)       | 8      | 1つのRCTで有意な涙液分泌量の改善は認めなかった。 |
| 乾燥自覚症状の改善 | RCT/1      | 0        | 0     | -1   | 0     | 0              | 0           | 49            | NA    | NA  | 54   | NA    | NA  | NA       | NA      | NA   | 弱(C)       | 8      | 1つのRCTで有意な自覚症状の改善は認めなかった。  |
|           |            |          |       |      |       |                |             |               |       |     |      |       |     |          |         |      |            |        |                            |
|           |            |          |       |      |       |                |             |               |       |     |      |       |     |          |         |      |            |        |                            |

コメント(該当するセルに記入)

|  |              |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|--------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
|  | RCTだが症例数は少ない |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  | RCTだが症例数は少ない |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  | RCTだが症例数は少ない |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |              |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |              |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

【4-7 評価シート エビデンス総体】

|          |                       |
|----------|-----------------------|
| 診療ガイドライン | CQ32生物学的製剤は腺病変の改善に有用か |
| 対象       | SSの腺病変                |
| 介入       | 生物学的製剤(RTX)           |
| 対照       | プラセボ                  |

エビデンスの強さはRCTは“強(A)”からスタート、観察研究は弱(C)からスタート  
 \* 各ドメインは“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階  
 \*\* エビデンスの強さは“強(A)”、“中(B)”、“弱(C)”、“非常に弱(D)”の4段階  
 \*\*\* 重要性はアウトカムの重要性(1~9)

| アウトカム     | 研究デザイン/研究数 | バイアスリスク* | 非一貫性* | 不精確* | 非直接性* | その他(出版バイアスなど)* | 上昇要因(観察研究)* | リスク人数(アウトカム率) |       |     |      |       |     | 効果指標(種類) | 効果指標統合値 | 信頼区間 | エビデンスの強さ** | 重要性*** | コメント   |
|-----------|------------|----------|-------|------|-------|----------------|-------------|---------------|-------|-----|------|-------|-----|----------|---------|------|------------|--------|--|
|           |            |          |       |      |       |                |             | 対照群母          | 対照群分子 | (%) | 介入群母 | 介入群分子 | (%) |          |         |      |            |        |  |
| 唾液分泌量の改善  | RCT/3      | 0        | 0     | -1   | 0     | -1             | 0           | 76            | 76    | 100 | 91   | 91    | 100 | NA       | NA      | NA   | 中(B)       | 8      | 1つのRCTで有意な唾液分泌量の改善を認めた。しかし2つのRCTでは有意な唾液分泌の改善は認めなかった。 |
| 涙液分泌量の改善  | RCT/3      | 0        | 0     | -1   | 0     | -1             | 0           | 76            | 76    | 100 | 91   | 91    | 100 | NA       | NA      | NA   | 中(B)       | 8      | 3つのRCTで有意な涙液分泌量の改善を認めなかった。                           |
| 乾燥自覚症状の改善 | RCT/2      | 0        | 0     | -1   | 0     | -1             | 0           | 67            | 67    | 100 | 83   | 83    | 100 | NA       | NA      | NA   | 弱(C)       | 8      | 1つのRCTで有意な自覚症状の改善を認めたが、1つのRCTでは有意な改善は認めなかった。         |
|           |            |          |       |      |       |                |             |               |       |     |      |       |     |          |         |      |            |        |  |
|           |            |          |       |      |       |                |             |               |       |     |      |       |     |          |         |      |            |        |  |

コメント(該当するセルに記入)

|  |              |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|--------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
|  | RCTだが症例数は少ない |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  | RCTだが症例数は少ない |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  | RCTだが症例数は少ない |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |              |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |              |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

| 【4-7 評価シート エビデンス全体】 |            |                       |       |      |       |                |             |       |           |       |           |          |         |         |            |                                     |                                     |
|---------------------|------------|-----------------------|-------|------|-------|----------------|-------------|-------|-----------|-------|-----------|----------|---------|---------|------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| 診療ガイドライン            |            | CO32生物学的製剤は腺病変の改善に有用か |       |      |       |                |             |       |           |       |           |          |         |         |            |                                     |                                     |
| 対象                  |            | SSの腺病変                |       |      |       |                |             |       |           |       |           |          |         |         |            |                                     |                                     |
| 介入                  |            | 生物学的製剤(ETN)           |       |      |       |                |             |       |           |       |           |          |         |         |            |                                     |                                     |
| 対照                  |            | プラセボ                  |       |      |       |                |             |       |           |       |           |          |         |         |            |                                     |                                     |
| エビデンス全体             |            |                       |       |      |       |                |             |       |           |       |           |          |         |         |            |                                     |                                     |
| リスク人数(アウトカム率)       |            |                       |       |      |       |                |             |       |           |       |           |          |         |         |            |                                     |                                     |
| アウトカム               | 研究デザイン/研究数 | バイアスリスク*              | 非一貫性* | 不精確* | 非直接性* | その他(出版バイアスなど)* | 上界要因(観察研究)* | 対照群分子 | 対照群分子 (%) | 介入群分子 | 介入群分子 (%) | 効果指標(種類) | 効果指標統合値 | 信頼区間    | エビデンスの強さ** | 重要性***                              | コメント                                |
| 唾液分泌量の改善            | コホート研究/1   | -1                    | -1    | -2   | -1    | 0              | 0           | NA    | NA        | 15    | NA        | NA       | NA      | NA      | 非常に弱(D)    | 8                                   | 1つのIarm試験ではbaselineからの有意な改善は認めなかった。 |
| 涙液分泌量の改善            | コホート研究/1   | -1                    | -1    | -2   | -1    | 0              | 0           | NA    | NA        | 15    | NA        | NA       | NA      | 非常に弱(D) | 8          | 1つのIarm試験ではbaselineからの有意な改善は認めなかった。 |                                     |
| コメント(該当するセルに記入)     |            |                       |       |      |       |                |             |       |           |       |           |          |         |         |            |                                     |                                     |
|                     |            |                       |       |      |       |                |             |       |           |       |           |          |         |         |            |                                     |                                     |
|                     |            |                       |       |      |       |                |             |       |           |       |           |          |         |         |            |                                     |                                     |
|                     |            |                       |       |      |       |                |             |       |           |       |           |          |         |         |            |                                     |                                     |

| 【4-7 評価シート エビデンス全体】 |            |                       |       |      |       |                |             |       |           |       |           |          |         |         |            |                                      |      |
|---------------------|------------|-----------------------|-------|------|-------|----------------|-------------|-------|-----------|-------|-----------|----------|---------|---------|------------|--------------------------------------|------|
| 診療ガイドライン            |            | CO32生物学的製剤は腺病変の改善に有用か |       |      |       |                |             |       |           |       |           |          |         |         |            |                                      |      |
| 対象                  |            | SSの腺病変                |       |      |       |                |             |       |           |       |           |          |         |         |            |                                      |      |
| 介入                  |            | 生物学的製剤(IFX)           |       |      |       |                |             |       |           |       |           |          |         |         |            |                                      |      |
| 対照                  |            | プラセボ                  |       |      |       |                |             |       |           |       |           |          |         |         |            |                                      |      |
| エビデンス全体             |            |                       |       |      |       |                |             |       |           |       |           |          |         |         |            |                                      |      |
| リスク人数(アウトカム率)       |            |                       |       |      |       |                |             |       |           |       |           |          |         |         |            |                                      |      |
| アウトカム               | 研究デザイン/研究数 | バイアスリスク*              | 非一貫性* | 不精確* | 非直接性* | その他(出版バイアスなど)* | 上界要因(観察研究)* | 対照群分子 | 対照群分子 (%) | 介入群分子 | 介入群分子 (%) | 効果指標(種類) | 効果指標統合値 | 信頼区間    | エビデンスの強さ** | 重要性***                               | コメント |
| 唾液分泌量の改善            | コホート研究/2   | -1                    | -1    | -2   | -1    | 0              | 0           | NA    | NA        | 26    | NA        | NA       | NA      | 非常に弱(D) | 8          | 2つのIarm試験ではIFXはbaselineからの有意な改善を認めた。 |      |
| 涙液分泌量の改善            | コホート研究/2   | -1                    | -1    | -2   | -1    | 0              | 0           | NA    | NA        | 26    | NA        | NA       | NA      | 非常に弱(D) | 8          | 2つのIarm試験ではIFXはbaselineからの有意な改善を認めた。 |      |
| 乾燥自覚症状の改善           | コホート研究/2   | -1                    | -1    | -2   | -1    | 0              | 0           | NA    | NA        | 26    | NA        | NA       | NA      | 非常に弱(D) | 8          | 2つのIarm試験ではIFXはbaselineからの有意な改善を認めた。 |      |
| コメント(該当するセルに記入)     |            |                       |       |      |       |                |             |       |           |       |           |          |         |         |            |                                      |      |
|                     |            |                       |       |      |       |                |             |       |           |       |           |          |         |         |            |                                      |      |
|                     |            |                       |       |      |       |                |             |       |           |       |           |          |         |         |            |                                      |      |
|                     |            |                       |       |      |       |                |             |       |           |       |           |          |         |         |            |                                      |      |

【4-7 評価シート エビデンス総体】

|          |                       |
|----------|-----------------------|
| 試験ガイドライン | CG32生物学的製剤は腺病変の改善に有用か |
| 対象       | SSの腺病変                |
| 介入       | 生物学的製剤(RTX)           |
| 対照       | プラセボ                  |

エビデンスの強さはRCTは“強(A)”からスタート、観察研究は弱(C)からスタート  
 \* 各ドメインは“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階  
 \*\* エビデンスの強さは“強(A)”、“中(B)”、“弱(C)”、“非常に弱(D)”の4段階

| エビデンス総体         |            | リスク人数(アウトカム率) |       |      |       |                |             |       |       |     |       |       | 効果指標(信頼) | 効果指標統合値 | 信頼区間 | エビデンスの強さ** | 重要性***  | コメント |   |
|-----------------|------------|---------------|-------|------|-------|----------------|-------------|-------|-------|-----|-------|-------|----------|---------|------|------------|---------|------|---|
| アウトカム           | 研究デザイン/研究数 | バイアスリスク*      | 非一貫性* | 不精確* | 非直接性* | その他(出版バイアスなど)* | 上昇要因(観察研究)* | 対照群分母 | 対照群分子 | (%) | 介入群分母 | 介入群分子 |          |         |      |            |         |      | (%)   |
| 唾液分泌量の改善        | コホート研究/3   | -2            | -1    | -2   | -1    | 0              | 0           | NA    | NA    | NA  | 38    | 38    | 100      | NA      | NA   | NA         | 非常に弱(D) | 8    | 1つの試験ではDMARDsと比較し唾液分泌量の改善を認めた。2つの1arm試験ではbaselineからの有意な改善は認めなかった。 |
| 涙液分泌量の改善        | コホート研究/3   | -2            | -1    | -2   | -1    | 0              | 0           | NA    | NA    | NA  | 38    | 38    | 100      | NA      | NA   | NA         | 非常に弱(D) | 8    | 1つの試験ではDMARDsと比較し涙液分泌量の改善を認めた。2つの1arm試験ではbaselineからの有意な改善は認めなかった。 |
| 乾燥自覚症状の改善       | コホート研究/3   | -2            | -1    | -2   | -1    | 0              | 0           | NA    | NA    | NA  | 38    | 38    | 100      | NA      | NA   | NA         | 非常に弱(D) | 8    | 1つの試験ではDMARDsと比較し有意な改善を認めた。2つの1arm試験ではbaselineからの有意な改善を認めた。       |
| コメント(該当するセルに記入) |            |               |       |      |       |                |             |       |       |     |       |       |          |         |      |            |         |      |   |

【4-7 評価シート エビデンス総体】

|          |                       |
|----------|-----------------------|
| 試験ガイドライン | CG32生物学的製剤は腺病変の改善に有用か |
| 対象       | SSの腺病変                |
| 介入       | 生物学的製剤(ABT)           |
| 対照       | プラセボ                  |

エビデンスの強さはRCTは“強(A)”からスタート、観察研究は弱(C)からスタート  
 \* 各ドメインは“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階  
 \*\* エビデンスの強さは“強(A)”、“中(B)”、“弱(C)”、“非常に弱(D)”の4段階

| エビデンス総体         |            | リスク人数(アウトカム率) |       |      |       |                |             |       |       |     |       |       | 効果指標(信頼) | 効果指標統合値 | 信頼区間 | エビデンスの強さ** | 重要性***  | コメント |  |
|-----------------|------------|---------------|-------|------|-------|----------------|-------------|-------|-------|-----|-------|-------|----------|---------|------|------------|---------|------|--|
| アウトカム           | 研究デザイン/研究数 | バイアスリスク*      | 非一貫性* | 不精確* | 非直接性* | その他(出版バイアスなど)* | 上昇要因(観察研究)* | 対照群分母 | 対照群分子 | (%) | 介入群分母 | 介入群分子 |          |         |      |            |         |      | (%)  |
| 唾液分泌量の改善        | コホート研究/2   | -1            | -1    | -2   | -1    | 0              | 0           | NA    | NA    | NA  | 46    | NA    | NA       | NA      | NA   | NA         | 非常に弱(D) | 8    | 1つの1arm試験ではbaselineからの有意な改善を認めたが、もう1つの試験ではbaselineからの有意な改善を認めなかった。 |
| 涙液分泌量の改善        | コホート研究/2   | -1            | -1    | -2   | -1    | 0              | 0           | NA    | NA    | NA  | 46    | NA    | NA       | NA      | NA   | NA         | 非常に弱(D) | 8    | 1つの1arm試験ではbaselineからの有意な改善を認めたが、もう1つの試験ではbaselineからの有意な改善を認めなかった。 |
| 乾燥自覚症状の改善       | コホート研究/1   | -1            | -1    | -2   | -1    | 0              | 0           | NA    | NA    | NA  | 31    | NA    | NA       | NA      | NA   | NA         | 非常に弱(D) | 8    | 1つの1arm試験ではbaselineからの有意な改善を認めた。                                   |
| コメント(該当するセルに記入) |            |               |       |      |       |                |             |       |       |     |       |       |          |         |      |            |         |      |  |

| 【4-7 評価シート エビデンス総体】 |            |                        |       |      |       |                |             |       |       |     |       |       |     |          |          |      |            |        |                                     |
|---------------------|------------|------------------------|-------|------|-------|----------------|-------------|-------|-------|-----|-------|-------|-----|----------|----------|------|------------|--------|-------------------------------------|
| 診療ガイドライン            |            | CQ32 生物学的製剤は腺病変の改善に有用か |       |      |       |                |             |       |       |     |       |       |     |          |          |      |            |        |                                     |
| 対象                  |            | SSの腺病変                 |       |      |       |                |             |       |       |     |       |       |     |          |          |      |            |        |                                     |
| 介入                  |            | 生物学的製剤(ベリムマブ)          |       |      |       |                |             |       |       |     |       |       |     |          |          |      |            |        |                                     |
| 対照                  |            | プラセボ                   |       |      |       |                |             |       |       |     |       |       |     |          |          |      |            |        |                                     |
| エビデンス総体             |            |                        |       |      |       |                |             |       |       |     |       |       |     |          |          |      |            |        |                                     |
| リスク人数(アウトカム率)       |            |                        |       |      |       |                |             |       |       |     |       |       |     |          |          |      |            |        |                                     |
| アウトカム               | 研究デザイン/研究数 | バイアスリスク*               | 非一貫性* | 不精確* | 非直接性* | その他(出版バイアスなど)* | 上昇要因(観察研究)* | 対照群分母 | 対照群分子 | (%) | 介入群分母 | 介入群分子 | (%) | 効果指標(信頼) | 効果指標(統合) | 信頼区間 | エビデンスの強さ** | 重要性*** | コメント                                |
| 唾液分泌量の改善            | コホート研究/1   | -2                     | -1    | -2   | -1    | 0              | 0           | NA    | NA    | NA  | 30    | 18    | 60  | NA       | NA       | NA   | 非常に弱(D)    | 8      | 1つの1arm試験ではbaselineからの有意な改善を認めなかった。 |
| 涙液分泌量の改善            | コホート研究/1   | -2                     | -1    | -2   | -1    | 0              | 0           | NA    | NA    | NA  | 30    | 18    | 60  | NA       | NA       | NA   | 非常に弱(D)    | 8      | 1つの1arm試験ではbaselineからの有意な改善を認めなかった。 |
| 乾燥自覚症状の改善           | コホート研究/1   | -2                     | -1    | -2   | -1    | 0              | 0           | NA    | NA    | NA  | 30    | 18    | 60  | NA       | NA       | NA   | 非常に弱(D)    | 8      | 1つの1arm試験ではbaselineからの有意な改善を認めた。    |
| コメント(該当するセルに記入)     |            |                        |       |      |       |                |             |       |       |     |       |       |     |          |          |      |            |        |                                     |
|                     |            |                        |       |      |       |                |             |       |       |     |       |       |     |          |          |      |            |        |                                     |
|                     |            |                        |       |      |       |                |             |       |       |     |       |       |     |          |          |      |            |        |                                     |
|                     |            |                        |       |      |       |                |             |       |       |     |       |       |     |          |          |      |            |        |                                     |
|                     |            |                        |       |      |       |                |             |       |       |     |       |       |     |          |          |      |            |        |                                     |

【4-8 定性的システマティックレビュー】

|             |   |                   |
|-------------|---|-------------------|
| CQ          | 32  | 生物学的製剤は腺病変の改善に有用か |
| P           | SSの腺病変、年齢・性別は指定なし   |                   |
| I           | 生物学的製剤の投与   |                   |
| C           | プラセボ  |                   |
| 臨床的文脈       | 腺病変の治療  |                   |
| O1          | 唾液分泌量の改善  |                   |
| 非直接性のまとめ    | 5つのRCTでは非直接性は低く、9つのコホート研究では低-中等度であった。   |                   |
| バイアスリスクのまとめ | 5つのRCTではバイアスリスクは低-中等度で、9つのコホート研究では中-高度であった。   |                   |
| 非一貫性その他のまとめ | 5つのRCTでは非一貫性は低-中等度で、9つのコホート研究では低-中等度であった。   |                   |
| コメント        | <p>RTX: 1つのRCTでplaceboと比較し有意な唾液分泌量の改善を認めた。しかし2つのRCTでは有意な唾液分泌の改善は認めなかった。1つのコホート研究ではDMARDsと比較し唾液分泌量の改善を認めた。2つの1arm試験ではbaselineからの有意な改善は認めなかった。</p> <p>IFX: 1つのRCTで有意な唾液分泌量の改善は認めなかった。2つの1arm試験ではIFXはbaselineからの有意な改善を認めた。</p> <p>ETN: 1つのRCTで有意な唾液分泌量の改善は認めなかった。1つの1arm試験ではbaselineからの有意な改善は認めなかった。</p> <p>ABT: 2つの1arm試験において1つの試験ではbaselineからの有意な改善を認めたが、もう1つの試験ではbaselineからの有意な改善を認めなかった。</p> <p>ベリムマブ: 1つの</p> |                   |

|  |                                     |
|--|-------------------------------------|
|  | 1arm 試験では baseline からの有意な改善は認めなかった。 |
|--|-------------------------------------|

|                    |   |
|--------------------|---|
| <b>O2</b>          | 涙液分泌量の改善  |
| <b>非直接性のまとめ</b>    | 5つのRCTでは非直接性は低く、9つのコホート研究では低-中程度であった。   |
| <b>バイアスリスクのまとめ</b> | 5つのRCTではバイアスリスクは低-中等度で、9つのコホート研究では中-高度であった。   |
| <b>非一貫性その他のまとめ</b> | 5つのRCTでは非一貫性は低-中等度で、9つのコホート研究では低-中等度であった。   |
| <b>コメント</b>        | <p>RTX:3つのRCTで placebo と比較し有意な涙液分泌量の改善を認めなかった。1つのコホート研究では DMARDs と比較し涙液分泌量の改善を認めた。2つの 1arm 試験では baseline からの有意な改善は認めなかった。</p> <p>IFX:1つのRCTで有意な涙液分泌量の改善は認めなかった。2つの 1arm 試験では IFX は baseline からの有意な改善を認めた。</p> <p>ETN:1つのRCTで有意な涙液分泌量の改善は認めなかった。1つの 1arm 試験では baseline からの有意な改善は認めなかった。</p> <p>ABT:2つの 1arm 試験において1つの試験では baseline からの有意な改善を認めたが、もう1つの試験では baseline からの有意な改善を認めなかった。</p> <p style="text-align: right;">ベリムマブ:1つの 1arm 試験では baseline からの有意な改善は認めなかった。</p> |

|                    |   |
|--------------------|---|
| <b>O3</b>          | 乾燥自覚症状の改善   |
| <b>非直接性のまとめ</b>    | 5つのRCTでは非直接性は低く、9つのコホート研究では低-中程度であった。   |
| <b>バイアスリスクのまとめ</b> | 5つのRCTではバイアスリスクは低-中等度で、9つのコホート研究では中-高度であった。   |
| <b>非一貫性その他のまとめ</b> | 5つのRCTでは非一貫性は低-中等度で、9つのコホート研究では低-中等度であった。   |
| <b>コメント</b>        | <p>RTX:1つのRCTで placebo と比較し有意な自覚症状の改善を認めたが、1つのRCTでは有意な改善は認めなかった。1つのコホート研究では DMARDs と比較し有意な改善を認めた。2つの 1arm 試験では baseline からの有意な改善を認めた。</p> <p>IFX:1つのRCTで有意な自覚症状の改善は認めなかった。2つの 1arm 試験では IFX は baseline からの有意な改善を認めた。</p> <p>ETN:1つのRCTで有意な自覚症状の改善は認めなかった。</p> <p>ABT:1つの 1arm 試験では baseline からの有意な改善を認めた。</p> <p>ベリムマブ:1つの 1arm 試験では baseline からの有意な改善は認めた。</p> |

#### 【4-10 SRレポートのまとめ】

5本のRCT[採用論文 1-5]、9本の観察研究[採用論文 6-14]を対象にSRを行った。

##### インフリキシマブ(IFX):

- 1本のRCT[採用論文 1]でプラセボと比較し有意な唾液分泌の改善は認めなかった(C)。
- 2本の観察研究[採用論文 2,3]ではベースラインからの有意な唾液分泌の改善を認めた(D)。
- 1本のRCT[採用論文 1]ではプラセボと比較し有意な涙液分泌の改善は認めなかった(C)。
- 2本の観察研究[採用論文 2,3]ではベースラインからの有意な涙液分泌の改善を認めた(D)。
- 1本のRCT[採用論文 1]ではプラセボと比較し有意な乾燥症状の改善は認めなかった(C)。
- 2本の観察研究[採用論文 2,3]ではベースラインからの有意な口腔・眼乾燥症状の改善を認めた(D)。

##### エタネルセプト(ETN):

- 1本のRCT[採用論文 4]でプラセボと比較し有意な唾液分泌の改善は認めなかった(C)。
- 1本の観察研究[採用論文 5]ではベースラインからの有意な唾液分泌の改善は認めなかった(D)。
- 1本のRCT[採用論文 4]ではプラセボと比較し有意な涙液分泌の改善は認めなかった(C)。
- 1本の観察研究[採用論文 5]ではベースラインからの有意な涙液分泌の改善は認めなかった(D)。
- 1本のRCT[採用論文 4]ではプラセボと比較し有意な口腔・眼乾燥症状の改善は認めなかった(D)。

##### アバタセプト(ABT):

- 1本の観察研究[採用論文 6]ではベースラインからの有意な唾液分泌の改善を認めたが、1本の観察研究[採用論文 7]ではベースラインからの有意な唾液分泌の改善は認めなかった(D)。
- 1本の観察研究[採用論文 6]ではベースラインからの有意な涙液分泌の改善を認めたが、1本の観察研究[採用論文 7]ではベースラインからの有意な涙液分泌の改善は認めなかった(D)。
- 1本の観察研究[採用論文 6]ではABTはベースラインからの有意な口腔・眼乾燥症状の改善を認めた(D)。

##### リツキシマブ(RTX):

- 1本のRCT[採用論文 8]でプラセボと比較して有意な唾液分泌の改善を認めた。
- しかし2本のRCT[採用論文 9-10]ではプラセボと比較し有意な唾液分泌の改善は認めなかった(エビデンスの強さ:B)。
- 1本の観察研究[採用論文 11]では経口DMARDs投与群と比較し有意な唾液分泌の改善を認めた。
- 2本の観察研究[採用論文 12-13]ではベースラインからの有意な唾液分泌の改善は認めなかった(D)。
- 3本のRCT[採用論文 8-10]ではプラセボと比較して有意な涙液分泌の改善を認めなかった(B)。
- 1本の観察研究[採用論文 11]では経口DMARDs投与群と比較し有意な涙液分泌の改善を認めた。
- 2本の観察研究[採用論文 12-13]ではベースラインからの有意な涙液分泌の改善は認めなかった

(D)。

1 本の RCT[採用論文 8]ではプラセボと比較して有意な口腔・眼乾燥症状の改善を認めた。

しかし 1 本の RCT[採用論文 10]ではプラセボと比較し有意な乾燥症状の改善は認めなかった(C)。

1 本の観察研究[採用論文 11]では経口 DMARDs 投与群と比較し有意な口腔・眼乾燥症状の改善を認めた。

1 本の観察研究[採用論文 13]ではベースラインからの有意な口腔乾燥症状の改善を認めた(D)。

ベリムマブ:

1 本の観察研究[採用論文 14]ではベースラインからの有意な唾液分泌の改善は認めなかった(D)。

1 本の観察研究[採用論文 14]ではベースラインからの有意な涙液分泌の改善は認めなかった(D)。

1 本の観察研究[採用論文 14]ではベリムマブはベースラインからの有意な自覚症状の改善を認めた(D)。

以上結果から、エビデンスは弱いが生化学的製剤のうちとくに RTX は腺機能、自覚症状を改善させる可能性があり、ABT、IFX でも腺機能を改善させる例も認める。

#### 【4-4 引用文献リスト】

|      |  |  |
|------|--|--|
| 採用論文 | Mariette X. Arthritis Rheum 50:1270-6. 2004 [1]      | Inefficacy of infliximab in primary Sjögren's syndrome: results of the randomized, controlled Trial of Remicade in Primary Sjögren's Syndrome (TRIPSS).  |
|      | Steinfeld SD, Arthritis Rheum 46: 3301-3. 2002 [2]   | Infliximab in primary Sjögren's syndrome: one-year followup.   |
|      | Steinfeld, SD, Arthritis Rheum: 44:2371-75. 2001 [3] | Infliximab in patients with primary Sjögren's syndrome: a pilot study.   |
|      | Sanker V Arthritis Rheum 50:2240-5. 2004 [4]         | Etanercept in Sjoren's syndrome: a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled pilot clinical trial.  |
|      | Zandbelt MM, J Rheumatol 31: 96-101. 2004 [5]        | Etanercept in the treatment of patients with primary Sjögren's syndrome: a pilot study.  |
|      | Tsuboi H, Mod Rheumatol 25:187-93, 2015 [6]          | Efficacy and safety of abatacept for patients with Sjögren's syndrome associated with rheumatoid arthritis: rheumatoid arthritis with orencia trial toward Sjögren's syndrome Endocrinopathy (ROSE) trial-an open-label, one-year, prospective study-Interim analysis of 32 patients for 24 weeks. |



|  |   |   |
|--|---|---|
|  | Meiners PM, Ann Rheum Dis: 73:1393–96. 2014 [7]                       | Abatacept treatment reduces disease activity in early primary Sjögren’s syndrome (open-label proof of concept ASAP study).      |
|  | Meijer JM Arthritis Rheumatism 62(4):960–8. 2010 [8]                  | Effectiveness of rituximab treatment in primary Sjögren’s syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.       |
|  | Devauchelle-Pensec V Annals of Internal Medicine 160:233–42. 2014 [9] | Treatment of primary Sjogren syndrome with rituximab: a randomized trial.   |
|  | Dass S, Ann Rheum Dis 67:1541–4. 2008 [10]                            | Reduction of fatigue in Sjogren syndrome with rituximab: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study. |
|  | Carubbi F Arthritis Res Ther 15:R172. 2013 [11]                       | Efficacy and safety of rituximab treatment in early primary Sjögren’s syndrome: a prospective, multi-center, follow-up study.   |
|  | Pijpe .J, Arthritis Rheum 52(9):2740–50. 2005 [12]                    | Rituximab treatment in patients with primary Sjögren’s syndrome: an open-label phase II study.                                  |
|  | St. Clair ET, Arthritis Rheum 65:1097–106. 2013 [13]                  | Rituximab therapy for primary Sjögren’s syndrome: an open-label clinical trial and mechanistic analysis.                        |
|  | Mariette X, Ann Rheum Dis 74(3):526–31. 2015 [14]                     | Efficacy and safety of belimumab in primary Sjögren’s syndrome: results of the BELISS open-label phase II study.                |

【4-1 データベース検索結果】

| タイトル   | SS  |         |
|--------|---|---------|
| CQ     | SSCQ33 生物学的製剤は腺外病変の改善に有用か   |         |
| データベース | PubMed  |         |
| 日付     | 2015/8/11   |         |
| 検索者    | 野中  |         |
| #      | 検索式   | 文献数     |
| #1     | Sjögren's syndrome/drug therapy[mh]   | 926     |
| #2     | Infliximab[Supplementary Concept] OR Etanercept[Supplementary Concept]) OR Abatacept [Supplementary Concept] OR Rituximab [Supplementary Concept] OR Belimumab [Supplementary Concept] OR Tocilizumab [Supplementary Concept] OR "Biological Factors"[Mesh:NoExp] OR "Biological Products"[Mesh:NoExp]                    | 39769   |
| #3     | Extraglandular manifestation* OR "lung diseases"[mh] OR "Kidney Diseases"[mh] OR "Thrombocytopenia"[mh] OR "hypergammaglobulinemia"[mh] OR "Central Nervous System Diseases"[mh] OR "Peripheral Nervous System Diseases"[mh] OR "brain diseases"[mh] OR "arthritis"[mh] OR "Skin Diseases"[mh] OR "Muscular Diseases"[mh] | 3441000 |
| #4     | #1 AND #2 AND #3  | 111     |
| #5     | ("Salivary Gland Diseases"[Mesh:NoExp] OR "Xerostomia"[Mesh:NoExp] OR "Xerophthalmia"[mh] OR "Keratoconjunctivitis Sicca"[mh])  | 8562    |
| #6     | #4 NOT #5   | 105     |
| #7     | #6 AND (("2000/01/01"[DP] : "2015/05/31"[DP]) AND (English[Lang] OR Japanese[Lang]) AND humans[mh])   | 89      |

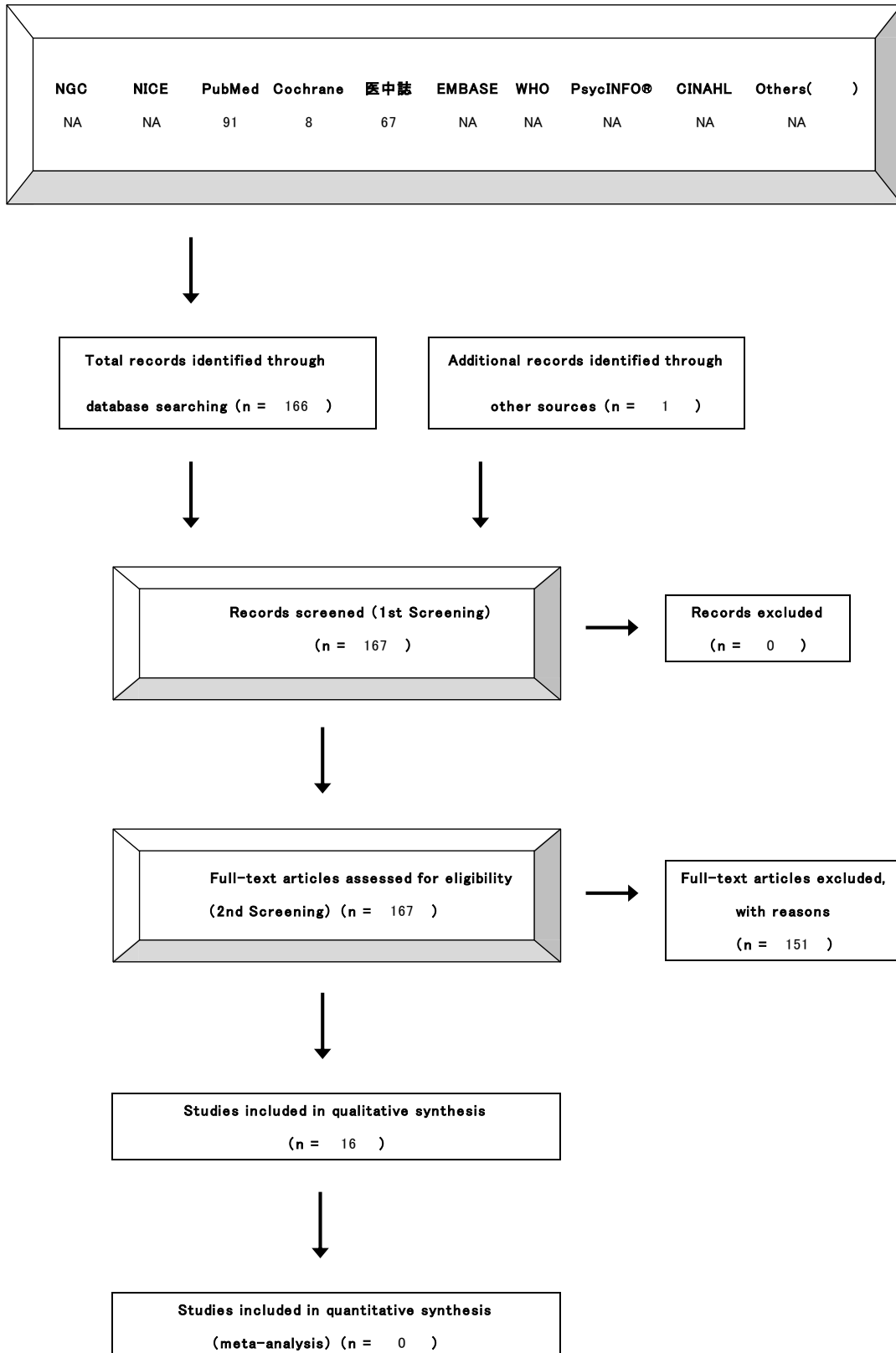
| タイトル   | SS  |       |
|--------|---|-------|
| CQ     | SSCQ33 生物学的製剤は腺外病変の改善に有用か   |       |
| データベース | Cochrane  |       |
| 日付     | 2015/8/12   |       |
| 検索者    | 野中  |       |
| #      | 検索式   | 文献数   |
| #1     | Sjogren (syndrome or disease)   | 344   |
| #2     | Abatacept or Rituximab or Belimumab or Tocilizumab or Infliximab or Etanercept or Biological Factors or Biological Products | 11900 |
| #3     | Extraglandular manifestation*   | 3     |
| #4     | MeSH descriptor: [Lung Diseases] explode all trees  | 28179 |
| #5     | MeSH descriptor: [Kidney Diseases] explode all trees  | 10222 |

|     |  |       |
|-----|--|-------|
| #6  | MeSH descriptor: [Thrombocytopenia] explode all trees  | 939   |
| #7  | MeSH descriptor: [Hypergammaglobulinemia] explode all trees  | 11    |
| #8  | MeSH descriptor: [Central Nervous System Diseases] explode all trees   | 29558 |
| #9  | MeSH descriptor: [Peripheral Nervous System Diseases] explode all trees  | 3116  |
| #10 | MeSH descriptor: [Brain Diseases] explode all trees  | 26152 |
| #11 | MeSH descriptor: [Arthritis] explode all trees   | 9042  |
| #12 | MeSH descriptor: [Skin Diseases] explode all trees   | 25059 |
| #13 | MeSH descriptor: [Muscular Diseases] explode all trees   | 4020  |
| #14 | #1 and #2 and (#3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13) Publication Year from 2000 to 2015, in Trials | 13    |

|               |                           |
|---------------|---------------------------|
| <b>タイトル</b>   | SS                        |
| <b>CQ</b>     | SSCQ33 生物学的製剤は腺外病変の改善に有用か |
| <b>データベース</b> | 医中誌                       |
| <b>日付</b>     | 2015/8/11                 |
| <b>検索者</b>    | 野中                        |

| #  | 検索式   | 文献数   |
|----|---|-------|
| #1 | (Sjögren 症候群/TH or シェーグレン症候群/AL)  | 10474 |
| #2 | @生物学的製剤/TH or (腫瘍壊死因子アルファ/TH or TNF/AL) or (Abatacept/TH or Abatacept/AL) or (Rituximab/TH or Rituximab/AL) or (Belimumab/TH or Belimumab/AL) or (Tocilizumab/TH or Tocilizumab/AL) or (Etanercept/TH or Etanercept/AL) or (Infliximab/TH or Infliximab/AL) | 41719 |
| #3 | 腺病変/AL or 唾液腺/TH or 唾液/TH or 涙器/TH or 涙液/TH or 唾液分泌/TH or @口内乾燥症/TH or @眼球乾燥症/TH or @涙囊炎/TH   | 28620 |
| #4 | #1 and #2   | 142   |
| #5 | #4 not #3   | 115   |
| #6 | (#5) and (DT=2000:2015 PT=会議録除く CK=ヒト)  | 68    |

【4-2 文献検索フローチャート】PRISMA声明を改変



【4-3 二次スクリーニング後の一覧表】 SSCQ33

| 文献  | 研究デザイン | P                   | I               | C    | O                        | 除外 | コメント |
|---|--------|---------------------|-----------------|------|--------------------------|----|------|
| RTX, Dass S,2008<br>Ann Rheum Dis、                        | RCT    | SS の腺外病変、年齢・性別は指定なし | 生物学的製剤(RTX)の投与  | プラセボ | 有害事象の増加                  |    |      |
| Mariette X 2004<br>Arthritis Rheum                        | RCT    | SS の腺外病変、年齢・性別は指定なし | 生物学的製剤(IFX)の投与  | プラセボ | 自覚症状の改善、有害事象の増加、感染症の増加   |    |      |
| Meijer JM 2010<br>Arthritis Rheum                         | RCT    | SS の腺外病変、年齢・性別は指定なし | 生物学的製剤(RTX)の投与  | プラセボ | 有害事象の増加、感染症の増加           |    |      |
| Devauchelle-Pensec V 2014<br>Annals of Internal Medicine、 | RCT    | SS の腺外病変、年齢・性別は指定なし | 生物学的製剤(RTX)の投与  | プラセボ | ESSDAIの改善、有害事象の増加、感染症の増加 |    |      |
| Tsuboi H, Mod Rheumatol 25:187-93, 2015                   | コホート研究 | SS の腺外病変、年齢・性別は指定なし | 生物学的製剤 (ABT)の投与 | なし   | 有害事象の増加、感染症の増加           |    |      |
| Adler S, 2013, Arthritis Care & Research: 65; 1862-8      | コホート研究 | SS の腺外病変、年齢・性別は指定なし | 生物学的製剤 (ABT)の投与 | なし   | 有害事象の増加                  |    |      |
| Steinfeld SD, 2002, Arthritis Rheum 46:                   | コホート研究 | SS の腺外病変、年齢・性別は指定なし | 生物学的製剤(IFX)の投与  | なし   | 自覚症状の改善、有害事象の増加、         |    |      |

|  |        |                     |                  |         |                                       |  |  |
|--|--------|---------------------|------------------|---------|---------------------------------------|--|--|
| 3301-3   |        |                     |                  |         | 感染症の増加                                |  |  |
| Meiners PM, 2014, ARD: 73:1393-96                | コホート研究 | SS の腺外病変、年齢・性別は指定なし | 生物学的製剤 (ABT) の投与 | なし      | ESSPRI の改善、ESSDAI の改善                 |  |  |
| Steinfeld, SD, 2001, Arthritis Rheum: 44:2371-75 | コホート研究 | SS の腺外病変、年齢・性別は指定なし | 生物学的製剤(IFX) の投与  | なし      | 自覚症状の改善、有害事象の増加、感染症の増加                |  |  |
| Mariette X, 2015 Ann Rheum Dis                   | コホート研究 | SS の腺外病変、年齢・性別は指定なし | 生物学的製剤(ベリムマブ)の投与 | なし      | 自覚症状の改善、ESSDAI の改善、ESSPRI の改善、有害事象の増加 |  |  |
| Carubbi F 2013 Arthritis research & therapy、     | コホート研究 | SS の腺外病変、年齢・性別は指定なし | 生物学的製剤(RTX) の投与  | DMAR DS | 自覚症状の改善、ESSDAI の改善                    |  |  |
| St. Clair EW, 2013, A & R、                       | コホート研究 | SS の腺外病変、年齢・性別は指定なし | 生物学的製剤(RTX) の投与  | なし      | 自覚症状の改善、有害事象の増加                       |  |  |
| Gottenberg JE, 2013, ARD、                        | コホート研究 | SS の腺外病変、年齢・性別は指定なし | 生物学的製剤(RTX) の投与  | なし      | 自覚症状の改善、ESSDAI の改善、有害事象の増加、感染症の増加     |  |  |
| Devauchell                                       | コホート研  | SS の腺外病             | 生物学的             | なし      | 自覚症状                                  |  |  |

|   |        |                         |                        |    |  |  |  |
|---|--------|-------------------------|------------------------|----|--|--|--|
| e-Pensec.<br>V,2011<br>Clin Exp<br>Rheum          | 究      | 変、年齢・性別は指定なし            | 製剤(RTX)<br>の投与         |    | の改善  |  |  |
| Pijpe .J,20<br>05<br>Arthritis<br>Rheum、          | コホート研究 | SS の腺外病<br>変、年齢・性別は指定なし | 生物学的<br>製剤(RTX)<br>の投与 | なし | 有害事象<br>の増加、<br>感染症の<br>増加                                   |  |  |
| Mekinian<br>A, 2012<br>Clin Exp<br>Rheumatol<br>、 | コホート研究 | SS の腺外病<br>変、年齢・性別は指定なし | 生物学的<br>製剤(RTX)<br>の投与 | なし | 自覚症状<br>の改善、<br>ESSDAIの<br>改善、有<br>害事象の<br>増加、感<br>染症の増<br>加 |  |  |

#### 【4-4 引用文献リスト】

|      |  |  |
|------|--|--|
| 採用論文 | Mariette X Arthritis<br>Rheum<br>50:1270-6. 2004 [1]       | Inefficacy of infliximab in primary Sjögren's syndrome: results of the randomized, controlled Trial of Remicade in Primary Sjögren's Syndrome (TRIPSS).  |
|      | Steinfeld SD, Arthritis<br>Rheum 46: 3301-3.<br>2002 [2]   | Infliximab in primary Sjögren's syndrome: one-year followup.   |
|      | Steinfeld, SD, Arthritis<br>Rheum: 44:2371-75.<br>2001 [3] | Infliximab in patients with primary Sjögren's syndrome: a pilot study.   |
|      | Meiners PM. Arthritis<br>Rheum Dis 73:1393-96.<br>2014 [4] | Abatacept treatment reduces disease activity in early primary Sjögren's syndrome (open-label proof of concept ASAP study).   |
|      | Tsuboi H, Mod<br>Rheumatol 25:187-93,<br>2015 [5]          | Efficacy and safety of abatacept for patients with Sjögren's syndrome associated with rheumatoid arthritis: rheumatoid arthritis with orencia trial toward Sjögren's syndrome Endocrinopathy (ROSE) trial—an open-label, one-year, prospective study—Interim analysis of 32 patients for 24 weeks. |
|      | Adler S. Arthritis Care<br>Res 65:1862-8. 2013             | Evaluation of histologic, serologic, and clinical changes in response to abatacept treatment of primary  |

|  |  |
|--|--|
| [6]  | Sjögren's syndrome: a pilot study.   |
| Carubbi F. Arthritis Res Ther 15(5):R172. 2013 [7]               | Efficacy and safety of rituximab treatment in early primary Sjögren's syndrome: a prospective, multi-center, follow-up study.                    |
| Gottenberg JE. 2013, Arthritis Rheum Dis 72(6):1026–31. 2013 [8] | Efficacy of rituximab in systemic manifestations of primary Sjögren's syndrome: results in 78 patients of the AutoImmune and Rituximab registry. |
| St. Clair EW. Arthritis Rheum 65(4):1097–106. 2013 [9]           | Rituximab therapy for primary Sjögren's syndrome: an open-label clinical trial and mechanistic analysis.   |
| Mekinian A. Clin Exp Rheumatol 30(2):208–12. 2012 [10]           | Rituximab in central nervous system manifestations of patients with primary Sjögren's syndrome: results from the AIR registry.                   |
| Devauchelle-Pensec V 2014 Ann Intl Med 29:6–12. 2014 [11]        | Treatment of primary Sjögren syndrome with rituximab: a randomized trial.  |
| Meijer JM. Arthritis Rheum 62:960–8. 2010 [12]                   | Effectiveness of rituximab treatment in primary Sjögren's syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.                        |
| Dass S. Ann Rheum Dis 67:1541–4. 2008 [13]                       | Reduction of fatigue in Sjogren syndrome with rituximab: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study.                  |
| Pijpe .J. Arthritis Rheum 52(9):2740–50. 2005 [14]               | Rituximab treatment in patients with primary Sjögren's syndrome: an open-label phase II study.   |
| Mariette X. Ann Rheum Dis 74(3):526–31. 2015 [15]                | Efficacy and safety of belimumab in primary Sjögren's syndrome: results of the BELISS open-label phase II study.                                 |
| Devauchelle-Pensec.V. Clin Exp Rheumatol 29:6–12, 2011 [16]      | Effects of rituximab therapy on quality of life in patients with primary Sjögren's syndrome.   |







| 【4-6 評価シート-臨床研究】                       |        | 評価がオンライン |      | 対象          |             | 介入          |             | 評価          |             | バイアスリスク、非直接性 |             | 各ドメインの評価は「高(-2)」、「中(緑)(-1)」、「低(0)」の3段階 |             | まためは「高(-2)」、「中(-1)」、「低(0)」の3段階でエビデンス全体に反映させる |             | ** 上昇要因     |             |    |
|--|--------|----------|------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|--------------|-------------|--|-------------|--|-------------|-------------|-------------|----|
| ESDAIの改善                               |        | ESDAIの除外 |      | ESDAIの除外    |             | ESDAIの除外    |             | ESDAIの除外    |             | ESDAIの除外     |             | ESDAIの除外                               |             | ESDAIの除外                                     |             | ESDAIの除外    |             |    |
| 研究コード                                  | 研究デザイン | 背景因子の差   | ケアの差 | 不確かなアウトカム測定 | 不確かなアウトカム測定 | 不確かなアウトカム測定 | 不確かなアウトカム測定 | 不確かなアウトカム測定 | 不確かなアウトカム測定 | 不確かなアウトカム測定  | 不確かなアウトカム測定 | 不確かなアウトカム測定                            | 不確かなアウトカム測定 | 不確かなアウトカム測定                                  | 不確かなアウトカム測定 | 不確かなアウトカム測定 | 不確かなアウトカム測定 |    |
| ABT, Meiners PM, 2014, ABO, 73-1393-95 | その他    | -2       | -2   | 0           | 0           | -1          | 0           | 0           | -2          | 0            | 0           | 0                                      | 0           | 0  | 0           | 0           | 0           | 15 |

| 【4-6 評価シート-臨床研究】   |        | 評価がオンライン |      | 対象          |             | 介入          |             | 評価          |             | バイアスリスク、非直接性 |             | 各ドメインの評価は「高(-2)」、「中(緑)(-1)」、「低(0)」の3段階 |             | まためは「高(-2)」、「中(-1)」、「低(0)」の3段階でエビデンス全体に反映させる |             | ** 上昇要因     |             |    |
|--|--------|----------|------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|--------------|-------------|--|-------------|--|-------------|-------------|-------------|----|
| ESDAIの除外   |        | ESDAIの除外 |      | ESDAIの除外    |             | ESDAIの除外    |             | ESDAIの除外    |             | ESDAIの除外     |             | ESDAIの除外                               |             | ESDAIの除外                                     |             | ESDAIの除外    |             |    |
| 研究コード  | 研究デザイン | 背景因子の差   | ケアの差 | 不確かなアウトカム測定 | 不確かなアウトカム測定 | 不確かなアウトカム測定 | 不確かなアウトカム測定 | 不確かなアウトカム測定 | 不確かなアウトカム測定 | 不確かなアウトカム測定  | 不確かなアウトカム測定 | 不確かなアウトカム測定                            | 不確かなアウトカム測定 | 不確かなアウトカム測定                                  | 不確かなアウトカム測定 | 不確かなアウトカム測定 | 不確かなアウトカム測定 |    |
| ABT, Ader S, 2013, Arthritis Care & Research, 65: 1862-8 | コホート研究 | -2       | -2   | -1          | -1          | -1          | 0           | -2          | 0           | 0            | 0           | 0                                      | 0           | 0  | 0           | 0           | 0           | 11 |
| ABT, Tsuboi H, 2015, Mod Rheumatism, 25: 187-93          | コホート研究 | -2       | -2   | 0           | 0           | -1          | 0           | -2          | 0           | 0            | 0           | -2                                     | 0           | 0  | 0           | 0           | 0           | 32 |

| 【4-6 評価シート-臨床研究】                                |        | 評価がオンライン |      | 対象          |             | 介入          |             | 評価          |             | バイアスリスク、非直接性 |             | 各ドメインの評価は「高(-2)」、「中(緑)(-1)」、「低(0)」の3段階 |             | まためは「高(-2)」、「中(-1)」、「低(0)」の3段階でエビデンス全体に反映させる |             | ** 上昇要因     |             |    |
|---|--------|----------|------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|--------------|-------------|--|-------------|--|-------------|-------------|-------------|----|
| ESDAIの除外  |        | ESDAIの除外 |      | ESDAIの除外    |             | ESDAIの除外    |             | ESDAIの除外    |             | ESDAIの除外     |             | ESDAIの除外                               |             | ESDAIの除外                                     |             | ESDAIの除外    |             |    |
| 研究コード   | 研究デザイン | 背景因子の差   | ケアの差 | 不確かなアウトカム測定 | 不確かなアウトカム測定 | 不確かなアウトカム測定 | 不確かなアウトカム測定 | 不確かなアウトカム測定 | 不確かなアウトカム測定 | 不確かなアウトカム測定  | 不確かなアウトカム測定 | 不確かなアウトカム測定                            | 不確かなアウトカム測定 | 不確かなアウトカム測定                                  | 不確かなアウトカム測定 | 不確かなアウトカム測定 | 不確かなアウトカム測定 |    |
| ABT, Tsuboi H, 2015, Mod Rheumatism, 25: 187-93 | コホート研究 | -2       | -2   | 0           | 0           | -1          | 0           | -2          | 0           | 0            | 0           | -2                                     | 0           | 0  | 0           | 0           | 0           | 32 |

| 【4-6 評価シート-臨床研究】                            |        | 評価がオンライン |      | 対象          |             | 介入          |             | 評価          |             | バイアスリスク、非直接性 |             | 各ドメインの評価は「高(-2)」、「中(緑)(-1)」、「低(0)」の3段階 |             | まためは「高(-2)」、「中(-1)」、「低(0)」の3段階でエビデンス全体に反映させる |             | ** 上昇要因     |             |    |
|---|--------|----------|------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|--------------|-------------|--|-------------|--|-------------|-------------|-------------|----|
| ESDAIの除外                                    |        | ESDAIの除外 |      | ESDAIの除外    |             | ESDAIの除外    |             | ESDAIの除外    |             | ESDAIの除外     |             | ESDAIの除外                               |             | ESDAIの除外                                     |             | ESDAIの除外    |             |    |
| 研究コード                                       | 研究デザイン | 背景因子の差   | ケアの差 | 不確かなアウトカム測定 | 不確かなアウトカム測定 | 不確かなアウトカム測定 | 不確かなアウトカム測定 | 不確かなアウトカム測定 | 不確かなアウトカム測定 | 不確かなアウトカム測定  | 不確かなアウトカム測定 | 不確かなアウトカム測定                            | 不確かなアウトカム測定 | 不確かなアウトカム測定                                  | 不確かなアウトカム測定 | 不確かなアウトカム測定 | 不確かなアウトカム測定 |    |
| IFX, Steinfield SD, 2001, AR, 44:2371-75    | コホート研究 | -2       | -2   | 0           | 0           | -1          | 0           | -2          | 0           | 0            | 0           | -2                                     | 0           | 0  | 0           | 0           | 0           | 16 |
| IFX, Steinfield SD, 2002, A & R, 48: S301-3 | その他    | -2       | -2   | 0           | 0           | -1          | 0           | -2          | 0           | 0            | 0           | -2                                     | 0           | 0  | 0           | 0           | 0           | 10 |

**【4-6 野首シート、観測研究】**

**観測バイアス** [CP33生物学的観測は観測結果の改善に有用か]

対象 ESの観測結果  
介入 生物学的観測(BPX)  
対照 なし

※バイアスリスク、非直接性  
各ドメインの評価は“高(-2)”, “中/低(-1)”, “低(0)”の3段階  
まとめは“高(-2)”, “中(-1)”, “低(0)”の3段階でエビデンス全体に反映させる  
\*\* 上昇要因

**アウトカム** 有害事象の増加

| 研究コード                                      | 研究デザイン | バイアスリスク* |        |        |          |          | まとめ | 上昇要因** |      |        | 非直接性* |    |    |    | リスク人数(アウトカム率) |     |       |           |       |           |          |          |      |  |  |  |  |
|--|--------|----------|--------|--------|----------|----------|-----|--------|------|--------|-------|----|----|----|---------------|-----|-------|-----------|-------|-----------|----------|----------|------|--|--|--|--|
|  |        | 選択バイアス   | 実行バイアス | 検出バイアス | 観測結果バイアス | その他のバイアス |     | 交互作用   | 結果誤差 | 結果の大きさ | まとめ   | 対象 | 介入 | 対照 | アウトカム         | まとめ | 対照群分子 | 対照群分子 (%) | 介入群分子 | 介入群分子 (%) | 効果指標(絶対) | 効果指標(相対) | 信頼区間 |  |  |  |  |
| IFX, Steinfeld, SD, 2001, AR, 44:2371-75   | コホート研究 | -2       | -2     | 0      | 0        | -1       | 0   | -2     | 0    | 0      | 0     | 0  | 0  | 0  | -2            | 0   | -1    |           |       | 16        |          |          |      |  |  |  |  |
| IFX, Steinfeld, SD, 2002, A & R 46: 3301-3 | その他    | -2       | -2     | 0      | 0        | -1       | 0   | -2     | 0    | 0      | 0     | 0  | 0  | -2 | 0             | -1  |       |           | 10    |           |          |          |      |  |  |  |  |

**コメント(観測するセルに記入)**

|        |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |    |   |    |                |
|--------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|----|---|----|----------------|
| tarm試験 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 16 | 4 | 25 | 14週での有害事象の記載あり |
| tarm試験 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 10 | 3 | 30 | 50週での有害事象の記載あり |

**【4-6 野首シート、観測研究】**

**観測バイアス** [CP33生物学的観測は観測結果の改善に有用か]

対象 ESの観測結果  
介入 生物学的観測(BPX)  
対照 なし

※バイアスリスク、非直接性  
各ドメインの評価は“高(-2)”, “中/低(-1)”, “低(0)”の3段階  
まとめは“高(-2)”, “中(-1)”, “低(0)”の3段階でエビデンス全体に反映させる  
\*\* 上昇要因

**アウトカム** 有害事象の増加

| 研究コード                                      | 研究デザイン | バイアスリスク* |        |        |          |          | まとめ | 上昇要因** |      |        | 非直接性* |    |    |    | リスク人数(アウトカム率) |     |       |           |       |           |          |          |      |  |  |  |  |
|--|--------|----------|--------|--------|----------|----------|-----|--------|------|--------|-------|----|----|----|---------------|-----|-------|-----------|-------|-----------|----------|----------|------|--|--|--|--|
|  |        | 選択バイアス   | 実行バイアス | 検出バイアス | 観測結果バイアス | その他のバイアス |     | 交互作用   | 結果誤差 | 結果の大きさ | まとめ   | 対象 | 介入 | 対照 | アウトカム         | まとめ | 対照群分子 | 対照群分子 (%) | 介入群分子 | 介入群分子 (%) | 効果指標(絶対) | 効果指標(相対) | 信頼区間 |  |  |  |  |
| IFX, Steinfeld, SD, 2001, AR, 44:2371-75   | コホート研究 | -2       | -2     | 0      | 0        | -1       | 0   | -2     | 0    | 0      | 0     | 0  | 0  | 0  | -2            | 0   | -1    |           |       | 16        |          |          |      |  |  |  |  |
| IFX, Steinfeld, SD, 2002, A & R 46: 3301-3 | その他    | -2       | -2     | 0      | 0        | -1       | 0   | -2     | 0    | 0      | 0     | 0  | 0  | -2 | 0             | -1  |       |           | 10    |           |          |          |      |  |  |  |  |

**コメント(観測するセルに記入)**

|        |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |    |   |      |              |
|--------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|----|---|------|--------------|
| tarm試験 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 16 | 3 | 18.8 | 4週での効果の記載あり  |
| tarm試験 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 10 | 2 | 20   | 50週での効果の記載あり |

| 【4-5 評価シート 薬物研究】                                |        |                         |         |        |        |          |     |        |     |        |       |    |    |    |               |     |       |           |       |           |            |            |      |    |    |
|---|--------|-------------------------|---------|--------|--------|----------|-----|--------|-----|--------|-------|----|----|----|---------------|-----|-------|-----------|-------|-----------|------------|------------|------|----|----|
| 産薬代行ライン   |        | CO33生体学的製剤は腫外病変の改善に有用か？ |         |        |        |          |     |        |     |        |       |    |    |    |               |     |       |           |       |           |            |            |      |    |    |
| 対象  |        | SSの腫外病変                 |         |        |        |          |     |        |     |        |       |    |    |    |               |     |       |           |       |           |            |            |      |    |    |
| 介入  |        | 生物学的製剤(RTX)             |         |        |        |          |     |        |     |        |       |    |    |    |               |     |       |           |       |           |            |            |      |    |    |
| 対照  |        | DMARDs                  |         |        |        |          |     |        |     |        |       |    |    |    |               |     |       |           |       |           |            |            |      |    |    |
| アウトカム   |        | 日常生活の改善                 |         |        |        |          |     |        |     |        |       |    |    |    |               |     |       |           |       |           |            |            |      |    |    |
| 評価研究  |        | ESSSDの改善                |         |        |        |          |     |        |     |        |       |    |    |    |               |     |       |           |       |           |            |            |      |    |    |
| 研究コード   | 研究デザイン | 対象群の差                   | バイアスリスク |        |        |          | 家とめ | 上昇薬物** |     |        | 非盲検性* |    |    |    | リスク人数(アウトカム率) |     |       |           |       |           |            |            |      |    |    |
|   |        |                         | 選択バイアス  | 検出バイアス | 脱落バイアス | その他のバイアス |     | 重反応率   | 脱落率 | 脱落の大きさ | 家とめ   | 対象 | 介入 | 対照 | アウトカム         | 家とめ | 対照群分子 | 対照群分子 (%) | 介入群分子 | 介入群分子 (%) | 効果差(95%CI) | 効果差(95%CI) | 信頼区間 |    |    |
| RTX Carabbi F 2013 Arthritis research & therapy | コホート研究 | 0                       | -2      | 0      | 0      | -1       | 0   | -1     | 0   | 0      | 0     | 0  | 0  | 0  | 0             | 22  | 22    | 100       | 19    | 19        | 100        | NA         | NA   | NA |    |
| RTX St Clair EW, 2013. A & R                    | コホート研究 | -2                      | -2      | 0      | 0      | -2       | 0   | -1     | 0   | 0      | 0     | 0  | 0  | -1 | -2            | 0   | -1    |           | 12    | 12        | 100        | NA         | NA   | NA |    |
| RTX Gettenber & E, 2013. ARD, ESSD              | コホート研究 | -2                      | -2      | 0      | 0      | -2       | 0   | -1     | 0   | 0      | 0     | 0  | 0  | -1 | -2            | 0   | -1    |           | 72    | 72        | 100        | NA         | NA   | NA |    |
| ESSSD 多発性硬化症の管理                                 |        |                         |         |        |        |          |     |        |     |        |       |    |    |    |               |     |       |           |       |           |            |            |      |    |    |
| RTX Meisman A, 2012 Clin Exp Rheumatol          | コホート研究 | -2                      | -2      | 0      | 0      | -2       | 0   | -1     | 0   | 0      | 0     | 0  | 0  | -2 | -2            | -2  | 0     | -2        |       | 11        | 11         | 100        | NA   | NA | NA |
| ESSSD 多発性硬化症の管理                                 |        |                         |         |        |        |          |     |        |     |        |       |    |    |    |               |     |       |           |       |           |            |            |      |    |    |
| RTX Deveschele-Rennes V, 2011 Clin Exp Rheum    | コホート研究 | -2                      | -1      | -2     | -2     | -2       | 0   | -2     | 0   | 0      | 0     | 0  | 0  | 0  | 0             | 0   | 0     | 0         | 16    |           |            |            |      |    |    |
| ESSSD 多発性硬化症の管理                                 |        |                         |         |        |        |          |     |        |     |        |       |    |    |    |               |     |       |           |       |           |            |            |      |    |    |
| PCSS12w   |        |                         |         |        |        |          |     |        |     |        |       |    |    |    |               |     |       |           |       | 16        | 16         | 93.8       |      |    |    |
| MOSS12w   |        |                         |         |        |        |          |     |        |     |        |       |    |    |    |               |     |       |           |       | 16        | 14         | 87.5       |      |    |    |

| 【4-5 評価シート 薬物研究】                                |        |                         |         |        |        |          |     |        |     |        |       |    |    |    |               |     |       |           |       |           |            |            |      |    |    |
|---|--------|-------------------------|---------|--------|--------|----------|-----|--------|-----|--------|-------|----|----|----|---------------|-----|-------|-----------|-------|-----------|------------|------------|------|----|----|
| 産薬代行ライン   |        | CO33生体学的製剤は腫外病変の改善に有用か？ |         |        |        |          |     |        |     |        |       |    |    |    |               |     |       |           |       |           |            |            |      |    |    |
| 対象  |        | SSの腫外病変                 |         |        |        |          |     |        |     |        |       |    |    |    |               |     |       |           |       |           |            |            |      |    |    |
| 介入  |        | 生物学的製剤(RTX)             |         |        |        |          |     |        |     |        |       |    |    |    |               |     |       |           |       |           |            |            |      |    |    |
| 対照  |        | DMARDs                  |         |        |        |          |     |        |     |        |       |    |    |    |               |     |       |           |       |           |            |            |      |    |    |
| アウトカム   |        | ESSSDの改善                |         |        |        |          |     |        |     |        |       |    |    |    |               |     |       |           |       |           |            |            |      |    |    |
| 評価研究  |        | ESSSDの改善                |         |        |        |          |     |        |     |        |       |    |    |    |               |     |       |           |       |           |            |            |      |    |    |
| 研究コード   | 研究デザイン | 対象群の差                   | バイアスリスク |        |        |          | 家とめ | 上昇薬物** |     |        | 非盲検性* |    |    |    | リスク人数(アウトカム率) |     |       |           |       |           |            |            |      |    |    |
|   |        |                         | 選択バイアス  | 検出バイアス | 脱落バイアス | その他のバイアス |     | 重反応率   | 脱落率 | 脱落の大きさ | 家とめ   | 対象 | 介入 | 対照 | アウトカム         | 家とめ | 対照群分子 | 対照群分子 (%) | 介入群分子 | 介入群分子 (%) | 効果差(95%CI) | 効果差(95%CI) | 信頼区間 |    |    |
| RTX Carabbi F 2013 Arthritis research & therapy | コホート研究 | 0                       | -2      | 0      | 0      | -1       | 0   | -1     | 0   | 0      | 0     | 0  | 0  | 0  | 0             | 22  | 22    | 100       | 19    | 19        | 100        | NA         | NA   | NA |    |
| RTX Gettenber & E, 2013. ARD, ESSD              | コホート研究 | -2                      | -2      | 0      | 0      | -2       | 0   | -1     | 0   | 0      | 0     | 0  | 0  | -1 | -2            | 0   | -1    |           | 72    | 72        | 100        | NA         | NA   | NA |    |
| RTX Meisman A, 2012 Clin Exp Rheumatol          | コホート研究 | -2                      | -2      | 0      | 0      | -2       | 0   | -1     | 0   | 0      | 0     | 0  | 0  | -2 | -2            | -2  | 0     | -2        |       | 11        | 11         | 100        | NA   | NA | NA |
| ESSSD 多発性硬化症の管理                                 |        |                         |         |        |        |          |     |        |     |        |       |    |    |    |               |     |       |           |       |           |            |            |      |    |    |
| ESSSD 多発性硬化症の管理                                 |        |                         |         |        |        |          |     |        |     |        |       |    |    |    |               |     |       |           |       |           |            |            |      |    |    |

| 【4-5 評価シート- 臨床研究】 |  | COX3生物学的製剤は線外癌変の改善に有用か? |    | 利益 |    | SSの線外癌変 |    | 介入 |    | 生物学的製剤(RTX) |   | 利益 |   |
|-------------------|--|-------------------------|----|----|----|---------|----|----|----|-------------|---|----|---|
| 研究コード             |  | 研究デザイン                  |    | 背景 |    | 利益      |    | 介入 |    | 生物学的製剤(RTX) |   | 利益 |   |
| RTX               | Gottenberg et al. 2013, ADR            | コホート研究                  | -2 | -2 | 0  | 0       | -2 | 0  | -1 | 0           | 0 | 0  | 0 |
| RTX               | Pipe et al. 2009, Arthritis Rheum      | コホート研究                  | -2 | -2 | -2 | -2      | -2 | 0  | -2 | 0           | 0 | 0  | 0 |
| RTX               | Makris et al. 2012, Clin Exp Rheumatol | コホート研究                  | -2 | -2 | 0  | 0       | -2 | 0  | -1 | 0           | 0 | 0  | 0 |

| コメント(補正を求めた点) |  | Iarmの意向研究 |  | Iarm試験 |      | Iarmの意向研究    |            |
|---------------|--|-----------|--|--------|------|--------------|------------|
|               |  | 使用薬に差あり   |  | 1名腫瘍   | 1名腫瘍 | 交絡因子の調整はなし   |            |
|               |  | 使用薬に差あり   |  |        |      | 症例によって神経痛が多彩 | 使用薬にばらつきあり |

| 【4-5 評価シート- 臨床研究】 |  | COX3生物学的製剤は線外癌変の改善に有用か? |    | 利益 |    | SSの線外癌変 |    | 介入 |    | 生物学的製剤(RTX) |   | 利益 |   |
|-------------------|--|-------------------------|----|----|----|---------|----|----|----|-------------|---|----|---|
| 研究コード             |  | 研究デザイン                  |    | 背景 |    | 利益      |    | 介入 |    | 生物学的製剤(RTX) |   | 利益 |   |
| RTX               | Gottenberg et al. 2013, ADR            | コホート研究                  | -2 | -2 | 0  | 0       | -2 | 0  | -1 | 0           | 0 | 0  | 0 |
| RTX               | Pipe et al. 2009, Arthritis Rheum      | コホート研究                  | -2 | -2 | -2 | -2      | -2 | 0  | -2 | 0           | 0 | 0  | 0 |
| RTX               | Makris et al. 2012, Clin Exp Rheumatol | コホート研究                  | -2 | -2 | 0  | 0       | -2 | 0  | -1 | 0           | 0 | 0  | 0 |

| コメント(補正を求めた点) |  | Iarmの意向研究 |  | Iarm試験 |      | Iarmの意向研究    |            |
|---------------|--|-----------|--|--------|------|--------------|------------|
|               |  | 使用薬に差あり   |  | 1名腫瘍   | 1名腫瘍 | 交絡因子の調整はなし   |            |
|               |  | 使用薬に差あり   |  |        |      | 症例によって神経痛が多彩 | 使用薬にばらつきあり |

| 【4-5 評価シート- 臨床研究】 |                            | COX3生物学的製剤は線外癌変の改善に有用か? |    | 利益 |    | SSの線外癌変 |    | 介入 |    | 生物学的製剤(RTX) |   | 利益 |   |
|-------------------|----------------------------|-------------------------|----|----|----|---------|----|----|----|-------------|---|----|---|
| 研究コード             |                            | 研究デザイン                  |    | 背景 |    | 利益      |    | 介入 |    | 生物学的製剤(RTX) |   | 利益 |   |
| STM               | Marquette et al. 2015, ADR | コホート研究                  | -2 | -2 | -2 | -2      | -2 | 0  | -1 | 0           | 0 | 0  | 0 |

| コメント(補正を求めた点) |  | Iarmの意向研究 |       |
|---------------|--|-----------|-------|
|               |  | 使用薬に差あり   | 脱落例あり |

**【4-6 評価シート 継続研究】**

**継続研究の進捗**  
 CG33生物学的製剤は線外癌変の改善に有用か？  
 対象: SSの線外癌変  
 介入: 生物学的製剤ベリムマブ  
 対照: 広し

※バイアスリスク、非盲検性  
 各ドメインの評価は「高(-2)」、「中/疑い(-1)」、「低(0)」の3段階  
 または「高(-2)」、「中(-1)」、「低(0)」の3段階でエビデンス総体に反映させる  
 \*\* 上昇要因

| アウトカム | ESPPの改善 | バイアスリスク* |        |        |        |          | 上昇要因** |       |        | 非盲検性* |    |    |    | リスク人数(アウトカム率) |     |       |           |       |           |          |          |      |    |    |    |
|-------|---------|----------|--------|--------|--------|----------|--------|-------|--------|-------|----|----|----|---------------|-----|-------|-----------|-------|-----------|----------|----------|------|----|----|----|
|       |         | 選択バイアス   | 検出バイアス | 検出バイアス | 検出バイアス | その他のバイアス | まとめ    | 量反応関係 | 結果の大きさ | まとめ   | 対象 | 介入 | 対照 | アウトカム         | まとめ | 対照群分子 | 対照群分子 (%) | 介入群分子 | 介入群分子 (%) | 効果数値(信頼) | 効果数値(信頼) | 信頼区間 |    |    |    |
| ベリムマブ | コホート研究  | -2       | -2     | -2     | -2     | -2       | 0      | -1    | 0      | 0     | 0  | 0  | 0  | -1            | -2  | 0     | -1        |       |           | 30       | 18       | 60   | NA | NA | NA |

**コメント(懸念事項を記入)**

|         |           |       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |     |  |  |        |           |
|---------|-----------|-------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|-----|-----|--|--|--------|-----------|
| SSの線外癌変 | ベリムマブに差あり | 影響例あり |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 6.8 | 5.4 |  |  | 0.0174 | 28%での改善あり |
|---------|-----------|-------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|-----|-----|--|--|--------|-----------|

**【4-6 評価シート 継続研究】**

**継続研究の進捗**  
 CG33生物学的製剤は線外癌変の改善に有用か？  
 対象: SSの線外癌変  
 介入: 生物学的製剤ベリムマブ  
 対照: 広し

※バイアスリスク、非盲検性  
 各ドメインの評価は「高(-2)」、「中/疑い(-1)」、「低(0)」の3段階  
 または「高(-2)」、「中(-1)」、「低(0)」の3段階でエビデンス総体に反映させる  
 \*\* 上昇要因

| アウトカム | ESPPの改善 | バイアスリスク* |        |        |        |          | 上昇要因** |       |        | 非盲検性* |    |    |    | リスク人数(アウトカム率) |     |       |           |       |           |          |          |      |    |    |    |
|-------|---------|----------|--------|--------|--------|----------|--------|-------|--------|-------|----|----|----|---------------|-----|-------|-----------|-------|-----------|----------|----------|------|----|----|----|
|       |         | 選択バイアス   | 検出バイアス | 検出バイアス | 検出バイアス | その他のバイアス | まとめ    | 量反応関係 | 結果の大きさ | まとめ   | 対象 | 介入 | 対照 | アウトカム         | まとめ | 対照群分子 | 対照群分子 (%) | 介入群分子 | 介入群分子 (%) | 効果数値(信頼) | 効果数値(信頼) | 信頼区間 |    |    |    |
| ベリムマブ | コホート研究  | -2       | -2     | -2     | -2     | -2       | 0      | -1    | 0      | 0     | 0  | 0  | 0  | -1            | -2  | 0     | -1        |       |           | 30       | 18       | 60   | NA | NA | NA |

**コメント(懸念事項を記入)**

|         |           |       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |     |     |  |  |        |           |
|---------|-----------|-------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|-----|-----|--|--|--------|-----------|
| SSの線外癌変 | ベリムマブに差あり | 影響例あり |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 8.8 | 6.3 |  |  | 0.0015 | 28%での改善あり |
|---------|-----------|-------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|-----|-----|--|--|--------|-----------|

**【4-6 評価シート 継続研究】**

**継続研究の進捗**  
 CG33生物学的製剤は線外癌変の改善に有用か？  
 対象: SSの線外癌変  
 介入: 生物学的製剤ベリムマブ  
 対照: 広し

※バイアスリスク、非盲検性  
 各ドメインの評価は「高(-2)」、「中/疑い(-1)」、「低(0)」の3段階  
 または「高(-2)」、「中(-1)」、「低(0)」の3段階でエビデンス総体に反映させる  
 \*\* 上昇要因

| アウトカム | ESPPの改善 | バイアスリスク* |        |        |        |          | 上昇要因** |       |        | 非盲検性* |    |    |    | リスク人数(アウトカム率) |     |       |           |       |           |          |          |      |    |    |    |
|-------|---------|----------|--------|--------|--------|----------|--------|-------|--------|-------|----|----|----|---------------|-----|-------|-----------|-------|-----------|----------|----------|------|----|----|----|
|       |         | 選択バイアス   | 検出バイアス | 検出バイアス | 検出バイアス | その他のバイアス | まとめ    | 量反応関係 | 結果の大きさ | まとめ   | 対象 | 介入 | 対照 | アウトカム         | まとめ | 対照群分子 | 対照群分子 (%) | 介入群分子 | 介入群分子 (%) | 効果数値(信頼) | 効果数値(信頼) | 信頼区間 |    |    |    |
| ベリムマブ | コホート研究  | -2       | -2     | -2     | -2     | -2       | 0      | -1    | 0      | 0     | 0  | 0  | 0  | -1            | -2  | 0     | -1        |       |           | 30       | 18       | 60   | NA | NA | NA |

**コメント(懸念事項を記入)**

|         |           |       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |    |    |    |  |  |           |
|---------|-----------|-------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|----|----|----|--|--|-----------|
| SSの線外癌変 | ベリムマブに差あり | 影響例あり |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 30 | 12 | 40 |  |  | 有害事象の記載あり |
|---------|-----------|-------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|----|----|----|--|--|-----------|

【4-7 評価シート エビデンス総体】

|          |                         |
|----------|-------------------------|
| 診療ガイドライン | CQ33 生物学的製剤は腺外病変の改善に有用か |
| 対象       | SSの腺外病変                 |
| 介入       | 生物学的製剤(IFX)             |
| 対照       | プラセボ                    |

エビデンスの強さはRCTは“強(A)”からスタート、観察研究は弱(C)からスタート  
 \* 各ドメインは“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階  
 \*\* エビデンスの強さは“強(A)”、“中(B)”、“弱(C)”、“非常に弱(D)”の4段階  
 \*\*\* 重要性はアウトカムの重要性(1~9)

| アウトカム   | 研究デザイン/研究数 | エビデンス総体  |       |      |       |                |             | リスク人数(アウトカム率) |       |     |       |       |     | 効果指標(種類) | 効果指標統合値 | 信頼区間 | エビデンスの強さ** | 重要性*** | コメント                      |
|---------|------------|----------|-------|------|-------|----------------|-------------|---------------|-------|-----|-------|-------|-----|----------|---------|------|------------|--------|---------------------------|
|         |            | バイアスリスク* | 非一貫性* | 不精確* | 非直接性* | その他(出版バイアスなど)* | 上界要因(観察研究)* | 対照群分母         | 対照群分子 | (%) | 介入群分母 | 介入群分子 | (%) |          |         |      |            |        |                           |
| 自覚症状の改善 | RCT/1      | 0        | 0     | -1   | 0     | 0              | 0           | 49            | NA    | NA  | 54    | NA    | NA  | NA       | NA      | NA   | 弱(C)       | 7      | 1つのRCTで有意な自覚症状の改善は認めなかった。 |
| 有害事象の増加 | RCT/1      | 0        | 0     | -1   | 0     | 0              | 0           | 49            | NA    | NA  | 54    | NA    | NA  | NA       | NA      | NA   | 弱(C)       | 7      | 1つのRCTで有害事象の記載あり          |
| 感染症の増加  | RCT/1      | 0        | 0     | -1   | 0     | 0              | 0           | 49            | NA    | NA  | 54    | NA    | NA  | NA       | NA      | NA   | 弱(C)       | 7      | 1つのRCTで感染症の記載あり           |
|         |            |          |       |      |       |                |             |               |       |     |       |       |     |          |         |      |            |        |                           |
|         |            |          |       |      |       |                |             |               |       |     |       |       |     |          |         |      |            |        |                           |
|         |            |          |       |      |       |                |             |               |       |     |       |       |     |          |         |      |            |        |                           |

コメント(該当するセルに記入)

|  |              |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|--------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
|  | RCTだが症例数は少ない |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  | RCTだが症例数は少ない |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  | RCTだが症例数は少ない |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |              |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |              |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |



【4-7 評価シート エビデンス総体】

|          |                        |
|----------|------------------------|
| 診療ガイドライン | CQ33生物学的製剤は腺外病変の改善に有用か |
| 対象       | SSの腺外病変                |
| 介入       | 生物学的製剤(RTX)            |
| 対照       | プラセボ                   |

エビデンスの強さはRCTは“強(A)”からスタート、観察研究は弱(C)からスタート  
 \* 各ドメインは“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階  
 \*\* エビデンスの強さは“強(A)”、“中(B)”、“弱(C)”、“非常に弱(D)”の4段階  
 \*\*\* 重要性はアウトカムの重要性(1~9)

| アウトカム     | 研究デザイン/研究数 | バイアスリスク* | 非一貫性* | 不精確* | 非直接性* | その他(出版バイアスなど)* | 上界要因(観察研究)* | リスク人数(アウトカム率) |       |     |      |       |     | 効果指標(種類) | 効果指標統合値 | 信頼区間 | エビデンスの強さ** | 重要性*** | コメント                        |
|-----------|------------|----------|-------|------|-------|----------------|-------------|---------------|-------|-----|------|-------|-----|----------|---------|------|------------|--------|-----------------------------|
|           |            |          |       |      |       |                |             | 対照群母          | 対照群分子 | (%) | 介入群母 | 介入群分子 | (%) |          |         |      |            |        |                             |
| ESSDAIの改善 | RCT/1      | 0        | 0     | -1   | 0     | -1             | 0           | 57            | 57    | 100 | 63   | 63    | 100 | NA       | NA      | NA   | 弱(C)       | 8      | 1つのRCTで有意なESSDAIの改善は認めなかった。 |
| 有害事象の増加   | RCT/3      | 0        | 0     | -1   | 0     | -1             | 0           | 66            | NA    | NA  | 91   | NA    | NA  | NA       | NA      | NA   | 中(B)       | 7      | 3つのRCTで有害事象の記載あり            |
| 感染症の増加    | RCT/2      | 0        | 0     | -1   | 0     | -1             | 0           | 67            | NA    | NA  | 83   | NA    | NA  | NA       | NA      | NA   | 弱(C)       | 7      | 2つのRCTで感染症の記載あり             |
|           |            |          |       |      |       |                |             |               |       |     |      |       |     |          |         |      |            |        |                             |
|           |            |          |       |      |       |                |             |               |       |     |      |       |     |          |         |      |            |        |                             |

コメント(該当するセルに記入)

|  |              |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|--------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
|  | RCTだが症例数は少ない |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  | RCTだが症例数は少ない |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  | RCTだが症例数は少ない |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |              |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |              |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

【4-7 評価シート エビデンス総体】

|          |                        |
|----------|------------------------|
| 診療ガイドライン | CQ33生物学的製剤は腺外病変の改善に有用か |
| 対象       | SSの腺外病変                |
| 介入       | 生物学的製剤(ABT)            |
| 対照       | プラセボ                   |

エビデンスの強さはRCTは“強(A)”からスタート、観察研究は弱(C)からスタート  
 \* 各ドメインは“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階  
 \*\* エビデンスの強さは“強(A)”、“中(B)”、“弱(C)”、“非常に弱(D)”の4段階

| アウトカム     | 研究デザイン/研究数 | バイアスリスク* | 非一貫性* | 不精確* | 非直接性* | その他(出版バイアスなど)* | 上界要因(観察研究)* | リスク人数(アウトカム率) |       |     |      |       |     | 効果指標(種類) | 効果指標統合値 | 信頼区間 | エビデンスの強さ** | 重要性*** | コメント                             |
|-----------|------------|----------|-------|------|-------|----------------|-------------|---------------|-------|-----|------|-------|-----|----------|---------|------|------------|--------|----------------------------------|
|           |            |          |       |      |       |                |             | 対照群母          | 対照群分子 | (%) | 介入群母 | 介入群分子 | (%) |          |         |      |            |        |                                  |
| ESSPRIの改善 | コホート研究/1   | -1       | -1    | -2   | -1    | 0              | 0           | NA            | NA    | NA  | 15   | NA    | NA  | NA       | NA      | NA   | 非常に弱(D)    | 7      | 1つの1arm試験ではbaselineからの有意な改善を認めた。 |
| ESSDAIの改善 | コホート研究/1   | -1       | -1    | -2   | -1    | 0              | 0           | NA            | NA    | NA  | 5    | NA    | NA  | NA       | NA      | NA   | 非常に弱(D)    | 8      | 1つの1arm試験ではbaselineからの有意な改善を認めた。 |
| 有害事象の増加   | コホート研究/2   | -2       | -1    | -2   | -1    | 0              | 0           | NA            | NA    | NA  | 43   | NA    | NA  | NA       | NA      | NA   | 非常に弱(D)    | 7      | 2つの1arm試験で有害事象の記載あり              |
| 感染症の増加    | コホート研究/1   | -1       | -1    | -2   | -1    | 0              | 0           | NA            | NA    | NA  | 32   | NA    | NA  | NA       | NA      | NA   | 非常に弱(D)    | 7      | 1つの1arm試験で感染症の記載あり               |

コメント(該当するセルに記入)

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

**【4-7 評価シート エビデンス総体】**

|                 |                        |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|-----------------|------------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| <b>評価ガイドライン</b> | CQ33生物学的製剤は腺外病変の改善に有用か |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <b>対象</b>       | SSの腺外病変                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <b>介入</b>       | 生物学的製剤(IFX)            |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <b>対照</b>       | プラセボ                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

エビデンスの強さはRCTは“強(A)”からスタート、観察研究は弱(C)からスタート  
 \* 各ドメインは“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階  
 \*\* エビデンスの強さは“強(A)”、“中(B)”、“弱(C)”、“非常に弱(D)”の4段階

| エビデンス総体   | リスク人数(アウトカム率) |            |          |       |      |       |                |             |       |          |       | 効果指標(信頼) | 効果指標(統合値) | 信頼区間 | エビデンスの強さ** | 重要性***  | コメント |   |
|-----------|---------------|------------|----------|-------|------|-------|----------------|-------------|-------|----------|-------|----------|-----------|------|------------|---------|------|---|
|           | アウトカム         | 研究デザイン/研究数 | バイアスリスク* | 非一貫性* | 不精確* | 非直接性* | その他(出版バイアスなど)* | 上昇要因(観察研究)* | 対照群分子 | 対照群分子(%) | 介入群分子 |          |           |      |            |         |      | 介入群分子(%)                                |
| 自覚症状の改善   | コホート研究/2      | -1         | -1       | -2    | -1   | 0     | 0              | NA          | NA    | NA       | 26    | NA       | NA        | NA   | NA         | 非常に弱(D) | 7    | 2つの1arm試験ではIFXはbaselineからの有意な改善を認めなかった。 |
| 涙液分泌量の改善  | コホート研究/2      | -1         | -1       | -2    | -1   | 0     | 0              | NA          | NA    | NA       | 26    | NA       | NA        | NA   | NA         | 非常に弱(D) | 7    | 1arm試験で有害事象の記載あり                        |
| 乾燥自覚症状の改善 | コホート研究/2      | -1         | -1       | -2    | -1   | 0     | 0              | NA          | NA    | NA       | 26    | NA       | NA        | NA   | NA         | 非常に弱(D) | 7    | 2つの1arm試験で感染症の記載あり。                     |

コメント(該当するセルに記入)

**【4-7 評価シート エビデンス総体】**

|                 |                        |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|-----------------|------------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| <b>評価ガイドライン</b> | CQ33生物学的製剤は腺外病変の改善に有用か |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <b>対象</b>       | SSの腺外病変                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <b>介入</b>       | 生物学的製剤(RTX)            |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <b>対照</b>       | プラセボ                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

エビデンスの強さはRCTは“強(A)”からスタート、観察研究は弱(C)からスタート  
 \* 各ドメインは“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階  
 \*\* エビデンスの強さは“強(A)”、“中(B)”、“弱(C)”、“非常に弱(D)”の4段階

| エビデンス総体   | リスク人数(アウトカム率) |            |          |       |      |       |                |             |       |          |       | 効果指標(信頼) | 効果指標(統合値) | 信頼区間 | エビデンスの強さ** | 重要性***  | コメント |  |
|-----------|---------------|------------|----------|-------|------|-------|----------------|-------------|-------|----------|-------|----------|-----------|------|------------|---------|------|--|
|           | アウトカム         | 研究デザイン/研究数 | バイアスリスク* | 非一貫性* | 不精確* | 非直接性* | その他(出版バイアスなど)* | 上昇要因(観察研究)* | 対照群分子 | 対照群分子(%) | 介入群分子 |          |           |      |            |         |      | 介入群分子(%)   |
| 自覚症状の改善   | コホート研究/5      | -1         | -1       | -2    | -1   | 0     | 0              |             |       |          | 90    |          |           | NA   | NA         | 非常に弱(D) | 7    | 1つのコホート研究ではDMARDsと比較し有意な改善を認めなかった。2つの1arm試験ではbaselineからの有意な改善を認めたが、2つの1arm試験ではbaselineからの有意な改善を認めなかった。 |
| ESSDAIの改善 | コホート研究/3      | -2         | -1       | -2    | -2   | 0     | 0              | NA          | NA    | NA       | 102   | NA       | NA        | NA   | NA         | 非常に弱(D) | 8    | 1つの試験ではDMARDsと比較し有意な改善は認めなかった。1つの1arm試験ではbaselineからの有意な改善を認めたが、1つの1arm試験ではbaselineからの有意な改善を認めなかった。     |
| 有害事象の増加   | コホート研究/3      | -1         | -1       | -2    | -1   | 0     | 0              | NA          | NA    | NA       | 96    | NA       | NA        | NA   | NA         | 非常に弱(D) | 7    | 3つのコホート研究で有害事象の記載あり。   |
| 感染症の増加    | コホート研究/3      | -1         | -1       | -2    | -1   | 0     | 0              | NA          | NA    | NA       | 90    | NA       | NA        | NA   | NA         | 非常に弱(D) | 7    | 3つのコホート研究で感染症の記載あり。  |

コメント(該当するセルに記入)

【4-7 評価シート エビデンス総体】

|          |                        |
|----------|------------------------|
| 評価ガイドライン | CO33生物学的製剤は腺外病変の改善に有用か |
| 対象       | SSの腺外病変                |
| 介入       | 生物学的製剤(ベリムマブ)          |
| 対照       | プラセボ                   |

エビデンスの強さはRCTは“強(A)”からスタート、観察研究は弱(C)からスタート  
 \* 各ドメインは“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階  
 \*\* エビデンスの強さは“強(A)”、“中(B)”、“弱(C)”、“非常に弱(D)”の4段階

| エビデンス総体         |            | リスク人数(アウトカム率) |       |      |       |                |             |        |       |     |        |       |     |          |         | エビデンスの強さ** | 重要性***  | コメント |                                     |
|-----------------|------------|---------------|-------|------|-------|----------------|-------------|--------|-------|-----|--------|-------|-----|----------|---------|------------|---------|------|-------------------------------------|
| アウトカム           | 研究子ザイン/研究数 | バイアスリスク*      | 非一貫性* | 不精確* | 非直接性* | その他(出版バイアスなど)* | 上界要因(観察研究)* | 対照群分子母 | 対照群分子 | (%) | 介入群分子母 | 介入群分子 | (%) | 効果指標(信頼) | 効果指標総合値 |            |         |      | 信頼区間                                |
| 自覚症状の改善         | コホート研究/1   | -2            | -1    | -2   | -1    | 0              | 0           | NA     | NA    | NA  | 30     | 18    | 60  | NA       | NA      | NA         | 非常に弱(D) | 7    | 1つの1arm試験ではbaselineからの有意な改善を認めなかった。 |
| ESSPRIの改善       | コホート研究/1   | -2            | -1    | -2   | -1    | 0              | 0           | NA     | NA    | NA  | 30     | 18    | 60  | NA       | NA      | NA         | 非常に弱(D) | 7    | 1つの1arm試験ではbaselineからの有意な改善を認めた。    |
| ESSDAIの改善       | コホート研究/1   | -2            | -1    | -2   | -1    | 0              | 0           | NA     | NA    | NA  | 30     | 18    | 60  | NA       | NA      | NA         | 非常に弱(D) | 8    | 1つの1arm試験ではbaselineからの有意な改善を認めた。    |
| 有害事象の増加         | コホート研究/1   | -2            | -1    | -2   | -1    | 0              | 0           | NA     | NA    | NA  | 30     | 18    | 60  | NA       | NA      | NA         | 非常に弱(D) | 7    | 1つの1arm試験で有害事象の記載あり                 |
| コメント(該当するセルに記入) |            |               |       |      |       |                |             |        |       |     |        |       |     |          |         |            |         |      |                                     |
|                 |            |               |       |      |       |                |             |        |       |     |        |       |     |          |         |            |         |      |                                     |
|                 |            |               |       |      |       |                |             |        |       |     |        |       |     |          |         |            |         |      |                                     |
|                 |            |               |       |      |       |                |             |        |       |     |        |       |     |          |         |            |         |      |                                     |
|                 |            |               |       |      |       |                |             |        |       |     |        |       |     |          |         |            |         |      |                                     |

【4-8 定性的システマティックレビュー】

|             |   |                    |
|-------------|---|--------------------|
| CQ          | 33  | 生物学的製剤は腺外病変の改善に有用か |
| P           | SSの腺外病変、年齢・性別は指定なし  |                    |
| I           | 生物学的製剤の投与   |                    |
| C           | プラセボ  |                    |
| 臨床的文脈       | 腺外病変の治療   |                    |
| O1          | 自覚症状の改善   |                    |
| 非直接性のまとめ    | 4つのRCTでは非直接性は低く、12つのコホート研究では低-中程度であった。  |                    |
| バイアスリスクのまとめ | 4つのRCTではバイアスリスクは低-中程度で、12つのコホート研究では中程度であった。   |                    |
| 非一貫性その他のまとめ | 4つのRCTでは非一貫性は低-中程度で、12つのコホート研究では低-中程度であった。  |                    |
| コメント        | RTX: 1つのコホート研究ではDMARDsと比較し自覚症状の改善を認めなかった。2つの1arm試験ではbaselineからの有意な改善を認めたが、2つの1arm試験ではbaselineからの有意な改善を認めなかった。<br>IFX: 1つのRCTで有意な自覚症状の改善は認めなかった。2つの1arm試験ではIFXはbaselineからの有意な改善を認めた。<br>ベリムマブ: 1つの1arm試験ではbaselineからの有意な改善は認めなかった。 |                    |
| O2          | ESSPRIの改善   |                    |
| 非直接性のまとめ    | 4つのRCTでは非直接性は低く、12つのコホート研究では低-中程度で  |                    |

|                 |   |
|-----------------|---|
|                 | あった。  |
| バイアスリスクの<br>まとめ | 4つのRCTではバイアスリスクは低-中等度で、12つのコホート研究では中程度であった。   |
| 非一貫性その他の<br>まとめ | 4つのRCTでは非一貫性は低-中等度で、12つのコホート研究では低-中等度であった。  |
| コメント            | ABT: 1arm 試験では baseline から ESSPRI の改善を認めた。<br>ベリムマブ: 1つの 1arm 試験で baseline から ESSPRI の改善を認めた。 |

|                 |  |
|-----------------|--|
| 03              | ESSDAI の改善   |
| 非直接性のまとめ        | 4つのRCTでは非直接性は低く、12つのコホート研究では低-中程度であった。   |
| バイアスリスクの<br>まとめ | 4つのRCTではバイアスリスクは低-中等度で、12つのコホート研究では中程度であった。  |
| 非一貫性その他の<br>まとめ | 4つのRCTでは非一貫性は低-中等度で、12つのコホート研究では低-中等度であった。   |
| コメント            | RTX: 1つのRCTで placebo と比較し ESSDAI の改善は認めなかった。1つのコホート研究で DMARDs と比較し ESSDAI の改善は認めなかった。1つの 1arm 試験では baseline からの有意な改善を認めたが、1つの 1arm 試験では baseline からの有意な改善を認めなかった。<br>ABT: 1つの 1arm 試験では baseline から ESSDAI の改善を認めた。<br>ベリムマブ: 1つの 1arm 試験で baseline から ESSDAI の改善を認めた。 |

|                 |  |
|-----------------|--|
| 04              | 有害事象の増加  |
| 非直接性のまとめ        | 4つのRCTでは非直接性は低く、12つのコホート研究では低-中程度であった。   |
| バイアスリスクの<br>まとめ | 4つのRCTではバイアスリスクは低-中等度で、12つのコホート研究では中程度であった。  |
| 非一貫性その他の<br>まとめ | 4つのRCTでは非一貫性は低-中等度で、12つのコホート研究では低-中等度であった。   |
| コメント            | RTX: 3つのRCTで有害事象の記載あり、3つのコホート研究で有害事象の記載あり。<br>IFX: 1つのRCTで有害事象の記載あり、2つのコホート研究で有害事象の記載あり。<br>ABT: 2つのコホート研究で有害事象の記載あり。<br>ベリムマブ: 1つのコホート研究で有害事象の記載あり。 |

|          |  |
|----------|--|
| 05       | 感染症の増加                                 |
| 非直接性のまとめ | 4つのRCTでは非直接性は低く、12つのコホート研究では低-中程度であった。 |

|                 |   |
|-----------------|---|
| バイアスリスクの<br>まとめ | 4つのRCTではバイアスリスクは低-中等度で、12つのコホート研究では中等度であった。   |
| 非一貫性その他の<br>まとめ | 4つのRCTでは非一貫性は低-中等度で、12つのコホート研究では低-中等度であった。  |
| コメント            | RTX:2つのRCTで感染症の記載あり、3つのコホート研究で感染症の記載あり。IFX:1つのRCTで感染症の記載あり、2つのコホート研究で感染症の記載あり。ABT:1つのコホート研究で感染症の記載あり。 |

#### 【4-10 SRレポートのまとめ】

4本のRCT[採用論文 1,11-13]、11本の観察研究[採用論文 2-5,7-10,14-16]を対象にSRを行った。

##### インフリキシマブ(IFX):

- 1本のRCT[採用論文 1]ではプラセボと比較して有意な自覚症状(関節痛)の改善は認めなかった(C)。
- 2本の観察研究[採用論文 2-3]ではベースラインからの有意な自覚症状(関節痛)の改善を認めた(D)。
- 1本のRCT[採用論文 1]で有害事象の記載を認めた(C)。
- 2本の観察研究[採用論文 2-3]で有害事象の記載を認めた(D)。
- 1本のRCT[採用論文 1]で感染症の記載を認めた(C)。
- 2本の観察研究[採用論文 2-3]で感染症の記載を認めた(D)。

##### アバタセプト(ABT)

- 1本の観察研究[採用論文 4]ではベースラインからの有意な ESSPRI の改善を認めた(D)。
- 1本の観察研究[採用論文 4]ではベースラインからの有意な ESSDAI の改善を認めた(D)。
- 1本の観察研究[採用論文 5]で ABT における感染症の記載を認めた(D)。

##### リツキシマブ(RTX):

- 1本の観察研究[採用論文 7]では経口 DMARDs と比較して有意な自覚症状(painVAS)の改善は認めなかった。
- 1本の観察研究(1arm 試験)[採用論文 16]ではベースラインからの有意な自覚症状(PCSS; the physical component summary score)の改善を認めた。
- 1本の観察研究(1arm 試験)[採用論文 8]では複数の病変(関節病変、中枢神経病変、末梢神経病変、肺病変、血管炎、腎病変、筋病変、腓病変)へ効果を認めた症例の記載があった。
- 2本の観察研究(1arm 試験)[採用論文 9、10]ではベースラインからの有意な自覚症状(1本は関節痛[採用論文 9]、もう1本は頭部 MRI 所見[採用論文 10]の改善)の改善を認めなかった(エビデンスの強さ:D)。
- 1本のRCT[採用論文 11]ではプラセボと比較して有意な ESSDAI の改善は認めなかった(C)。
- 1本の観察研究[採用論文 7]では経口 DMARDs と比較して有意な ESSDAI の改善は認めなかつ

た。

1本の観察研究(1arm試験)[採用論文8]ではベースラインからの有意なESSDAIの改善を認めたが、もう1本の観察研究(1arm試験)[採用論文10]ではベースラインからの有意なESSDAIの改善は認めなかった(D)。

3本のRCT[採用論文11-13]で有害事象の記載を認めた(B)。

3本の観察研究[採用論文8,10,14]で有害事象の記載を認めた(D)。

2本のRCT[採用論文11,12]で感染症の記載を認めた(C)。

3本の観察研究[採用論文8,10,14]で感染症の記載を認めた(D)。

ベリムマブ:

1本の観察研究[採用論文15]ではベースラインからの有意な自覚症状(筋骨格系のpainVAS)の改善は認めなかった(D)。

1本の観察研究[採用論文15]ではベースラインからの有意なESSPRIの改善を認めた(D)。

1本の観察研究[採用論文15]ではベースラインからの有意なESSDAIの改善を認めた(D)。

1本の観察研究[採用論文15]で有害事象の記載を認めた(D)。

有害事象、感染症に関してはいずれも有意な2群間比較の報告はなかった。

以上結果から、エビデンスは弱いが生物学的製剤(RTX、ABT、IFX、ベリムマブ)は腺外病変を改善させる例は認める。しかしエビデンスは弱いが投与による有害事象の発生や感染症の増悪を来たす可能性もある。

#### 【4-4 引用文献リスト】

|      |   |  |
|------|---|--|
| 採用論文 | Mariette X Arthritis Rheum<br>50:1270-6. 2004 [1]     | Inefficacy of infliximab in primary Sjögren's syndrome: results of the randomized, controlled Trial of Remicade in Primary Sjögren's Syndrome (TRIPSS).  |
|      | Steinfeld SD, Arthritis Rheum<br>46: 3301-3. 2002 [2] | Infliximab in primary Sjögren's syndrome: one-year followup.   |
|      | Steinfeld, SD, Arthritis Rheum: 44:2371-75. 2001 [3]  | Infliximab in patients with primary Sjögren's syndrome: a pilot study.   |
|      | Meiners PM. Arthritis Rheum Dis 73:1393-96. 2014 [4]  | Abatacept treatment reduces disease activity in early primary Sjögren's syndrome (open-label proof of concept ASAP study).   |
|      | Tsuboi H, Mod Rheumatol<br>25:187-93, 2015 [5]        | Efficacy and safety of abatacept for patients with Sjögren's syndrome associated with rheumatoid arthritis: rheumatoid arthritis with orencia trial toward Sjögren's syndrome Endocrinopathy (ROSE) trial—an open-label, one-year, prospective study—Interim analysis of 32 patients for 24 weeks. |

|  |  |
|--|--|
| Adler S. Arthritis Care Res 65:1862–8. 2013 [6]                  | Evaluation of histologic, serologic, and clinical changes in response to abatacept treatment of primary Sjögren’s syndrome: a pilot study.       |
| Carubbi F. Arthritis Res Ther 15(5):R172. 2013 [7]               | Efficacy and safety of rituximab treatment in early primary Sjögren’s syndrome: a prospective, multi-center, follow-up study.                    |
| Gottenberg JE. 2013, Arthritis Rheum Dis 72(6):1026–31. 2013 [8] | Efficacy of rituximab in systemic manifestations of primary Sjögren’s syndrome: results in 78 patients of the AutoImmune and Rituximab registry. |
| St. Clair EW. Arthritis Rheum 65(4):1097–106. 2013 [9]           | Rituximab therapy for primary Sjögren’s syndrome: an open-label clinical trial and mechanistic analysis.   |
| Mekinian A. Clin Exp Rheumatol 30(2):208–12. 2012 [10]           | Rituximab in central nervous system manifestations of patients with primary Sjögren’s syndrome: results from the AIR registry.                   |
| Devauchelle–Pensec V 2014 Ann Intl Med 29:6–12. 2014 [11]        | Treatment of primary Sjögren syndrome with rituximab: a randomized trial.  |
| Meijer JM. Arthritis Rheum 62:960–8. 2010 [12]                   | Effectiveness of rituximab treatment in primary Sjögren’s syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.                        |
| Dass S. Ann Rheum Dis 67:1541–4. 2008 [13]                       | Reduction of fatigue in Sjogren syndrome with rituximab: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study.                  |
| Pijpe .J. Arthritis Rheum 52(9):2740–50. 2005 [14]               | Rituximab treatment in patients with primary Sjögren’s syndrome: an open-label phase II study.   |
| Mariette X. Ann Rheum Dis 74(3):526–31. 2015 [15]                | Efficacy and safety of belimumab in primary Sjögren’s syndrome: results of the BELISS open-label phase II study.                                 |
| Devauchelle–Pensec.V. Clin Exp Rheumatol 29:6–12, 2011 [16]      | Effects of rituximab therapy on quality of life in patients with primary Sjögren’s syndrome.   |

【4-1 データベース検索結果】

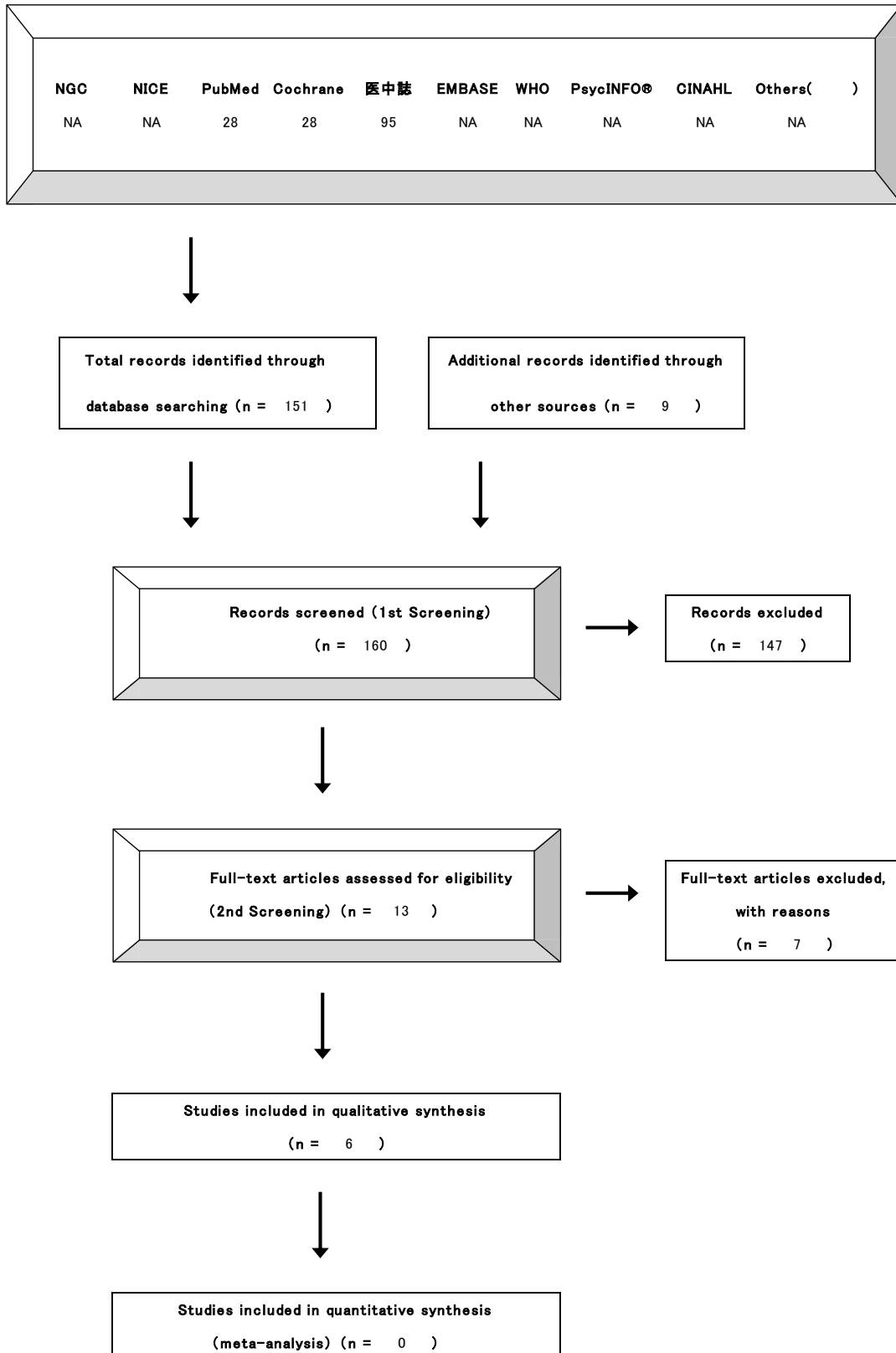
| タイトル   | SS   |         |
|--------|--|---------|
| CQ     | SSCQ34 ステロイドの全身投与は小児患者の腺外病変・腺病変の改善に有用か   |         |
| データベース | PubMed   |         |
| 日付     | 2015/9/1   |         |
| 検索者    | 三浦裕子   |         |
| #      | 検索式  | 文献数     |
| #1     | Sjögren's syndrome[MeSH Terms]   | 10,621  |
| #2     | (Adrenal Cortex Hormones[MeSH Terms]) OR Prednisolone[MeSH Terms]  | 278,740 |
| #3     | (#1) AND #2  | 471     |
| #4     | (#3) AND humans[MeSH Terms]  | 456     |
| #5     | ((#4) AND ("2000/01/01"[DP]:"2015/05/31"[DP])) AND (english[la]or japanese[la])                                | 251     |
| #6     | ((#4) AND ("2000/01/01"[DP]:"2015/05/31"[DP])) AND (english[la]or japanese[la]) Filters: Child: birth-18 years | 28      |

| タイトル   | SS   |        |
|--------|--|--------|
| CQ     | SSCQ34 ステロイドの全身投与は小児患者の腺外病変・腺病変の改善に有用か                                     |        |
| データベース | Cochrane   |        |
| 日付     | 2015/9/9   |        |
| 検索者    | 野田久愛   |        |
| #      | 検索式  | 文献数    |
| #1     | Corticosteroid:ti,ab,kw (Word variations have been searched)               | 6,992  |
| #2     | Corticosteroids:ti,ab,kw (Word variations have been searched)              | 6,396  |
| #3     | Glucocorticoid:ti,ab,kw (Word variations have been searched)               | 1,927  |
| #4     | Glucocorticoids:ti,ab,kw (Word variations have been searched)              | 4,427  |
| #5     | prednisolone:ti,ab,kw (Word variations have been searched)                 | 4,100  |
| #6     | methylprednisolone:ti,ab,kw (Word variations have been searched)           | 3,131  |
| #7     | #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6   | 19,197 |
| #8     | Sjögren's syndrome:ti,ab,kw in Trials (Word variations have been searched) | 298    |
| #9     | sjogren syndrome:ti,ab,kw in Trials (Word variations have been searched)   | 330    |
| #10    | Sjögren syndrome:ti,ab,kw in Trials (Word variations have been searched)   | 77     |
| #11    | #8 or #9 or #10  | 349    |
| #12    | #7 #11   | 28     |



| タイトル   | SS   |         |
|--------|--|---------|
| CQ     | CQ34 ステロイドの全身投与は小児患者の腺外病変・腺病変の改善に有用か                     |         |
| データベース | 医中誌  |         |
| 日付     | 2015/7/29  |         |
| 検索者    | 山岸なおみ  |         |
| #      | 検索式  | 文献数     |
| #1     | Sjögren 症候群/TH or シェーグレン症候群/AL                           | 10,456  |
| #2     | ステロイド/AL or Steroid/AL or Steroids/AL or Steroids/TH     | 247,424 |
| #3     | 副腎皮質ホルモン/TH or 副腎皮質ステロイド/AL                              | 98,417  |
| #4     | Glucocorticoids/TH or 糖質コルチコイド/AL                        | 80,824  |
| #5     | Prednisolone/TH or プレドニゾロン/AL                            | 54,996  |
| #6     | Methylprednisolone/TH or メチルプレドニゾロン/AL                   | 14,894  |
| #7     | #2 or #3 or #4 or #5 or #6                               | 258,269 |
| #8     | #1 and #7  | 1,424   |
| #9     | 小児/TH or 小児/AL   | 803,272 |
| #10    | 思春期/TH or 思春期/AL   | 23,935  |
| #11    | #9 or #10  | 815,333 |
| #12    | #8 and #11   | 108     |
| #13    | (#8) and (CK=新生児,乳児(1~23ヶ月),幼児(2~5),小児(6~12),青年期(13~18)) | 128     |
| #14    | #12 or #13   | 141     |
| #15    | (#14) and (DT=2000:2015 PT=会議録除く CK=ヒト)                  | 95      |

【4-2 文献検索フローチャート】PRISMA声明を改変



【4-3 二次スクリーニング後の一覧表】

| 文献  | 研究デザイン   | P                                       | I   | C  | O                                | 除外 | コメント   |
|---|----------|---|---|--|----------------------------------|----|--|
| 鹿野 高明<br>他. 日本<br>小児血液<br>学会雑<br>誌.2002               | 症例集<br>積 | 原発性<br>SS 8 例<br>(8~15<br>歳、男<br>2、女 6) | 髄膜炎<br>に対する<br>PSL 投<br>与あり 7<br>名、なし<br>1 名                                    | 個人に<br>おける<br>反復性<br>髄膜炎<br>に対して<br>ステロイ<br>ド投与<br>の有無<br>による予<br>後の比<br>較 | 臨床症状                             |    | 以下の報告症<br>例 7 例(※)と<br>自験 2 例(11<br>歳男と 8 歳<br>女、うち男児<br>例は次の報告<br>例と同一で、<br>その後の経過<br>を含む)をまと<br>めたもの |
| ※鹿野高<br>明 他. 小<br>児科臨床<br>1999                        | 症例報<br>告 | 原発性<br>SS 11<br>歳男                      | 初回髄<br>膜炎は<br>抗生剤<br>使用、髄<br>膜炎再<br>発時に<br>PSL60m<br>g、デキ<br>サメサゾ<br>ン 18mg     | 髄膜炎<br>反復(2<br>回)  | 臨床症状、<br>免疫グロブ<br>リン、血清<br>アマラーゼ | ✓  | 上記症例集積<br>の症例  |
| ※<br>Kobayashi<br>I, et al. Eur<br>J Pediatr.<br>1996 | 症例報<br>告 | 原発性<br>SS 14<br>歳女                      | 2 回髄膜<br>炎既往<br>(8 歳と 9<br>歳)のと<br>きはステ<br>ロイド投<br>与記載<br>なし、3<br>回目で<br>PSL 使用 | 髄膜炎<br>反復(3<br>回)  | 臨床症状、<br>補体                      | ✓  | 上記症例集積<br>の症例  |
| ※Ohtsuka<br>T, et al. J<br>Pediatr.<br>1995           | 症例報<br>告 | 原発性<br>SS 9 歳<br>女                      | 髄膜炎、<br>脳脊髄<br>炎に対<br>する PSL  | None   | 臨床症状、<br>MRI 画像                  | ✓  | 上記症例集積<br>の症例  |

|   |          |   |  |   |                 |   |   |
|---|----------|---|--|---|-----------------|---|---|
|   |          |   | 2mg/kg,<br>メチルプ<br>レドニゾ<br>ロン<br>30mg/kg<br>投与         |   |                 |   |   |
| ※松永健<br>司 他. 日<br>本小児科<br>学会雑誌<br>1995        | 症例報<br>告 | 原発性<br>SS 15<br>歳女                            | 髄膜炎<br>に対する<br>PSL<br>40mg 投<br>与                      | None  | 臨床症状、<br>MRI 画像 | ✓ | 上記症例集積<br>の症例   |
| ※小須賀<br>基通 他.<br>小児科臨<br>床 1998               | 症例報<br>告 | 原発性<br>SS 14<br>歳男                            | 2回の髄<br>膜炎に<br>対してス<br>テロイド<br>投与なし                    | None  | 臨床症状            | ✓ | 上記症例集積<br>の症例   |
| ※大西敏<br>弘 他. 日<br>本小児科<br>学会雑誌<br>2000        | 症例報<br>告 | 原発性<br>SS 9 歳<br>女                            | 3回髄膜<br>炎既往<br>時ステロ<br>イド投与<br>記載なし、4回<br>目で<br>PSL 使用 | 髄膜炎<br>反復(4<br>回)                               | 臨床症状            | ✓ | 上記症例集積<br>の症例   |
| ※八十嶋<br>弘一 他.<br>臨床小児<br>医学 1999              | 症例報<br>告 | 原発性<br>SS 12<br>歳女                            | 髄膜炎<br>に対する<br>PSL<br>30mg 投<br>与                      | None  | 臨床症状            | ✓ | 上記症例集積<br>の症例   |
| Hoshina T,<br>et al. J<br>Neurol Sci.<br>2008 | 症例集<br>積 | 原発性<br>SS 12 例<br>(16~67<br>歳、男<br>1、女<br>11) | 脊髄炎<br>に対する<br>ステロイ<br>ド、免疫<br>抑制剤<br>の投与              | 自験 16<br>歳女児<br>と成人<br>11 例(23<br>~67 歳)<br>の比較 | 臨床症状            |   | 成人例との比<br>較であるため<br>コントロールと<br>して不適當で<br>あるが、<br>Otsuka Tらの<br>9 歳女児報告<br>例との比較は<br>可能。 |

|   |          |  |  |  |                       |  |
|---|----------|--|--|--|-----------------------|--|
| 岩田 直美<br>他. 日本<br>臨床免疫<br>学会会誌<br>2009                      | コホート     | 原発性<br>SS 6 例<br>(12~16<br>歳)、<br>SLE との<br>続発性<br>SS 2 例<br>(8 歳と<br>13 歳)、<br>全例女<br>性 | 無治療、<br>PSL 使<br>用3年未<br>満(短<br>期)、<br>PSL 使<br>用3年以<br>上(長<br>期)、<br>PSL+免<br>疫抑制<br>剤(積極<br>的治療) | 無治療、<br>短期的、<br>長期的、<br>積極的<br>治療の<br>比較 | 小唾液腺生<br>検の組織像<br>の変化 | 2 回の口唇生<br>検の間隔は<br>2.9~9.8 年。リ<br>ンパ球浸潤と<br>線維化の程度<br>を1名の病理<br>医がブラインド<br>で評価した。               |
| Bogdanovi<br>c R, et al.<br>Modern<br>Rheumatol<br>ogy 2013 | 症例集<br>積 | 原発性<br>SS 13 例<br>(8~17<br>歳、男<br>1、女<br>12)   | 尿細管<br>アシドー<br>シスに対<br>するステ<br>ロイド投<br>与   | 自験 13<br>歳女児<br>と既報<br>12 例と<br>の比較      | 腎の予後                  | 近位尿細管性<br>アシドーシス<br>1、近位+遠<br>位 1、遠位<br>8、記載なし 3   |
| Katayama<br>I, et al.<br>Modern<br>Rheumatol<br>ogy 2010    | 症例集<br>積 | SS 120<br>例(7~<br>78 歳、<br>男 20、<br>女 100)   | 環状紅<br>斑に対<br>する全<br>身ステロ<br>イド投与  | 局所ス<br>テロイド<br>投与と<br>の比較                | 皮疹                    | 自験 28 症例<br>(原発性 SS<br>23, 続発性 SS<br>5)と既報 92 例<br>の検討   |
| 関口 明子<br>他. 皮膚<br>臨床 2012                                   | 症例報<br>告 | SS 8 歳<br>男  | 顔面環<br>状紅斑<br>に対する<br>PSL<br>18mg/da<br>y の投与  | タクロリ<br>ムス外<br>用                         | 皮疹                    | ✓<br>症例報告であるが、<br>Katayama I ら<br>の症例集積と<br>の比較は可能   |
| Singer NG,<br>et al. Curr<br>Rheumatol<br>Rep. 2008         | 症例集<br>積 | 1997~<br>2000 年<br>に診断し<br>た SS 7<br>例(10~<br>17 歳、<br>全例女<br>性)                         | 腺外症<br>状に対<br>するステ<br>ロイド、<br>免疫抑<br>制剤投<br>与  | PubMed<br>で検索し<br>た小児<br>SS との<br>比較     | 臨床症状                  | Discussion に<br>おいて、症例<br>6は MTX+エタ<br>ネルセプトで<br>治療したと記<br>載されている<br>が、症例報告<br>本文中にはエ<br>タネルセプトに |

|                                     |      |   |   |            |                      |   | 関する記載がない                              |
|-------------------------------------|------|---|---|------------|----------------------|---|---------------------------------------|
| Cimaz R, et al. Eur J Pediatr. 2003 | コホート | 1998～2000年に10施設から集めた40例の原発性SS(平均発症年齢10.7歳、男5、女35) | 乾燥自覚症状、他覚所見、血液異常、治療内容                         | 過去のコホートと比較 | 小児原発性SSの臨床的特徴の抽出     | ✓ | 小児SSの臨床的特徴を調査することが目的であり、治療に対する効果判定がない |
| Zhang X, et al. J Clin Rheum 2007   | 症例報告 | 原発性SS 9歳女   | 肺高血圧に対するPSL 0.5mg/day+シクロフォスファミド 100mg/day 投与 | None       | 自覚症状、6分間歩行時間、免疫グロブリン | ✓ | 症例報告のため除外                             |
| 岩尾 篤 他. 小児科診療 2004                  | 症例報告 | 原発性SS 11歳女  | 耳下腺腫脹に対するPSL 20mgの投与                          | None       | 耳下腺腫脹                | ✓ | 症例報告のため除外                             |
| 加藤 亜依子 他. 日本小児血液学会雑誌 2006           | 症例報告 | 原発性SS 12歳女  | 高ガンマグロブリン血症性紫斑に対してステロイド投与なし                   | None       | 臨床症状                 | ✓ | 症例報告のため除外                             |
| 根路銘 安                               | 症例報告 | 原発性   | 耳下腺   | None       | 臨床症状、                | ✓ | 症例報告のため除外                             |

|  |          |                                       |  |      |               |   |  |
|--|----------|---------------------------------------|--|------|---------------|---|--|
| 仁 他. リ<br>ウマチ<br>2001                    | 告        | SS 12<br>歳女                           | 腫脹、関節痛、下腿紫斑<br>に対する<br>PSL 0.<br>6mg/kg,<br>MPSL パ<br>ルス   |      | 血液検査          |   | め除外。<br>MPSL パルス<br>後に紫斑が一<br>過性に増悪し<br>た。   |
| 松下 香子<br>他. 日本<br>小児科学<br>会雑誌<br>2009    | 症例報<br>告 | 原発性<br>SS 14<br>歳女                    | 急性尿<br>細管間<br>質性腎<br>炎<br>(Fanconi<br>)症候群<br>合併に<br>対して<br>PSL<br>75mg/da<br>y+アザ<br>チオプリ<br>ン<br>100mg/d<br>ay の投<br>与 | None | 腎機能           | ✓ | 症例報告のため除外  |
| 辻 祐一郎<br>他. 日本<br>小児腎臓<br>病学会雑<br>誌 2000 | 症例報<br>告 | 原発性<br>SS 11 歳<br>女と 10<br>歳女の<br>姉妹例 | 乾燥自<br>覚、免疫<br>グロブリン<br>高値<br>に対して<br>姉に<br>PSL<br>0.5mg/k<br>g,妹に<br>1mg/kg<br>の投与                                      | None | 乾燥自覚、<br>血液検査 | ✓ | 姉妹例の症例<br>報告である<br>が、PSL 投与<br>量が異なるこ<br>とと、乾燥自<br>覚の評価方法<br>の記載がない<br>こと。プレド<br>ニン投与前後の<br>他覚所見の涙<br>液、唾液量の<br>記載がないこ<br>とから除外。 |

【4-4 引用文献リスト】

|      |              |                         |
|------|--------------|-------------------------|
| 採用論文 | 岩田 直美 他, 日臨免 | 小児シェーグレン症候群における小唾液腺組織の経 |
|------|--------------|-------------------------|

|              |  |  |
|--------------|--|--|
|              | 誌 2009;32:195-200 [1]                                  | 時的变化を観察しえた 8 例の経験.   |
|              | 鹿野 高明 他, 日小血<br>会誌 2002;16:21-6 [2]                    | 無菌性髄膜炎と血球貪食症候群様所見を呈した小<br>児 Sjögren 症候群の 2 例.  |
|              | Hoshina, J Neurol Sci<br>2008;267:182-6 [3]            | Sjögren's syndrome-associated<br>meningoencephalomyelitis: cerebrospinal fluid<br>cytokine levels and therapeutic utility of tacrolimus.     |
|              | Bogdanović R, Mod<br>Rheum 2013;23:182-9<br>[4]        | Renal involvement in primary Sjögren syndrome of<br>childhood: case report and literature review.  |
|              | Katayama I, Mod<br>Rheum 2010;20:123-9<br>[5]          | Annular erythema associated with Sjögren's<br>syndrome: review of the literature on the<br>management and clinical analysis of skin lesions. |
|              | Singer NG, Curr<br>Rheumatol Rep<br>2008;10:147-55 [6] | Sjögren's syndrome in childhood.   |
| 不採用論文        | Cimaz R, Eur J Pediatr<br>2003;162:661-5.              | Primary Sjögren syndrome in the paediatric age: a<br>multicentre survey.   |
|              | Zhang X, J Clin<br>Rheumatol<br>2007;13:276-7.         | Severe pulmonary hypertension in pediatric primary<br>Sjögren syndrome: a case report.   |
|              | 岩尾 篤 他. 小児科診<br>療 2004;67:1351-4.                      | 反復する耳下腺腫脹を契機に発見された Sjögren 症<br>候群の 1 例.   |
|              | 加藤 亜依子 他. 日小<br>血学誌 2006;20:171-4.                     | 下腿の紫斑を契機に発見され骨髄で grape cell を認<br>めたシェーグレン症候群の 1 例.  |
|              | 根路銘 安仁 他. リウ<br>マチ 2001;41:864-8.                      | 著明な紫斑を繰り返す原発性シェーグレン症候群の<br>1 女児例.  |
|              | 松下 香子 他. 日児誌<br>2009;113:1856-60.                      | 尿細管間質性腎炎による急性腎不全で発症した<br>Sjögren 症候群の 1 例.   |
|              | 辻 祐一郎 他. 日児腎<br>誌 2000;13:157-62.                      | ステロイド療法が奏効したシェーグレン症候群の 1 姉<br>妹例.  |
| その他の<br>採用論文 | 富坂 美奈子 他. 炎症<br>と免疫 2013;21:167-72<br>[7]              | 小児のシェーグレン症候群. 炎症と免疫<br>2013;21:167-72.   |
|              | 鹿野高明 他. 小児科<br>臨床 1999;52:2125-9<br>[8]                | 髄膜炎、筋炎など多彩な症状を呈し発症した Sjögren<br>症候群の 11 歳男児例.  |
|              | Kobayashi I, Eur J<br>Pediatr<br>1996 ;155:890-4 [9]   | Complications of childhood Sjögren syndrome.   |



|  |   |  |
|--|---|--|
|  | Ohtsuka T, J Pediatr<br>1995;127:961-3 [10] | Central nervous system disease in a child with primary Sjögren syndrome. |
|  | 松永健司 他. 日児誌<br>1995;99:2011-5 [11]          | 無菌性髄膜炎にて発症した原発性 Sjögren 症候群の 1 例.  |
|  | 小須賀基通 他. 小児科臨床 1998;51:953-6 [12]           | 無菌性髄膜炎を合併した小児原発性シェーグレン症候群の 1 例.  |
|  | 大西敏弘 他. 日児誌<br>2000;92:104 [13]             | 反復性の無菌性髄膜炎を契機に診断された原発性シェーグレン症候群の女児例(会議録).                                |
|  | 八十嶋弘一 他. 臨床小児医学<br>1999;47:187-8 [14]       | 髄膜炎を伴った Sjögren 症候群の 1 女児例(会議録).   |
|  | 関口 明子 他. 皮膚科の臨床<br>2010;54:1383-6 [15]      | 小児 Sjögren 症候群の 1 例.   |

【4-6 評価シート 観察研究】

|          |                                      |
|----------|--------------------------------------|
| 診療ガイドライン | QQ34 ステロイドの全身投与は小児患者の眼外病変・眼病変の改善に有用か |
| 対象       | SS患者 16歳未満                           |
| 介入       | PSL投与                                |
| 対照       | 無治療                                  |

\*バイアスリスク、非直接性  
各ドメインの評価は“高(-2)”, “中/疑い(-1)”, “低(0)”の3段階  
まとめは“高(-2)”, “中(-1)”, “低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

\*\*上昇要因  
各項目の評価は“高(+2)”, “中(+1)”, “低(0)”の3段階  
まとめは“高(+2)”, “中(+1)”, “低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる  
各アウトカムごとに別紙にまとめる

| アウトカム         |        | バイアスリスク*   |             |           |          |     |     |    |     |    |    |    | 上昇要因** |     |    | 非直接性* |    |    |     | リスク人数(アウトカム率) |    |     |          | 効果指標(信頼) | 効果指標(値) | 信頼区間      |
|---------------|--------|------------|-------------|-----------|----------|-----|-----|----|-----|----|----|----|--------|-----|----|-------|----|----|-----|---------------|----|-----|----------|----------|---------|-----------|
| 研究コード         | 研究デザイン | 選択バイアス     | 実行バイアス      | 検出バイアス    | 症例漏れバイアス | その他 | まとめ |    |     | 対象 | 介入 | 対照 | アウトカム  | まとめ |    |       | 対照 | 対照 | (%) | 介入            | 介入 | (%) | 効果指標(信頼) | 効果指標(値)  | 信頼区間    |           |
|               |        | 不全なフォローアップ | 不十分なアウトカム測定 | 不十分な交絡の調整 | その他のバイアス | 量反  | 効果  | 効果 | まとめ | 対照 | 介入 | 対照 | アウトカム  | 対照  | 対照 | (%)   | 介入 | 介入 | (%) |               |    |     |          |          |         |           |
| Iwata N, 2009 | コホート研究 | -1         | -1          | 0         | 0        | -1  | -1  | -1 | +1  | 0  | 0  | +1 | -1     | 0   | -1 | 0     | -1 | 2  | 2   | 100           | 3  | 1   | 33.3     | RR       | 0.33    | 0.07-1.65 |

コメント(該当するセルに記入)

|   |   |                                      |                    |                   |               |                       |                         |                         |                          |                        |                          |                             |                          |        |        |
|---|---|--------------------------------------|--------------------|-------------------|---------------|-----------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------|------------------------|--------------------------|-----------------------------|--------------------------|--------|--------|
| 抗SS-A/Roまたは抗SS-B/La抗体陽性かつ小唾液腺組織で周囲に1フオカス以上のリンパ球浸潤を認めた症例8例(原発性SS 6, 経発性SS 2)を対象とし、発症時から2.9~9.8年後の口唇生検組織を比較した | 観察期間が3.6~8.5年である。また、長期のうちの1名はリンパ球浸潤を併用している。 | PSL投与量異なる。また、長期のうちの1名はリンパ球浸潤を併用している。 | 病理医1名による盲検で行われている。 | 年齢、観察期間の補正をしていない。 | 無治療群の選択基準が不明。 | ステロイド投与群で組織悪化の頻度が少ない。 | 抗SS-A抗体または抗SS-B抗体陽性者の検討 | 抗SS-A抗体または抗SS-B抗体陽性者の検討 | 組織所見悪化症例数(リンパ球浸潤/線維化)に換算 | ステロイド投与のない無治療の原発性SS 2名 | 組織所見悪化症例数(リンパ球浸潤/線維化)に換算 | 原発性SSのうち免疫抑制剤併用を除外したステロイド3名 | 組織所見悪化症例数(リンパ球浸潤/線維化)に換算 | 評価者が計算 | 評価者が計算 |
|---|---|--------------------------------------|--------------------|-------------------|---------------|-----------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------|------------------------|--------------------------|-----------------------------|--------------------------|--------|--------|





|             |  |
|-------------|--|
| O2          | 腺外症状の改善  |
| 非直接性のまとめ    | 5つの症例集積があり、非直線性は中等度であった。   |
| バイアスリスクのまとめ | 5つの症例集積があり、バイアスリスクは高度であった。   |
| 非一貫性その他のまとめ | 5つの症例集積があり、非一貫性は中等度であった。   |
| コメント        | 症例集積では無菌性髄膜炎、脳脊髄炎、尿細管性アシドーシス、環状紅斑、下腿紫斑などがステロイド投与で軽快する報告が多かったが、無治療で改善する例もあった。出版バイアスを考慮すると腺外症状に対するステロイドの有効性は不明である。 |

#### 【4-10 SR レポートのまとめ】

1本のコホート研究[採用論文 1]と、5本の症例集積[採用論文 2-6]を対象にSRを行った。

ステロイドが腺外症状を伴う小児シェーグレン症候群患者の約60%に使用されていた。1本のコホート[採用論文 1]で無治療に比較してステロイド投与による唾液腺組織所見悪化(リンパ球浸潤、線維化)の頻度が1/3に低下したが有意水準に達しなかった(D)。無菌性髄膜炎、脳脊髄炎、尿細管性アシドーシス、環状紅斑、下腿紫斑などがステロイド投与で軽快する報告[採用論文 2-6, 8-15]が多かったが、無菌性髄膜炎では無治療で改善する例もあった[採用論文 2,8-10]。出版バイアスを考慮すると腺外症状に対するステロイドの有効性は不明である(D)。しかし、ステロイドによる成長抑制、骨粗鬆症などの副作用が懸念される(D)。

#### 【4-4 引用文献リスト】

|       |  |  |
|-------|--|--|
| 採用論文  | 岩田 直美 他, 日臨免誌 2009;32:195-200 [1]                | 小児シェーグレン症候群における小唾液腺組織の経時的変化を観察しえた8例の経験.  |
|       | 鹿野 高明 他, 日小血会誌 2002;16:21-6 [2]                  | 無菌性髄膜炎と血球貪食症候群様所見を呈した小児 Sjögren 症候群の2例.  |
|       | Hoshina, J Neurol Sci 2008;267:182-6 [3]         | Sjögren's syndrome-associated meningoencephalomyelitis: cerebrospinal fluid cytokine levels and therapeutic utility of tacrolimus.     |
|       | Bogdanović R, Mod Rheum 2013;23:182-9 [4]        | Renal involvement in primary Sjögren syndrome of childhood: case report and literature review.   |
|       | Katayama I, Mod Rheum 2010;20:123-9 [5]          | Annular erythema associated with Sjögren's syndrome: review of the literature on the management and clinical analysis of skin lesions. |
|       | Singer NG, Curr Rheumatol Rep 2008;10:147-55 [6] | Sjögren's syndrome in childhood.   |
| 不採用論文 | Cimaz R, Eur J Pediatr                           | Primary Sjögren syndrome in the paediatric age: a  |

|          |  |   |
|----------|--|---|
|          | 2003;162:661-5.                                | multicentre survey.   |
|          | Zhang X, J Clin Rheumatol 2007;13:276-7.       | Severe pulmonary hypertension in pediatric primary Sjögren syndrome: a case report. |
|          | 岩尾 篤 他. 小児科診療 2004;67:1351-4.                  | 反復する耳下腺腫脹を契機に発見された Sjögren 症候群の 1 例.  |
|          | 加藤 亜依子 他. 日小血学誌 2006;20:171-4.                 | 下腿の紫斑を契機に発見され骨髄で grape cell を認めたシェーグレン症候群の 1 例.                                     |
|          | 根路銘 安仁 他. リウマチ 2001;41:864-8.                  | 著明な紫斑を繰り返す原発性シェーグレン症候群の 1 女児例.  |
|          | 松下 香子 他. 日児誌 2009;113:1856-60.                 | 尿細管間質性腎炎による急性腎不全で発症した Sjögren 症候群の 1 例.   |
|          | 辻 祐一郎 他. 日児腎誌 2000;13:157-62.                  | ステロイド療法が奏効したシェーグレン症候群の 1 姉妹例.   |
| その他の採用論文 | 富坂 美奈子 他. 炎症と免疫 2013;21:167-72 [7]             | 小児のシェーグレン症候群. 炎症と免疫 2013;21:167-72.   |
|          | 鹿野高明 他. 小児科臨床 1999;52:2125-9 [8]               | 髄膜炎、筋炎など多彩な症状を呈し発症した Sjögren 症候群の 11 歳男児例.  |
|          | Kobayashi I, Eur J Pediatr 1996 ;155:890-4 [9] | Complications of childhood Sjögren syndrome.  |
|          | Ohtsuka T, J Pediatr 1995;127:961-3 [10]       | Central nervous system disease in a child with primary Sjögren syndrome.            |
|          | 松永健司 他. 日児誌 1995;99:2011-5 [11]                | 無菌性髄膜脳炎にて発症した原発性 Sjögren 症候群の 1 例.  |
|          | 小須賀基通 他. 小児科臨床 1998;51:953-6 [12]              | 無菌性髄膜炎を合併した小児原発性シェーグレン症候群の 1 例.   |
|          | 大西敏弘 他. 日児誌 2000;92:104 [13]                   | 反復性の無菌性髄膜炎を契機に診断された原発性シェーグレン症候群の女児例(会議録).   |
|          | 八十嶋弘一 他. 臨床小児医学 1999;47:187-8 [14]             | 髄膜炎を伴った Sjögren 症候群の 1 女児例(会議録).  |
|          | 関口 明子 他. 皮膚科の臨床 2010;54:1383-6 [15]            | 小児 Sjögren 症候群の 1 例.  |

【4-1 データベース検索結果】

| タイトル   | SS   |         |
|--------|--|---------|
| CQ     | SSCQ35 免疫抑制薬は小児患者の腺外病変・腺病変の改善に有用か  |         |
| データベース | PubMed   |         |
| 日付     | 2015/9/1   |         |
| 検索者    | 三浦裕子   |         |
| #      | 検索式  | 文献数     |
| #1     | Sjögren's syndrome[MeSH Terms]   | 10,621  |
| #2     | Immunosuppressive agents[MeSH Terms]   | 80,548  |
| #3     | Methotrexate[MeSH Terms]   | 32,701  |
| #4     | Cyclosporine[MeSH Terms]   | 36,557  |
| #5     | Cyclosporins[MeSH Terms]   | 36,557  |
| #6     | Tacrolimus[MeSH Terms]   | 13,149  |
| #7     | Azathioprine[MeSH Terms]   | 13,341  |
| #8     | Cyclophosphamide[MeSH Terms]   | 47,939  |
| #9     | Ribonucleosides[MeSH Terms]  | 70,533  |
| #10    | Mycophenolic Acid[MeSH Terms]  | 6,436   |
| #11    | (((((#10) OR #9) OR #8) OR #7) OR #6) OR #5) OR #4) OR #3) OR #2   | 244,639 |
| #12    | (#1) AND #11   | 409     |
| #13    | (#1) AND #11 Filters: Child: birth-18 years  | 38      |
| #14    | ((#13) AND ("2000/01/01"[DP]:"2015/05/31"[DP])) AND (english[la]or japanese[la])) AND (humans[MeSH Terms]) | 19      |

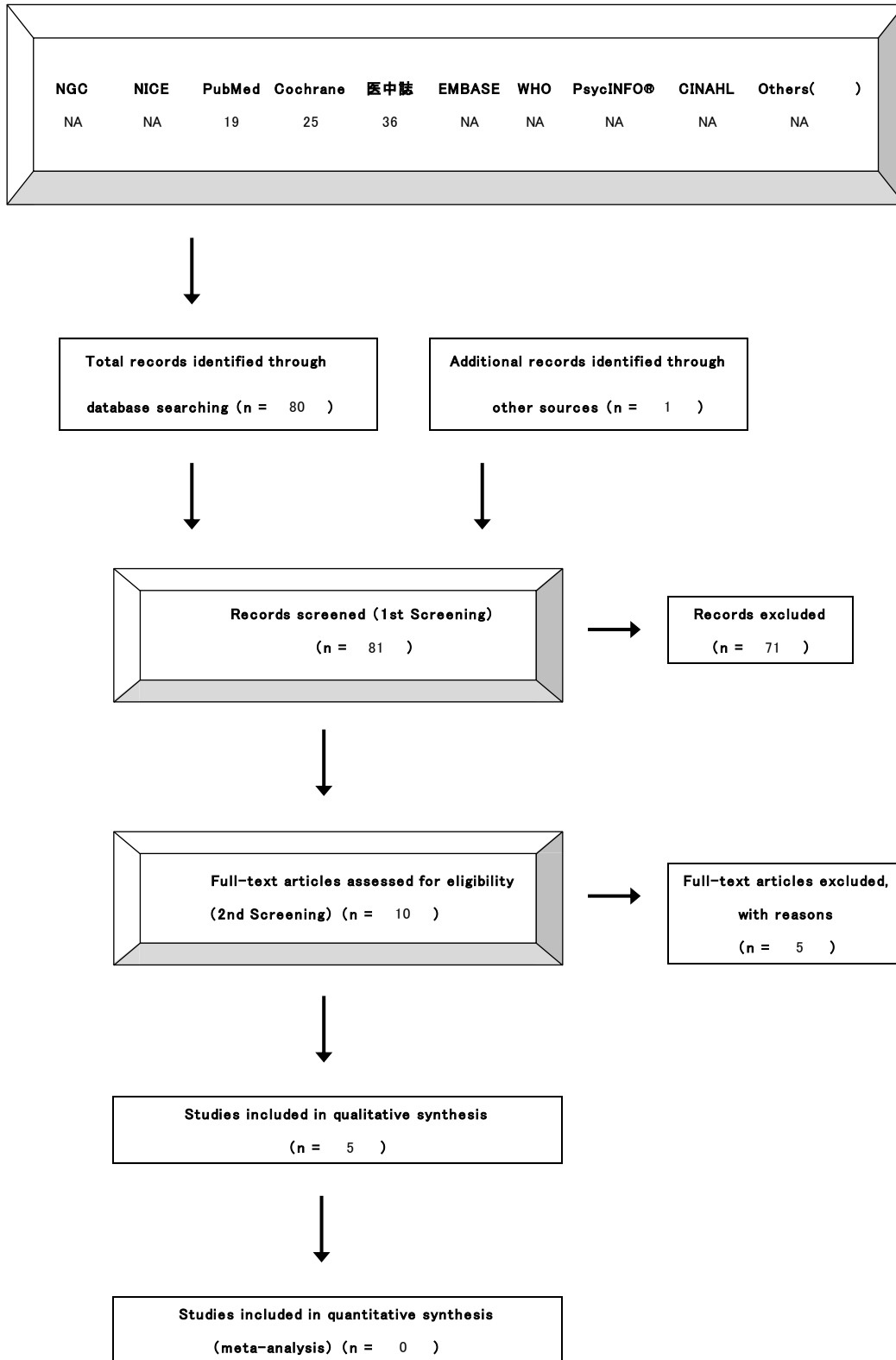
| タイトル   | SS   |       |
|--------|--|-------|
| CQ     | 35 免疫抑制薬は小児患者の腺外病変・腺病変の改善に有用か  |       |
| データベース | Cochrane   |       |
| 日付     | 2015/9/9   |       |
| 検索者    | 野田久愛   |       |
| #      | 検索式  | 文献数   |
| #1     | Immunosuppressive agents:ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 5,745 |
| #2     | Methotrexate:ti,ab,kw (Word variations have been searched)             | 6,214 |
| #3     | Cyclosporins:ti,ab,kw (Word variations have been searched)             | 454   |
| #4     | Cyclosporine:ti,ab,kw (Word variations have been searched)             | 4,222 |
| #5     | Tacrolimus:ti,ab,kw (Word variations have been searched)               | 2,619 |
| #6     | Azathioprine:ti,ab,kw (Word variations have been searched)             | 2,201 |
| #7     | Cyclophosphamide:ti,ab,kw (Word variations have been searched)         | 7,645 |

|     |  |        |
|-----|--|--------|
| #8  | Mizoribine:ti,ab,kw (Word variations have been searched)                   | 44     |
| #9  | Mycophenolate Mofetil:ti,ab,kw (Word variations have been searched)        | 1,437  |
| #10 | #1 or #2 or #3 #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9                            | 19,500 |
| #11 | Sjögren's syndrome:ti,ab,kw in Trials (Word variations have been searched) | 298    |
| #12 | sjogren syndrome:ti,ab,kw in Trials (Word variations have been searched)   | 330    |
| #13 | Sjögren syndrome:ti,ab,kw in Trials (Word variations have been searched)   | 77     |
| #14 | #11 or #12 or #13  | 349    |
| #15 | #10 #14  | 25     |

|               |                                   |
|---------------|-----------------------------------|
| <b>タイトル</b>   | SS                                |
| <b>CQ</b>     | SSCQ35 免疫抑制薬は小児患者の腺外病変・腺病変の改善に有用か |
| <b>データベース</b> | 医中誌                               |
| <b>日付</b>     | 2015/7/29                         |
| <b>検索者</b>    | 山岸なおみ                             |

| #   | 検索式   | 文献数     |
|-----|---|---------|
| #1  | Sjögren 症候群/TH or シェーグレン症候群/AL                            | 10,456  |
| #2  | 免疫抑制剤/TH or 免疫抑制剤/AL                                      | 122,734 |
| #3  | Methotrexate/TH or メトトレキサート/AL                            | 15,156  |
| #4  | Ciclosporin/TH or シクロスポリン/AL                              | 16,133  |
| #5  | Tacrolimus/TH or タクロリムス/AL                                | 10,146  |
| #6  | Azathioprine/TH or アザチオプリン/AL                             | 3,236   |
| #7  | Cyclophosphamide/TH or シクロフォスファミド/AL                      | 20,254  |
| #8  | Mizoribine/TH or ミゾリビン/AL                                 | 2,539   |
| #9  | "Mycophenolate Mofetil"/TH or ミコフェノール酸モフェチル/AL            | 1,004   |
| #10 | #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9              | 126,772 |
| #11 | #1 and #10  | 444     |
| #12 | 小児/TH or 小児/AL  | 803,272 |
| #13 | 思春期/TH or 思春期/AL  | 23,935  |
| #14 | #12 or #13  | 815,333 |
| #15 | #11 and #14   | 50      |
| #16 | (#11) and (CK=新生児,乳児(1~23ヶ月),幼児(2~5),小児(6~12),青年期(13~18)) | 44      |
| #17 | #15 or #16  | 56      |
| #18 | (#17) and (DT=2000:2015 PT=会議録除く CK=ヒト)                   | 36      |

【4-2 文献検索フローチャート】PRISMA声明を改変





【4-3 二次スクリーニング後の一覧表】

| 文献  | 研究デザイン | P  | I   | C                               | O             | 除外 | コメント   |
|---|--------|--|---|---------------------------------|---------------|----|--|
| 岩田 直美<br>他. 日本臨床免疫学会会誌 2009                   | コホート   | 原発性 SS 6 例 (12~16 歳)、SLE との続発性 SS 2 例 (8 歳と 13 歳)、全例女性 | 無治療、PSL 使用 3 年未満 (短期)、PSL 使用 3 年以上 (長期)、PSL+免疫抑制剤 (積極的治療) | 無治療、短期的、長期的、積極的治療の比較            | 小唾液腺生検の組織像の変化 |    | 2 回の口唇生検の間隔は 2.9~9.8 年。リンパ球浸潤と線維化の程度を 1 名の病理医がブラインドで評価した。                  |
| Bogdanovic R, et al. Modern Rheumatology 2013 | 症例集積   | 原発性 SS 13 例 (8~17 歳、男 1、女 12)                          | 尿細管アシドーシスに対するステロイド、免疫抑制剤の投与                               | 自験 13 歳女児と既報 12 例との比較           | 腎の予後          |    | 近位尿細管性アシドーシス 1、近位+遠位 1、遠位 8、記載なし 3   |
| Hoshina T, et al. J Neurol Sci. 2008          | 症例集積   | 原発性 SS 12 例 (16~67 歳、男 1、女 11)                         | 脊髄炎に対するステロイド、免疫抑制剤の投与                                     | 自験 16 歳女児と成人 11 例 (23~67 歳) の比較 | 臨床症状          |    | 成人例との比較であるためコントロールとして不適当であるが、Otsuka T らの 9 歳女児報告例との比較は可能。                  |
| Singer NG, et al. Curr Rheumatol Rep. 2008    | 症例集積   | 1997~2000 年に診断した SS 7 例 (10~17 歳、全例女性)                 | 腺外症状に対するステロイド、免疫抑制剤投与                                     | PubMed で検索した小児 SS との比較          | 臨床症状          |    | Discussion において、症例 6 は MTX+エタネルセプトで治療したと記載されているが、症例報告本文中にはエタネルセプトに関する記載がない |
| Kobayashi I, et al. Eur J Pediatr. 1996       | 症例集積   | SS 2 例 (7 歳女児)   | 腎炎に対して PSL+シクロフォス   | None                            | 臨床症状、腎機能      |    | 4 症例の報告のうち、免疫抑制剤を使用した 2 例を抽  |

|  |          |   |   |                    |                                  |   |   |
|--|----------|---|---|--------------------|----------------------------------|---|---|
|  |          | SLE+<br>SSと、<br>10歳女<br>児原<br>発性)   | ファミド投<br>与  |                    |                                  |   | 出した。うち10歳<br>の原発性SSは<br>Bodganovic Rら<br>の症例集積に含<br>まれる。                                  |
| Katayama I,<br>et al. Modern<br>Rheumatology<br>2010 | 症例集<br>積 | SS 120<br>例(7~<br>78歳、<br>男20、<br>女100)   | 環状紅斑<br>に対する全<br>身ステロイ<br>ド投与、タ<br>クロリムス<br>投与                          | None               | 皮疹                               | ✓ | 自験28症例(原<br>発性SS23, 続発<br>性SS5)と既報92<br>例の検討。タク<br>ロリムス投与例が<br>少なく、投与され<br>た患者の年齢が<br>不明。 |
| Cimaz R, et<br>al. Eur J<br>Pediatr. 2003            | コホート     | 1998~<br>2000年<br>に10施<br>設から<br>集めた<br>40例の<br>原発性<br>SS(平<br>均発症<br>年齢<br>10.7<br>歳、男<br>5、女3<br>5) | 乾燥自覚<br>症状、他覚<br>所見、血液<br>異常、治療<br>内容                                   | 過去の<br>コホート<br>と比較 | 小児原<br>発性SS<br>の臨床<br>的特徴<br>の抽出 | ✓ | 小児SSの臨床的<br>特徴を調査するこ<br>とが目的であり、<br>治療に対する効<br>果判定がない                                     |
| Ohtsuka T, et<br>al. J Pediatr.<br>1995              | 症例報<br>告 | 原発性<br>SS 9<br>歳女   | 髄膜炎、脳<br>脊髄炎に<br>対するPSL<br>2mg/kg, メ<br>チルプレド<br>ニゾロン<br>30mg/kg 投<br>与 | None               | 臨床症<br>状、MRI<br>画像               | ✓ | SRでHoshina T<br>の症例と比較に<br>用いた  |
| Zhang X, et al.<br>J Clin Rheum<br>2007              | 症例報<br>告 | 原発性<br>SS 9<br>歳女   | 肺高血圧<br>に対する<br>PSL<br>0.5mg/day+<br>シクロフォ                              | None               | 自覚症<br>状、6分<br>間歩行<br>時間、<br>免疫グ | ✓ | 症例報告のため<br>除外   |

|                                   |          |                    |   |      |                   |   |               |
|-----------------------------------|----------|--------------------|---|------|-------------------|---|---------------|
|                                   |          |                    | スファミド<br>100mg/day<br>投与  |      | ロブリン              |   |               |
| 松下 香子<br>他. 日本小児<br>科学会雑誌<br>2009 | 症例報<br>告 | 原発性<br>SS 14<br>歳女 | 急性尿細<br>管間質性<br>腎炎<br>(Fanconi)<br>症候群合<br>併に対して<br>PSL<br>75mg/day<br>+アザチオ<br>プリン<br>100mg/day<br>の投与 | None | 腎機能               | ✓ | 症例報告のため<br>除外 |
| 高橋久美子<br>他. 日本小児<br>科学会雑誌<br>2007 | 症例報<br>告 | SS 6<br>歳男         | 肺病変、腎<br>病変に対<br>する PSL,<br>タクロリム<br>ス  | None | 臨床症<br>状、血<br>液検査 | ✓ | 症例報告のため<br>除外 |

#### 【4-4 引用文献リスト】

|           |  |   |
|-----------|--|---|
| 採用論文      | 岩田 直美 他. 日臨免誌<br>32:195-200. 2009 [1]                | 小児シェーグレン症候群における小唾液腺組織の経<br>時的変化を観察しえた 8 例の経験.   |
|           | Bogdanović R, Mod Rheum<br>23:182-9 2013 [2]         | Renal involvement in primary Sjögren syndrome of<br>childhood: case report and literature review.   |
|           | Hoshina T, J Neurol Sci<br>267:182-6. 2008 [3]       | Sjögren's syndrome-associated<br>meningoencephalomyelitis: cerebrospinal fluid<br>cytokine levels and therapeutic utility of tacrolimus.      |
|           | Singer NG, Curr Rheumatol<br>Rep 10:147-55. 2008 [4] | Sjögren's syndrome in childhood.  |
|           | Kobayashi I, Eur J Pediatr<br>155:890-4. 1996 [5]    | Complications of childhood Sjögren syndrome.  |
| 不採用論<br>文 | Katayama I, Mod Rheum<br>20:123-9. 2010              | Annular erythema associated with Sjögren's<br>syndrome: review of the literature on the<br>management and clinical analysis of skin lesions.. |
|           | Cimaz R, Eur J Pediatr<br>162:661-5. 2003            | Primary Sjögren syndrome in the paediatric age: a<br>multicentre survey.  |
|           | Zhang X, J Clin Rheumatol                            | Severe pulmonary hypertension in pediatric primary  |

|              |   |   |
|--------------|---|---|
|              | 13:276-7. 2007                              | Sjögren syndrome: a case report.  |
|              | 松下 香子 他, 日児誌<br>113:1856-60. 2009           | 尿細管間質性腎炎による急性腎不全で発症した<br>Sjögren 症候群の 1 例.                                  |
|              | 高橋久美子 他. 日本小児<br>科学会雑誌 111:755~60.<br>2007  | 腺外症状で発症し長期経過観察後に診断に至った<br>Sjögren 症候群の 1 例.                                 |
| その他の<br>採用論文 | 富坂 美奈子.炎症と免疫<br>21:167-72. 2013 [6]         | 免疫抑制薬の臨床応用実践論(第 43 回) 小児のシ<br>ェーグレン症候群. 炎症と免疫 2013;21:167-72.               |
|              | Ohtsuka T, J Pediatr<br>127:961-3. 1995 [7] | Central nervous system disease in a child with<br>primary Sjögren syndrome. |

【4-6 評価シート 観察研究】

|          |                                   |
|----------|-----------------------------------|
| 診療ガイドライン | 35 免疫抑制薬は小児患者の腺外病変・腺<br>病変の改善に有用か |
| 対象       | SS患者 16歳未満                        |
| 介入       | 免疫抑制剤投与                           |
| 対照       | ステロイド治療                           |

\*バイアスリスク, 非直接性  
各ドメインの評価は“高(-2)”, “中/疑い(-1)”, “低(0)”の3段階  
まとは“高(-2)”, “中(-1)”, “低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

\*\* 上昇要因  
各項目の評価は“高(+2)”, “中(+1)”, “低(0)”の3段階  
まとは“高(+2)”, “中(+1)”, “低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる  
各アウトカムごとに別紙にまとはめる

| アウトカム                 |        | 臨床的・組織的改善      |                |                |                |     |   |   |   |                                      |             |                       |                       |                            |             |        |        |               |                       |             |                              |                              |                              |                              |                              |                         |                  |         |    |
|-----------------------|--------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----|---|---|---|--------------------------------------|-------------|-----------------------|-----------------------|----------------------------|-------------|--------|--------|---------------|-----------------------|-------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|-------------------------|------------------|---------|----|
| 個別研究                  |        | バイアスリスク*       |                |                |                |     |   |   |   |                                      |             | 上昇要因**                |                       |                            | 非直接性*       |        |        | リスク人数(アウトカム率) |                       |             |                              |                              |                              |                              |                              |                         |                  |         |    |
|                       |        | 選択<br>バイア<br>ス | 実行<br>バイア<br>ス | 抽出<br>バイア<br>ス | 症例<br>バイア<br>ス | その他 | 不<br>適<br>切<br>な<br>ア<br>ウ<br>ト<br>カ<br>ム<br>測<br>定 | 不<br>完<br>全<br>な<br>フ<br>ォ<br>ロ<br>ウ<br>ア<br>ッ<br>プ | 不<br>十<br>分<br>な<br>交<br>絡<br>の<br>調<br>整 | そ<br>の<br>他<br>の<br>バ<br>イ<br>ア<br>ス | ま<br>と<br>め | 量<br>反<br>応<br>関<br>係 | 効<br>果<br>調<br>交<br>絡 | 効<br>果<br>の<br>大<br>き<br>さ | ま<br>と<br>め | 対<br>象 | 介<br>入 | 対<br>照        | ア<br>ウ<br>ト<br>カ<br>ム | ま<br>と<br>め | 対<br>照<br>群<br>分<br>子<br>(%) | 対<br>照<br>群<br>分<br>子<br>(%) | 介<br>入<br>群<br>分<br>子<br>(%) | 介<br>入<br>群<br>分<br>子<br>(%) | 効<br>果<br>指<br>標<br>(個<br>数) | 効<br>果<br>指<br>標<br>(%) | 信<br>頼<br>区<br>間 |         |    |
| Iwata N.<br>2009      | コホート研究 | -1             | -1             | 0              | 0              | -1  | -1  | -1  | -1  | -1                                   | 0           | 0                     | 0                     | 0                          | -1          | -1     | -1     | 0             | -1                    | 3           | 2                            | 66.7                         | 3                            | 2                            | 66.6                         | RR                      | 1                | 0.3~3.1 |    |
| Bogdanovic<br>R. 2013 | 症例集積   | -2             | -2             | -1             | -2             | -2  | -2  | -2  | -2  | -2                                   | 0           | 0                     | 0                     | 0                          | 0           | -1     | -1     | -1            | 0                     | -1          | 4                            | 4                            | 100                          | 5                            | 3                            | 60                      | NA               | NA      |    |
| Kobayashi I.<br>1996  | 症例集積   | -2             | 0              | -1             | 0              | 0   | 0   | 0   | 0   | -2                                   | 0           | 0                     | 0                     | 0                          | 0           | -1     | -1     | 0             | 0                     | NA          | NA                           | NA                           | 2                            | 2                            | 100                          | NA                      | NA               | NA      |    |
| Hoshina T.<br>2009    | 症例集積   | -2             | -1             | 0              | -1             | -2  | -1  | -2  | -1  | -2                                   | 0           | 0                     | 0                     | 0                          | -1          | -1     |        |               | 0                     | -1          | 1                            | 1                            | 100                          | 1                            | 1                            | 100                     | NA               | NA      |    |
| Singer NG.<br>2008    | 症例集積   | 0              | -1             | -1             | -1             | -1  | -1  | -1  | -1  | -1                                   | 0           | 0                     | 0                     | 0                          | -1          | -1     |        |               | 0                     | -1          | NA                           | NA                           | NA                           | 6                            | 6                            | 100                     | NA               | NA      | NA |





【4-7 評価シート エビデンス総体】

|          |                               |
|----------|-------------------------------|
| 診療ガイドライン | 35 免疫抑制薬は小児患者の腺外病変・腺病変の改善に有用か |
| 対象       | SS患者 16歳未満                    |
| 介入       | 免疫抑制剤投与                       |
| 対照       | ステロイド治療                       |

エビデンスの強さはRCTは“強(A)”からスタート、観察研究は弱(C)からスタート  
 \* 各ドメインは“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階  
 \*\* エビデンスの強さは“強(A)”、“中(B)”、“弱(C)”、“非常に弱(D)”の4段階  
 \*\*\* 重要性はアウトカムの重要性(1~9)

| アウトカム           | 研究デザイン/研究数 | バイアスリスク* | 非一貫性* | 不精確* | 非直接性* | その他(出版バイアスなど)* | 上昇要因(観察研究)* | リスク人数(アウトカム率) |       |      |      |       |      | 効果指標(種類) | 効果指標統合値 | 信頼区間    | エビデンスの強さ** | 重要性*** | コメント             |
|-----------------|------------|----------|-------|------|-------|----------------|-------------|---------------|-------|------|------|-------|------|----------|---------|---------|------------|--------|------------------|
|                 |            |          |       |      |       |                |             | 対照群母          | 対照群分子 | (%)  | 介入群母 | 介入群分子 | (%)  |          |         |         |            |        |                  |
| 口唇小唾液腺組織の進行抑制/1 | コホート       | -1       |       | -1   | -1    | -1             | 0           | 3             | 2     | 66.7 | 3    | 2     | 66.6 | RR       | 1       | 0.3~3.1 | 非常に弱(D)    | 9      | 自覚症状、唾液分泌量、有害事象の |
| 臨床症状改善 /4       | 症例集積       | -2       | 0     | -1   | -1    | -2             | 0           | 5             | 5     | 100  | 14   | 12    | 85.7 | NA       | NA      | NA      | 非常に弱(D)    | 9      | 症例集積4つをまとめた。     |
| 有害事象            | 症例集積       | -1       |       | -1   | -1    | -1             | 0           | NA            | NA    | NA   | 6    | 1     | 16.7 | NA       | NA      | NA      | 非常に弱(D)    | 8      | ヒドロキシクロロキンの有害事象  |
|                 |            |          |       |      |       |                |             |               |       |      |      |       |      |          |         |         |            |        |                  |
|                 |            |          |       |      |       |                |             |               |       |      |      |       |      |          |         |         |            |        |                  |

コメント(該当するセルに記入)

|  |  |  |                              |  |  |  |  |  |                 |              |          |  |                   |           |  |  |  |  |  |
|--|--|--|------------------------------|--|--|--|--|--|-----------------|--------------|----------|--|-------------------|-----------|--|--|--|--|--|
|  |  |  | コホート研究が1つであり、他のコホート研究と比較できない |  |  |  |  |  |                 |              |          |  |                   |           |  |  |  |  |  |
|  |  |  |                              |  |  |  |  |  | ステロイド治療のみの臨床改善率 |              |          |  | ステロイド+免疫抑制剤の臨床改善率 | オッズ比は計算不能 |  |  |  |  |  |
|  |  |  | 症例集積が1つのみで他の症例集積と比較できない      |  |  |  |  |  |                 | ヒドロキシクロロキン使用 | 薬疹(過敏反応) |  |                   |           |  |  |  |  |  |
|  |  |  |                              |  |  |  |  |  |                 |              |          |  |                   |           |  |  |  |  |  |
|  |  |  |                              |  |  |  |  |  |                 |              |          |  |                   |           |  |  |  |  |  |

【4-8 定性的システマティックレビュー】

|             |                   |                            |
|-------------|-------------------|----------------------------|
| CQ          | 35                | 免疫抑制薬は小児患者の腺外病変・腺病変の改善に有用か |
| P           | 16歳未満の小児シェーグレン症候群 |                            |
| I           | 免疫抑制剤の全身投与(内服、点滴) |                            |
| C           | ステロイド治療           |                            |
| 臨床的文脈       | 腺病変、腺外病変の改善、有害事象  |                            |
| O1          | 腺症状の改善            |                            |
| 非直接性のまとめ    | 1つのコホート研究で中等度あった。 |                            |
| バイアスリスクのまとめ | 1つのコホート研究で中等度あった。 |                            |

|                 |   |
|-----------------|---|
| 非一貫性その他の<br>まとめ | 1つのコホートしかなく評価不能である。   |
| コメント            | 1つのコホートにおいて、ステロイド投与群とステロイド+免疫抑制剤治療群の比較では、口唇小唾液腺組織の進行抑制(リンパ球浸潤と線維化で評価)効果は同等であった。                                       |
| O2              | 腺外症状の改善   |
| 非直接性のまとめ        | 4つの症例集積があり、非直線性は中等度であった。  |
| バイアスリスクの<br>まとめ | 4つの症例集積があり、バイアスリスクは高度であった。  |
| 非一貫性その他の<br>まとめ | 4つの症例集積があり、非一貫性は中等度であった。  |
| コメント            | 症例集積では尿細管性アシドーシス、腎炎、脳脊髄炎、紫斑などの改善率をステロイド投与群とステロイド+免疫抑制剤投与群で比較した。ステロイド+免疫抑制剤併用群の臨床症状改善率はステロイド投与群よりも低く、免疫抑制剤併用効果を認めなかった。 |
| O3              | 有害事象  |
| 非直接性のまとめ        | 1つの症例集積があり、非直線性は中等度であった。  |
| バイアスリスクの<br>まとめ | 1つの症例集積があり、バイアスリスクは中等度であった。   |
| 非一貫性その他の<br>まとめ | 1つの症例集積のみであり、出版バイアスは中等度であった。  |
| コメント            | ヒドロキシクロロキンを使用した6例中1例に薬疹が出現したが、重篤なものではなく経過とともに改善した。  |

#### 【4-10 SR レポートのまとめ】

1本のコホート研究[採用論文 1]と、4本の症例集積[採用論文 2-5]を対象にSRを行った。

1つのコホート研究[採用論文 1]において、ステロイド投与群とステロイド+免疫抑制剤治療群の比較では、口唇小唾液腺組織の進行抑制(リンパ球浸潤と線維化で評価)効果は同等であった(D)。

4本の症例集積[採用論文 2-5]では尿細管性アシドーシス、腎炎、脳脊髄炎、紫斑などの改善率をステロイド投与群と免疫抑制剤投与群で比較した。免疫抑制剤投与群は3本の症例集積[採用論文 2-3,5]でステロイドとの併用が行われており、1本の症例集積[採用論文 4]では6例中2例で免疫抑制剤にステロイドが併用され、4例はヒドロキシクロロキンを含む免疫抑制剤で治療された。4本の症例集積[採用論文 2-5]をまとめると、免疫抑制剤の臨床症状改善率はステロイド投与群よりも低かった(D)。

乾燥自覚、涙液量、唾液分泌量に関する免疫抑制剤の効果を調べたコホート研究や症例集積は見つからず、症例報告のみであった。

1つの症例集積[採用論文 4]において、ヒドロキシクロロキンによる過敏反応(皮疹)が6例中1例(16.7%)に出現した(D)。



【4-4 引用文献リスト】

|          |   |   |
|----------|---|---|
| 採用論文     | 岩田 直美 他. 日臨免誌 32:195-200. 2009 [1]                | 小児シェーグレン症候群における小唾液腺組織の経時的変化を観察しえた 8 例の経験.   |
|          | Bogdanović R, Mod Rheum 23:182-9 2013 [2]         | Renal involvement in primary Sjögren syndrome of childhood: case report and literature review.  |
|          | Hoshina T, J Neurol Sci 267:182-6. 2008 [3]       | Sjögren's syndrome-associated meningoencephalomyelitis: cerebrospinal fluid cytokine levels and therapeutic utility of tacrolimus.      |
|          | Singer NG, Curr Rheumatol Rep 10:147-55. 2008 [4] | Sjögren's syndrome in childhood.  |
|          | Kobayashi I, Eur J Pediatr 155:890-4. 1996 [5]    | Complications of childhood Sjögren syndrome.  |
| 不採用論文    | Katayama I, Mod Rheum 20:123-9. 2010              | Annular erythema associated with Sjögren's syndrome: review of the literature on the management and clinical analysis of skin lesions.. |
|          | Cimaz R, Eur J Pediatr 162:661-5. 2003            | Primary Sjögren syndrome in the paediatric age: a multicentre survey.   |
|          | Zhang X, J Clin Rheumatol 13:276-7. 2007          | Severe pulmonary hypertension in pediatric primary Sjögren syndrome: a case report.   |
|          | 松下 香子 他, 日児誌 113:1856-60. 2009                    | 尿細管間質性腎炎による急性腎不全で発症した Sjögren 症候群の 1 例.   |
|          | 高橋久美子 他. 日本小児科学会雑誌 111:755~60. 2007               | 腺外症状で発症し長期経過観察後に診断に至った Sjögren 症候群の 1 例.  |
| その他の採用論文 | 富坂 美奈子. 炎症と免疫 21:167-72. 2013 [6]                 | 免疫抑制薬の臨床応用実践論(第 43 回) 小児のシェーグレン症候群. 炎症と免疫 2013;21:167-72.   |
|          | Ohtsuka T, J Pediatr 127:961-3. 1995 [7]          | Central nervous system disease in a child with primary Sjögren syndrome.  |

【4-1 データベース検索結果】

| タイトル   | SS   |         |
|--------|--|---------|
| CQ     | SSCQ36 生物学的製剤は小児患者の腺外病変・腺病変の改善に有用か   |         |
| データベース | PubMed   |         |
| 日付     | 2015/9/7   |         |
| 検索者    | 三浦裕子   |         |
| #      | 検索式  | 文献数     |
| #1     | Sjögren's syndrome[MeSH Terms]   | 10,621  |
| #2     | "biological products/therapeutic use"[MeSH Terms]  | 157,820 |
| #3     | "Molecular Targeted Therapy"[MeSH Terms]   | 11,812  |
| #4     | "biological factors/therapeutic use"[MeSH Terms]   | 226,263 |
| #5     | "Antibodies, Monoclonal, Murine-Derived"[MeSH Terms]   | 12,224  |
| #6     | "Antibodies, Monoclonal, Humanized"[MeSH Terms]  | 27,612  |
| #7     | Immunoconjugates[MeSH Terms]   | 8,437   |
| #8     | "Antibodies, Monoclonal"[MeSH Terms]   | 187,446 |
| #9     | "Immunoglobulin G"[MeSH Terms]   | 126,591 |
| #10    | "Receptors, Tumor Necrosis Factor "[MeSH Terms]  | 40,659  |
| #11    | "Immunoglobulin Fab Fragments"[MeSH Terms]   | 23,347  |
| #12    | "Polyethylene Glycols"[MeSH Terms]   | 52,310  |
| #13    | "Interleukin 1 Receptor Antagonist Protein"[MeSH Terms]  | 4,131   |
| #14    | ((((((((#2) OR #3) OR #4) OR #5) OR #6) OR #7) OR #8) OR #9) OR #10) OR #11) OR #12) OR #13                | 758,751 |
| #15    | (#1) AND #14   | 1,137   |
| #16    | (#1) AND #14 Filters: Child: birth-18 years  | 105     |
| #17    | ((#16) AND ("2000/01/01"[DP]:"2015/05/31"[DP])) AND (english[la]or japanese[la])) AND (humans[MeSH Terms]) | 40      |

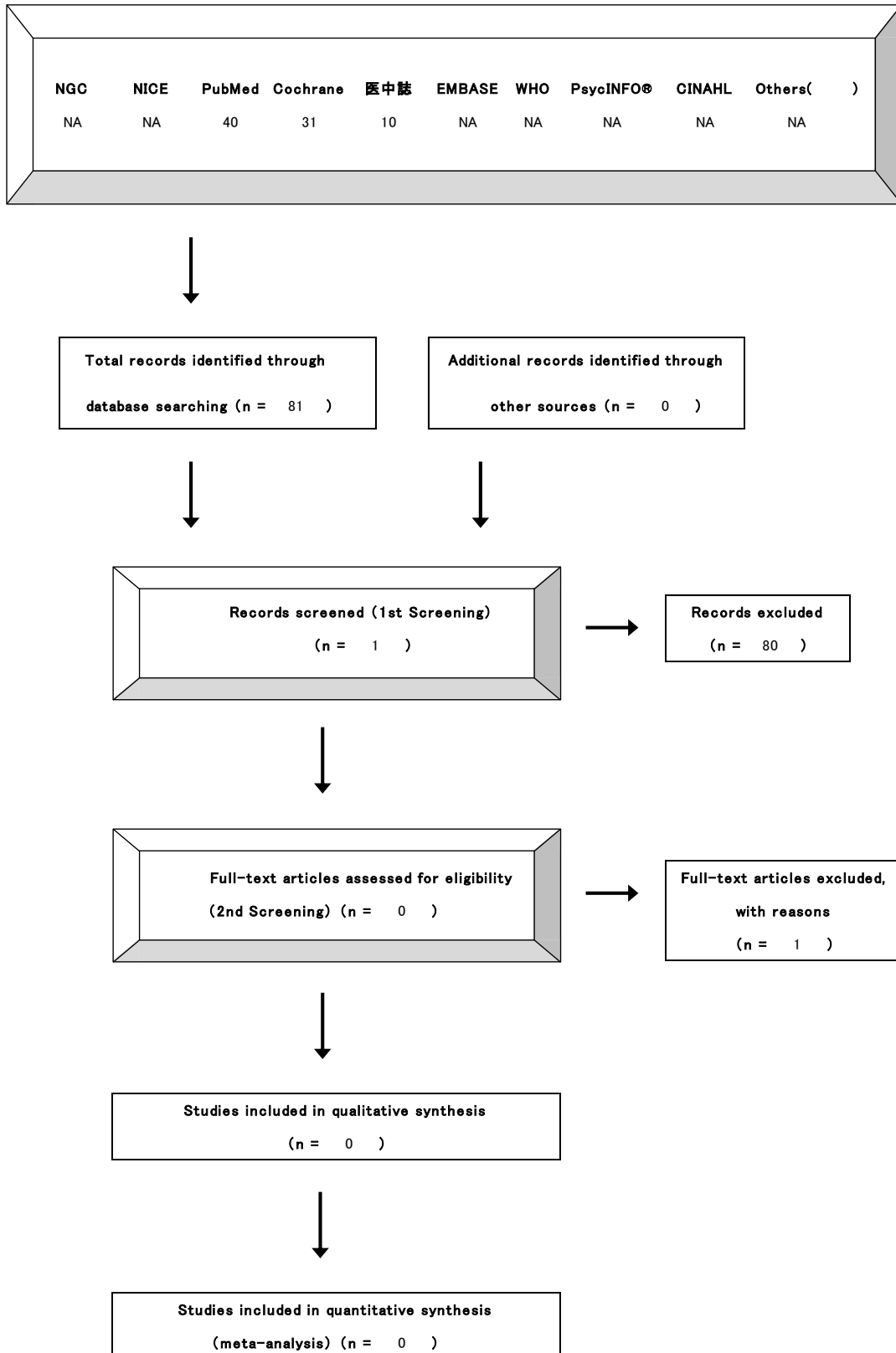
| タイトル   | SS   |       |
|--------|--|-------|
| CQ     | 36 生物学的製剤は小児患者の腺外病変・腺病変の改善に有用か   |       |
| データベース | Cochrane   |       |
| 日付     | 2015/9/9   |       |
| 検索者    | 野田久愛   |       |
| #      | 検索式  | 文献数   |
| #1     | Biologics:ti,ab,kw (Word variations have been searched)                  | 267   |
| #2     | Biological agents:ti,ab,kw (Word variations have been searched)          | 6,320 |
| #3     | Anti-cytokine therapy:ti,ab,kw (Word variations have been searched)      | 10    |
| #4     | Molecular Targeted Therapy:ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 392   |

|     |  |        |
|-----|--|--------|
| #5  | Rituximab:ti,ab,kw (Word variations have been searched)                                      | 1,308  |
| #6  | Epratuzumab:ti,ab,kw (Word variations have been searched)                                    | 16     |
| #7  | Belimumab:ti,ab,kw (Word variations have been searched)                                      | 37     |
| #8  | Tocilizumab:ti,ab,kw (Word variations have been searched)                                    | 218    |
| #9  | Abatacept:ti,ab,kw (Word variations have been searched)                                      | 215    |
| #10 | Infliximab:ti,ab,kw (Word variations have been searched)                                     | 1,007  |
| #11 | Etanercept:ti,ab,kw (Word variations have been searched)                                     | 886    |
| #12 | Adalimumab:ti,ab,kw (Word variations have been searched)                                     | 826    |
| #13 | Golimumab:ti,ab,kw (Word variations have been searched)                                      | 223    |
| #14 | Certolizumab pegol:ti,ab,kw (Word variations have been searched)                             | 165    |
| #15 | Anakinra:ti,ab,kw (Word variations have been searched)                                       | 82     |
| #16 | #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 | 10,852 |
| #17 | Sjögren's syndrome:ti,ab,kw in Trials (Word variations have been searched)                   | 298    |
| #18 | sjogren syndrome:ti,ab,kw in Trials (Word variations have been searched)                     | 330    |
| #19 | Sjögren syndrome:ti,ab,kw in Trials (Word variations have been searched)                     | 77     |
| #20 | #17 or #18 or #19  | 349    |
| #21 | #16 #20  | 31     |

|               |  |            |
|---------------|--|------------|
| <b>タイトル</b>   | SS   |            |
| <b>CQ</b>     | SSCQ36 生物学的製剤は小児患者の腺外病変・腺病変の改善に有用か         |            |
| <b>データベース</b> | 医中誌  |            |
| <b>日付</b>     | 2015/7/29                                  |            |
| <b>検索者</b>    | 山岸なおみ                                      |            |
| <b>#</b>      | <b>検索式</b>                                 | <b>文献数</b> |
| #1            | Sjögren 症候群/TH or シェーグレン症候群/AL             | 10,456     |
| #2            | 生物学的製剤/TH or 生物学的製剤/AL                     | 150,668    |
| #3            | 抗サイトカイン療法/AL or 抗サイトカイン治療/AL or 抗サイトカイン/AL | 495        |
| #4            | 分子標的療法/AL or 分子標的治療/AL or 分子標的治療/TH        | 17,690     |
| #5            | Rituximab/TH or リツキシマブ/AL                  | 7,484      |
| #6            | Epratuzumab/TH or エプラツズマブ/AL               | 74         |
| #7            | Belimumab/TH or ベリムマブ/AL                   | 92         |
| #8            | Tocilizumab/TH or トシリズマブ/AL                | 2,856      |
| #9            | Abatacept/TH or アバタセプト/AL                  | 982        |
| #10           | Infliximab/TH or インフリキシマブ/AL               | 8,215      |
| #11           | Etanercept/TH or エタネルセプト/AL                | 3,873      |

|     |  |         |
|-----|--|---------|
| #12 | Adalimumab/TH or アダリムマブ/AL   | 2,480   |
| #13 | Golimumab/TH or ゴリムマブ/AL   | 353     |
| #14 | “Certolizumab Pegol”/TH or セルトリズマブペゴル/AL   | 201     |
| #15 | Anakinra/TH or アナキンラ/AL  | 185     |
| #16 | モノクローナル抗体/TH or モノクローナル抗体/AL   | 61,056  |
| #17 | #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13<br>or #14 or #15 or #16 | 223,342 |
| #18 | #1 and #17   | 398     |
| #19 | 小児/TH or 小児/AL   | 803,272 |
| #20 | 思春期/TH or 思春期/AL   | 23,935  |
| #21 | #19 or #20   | 815,333 |
| #22 | #18 and #21  | 10      |
| #23 | (#18) and (CK=新生児,乳児(1~23ヶ月),幼児(2~5),小児(6~12),青年期<br>(13~18))                                    | 13      |
| #24 | #22 or #23   | 16      |
| #25 | (#24) and (DT=2000:2015 PT=会議録除く CK=ヒト)  | 10      |

【4-2 文献検索フローチャート】PRISMA声明を改変



【4-3 二次スクリーニング後の一覧表】

| 文献                             | 研究デザイン | P         | I                  | C | O              | 除外 | コメント      |
|--------------------------------|--------|-----------|--------------------|---|----------------|----|-----------|
| Pessler B, Clin Rheumatol 2006 | 症例報告   | SS 11 歳男児 | インフリキシマブ、エタネルセプト投与 |   | 尿細管性アシドーシス、関節炎 | ✓  | 症例報告のため除外 |

【4-4 引用文献リスト】

|       |   |  |
|-------|---|--|
| 採用論文  | なし                                      |  |
| 不採用論文 | Pessler F, Clin Rheumatol 2006;25:746-8 | Sjögren syndrome in a child: favorable response of the arthritis to TNFalpha blockade. |

【4-10 SR レポートのまとめ】

小児シェーグレン症候群の腺外病変・腺病変に対する生物学的製剤の有用性を調査した。RCT, コホート研究, 症例集積は検索した限りで見つからなかった。症例報告では 11 歳女児のシェーグレン症候群に対してインフリキシマブとエタネルセプトを使用し、関節炎に効果を認めたが、関節炎以外の症状には効果がなかった例がある(D)。

【4-4 引用文献リスト】

|       |   |  |
|-------|---|--|
| 採用論文  | なし                                      |  |
| 不採用論文 | Pessler F, Clin Rheumatol 2006;25:746-8 | Sjögren syndrome in a child: favorable response of the arthritis to TNFalpha blockade. |

【4-1 データベース検索結果】

| タイトル   | SS   |        |
|--------|--|--------|
| CQ     | SSCQ37 漢方薬、ムスカリンレセプター刺激薬、気道粘液潤滑薬は、小児患者の腺外病変・腺病変の改善に有用か   |        |
| データベース | PubMed   |        |
| 日付     | 2015/9/8   |        |
| 検索者    | 三浦裕子   |        |
| #      | 検索式  | 文献数    |
| #1     | Sjögren's syndrome[MeSH Terms]   | 10,621 |
| #2     | Medicine, Chinese Traditional[MeSH Terms]  | 13,253 |
| #3     | Medicine, Kampo[MeSH Terms]  | 467    |
| #4     | Drugs, Chinese Herbal[MeSH Terms]  | 31,358 |
| #5     | ((#2) OR #3) OR #4   | 41,405 |
| #6     | Muscarinic agonists[MeSH Terms]  | 3,502  |
| #7     | Ambroxol[MeSH Terms]   | 498    |
| #8     | Bromhexine[MeSH Terms]   | 859    |
| #9     | Carbocysteine[MeSH Terms]  | 358    |
| #10    | Pilocarpine[MeSH Terms]  | 6,185  |
| #11    | quinclidines[MeSH Terms]   | 15,202 |
| #12    | (((((#6) OR #7) OR #8) OR #9) OR #10) OR #11   | 24,984 |
| #13    | (#5) OR #12  | 66,354 |
| #14    | (#1) AND #13   | 186    |
| #15    | (#1) AND #13 Filters: Child: birth-18 years  | 12     |
| #16    | ((#15) AND ("2000/01/01"[DP]:"2015/05/31"[DP])) AND (english[la]or japanese[la])) AND (humans[MeSH Terms]) | 6      |

|        |  |
|--------|--|
| タイトル   | SS   |
| CQ     | SSCQ37 漢方薬、ムスカリンレセプター刺激薬、気道粘液潤滑薬は、小児患者の腺外病変・腺病変の改善に有用か |
| データベース | Cochrane   |
| 日付     | 2015/9/9   |
| 検索者    | 野田久愛   |

| #   | 検索式  | 文献数   |
|-----|--|-------|
| #1  | Traditional Chinese medicine:ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 3,208 |
| #2  | Herbal medicine:ti,ab,kw (Word variations have been searched)              | 2,349 |
| #3  | Kampo:ti,ab,kw (Word variations have been searched)                        | 402   |
| #4  | Bakumondo-to:ti,ab,kw (Word variations have been searched)                 | 9     |
| #5  | Mai-men-dong-tang:ti,ab,kw (Word variations have been searched)            | 9     |
| #6  | Hochu-ekki-to:ti,ab,kw (Word variations have been searched)                | 9     |
| #7  | Bu-zhong-yi-qi-tang:ti,ab,kw (Word variations have been searched)          | 13    |
| #8  | Ninjin-Yoei-to:ti,ab,kw (Word variations have been searched)               | 2     |
| #9  | Ren-Shen-Yang-Rong-Tang:ti,ab,kw (Word variations have been searched)      | 2     |
| #10 | #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9                         | 5,015 |
| #11 | Muscarinic agonists:ti,ab,kw (Word variations have been searched)          | 306   |
| #12 | Cevimeline:ti,ab,kw (Word variations have been searched)                   | 20    |
| #13 | Pilocarpine:ti,ab,kw (Word variations have been searched)                  | 555   |
| #14 | #11 or #12 or #13  | 817   |
| #15 | Mucoactive agents:ti,ab,kw (Word variations have been searched)            | 11    |
| #16 | Bronchial airway lubricants:ti,ab,kw (Word variations have been searched)  | 0     |
| #17 | Bromhexine:ti,ab,kw (Word variations have been searched)                   | 170   |
| #18 | Carbocysteine:ti,ab,kw (Word variations have been searched)                | 71    |
| #19 | Ambroxol:ti,ab,kw (Word variations have been searched)                     | 223   |
| #20 | #15 or #16 or #17 or #18 or #19  | 423   |
| #21 | #10 or #14 or #20  | 6,244 |
| #22 | Sjögren's syndrome:ti,ab,kw in Trials (Word variations have been searched) | 298   |
| #23 | sjogren syndrome:ti,ab,kw in Trials (Word variations have been searched)   | 330   |
| #24 | Sjögren syndrome:ti,ab,kw in Trials (Word variations have been searched)   | 77    |
| #25 | #22 or #23 or #24  | 349   |
| #26 | #21 #25  | 51    |

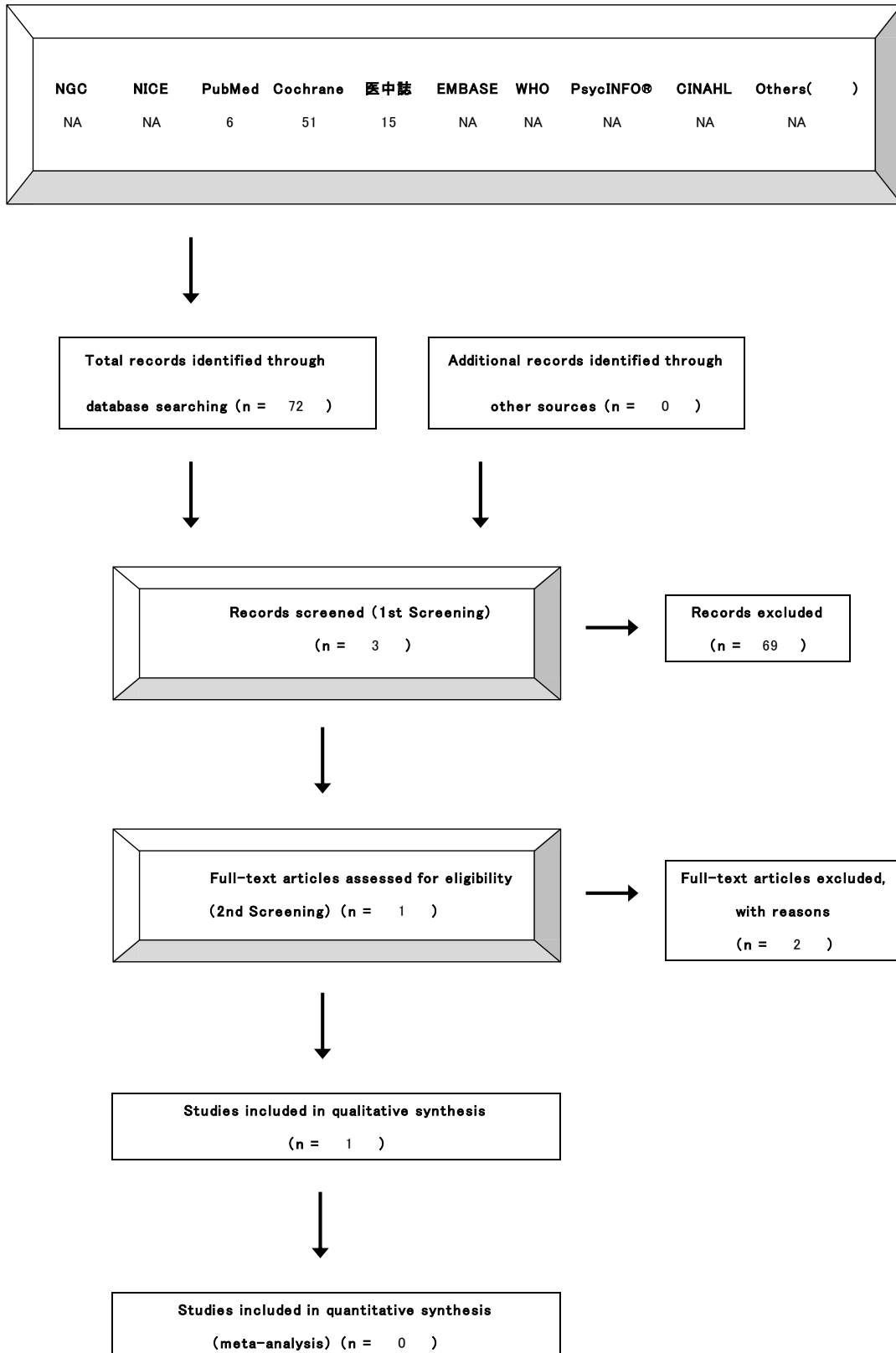
|      |    |
|------|----|
| タイトル | SS |
|------|----|



|               |   |            |
|---------------|---|------------|
| <b>CQ</b>     | SSCQ37 漢方薬、ムスカリンレセプター刺激薬、気道粘液潤滑薬は、小児患者の腺外病変・腺病変の改善に有用か    |            |
| <b>データベース</b> | 医中誌   |            |
| <b>日付</b>     | 2015/7/29   |            |
| <b>検索者</b>    | 山岸なおみ   |            |
| <b>#</b>      | <b>検索式</b>  | <b>文献数</b> |
| #1            | Sjögren 症候群/TH or シェーグレン症候群/AL                            | 10,456     |
| #2            | 漢方薬/TH or 漢方薬/AL  | 55,470     |
| #3            | 麦門冬湯/TH or 麦門冬湯/AL  | 638        |
| #4            | 補中益気湯/TH or 補中益気湯/AL                                      | 2,298      |
| #5            | 人参養栄湯/TH or 人参養栄湯/AL                                      | 555        |
| #6            | #2 or #3 or #4 or #5                                      | 55,558     |
| #7            | #1 and #6   | 205        |
| #8            | 小児/TH or 小児/AL  | 803,272    |
| #9            | 思春期/TH or 思春期/AL  | 23,935     |
| #10           | #8 or #9  | 815,333    |
| #11           | #7 and #10  | 6          |
| #12           | (#7) and (CK=新生児,乳児(1~23ヶ月),幼児(2~5),小児(6~12),青年期(13~18))  | 8          |
| #13           | #11 or #12  | 10         |
| #14           | "Muscarinic Antagonists"/TH or ムスカリン拮抗剤/AL                | 7,876      |
| #15           | ムスカリン受容体刺激薬/AL or ムスカリンレセプター刺激薬/AL                        | 7          |
| #16           | Cevimeline/TH or セビメリン/AL                                 | 454        |
| #17           | Pilocarpine/TH or ピロカルピン/AL                               | 965        |
| #18           | #14 or #15 or #16 or #17                                  | 9,165      |
| #19           | #1 and #18  | 326        |
| #20           | #10 and #19   | 8          |
| #21           | (#19) and (CK=新生児,乳児(1~23ヶ月),幼児(2~5),小児(6~12),青年期(13~18)) | 6          |
| #22           | #20 or #21  | 9          |
| #23           | 気道粘液潤滑薬/AL or 気道粘液修復薬/AL or 気道粘液溶解薬/AL or 気道潤滑薬/AL        | 2          |
| #24           | Bromhexine/TH or ブロムヘキシン/AL                               | 536        |
| #25           | Carbocysteine/TH or カルボシステイン/AL                           | 641        |
| #26           | Ambroxol/TH or アンブロキシソール/AL                               | 367        |
| #27           | 去痰剤/TH or 去痰剤/AL  | 4,127      |
| #28           | #23 or #24 or #25 or #26 or #27                           | 4,197      |
| #29           | #1 and #28  | 29         |
| #30           | #10 and #29   | 5          |

|     |   |    |
|-----|---|----|
| #31 | (#29) and (CK=新生児,乳児(1~23ヶ月),幼児(2~5),小児(6~12),青年期(13~18)) | 4  |
| #32 | #30 or #31  | 5  |
| #33 | #13 or #22 or #32   | 19 |
| #34 | (#33) and (DT=2000:2015 PT=会議録除く CK=ヒト)                   | 15 |

【4-2 文献検索フローチャート】PRISMA声明を改変



【4-3 二次スクリーニング後の一覧表】

| 文献                                    | 研究デザイン | P  | I                      | C       | O               | 除外 | コメント      |
|---------------------------------------|--------|--|------------------------|---------|-----------------|----|-----------|
| Tomiita M, et al. Mod Rheumatol 2010  | コホート   | SS 5例(9～16歳、全例女性)                                  | 乾燥症状に対してピロカルピンを投与      | 投与前後の比較 | 自覚症状、唾液分泌量      |    |           |
| 片山一朗 他. 西日皮膚 2008                     | コホート   | 2005年～2007年に2施設から集めた皮膚症状を有する26例のSS(18歳～79歳、男2、女24) | 皮膚症状に対して人参養栄湯を投与       | 投与前後の比較 | 自覚症状、皮膚疾患特異的QOL | 除外 | 年齢が18歳以上  |
| de Souza TR, et al. Pediatr dent 2012 | 症例報告   | 二次性SS(+RA) 16歳女                                    | 乾燥自覚、耳下腺腫脹に対してピロカルピン投与 | None    | 自覚症状、耳下腺炎       | 除外 | 症例報告のため除外 |

【4-4 引用文献リスト】

|       |  |  |
|-------|--|--|
| 採用論文  | Tomiita M. Mod Rheumatol 20:486-90. 2010 [1] | Tomiita M, Takei S, Kuwada N, Nonaka Y, Saito K, Shimojo N, Kohno Y. Efficacy and safety of orally administered pilocarpine hydrochloride for patients with juvenile-onset Sjögren's syndrome. |
| 不採用論文 | 片山 一朗 他, 西日本皮膚科 2008;70:516-21               | 片山 一朗, 室田 浩之, 調 裕次. 皮膚症状を有するシェーグレン症候群患者における人参養栄湯の皮膚疾患特異的QOL改善効果の検討. 西日本皮膚科 2008;70:516-21  |
|       | de Souza TR, Pediatr Dent 2012;34:427-30     | Juvenile Sjögren syndrome: distinctive age, unique findings.   |

【4-6 評価シート 観察研究】

|          |   |
|----------|---|
| 診療ガイドライン | CQ37 漢方薬、ムスカリンレセプター拮抗薬、気道粘液潤滑薬は、小児患者の腫外 |
| 対象       | 原発性SS 5例(9~16歳)                         |
| 介入       | ムスカリンレセプター拮抗薬                           |
| 対照       | なし                                      |

\*バイアスリスク、非直接性  
 各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階  
 まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる  
 \*\*上昇要因  
 各項目の評価は“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階  
 まとめは“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる  
 各アウトカムごとに別紙にまとめる

| アウトカム          |        | 乾燥自覚症状の改善 |      |             |             |           |          |     |    |        |    |    |       |    |       |               |    |    |    |    |    |    |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|----------------|--------|-----------|------|-------------|-------------|-----------|----------|-----|----|--------|----|----|-------|----|-------|---------------|----|----|----|----|----|----|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| 研究コード          |        | 研究デザイン    |      | バイアスリスク*    |             |           |          |     |    | 上昇要因** |    |    | 非直接性* |    |       | リスク人数(アウトカム率) |    |    |    |    |    |    |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|                |        |           |      | 選択バイアス      | 実行バイアス      | 検出バイアス    | 症例バイアス   | その他 | 量反 | 効果     | 効果 | 対照 | 介入    | 対照 | アウトカム | 対照            | 介入 | 対照 | 介入 | 対照 | 介入 |    |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| 研究コード          | 研究デザイン | 背景因子の差    | ケアの差 | 不適切なアウトカム測定 | 不完全なフォローアップ | 不十分な交絡の調整 | その他のバイアス | ま   | 量反 | 効果     | 効果 | ま  | 対照    | 介入 | 対照    | アウトカム         | ま  | 対照 | 介入 | 対照 | 介入 | 対照 | 介入  | 対照 | 介入 | 対照 | 介入 | 対照 | 介入 | 対照 | 介入 | 対照 | 介入 | 対照 | 介入 | 対照 | 介入 |
| Tomita M, 2010 | コホート研究 | -1        | 0    | 0           | 0           | -1        | 0        | -1  | 0  | 0      | 0  | 0  | 0     | 0  | 0     | 0             | 0  | NA | NA | NA | 5  | 5  | 100 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA |

コメント(該当するセルに記入)

|                      |                         |                           |            |                     |
|----------------------|-------------------------|---------------------------|------------|---------------------|
| 原発性SS 3、続発性SS 2、全例女性 | ベースラインの乾燥自覚の程度、持続期間が異なる | 原発性と続発性でピロカルピンに対する効果に差がある | 単一群のため評価なし | 全般改善度・軽度改善+改善症例数に換算 |
|----------------------|-------------------------|---------------------------|------------|---------------------|

【4-6 評価シート 観察研究】

|          |   |
|----------|---|
| 診療ガイドライン | CQ37 漢方薬、ムスカリンレセプター拮抗薬、気道粘液潤滑薬は、小児患者の腫外 |
| 対象       | 原発性SS 5例(9~16歳)                         |
| 介入       | ムスカリンレセプター拮抗薬                           |
| 対照       | 治療前                                     |

\*バイアスリスク、非直接性  
 各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階  
 まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる  
 \*\*上昇要因  
 各項目の評価は“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階  
 まとめは“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる  
 各アウトカムごとに別紙にまとめる

| アウトカム          |        | 唾液分泌量  |      |             |             |           |          |     |    |        |    |    |       |    |       |               |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|----------------|--------|--------|------|-------------|-------------|-----------|----------|-----|----|--------|----|----|-------|----|-------|---------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| 研究コード          |        | 研究デザイン |      | バイアスリスク*    |             |           |          |     |    | 上昇要因** |    |    | 非直接性* |    |       | リスク人数(アウトカム率) |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|                |        |        |      | 選択バイアス      | 実行バイアス      | 検出バイアス    | 症例バイアス   | その他 | 量反 | 効果     | 効果 | 対照 | 介入    | 対照 | アウトカム | ま             | 対照 | 介入 | 対照 | 介入 | 対照 | 介入 | 対照 | 介入 | 対照 | 介入 |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| 研究コード          | 研究デザイン | 背景因子の差 | ケアの差 | 不適切なアウトカム測定 | 不完全なフォローアップ | 不十分な交絡の調整 | その他のバイアス | ま   | 量反 | 効果     | 効果 | ま  | 対照    | 介入 | 対照    | アウトカム         | ま  | 対照 | 介入 | 対照 | 介入 | 対照 | 介入 | 対照 | 介入 | 対照 | 介入 | 対照 | 介入 | 対照 | 介入 | 対照 | 介入 | 対照 | 介入 | 対照 | 介入 |
| Tomita M, 2010 | コホート研究 | -1     | 0    | 0           | 0           | -1        | 0        | -1  | 0  | 0      | 0  | 0  | 0     | 0  | 0     | 0             | 0  | 5  | 0  | 0  | 5  | 4  | 80 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA |

コメント(該当するセルに記入)

|                      |                         |                           |                                  |                                  |
|----------------------|-------------------------|---------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| 原発性SS 3、続発性SS 2、全例女性 | ベースラインの乾燥自覚の程度、持続期間が異なる | 原発性と続発性でピロカルピンに対する効果に差がある | ピロカルピン投与前のサクンチン正常(2g/2分以上)症例数に換算 | ピロカルピン投与後のサクンチン正常(2g/2分以上)症例数に換算 |
|----------------------|-------------------------|---------------------------|----------------------------------|----------------------------------|



【4-7 評価シート エビデンス総体】

|          |   |
|----------|---|
| 診療ガイドライン | CQ37 漢方薬、ムスカリンレセプター刺激薬、気道粘液潤滑薬は、小児患者の腺外 |
| 対象       | 原発性SS 5例(9~16歳)                         |
| 介入       | ムスカリンレセプター刺激薬                           |
| 対照       | 治療前                                     |

エビデンスの強さはRCTは“強(A)”からスタート、観察研究は弱(C)からスタート  
 \* 各ドメインは“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階  
 \*\* エビデンスの強さは“強(A)”、“中(B)”、“弱(C)”、“非常に弱(D)”の4段階  
 \*\*\* 重要性はアウトカムの重要性(1~9)

| アウトカム     | 研究デザイン/研究数 | バイアスリスク* | 非一貫性* | 不精確* | 非直接性* | その他(出版バイアスなど)* | 上昇要因(観察研究)* | リスク人数(アウトカム率) |       |     |      |       |     | 効果指標(種類) | 効果指標統合値 | 信頼区間 | エビデンスの強さ** | 重要性*** | コメント  |
|-----------|------------|----------|-------|------|-------|----------------|-------------|---------------|-------|-----|------|-------|-----|----------|---------|------|------------|--------|---|
|           |            |          |       |      |       |                |             | 対照群母          | 対照群分子 | (%) | 介入群母 | 介入群分子 | (%) |          |         |      |            |        |   |
| 乾燥自覚症状の改善 | コホート研究 /1  | -1       |       | -2   | 0     | -1             | 0           | NA            | NA    | NA  | 5    | 5     | 100 | NA       | NA      | NA   | 非常に弱(D)    | 9      | Nが5例と少なく、原発性SSと続発性SSが混じっている。全般改善度以外にも飲水回数や自覚症状の質問をしているが、有意差は認めなかった。 |
| 唾液分泌量     | コホート研究 /1  | -1       |       | -2   | 0     | -1             | 0           | 5             | 0     | 0   | 5    | 4     | 80  | NA       | NA      | NA   | 非常に弱(D)    | 9      | サクソテストで調べた唾液分泌量はピロカルピン投与にて有意に上昇した(p = 0.03)。                        |
| 有害事象      | コホート研究 /1  | -1       |       | -2   | 0     | -1             | 0           | NA            | NA    | NA  | 5    | 1     | 20  | NA       | NA      | NA   | 非常に弱(D)    | 8      | 重篤な副作用はなかった   |
|           |            |          |       |      |       |                |             |               |       |     |      |       |     |          |         |      |            |        |   |

コメント(該当するセルに記入)

|  |  |  |                        |           |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                   |  |  |  |  |  |                                   |
|--|--|--|------------------------|-----------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|-----------------------------------|--|--|--|--|--|-----------------------------------|
|  |  |  | コホート研究1本のみであり、他と比較できない | Nが少<br>ない |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 全般改善度・軽度改善+改善症例に換算                |  |  |  |  |  | ピロカルピン投与後のサクソテスト正常(2g/2分以上)症例数に換算 |
|  |  |  | コホート研究2本のみであり、他と比較できない | Nが少<br>ない |  |  |  |  |  |  |  |  |  | ピロカルピン投与前のサクソテスト正常(2g/2分以上)症例数に換算 |  |  |  |  |  |                                   |
|  |  |  | コホート研究3本のみであり、他と比較できない | Nが少<br>ない |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 発汗のためピロカルピン減量                     |  |  |  |  |  |                                   |
|  |  |  |                        |           |  |  |  |  |  |  |  |  |  |                                   |  |  |  |  |  |                                   |

【4-8 定性的システマティックレビュー】

|    |                   |   |
|----|-------------------|---|
| CQ | 37                | 漢方薬、ムスカリンレセプター刺激薬、気道粘液潤滑薬は、小児患者の腺外病変・腺病変の改善に有用か |
| P  | 16歳未満の小児シェーグレン症候群 |   |
| I  | ピロカルピン内服          |   |
| C  | 治療前               |   |

|                    |   |
|--------------------|---|
| <b>臨床的文脈</b>       | 腺病変、腺外病変の改善、有害事象  |
| <b>O1</b>          | 乾燥自覚症状の改善   |
| <b>非直接性のまとめ</b>    | 1本のコホート研究で非直線性は低リスクであった。  |
| <b>バイアスリスクのまとめ</b> | 1本のコホート研究でバイアスリスクは中等度であった。  |
| <b>非一貫性その他のまとめ</b> | 非一貫性は1本のコホート研究しかなく比較できなかった。N数が少ないため不精確のリスクは高度である。                                   |
| <b>コメント</b>        | 全般改善度は全例で軽度改善以上であった。フェーススケールを使用した口腔乾燥症状はピロカルピン投与前後で有意差がなかった。                        |
| <b>O2</b>          | 唾液分泌量   |
| <b>非直接性のまとめ</b>    | 1本のコホート研究で非直線性は低リスクであった。  |
| <b>バイアスリスクのまとめ</b> | 1本のコホート研究でバイアスリスクは中等度であった。  |
| <b>非一貫性その他のまとめ</b> | 非一貫性は1本のコホート研究しかなく比較できなかった。N数が少ないため不精確のリスクは高度である。                                   |
| <b>コメント</b>        | 唾液分泌量はピロカルピン投与で有意に増加した(p = 0.03)。投与前のサクソンテストは全例 2g/2分未満であったが、投与後に5例中4例で2g/2分以上に増えた。 |
| <b>O3</b>          | 有害事象  |
| <b>非直接性のまとめ</b>    | 1本のコホート研究で非直線性は低リスクであった。  |
| <b>バイアスリスクのまとめ</b> | 1本のコホート研究でバイアスリスクは中等度であった。  |
| <b>非一貫性その他のまとめ</b> | 非一貫性は1本のコホート研究しかなく比較できなかった。N数が少ないため不精確のリスクは高度である。                                   |
| <b>コメント</b>        | ピロカルピン投与にて1例に発汗過多の有害事象が出現しピロカルピンが減量された。重篤な副作用は認めなかった。                               |

#### 【4-10 SR レポートのまとめ】

1本のコホート研究[採用論文 1]を対象にSRを行った。ピロカルピン投与後に5例全例において乾燥自覚が軽度改善以上となった(D)。サクソンテストで測定した唾液分泌量はピロカルピン投与後に有意に増加した(D)。有害事象は1例に発汗過多を認めたが、重篤な副作用は認めなかった。症例報告では、ピロカルピン投与にて乾燥自覚症状の改善とともに反復性耳下腺炎の再発を抑制した(D)

#### 【4-4 引用文献リスト】

|             |  |  |
|-------------|--|--|
| <b>採用論文</b> | Tomiita M. Mod Rheumatol 20:486-90. 2010 [1] | Tomiita M, Takei S, Kuwada N, Nonaka Y, Saito K, Shimojo N, Kohno Y. Efficacy and safety of orally administered pilocarpine hydrochloride for patients with juvenile-onset Sjögren's syndrome. |
|-------------|--|--|



|       |  |  |
|-------|--|--|
| 不採用論文 | 片山 一郎 他, 西日本皮膚科<br>2008;70:516-21        | 片山 一郎, 室田 浩之, 調 裕次. 皮膚症状を有するシェーグレン症候群患者における人参養栄湯の皮膚疾患特異的 QOL 改善効果の検討. 西日本皮膚科<br>2008;70:516-21 |
|       | de Souza TR, Pediatr Dent 2012;34:427-30 | Juvenile Sjögren syndrome: distinctive age, unique findings.                                   |

【4-1 データベース検索結果】

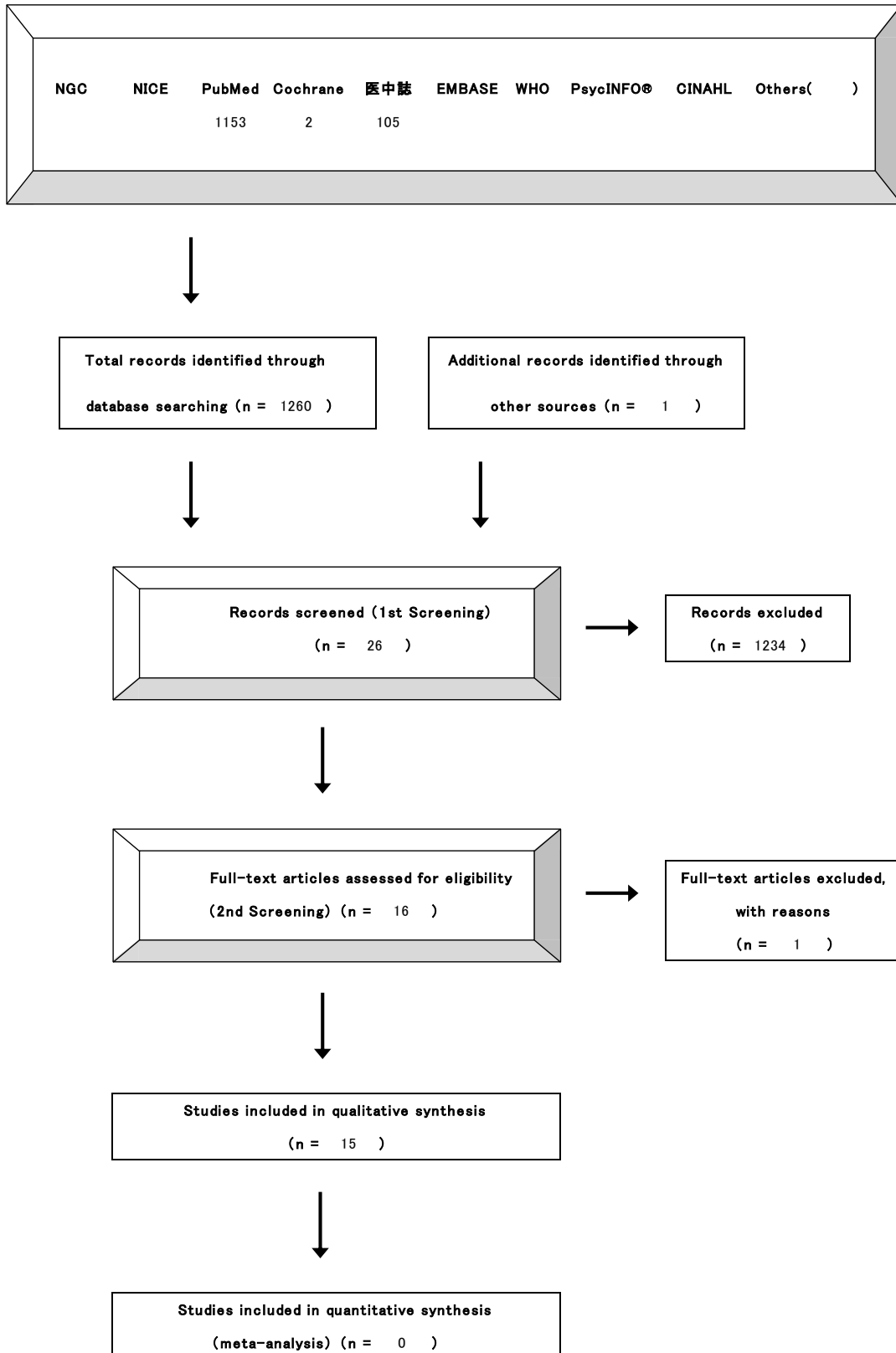
| タイトル   | 女性患者の妊娠出産管理における留意点は何か   |      |
|--------|---|------|
| CQ     | SSCQ 38   |      |
| データベース | pubmed  |      |
| 日付     | 2016/1/28   |      |
| 検索者    | 鈴木康倫(金沢大学リウマチ・膠原病内科) 野村英樹(金沢大学 総合診療部)   |      |
| #      | 検索式   | 文献数  |
| #1     | ("SS-A antibodies" OR "SS-A antigen" OR "Sjögren's syndrome"[Mesh])<br>AND<br>("Pregnancy"[Mesh] OR "Congenital, Hereditary, and Neonatal Diseases and Abnormalities"[Mesh] OR "Fetus"[Mesh] OR "Infant, newborn"[Mesh]<br>OR "Stillbirth"[Mesh] OR "Abortion, Spontaneous"[Mesh] OR "Congenital heart block" OR "Heart Block/congenital"[Mesh] OR "Heart Defects, Congenital"[Mesh] OR "Lupus Erythematosus, Systemic/congenital"[Mesh]) | 1153 |

| タイトル   | SS   |        |
|--------|--|--------|
| CQ     | SSCQ38 女性患者の妊娠出産管理における留意点は何か   |        |
| データベース | Cochrane   |        |
| 日付     | 2015/7/24  |        |
| 検索者    | 藤沢(日本医学図書館協会)、川野・鈴木(金沢大)   |        |
| #      | 検索式  | 文献数    |
| #1     | Sjögren's and (syndrome or disease*)   | 341    |
| #2     | infant or child or adolescent or young   | 182771 |
| #3     | #1 and (#2)  | 35     |
| #4     | (Salivary Gland Diseases) or (Thyroid Diseases) or (Parathyroid Diseases) or (Prostatic Diseases) or (glandular manifestation) or (sialadenitis) or (dacryoadenitis) | 1660   |
| #5     | #3 and #4 Publication Year from 2000, in Trials  | 2      |

|        |                              |  |
|--------|------------------------------|--|
| タイトル   | SS                           |  |
| CQ     | SSCQ38 女性患者の妊娠出産管理における留意点は何か |  |
| データベース | 医中誌                          |  |
| 日付     | 2015/8/27                    |  |
| 検索者    | 野中(日本医学図書館協会)、川野・鈴木(金沢大)     |  |

| #   | 検索式  | 文献数 |
|-----|--|-----|
| # 1 | ((Sjögren 症候群/TH or シェーグレン症候群/AL or SS-A 抗体/TH or 抗 SS-A 抗体/AL) or (@自己免疫疾患/TH or @結合組織疾患/TH or 膠原病/TA or 自己免疫疾患/TA) and (新生児ループス症候群/TH or 心ブロック/TH))) and (妊娠/TH or 出産/TH or 妊娠管理/TH or 妊娠合併症/TH) and (DT=2000:2015 PT=会議録除く) | 140 |

【4-2 文献検索フローチャート】PRISMA声明を改変



【4-3 二次スクリーニング後の一覧表】

| 文献   | 研究デザイン                                 | P   | I                        | C                         | O  | 除外 | コメント  |
|--|--|---|--------------------------|---------------------------|--|----|---|
| Tsuboi H et al. Mod Rheumatol 2015 Epub ahead of print | retrospective study. A national survey | 635 pregnant mothers with positive anti-SS-A antibodies before conception but had no history of fetal CHB                       | CHB 発症 (16 例)            | CHB 非発症 (619 例)           | titer of aSSA, 母体の症状・疾患、ステロイド・免疫抑制薬・血漿交換などの治療状況        |    | CHB のリスク因子 : aSSA の titer、受胎前のステロイド使用。一方、受胎から妊娠 16 週までの PSL 10mg 以下使用は保護的 |
| Krishnan A, et al. Prenat Diagn. 2014 34(12):1207-12.  | retrospective cohort study             | 140 fetuses of 130 women screened for maternal aSSA +/- aSSB.   | serial echocardiography  |                           | AV block の検出、デキサメサゾン使用例の予後                             |    |   |
| Izmirly PM, et al. Circulation. 2012 126: 76-82.       | non-randomised cohort study            | assembled 3 international data bases, 257 pregnancies in mothers with SSA-SSB antibodies subsequent to the birth of a CHB child | hydroxychloroquine, n=40 | non-exposed, n=217        | HCQ 投与の有無による cardiac neonatal lupus の OR 0.10(p=0.020) |    |   |
| Eliasson et al. Circulation. 2011;124:1919-26          | retrospective multicenter study        | 175 fetuses with 2nd or 3rd AV-block (うち 80%が SSA 陽性母体の AVB 胎児)   | steroid treated (n=67)   | steroid untreated (n=108) | 胎児死亡   |    |   |

|  |  |   |   |                     |  |   |   |
|--|--|---|---|---------------------|--|---|---|
| Jaeggi<br>ET J Am<br>Coll<br>Cardiol<br>2011                                     | A<br>prospect<br>ive study   | 142 mother<br>SSA+                                      |   | None                | 0 CHB  |   | AV 伝導の延<br>長は CHB の<br>指標にならな<br>い                      |
| Pisoni<br>CN, et al.<br>Arthritis<br>Rheum.<br>2010;62(4):1147-52.               | non-ran<br>domised,<br>multi-ce<br>nter,<br>prospect<br>ive<br>study           | 22 mothers in<br>24 pregnancies,                        | 15 IVIG<br>group                        | 7<br>control        | 3 度<br>block の<br>発症(胎<br>児心電<br>図)                |   |   |
| Friedman<br>DM, et<br>al. Am J<br>Cardiol.<br>2009;103<br>(8):1102-6.            | multicen<br>ter open<br>label,<br>non-ran<br>domised,<br>prospect<br>ive study | SSA 陽性母の<br>CHB 胎児                                      | 30<br>treated<br>with<br>DEX            | 10<br>untreat<br>ed | 胎児死<br>亡、児の<br>1 年生<br>存、出産<br>の週数                 |   |   |
| Friedman<br>DM<br>Circulati<br>on 2008   | A<br>multicen<br>ter,<br>prospect<br>ive,<br>observat<br>ional<br>study        | 95 mother<br>SSA+ (98<br>pregnancies)<br>21 pSS & 5 sSS |   | None                | 6 CHB (0<br>pSS or<br>sSS), 4<br>cutaneo<br>us NLE |   | SSA+妊婦を<br>対象とした前<br>向き観察研<br>究、イベント発<br>生妊婦の診<br>断記載あり |
| Makino<br>S, et al.<br>Acta<br>Obstet<br>Gynecol<br>Scand.<br>2007;86(9):1145-6. | 不詳   | 24 pregnant<br>women with<br>SLE and/or SS              | PSL<br>and/or<br>plasma<br>pheresi<br>s |                     | CHB の<br>発症  | × | method の記<br>載がなく、研<br>究デザインが<br>不詳                     |
| Costedo<br>at-Chalu<br>meau N  | A<br>singlece<br>nter,   | CTD を有する<br>妊婦  | 53 SSA<br>+                             | 73 SSA<br>-         | 胎児予<br>後につ<br>いては                                  |   | risk of CHB 1<br>in 99 (1%). SS<br>妊婦に関する               |

|   |  |   |  |   |  |                         |  |
|---|--|---|--|---|--|-------------------------|--|
| A & R.<br>2004  | prospective,<br>observational<br>study |   | s (うち<br>SS 16)  | s (うち<br>SS な<br>し)   | 突然死<br>および症<br>候性不<br>整脈、<br>prolonga<br>tion of<br>QTc,<br>sinus<br>bradycar<br>dia |                         | データなし、<br>胎児モニタリ<br>ングに主眼を<br>おいた内容で<br>ある。胎児予<br>後は同等 |
| Van<br>Bergen<br>AH, et al.<br>Am J<br>Obstet<br>Gynecol.<br>2004;191<br>(3):1014-<br>8.        | prospective study                      | SSA 陽性母,<br>n=59  | fetal<br>echoca<br>rdiogra<br>m  | control<br>group,<br>n=150  | AVB を<br>予測す<br>る因子:<br>PR<br>interval<br>が有用  |                         |  |
| Jaeggi<br>ET, et al.<br>Circulati<br>on.<br>2004;110<br>(12):1542<br>-8.                        | retrospective<br>study                 | 33 fetal CAVB<br>with maternal<br>anti-Ro/La<br>antibodies.<br>(total 37 fetal<br>CAVB) | non-tr<br>eated<br>1990-1<br>996,<br>before<br>routine<br>use of<br>matern<br>al DEX | treated<br>1997-2<br>003,<br>after<br>routine<br>use of<br>matern<br>al DEX | 胎児死<br>亡、児の<br>1 年生<br>存、心移<br>植   |                         |  |
| Costedo<br>at-Chalu<br>meau N,<br>et al.<br>Ann<br>Rheum<br>Dis.<br>2003;62(<br>10):1010<br>-2. | retrospective<br>study                 | 7 mothers: 過<br>去に 1 人か 2<br>人の CHB 児の<br>既往あり. 13<br>subsequent<br>pregnancies         | 4 PSL<br>10mg/<br>day, 6<br>DEX<br>4-5mg<br>/day,                                    |   | CHB の<br>発症, ス<br>テロイド<br>による予<br>防効果<br>をみた研<br>究、1 例<br>も発症な<br>し                  | 結果は<br>questio<br>nable |  |
| Gladman<br>G, et al.  | prospective study                      | 118<br>pregnancies in   | 胎児エ<br>コー:   |   | CHB の<br>発症、   |                         |  |

|   |                         |  |                 |           |                        |   |
|---|-------------------------|--|-----------------|-----------|------------------------|---|
| Am J Perinatol . 2002;19(2):73-80.                    |                         | 105 women with anti-Ro and/or La positive    | 妊娠 18, 24, 32 週 |           | CHB 出 産歴の ない母 からは 発症なし |   |
| Shinohara K, et al. Obstet Gynecol. 1999;93(6):952-7. | デザインの 詳細は不明、 自然歴を記述した研究 | 87 offspring of 40 anti-SSA positive mothers | ステロイド投与         | untreated | CHB の 発症               | 発症すると不可逆。予防効果はない。妊娠 16 週以前にステロイド開始された症例では CHB 発症例がなく有用かもしれない。 |
| Gleicher N et al. Autoimmun Rev 2013;12: 1039-45      | systematic review       | SSA/SSB 陽性母に対する予防治療                          |                 |           |                        | IVIg について 2 本、HCQ について 2 本採用。その他は除外。HCQ は有用かもしれない             |



#### 【4-4 引用文献リスト】

|                                    |  |   |
|------------------------------------|--|---|
| 採用論文                               | Eliasson. Circulation. 124:1919-26. 2011 [1]   | Isolated atrioventricular block in the fetus: a retrospective, multinational, multicenter study of 175 patients.  |
|                                    | Friedman DM. Am J Cardiol. 103:1102-6. 2009 [2]  | Prospective evaluation of fetuses with autoimmune-associated congenital heart block followed in the PR Interval and Dexamethasone Evaluation (PRIDE) Study.   |
|                                    | Jaeggi ET. Circulation 110:1542-8. 2004 [3]  | Transplacental fetal treatment improves the outcome of prenatally diagnosed complete atrioventricular block without structural heart disease.   |
|                                    | Tsuboi H. Mod Rheumatol 2015[Epub ahead of print] [4]  | Maternal predictive factors for fetal congenital heart block in pregnant mothers positive for anti-SS-A antibodies.   |
|                                    | Costedoat-Chalumeau N., Ann Rheum Dis 62:1010-2. 2003 [5]  | Questions about dexamethasone use for the prevention of anti-SSA related congenital heart block.  |
|                                    | Shinohara K. Obstet Gynecol 93:952-7. 1999 [6]   | Neonatal lupus erythematosus: results of maternal corticosteroid therapy.   |
|                                    | Pisoni CN. Arthritis Rheum 62:1147-52. 2010 [7]  | Failure of intravenous immunoglobulin to prevent congenital heart block: Findings of a multicenter, prospective, observational study.   |
|                                    | Izmirly P. Circulation 126:76-82. 2012 [8]   | Maternal use of hydroxychloroquine is associated with a reduced risk of recurrent anti-SSA/Ro-antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus.   |
|                                    | Krishnan A. Prenat Diagn 34:1207-12. 2014 [9]  | Outcomes of fetal echocardiographic surveillance in anti-SSA exposed fetuses at a large fetal cardiology center.  |
|                                    | Gladman G. Am J Perinatol. 19:73-80. 2002 [10]   | Fetal echocardiographic screening of pregnancies of mothers with anti-Ro and/or anti-La antibodies.   |
|                                    | Costedoat-Chalumeau N. Arthritis Rheum 50:3187-94. 2004 [11]                                     | Outcome of pregnancies in patients with anti-SSA/Ro antibodies: a study of 165 pregnancies, with special focus on electrocardiographic variations in the children and comparison with a control group |
| Van Bergen AH. Am J Obstet Gynecol | Prospective echocardiographic evaluation of atrioventricular conduction in fetuses with maternal |   |

|  |  |  |
|--|--|--|
|  | 191:1014-8. 2004 [12]                              | Sjögren's antibodies.  |
|  | Jaeggi ET. J Am Coll Cardiol 57:1487-92. 2011 [13] | Prolongation of the atrioventricular conduction in fetuses exposed to maternal anti-Ro/SSA and anti-La/SSB antibodies did not predict progressive heart block. A prospective observational study on the effects of maternal antibodies on 165 fetuses. |
|  | Friedman DM. Circulation 117:485-93. 2008 [14]     | Utility of cardiac monitoring in fetuses at risk for congenital heart block: the PR Interval and Dexamethasone Evaluation (PRIDE) prospective study.   |
|  | Gleicher N. Autoimmun Rev 12:1039-45. 2013 [15]    | Preventing congenital neonatal heart block in offspring of mothers with anti-SSA/Ro and SSB/La antibodies: a review of published literature and registered clinical trials.  |

【4-6 評価シート 観察研究】

|          |                             |
|----------|-----------------------------|
| 診療ガイドライン | CQ 38 女性患者の妊娠出産管理における留意点は何か |
| 対象       | SSA抗体陽性母体の心ブロックを発症した胎児      |
| 介入       | ステロイド                       |
| 対照       | なし、または コントロール               |

\*バイアスリスク、非直接性  
各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階  
まともは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる  
\*\* 上昇要因  
各項目の評価は“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階  
まともは“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる  
各アウトカムごとに別紙にまとも

| アウトカム                          |        | バイアスリスク*         |        |        |          |     |     |     |      |        |     |    | 上昇要因** |    |       | 非直接性* |     |     |     | リスク人数(アウトカム率) |     |     |          |         |      | 効果指標(信頼)   | 効果指標(値)             | 信頼区間           |  |
|--------------------------------|--------|------------------|--------|--------|----------|-----|-----|-----|------|--------|-----|----|--------|----|-------|-------|-----|-----|-----|---------------|-----|-----|----------|---------|------|------------|---------------------|----------------|--|
| 研究コード                          | 研究デザイン | 選択バイアス           | 実行バイアス | 検出バイアス | 症例選抜バイアス | その他 | まとも | 重反応 | 効果減弱 | 効果の大きさ | まとも | 対象 | 介入     | 対照 | アウトカム | まとも   | 対照群 | 対照群 | (%) | 介入群           | 介入群 | (%) | 効果指標(信頼) | 効果指標(値) | 信頼区間 |            |                     |                |  |
|                                |        | Eliasson H. 2011 | コホート研究 | -1     | -1       | 0   | 0   | -1  | -1   | 0      | 0   | 0  | 0      | -1 | -1    | -1    | -1  | -1  | 108 | 10            |     |     | 67       | 6       |      |            |                     | 胎児死亡、1年後生存(治療) |  |
| Friedman DM. Am J Cardiol 2009 | コホート研究 | -1               | -1     | 0      | 0        | -1  | -1  | -1  | 0    | 0      | 0   | -1 | -1     | -1 | -2    | -1    |     |     |     |               |     |     |          |         |      |            | 一部で調律不整、胎児死亡はみえていない |                |  |
| Jaeggi ET. 2004                | コホート研究 | -2               | -1     | 0      | -1       | -1  | -1  | 0   | 0    | 0      | 0   | -2 | -1     | -1 | -1    | -1    | 18  | 0   |     |               | 9   | 4   |          |         |      | 胎児死亡および心移植 |                     |                |  |

【4-6 評価シート 観察研究】

|          |                             |
|----------|-----------------------------|
| 診療ガイドライン | CQ 38 女性患者の妊娠出産管理における留意点は何か |
| 対象       | SSA抗体陽性母体の心ブロックを発症した胎児      |
| 介入       | ステロイド                       |
| 対照       | なし、または コントロール               |

\*バイアスリスク、非直接性  
各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階  
まともは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる  
\*\* 上昇要因  
各項目の評価は“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階  
まともは“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる  
各アウトカムごとに別紙にまとも

| アウトカム             |        | バイアスリスク*         |        |        |          |     |     |     |      |        |     |    | 上昇要因** |    |       | 非直接性* |     |     |     | リスク人数(アウトカム率) |     |     |          |         |      | 効果指標(信頼) | 効果指標(値)      | 信頼区間 |              |
|-------------------|--------|------------------|--------|--------|----------|-----|-----|-----|------|--------|-----|----|--------|----|-------|-------|-----|-----|-----|---------------|-----|-----|----------|---------|------|----------|--------------|------|--------------|
| 研究コード             | 研究デザイン | 選択バイアス           | 実行バイアス | 検出バイアス | 症例選抜バイアス | その他 | まとも | 重反応 | 効果減弱 | 効果の大きさ | まとも | 対象 | 介入     | 対照 | アウトカム | まとも   | 対照群 | 対照群 | (%) | 介入群           | 介入群 | (%) | 効果指標(信頼) | 効果指標(値) | 信頼区間 |          |              |      |              |
|                   |        | Eliasson H. 2011 | コホート研究 | -1     | -1       | -2  | 0   | -1  | -1   | 0      | 0   | 0  | 0      | -1 | -1    | -1    | -2  | -1  |     |               |     |     |          |         |      |          |              |      | 治療に対する害は記載なし |
| Friedman DM. 2009 | コホート研究 | -1               | -1     | 0      | 0        | -1  | -1  | 0   | 0    | 0      | 0   | -1 | -1     | -1 | -1    | -1    |     |     |     |               |     |     |          |         |      |          | DEX群の4割で発育不良 |      |              |
| Jaeggi ET. 2004   | コホート研究 | -2               | -1     | -2     | -1       | -1  | -1  | 0   | 0    | 0      | 0   | -2 | -1     | -1 | -2    | -1    |     |     |     |               |     |     |          |         |      |          | 害については言及なし   |      |              |

【4-6 評価シート 観察研究】

|          |                             |
|----------|-----------------------------|
| 診療ガイドライン | CQ 38 女性患者の妊娠出産管理における留意点は何か |
| 対象       | SSA抗体陽性の母                   |
| 介入       | ステロイド、ヒドロキシクロロキン、IVIg       |
| 対照       | なし または コントロール               |

\*バイアスリスク、非直接性  
 各ドメインの評価は“高(-2)”, “中/疑い(-1)”, “低(0)”の3段階  
 まとめは“高(-2)”, “中(-1)”, “低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

\*\* 上昇要因  
 各項目の評価は“高(+2)”, “中(+1)”, “低(0)”の3段階  
 まとめは“高(+2)”, “中(+1)”, “低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる  
 各アウトカムごとに別紙にまとめる

| アウトカム                       |        | 胎児心ブロックの発症(予防) |        |             |             |             |           |          |        |        |        |       |    |    |    |               |     |       |           |          |           |               |         |       |        |
|-----------------------------|--------|----------------|--------|-------------|-------------|-------------|-----------|----------|--------|--------|--------|-------|----|----|----|---------------|-----|-------|-----------|----------|-----------|---------------|---------|-------|--------|
| 個別研究                        |        | バイアスリスク*       |        |             |             |             |           |          | 上昇要因** |        |        | 非直接性* |    |    |    | リスク人数(アウトカム率) |     |       |           | 効果指標(信頼) | 効果指標(値)   | 信頼区間          |         |       |        |
|                             |        | 選択バイアス         | 実行バイアス | 検出バイアス      | 虚例漏れバイアス    | 不十分なフォローアップ | 不十分な交絡の調整 | その他のバイアス |        |        |        |       |    |    |    |               |     |       |           |          |           |               | まとも     | 量反応関係 | 結果減弱支離 |
| 研究コード                       | 研究デザイン | 背景因子の差         | ケアの差   | 不適切なアウトカム測定 | 不十分なフォローアップ | 不十分な交絡の調整   | その他のバイアス  | まとも      | 量反応関係  | 結果減弱支離 | 効果の大きさ | まとも   | 対象 | 介入 | 対照 | アウトカム         | まとも | 対照群分子 | 対照群分子 (%) | 介入群分子    | 介入群分子 (%) | 効果指標(信頼)      | 効果指標(値) | 信頼区間  |        |
| Tsuboi H. 2015              | 症例集積   | -1             | -1     | -1          | 0           | -1          | -1        | -1       | 0      | 0      | 0      | 0     | -1 | -1 | -1 | 0             | -1  |       |           |          |           |               |         |       |        |
| Izmirly PM. 2012            | コホート研究 | -1             | -1     | -1          | 0           | -1          | -1        | -1       | 0      | 0      | 0      | 0     | -1 | -1 | -1 | 0             | -1  | 40    | 3         | 217      | 46        | CHB発症予防HCQ    |         |       |        |
| Pisoni CN. 2010             | コホート研究 | -1             | -1     | -1          | 0           | -1          | -2        | -1       | 0      | 0      | 0      | 0     | -1 | -1 | -1 | -1            | -1  | 15    | 3         | 9        | 1         | 3度block,IVIg  |         |       |        |
| Costedoat-Chalumeau N. 2003 | 症例集積   | -1             | -1     | -1          | 0           | -1          | -1        | -1       | 0      | 0      | 0      | 0     | -1 | -1 | -1 | 0             | -1  |       |           | 13       | 0         | CHB発症予防,ステロイド |         |       |        |
| Shinohara K. 1999           | 症例集積   | -1             | -1     | -1          | 0           | -1          | -2        | -2       | 0      | 0      | 0      | 0     | -1 | -1 | -1 | -1            | -1  |       |           |          |           | 研究デザインに問題     |         |       |        |

【4-6 評価シート 観察研究】

|          |                             |
|----------|-----------------------------|
| 診療ガイドライン | CQ 38 女性患者の妊娠出産管理における留意点は何か |
| 対象       | SSA抗体陽性の母                   |
| 介入       | ステロイド、ヒドロキシクロロキン、IVIg       |
| 対照       | なし または コントロール               |

\*バイアスリスク、非直接性  
 各ドメインの評価は“高(-2)”, “中/疑い(-1)”, “低(0)”の3段階  
 まとめは“高(-2)”, “中(-1)”, “低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる

\*\* 上昇要因  
 各項目の評価は“高(+2)”, “中(+1)”, “低(0)”の3段階  
 まとめは“高(+2)”, “中(+1)”, “低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる  
 各アウトカムごとに別紙にまとめる

| アウトカム                       |        | 治療に伴う副作用 |        |             |             |             |           |          |        |        |        |       |    |    |    |               |     |       |           |          |           |          |         |       |                  |
|-----------------------------|--------|----------|--------|-------------|-------------|-------------|-----------|----------|--------|--------|--------|-------|----|----|----|---------------|-----|-------|-----------|----------|-----------|----------|---------|-------|------------------|
| 個別研究                        |        | バイアスリスク* |        |             |             |             |           |          | 上昇要因** |        |        | 非直接性* |    |    |    | リスク人数(アウトカム率) |     |       |           | 効果指標(信頼) | 効果指標(値)   | 信頼区間     |         |       |                  |
|                             |        | 選択バイアス   | 実行バイアス | 検出バイアス      | 虚例漏れバイアス    | 不十分なフォローアップ | 不十分な交絡の調整 | その他のバイアス |        |        |        |       |    |    |    |               |     |       |           |          |           |          | まとも     | 量反応関係 | 結果減弱支離           |
| 研究コード                       | 研究デザイン | 背景因子の差   | ケアの差   | 不適切なアウトカム測定 | 不十分なフォローアップ | 不十分な交絡の調整   | その他のバイアス  | まとも      | 量反応関係  | 結果減弱支離 | 効果の大きさ | まとも   | 対象 | 介入 | 対照 | アウトカム         | まとも | 対照群分子 | 対照群分子 (%) | 介入群分子    | 介入群分子 (%) | 効果指標(信頼) | 効果指標(値) | 信頼区間  |                  |
| Tsuboi H. 2015              | 症例集積   | -1       | -1     | -1          | 0           | -1          | -1        | -1       | 0      | 0      | 0      | 0     | -1 | -1 | -1 | -2            | -1  |       |           |          |           |          |         |       | 害に関する言及なし        |
| Izmirly PM. 2012            | コホート研究 | -1       | -1     | -1          | 0           | -1          | -1        | -1       | 0      | 0      | 0      | 0     | -1 | -1 | -1 | -2            | -1  |       |           |          |           |          |         |       | 害に関する言及なし        |
| Pisoni CN. 2010             | コホート研究 | -1       | -1     | -1          | 0           | -1          | -2        | -1       | 0      | 0      | 0      | 0     | -1 | -1 | -1 | -1            | -1  |       |           |          |           |          |         |       | 3/15例で頭痛,紅潮,血圧低下 |
| Costedoat-Chalumeau N. 2003 | 症例集積   | -1       | -1     | -1          | 0           | -1          | -1        | -1       | 0      | 0      | 0      | 0     | -1 | -1 | -1 | -2            | -1  |       |           |          |           |          |         |       | 害に関する言及なし        |
| Shinohara K. 1999           | 症例集積   | -1       | -1     | -1          | 0           | -1          | -2        | -2       | 0      | 0      | 0      | 0     | -1 | -1 | -1 | -2            | -1  |       |           |          |           |          |         |       | 害に関する言及なし        |

【4-6 評価シート 観察研究】

|          |                             |
|----------|-----------------------------|
| 診療ガイドライン | CQ 38 女性患者の妊娠出産管理における留意点は何か |
| 対象       | SSA抗体陽性の母                   |
| 介入       | 胎児心電図、胎児心エコー                |
| 対照       | なし                          |

\*バイアスリスク、非直接性  
各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階  
まともは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる  
\*\* 上昇要因  
各項目の評価は“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階  
まともは“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる  
各アウトカムごとに別紙にまとめる

| アウトカム                       |        | 胎児心ブロックの診断 |        |        |          |             |           |          |        |     |      |        |     |    |               |    |       |     |       |          |         |                                 |                         |       |           |
|-----------------------------|--------|------------|--------|--------|----------|-------------|-----------|----------|--------|-----|------|--------|-----|----|---------------|----|-------|-----|-------|----------|---------|---------------------------------|-------------------------|-------|-----------|
| 研究コード                       | 研究デザイン | バイアスリスク*   |        |        |          |             |           |          | 上昇要因** |     |      | 非直接性*  |     |    | リスク人数(アウトカム率) |    |       |     |       | 効果指標(種類) | 効果指標(値) | 信頼区間                            |                         |       |           |
|                             |        | 選択バイアス     | 実行バイアス | 検出バイアス | 症例発表バイアス | 不完全なフォローアップ | 不十分な交差の調整 | その他のバイアス | まとも    | 重反応 | 結果減弱 | 結果の大きさ | まとも | 対照 | 介入            | 対照 | アウトカム | まとも | 対照群分子 |          |         |                                 | 対照群分子 (%)               | 介入群分子 | 介入群分子 (%) |
| Krishnan A. 2014            | 症例集積   | -1         | -1     | -1     | -1       | -1          | -1        | -1       | 0      | 0   | 0    | 0      | -1  | -1 | -1            | -1 | -1    |     |       |          | 140     | 0                               | 胎児心ブロックの発症              |       |           |
| Jaeggi ET. 2011             | 症例集積   | -1         | -1     | -1     | -1       | -1          | -1        | -1       | 0      | 0   | 0    | 0      | -1  | -1 | -1            | -1 | -1    |     |       |          |         |                                 | 胎児心ブロックの発症: AV interval |       |           |
| Friedman DM. 2008           | 症例集積   | -1         | -1     | -1     | -1       | -1          | -1        | -1       | 0      | 0   | 0    | 0      | -1  | -1 | -1            | -1 | -1    |     |       |          | 95      | 2 (Prolongation of PR interval) | 胎児心ブロックの発症: PR interval |       |           |
| Costedoat-Chalumeau N. 2004 | コホート研究 | -1         | -1     | -1     | -1       | -1          | 0         | -1       | 0      | 0   | 0    | 0      | -1  | -1 | -1            | -1 | -1    |     |       |          | 99      | 1                               | 胎児心ブロックの発症: ECG         |       |           |
| Van Bergen AH. 2004         | コホート研究 | -1         | -1     | -1     | -1       | -1          | -1        | -1       | 0      | 0   | 0    | 0      | -1  | -1 | -1            | -1 | -1    | 150 | 0     | 59       | 4       | 胎児心ブロックの発症: PR interval         |                         |       |           |
| Gladman G. 2002             | 症例集積   | -1         | -1     | -1     | -1       | -1          | -1        | -1       | 0      | 0   | 0    | 0      | -1  | -1 | -1            | -1 | -1    |     |       |          | 105     | 1                               | 胎児心ブロックの発症: UCG         |       |           |

【4-7 評価シート エビデンス総体】

|          |                             |
|----------|-----------------------------|
| 診療ガイドライン | CQ 38 女性患者の妊娠出産管理における留意点は何か |
| 対象       | SSA抗体陽性母体の心ブロックを発症した胎児      |
| 介入       | ステロイド                       |
| 対照       | なし または コントロール               |

エビデンスの強さはRCTは“強(A)”からスタート、観察研究は弱(C)からスタート  
\* 各ドメインは“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階  
\*\* エビデンスの強さは“強(A)”、“中(B)”、“弱(C)”、“非常に弱(D)”の4段階  
\*\*\* 重要性はアウトカムの重要性(1~9)

| アウトカム | 研究デザイン/研究数 | バイアスリスク* | 非一貫性* | 不精確* | 非直接性* | その他(出版バイアスなど)* | 上昇要因(観察研究)* | リスク人数(アウトカム率) |           |       |           |           | 効果指標(種類) | 効果指標統合値 | 信頼区間    | エビデンスの強さ** | 重要性***                 | コメント |
|-------|------------|----------|-------|------|-------|----------------|-------------|---------------|-----------|-------|-----------|-----------|----------|---------|---------|------------|------------------------|------|
|       |            |          |       |      |       |                |             | 対照群分子         | 対照群分子 (%) | 介入群分子 | 介入群分子 (%) | 対照群分子 (%) |          |         |         |            |                        |      |
| 胎児死亡  | 3/観察       | -1       | -1    | -1   | -1    | -1             | 0           |               |           |       |           |           |          |         | 非常に弱(D) | 8          | アウトカムは研究によって異なりまとめられない |      |
| 副作用   | 3/観察       | -1       | -2    | -2   | -2    | -1             | 0           |               |           |       |           |           |          |         | 非常に弱(D) | 7          | ほとんど言及されていない           |      |
|       |            |          |       |      |       |                |             |               |           |       |           |           |          |         |         |            |                        |      |
|       |            |          |       |      |       |                |             |               |           |       |           |           |          |         |         |            |                        |      |
|       |            |          |       |      |       |                |             |               |           |       |           |           |          |         |         |            |                        |      |

【4-7 評価シート エビデンス総体】

|          |                             |
|----------|-----------------------------|
| 診療ガイドライン | CQ 38 女性患者の妊娠出産管理における留意点は何か |
| 対象       | SSA抗体陽性の母                   |
| 介入       | ステロイド、ヒドロキシクロロキン、IVIg       |
| 対照       | なし または コントロール               |

エビデンスの強さはRCTは“強(A)”からスタート、観察研究は弱(C)からスタート  
 \* 各ドメインは“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階  
 \*\* エビデンスの強さは“強(A)”、“中(B)”、“弱(C)”、“非常に弱(D)”の4段階  
 \*\*\* 重要性はアウトカムの重要性(1~9)

| エビデンス総体        |                | リスク人数(アウトカム率) |       |      |       |                |             |       |       |     |       | 効果指標(種類) | 効果指標統合値 | 信頼区間 | エビデンスの強さ**                           | 重要性***  | コメント |  |
|----------------|----------------|---------------|-------|------|-------|----------------|-------------|-------|-------|-----|-------|----------|---------|------|--------------------------------------|---------|------|--|
| アウトカム          | 研究デザイン/研究数     | バイアスリスク*      | 非一貫性* | 不精確* | 非直接性* | その他(出版バイアスなど)* | 上昇要因(観察研究)* | 対照群分母 | 対照群分子 | (%) | 介入群分母 |          |         |      |                                      |         |      | 介入群分子  |
| 胎児心ブロックの発症(予防) | コホート/2, 症例集積/3 | -1            | -2    | -1   | -1    | -1             | 0           |       |       |     |       |          |         |      |                                      | 非常に弱(D) | 8    | ステロイド/3, IVIG/1, HCO/1. ステロイドに関しては投与時期・薬剤が統一されていない |
| 副作用            | コホート/2, 症例集積/3 | -1            | -2    | -2   | -1    | -1             | 0           |       |       |     |       |          |         |      | IVIgに関する1つのコホート研究では、3/15例で頭痛、紅潮、血圧低下 | 非常に弱(D) | 7    | ほとんど言及されていない                                       |

【4-7 評価シート エビデンス総体】

|          |                             |
|----------|-----------------------------|
| 診療ガイドライン | CQ 38 女性患者の妊娠出産管理における留意点は何か |
| 対象       | SSA抗体陽性の母                   |
| 介入       | 胎児心電図、胎児心エコー                |
| 対照       | なし                          |

エビデンスの強さはRCTは“強(A)”からスタート、観察研究は弱(C)からスタート  
 \* 各ドメインは“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階  
 \*\* エビデンスの強さは“強(A)”、“中(B)”、“弱(C)”、“非常に弱(D)”の4段階  
 \*\*\* 重要性はアウトカムの重要性(1~9)

| エビデンス総体    |                | リスク人数(アウトカム率) |       |      |       |                |             |       |       |     |       | 効果指標(種類) | 効果指標統合値 | 信頼区間 | エビデンスの強さ** | 重要性***  | コメント |  |
|------------|----------------|---------------|-------|------|-------|----------------|-------------|-------|-------|-----|-------|----------|---------|------|------------|---------|------|--|
| アウトカム      | 研究デザイン/研究数     | バイアスリスク*      | 非一貫性* | 不精確* | 非直接性* | その他(出版バイアスなど)* | 上昇要因(観察研究)* | 対照群分母 | 対照群分子 | (%) | 介入群分母 |          |         |      |            |         |      | 介入群分子  |
| 胎児心ブロックの診断 | コホート/2, 症例集積/4 | -1            | -2    | -1   | -1    | -1             | 0           |       |       |     |       |          |         |      |            | 非常に弱(D) | 8    | 胎児心エコーについて2つの症例集積研究、心電図について2つのコホート研究・2つの症例集積研究。1つのコホート研究でのみPR間隔延長が有意であったが、否定的な結果も存在した。 |

【4-8 定性的システマティックレビュー】

|              |                         |                       |
|--------------|-------------------------|-----------------------|
| <b>CQ</b>    | 38                      | 女性患者の妊娠出産管理における留意点は何か |
| <b>P</b>     | SSA 抗体陽性母体の心ブロックを発症した胎児 |                       |
| <b>I</b>     | ステロイド                   |                       |
| <b>C</b>     | なし または コントロール           |                       |
| <b>臨床的文脈</b> |                         |                       |

|                    |  |
|--------------------|--|
| <b>O1</b>          | 胎児死亡   |
| <b>非直接性のまとめ</b>    | 3つの観察研究で、非直接性は中リスクであった。  |
| <b>バイアスリスクのまとめ</b> | 3つの観察研究で、バイアスリスクは中リスクであった。   |
| <b>非一貫性その他のまとめ</b> | 3つの観察研究で、非一貫性は中リスクであった。  |
| <b>コメント</b>        | アウトカムの設定は、1つの観察研究で胎児死亡および1年後生存、1つの観察研究で胎児死亡あるいは心移植と設定されていた。ステロイドの投与期間、製剤選択、投与量については統一されておらず、また対象となるSSA陽性母の背景疾患をSSに限定した研究は認められなかった。 |

|                    |  |
|--------------------|--|
| <b>O2</b>          | 副作用  |
| <b>非直接性のまとめ</b>    | 3つの観察研究で、非直接性は高リスクであった。  |
| <b>バイアスリスクのまとめ</b> | 3つの観察研究で、バイアスリスクは中リスクであった。   |
| <b>非一貫性その他のまとめ</b> | 3つの観察研究で、非一貫性は高リスクであった。  |
| <b>コメント</b>        | 副作用についての言及はほとんどみられず、1つの観察研究においてデキサメサゾン投与群で4割に発育不良がみられたとの記載に留まっていた。 |

|              |                       |                       |
|--------------|-----------------------|-----------------------|
| <b>CQ</b>    | 38                    | 女性患者の妊娠出産管理における留意点は何か |
| <b>P</b>     | SSA 陽性の母              |                       |
| <b>I</b>     | ステロイド、ヒドロキシクロロキン、IVIg |                       |
| <b>C</b>     | なし または コントロール         |                       |
| <b>臨床的文脈</b> |                       |                       |

|                    |  |
|--------------------|--|
| <b>O3</b>          | 胎児心ブロックの発症(予防)                         |
| <b>非直接性のまとめ</b>    | 2つのコホート研究、3つの症例集積研究で、非直接性は中リスクであった。    |
| <b>バイアスリスクのまとめ</b> | 2つのコホート研究、3つの症例集積研究で、バイアスリスクは中リスクであった。 |

|                 |   |
|-----------------|---|
| 非一貫性その他の<br>まとめ | 2つのコホート研究、3つの症例集積研究で、非一貫性は高リスクであった。   |
| コメント            | ステロイドについて3つの症例集積研究、IVIGで1つのコホート研究、HCQで1つのコホート研究があり、HCQに関してのみ有効性が示された(cardiac neonatal lupusのOR 0.10(p=0.020))。1つのsystematic reviewにおいてIVIG、HCQに関してそれぞれ2つの研究が採用されているが、いずれも前向き、ランダム化比較試験ではない。 |
| O4              | 副作用   |
| 非直接性のまとめ        | 2つのコホート研究、3つの症例集積研究で、非直接性は中リスクであった。   |
| バイアスリスクの<br>まとめ | 2つのコホート研究、3つの症例集積研究で、バイアスリスクは中リスクであった。  |
| 非一貫性その他の<br>まとめ | 2つのコホート研究、3つの症例集積研究で、非一貫性は高リスクであった。   |
| コメント            | 副作用に関してはほとんど言及されておらず、IVIGに関する1つのコホート研究で、3/15例で頭痛、紅潮、血圧低下と記載されているのみであった。   |

|                 |  |                       |
|-----------------|--|-----------------------|
| CQ              | 38   | 女性患者の妊娠出産管理における留意点は何か |
| P               | SSA陽性の母  |                       |
| I               | 胎児心電図、胎児心エコー   |                       |
| C               | なし   |                       |
| 臨床的文脈           |  |                       |
| O5              | 胎児心ブロックの診断   |                       |
| 非直接性のまとめ        | 2つのコホート研究、4つの症例集積研究において、非直接性は中リスクであった。   |                       |
| バイアスリスクの<br>まとめ | 2つのコホート研究、4つの症例集積研究において、バイアスリスクは中リスクであった。  |                       |
| 非一貫性その他の<br>まとめ | 2つのコホート研究、4つの症例集積研究において、非一貫性は高リスクであった。   |                       |
| コメント            | 胎児心エコーについて2つの症例集積研究、心電図について2つのコホート研究・2つの症例集積研究があり、1つのコホート研究でのみPR間隔延長が有意であった。その他の研究においては明らかな有用性が支持されなかった。 |                       |

#### 【4-10 SRレポートのまとめ】

女性患者の妊娠出産管理における留意点は何かとのCQに関して、治療、予防、診断に関する以下の3つの臨床的疑問に分類して改めて文献検索を行った。なお、一般的なSSA陽性母における母体および胎児の予後についての疫学的な疑問については、診療ガイドラインにおけるsystematic reviewとしての検索は行わなかった。以下に3つの臨床的疑問に対するSRの結果を示す。

1. SSA抗体陽性母体の心ブロックを発症した胎児に対してステロイド投与を行うと胎児心ブロックの治療効果があるか。

3つの観察研究[採用論文1-3]が抽出され、アウトカムの設定は1つの観察研究[採用論文1]で胎児死亡および1年後生存、1つの観察研究[採用論文3]で胎児死亡あるいは心移植と設定されていた。ステロイドの投与期間、製剤選択、投与量については統一されておらず、また対象となるSSA陽性母の背景疾患をSSに限定した研究は認められなかった(D)。なお、いずれの研究においても治療の有効性は示されなかった(D)。副作用についての言及はほとんどみられず、1つの観察研究[採用論文2]においてデキサメサゾン投与群で4割に発育不良がみられたとの記載に留まっていた(D)。

2. 妊娠中のSSA抗体陽性母体に対してステロイド、IVIg、ヒドロキシクロロキン(HCQ)を投与すると胎児心ブロックを予防できるか。

ステロイドについて3つの症例集積研究[採用論文4-6]、IVIgで1つのコホート研究[採用論文7]、HCQで1つのコホート研究[採用論文8]が抽出された。HCQに関する1つのコホート研究[採用論文8]においてのみ有効性が示された(D)。別に1つのsystematic review[採用論文15]が存在しIVIg、HCQに関してそれぞれ2つの研究が採用されているが、いずれも前向き、ランダム化比較試験ではなく、明確な推奨には至らなかった(D)。副作用に関してはほとんど言及されておらず、IVIgに関する1つのコホート研究[採用論文7]で、3/15例で頭痛、紅潮、血圧低下と記載されているのみであった(D)。

3. SSA抗体陽性母体に対して、胎児心電図、胎児心エコーが胎児心ブロックの診断に有用か。

胎児心エコーについて2つの症例集積研究[採用論文9-10]、心電図について2つのコホート研究[採用論文11-12]、2つの症例集積研究[採用論文13-14]があり、1つのコホート研究[採用論文10]でのみPR間隔延長が有意であった。その他の研究においては明らかな有用性が支持されなかった(D)。

以上より、既に胎児心ブロックを発症したSSA陽性母体に対する治療、SSA陽性母体に対する予防的治療のいずれにおいても明確なエビデンスは存在しなかった。また、胎児心ブロックのスクリーニングにおいても比較群の設定されたコホート研究において一定の結論は得られなかった。



#### 【4-4 引用文献リスト】

|                                    |  |   |
|------------------------------------|--|---|
| 採用論文                               | Eliasson. Circulation. 124:1919-26. 2011 [1]   | Isolated atrioventricular block in the fetus: a retrospective, multinational, multicenter study of 175 patients.  |
|                                    | Friedman DM. Am J Cardiol. 103:1102-6. 2009 [2]  | Prospective evaluation of fetuses with autoimmune-associated congenital heart block followed in the PR Interval and Dexamethasone Evaluation (PRIDE) Study.   |
|                                    | Jaeggi ET. Circulation 110:1542-8. 2004 [3]  | Transplacental fetal treatment improves the outcome of prenatally diagnosed complete atrioventricular block without structural heart disease.   |
|                                    | Tsuboi H. Mod Rheumatol 2015[Epub ahead of print] [4]  | Maternal predictive factors for fetal congenital heart block in pregnant mothers positive for anti-SS-A antibodies.   |
|                                    | Costedoat-Chalumeau N. Ann Rheum Dis 62:1010-2. 2003 [5]   | Questions about dexamethasone use for the prevention of anti-SSA related congenital heart block.  |
|                                    | Shinohara K. Obstet Gynecol 93:952-7. 1999 [6]   | Neonatal lupus erythematosus: results of maternal corticosteroid therapy.   |
|                                    | Pisoni CN. Arthritis Rheum 62:1147-52. 2010 [7]  | Failure of intravenous immunoglobulin to prevent congenital heart block: Findings of a multicenter, prospective, observational study.   |
|                                    | Izmirly P. Circulation 126:76-82. 2012 [8]   | Maternal use of hydroxychloroquine is associated with a reduced risk of recurrent anti-SSA/Ro-antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus.   |
|                                    | Krishnan A. Prenat Diagn 34:1207-12. 2014 [9]  | Outcomes of fetal echocardiographic surveillance in anti-SSA exposed fetuses at a large fetal cardiology center.  |
|                                    | Gladman G. Am J Perinatol. 19:73-80. 2002 [10]   | Fetal echocardiographic screening of pregnancies of mothers with anti-Ro and/or anti-La antibodies.   |
|                                    | Costedoat-Chalumeau N. Arthritis Rheum 50:3187-94. 2004 [11]                                     | Outcome of pregnancies in patients with anti-SSA/Ro antibodies: a study of 165 pregnancies, with special focus on electrocardiographic variations in the children and comparison with a control group |
| Van Bergen AH. Am J Obstet Gynecol | Prospective echocardiographic evaluation of atrioventricular conduction in fetuses with maternal |   |

|  |  |  |
|--|--|--|
|  | 191:1014-8. 2004 [12]                                    | Sjögren's antibodies.  |
|  | Jaeggi ET. J Am Coll<br>Cardiol<br>57:1487-92. 2011 [13] | Prolongation of the atrioventricular conduction in fetuses exposed to maternal anti-Ro/SSA and anti-La/SSB antibodies did not predict progressive heart block. A prospective observational study on the effects of maternal antibodies on 165 fetuses. |
|  | Friedman DM.<br>Circulation<br>117:485-93. 2008 [14]     | Utility of cardiac monitoring in fetuses at risk for congenital heart block: the PR Interval and Dexamethasone Evaluation (PRIDE) prospective study.   |
|  | Gleicher N.<br>Autoimmun Rev<br>12:1039-45. 2013 [15]    | Preventing congenital neonatal heart block in offspring of mothers with anti-SSA/Ro and SSB/La antibodies: a review of published literature and registered clinical trials.  |

【6-6 外部評価まとめ】

|    |  |   |
|----|--|---|
| 目的 | 草案段階の診療ガイドラインの妥当性を明らかにする   |   |
| 方法 | <p>版</p> <p>期間</p> <p>評価者</p> <p>ツール</p> <p>その他</p>  | <p>草案(2016年10月31日 第1版)</p> <p>日本リウマチ学会:2016年10月31日~2016年11月18日、日本シェーグレン症候群学会:2016年10月31日~2016年11月22日</p> <p>日本リウマチ学会評議員、日本シェーグレン症候群学会理事</p> <p>メールでパブリックコメント(フリーコメント)を募集した。</p> |
| 経過 | <p>2016年6月24日 第5回SS診療ガイドライン作成委員会(東京)にて日本リウマチ学会、日本シェーグレン症候群学会よりパブリックコメントを募集することを決定した。2016年10月31日に診療ガイドライン草案(第1版)が完成した。日本リウマチ学会:2016年10月31日~2016年11月18日、日本シェーグレン症候群学会:2016年10月31日~2016年11月22日の期間でパブリックコメントをメールで募集した。2016年11月23日にパブリックコメントを集約し、寄せられたパブリックコメントに関するSS診療ガイドライン作成委員によって、内容の吟味と診療ガイドラインの修正が行われた。2016年11月24日~11月30日に、SS診療ガイドライン作成委員によるメール会議でパブリックコメントの内容、返答内容、パブリックコメントを受けての診療ガイドラインの修正案に関して議論した。2016年12月9日 第6回SS診療ガイドライン作成委員会(東京)にて、診療ガイドライン最終案の承認を得た。</p> |   |
| 結果 | 「6-5 外部評価応答リスト」を参照   |   |

【6-5 外部評価応答リスト】

| 番号 | 受付年月日      | 版  | 評価者<br>(所属・役職)<br>組織 | 評価内容  | 返答内容  | 返答年月日     |
|----|------------|----|----------------------|---|---|-----------|
| 1  | 2016/11/21 | 草案 | 日本リウマチ学会<br>評議員      | 最近では、シェーグレン症候群ではなくシェーグレン病 という用語が使われている。<br><br>J Am Dent Assoc. 2016 Apr;147(4):295-305. doi: 10.1016/j.adaj.2015.11.008 .<br>Epub 2016 Jan 5.<br>Clinical practice guidelines for oral management of Sjögren disease: Dental caries prevention.<br>Zero DT, Brennan MT, Daniels TE, Papas A, Stewart C, Pinto A, Al-Hashimi I , Navazesh M, Rhodus N, Sciubba J, Singh M, Wu AJ,Frantsve-Hawley J, Tracy S, Fox PC, Ford TL, Cohen S, Vivino FB, Hammitt KM; Sjögren's Syndrome Foundation Clinical Practice Guidelines Committee. | 2016年10月に発表されたACR/EULARのNew classification criteria for primary Sjögren's syndrome (ARD Oct26 online, ARもonline)においても、「Sjögren's syndrome」であり、internationalな病名はSjögren's syndromeと考えられる。<br>提示の論文は、HammitらのアメリカのSS財団が発表した治療ガイドラインである。その財団名も「Sjögren's syndrome」であり、病名に関しては、Sjögren's syndromeがグローバルコンセンサスと理解される。<br>→ガイドラインの修正なし。 | 2016/12/9 |

|   |                |    |                    |   |   |               |
|---|----------------|----|--------------------|---|---|---------------|
| 2 | 2016/<br>11/22 | 草案 | 日本シェーグレン症候群学会 理事 A | 調査期間より以前の報告も参考にした方が良かったのでは。国際共同治験も来春から予定されており、改訂版に期待したいと思う。         | CQ によっては、2000 年以前の文献も SR の対象としている。ガイドライン P27、エビデンスの検索に「(4) 検索対象期間: すべてのデータベースについて、2000 年～2015 年 5 月。検索結果によっては、検索期間の延長可能。」と記載済。→ガイドラインの修正なし。                                 | 2016/1<br>2/9 |
| 3 | 2016/<br>11/22 | 草案 | 日本シェーグレン症候群学会 理事 A | ガイドラインでは麦門冬湯の検討がされているが、レバミピド、ニザチジンの唾液分泌促進作用の記載がない。特にレバミピドは治験も行っている。 | CQ24「口腔乾燥症状の改善に有用な治療は何か」の PICO では、I として、セビメリン塩酸塩、ピロカルピン塩酸塩、漢方薬、保湿剤が採用された。今回レバミピド、ニザチジンは I に挙げられていなかったため、CQ24 の推奨文、解説文では扱われていない。次回改訂時には、レバミピド、ニザチジンも含めることを検討する。→ガイドラインの修正なし。 | 2016/1<br>2/9 |
| 4 | 2016/<br>11/22 | 草案 | 日本シェーグレン症候群学会 理事 A | ムスカリンアゴニストのみの強い推奨となりガイドラインを読まなくても当然と思われる知見の紹介となっている。                | 治療に関する推奨では、他に点眼治療、涙点プラグも強い推奨になっている。2011 年の厚労省研究班の SS 疫学調査では、SS 患者における唾液分泌刺激薬の使用率は約 30% に留まっており、診療ガイドラインにおいて、あらためて強い推奨を示すことで、必要な症例に対する適正な使用の促進につながると考えられる。→ガイドラインの修正なし。      | 2016/1<br>2/9 |

|   |                |        |                                   |   |   |               |
|---|----------------|--------|-----------------------------------|---|---|---------------|
| 5 | 2016/<br>11/22 | 草<br>案 | 日本シェ<br>ーグレン<br>症候群学<br>会 理事<br>A | 主な検討論文が<br>EULAR-SS Task Force<br>recommendation のみの<br>項目が散見され、Minds 診<br>療ガイドライン作成の優位<br>性を明確に示した方が良<br>いのでは。 | 腺外病変に関する CQ4、5、<br>8、9に関しては、SRの採用論<br>文が EULAR-SS Task Force<br>recommendation の 1 本のみ<br>になっているが、他の CQ 同<br>様に Minds に従い、アウトカム<br>毎にエビデンス評価を行った<br>うえで、SR レポートを作成し<br>た。SR レポートには、採用論<br>文が EULAR-SS Task Force<br>recommendation の 1 本のみ<br>になった理由を記載してい<br>る。→ガイドラインの修正な<br>し。 | 2016/1<br>2/9 |
| 6 | 2016/<br>11/22 | 草<br>案 | 日本シェ<br>ーグレン<br>症候群学<br>会 理事<br>A | ESSDAI の活動性の中枢<br>神経の誤記が訂正されて<br>いない。また、原発性 SS<br>の活動性のスコアである<br>との記載が明瞭ではな<br>い。                               | ガイドラインの P23、ESSDAI<br>の説明に、「留意すべき点とし<br>て、ESSDAI は原発性 SS の活<br>動性を評価することを目的に<br>作成された指標であるため、<br>SS と無関係な併発症の症状<br>は活動性の評価から除外す<br>ることが大切である。」と明記<br>している。→ガイドライン P23<br>の ESSDAI の表(表 2)の中枢<br>神経障害の誤記を訂正した<br>(低疾患活動性→中等度疾<br>患活動性に変更)。   | 2016/1<br>2/9 |

|   |                |    |                    |  |   |               |
|---|----------------|----|--------------------|--|---|---------------|
| 7 | 2016/<br>11/22 | 草案 | 日本シェーグレン症候群学会 理事 A | <p>口腔乾燥検査でガムテスト、サクソテストなどが保険適応になったのか。口腔乾燥検査法の保険適応は生体電気インピーダンス法による測定がある。SS での検討はこれからかもしれないが、情報としてガイドラインに記載することは有用性があるのではないか。</p> | <p>ガムテスト、サクソテストは生体検査として保険収載はない。ガムテスト、サクソテストは簡単な検査として、基本診療料に含まれるものと考えられる(2016年4月の診療報酬点数表)。CQ1「診断、治療方針の決定に有用な口腔検査は何か」の PICO の I では、診断基準・分類基準での採用が重視され、吐唾法、サクソテスト、ガムテスト、口唇腺生検、耳下腺部分生検が挙げられ、SR が行われた。生体電気インピーダンス法に関しては、次回改訂時の検討事項とする。→ガイドラインの修正なし。</p>  | 2016/<br>12/9 |
| 8 | 2016/<br>11/22 | 草案 | 日本シェーグレン症候群学会 理事 A | <p>皮膚所見に関して皮膚科専門医で常識となっている凍瘡様紅斑の記載がない。過粘稠症候群による点状出血の記載もない。</p>   | <p>CQ4「特徴的な皮膚病変は何か」の PICO の I では、環状紅斑、高ガンマグロブリン血症性紫斑、血管炎、結節性紅斑、レイノー現象、網状皮斑、薬疹が挙げられた。一方で ESSDAI の皮膚症状では、多型紅斑、蕁麻疹様血管炎、皮膚血管炎、SCLE が挙げられている。過粘稠症候群による点状出血は高ガンマグロブリン血症性紫斑に該当する。SR に採用された EULAR-SS Task Force recommendation の論文では、SS に特徴的な皮膚病変として、環状紅斑と皮膚血管炎の二つが挙げられており、推奨文でもこの2つの病変を採用した。凍瘡様紅斑は、次回改訂時の検討事項とする。→ガイドラインの修正なし。</p> | 2016/<br>12/9 |

|    |                |    |                    |   |   |               |
|----|----------------|----|--------------------|---|---|---------------|
| 9  | 2016/<br>11/22 | 草案 | 日本シェーグレン症候群学会 理事 A | 学問的意義は高いと思われるが、実臨床に役立つ診療ガイドラインの視点があつた方が良いのではないか。                                | 各 CQ、PICO の設定では、実臨床における重要臨床課題が採用されている。SR レポートを受けての、推奨文作成の過程においても、実臨床における益と害のバランスを考慮したうえで、推奨度が決定された。以上より実臨床で役立つ視点も重視された診療ガイドラインであると考えられる。<br>→ガイドラインの修正なし。   | 2016/1<br>2/9 |
| 10 | 2016/<br>11/22 | 草案 | 日本シェーグレン症候群学会 理事 A | 附属資料でも結構だが、日本シェーグレン症候群患者の会や国際患者会の情報も入れて頂く可能性はないか。                               | SS 患者の診療にあたる医療従事者にとって、患者会の情報は必要と考えられる。患者会の情報は、SR に基づく CQ と推奨文で扱うことは難しいため、「スコープ」の「疾患トピックの基本的特徴」の中で、「診療の全体的な流れ」で紹介することとした。→ガイドライン P25(スコープ、疾患トピックの基本的特徴、診療の全体的な流れ)に、「なお、SS についての医学的理解を深め、患者同士のコミュニケーションを拡大することを目的として、本邦ではシェーグレン症候群患者の会 ( <a href="http://maeda-shoten.com/sjogren/index.html">http://maeda-shoten.com/sjogren/index.html</a> ) が組織されている。」を追記した。 | 2016/1<br>2/9 |
| 11 | 2016/<br>11/22 | 草案 | 日本シェーグレン症候群学会 理事 B | ESSDAI の改定で、中枢神経障害の低疾患活動性が中等度疾患活動性に変更となった。ガイドラインの表 2 の中枢神経障害の活動性を「無、中、高」に変更が必要。 | 誤記であり、修正が必要である。→ガイドライン P23 の ESSDAI の表(表 2)の中枢神経障害の誤記を訂正した(低疾患活動性→中等度疾患活動性に変更)。   | 2016/1<br>2/9 |