

第5章 付録⑥ CQ31～38

- CQ31 免疫抑制薬は腺外病変の改善に有用か
- CQ32 生物学的製剤は腺病変の改善に有用か
- CQ33 生物学的製剤は腺外病変の改善に有用か
- 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
- CQ35 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
- CQ36 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
- 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，小児患者の腺外病変・腺病変の改善に有用か
- CQ38 女性患者の妊娠出産管理における留意点は何か

資料作成：自己免疫疾患に関する調査研究班

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

【4-1 データベース検索結果】

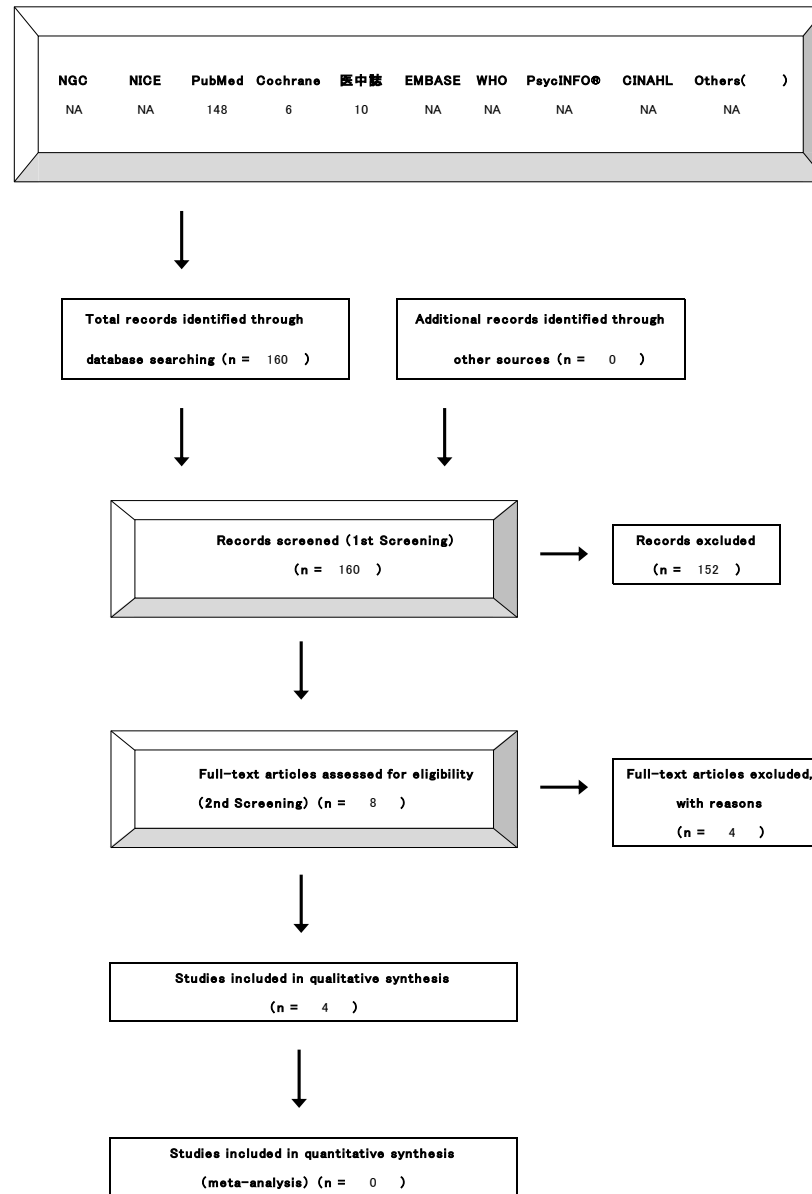
| タイトル | SS | |
|--------|---|-----------|
| CQ | CQ31 免疫抑制薬は腺外病変の改善に有用か | |
| データベース | Pubmed | |
| 日付 | 2015/7/9 | |
| 検索者 | 諏訪部(日本医学図書館協会)/坪井(筑波大) | |
| # | 検索式 | 文献数 |
| #1 | Search "Sjögren's Syndrome/therapy"[MH] | 1,545 |
| #2 | Search ("Immunosuppressive Agents"[PA] OR "Immunosuppressive Agents"[MH]) | 287,058 |
| #3 | Search (Sialadenitis[MH] OR Dacryocystitis[MH] OR Saliva[MH] OR Tears[MH]) | 44,657 |
| #4 | Search (("2000/01/01"[PDAT] : "2015/05/31"[PDAT]) AND (English[Lang] OR Japanese[Lang]) AND humans[MH]) | 6,344,142 |
| #5 | Search (#1 AND #2 NOT #3 AND #4) | 148 |

| タイトル | SS | |
|--------|--|--------|
| CQ | CQ31 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 | 4,405 |
| #3 | cyclosporine A or azathioprine or methotrexate or cyclophosphamide or mizoribine or bredinin | 17,069 |
| #4 | saliva* or tear* or sialadenitis or dacryoadenitis or sicca | 8,628 |
| #5 | #1 and (#2 or #3) not #4 Publication Year from 2000 to 2015, in Trials | 6 |

| | | |
|--------|------------------------|--|
| タイトル | SS | |
| CQ | CQ31 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) | 10,447 |
| #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) | 125,678 |
| #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 | 11,896 |
| #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. <i>J Rheumatol</i> 2003;30:1552-1557 | Prospective, open label, one arm | 4 pSS (3F1M) | PSL (variable doses) ± Cyclophosphamide | None | Neurological symptoms | | |
| J Seze, et al. <i>J Rheumatol</i> 2006;33:709-711 | Retrospective | 14 pSS (9F5M) | PSL (variable doses) ± Cyclophosphamide | None | EDSS | | |
| JH Shi, et al. <i>Respiration</i> 2009;78:377-386 | Retrospective | 14 pSS (13F1M) | PSL (variable doses)± Cyclophosphamide | None | HRCT | | |
| Maripuri S, et al. <i>Clin J Am Soc Nephrol</i> 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. <i>J Rheumatol</i> 30:1552-7. 2003 [1] | Pure sensory neuropathy in primary Sjögren's syndrome. Longterm prospective followup and review of the literature. |
| | de Seze J. <i>J Rheumatol</i> 33:709-11. 2006 [2] | Myelopathies secondary to Sjögren's syndrome: treatment with monthly intravenous cyclophosphamide associated with corticosteroids. |
| | Shi JH. <i>Respiration</i> 78(4):377-86. 2009 [3] | Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome. |
| | Maripuri S. <i>Clin J Am Soc Nephrol</i> 4:1423-31. 2009 [4] | Renal involvement in primary Sjögren's syndrome: a clinicopathologic study. |
| 不採用論文 | Li H, Liu Z. <i>Chin Med Jm</i> 127:3098-104. 2014 | Application of immunosuppressant facilitates the therapy of optic neuritis combined with Sjögren's syndrome. |
| | Nakayamada S. <i>Rheumatology (Oxford)</i> , 48:1279-82. 2009 | Usefulness of initial histological features for stratifying Sjögren's syndrome responders to mizoribine therapy. |
| | Mastumoto T. <i>Patho Int</i> , 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. <i>Ann Rheum Dis</i> 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 | OQ31 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sporリンA, アザチオプリン, メトトレキサート, シクロホスファミド, 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 | | 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 | 症例選定バイアス | 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 | まとめ | 重反応関係 | 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(値) | 信頼区間 | |
| | | J Font, et al. J Rheumatol 2003 | コホート研究 | -2 | -2 | -2 | -2 | -2 | 0 | | -2 | -2 | 0 | | 0 | 0 | 0 | | | 0 | 0 | 0 | -2 | -2 | -2 | NA | NA | NA | 4 |
| J Seze, et al. J Rheumatol 2006 | コホート研究 | -2 | -2 | 0 | 0 | 0 | -2 | 0 | -2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -2 | -2 | NA | NA | NA | 14 | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| JH Shi, et al. Respiration 2009 | コホート研究 | -2 | -2 | -2 | -2 | -2 | -2 | -2 | 0 | -2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -2 | -2 | NA | NA | NA | 14 | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| Maripuri S, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2009 | コホート研究 | -2 | -2 | -2 | -2 | -2 | 0 | -2 | -2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | -1 | -1 | NA | NA | NA | 2 | 2 | 100 | 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 | | | | | | | | | | | 対照群なし | 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 | | | 交絡因子調整なし | | | | | | | | | | | 対照群なし | 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 | 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 | | | | | | | | | | | 対照群なし | 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 | 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 | | | | | | | | | | | 対照群なし | 記載なく不明 | | | | | | 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 | QQ31 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、シクロホスファミド、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 | | 高γ 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 | 症例現象バイアス | その他 | 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(値) | 信頼区間 | |
| J Font, et al. J Rheumatol 2003 | コホート研究 | -2 | -2 | -2 | -2 | -2 | 0 | -2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| J Seze, et al. J Rheumatol 2006 | コホート研究 | -2 | -2 | 0 | 0 | -2 | 0 | -2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 14 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| JH Shi, et al. Respiration 2009 | コホート研究 | -2 | -2 | -2 | -2 | -2 | 0 | -2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 14 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| Maripuri S, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2009 | コホート研究 | -2 | -2 | -2 | -2 | -2 | 0 | -2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | NA | NA | 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 | | | | | | | | | | | | 対照群なし | 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 | | | 交絡因子調整なし | | | | | | | | | | | | 対照群なし | 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 | 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 | | | | | | | | | | | | 対照群なし | 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 | 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 | | | | | | | | | | | | 対照群なし | 記載なく不明 | | | | | | | |

【4-8 定性的システマティックレビュー】

| | | |
|--------------|--|-------------------|
| CQ | CQ31 | 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, シクロホスファミド, 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 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γ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γ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 |

| | |
|-------------|--|
| O10 | 感染症の増加 |
| 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、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γ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】

| | | |
|-------|---|---|
| 採用論文 | 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 33:709-11. 2006 [2] | Myelopathies secondary to Sjögren's syndrome: 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】

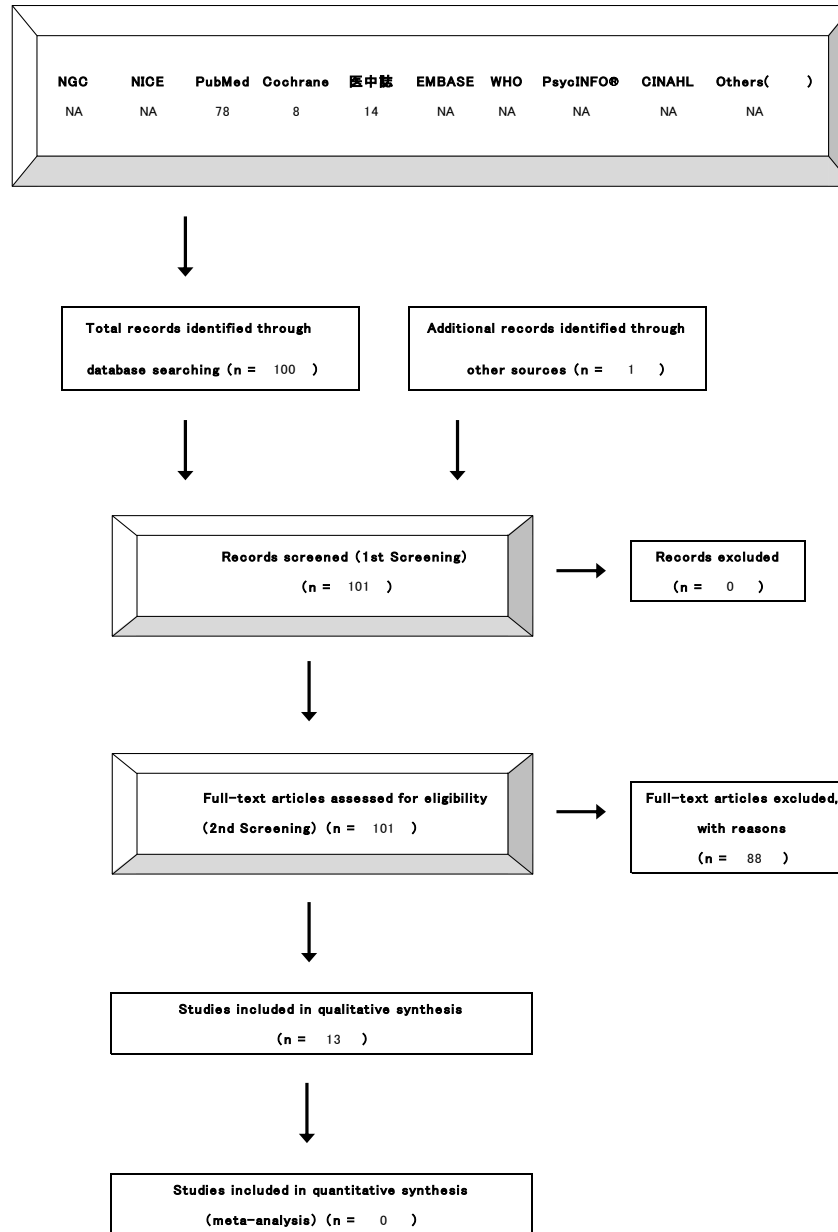
| タイトル | SS | |
|--------|--|---------|
| CQ | CQ32 生物学的製剤は腺病変の改善に有用か | |
| データベース | PubMed | |
| 日付 | 2015/8/10 | |
| 検索者 | 野中 | |
| # | 検索式 | 文献数 |
| #1 | Sjögren's syndrome/drug therapy[mh] | 926 |
| #2 | (Abatacept [Supplementary Concept] OR Rituximab [Supplementary Concept] OR Belimumab [Supplementary Concept] OR Tocilizumab [Supplementary Concept] OR "Biological Factors"[Mesh:NoExp] OR "Biological Products"[Mesh:NoExp]) | 30,123 |
| #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] | 107,096 |
| #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 | CQ32 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 | 10,238 |
| #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 | 6,992 |
| #4 | #1 and #2 and #3 Publication Year from 2000 to 2015, in Trials | 10 |

| | |
|------|----|
| タイトル | SS |
|------|----|

| | | |
|---------------|---|------------|
| CQ | CQ32 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) | 10,474 |
| #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 | 28,620 |
| #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) | 35,983 |
| #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】

| 文献 | 研究デザイン | P | I | C | O | 除外 | コメント |
|--|--------|----------------------|------------------|--------|-------------------------------|----|------|
| Mariette X 2004 Arthritis 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 2004 Arthritis 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 2010 Arthritis Rheumatism, | 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-Pensec V 2014 Annals of Internal 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 Ann Rheum 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, Mod Rheumatol 25:187-93, 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 MM, 2004, J Rheumatol 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 SD, 2002, Arthritis Rheum 46: 3301-3 | 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 | | |
| 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 | DMARDS | 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 [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. |

【4-5 評価シート 介入研究】

| | |
|----------|-----------------------|
| 評価ガイドライン | Q32 生物学的製剤は腫瘍薬の改善に有用か |
| 対象 | SSの腫瘍薬 |
| 介入 | 生物学的製剤ETN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* | | | | | | | | | | | | | | | リスク人数(アウトカム率) | | | | | | | | | |
|-------------------|--------|----------|----------|-----|-----|-----|------------|------------|--------|----------|-----|----------|----|----|-------|-----|---------------|-------|-----|---------------|-------|-----|----------|---------|------|--|
| 種類研究 | | 選択バイアス | | | | | 実行バイアス | | | | | その他のバイアス | | | | | 非盲検性* | | | 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 | |
| ETN Sankei V 2004 | RCT | -1 | -1 | -1 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 14 | | | | 14 | | | | | |

コメント(読み替えるセルに記入)

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|-------|--|--|--|-------|--|--|--------|------|--|
| | | | | | | | | | | | | | | | | | -0.22 | | | | -0.03 | | | t-test | 0.63 | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|-------|--|--|--|-------|--|--|--------|------|--|

【4-8 評価シート 介入研究】

| | |
|----------|-----------------------|
| 評価ガイドライン | Q32 生物学的製剤は腫瘍薬の改善に有用か |
| 対象 | SSの腫瘍薬 |
| 介入 | 生物学的製剤ETN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* | | | | | | | | | | | | | | | リスク人数(アウトカム率) | | | | | | | | | |
|-------------------|--------|----------|----------|-----|-----|-----|------------|------------|--------|----------|-----|----------|----|----|-------|-----|---------------|-------|-----|---------------|-------|-----|----------|---------|------|--|
| 種類研究 | | 選択バイアス | | | | | 実行バイアス | | | | | その他のバイアス | | | | | 非盲検性* | | | 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 | |
| ETN Sankei V 2004 | RCT | -1 | -1 | -1 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 14 | | | | 14 | | | | | |

コメント(読み替えるセルに記入)

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|------|--|--|--|-------|--|--|--------|------|--|
| | | | | | | | | | | | | | | | | | -0.5 | | | | -0.75 | | | t-test | 0.55 | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|------|--|--|--|-------|--|--|--------|------|--|

【4-5 評価シート 介入研究】

| | |
|----------|-----------------------|
| 評価ガイドライン | Q32 生物学的製剤は腫瘍薬の改善に有用か |
| 対象 | SSの腫瘍薬 |
| 介入 | 生物学的製剤ETN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* | | | | | | | | | | | | | | | リスク人数(アウトカム率) | | | | | | | | | |
|-------------------------------|--------|----------|----------|-----|-----|-----|------------|------------|--------|----------|-----|----------|----|----|-------|-----|---------------|-------|-----|---------------|-------|-----|----------|---------|------|--|
| 種類研究 | | 選択バイアス | | | | | 実行バイアス | | | | | その他のバイアス | | | | | 非盲検性* | | | 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 | |
| ETN Sankei V 2004D 腫瘍薬自覚症状12週 | RCT | -1 | -1 | -1 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 14 | | | | 14 | | | | | |
| 腫瘍薬自覚症状12週 | | | | | | | | | | | | | | | | | 14 | | | | 14 | | | | | |

コメント(読み替えるセルに記入)

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|---|------|--|--|----|---|--|--------|--------|------|--|
| | | | | | | | | | | | | | | | | | 0 | | | | -2 | | | t-test | 0.44 | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | -0.5 | | | | 1 | | | t-test | 0.53 | |

【4-5 評価シート 介入研究】

| | |
|----------|------------------------|
| 診療ガイドライン | CO32 生物学的製剤は除病変の改善に有用か |
| 対象 | SSの療養変 |
| 介入 | 生物学的製剤IFX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* | | | | | | | | | | 非直線性* | | | | | 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 | 虚偽減少バイアス | その他 | | | 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(信頼) | 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 | アウトカム不発全報告 | 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(信頼) | 効果指標(値) | 信頼区間 |
| IFX Mariette X 2004 | RCT | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 49 | 9 | 16.3 | 54 | 9 | 16.7 | Ch ² -Square/Fisher | 0.94 | |

コメント(該当するセルに記入)

【4-5 評価シート 介入研究】

| | |
|----------|------------------------|
| 診療ガイドライン | CO32 生物学的製剤は除病変の改善に有用か |
| 対象 | SSの療養変 |
| 介入 | 生物学的製剤IFX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* | | | | | | | | | | 非直線性* | | | | | 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 | 虚偽減少バイアス | その他 | | | 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(信頼) | 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 | アウトカム不発全報告 | 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(信頼) | 効果指標(値) | 信頼区間 |
| IFX Mariette X 2004 | RCT | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 49 | 49 | 100 | 54 | 54 | 100 | 10点、22点シルマーテスト | 0.75 | |

コメント(該当するセルに記入)

【4-5 評価シート 介入研究】

| | |
|----------|------------------------|
| 診療ガイドライン | CO32 生物学的製剤は除病変の改善に有用か |
| 対象 | SSの療養変 |
| 介入 | 生物学的製剤IFX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* | | | | | | | | | | 非直線性* | | | | | 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 | 虚偽減少バイアス | その他 | | | 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(信頼) | 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 | アウトカム不発全報告 | 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(信頼) | 効果指標(値) | 信頼区間 |
| IFX Mariette X 2004 | RCT | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 49 | 9 | 16.3 | 54 | 9 | 16.7 | Ch ² -Square/Fisher | 0.94 | |

コメント(該当するセルに記入)

【4-5 評価シート 介入研究】

| | |
|----------|------------------------|
| 評価ガイドライン | CQ32 生物学的製剤は腫瘍変の改善に有用か |
| 対象 | SSの腫瘍変 |
| 介入 | 生物学的製剤RTX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 | | 相対効果の改善 | | | | | | | | | | | | | | 有害事象 | | リスク人数(アウトカム率) | | | 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* | | | | | | | | | | 重要指標* | | | | リスク人数(アウトカム率) | | | 効果指標(値) | 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 | 虚偽陰性バイアス | その他 | | | | | | | | 対照群分母 | 対照群分子 | (%) | 介入群分母 | 介入群分子 | | | | (%) | | | | | | | | | |
| Meijer JM 2010 | RCT | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 10 | 10 | 100 | 20 | 20 | 100 | analysis of covariance | 0.038 | | |
| RTX Devauchelle-Pensec V 2014 Annals of Internal Medicine. | RCT | 0 | 0 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | -1 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 57 | 57 | 100 | 63 | 63 | 100 | | | |
| salivary flow rate@w | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | 0.8 |
| 16w | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | 0.69 |
| 24w | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | 0.29 |
| RTX, Dass S.2008 Ann Rheum Dis | RCT | 0 | -1 | 0 | 0 | -1 | -1 | 0 | 0 | 0 | -1 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 9 | 9 | 100 | 8 | 8 | 100 | NA | NA | |

コメント(数値するセルに記入)

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---------------|--|--|------------|------------------|--|--|-----------------|--|----------------------|-------------------------|--|--|--|--|--|--|--|-----------------------|--|---------------|---------------|-----------------------|--|--|-------|--|---------------------------------|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | | | 脱落例無しのためランダム化完了 | | 主アウトカムに対するデータは完全報告あり | RTX Placeboともに振り分け後全員完了 | | | | | | | | RTX後全員のデータ評価可能のため100% | | | | RTX後全員のデータ評価可能のため100% | | | | | 実際は48週まで介入し、12週でsalivary flow評価 | baselineと比較し、65w、12wとも改善 | | | | | |
| RCTで120人が組み入れ | | | 二重盲検化されている | アウトカム測定者の盲検化が不明確 | | | | | Placeboで2例が同意撤回 | ベースラインの臨床悪化がlimitation | | | | | | | | | | | | 全例で評価 | | | | 全例で評価 | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | 記載不明確 | | | | | | 1人脱落あり、除外して解析 | 1人脱落あり、除外して解析 | | | | | | | | | | 1人脱落あり、除外して解析 | PSL使用例と非使用例あり | | | | 全例で調査 | BMでのunstimulated salivary flow rateの改善なし | 全例で調査 | BMでのunstimulated salivary flow rateの改善なし | | | | | |

【4-8 評価シート 介入研究】

| | |
|----------|------------------------|
| 評価ガイドライン | CQ32 生物学的製剤は除病変の改善に有用か |
| 対象 | SSの除病変 |
| 介入 | 生物学的製剤RTX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 経路自覚症状の改善

| 研究コード | 研究デザイン | バイアスリスク* | | | | | | | | | | 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 | | 非盲検性* | | 脱落率 | | アアウトカム | | 効果指標(値) | 効果指標(値) | 信頼区間 | | | | |
| | | ランダム化 | コンシールメント | 盲検化 | 盲検化 | ITT | アウトカム不均衡 | 選択的アウトカム報告 | 早期試験中止 | その他のバイアス | 家とめ | 対象 | 介入 | 対照 | アウトカム | 家とめ | 対照群分母 | 対照群分子 | (%) | 介入群分母 | 介入群分子 | (%) | | |
| Masjer JM 2010 Arthritis Rheumatism, VAS score for oral sicca symptom | RCT | | | | | | | | | | | | | | | 10 | 10 | 100 | 20 | 20 | 100 | | | -0.05 |
| VAS score for ocular sicca symptom | | | | | | | | | | | | | | | | 10 | 10 | 100 | 20 | 20 | 100 | | | 0.05 |
| RTX Devauchelle- Persee V 2014 Annals of Internal Medicine, | RCT | | | | | | | | | | | | | | | 57 | 57 | 100 | 63 | 63 | 100 | | | |
| Dryness VAS(5w) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | R | | 0.179 |
| 16w | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | 0.25 |
| 24w | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | 0.114 |

コメント(赤字するセルに記入)

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------------|--|--|----------------|--------------------------|--|---------------------|--|------------------------------|--|----------------------------------|--|--|--|--|-------|--|-------------------------------|-------|--|-------------------------------|--|---------------------|--|----------------------|
| | | | | | | 脱落例無しのため ランダム化完了 | | 主アウトカムに対 するデータは完 全報告あり | | | | | | | | | RCT後全員の データ評価可能 のため100% | | | RCT後全員の データ評価可能 のため100% | | | baselineからの改 善度が24w、36w、 48wで有意に改善 | baselineと比較し ても改善 |
| RCTで120人が帰 り入れ | | | 二重盲検化されて いる | アウトカム測定者 の盲検化が不明 確 | | | | Placeboで2例が 同意撤回 | | ベースラインの 低疾患活動性が limitation | | | | | 全例で評価 | | | 全例で評価 | | | | | baselineからの改 善度が36w、48wで 有意に改善 | baselineと比較し ても改善 |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | 30mm以上改善し た症例の割合 | baselineと比較し 6w、16w、24wい ずれも改善 | |

【4-8 評価シート 観察研究】

| | |
|-----------------|------------------------|
| 診療ガイドライン | CG32 生物学的製剤は関節炎の改善に有用か |
| 対象 | SSの関節炎 |
| 介入 | 生物学的製剤(ABT) |
| 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 | | 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) | | | | | | |
|--|--------|----------|------|-------------|-------------|-----------|----------|--------|------|------|--------|-------|----|----|----|---------------|-----|-------|-------|-----|-------|----------|-----|----------|---------|------|--|--|
| 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 | 反応関係 | 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(値) | 信頼区間 | | |
| ABT, Tsuboi H, 2015, Mod Rheumatol, 25; 187-93 | コホート研究 | -2 | -2 | 0 | 0 | -1 | 0 | -2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | 0 | -1 | | | | | | 31 | | | | | |
| ABT, Meiners PM, 2014, ARD, 73:1393-96 | コホート研究 | -2 | -2 | 0 | 0 | -1 | 0 | -2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | 0 | -1 | | | | | | 15 | | | | | |

| コメント(読者するセルに記入) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|------------------------------------|--|--|--|
| 1arm試験 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | 12週、24週サウス ラネオト | 3週と有意差なし。 スチーパIIでは 12週、24週で有意 改善あり | | |
| 1arm試験 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | 4週、12週、24週 無刺激唾液分泌量、 刺激唾液分泌量 | 4週、12週、24週 無刺激唾液分泌量、 刺激唾液分泌量 いずれも改善なし | | |

【4-8 評価シート 観察研究】

| | |
|-----------------|------------------------|
| 診療ガイドライン | CG32 生物学的製剤は関節炎の改善に有用か |
| 対象 | SSの関節炎 |
| 介入 | 生物学的製剤(ABT) |
| 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 | | 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) | | | | | | |
|--|--------|----------|------|-------------|-------------|-----------|----------|--------|------|------|--------|-------|----|----|----|---------------|-----|-------|-------|-----|-------|----------|-----|----------|---------|------|--|--|
| 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 | 反応関係 | 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(値) | 信頼区間 | | |
| ABT, Tsuboi H, 2015, Mod Rheumatol, 25; 187-93 | その他 | -2 | -2 | 0 | 0 | -1 | 0 | -2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | 0 | -1 | | | | | | 31 | | | | | |
| ABT, Meiners PM, 2014, ARD, 73:1393-96 | その他 | -2 | -2 | 0 | 0 | -1 | 0 | -2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | 0 | -1 | | | | | | 15 | | | | | |

| コメント(読者するセルに記入) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|----------------------|------------------------------|--|--|
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | 24週シルマースト | 0週より有意に上 昇 | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | 4週、12週、24週シ ルマースト | 4週、12週、24週シ ルマースト改善 なし | | |

【4-6 評価シート 臨床研究】

| | |
|----------|------------------------|
| 評価ガイドライン | 0032 生物学的製剤は腫瘍家の改善に有用か |
| 対象 | SSの腫瘍家 |
| 介入 | 生物学的製剤(ABT) |
| 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組にまとめる

| アウトカム | | 乾燥自覚症状の改善 | | | | | | | | | | | | | 効果発現(腫瘍) | | | 効果持続(腫瘍) | | | | | | | | |
|---|--------|-----------|--------|-------------|-------------|-----------|----------|--------|-------|--------|--------|-----|----|----|---------------|-------|-----|----------|-------|-----|-------|-------|-----|----------|----------|------|
| 種類研究 | | バイアスリスク* | | | | | | 上昇要因** | | | 非直接性* | | | | リスク人層(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 | | 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 | 対象群分母 | 対象群分子 | (%) | 介入群分母 | 介入群分子 | (%) | 効果発現(腫瘍) | 効果持続(腫瘍) | 評価区間 |
| 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 | 不十分な交差の試験 | その他のバイアス | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ABT, Touhoi H, 2015, Mod Rheumatol; 25; 187-93; | その他 | -2 | -2 | 0 | 0 | -1 | 0 | -2 | | | | | 0 | 0 | -2 | 0 | -1 | | | | | 31 | | | | |
| 感染症24週 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

コメント(該当するセルに記入)

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

12週、24週VAS
 口腔乾燥は12週、24週いずれも有意に改善。口腔乾燥症状は24週で有意に改善

【4-8 評価シート 観察研究】

| | |
|----------|------------------------|
| 評価ガイドライン | Q032 生物学的製剤は腫瘍発の改善に有用か |
| 対象 | SSの腫瘍発 |
| 介入 | 生物学的製剤(ETN) |
| 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 | | 推奨分泌量の改善 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--------|----------|--------|--------|----------|-----|----|--------|--------|--------|----|----|-------|----|-------|----|---------------|-------|-----|-------|-------|-----|----------|---------|------|
| | | 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 | まめ | 量反応関係 | 結果線形交差 | 結果の大きさ | まめ | 対象 | 介入 | 対照 | アウトカム | まめ | 対照群分母 | 対照群分子 | (%) | 介入群分母 | 介入群分子 | (%) | 効果指標(信頼) | 効果指標(値) | 信頼区間 |
| Etanercept, Zandbet MM, 2004, J Rheumatol 31: 86-101 | コホート研究 | -2 | -2 | 0 | 0 | -1 | 0 | -2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | 0 | -1 | | | | 15 | | | | |

コメント(執筆するセルに記入)

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--------------------------|----------|--|
| term試験 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | 4週、12週、24週の無病生存および副反応発現率 | 0週と有意差なし | |
|--------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--------------------------|----------|--|

【4-8 評価シート 観察研究】

| | |
|----------|------------------------|
| 評価ガイドライン | Q032 生物学的製剤は腫瘍発の改善に有用か |
| 対象 | SSの腫瘍発 |
| 介入 | 生物学的製剤(ETN) |
| 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 | | 推奨分泌量の改善 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--------|----------|--------|--------|----------|-----|----|--------|--------|--------|----|----|-------|----|-------|----|---------------|-------|-----|-------|-------|-----|----------|---------|------|
| | | 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 | まめ | 量反応関係 | 結果線形交差 | 結果の大きさ | まめ | 対象 | 介入 | 対照 | アウトカム | まめ | 対照群分母 | 対照群分子 | (%) | 介入群分母 | 介入群分子 | (%) | 効果指標(信頼) | 効果指標(値) | 信頼区間 |
| Etanercept, Zandbet MM, 2004, J Rheumatol 31: 86-101 | その他 | -2 | -2 | 0 | 0 | -1 | 0 | -2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | 0 | -1 | | | | 15 | | | | |

コメント(執筆するセルに記入)

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--------------------|----------|--|
| term試験 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | 4週、12週、24週のシルマータース | 0週と有意差なし | |
|--------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--------------------|----------|--|

| 【4-8 評価シート 信頼研究】 | |
|------------------|--------------------------|
| 診療ガイドライン | 0032 生物学的製剤は関節外病変の改善に有用か |
| 対象 | SSの膝病変 |
| 介入 | 生物学的製剤(RTX) |
| 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/疑い(+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 | | 臨床効果の改善 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|--------|----------|--------|--------|--------|-----|-----|-----|--------|----|----|-------|-----|-------|-------|---------------|-------|-------|-----|----------|---------|------|----|----|
| 信頼研究 | 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 | 抽出バイアス | 検閲バイアス | 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(信頼) | 効果指標(値) | 信頼区間 | | |
| RTX Canabii 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 Pipe J2005 Arthritis Rheum | コホート研究 | -2 | -2 | -2 | -2 | -2 | 0 | -2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 7 | 7 | 100 | 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 | 0 | -1 | -2 | 0 | -1 | 12 | 12 | 100 | NA | NA | NA | |

| コメント(数値するセルに記入) | |
|-----------------------|--|
| 2施設でRTX群、もう一方がDMARDs群 | 併用薬の調整はなし 多変量解析は未実施 |
| 1arm試験 | 疾患に差があり 併用薬の差あり 1人離脱 1人離脱 交絡因子の調整はなし |
| 1armの前進試験 | 併用薬に差があり 1arm |

| 【4-8 評価シート 信頼研究】 | |
|------------------|--------------------------|
| 診療ガイドライン | 0032 生物学的製剤は関節外病変の改善に有用か |
| 対象 | SSの膝病変 |
| 介入 | 生物学的製剤(RTX) |
| 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/疑い(+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 | | 臨床効果の改善 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|--------|----------|--------|--------|--------|-----|-----|-----|--------|----|----|-------|-----|-------|-------|---------------|-------|-------|-----|----------|---------|------|----|----|
| 信頼研究 | 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 | 抽出バイアス | 検閲バイアス | 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(信頼) | 効果指標(値) | 信頼区間 | | |
| RTX Canabii 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 Pipe J2005 Arthritis Rheum | コホート研究 | -2 | -2 | -2 | -2 | -2 | 0 | -2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 7 | 7 | 100 | 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 | 0 | -1 | -2 | 0 | -1 | 12 | 12 | 100 | NA | NA | NA | |

| コメント(数値するセルに記入) | |
|-----------------------|--|
| 2施設でRTX群、もう一方がDMARDs群 | 併用薬の調整はなし 多変量解析は未実施 |
| 1arm試験 | 疾患に差があり 併用薬の差あり 1人離脱 1人離脱 交絡因子の調整はなし |
| 1armの前進試験 | 併用薬に差があり 1arm |

【4-6 評価シート 観察研究】

| | |
|----------|-------------------------|
| 評価ガイドライン | CO32 生物学的製剤は除外病変の改善に有用か |
| 対象 | SSの腫瘍変 |
| 介入 | 生物学的製剤(RTX) |
| 評価 | DMARDS |

*バイアスリスク、非直線性
各ドメインの評価は「高(+2)」、「中(疑い(+1))」、「低(0)」の3段階
まめは「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組にまとめる

| アウトカム | | 乾燥自覚症状の改善 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|--------|-----------|--------|-------------|-------------|-----------|----------|--------|-------|-------|--------|----|----|---------------|----|-------|----|-------|-------|-----|-------|-------|-----|-----------|---------|------|----|
| 観察研究 | | バイアスリスク* | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | 選択バイアス | 実行バイアス | 検出バイアス | 懸念領域バイアス | その他のバイアス | まめ | 上昇要因** | | | 非直線性* | | | 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 | 不十分な交差の隠蔽 | その他のバイアス | まめ | 悪反応割合 | 脱落割合差 | 脱落の大きさ | まめ | 対象 | 介入 | 対照 | アウトカム | まめ | 対照群分母 | 対照群分子 | (%) | 介入群分母 | 介入群分子 | (%) | 効果指標(標準差) | 効果指標(値) | 信頼区間 | |
| RTX Combi F 2013 Arthritis research & therapy | 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 Pipe J.2005 Arthritis Rheum | コホート研究 | -2 | -2 | -2 | -2 | -2 | 0 | -2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 7 | 7 | 100 | | | |
| 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 | 0 | -1 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 12 | 12 | 100 | NA | NA | NA |

コメント(評価するセルに記入)

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------------|---------|-----------|------|------|------------|--|--|--|--|--|--|--|--|------------|--|--|--|--------|-------------------------|--------|-------------------------|--|-------------------|------------------------------|---------|--|--|
| 2施設でRTX群、もう一方がDMARDs群 | | 併用薬の調整はなし | | | 多変量解析は未実施 | | | | | | | | | | | | | 全例で評価可 | baselineと比較し24週以降は有意に改善 | 全例で評価可 | baselineと比較し12週以降は有意に改善 | | | RTX群はDMARD群と比較して48週以降有意に改善有り | | | |
| 1arm試験 | 疾患に差があり | 併用薬の差あり | 1人離脱 | 1人離脱 | 交絡因子の調整はなし | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | 有意な改善なし | | |
| 1armの前向き試験 | | 併用薬に差があり | | | 1arm | | | | | | | | | 併用薬にばらつきあり | | | | | | | 全員がdata評価可能のため100% | | 26週での口腔内乾燥症状の改善あり | | | | |

【4-8 評価シート 観察研究】

| | |
|----------|------------------------|
| 診療ガイドライン | CG32 生物学的製剤は腫瘍変の改善に有用か |
| 対象 | SSの腫瘍変 |
| 介入 | 生物学的製剤(ベリムマブ) |
| 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) | | | | | | | | | | |
|--------------------------------|--------|----------|--------|--------|----------|-----|-----|--------|--------|--------|-----|-------|----|----|-------|---------------|-------|-------|-----|-------|-------|-----|----------|---------|------|----|
| | | 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 | まとも | 量反応関係 | 結果減弱交絡 | 結果の大きさ | まとも | 対象 | 介入 | 対照 | アウトカム | まとも | 対照群分母 | 対照群分子 | (%) | 介入群分母 | 介入群分子 | (%) | 結果指標(標準) | 結果指標(値) | 信頼区間 | |
| ベリムマブ Marlette X, ARD, 2015 | コホート研究 | -2 | -2 | -2 | -2 | -2 | 0 | -2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -1 | -2 | 0 | -1 | | | | 30 | 18 | 60 | NA | NA | NA |

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------|-----------|---------|-------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|-----|--------------|--|--|------|
| コメント(数値するセルに記入) | harmの向き研究 | 併用薬に差あり | 脱落例あり | | | | | | | | | | | | | | | | | | 0.6 | 0.7 ml/15min | | | 0.27 |
|-----------------|-----------|---------|-------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|-----|--------------|--|--|------|

【4-8 評価シート 観察研究】

| | |
|----------|------------------------|
| 診療ガイドライン | CG32 生物学的製剤は腫瘍変の改善に有用か |
| 対象 | SSの腫瘍変 |
| 介入 | 生物学的製剤(ベリムマブ) |
| 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) | | | | | | | | | | |
|--------------------------------|--------|----------|--------|--------|----------|-----|-----|--------|--------|--------|-----|-------|----|----|-------|---------------|-------|-------|-----|-------|-------|-----|----------|---------|------|----|
| | | 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 | まとも | 量反応関係 | 結果減弱交絡 | 結果の大きさ | まとも | 対象 | 介入 | 対照 | アウトカム | まとも | 対照群分母 | 対照群分子 | (%) | 介入群分母 | 介入群分子 | (%) | 結果指標(標準) | 結果指標(値) | 信頼区間 | |
| ベリムマブ Marlette X, ARD, 2015 | コホート研究 | -2 | -2 | -2 | -2 | -2 | 0 | -2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -1 | -2 | 0 | -1 | | | | 30 | 18 | 60 | NA | NA | NA |

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------|-----------|---------|-------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|-----|-----|--|--|------|
| コメント(数値するセルに記入) | harmの向き研究 | 併用薬に差あり | 脱落例あり | | | | | | | | | | | | | | | | | | 3.7 | 4.2 | | | 0.51 |
|-----------------|-----------|---------|-------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|-----|-----|--|--|------|

【4-8 評価シート 観察研究】

| | |
|----------|------------------------|
| 診療ガイドライン | CG32 生物学的製剤は腫瘍変の改善に有用か |
| 対象 | SSの腫瘍変 |
| 介入 | 生物学的製剤(ベリムマブ) |
| 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 | 虚偽陽性バイアス | その他 | まとも | 量反応関係 | 結果減弱交絡 | 結果の大きさ | まとも | 対象 | 介入 | 対照 | アウトカム | まとも | 対照群分母 | 対照群分子 | (%) | 介入群分母 | 介入群分子 | (%) | 結果指標(標準) | 結果指標(値) | 信頼区間 | |
| ベリムマブ Marlette X, ARD, 2015 | コホート研究 | -2 | -2 | -2 | -2 | -2 | 0 | -2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -1 | -2 | 0 | -1 | | | | 30 | 18 | 60 | NA | NA | NA |

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------|-----------|---------|-------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|-----|-----|--|--|--------|
| コメント(数値するセルに記入) | harmの向き研究 | 併用薬に差あり | 脱落例あり | | | | | | | | | | | | | | | | | | 7.8 | 6.2 | | | 0.0021 |
|-----------------|-----------|---------|-------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|-----|-----|--|--|--------|

【4-8 定性的システマティックレビュー】

| | | |
|--------------|---------------------|-------------------|
| CQ | CQ32 | 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-中程度であった |
| 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 1arm 試験では baseline からの有意な改善は認めなかった</p> |

| | |
|--------------------|--|
| O2 | 涙液分泌量の改善 |
| 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-中程度であった |
| 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: 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つた。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つた</p> <p>IFX: 1 つの RCT で有意な涙液分泌量の改善は認めなかつた。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つた。1 つの 1arm 試験では baseline からの有意な改善は認めなかつた</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つた</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なかつた</p> |

| | |
|-------------|--|
| O3 | 乾燥自覚症状の改善 |
| 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-中程度であった |
| 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).

ペリムマブ:

- 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]ではペ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物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 | CQ33 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] | 39,769 |
| #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] | 3,441,000 |
| #4 | #1 AND #2 AND #3 | 111 |
| #5 | ("Salivary Gland Diseases"[Mesh:NoExp] OR "Xerostomia"[Mesh:NoExp] OR "Xerophthalmia"[mh] OR "Keratoconjunctivitis Sicca"[mh]) | 8,562 |
| #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 |

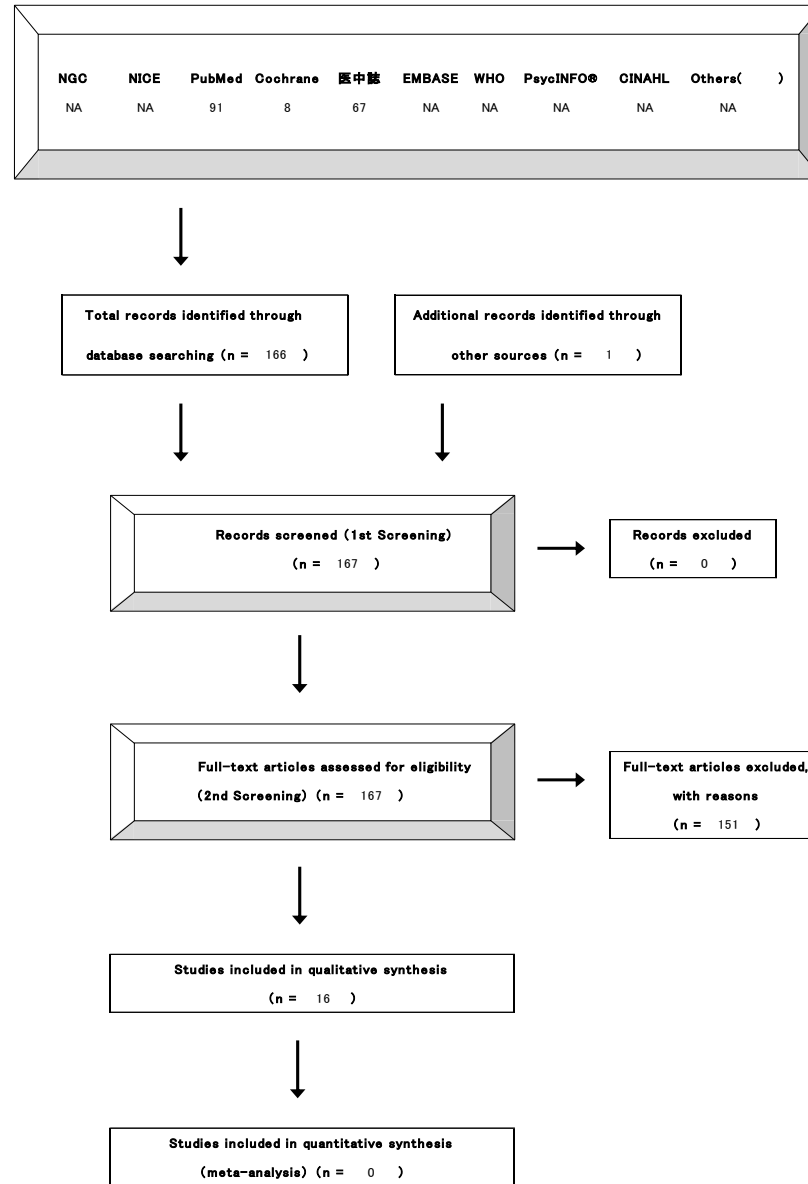
| タイトル | SS | |
|--------|---|--------|
| CQ | CQ33 生物学的製剤は腺外病変の改善に有用か | |
| データベース | Cochrane | |
| 日付 | 2015/8/12 | |
| 検索者 | 野中 | |
| # | 検索式 | 文献数 |
| #1 | Sjogren (syndrome or disease) | 344 |
| #2 | Abatacept or Rituximab or Belimumab or Tocilizumab or Infliximab or Etanercept or Biological Factors or Biological Products | 11,900 |
| #3 | Extraglandular manifestation* | 3 |
| #4 | MeSH descriptor: [Lung Diseases] explode all trees | 28,179 |
| #5 | MeSH descriptor: [Kidney Diseases] explode all trees | 10,222 |

| | | |
|-----|--|--------|
| #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 | 29,558 |
| #9 | MeSH descriptor: [Peripheral Nervous System Diseases] explode all trees | 3,116 |
| #10 | MeSH descriptor: [Brain Diseases] explode all trees | 26,152 |
| #11 | MeSH descriptor: [Arthritis] explode all trees | 9,042 |
| #12 | MeSH descriptor: [Skin Diseases] explode all trees | 25,059 |
| #13 | MeSH descriptor: [Muscular Diseases] explode all trees | 4,020 |
| #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 |

| | |
|---------------|-------------------------|
| タイトル | SS |
| CQ | CQ33 生物学的製剤は腺外病変の改善に有用か |
| データベース | 医中誌 |
| 日付 | 2015/8/11 |
| 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) | 10,474 |
| #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) | 41,719 |
| #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 @涙嚢炎/TH | 28,620 |
| #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声明を改定



【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 |
|--|--------|----------------------|------------------|--------|--|----|------|
| RTX, Dass S, 2008 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 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 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 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: 3301-3 | 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 | | |
| 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 | DMARDS | 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 | | |
| Devauchelle-Pensec.V,2011 Clin Exp Rheum | 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 | | |
| Pijpe .J,2005 Arthritis Rheum, | 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 | 有害事象の増加, 感染症の増加 | | |
| Mekinian A, 2012 Clin Exp Rheumatol, | 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 | | |

【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. |
| | 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 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 ResTher 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. |

【4-8 評価シート 介入研究】

| | |
|----------|-------------------------|
| 評価ガイドライン | CG33 生物学的製剤は除外病変の改善に有用か |
| 対象 | SSの除外病変 |
| 介入 | 生物学的製剤(RTX) |
| 対照 | プラセボ |

* 各項目の評価は「高(+2)」、「中/高い(+1)」、「低(0)」の3段階
 主とめは「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 |
|-------|--------|

| 研究コード | | 研究デザイン | | 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 | | 虚偽減少バイアス | | その他 | | 非盲検性* | | 脱落* | | 対照群 | | 介入群 | | 結果 | |
| ランダム化 | コンシールメント | 盲検化 | 盲検化 | ITT | アウトカム不明 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 | 主とめ | 対象 | 介入 | 対照 | アウトカム | 主とめ | 対照群分母 | 対照群分子 | (%) | 介入群分母 | 介入群分子 | (%) | 結果数値(信頼) | 結果数値(信頼) | 信頼区間 |
| Meijer JM 2010 Arthritis Rheumatism | RCT | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 10 | 4 | 40 | 20 | 11 | 50 | NA | NA | |
| RTX Devauchelle- Pensec V 2014 Results of Internal Medicine | RCT | 0 | 0 | 0 | -1 | 0 | 0 | -1 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | -1 | 57 | 30 | 52.4 | 63 | 30 | 52.9 | NA | NA | |

コメント(懸念するセルに記入)

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------------|--|--|----------------|----------------------|---------------------|--|------------------------------|-------------------------------------|--|--|--|--|--|-------|--|--|--|--|-------|----------------------------------|--|--|----------------------------------|--|--|--|
| | | | | | 脱落併無しのためラ ンダム化完了 | | 主アウトカムに対す るデータは完全報 告あり | RTX Placeboとも に 振り分け後全員完 了 | | | | | | | | | | | | 7events per 100patients-years | | | 5events per 100patients-years | | | |
| RCTで120人が組み 入れ | | | 二重盲検化されてい る | アウトカム測定者の 盲検化が不明確 | | | Placeboで2例が問 意撤回 | ヘーヌラインの低 疾患活動性が limitation | | | | | | 全例で評価 | | | | | 全例で評価 | | | | | | | |

【4-8 評価シート 臨床研究】

| | |
|-----------------|-------------------------|
| 診療ガイドライン | OG33 生物学的製剤は腸外病変の改善に有用か |
| 対象 | SSの腸外病変 |
| 介入 | 生物学的製剤(ABT) |
| 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

| | |
|--------------|-----------|
| アウトカム | ESSPRI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* | | | | リスク入数(アウトカム率) | | | | | 治療群(例数) | 対照群(例数) | 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 | 家とめ | 違反関係 | 効果減弱交絡 | 効果の大きさ | 家とめ | 対象 | 介入 | 対照 | アウトカム | 家とめ | 対照群分母 | 対照群分子 | (%) | | | | 介入群分母 | 介入群分子 | (%) | | | | | | | | | | | |
| ABT, Meiners PM, 2014, ARD, 73:1393-96 | その他 | -2 | -2 | 0 | 0 | 0 | -2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | 0 | -1 | | | | | 15 | | | | | | | | | | | | | | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| コメント(緑着するセルに記入) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Iarm試験 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

【4-8 評価シート 臨床研究】

| | |
|-----------------|-------------------------|
| 診療ガイドライン | OG33 生物学的製剤は腸外病変の改善に有用か |
| 対象 | SSの腸外病変 |
| 介入 | 生物学的製剤(ABT) |
| 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

| | |
|--------------|-----------|
| アウトカム | ESSDAI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* | | | | リスク入数(アウトカム率) | | | | | 治療群(例数) | 対照群(例数) | 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 | 家とめ | 違反関係 | 効果減弱交絡 | 効果の大きさ | 家とめ | 対象 | 介入 | 対照 | アウトカム | 家とめ | 対照群分母 | 対照群分子 | (%) | | | | 介入群分母 | 介入群分子 | (%) | | | | | | | | | | |
| ABT, Meiners PM, 2014, ARD, 73:1393-96 | その他 | -2 | -2 | 0 | 0 | 0 | -2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | 0 | -1 | | | | | 15 | | | | | | | | | | | | | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| コメント(緑着するセルに記入) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Iarm試験 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| 【4-8 評価シート 縦断研究】 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|-------------------------|----------|--------|--------|----------|-----|--------|--------|--------|-----|-------|----|----|-------|--|------------------|-------|-----|------------|---------|------|-------|-------|-----|--|--|
| 評価ガイドライン | CQ33 生物学的製剤は腫外病変の改善に有用か | | | | | | | | | | | | | | バイアスリスク・非直接性 | | | | | | | | | | | |
| 対象 | SSの腫外病変 | | | | | | | | | | | | | | 各ドメインの評価は“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階 | | | | | | | | | | | |
| 介入 | 生物学的製剤(ABT) | | | | | | | | | | | | | | 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 | | | | | | | | | | | |
| 対照 | なし | | | | | | | | | | | | | | ** 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 | | 有害事象の増加 | | | | | | | | | | | | | | 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 | 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) | 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 | 量反応関係 | 効果継続交待 | 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 | (%) | | |
| ABT, Adler S. 2013. Arthritis Care & Research: 65: 1862-8 | コホート研究 | -2 | -2 | -1 | -1 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | 0 | -1 | | | | 11 | | | | | | |
| ABT, Tsuboi H. 2015. Mod Rheumatol: 25: 187-93 | コホート研究 | -2 | -2 | 0 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | 0 | -1 | | | | 32 | | | | | | |

| コメント(数値するセルに記入) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|----|---|------|----------------|--|--|
| harm試験 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | 11 | 3 | 27.3 | 24週での有害事象の記載あり | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | 32 | 5 | 15.6 | 24週での有害事象の記載あり | | |

| 【4-8 評価シート 縦断研究】 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|-------------------------|----------|--------|--------|----------|-----|--------|--------|--------|-----|-------|----|----|-------|--|------------------|-------|-----|------------|---------|------|-------|-------|-----|--|--|
| 評価ガイドライン | CQ33 生物学的製剤は腫外病変の改善に有用か | | | | | | | | | | | | | | バイアスリスク・非直接性 | | | | | | | | | | | |
| 対象 | SSの腫外病変 | | | | | | | | | | | | | | 各ドメインの評価は“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階 | | | | | | | | | | | |
| 介入 | 生物学的製剤(ABT) | | | | | | | | | | | | | | 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 | | | | | | | | | | | |
| 対照 | なし | | | | | | | | | | | | | | ** 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 | | 感染症の増加 | | | | | | | | | | | | | | 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 | 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) | 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 | 量反応関係 | 効果継続交待 | 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 | (%) | | |
| ABT, Tsuboi H. 2015. Mod Rheumatol: 25: 187-93 | コホート研究 | -2 | -2 | 0 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | 0 | -1 | | | | 32 | | | | | | |

| コメント(数値するセルに記入) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|----|---|-----|---------------|--|--|
| harm試験 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | 32 | 3 | 9.4 | 24週での感染症の記載あり | | |

【4-8 評価シート 臨床研究】

| | |
|----------|-------------------------|
| 評価ガイドライン | QQ33 生物学的製剤は腫瘍病変の改善に有用か |
| 対象 | SSの腫瘍病変 |
| 介入 | 生物学的製剤(PFX) |
| 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
 主効果は「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
 主効果は「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結にまとめる

| アウトカム | | バイアスリスク* | | | | | | | バイアスリスク* | | | | | バイアスリスク* | | | | バイアスリスク* | | | | | | | |
|---|--------|----------|--------|-------------|-------------|-----------|----------|----------|----------|----|----|----------|----|----------|----|----------|----|----------|----|--|--|--|--|--|--|
| 評価研究 | | 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 | | バイアスリスク* | | | | バイアスリスク* | | | | バイアスリスク* | | | | | | | | | |
| 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 | バイアスリスク* | | | | バイアスリスク* | | | | バイアスリスク* | | | | | | | | | |
| | | 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 | | | | | | | |
| JPN, 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 | 0 | -2 | 0 | -1 | 0 | 16 | | | | | | |
| JPN, Steinfield, SD, 2002, A & B 46, S301-3 | その他 | -2 | -2 | 0 | 0 | -1 | 0 | -2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -2 | 0 | -1 | 0 | 10 | | | | | | |

コメント(読者するセルに記入)

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|----|---|------|---------------|--|--|
| farm試験 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | 16 | 3 | 18.8 | 14週での感染症の記載あり | | |
| farm試験 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | 10 | 2 | 20 | 50週での感染症の記載あり | | |

【4-8 評価シート 信頼研究】

| | |
|----------|-------------------------|
| 診療ガイドライン | Q033 生物学的製剤は腫瘍病変の改善に有用か |
| 対象 | SSの腫瘍病変 |
| 介入 | 生物学的製剤(ペリムマブ) |
| 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
 主効果は「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
 主効果は「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* | | | | | | | | | | | リスク人数(アウトカム率) | | | | | | 効果指標(信頼) | | | | | | |
|--------------------------------|--------|-------------|-------------|-----------|----------|-----|--------|--------|-----|----|-------|----|---------------|---------------|-------|-------|-----|-------|----------|----------|---------|------|-----|----|----|
| 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 | 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 | | | |
| | | 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 | 主効果 | 交互作用 | 結果の大きさ | 主効果 | 対象 | 介入 | 対照 | アウトカム | 主効果 | 対照群分母 | 対照群分子 | (%) | 介入群分母 | 介入群分子 | | | | (%) | | |
| ペリムマブ、 Marette X, ARD, 2015 | コホート研究 | -2 | -2 | -2 | -2 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | -1 | -2 | 0 | -1 | | | | 30 | 18 | 60 | NA | NA | NA |

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------|--|---------|-------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|-----|-----|--|--|------|----------|
| コメント(該当するセルに記入) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1armの前向き研究 | | 併用薬に差あり | 脱落例あり | | | | | | | | | | | 併用薬にばらつきあり | | | | | | | | | | | | 4.6 | 4.7 | | | 0.89 | 有意な改善はなし |

【4-8 評価シート 信頼研究】

| | |
|----------|-------------------------|
| 診療ガイドライン | Q033 生物学的製剤は腫瘍病変の改善に有用か |
| 対象 | SSの腫瘍病変 |
| 介入 | 生物学的製剤(ペリムマブ) |
| 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
 主効果は「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
 主効果は「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* | | | | | | | | | | | リスク人数(アウトカム率) | | | | | | 効果指標(信頼) | | | | | | |
|--------------------------------|--------|-------------|-------------|-----------|----------|-----|--------|--------|-----|----|-------|----|---------------|---------------|-------|-------|-----|-------|----------|----------|---------|------|-----|----|----|
| 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 | 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 | | | |
| | | 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 | 主効果 | 交互作用 | 結果の大きさ | 主効果 | 対象 | 介入 | 対照 | アウトカム | 主効果 | 対照群分母 | 対照群分子 | (%) | 介入群分母 | 介入群分子 | | | | (%) | | |
| ペリムマブ、 Marette X, ARD, 2015 | コホート研究 | -2 | -2 | -2 | -2 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | -1 | -2 | 0 | -1 | | | | 30 | 18 | 60 | NA | NA | NA |

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------|--|---------|-------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|-----|-----|--|--------|-----------|
| コメント(該当するセルに記入) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1armの前向き研究 | | 併用薬に差あり | 脱落例あり | | | | | | | | | | | 併用薬にばらつきあり | | | | | | | | | | | | 6.6 | 5.4 | | 0.0174 | 28wでの改善あり |

【4-8 評価シート 観察研究】

| | |
|----------|------------------------|
| 評価ガイドライン | Q33 生物学的製剤は除外病変の改善に有用か |
| 対象 | SSの除外病変 |
| 介入 | 生物学的製剤(ベリムマブ) |
| 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
 主とめは“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる
 ※上乗要因
 各項目の評価は“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階
 主とめは“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる
 ※アウトカムごとに別個に主とめる

| アウトカム | | バイアスリスク* | | | | | | | 上乗要因** | | | 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 | 主とめ | 量反応関係 | 効果減弱交絡 | 効果の大きさ | 主とめ | 対象 | 介入 | 対照 | アウトカム | 主とめ | 対照群分母 | 対照群分子 | (%) | 介入群分母 | 介入群分子 | (%) | 効果指標(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 | |
| ベリムマブ, Mariette X, ARD, 2015 | 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(執筆するセルに記入)

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------|--|--|---------|-------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|-----|-----|--|--------|-----------|
| farmの向き研究 | | | 併用薬に差あり | 脱落例あり | | | | | | | | | | | | | | | | | | 8.8 | 6.3 | | 0.0015 | 28%での改善あり |
|-----------|--|--|---------|-------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|-----|-----|--|--------|-----------|

【4-8 評価シート 観察研究】

| | |
|----------|------------------------|
| 評価ガイドライン | Q33 生物学的製剤は除外病変の改善に有用か |
| 対象 | SSの除外病変 |
| 介入 | 生物学的製剤(ベリムマブ) |
| 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
 主とめは“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる
 ※上乗要因
 各項目の評価は“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階
 主とめは“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる
 ※アウトカムごとに別個に主とめる

| アウトカム | | バイアスリスク* | | | | | | | 上乗要因** | | | 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 | 主とめ | 量反応関係 | 効果減弱交絡 | 効果の大きさ | 主とめ | 対象 | 介入 | 対照 | アウトカム | 主とめ | 対照群分母 | 対照群分子 | (%) | 介入群分母 | 介入群分子 | (%) | 効果指標(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 | |
| ベリムマブ, Mariette X, ARD, 2015 | コホート研究 | -2 | -2 | -2 | -2 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -1 | -2 | 0 | -1 | | | | | 30 | 12 | 40 | NA | NA | NA |

コメント(執筆するセルに記入)

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------|--|--|---------|-------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|----|----|----|--|--|-----------|
| farmの向き研究 | | | 併用薬に差あり | 脱落例あり | | | | | | | | | | | | | | | | | | 30 | 12 | 40 | | | 有害事象の記載あり |
|-----------|--|--|---------|-------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|----|----|----|--|--|-----------|

【4-8 定性的システマティックレビュー】

| | | |
|--------------|----------------------|--------------------|
| CQ | CQ33 | 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 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 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 ベリムマブ: 1 つの 1arm 試験で baseline から ESSPRI の改善を認めた |

| | |
|--------------------|---|
| O3 | 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 |

| | |
|--|--|
| | <p>ABT:1つの1arm試験ではbaselineからESSDAIの改善を認めた</p> <p>ベリムマブ:1つの1arm試験でbaselineからESSDAIの改善を認めた</p> |
|--|--|

| | |
|--------------------|---|
| O4 | 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-中程度であった |
| コメント | <p>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</p> <p>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</p> <p>ABT:2つのコホート研究で有害事象の記載あり</p> <p>ベリムマブ:1つのコホート研究で有害事象の記載あり</p> |

| | |
|--------------------|---|
| O5 | 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-中程度であった |
| コメント | <p>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</p> <p>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</p> <p>ABT:1つのコホート研究で感染症の記載あり</p> |

【4-10 SRレポートのまとめ】

| |
|---|
| <p>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。</p> <p>インフリキシマブ(IFX):</p> <p>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).</p> <p>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).</p> <p>1本のRCT[採用論文 1]で有害事象の記載を認めた(C).</p> <p>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).</p> <p>1本のRCT[採用論文 1]で感染症の記載を認めた(C).</p> |
|---|

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 の改善は認めなかった.

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投与による有害事象の発生や感染症の増悪を来す可能性もある.

【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. |
| | 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 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 ResTher 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 | 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 | 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 |

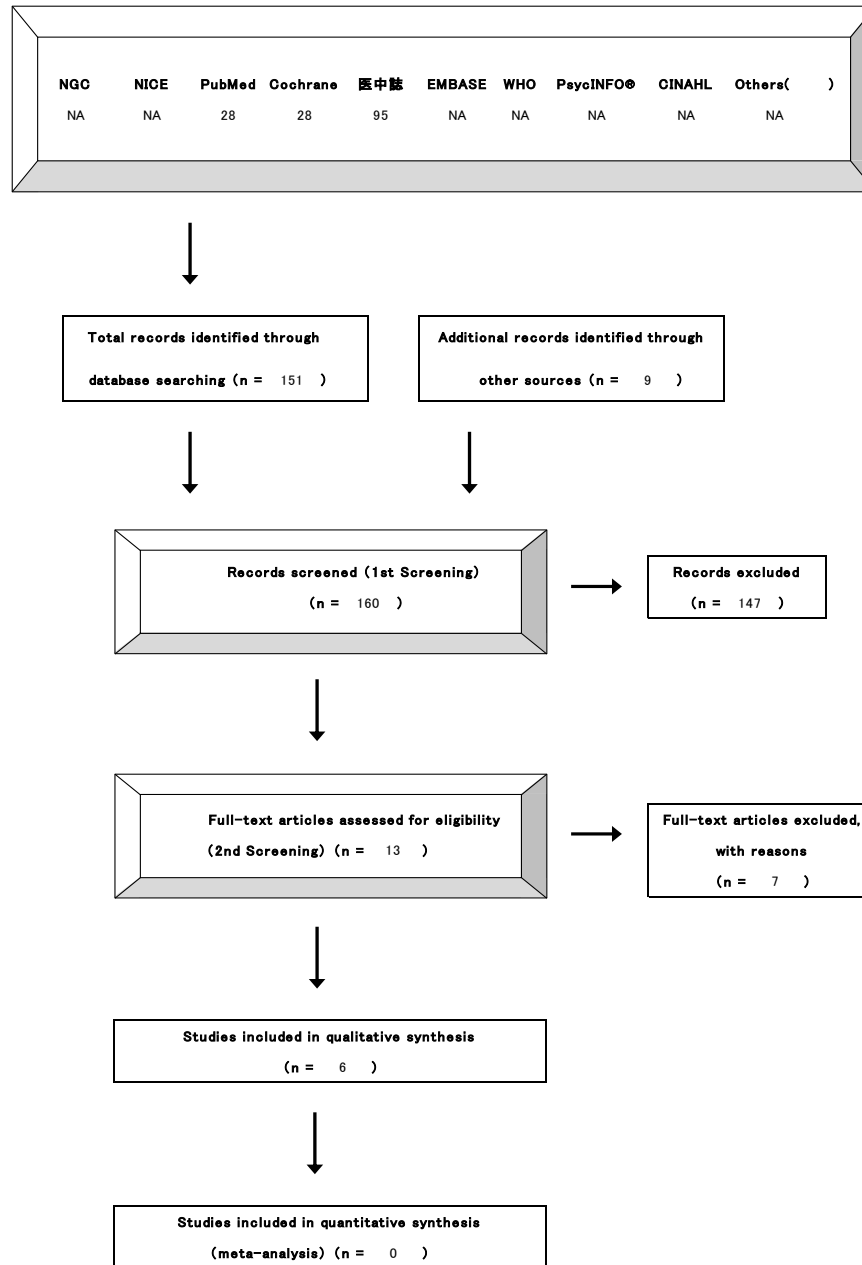
| タイトル | SS | |
|--------|--|--------|
| CQ | CQ34 ステロイドの全身投与は小児患者の腺外病変・腺病変の改善に有用か | |
| データベース | Cochrane | |
| 日付 | 2015/9/9 | |
| 検索者 | 野田久愛 | |
| # | 検索式 | 文献数 |
| #1 | Corticosteroid:ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 6,992 |
| #2 | Corticosteroids:ti,ab,kw (Word variations have been 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 プレドニゾン/AL | 54,996 |
| #6 | Methylprednisolone/TH or メチルプレドニゾン/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 他. 日本小児血液学会雑誌,2002 | 症例集積 | 原発性 SS 8 例(8~15 歳, 男 2, 女 6) | 髄膜炎に対する PSL 投与あり 7 人, なし 1 人 | 個人における反復性髄膜炎に対してステロイド投与の有無による予後の比較 | 臨床症状 | | 以下の報告症例 7 例(※)と自験 2 例(11 歳男と 8 歳女, うち男児例は次の報告例と同一で, その後の経過を含む)をまとめたもの |
| ※鹿野高明 他. 小児科臨床 1999 | 症例報告 | 原発性 SS 11 歳男 | 初回髄膜炎は抗生剤使用, 髄膜炎再発時に PSL60mg, デキサメサゾン 18mg | 髄膜炎反復(2 回) | 臨床症状, 免疫グロブリン, 血清アミラーゼ | ✓ | 上記症例集積の症例 |
| ※Kobayashi I, et al. Eur J Pediatr. 1996 | 症例報告 | 原発性 SS 14 歳女 | 2 回髄膜炎既往(8 歳と 9 歳)のときはステロイド投与記載なし, 3 回目で PSL 使用 | 髄膜炎反復(3 回) | 臨床症状, 補体 | ✓ | 上記症例集積の症例 |
| ※Ohtsuka T, et al. J Pediatr. 1995 | 症例報告 | 原発性 SS 9 歳女 | 髄膜炎, 脳脊髄炎に対する PSL 2mg/kg, メチルプレドニゾン 30mg/kg 投与 | None | 臨床症状, MRI 画像 | ✓ | 上記症例集積の症例 |
| ※松永健司 他. 日本小児科学会雑誌 1995 | 症例報告 | 原発性 SS 15 歳女 | 髄膜炎に対する PSL 40mg 投与 | None | 臨床症状, MRI 画像 | ✓ | 上記症例集積の症例 |
| ※小須賀基通 他. 小児科臨床 1998 | 症例報告 | 原発性 SS 14 歳男 | 2 回の髄膜炎に対してステロイド投与なし | None | 臨床症状 | ✓ | 上記症例集積の症例 |
| ※大西敏弘 他. 日本小児科学会雑誌 2000 | 症例報告 | 原発性 SS 9 歳女 | 3 回髄膜炎既往時ステロイド投与記載なし, 4 回目で PSL 使用 | 髄膜炎反復(4 回) | 臨床症状 | ✓ | 上記症例集積の症例 |
| ※八十嶋弘一 他. 臨床小児医学 1999 | 症例報告 | 原発性 SS 12 歳女 | 髄膜炎に対する PSL 30mg 投与 | None | 臨床症状 | ✓ | 上記症例集積の症例 |

| | | | | | | | |
|---|------|--|--|---------------------------------|---------------|---|--|
| 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當であるが, Otsuka T らの 9 歳女児報告例との比較は可能 |
| 岩田 直美 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 人「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) | 尿管アジドースに対するステロイド投与 | 自験 13 歳女児と既報 12 例との比較 | 腎の予後 | | 近位尿管アジドース 1, 近位+遠位 1, 遠位 8, 記載なし 3 |
| Katayama I, et al. Modern Rheumatology 2010 | 症例集積 | SS 120 例 (7~78 歳, 男 20, 女 100) | 環状紅斑に対する全身ステロイド投与 | 局所ステロイド投与との比較 | 皮疹 | | 自験 28 症例 (原発性 SS 23, 続発性 SS 5) と既報 92 例の検討 |
| 関口 明子 他. 皮膚臨床 2012 | 症例報告 | SS 8 歳男 | 顔面環状紅斑に対する PSL 18mg/day の投与 | タクロリムス外用 | 皮疹 | ✓ | 症例報告であるが, Katayama I らの症例集積との比較は可能 |

| | | | | | | | |
|--|------|---|---|---------------------|------------------------|---|--|
| 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 |
| 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γ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 安仁 他. リウマチ 2001 | 症例報告 | 原発性SS 12歳女 | 耳下腺腫脹, 関節痛, 下腿紫斑に対するPSL 0.6mg/kg, MPSLパルス | None | 臨床症状, 血液検査 | ✓ | 症例報告のため除外. MPSLパルス後に紫斑が一過性に増悪した |
| 松下 香子 他. 日本小児科学会雑誌 2009 | 症例報告 | 原発性SS 14歳女 | 急性尿細管間質性腎炎(Fanconi)症候群合併に対してPSL 75mg/day+アザチオプリン 100mg/dayの投与 | None | 腎機能 | ✓ | 症例報告のため除外 |

| | | | | | | | |
|---------------------------|------|-------------------------|--|------|------------|---|---|
| 辻 祐一郎 他. 日本小児腎臓病学会雑誌 2000 | 症例報告 | 原発性 SS 11 歳女と 10 歳女の姉妹例 | 乾燥自覚, 免疫グロブリン高値に 対して姉に PSL 0.5mg/kg, 妹に 1mg/kg の投与 | None | 乾燥自覚, 血液検査 | ✓ | 姉妹例の症例報告であるが, PSL 投与量が異なることと, 乾燥自覚の評価方法の記載がないこと. プレドニン投与前後の他覚所見の涙液, 唾液量の記載がないことから除外 |
|---------------------------|------|-------------------------|--|------|------------|---|---|

【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 2003;162:661-5. | Primary Sjögren syndrome in the paediatric age: a 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. |

【4-6 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 | 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(種類) | 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 | 症例現像バイアス | その他 | | まとめ | 量反応関係 | 効果減弱交絡 | 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 | | | | | | |
| | | 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 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 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導管周囲に1フォーカス以上のリンパ球浸潤を認めた症例8例(原発性SS 6, 続発性SS 2)を対象とし、発症時および発症時から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年の差がある。エントリー期間、調査対象者の総数の記載がない | PSL投与量異なる。また、長期群のうちの一はシリピンを併用している | 病理医1人による言換化が行われている | 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あいまい | 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 | ステロイド投与のない無治療の原発性SS 2人 | 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くステロイド3人 | 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 |
|--|---|-----------------------------------|--------------------|------------------|----------------|----------------------|--------------------------|--------------------------|------------------------|--------------------------|---------------------------|--------------------------|--------|--------|

【4-7 評価シート エビデンス総体】

| | |
|----------|--------------------------------------|
| 診療ガイドライン | 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 |
| 対象 | 小児原発性シェーグレン症候群(16歳未満) |
| 介入 | PSL投与 |
| 対照 | 無治療 |

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)

| 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 | (%) | | | | | | | | |
| 口唇小唾液腺組織の進行抑制/1 | コホート研究/1 | -1 | | -1 | -1 | -1 | +1 | 2 | 2 | 100 | 3 | 1 | 33.3 | RR | 0.33 | 0.07-1.65 | 非常に弱(D) | 9 | 自覚症状、唾液分泌量、有害事象の記載なし | | |
| 腺外症状の改善/5 | 症例集積 | -2 | -1 | -1 | -1 | -1 | 0 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | 非常に弱(D) | 9 | 有害事象の記載なし | | |

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ができない | | | | | | | | 原発性SSのみ | | | | | 評価者が計算 | 評価者が計算 | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | 有効率は22~100% | | | | |

【4-8 定性的システマティックレビュー】

| | | |
|--------------|--------------------|---------------------------------|
| 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 |
| P | 16歳未満の小児シェーグレン症候群 | |
| I | ステロイドの全身投与(内服, 点滴) | |
| C | 無治療 | |
| 臨床的文脈 | | 腺病変, 腺外病変の改善, 有害事象 |

| | |
|--------------------|--|
| O1 | 腺組織の改善 |
| 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, ステロイド投与群は無治療群に比べて口唇小唾液腺のリンパ球浸潤と線維化の悪化を1/3に減らす傾向にあったが, 有意水準に達しなかった |

| | |
|--------------------|---|
| 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, 尿管管性アシドーシス, 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]で無治療と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, 尿管管性アシドーシス, 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 2003;162:661-5. | Primary Sjögren syndrome in the paediatric age: a 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. 日見誌 2009;113:1856-60. | 尿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. 日見腎誌 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. 日見誌 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. 日見誌 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 | CQ35 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 | CQ35 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 |

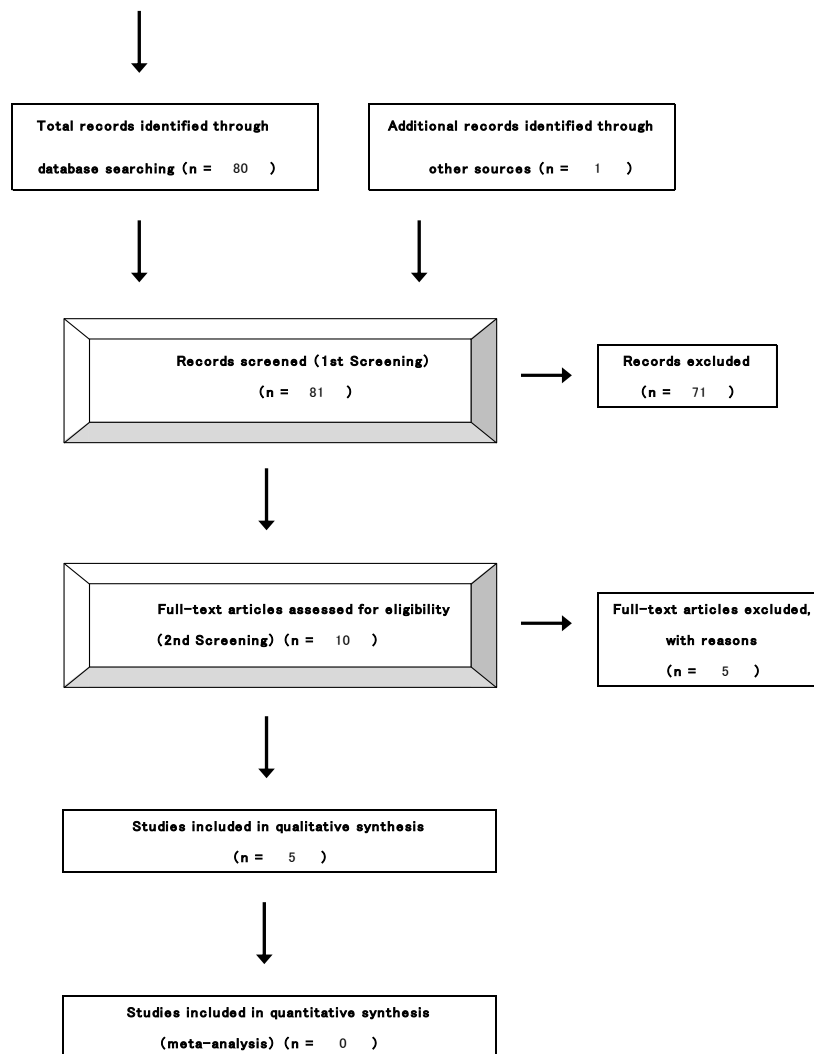
| | |
|---------------|---------------------------------|
| タイトル | SS |
| CQ | CQ35 免疫抑制薬は小児患者の腺外病変・腺病変の改善に有用か |
| データベース | 医中誌 |
| 日付 | 2015/7/29 |
| 検索者 | 山岸なおみ |

| # | 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 | 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

| NGC | NICE | PubMed | Cochrane | 医中誌 | EMBASE | WHO | PsycINFO® | CINAHL | Others() |
|-----|------|--------|----------|-----|--------|-----|-----------|--------|-----------|
| NA | NA | 19 | 25 | 36 | NA | NA | NA | NA | NA |



【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 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 人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) | 尿管アジ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當であるが, 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 SLE+SSと、10歳女児 原発性) | 腎炎に対してPSL+シクロフォスファミド投与 | 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例を抽出した。うち10歳の原発性SSはBodganovic Rらの症例集積に含まれる |
| Katayama I, et al. Modern Rheumatology 2010 | 症例集積 | SS 120例(7~78歳, 男20, 女100) | 環状紅斑に対する全身ステロイド投与, タクロリムス投与 | None | 皮疹 | ✓ | 自験28症例(原発性SS23, 続発性SS5)と既報92例の検討。タクロリムス投与例が少なく、投与された患者の年齢が不明 |
| 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 |
| Ohtsuka T, et al. J Pediatr. 1995 | 症例報告 | 原発性SS 9歳女 | 髄膜炎, 脳脊髄炎に対するPSL 2mg/kg, メチルプレドニゾン 30mg/kg 投与 | None | 臨床症状, MRI画像 | ✓ | SRでHoshina Tの症例と比較に用いた |
| 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 |
| 松下 香子 他. 日本小児科学会雑誌 2009 | 症例報告 | 原発性SS 14歳女 | 急性尿細管間質性腎炎(Fanconi)症候群合併に対してPSL 75mg/day+アザチオプリン 100mg/dayの投与 | None | 腎機能 | ✓ | 症例報告のため除外 |

| | | | | | | | |
|-------------------------|------|--------|-------------------------|------|------------|---|-----------|
| 高橋久美子 他, 日本小児科学会雑誌 2007 | 症例報告 | SS 6歳男 | 肺病変, 腎病変に対するPSL, タクロリムス | None | 臨床症状, 血液検査 | ✓ | 症例報告のため除外 |
|-------------------------|------|--------|-------------------------|------|------------|---|-----------|

【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. |

【4-6 評価シート 観察研究】

| | |
|----------|---------------------------------|
| 診療ガイドライン | CQ35 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 |

*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 | | 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) | | | | | | 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 | 症例観察バイアス | その他 | まとめ | 量反応関係 | 効果減弱交絡 | 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 | | |
| Iwata N, 2009 | コホート研究 | -1 | -1 | 0 | 0 | -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 R, 2013 | 症例集積 | -2 | -2 | -1 | -2 | -2 | -2 | 0 | 0 | 0 | 0 | -1 | -1 | -1 | 0 | -1 | 4 | 4 | 100 | 5 | 3 | 60 | NA | NA | | | |
| Kobayashi I, 1996 | 症例集積 | -2 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -1 | -1 | 0 | 0 | NA | NA | NA | 2 | 2 | 100 | NA | NA | | | |
| Hoshina T, 2008 | 症例集積 | -2 | -1 | 0 | -1 | -2 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | -1 | -1 | | 0 | -1 | 1 | 1 | 100 | 1 | 1 | 100 | NA | NA | | | |
| Singer NG, 2008 | 症例集積 | 0 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | -1 | -1 | | 0 | NA | NA | NA | 6 | 6 | 100 | NA | NA | | | | |

【4-6 評価シート 観察研究】

| | |
|----------|--------------------------------|
| 診療ガイドライン | Q35 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 |

*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(種類) | | 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 | 症例観察バイアス | その他 | | | まとめ | 量反応関係 | 効果減弱交絡 | 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 | | | | | |
| | | 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 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Singer NG, 2008 | 症例集積 | 0 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | -1 | 0 | -1 | NA | NA | NA | 6 | 1 | 16.7 | NA | NA | | | | | | |

コメント(該当するセルに記入)

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----------------------|--|------------------|-------|-----------|---------|--------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|------------|--|--|--|--|--|--|--|---------------|-----------------|--|--|--|
| 1997~2000年に診断された小児SS | | 免疫抑制剤使用のプロトコルがない | 可能性あり | 観察期間がさまざま | 補正していない | 出版バイアスの可能性あり | | | | | | | | | | 単一群のため評価なし | | | | | | | | ヒドロキソクロロキン使用者 | 有害事象発症者(皮膚色素沈着) | | | |
|----------------------|--|------------------|-------|-----------|---------|--------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|------------|--|--|--|--|--|--|--|---------------|-----------------|--|--|--|

【4-7 評価シート エビデンス総体】

| | |
|----------|---------------------------------|
| 診療ガイドライン | CQ35 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)

| | | | | | | | | 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(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 |
| 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、有害事象の記載なし |
| 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 | CQ35 | 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ンドーシス, 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 | ヒドロキシンクロキンを使用した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】

| |
|---|
| <p>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。</p> <p>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)。</p> |
|---|

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と比較した。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 | CQ36 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 |

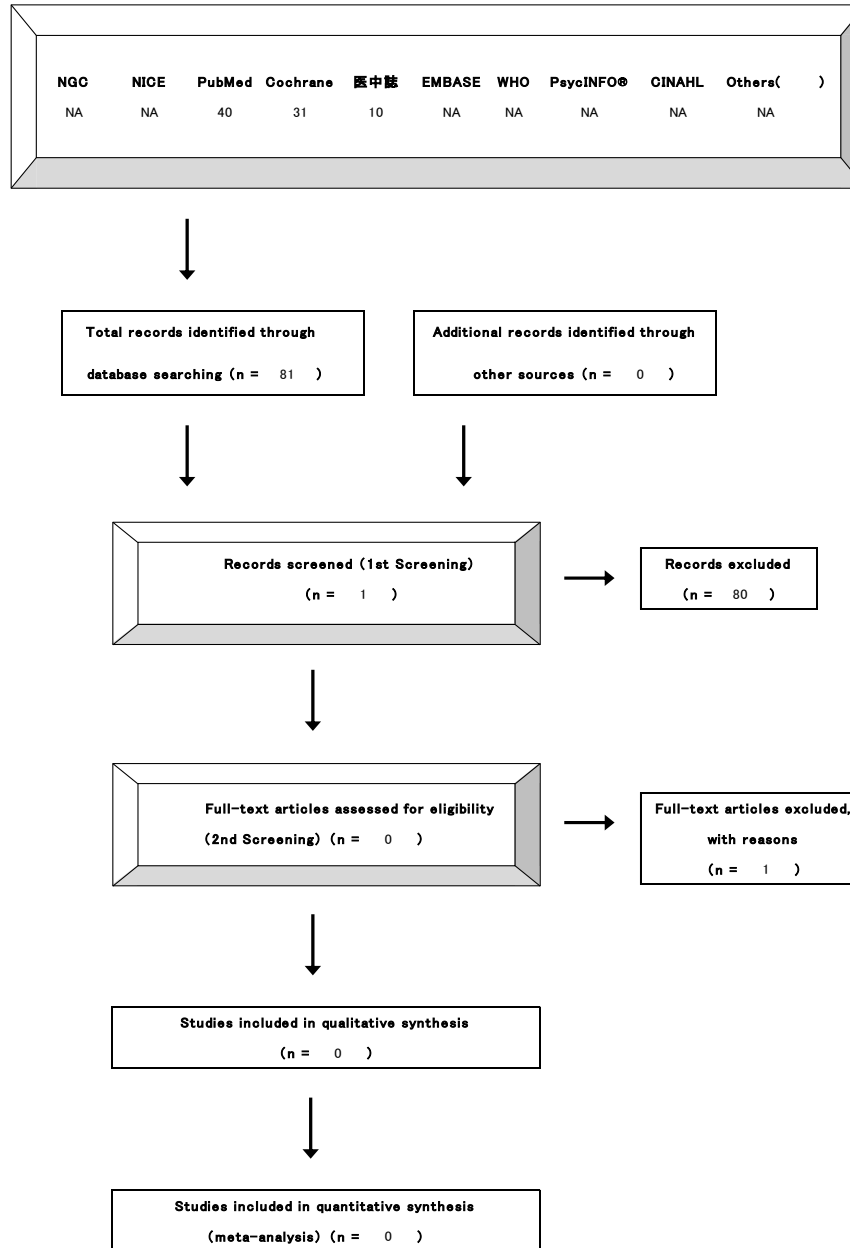
| | | |
|--------|----------------------------------|--|
| タイトル | SS | |
| CQ | CQ36 生物学的製剤は小児患者の腺外病変・腺病変の改善に有用か | |
| データベース | Cochrane | |

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

| | |
|---------------|----------------------------------|
| タイトル | SS |
| CQ | CQ36 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 | 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 | 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 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(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 |

【4-10 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. |

[🏠 目次に戻る](#)

【4-1 データベース検索結果】

| タイトル | SS | |
|--------|--|--------|
| QQ | 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 | quinuclidines[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 | |
|--------|--|-------|
| QQ | 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 |

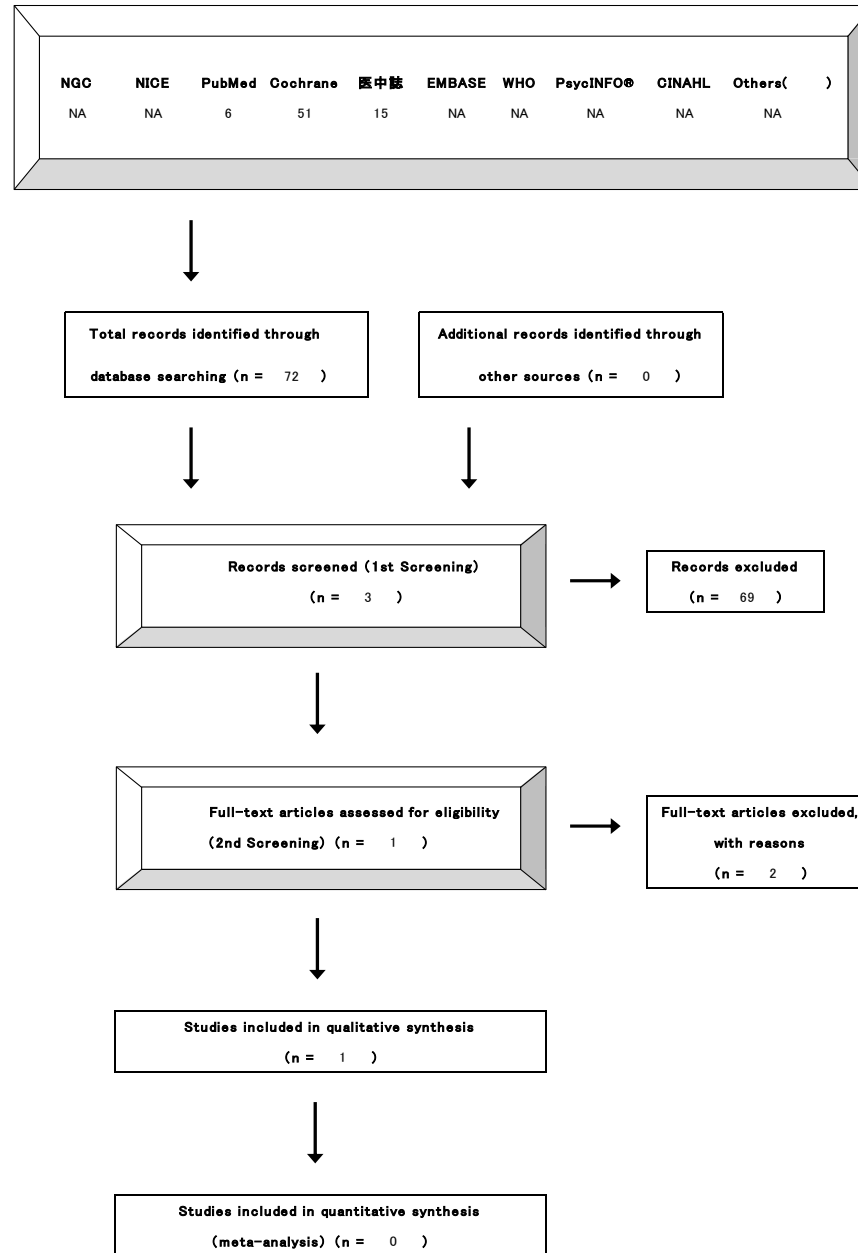
| | | |
|-----|--|-----|
| #24 | Sjögren syndrome:ti,ab,kw in Trials (Word variations have been searched) | 77 |
| #25 | #22 or #23 or #24 | 349 |
| #26 | #21 #25 | 51 |

| | |
|---------------|---|
| タイトル | SS |
| CQ | 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 | 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 アンブロキシオール/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 | ✓ | 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 | ✓ | 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 | Q037 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 |
| 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 | 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

| 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 | 効果減弱交絡 | 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 |
| | | Tomita M, 2010 | コホート研究 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | NA | NA | NA | 5 | 5 | 100 | 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 | QQ37 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 |
| 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 |

*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 | 選択バイアス | 実行バイアス | 検出バイアス | 症例調査バイアス | その他 | まとめ | 量反応関係 | 効果減弱交差 | 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 |
| | | 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 | 不十分な交差の調整 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Tomita M, 2010 | コホート研究 | -1 | 0 | 0 | 0 | -1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 | 0 | 0 | 5 | 4 | 80 | 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ソニンテスト正常(2g/2分以上)症例数に換算 | | | | | ピロカルピン投与後のサクソニンテスト正常(2g/2分以上)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 | CG37 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 |
| 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 | 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 | | 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 | 症例現象バイアス | その他 | | まとめ | 量反応関係 | 効果減弱交差 | 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 | | | | | | | | |
| | | 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 | 1 | 20 | 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 | | | | | | | | | | | | 発汗のためピロカルピン減量された | | | | |
|------------------------|--------------------------|--|--|--|--|---------------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|------------------|--|--|--|--|

【4-8 定性的システマティックレビュー】

| | | |
|--------------|-------------------|--|
| CQ | 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 | |
| 臨床的文脈 | | 腺病変, 腺外病変の改善, 有害事象 |

| | |
|--------------------|---|
| O1 | 乾燥自覚症状の改善 |
| 非直接性のまとめ | 1本のコホート研究で非直線性は低リスクであった |
| バイアスリスクのまとめ | 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 |
| 非一貫性その他のまとめ | 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 |
| コメント | 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 |

| | |
|--------------------|--|
| O2 | 唾液分泌量 |
| 非直接性のまとめ | 1本のコホート研究で非直線性は低リスクであった |
| バイアスリスクのまとめ | 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 |
| 非一貫性その他のまとめ | 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 |
| コメント | 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 |

| | |
|--------------------|--|
| O3 | 有害事象 |
| 非直接性のまとめ | 1本のコホート研究で非直線性は低リスクであった |
| バイアスリスクのまとめ | 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 |
| 非一貫性その他のまとめ | 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 |
| コメント | 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】

| | | |
|-------|---|---|
| 採用論文 | Tomita M. Mod Rheumatol 20:486-90. 2010 [1] | Tomita 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 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參養榮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. |

[🔍 目次に戻る](#)

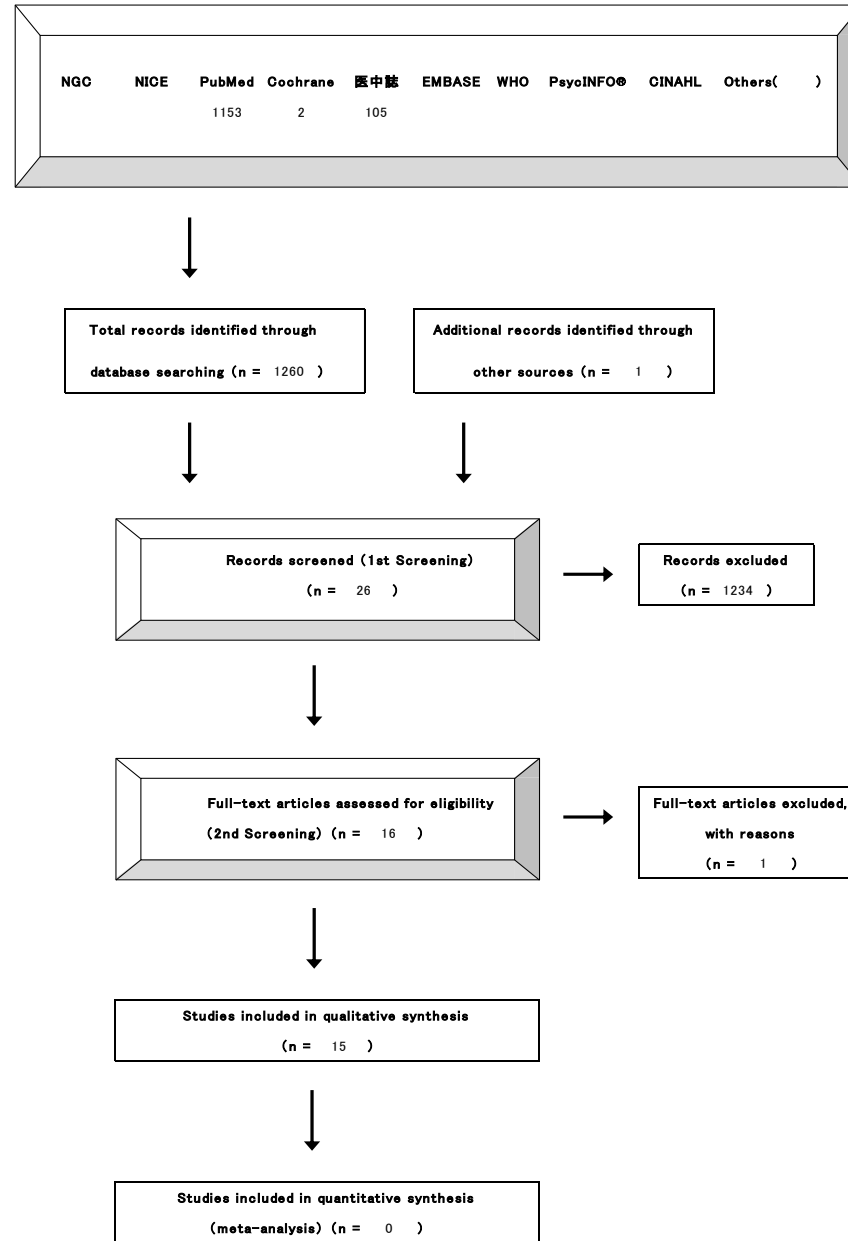
【4-1 データベース検索結果】

| タイトル | SS | |
|--------|---|-------|
| CQ | CQ38 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 | 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]) AND ("Pregnancy"[Mesh] OR "Congenital, Hereditary, and Neonatal Diseases and Abnormalities"[Mesh] OR "Fetus"[Mesh] OR "Infant, newborn"[Mesh] 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]) | 1,153 |

| タイトル | SS | |
|--------|--|---------|
| CQ | CQ38 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 | 182,771 |
| #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) | 16,60 |
| #5 | #3 and #4 Publication Year from 2000, in Trials | 2 |

| | | |
|---------------|---|------------|
| タイトル | SS | |
| CQ | CQ38 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 ET J Am Coll Cardiol 2011 | A prospective study | 142 mother SSA+ | | None | 0 CHB | | AV 伝導の延長は CHB の指標にならない |
| Pisoni CN, et al. Arthritis Rheum. 2010;62(4):1147-52. | non-randomised, multi-center, prospective study | 22 mothers in 24 pregnancies, | 15 IVIG group | 7 control | 3 度 block の発症(胎児心電図) | | |

| | | | | | | | |
|--|---|--|---|--|---|------------------|---|
| Friedman DM, et al. Am J Cardiol. 2009;103(8):1102-6. | multicenter open label, non-randomised, prospective study | SSA 陽性母の CHB 胎児 | 30 treated with DEX | 10 untreated | 胎児死亡, 児の 1 年生存, 出産の週数 | | |
| Friedman DM Circulation 2008 | A multicenter, prospective, observational study | 95 mother SSA+ (98 pregnancies) 21 pSS & 5 sSS | | None | 6 CHB (0 pSS or sSS), 4 cutaneous NLE | | SSA+妊婦を対象とした前向き観察研究, イベント発生妊婦の診断記載あり |
| Makino S, et al.. Acta Obstet Gynecol Scand. 2007;86(9):1145-6. | 不詳 | 24 pregnant women with SLE and/or SS | PSL and/or plasmapheresis | | CHB の発症 | × | method の記載がなく, 研究デザインが不詳 |
| Costedoat-Chalumeau N A & R. 2004 | A singlecenter, prospective, observational study | CTD を有する妊婦 | 53 SSA + mothers (うち SS 16) | 73 SSA - mothers (うち SS なし) | 胎児予後については突然死および症候性不整脈, prolongation of QTc, sinus bradycardia | | risk of CHB 1 in 99 (1%). SS 妊婦に関するデータなし, 胎児モニタリングに主眼をおいた内容である. 胎児予後は同等 |
| Van Bergen AH, et al. Am J Obstet Gynecol. 2004;191(3):1014-8. | prospective study | SSA 陽性母, n=59 | fetal echocardiogram | control group, n=150 | AVB を予測する因子: PR interval が有用 | | |
| Jaeggi ET, et al. Circulation. 2004;110(12):1542-8. | retrospective study | 33 fetal CAVB with maternal anti-Ro/La antibodies. (total 37 fetal CAVB) | non-treated 1990-1996, before routine use of maternal DEX | treated 1997-2003, after routine use of maternal DEX | 胎児死亡, 児の 1 年生存, 心移植 | | |
| Costedoat-Chalumeau N, et al. Ann Rheum Dis. 2003;62(10):1010-2. | retrospective study | 7 mothers: 過去に 1 人か 2 人の CHB 児の既往あり. 13 subsequent pregnancies | 4 PSL 10mg/day, 6 DEX 4-5mg/day, | | CHB の発症, ステロイドによる予防効果をみた研究, 1 例も発症なし | 結果は questionable | |

| | | | | | | |
|---|------------------------|--|-----------------------|-----------|-----------------------------|--|
| Gladman G, et al. Am J Perinatol. 2002;19(2):73-80. | prospective study | 118 pregnancies in 105 women with anti-Ro and/or La positive | 胎児エコー:妊娠 18, 24, 32 週 | | CHB の発症. 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. <i>Circulation</i> . 124:1919-26. 2011 [1] | Isolated atrioventricular block in the fetus: a retrospective, multinational, multicenter study of 175 patients. |
| | Friedman DM. <i>Am J Cardiol</i> . 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. <i>Circulation</i> 110:1542-8. 2004 [3] | Transplacental fetal treatment improves the outcome of prenatally diagnosed complete atrioventricular block without structural heart disease. |
| | Tsuboi H. <i>Mod Rheumatol</i> 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., <i>Ann Rheum Dis</i> 62:1010-2. 2003 [5] | Questions about dexamethasone use for the prevention of anti-SSA related congenital heart block. |
| | Shinohara K. <i>Obstet Gynecol</i> 93:952-7. 1999 [6] | Neonatal lupus erythematosus: results of maternal corticosteroid therapy. |
| | Pisoni CN. <i>Arthritis Rheum</i> 62:1147-52. 2010 [7] | Failure of intravenous immunoglobulin to prevent congenital heart block: Findings of a multicenter, prospective, observational study. |
| | Izmirly P. <i>Circulation</i> 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. <i>Prenat Diagn</i> 34:1207-12. 2014 [9] | Outcomes of fetal echocardiographic surveillance in anti-SSA exposed fetuses at a large fetal cardiology center. |
| | Gladman G. <i>Am J Perinatol</i> . 19:73-80. 2002 [10] | Fetal echocardiographic screening of pregnancies of mothers with anti-Ro and/or anti-La antibodies. |
| | Costedoat-Chalumeau N. <i>Arthritis Rheum</i> 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. <i>Am J Obstet Gynecol</i> 191:1014-8. 2004 [12] | Prospective echocardiographic evaluation of atrioventricular conduction in fetuses with maternal Sjögren's antibodies. |
| | Jaeggi ET. <i>J Am Coll Cardiol</i> 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. <i>Circulation</i> 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. <i>Autoimmun Rev</i> 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. |

【4-8 定性的システマティックレビュー】

| | | |
|--------------|-------------------------|-----------------------|
| CQ | CQ38 | 女性患者の妊娠出産管理における留意点は何か |
| P | SSA 抗体陽性母体の心ブロックを発症した胎児 | |
| I | ステロイド | |
| G | なし または コントロール | |
| 臨床的文脈 | | |

| | |
|--------------------|---|
| O1 | 胎児死亡 |
| 非直接性のまとめ | 3つの観察研究で、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つの観察研究で、バイアスリスクは中リスクであった |
| 非一貫性その他のまとめ | 3つの観察研究で、非一貫性は中リスクであった |
| コメント | 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 |

| | |
|--------------------|---|
| O2 | 副作用 |
| 非直接性のまとめ | 3つの観察研究で、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つの観察研究で、バイアスリスクは中リスクであった |
| 非一貫性その他のまとめ | 3つの観察研究で、非一貫性は高リスクであった |
| コメント | 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 |

| | | |
|--------------|-----------------------|-----------------------|
| CQ | CQ38 | 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 | ステロイド、ヒドロキシクロロキン、IVIG | |
| G | なし または コントロール | |
| 臨床的文脈 | | |

| | |
|--------------------|---------------------------------------|
| O3 | 胎児心ブロックの発症(予防) |
| 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 | CQ38 | 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 | |
| G | 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. A rthritis 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 191:1014-8. 2004 [12] | Prospective echocardiographic evaluation of atrioventricular conduction in fetuses with maternal 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. |