

第5章 付録② CQ1～10

2. エビデンスの収集と選定（各 CQ, CQ1～38）

- CQ1 診断，治療方針の決定に有用な口腔検査は何か
- CQ2 診断，治療方針の決定に有用な眼科検査は何か
- CQ3 予後に影響する腺外病変にはどのようなものがあるか
- CQ4 特徴的な皮膚病変は何か
- CQ5 特徴的な腎病変は何か
- CQ6 特徴的な末梢神経障害は何か
- CQ7 特徴的な中枢神経障害は何か
- CQ8 特徴的な肺病変は何か
- CQ9 特徴的な関節病変は何か
- CQ10 診断に有用な自己抗体は何か

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。

2. エビデンスの収集と選定(各 CQ,CQ1~38)

SSCQ1

【4-1 データベース検索結果】

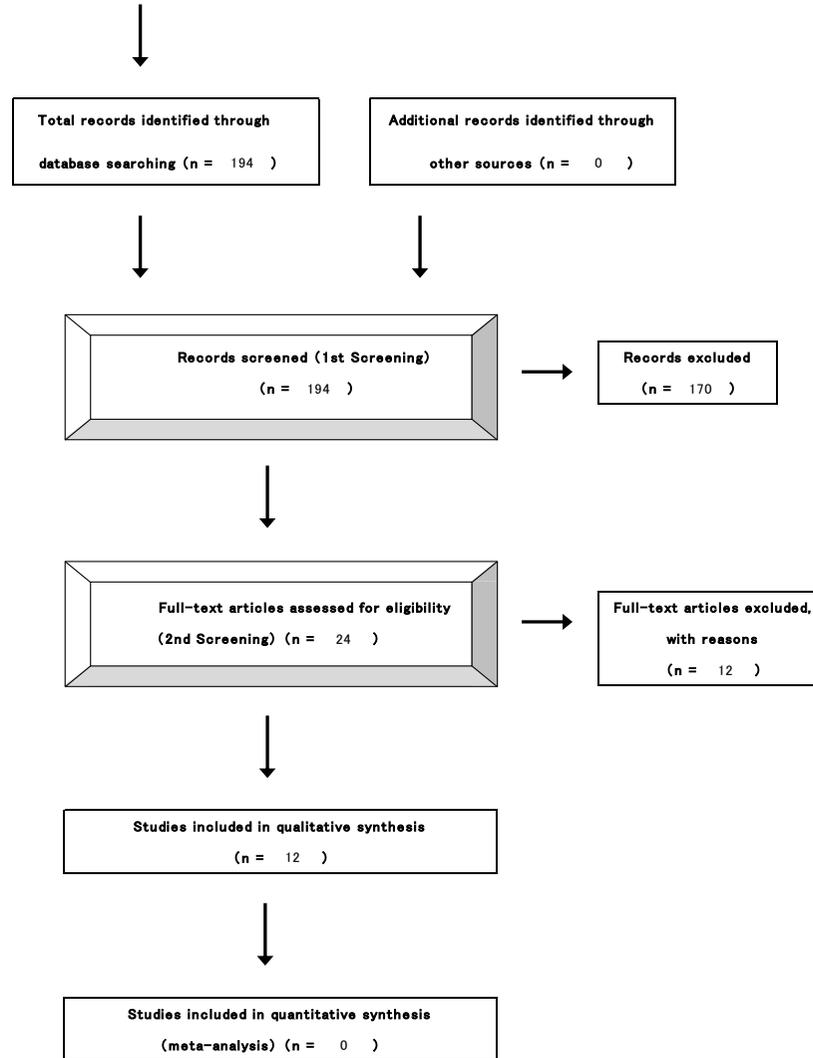
タイトル	SS	
CQ	CQ1 診断, 治療方針の決定に有用な口腔検査は何か	
データベース	PubMed	
日付	2015/7/6	
検索者	諏訪部/坪井	
#	検索式	文献数
#1	Search Sjögren's syndrome/diagnosis[MH]	4,262
#2	Search (((“diagnosis”[SH] OR “diagnosis”[ALL] OR “diagnosis”[MH]) AND (“Salivary Gland Diseases”[MH] OR “Oral Manifestations”[MH] OR “oral medicine”[MH])) OR “diagnosis, oral”[MH])	48,271
#3	Search (sensitivity and specificity[MH])	437,419
#4	Search (“2000/01/01”[DP] : “2015/05/31”[DP]) AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND humans[MH]	6,341,545
#5	Search (#1 AND #2 AND #3 AND #4)	168

タイトル	SS	
CQ	CQ1 診断, 治療方針の決定に有用な口腔検査は何か	
データベース	Cochrane	
日付	2015/7/7	
検索者	諏訪部/坪井	
#	検索式	文献数
#1	Sjögren's and (syndrome or disease*)	341
#2	diagnosis	78,973
#3	#1 and #2	66
#4	mouth or oral or manifestation* or sialadenitis or (salivary gland diseases)	122,737
#5	#3 and #4 Publication Year from 2000 to 2015, in Trials	15
タイトル	SS	
CQ	CQ1 診断, 治療方針の決定に有用な口腔検査は何か	

データベース	医中誌	
日付	2015/7/8	
検索者	諏訪部/坪井	
#	検索式	文献数
#1	(Sjögren 症候群/TH or シェーグレン症候群/AL) and (SH=診断的利用,診断,画像診断,X 線診断,放射性核種診断,超音波診断)	1,958
#2	口腔医学/TH or 口腔症状/TH or 唾液腺疾患/TH	32,993
#3	#1 and #2	1,958
#4	(#3) and (PT=原著論文)	455
#5	(#4) and (PT=会議録除く)	455
#6	感度と特異度/TH	35,634
#7	#5 and #6	15
#8	(#7) and (DT=2000:2015)	15

【4-2 文献検索フローチャート】PRISMA声明を改変

NGC	NICE	PubMed	Cochrane	医中誌	EMBASE	WHO	PsycINFO®	CINAHL	Others()
NA	NA	168	15	15	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
後藤 聡. 日本口腔粘膜学会雑誌, 2002	観察研究	SS 36, 非 SS 38	ガムテスト, サクソンテスト	なし	感度, 特異度, 正確度, ガムテストとサクソンテストの相関		
後藤 聡. 医薬ジャーナル, 2003	観察研究	SS 30, HC 34	ガムテスト, サクソンテスト	なし	ガムテストとサクソンテストの相関, SS 診断に対する感度, 特異度		
Luciano N. Clin Exp Rheumatol, 2015	Review				MSGB, SGUS の有用性を言及	✓	Review のため除外, review の対象となった論文は文献検索で Hit
Dugonjic S. Hell J Nucl Med, 2014	観察研究	SS 20, HC 10	dynamic salivary glands scintigraphy, unstimulated whole sialometry	なし	感度, 特異度, NPV, PPV	✓	唾液腺シンチを主体とした論文のため除外, UWS は感度のみ記載
Risselada AP, Ann Rheum Dis, 2014	観察研究	pSS 174	minor salivary gland histology	なし	LSG 生検の所見と NHL の発症, ESSDAI, extraglandular manifestations (EGM) との関連		
Delli K, Oral Maxillofac Surg Clin North Am, 2014	Review					✓	LSG 生検, 耳下腺生検, 顎下腺生検についての review, 手技・合併症・診断・疾患の進行評価における有用性, 治療評価の有用性について記載

Tavoni AG, Clin Exp Rheumatol, 2012	観察研究	50 pSS or non pSS	minor salivary gland biopsy	なし	評価者間の一致を検討	✓	MSG 生検所見の評価者間の一致を検討した論文のため除外
Guellec D, Autoimmun Rev, 2013	Review, 9本の論文を対象				LSG 生検の SS 診断に対する感度, 特異度, PPV, PNV をまとめた	✓	Review のため除外
Lida Santiago M, Reumatol Clin, 2012	観察研究	SS susp 186	minor salivary gland biopsy	なし	LSG 生検の合併症, 唾液腺の採取率(有効性)の前向き観察研究		
Shiboski SC, Arthritis Care Res (Hoboken), 2012	観察研究	SS susp 1618	FLS, UWS, ドライマウス, OSS, TBUT, シルマー, ドライアイ, SS-A/B, RF, ANA	なし	LCA モデルでの感度, 特異度を比較		SICCA による ACR criteria の論文
Johansson AK, Acta Odontol Scand, 2012	観察研究	sSS 31	無刺激唾液分泌量, 刺激唾液分泌量	なし	唾液量の volume と weight での比較	✓	唾液量の測定方法 (volume と weight) での比較のため, 除外
Nakamura H, Rheumatology (Oxford), 2010	観察研究	112 例 (LSG 生検施行, AECG 基準の 6 項目を実施) (pSS 63, non SS 49)	Age, Sex, ドライアイ, ドライマウス, サクソン, シルマー, SS-A, SS-B, LSG 生検, シアログラフィー	なし	AECG 基準による pSS の診断に対する contribution を解析		
Yazisiz V, Rheumatol Int, 2009	観察研究	170 例 (AECG 基準による pSS 99, sSS 17, non SS 54)	LSG 生検, 臨床所見, 血清学的所見	なし	AECG 基準による pSS の診断に対する感度, 特異度, PPV		
Stewart GM, Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2008	観察研究	SS susp 37	LSG 生検, 臨床所見	なし	病理所見評価者間の診断の一致, 病理所見評価と臨床像との関連	✓	LSG 生検の病理所見評価者間の一致を主に解析した論文のため, 除外

Teppo H, Clin Rheumatol, 2007	観察研究	SS susp 191	LSG 生検	なし	LSG 生検での唾液腺採取率, 合併症, SS 診断への寄与, 平均 13.6 年後の follow up での SS の診断, 生存期間		
Pijpe J, Rheumatology (Oxford), 2007	観察研究	1st analysis: 15 pSS and 20 controls, 2nd analysis: 35 pSS susp	LSG 生検, 耳下腺生検	なし	1st analysis: 耳下腺生検の判定基準の決定, 2nd analysis: pSS の診断に対する LSG 生検と耳下腺生検の比較, LSG 生検と耳下腺生検の所見, 合併症の比較		
Morbini P, Arthritis Res Ther, 2005	観察研究	120 suspected pSS	MSG 生検	なし	MSG 生検の病理学的評価方法の比較, 通常の FS と多切片で評価した集積 FS との比較, 臨床診断をゴールドスタンダードとした場合の AECG 基準による診断の感度・特異度の変化	✓	通常の FS と多切片で評価した集積 FS との比較を行った論文のため除外
Gotoh S, Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2005	観察研究	Study1: 61 HC, Study 2: 28 SS, 34 control	ガムテスト, 無刺激唾液分泌量	なし	Study 1: 2 つのテストの学習効果を検討, Study 2: 2 つのテストの SS 診断に対する感度・特異度・正確度を解析		
McGuirt WF Jr, Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2002	観察研究	小児 SS6 例	LSG 生検, 耳下腺生検	なし	LSG 生検は 2/6 例で陽性, LSG 生検陰性の 4 例では耳下腺生検が行われ, 4/4 例で陽性, 生検に伴う合併症なし		
Rosas J, Rheumatology (Oxford), 2002	観察研究	60 pSS	無刺激唾液量, ピロカルピン・ANTT 刺激後唾液量	なし	無刺激唾液量と臨床・検査所見との関連, ピロカルピン刺激後の唾液量の反応と臨床・検査所見との関連		
Brennan MT, Arthritis Rheum (ACR), 2002	観察研究	289 ドライマウス	MSG 生検	なし	MSG 生検陽性(1<FS)の予測因子を同定	✓	MSG 生検陽性の予測因子を同定した論文のため除外

Soto-Rojas AE, Arch Med Res, 2002	Review				SSの診断に必要な検査(LSG生検, シアログラフィー, シンチグラフィー, 無刺激唾液量, 刺激唾液量, 耳下腺唾液量)の有用性(感度・特異度)のまとめが報告	✓	Review論文のため, 除外
Kalk WW, Ann Rheum Dis, 2002	観察研究	120 SS susp, Observation group 100(58 SS, 42 non SS), Test group 20(7 SS, 13 non SS)	sialometry, sialochemistry	なし	sialometryとsialochemistryを組み合わせた場合の, SS診断の感度・特異度	✓	sialometryとsialochemistryを組み合わせた評価が主体のため, 除外
Al-Hashimi I, J Oral Pathol Med, 2001	観察研究	169 SS, 44 non SS	multi system clinical manifestations	なし	SS診断への寄与	✓	multi system clinical manifestationsのSS診断への寄与を解析した研究のため, 除外

【4-4 引用文献リスト】

採用論文	後藤 聡. 日本口腔粘膜学会雑誌 8:20-28, 2002 [1]	シェーグレン症候群の診断における唾液分泌量測定法としてのガムテストの検討
	後藤 聡. 医薬ジャーナル 39:2366-2369, 2003 [2]	乾燥症とシェーグレン 唾液分泌量から診断する口腔乾燥とシェーグレン症候群 ガム試験及び安静時唾液を用いて
	Nakamura H. Rheumatology (Oxford) 49:1290-1293, 2010 [3]	A single centre retrospective analysis of AECG classification criteria for primary Sjögren's syndrome based on 112 minor salivary gland biopsies in a Japanese population.
	Yazisiz V. Rheumatol Int 29:403-409, 2009 [4]	Diagnostic performance of minor salivary gland biopsy, serological and clinical data in Sjögren's syndrome: a retrospective analysis.
	Gotoh S. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 99:299-302, 2005 [5]	Validity of stimulated whole saliva collection as a sialometric evaluation for diagnosing Sjögren's syndrome.
	Risselada AP. Ann Rheum Dis 73:1537-1540, 2014 [6]	The prognostic value of routinely performed minor salivary gland assessments in primary Sjögren's syndrome.
	Lida Santiago M. Reumatol Clin 8:255-258, 2012 [7]	Frequency of complications and usefulness of the minor salivary gland biopsy.
	Shiboski SC. Arthritis Care Res (Hoboken) 64:475-487, 2012 [8]	American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance cohort.
	Teppo H. Clin Rheumatol 26:1099-1103, 2007 [9]	A follow-up study of minimally invasive lip biopsy in the diagnosis of Sjögren's syndrome.
	Pijpe J. Rheumatology (Oxford) 46:335-341, 2007 [10]	Parotid gland biopsy compared with labial biopsy in the diagnosis of patients with primary Sjögren's syndrome.
	Rosas J. Rheumatology (Oxford) 41:670-675, 2002 [11]	Usefulness of basal and pilocarpine-stimulated salivary flow in primary Sjögren's syndrome. Correlation with clinical, immunological and histological features.
	McGuirt WF Jr. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 128:1279-1281, 2002 [12]	The role of parotid biopsy in the diagnosis of pediatric Sjögren syndrome.
不採用論文	Luciano N. Clin Exp Rheumatol 33:259-271, 2015	One year in review 2015: Sjögren's syndrome.
	Dugonjic S. Hell J Nucl Med 17:116-122, 2014	Evaluation of diagnostic parameters from parotid and submandibular dynamic salivary glands scintigraphy and unstimulated sialometry in Sjögren's syndrome.
	Delli K. Oral Maxillofac Surg Clin North Am 26:23-33, 2014	Salivary gland biopsy for Sjögren's syndrome.
	Tavoni AG. Clin Exp Rheumatol 30:929-933, 2012	Minor salivary gland biopsy and Sjögren's syndrome: comparative analysis of biopsies among different Italian rheumatologic centers.
	Guellac D. Autoimmun Rev 12:416-420, 2013	Diagnostic value of labial minor salivary gland biopsy for Sjögren's syndrome: a systematic review.
	Johansson AK. Acta Odontol Scand 70:251-254, 2012	A comparison of two clinical methods for measuring saliva in patients with Sjögren's syndrome.
	Stewart CM. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 106:392-402, 2008	Labial salivary gland biopsies in Sjögren's syndrome: still the gold standard?
	Morbini P. Arthritis Res Ther 7:R343-348, 2005	Multilevel examination of minor salivary gland biopsy for Sjögren's syndrome significantly improves diagnostic performance of AECG classification criteria.

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

【4-8 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	CQ1 診断、治療方針の決定に有用な口腔検査は何か
対象	SSの腺病変
介入	吐唾液、サクションテスト、ガムテスト、口唇腺生検、耳下腺部分生検
対照	なし

*バイアスリスク、非直接性
 各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階
 まとめは“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		病態の把握																										
個別研究		バイアスリスク*							上昇要因**					非直接性*				リスク人数(アウトカム率)										
		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	重反応関係																			効果減弱交絡	効果の大きさ
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	重反応関係	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		
後藤 聡. 2002	横断研究	-1	-1	0	0	-1	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	-2	-1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
後藤 聡. 2003	横断研究	-1	-1	0	0	-1	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	-2	-1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Risselada AP. 2014	コホート研究	-1	-2	0	0	-1	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	FS ≥3はNHL発症の独立した予測因子。FS ≥3では、ESSDAI、EGM scoreは有意に高値
Lida Santiago M. 2012	コホート研究	-1	-1	-1	-1	-1	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	90.9% (140/154例)では唾液腺組織が得られた	
Shiboski SC. 2012	コホート研究	-1	-1	0	0	-1	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	-2	-1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
Nakamura H. 2010	横断研究	-1	-1	0	0	-1	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	-2	-1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Yazisiz V. 2009	横断研究	-1	-1	-1	-1	-1	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	-2	-1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Teppo H. 2007	コホート研究	-1	-1	-1	-1	-1	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	LSG陽性(N=66)、陰性(N=94)の間で、生存期間に有意差なし(P=0.74)
Pijpe J. 2007	コホート研究	-1	-1	-1	-1	-1	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	30/35例で耳下腺・LSG生検ともに十分な唾液腺を採取。Focus・細胞浸潤・線維化は耳下腺とLSGで同等。耳下腺生検では1例悪性リンパ腫が検出。LSGでは悪性リンパ腫の検出なし
Gotoh S. 2005	横断研究	-1	-1	0	0	-1	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	-2	-1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
McQuirt WF Jr. 2002	症例集積	-1	-1	0	0	-1	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	LSG生検は2/6例で陽性、LSG生検陰性の4例では耳下腺生検が行われ、4/4例で陽性
Rosas J. 2002	コホート研究	-1	-1	0	0	-1	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	無刺激唾液 ≤1.5ml/15minと>1.5ml/15minの間で、臨床、免疫学的所見に差なし。無刺激唾液 ≤1.5ml/15minの群では、シンチでの機能障害が有意に多い

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	CO1 診断、治療方針の決定に有用な口腔検査は何か
対象	SSの腺病変
介入	吐唾法、サクソンテスト、ガムテスト、口唇腺生検、耳下腺部分生検
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*																	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	症例選象バイアス	その他	上昇要因**			非直接性*			リスク人数(アウトカム率)																
		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	その他のバイアス	まとも	量反応関係	効果減弱交差	効果の大きさ	まとも	対象	介入	対照	アウトカム	まとも	対照群分母	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			
後藤 聡. 2002	横断研究	-1	-1	0	0	-1	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	-2	-1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
後藤 聡. 2003	横断研究	-1	-1	0	0	-1	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	-2	-1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Risselada AP. 2014	コホート研究	-1	-2	0	0	-1	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	-2	-1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Lida Santiago M. 2012	コホート研究	-1	-1	-1	-1	-1	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	-2	-1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Shiboski SC. 2012	コホート研究	-1	-1	0	0	-1	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	-1	-1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	FS ≥1: 感度83.5%, 特異度82.3%, UWS < 0.1ml/min: 感度64.6%, 特異度49.7%, ドライマウス: 感度87.0%, 特異度6.6%	
Nakamura H. 2010	横断研究	-1	-1	0	0	-1	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	LSG生検のgradeはシアログラフィと有意に関連。LSG生検のgradeとドライマウス・サクソンは有意な関連なし	
Yazisiz V. 2009	横断研究	-1	-1	-1	-1	-1	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	-1	-1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	FS ≥1: 感度79%, 特異度100%, PPV100%, 口腔症状: 感度77%, 特異度14%, PPV62%		
Teppo H. 2007	コホート研究	-1	-1	-1	-1	-1	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	-2	-1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
Pijpe J. 2007	コホート研究	-1	-1	-1	-1	-1	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	-2	-1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Gotoh S. 2005	横断研究	-1	-1	0	0	-1	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	-2	-1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
McGuirt WF Jr. 2002	症例集積	-1	-1	0	0	-1	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	-2	-1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Rosas J. 2002	コホート研究	-1	-1	0	0	-1	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	無刺激唾液 ≤ 1.5ml/15minと > 1.5ml/15minの間で、臨床所見に差なし	

【4-7 評価シート エビデンス全体】 観察研究

診療ガイドライン	CO1 診断、治療方針の決定に有用な口腔検査は何か
対象	SSの腺病変
介入	吐唾液、サクンテスト、ガムテスト、口唇腺生検、耳下腺部分生検
対照	なし

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

アウトカム	研究デザイン/研究数	バイアスリスク*	非一貫性*	不精確*	非直接性*	その他(出版バイアスなど)*	上昇要因(観察研究)*	リスク人数(アウトカム率)						効果指標(種類)	効果指標統合値	信頼区間	エビデンスの強さ**	重要性***	コメント
								対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)						
診断率の向上	横断5/コホート6/症例集積1	-1	0	-1	0	-1	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	ガムテスト(感度83.3~86.7%, 特異度79.4~86.8%, 3つの研究)、安時唾唾液分泌量(感度64.6~78.6%, 特異度49.7~79.4%, 3つの研究)、LSG生検(感度78~83.5%, 特異度82.3~100%, 3つの研究)、耳下腺生検(感度78%, 特異度86%, 1つの研究)	非常に弱(D)	8	ガムテスト、LSG生検の感度、特異度は3つの研究でほぼ同等。安時唾唾液分泌量の感度、特異度はやや低値。耳下腺生検は1つの研究でLSG生検と同等の感度、特異度のデータは得られなかったが、1つの横断研究でガムテストとサクンテストは有意に相関した	
治療方針の決定	横断5/コホート6/症例集積1	-1	0	-1	-1	-1	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1つの後ろ向きコホート研究で、LSG生検におけるFS≥3はNHL発症の独立した予測因子。FS≥3では、ESSDAL EGM scoreは有意に高値。2つのコホート研究でLSG生検における唾液腺組織の採取率は90.9~98.4%	非常に弱(D)	8	LSG生検での唾液腺採取率は高く、LSG生検におけるFS≥3はNHLの発症、腺外病変の予測因子になりえる	
病態の把握	横断5/コホート6/症例集積1	-1	-1	-1	-1	-1	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1つの後ろ向きコホート研究で、LSG所見陽性/陰性の間で、生存期間に有意差なし。1つの前向きコホート研究で、Focus・細胞浸潤・線維化は耳下腺とLSGで同等だが、耳下腺生検は悪性リンパ腫の検出に有用である可能性。1つの症例集積研究で、LSG生検陰性例では、耳下腺生検が有用である可能性。1つの前向きコホート研究で、無刺激唾液分泌量と臨床所見、免疫学的所見に明らかな関連なし。	非常に弱(D)	8	LSG所見と生存期間には関連なし。耳下腺とLSGの組織所見は同等だが、耳下腺では悪性リンパ腫を検出できる可能性あり。LSG陰性例では耳下腺生検が有用である可能性。無刺激唾液分泌量と臨床所見、免疫学的所見に明らかな関連なし。	

【4-8 定性的システマティックレビュー】

CQ	CQ1	診断, 治療方針の決定に有用な口腔検査は何か
P	SS の腺病変, 年齢・性別は指定なし	
I	吐唾法, サクソンテスト, ガムテスト, 口唇腺生検, 耳下腺部分生検	
G	なし	
臨床的文脈		唾液腺病変と口腔乾燥

O1	診断率の向上	
非直接性のまとめ	横断研究(5本)/コホート研究(6本)/症例集積研究(1本)で, 低リスクであった	
バイアスリスクのまとめ	横断研究(5本)/コホート研究(6本)/症例集積研究(1本)で, 中リスクであった	
非一貫性その他のまとめ	横断研究(5本)/コホート研究(6本)/症例集積研究(1本)で, 低~中リスクであった	
コメント	ガムテスト(SS 診断の感度 83.3~86.7%, 特異度 79.4~86.8%, 3つの研究), 安静時唾液分泌量(感度 64.6~78.6%, 特異度 49.7~79.4%, 3つの研究), LSG 生検(感度 78~83.5%, 特異度 82.3~100%, 3つの研究), 耳下腺生検(感度 78%, 特異度 86%, 1つの研究). サクソンテストの感度, 特異度のデータは得られなかったが, 1つの横断研究でガムテストとサクソンテストは有意に相関した	

CQ	CQ1	診断, 治療方針の決定に有用な口腔検査は何か
P	SS の腺病変, 年齢・性別は指定なし	
I	吐唾法, サクソンテスト, ガムテスト, 口唇腺生検, 耳下腺部分生検	
G	なし	
臨床的文脈		唾液腺病変と口腔乾燥

O2	治療方針の決定	
非直接性のまとめ	横断研究(5本)/コホート研究(6本)/症例集積研究(1本)で, 中リスクであった	
バイアスリスクのまとめ	横断研究(5本)/コホート研究(6本)/症例集積研究(1本)で, 中リスクであった	
非一貫性その他のまとめ	横断研究(5本)/コホート研究(6本)/症例集積研究(1本)で, 低~中リスクであった	
コメント	1つの後ろ向きコホート研究で, LSG 生検における FS \geq 3 は NHL 発症の独立した予測因子, FS \geq 3 では, ESSDAI, EGM score は有意に高値. 2つのコホート研究で LSG 生検における唾液腺組織の採取率は 90.9~98.4%	

CQ	CQ1	診断, 治療方針の決定に有用な口腔検査は何か
P	SS の腺病変, 年齢・性別は指定なし	
I	吐唾法, サクソテスト, ガムテスト, 口唇腺生検, 耳下腺部分生検	
C	なし	
臨床的文脈		唾液腺病変と口腔乾燥

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

CQ	CQ1	診断, 治療方針の決定に有用な口腔検査は何か
P	SS の腺病変, 年齢・性別は指定なし	
I	吐唾法, サクソテスト, ガムテスト, 口唇腺生検, 耳下腺部分生検	
C	なし	
臨床的文脈		唾液腺病変と口腔乾燥

O4	有害事象
非直接性のまとめ	横断研究(5本)/コホート研究(6本)/症例集積研究(1本)で, 中リスクであった
バイアスリスクのまとめ	横断研究(5本)/コホート研究(6本)/症例集積研究(1本)で, 中リスクであった
非一貫性その他のまとめ	横断研究(5本)/コホート研究(6本)/症例集積研究(1本)で, 低～中リスクであった
コメント	3つの横断研究でガムテストの学習効果が報告. 4つの研究で, LSG 生検の合併症は0%～9.75%と報告. 1つの症例集積研究で耳下腺生検の合併症は0%, 1つの前向きコホート研究で耳下腺生検後一過性の感覚低下が26%で報告. LSG 生検と耳下腺生検は同等の安全性が示唆される

CQ	CQ1	診断, 治療方針の決定に有用な口腔検査は何か
P	SS の腺病変, 年齢・性別は指定なし	
I	吐唾法, サクソテスト, ガムテスト, 口唇腺生検, 耳下腺部分生検	
G	なし	
臨床的文脈		唾液腺病変と口腔乾燥

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

【4-10 SRレポートのまとめ】

<p>12本の観察研究(5本の横断研究[採用論文1~5], 6本のコホート研究[採用論文6~11], 1本の症例集積研究[採用論文12])を対象にSRを行った。メタアナリシスの対象となる研究はなかった。</p> <p>ガムテストに関して, 3つの研究[採用論文1, 2, 5]で, SS診断の感度 83.3%~86.7%, 特異度 79.4%~86.8%, 安静時唾液分泌量に関して, 3つの研究[採用論文2, 5, 8]で, 感度 64.6%~78.6%, 特異度 49.7%~79.4%, LSG生検に関して, 3つの研究[採用論文4, 8, 10]で, 感度 78%~83.5%, 特異度 82.3%~100%, 耳下腺生検に関して, 1つの研究[採用論文10]で, 感度 78%, 特異度 86%であった。サクソテストの感度, 特異度のデータは得られなかったが, 1つの横断研究[採用論文1]でガムテストとサクソテストは有意に相関した(D)。</p> <p>1つの後ろ向きコホート研究[採用論文6]で, pSSではLSG生検におけるFS\geq3はNHL発症の独立した予測因子であり, FS\geq3では, ESSDAI, EGM(extraglandular manifestations) scoreは有意に高値であった。2つのコホート研究[採用論文7, 9]でLSG生検における唾液腺組織の採取率は90.9~98.4%と良好であった(D)。</p> <p>1つの後ろ向きコホート研究[採用論文9]で, LSG所見陽性/陰性の間で, 生存期間に有意差はなかった。1つの前向きコホート研究[採用論文10]で, Focus・細胞浸潤・線維化は耳下腺とLSGで同等だったが, 耳下腺生検は悪性リンパ腫の検出に有用である可能性が示された。1つの症例集積研究[採用論文12]で, LSG生検陰性例では, SSの診断に耳下腺生検が有用である可能性が示された。1つの前向きコホート研究[採用論文11]で, 安静時唾液分泌量とpSSの臨床所見, 免疫学的所見に明らかな関連は認めなかった(D)。</p> <p>3つの横断研究[採用論文1, 2, 5]でガムテストの学習効果が報告された。4つの研究[採用論文7, 9, 10, 12]で, LSG生検の合併症は0%~9.75%と報告され, 1つの症例集積研究[採用論文12]で耳下腺生検の合併症は0%, 1つの前向きコホート研究[採用論文10]で耳下腺生検後一過性の感覚低下が26%で報告された。LSG生検と耳下腺生検は同等の安全性が示唆された(D)。</p> <p>2つの研究[採用論文4, 8]で, SSの診断に対するドライマウスの感度 77~87%, 特異度 6.6~14%であり, SSの診断における特異度は低かった。1つの横断研究[採用論文3]で, pSSではLSG生検の grade はシアログラフィと有意に関連したが, LSG生検の grade とドライマウス・サクソテストは有意な関連はなかった。1つの前向きコホート研究[採用論文11]で, 安静時唾液分泌量とpSSの臨床所見に関連はなかった(D)。</p> <p>以上より, ガムテスト, 安静時唾液分泌量, サクソテスト, LSG生検, 耳下腺生検はいずれもSSの診断率の向上に寄与すると考えられる。LSG生検陰性例では, SSの診断に耳下腺生検が有用である可能性が示されている。治療方針の決定において, LSG生検は唾液腺組織の採取率が良好であり, SSの腺外病変, NHL発症の予測因子にもなりえるため, 有用と考えられる。SSの病態把握において, 耳下腺生検とLSG生検は同等の所見が得られるが, 悪性リ</p>
--

ンパ腫の検出には耳下腺生検が有用と考えられる。検査に伴う有害事象は、LSG 生検と耳下腺生検で同等であり、比較的安全と考えられる。ガムテストに関しては、実施時に学習効果を考慮する必要がある。口腔乾燥症状は、SS の診断における特異度は低く、唾液分泌量や LSG 生検との相関も明らかではない。

【4-4 引用文献リスト】

採用論文	後藤 聡. 日本口腔粘膜学会雑誌 8:20-28, 2002 [1]	シェーグレン症候群の診断における唾液分泌量測定法としてのガムテストの検討
	後藤 聡. 医業ジャーナル 39:2366-2369, 2003 [2]	乾燥症とシェーグレン 唾液分泌量から診断する口腔乾燥とシェーグレン症候群 ガム試験及び安静時唾液を用いて
	Nakamura H. Rheumatology (Oxford) 49:1290-1293, 2010 [3]	A single centre retrospective analysis of AECG classification criteria for primary Sjögren's syndrome based on 112 minor salivary gland biopsies in a Japanese population.
	Yazisiz V. Rheumatol Int 29:403-409, 2009 [4]	Diagnostic performance of minor salivary gland biopsy, serological and clinical data in Sjögren's syndrome: a retrospective analysis.
	Gotoh S. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 99:299-302, 2005 [5]	Validity of stimulated whole saliva collection as a sialometric evaluation for diagnosing Sjögren's syndrome.
	Risselada AP. Ann Rheum Dis 73:1537-1540, 2014 [6]	The prognostic value of routinely performed minor salivary gland assessments in primary Sjögren's syndrome.
	Lida Santiago M. Reumatol Clin 8:255-258, 2012 [7]	Frequency of complications and usefulness of the minor salivary gland biopsy.
	Shiboski SC. Arthritis Care Res (Hoboken) 64:475-487, 2012 [8]	American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance cohort.
	Teppo H. Clin Rheumatol 26:1099-1103, 2007 [9]	A follow-up study of minimally invasive lip biopsy in the diagnosis of Sjögren's syndrome.
	Pijpe J. Rheumatology (Oxford) 46:335-341, 2007 [10]	Parotid gland biopsy compared with labial biopsy in the diagnosis of patients with primary Sjögren's syndrome.
	Rosas J. Rheumatology (Oxford) 41:670-675, 2002 [11]	Usefulness of basal and pilocarpine-stimulated salivary flow in primary Sjögren's syndrome. Correlation with clinical, immunological and histological features.
McGuirt WF Jr. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 128:1279-1281, 2002 [12]	The role of parotid biopsy in the diagnosis of pediatric Sjogren syndrome.	
不採用論文	Luciano N. Clin Exp Rheumatol 33:259-271, 2015	One year in review 2015: Sjögren's syndrome.
	Dugonjic S. Hell J Nucl Med 17:116-122, 2014	Evaluation of diagnostic parameters from parotid and submandibular dynamic salivary glands scintigraphy and unstimulated sialometry in Sjögren's syndrome.
	Delli K. Oral Maxillofac Surg Clin North Am 26:23-33, 2014	Salivary gland biopsy for Sjögren's syndrome.
	Tavoni AG. Clin Exp Rheumatol 30:929-933, 2012	Minor salivary gland biopsy and Sjögren's syndrome: comparative analysis of biopsies among different Italian rheumatologic centers.
	Guellec D. Autoimmun Rev 12:416-420, 2013	Diagnostic value of labial minor salivary gland biopsy for Sjögren's syndrome: a systematic review.
	Johansson AK. Acta Odontol Scand 70:251-254, 2012	A comparison of two clinical methods for measuring saliva in patients with Sjögren's syndrome.

	Stewart CM. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 106:392-402, 2008	Labial salivary gland biopsies in Sjögren's syndrome: still the gold standard?
	Morbini P. Arthritis Res Ther 7:R343-348, 2005	Multilevel examination of minor salivary gland biopsy for Sjögren's syndrome significantly improves diagnostic performance of AECG classification criteria.
	Brennan MT. Arthritis Rheum 47:189-195, 2002	Risk factors for positive minor salivary gland biopsy findings in Sjögren's syndrome and dry mouth patients.
	Soto-Rojas AE. Arch Med Res 33:95-106, 2002	The oral side of Sjogren syndrome. Diagnosis and treatment. A review.
	Kalk WW. Ann Rheum Dis 61:137-44, 2002	Sialometry and sialochemistry: a non-invasive approach for diagnosing Sjögren's syndrome.
	Al-Hashimi I. J Oral Pathol Med 30:1-6, 2001	Frequency and predictive value of the clinical manifestations in Sjögren's syndrome.
その他の引用論文		

[🏠 目次に戻る](#)

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	SS	
CQ	CQ2 診断, 治療方針の決定に有用な眼科検査は何か	
データベース	PubMed	
日付	2015/8/13	
検索者	三浦裕子(日本医学図書館協会)/坪井(筑波大)	
#	検索式	文献数
#1	Search Diagnostic Techniques, Ophthalmological[MeSH Terms]	135,597
#2	Search (((#3) OR #4) OR #5) OR #6) OR #7	137,038
#3	Search Sjögren's syndrome[MeSH Terms]	10,594
#4	Search (#8) AND #9	353
#5	Search (((#10) AND ("2000/01/01"[DP]:"2015/05/31"[DP])) AND (english[la]or japanese[la])) AND humans[MeSH Terms]	187

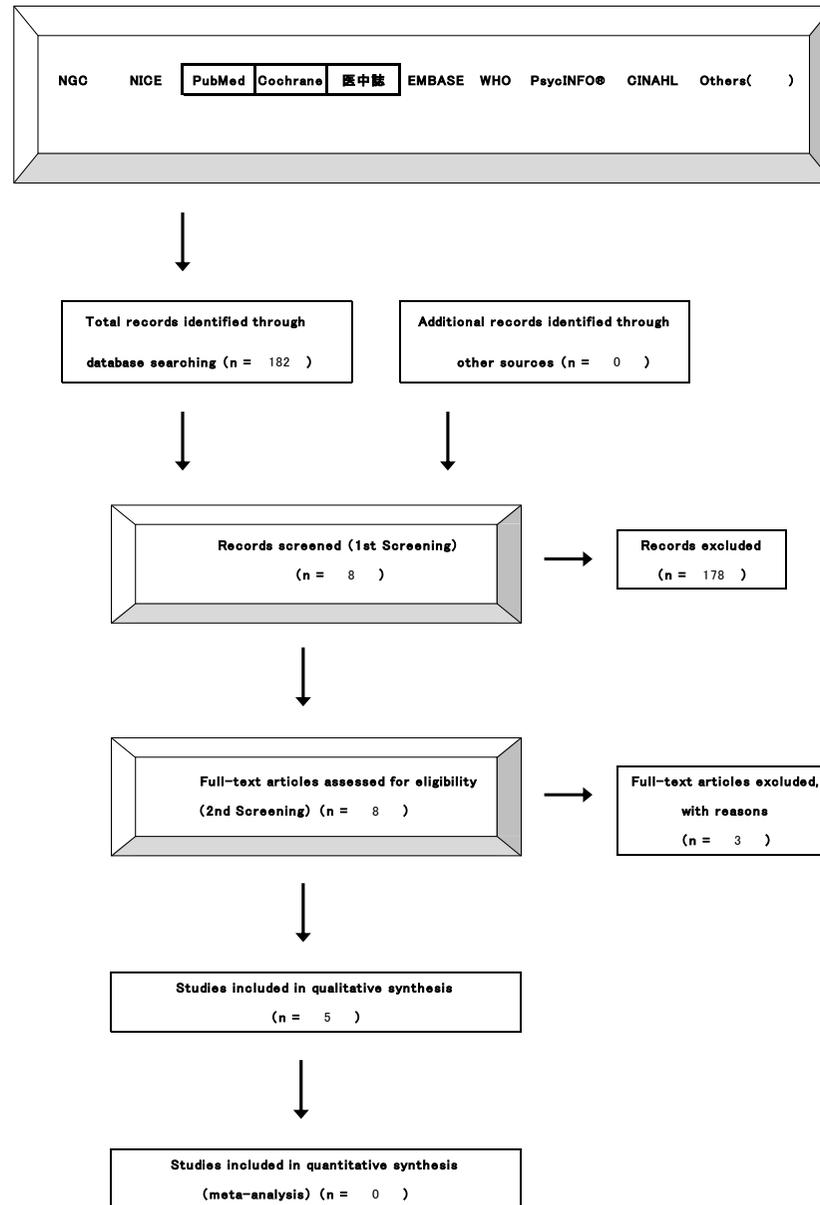
タイトル	SS	
CQ	CQ2 診断, 治療方針の決定に有用な眼科検査は何か	
データベース	医中誌	
日付	2015/8/15	
検索者	山岸(日本医学図書館協会)/坪井(筑波大)	
#	検索式	文献数
#1	Sjögren's syndrome:ti,ab,kw in Trials (Word variations have been searched)	296
#2	sjogren syndrome:ti,ab,kw in Trials (Word variations have been searched)	327
#3	Sjögren syndrome:ti,ab,kw in Trials (Word variations have been searched)	75
#4	#1 or #2 or #3	346
#5	schirmer:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	488
#6	fluorescein:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1,778
#7	rose bengal:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	159
#8	lissamine green:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	91

#9	tear film break up time:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	267
#10	strip meniscometry:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6
#11	functional visual acuity:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	486
#12	#5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11	2,651
#13	#4 and #12	81

タイトル	SS
CQ	CQ2 診断, 治療方針の決定に有用な眼科検査は何か
データベース	医中誌
日付	2015/7/31
検索者	山岸(日本医学図書館協会)/坪井(筑波大)

#	検索式	文献数
#1	(Sjögren 症候群/TH or シェーグレン症候群/AL)	10,456
#2	(眼科系診断/TH or 眼科検査/AL)	33,166
#3	(Schirmer テスト/TH or シルマーテスト/AL)	376
#4	(Fluorescein/TH or フルオレセイン/AL)	2,058
#5	("Rose Bengal"/TH or ローズベンガル/AL)	238
#6	"Lissamine Green"/AL or "Lissamine Green Dyes"/TH	24
#7	涙液層破壊時間/AL	60
#8	"strip Meniscometry"/AL	2
#9	実用視力/AL or 実用視力検査/AL or 実用視力測定/AL or 実用視力計/AL	48
#10	涙腺生検/AL	13
#11	#2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10	34,787
#12	#1 and #11	210
#13	(#12) and (DT=2000:2015 PT=会議録除く CK=ヒト)	175

【4-2 文献検索フローチャート】PRISMA声明を改変



【4-3 二次スクリーニング後の一覧表】

文献	研究デザイン	P	I	C	O	除外	コメント
Kaye SB, et al. Br J Ophthalmol 2001;85:193-199	Prospective, open label	2 pSS (2FOM)	Schirmer test	None	Difference of Schirmer testing score	✓	点眼後の Schirmer test を比較しており, 除外
Versura P, et al. Clin Exp Rheumatol. 2006; 24: 567-72	Prospective, Observational, Open label	78 pSS, 91 autoimmune diseases, 93 Sicca syndrome	questionnaire, Schirmer I, Jones test, BUT, corneal aesthesiometry, tear clearance test, lissamine green staining	None	Differential diagnosis	✓	同著者文献 (Versura P, et al. Eye. 2007; 21: 229-37)と内容重複
Versura P, et al. Eye. 2007; 21: 229-37	Prospective, Observational, Open label	62 SS, 56 autoimmune diseases, 59 Sicca syndrome	questionnaire, Schirmer I, Jones test, BUT, corneal aesthesiometry, tear clearance test, lissamine green staining	None	Differential diagnosis		
Whitcher JP, et al. Am J Ophthalmol. 2010; 149: 405-15	Prospective, Observational, Open label	510 SS, 323 keratoconjunctivitis sicca	Lissamine green, Fluorescein staining	None	Differential diagnosis		
Mizuno Y, et al. Jpn J Ophthalmol 2010;54:259-265	Prospective, open label	158 dry eye patients (143F15M)	Schirmer test, fluorescein staining	None	Difference of Schirmer testing score and fluorescein staining score between SS and non-SS		
Wakamatsu TH, et al. IOVS 2010;51:144-150	Retrospective	28 SS (28F), 7 dry eye non-SS (7F)	Schirmer test, fluorescein staining	None	Difference of Schirmer testing score and fluorescein staining score between SS and non-SS		
Monchy I, et al. IOVS 2011;52:5167-5173	Prospective, open label	72 SS, 71 sicca asthenia polyalgia syndrome	Schirmer test	None	Difference of Schirmer testing score	✓	Phenol Red Thread Test 後の Schirmer test を比較しており, 除外
X, et al. Acta Ophthalmol. 2012; 90: 359-66.	Prospective, Observational, Open label	236 dry eye patients, 174 healthy controls	Optical Coherence Tomography (OCT)	None	Differential diagnosis		

【4-4 引用文献リスト】

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

【4-6 評価シート 観察研究】

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

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

アウトカム		診断率の向上																								
個別研究		バイアスリスク*						上昇要因**				非直接性*				リスク人数(アウトカム率)										
		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(信頼)	効果指標(値)	信頼区間
Mizuno Y, et al. Jpn J Ophthalmol 2010	コホート研究	-2	-2	-2	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	-2	98	5.2 ± 4.7	mm	60	3.5 ± 3.2	mm	NA	NA	NA
Wakamatsu TH, et al. IOVS 2010	コホート研究	-2	-2	-2	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	-2	7	5.3 ± 2.2	mm	28	2.5 ± 1.6	mm	NA	NA	NA
Qiu X, et al. Acta Ophthalmol. 2012	コホート研究	-2	-2	-2	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	155	NA	NA	NA	NA	NA
Whitcher JP, et al. Am J Ophthalmol. 2010	コホート研究	-2	-2	-2	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	833	NA	NA	NA	NA	NA
Versura P, et al. Eye. 2007; 21: 229-37	コホート研究	-2	-2	-2	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	177	NA	NA	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

Mizuno Y, et al. Jpn J Ophthalmol 2010	症例集積研究に近い																	non-SS	Schirmer test		SS	Schirmer test					Schirmer testはnon-SSに比べSSで有意に低下 (Fluorescein score, Rose Bengal scoreも non-SSに比べSSで有意に悪化。一方、BUTは両群に有意差なし)
Wakamatsu TH, et al. IOVS 2010	症例集積研究に近い																	Dry eye non-SS	Schirmer test		SS	Schirmer test					Schirmer testはdry eye non-SSとSSで有意差なし(BUT, Rose Bengal score, Fluorescein scoreも同様の結果であった)
Qiu X, et al. Acta Ophthalmol. 2012	症例集積研究に近い																										
Whitcher JP, et al. Am J Ophthalmol. 2010	症例集積研究に近い																										
Versura P, et al. Eye. 2007; 21: 229-37	症例集積研究に近い																										

【4-6 評価シート 観察研究】

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

*バイアスリスク、非直接性
 各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階
 まとめは“高(-2)”、“中(-1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる
 ** 上昇要因
 各項目の評価は“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階
 まとめは“高(+2)”、“中(+1)”、“低(0)”の3段階でエビデンス総体に反映させる
 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)									
研究コード	研究デザイン	選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例選抜バイアス	その他	上昇要因**			非直接性*			リスク人数(アウトカム率)													
		青葉因子の差	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	不十分な交差の調査	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果測定交差	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(信頼)	効果指標(値)	信頼区間
Mizuno Y, et al. Jpn J Ophthalmol 2010	コホート研究	-2	-2	-2	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	-2	98	2.0 ± 1.7	NA	60	3.2 ± 2.3	NA	NA	NA	NA
Wakamatsu TH, et al. IOVS 2010	コホート研究	-2	-2	-2	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	-2	7	2.1 ± 2.1	NA	28	3.4 ± 2.2	NA	NA	NA	NA
Qiu X, et al. Acta Ophthalmol. 2012	コホート研究	-2	-2	-2	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	-2	102	5.24 ± 2.51	NA	53	2.57 ± 1.97	NA	NA	NA	NA
Whitcher JP, et al. Am J Ophthalmol. 2010	コホート研究	-2	-2	-2	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	-2	323	NA	NA	510	NA	NA	NA	NA	NA
Versura P, et al. Eye. 2007; 21: 229-37	コホート研究	-2	-2	-2	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	-2	115	10.5 ± 6.7	NA	62	8.8 ± 7.4	NA	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

研究コード	研究デザイン	選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例選抜バイアス	その他	まとめ	量反応関係	効果測定交差	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(信頼)	効果指標(値)	信頼区間
Mizuno Y, et al. Jpn J Ophthalmol 2010	症例集積研究に近い																non-SS	Fluorescein score		SS	Fluorescein score				Fluorescein scoreはnon-SSに比べSSで有意に上昇(Rose Bengal score, Schirmer testもnon-SSに比べSSで有意に悪化。一方、BUTは両群に有意差なし)
Wakamatsu TH, et al. IOVS 2010	症例集積研究に近い																Dry eye non-SS	Fluorescein score		SS	Fluorescein score				Fluorescein scoreはnon-SSとSSで有意差なし(BUT, Rose Bengal score, Schirmer testも同様の結果)
Qiu X, et al. Acta Ophthalmol. 2012	症例集積研究に近い																non-SS	Schirmer test		SS	Schirmer test				SSで有意に悪化(BUTも同様)
Whitcher JP, et al. Am J Ophthalmol. 2010	症例集積研究に近い																non-SS	Schirmer test, BUT		SS	Schirmer test, BUT				SSで有意に悪化
Versura P, et al. Eye. 2007; 21: 229-37	症例集積研究に近い																non-SS	Schirmer test		SS	Schirmer test				SSで有意に悪化(BUTも同様) 尤度比あり

【4-8 定性的システマティックレビュー】

CQ	CQ2	診断, 治療方針の決定に有用な眼科検査は何か
P	SS が疑われるドライアイ症例	
I	眼科検査施行	
C	眼科検査非施行	
臨床的文脈		眼科検査

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

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

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

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

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

【4-10 SRレポートのまとめ】

<SSの眼科検査>

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

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

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

【4-4 引用文献リスト】

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

【4-1 データベース検索結果】

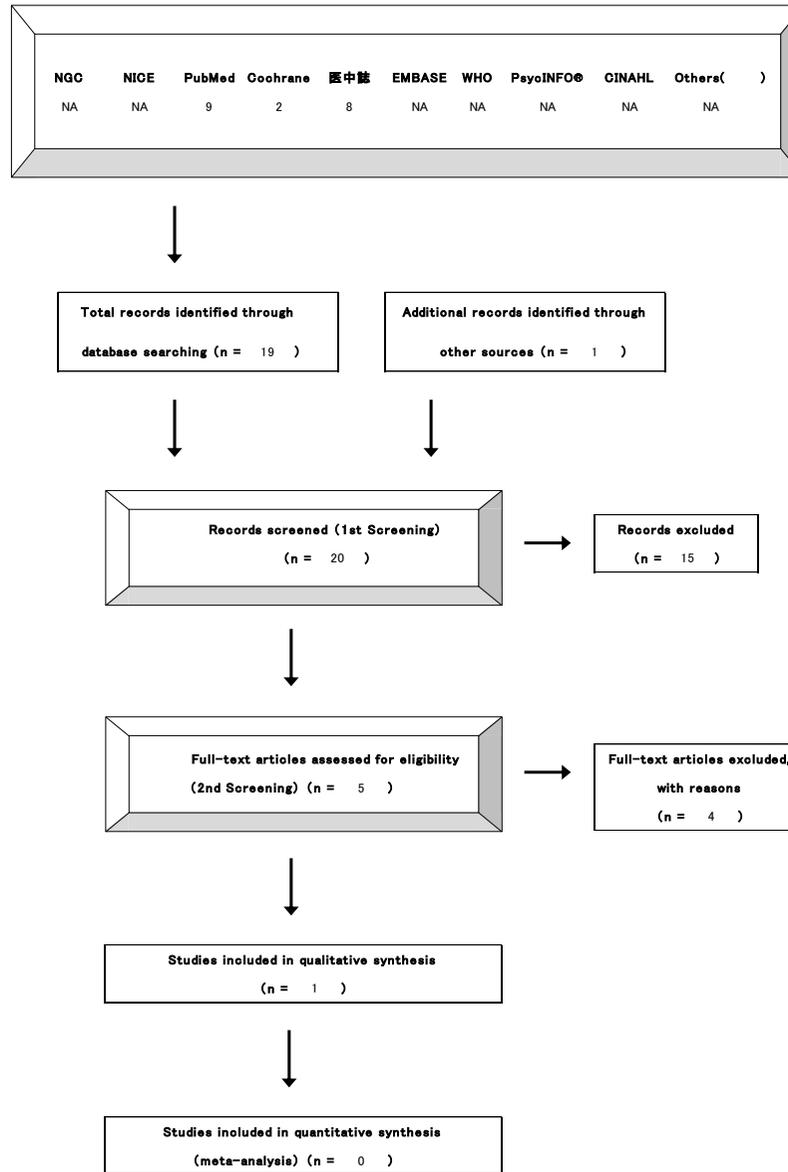
タイトル	SS	
CQ	CQ3 予後に影響する腺外病変にはどのようなものがあるか	
データベース	PubMed	
日付	2015/7/17	
検索者	笹谷	
#	検索式	文献数
#1	"Sjögren's syndrome"[MeSH Terms]	10,565
#2	((prognosis OR prognostic factor OR death OR mortality OR life-threatening))	2,415,158
#3	extraglandular OR systemic OR Skin Manifestations[MH] OR Skin Diseases[MH] OR Kidney Diseases[MH] OR Peripheral Nervous System Diseases[MH] OR Central Nervous System Diseases[MH] OR Lung Diseases[MH] OR Arthritis[MH] OR extraglandular OR systemic	3,612,366
#4	#1 and #2 and #3	985
#5	#4 and systematic[sb]	15
#6	(#5) and ("2000/01/01"[DP] : "2015/05/31"[DP] AND (English[LA]) AND humans[MH])	9

タイトル	SS	
CQ	CQ3 予後に影響する腺外病変にはどのようなものがあるか	
データベース	Cochrane Library	
日付	2015/8/31	
検索者	笹谷	
#	検索式	文献数
#1	#1 Sjögren's and (syndrome or disease*)	344
#2	#2 prognosis or prognostic factor or death or mortality or life-threatening	83,280
#3	extraglandular or systemic	25,144
#4	MeSH descriptor: [Skin Manifestations] explode all trees	1,535
#5	MeSH descriptor: [Skin Diseases] explode all trees	25,072
#6	MeSH descriptor: [Kidney Diseases] explode all trees	10,230
#7	MeSH descriptor: [Peripheral Nervous System Diseases] explode all trees	3,116

#8	MeSH descriptor: [Central Nervous System Diseases] explode all trees	29,584
#9	MeSH descriptor: [Lung Diseases] explode all trees	28,189
#10	MeSH descriptor: [Arthritis] explode all trees	9,045
#11	(#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10)	123,345
#12	#1 AND #2 AND #11	27
#13	#12 Publication Year from 2000 to 2015, in Trials	2

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

【4-2 文献検索フローチャート】PRISMA声明を改変



【4-3 二次スクリーニング後の一覧表】

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

【4-4 引用文献リスト】

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

【4-8 定性的システマティックレビュー】

CQ	CQ3	予後に影響する腺外病変にはどのようなものがあるか
P	SSの腺外病変, 年齢・性別は指定なし	
I	介入なし	
C	死亡 SS 患者	
臨床的文脈		SS 患者の標準化死亡率と影響を与える因子

O1	SS 患者の標準化死亡率と影響を与える因子
非直接性のまとめ	10 のコホート研究からなる 1 つの meta-analysis では非直接性は中等度であった
バイアスリスクのまとめ	10 のコホート研究からなる 1 つの meta-analysis ではバイアスリスクは高度であった
非一貫性その他のまとめ	10 のコホート研究からなる 1 つの meta-analysis では非一環性は高度であった
コメント	10 のコホート研究からなる 1 つの meta-analysis で, pSS 患者における標準化死亡率は 1.38 (0.94-2.01)と有意な上昇は見られなかった. 主な死因は冠動脈疾患, 固型腫瘍またはリンパ腫, 感染症であった. 予後に関与するリスク因子として, 診断時の年齢 [RR 1.09 (95% CI 1.07, 1.12)], 男性 [RR 2.18 (95% CI 1.45, 3.27)], 耳下腺腫脹 [RR 1.81 (95% CI 1.02, 3.21)], 耳下腺シンチ異常 [RR 2.96 (95% CI 1.36, 6.45)], 腺外病変の存在 [RR 1.77 (95% CI 1.06, 2.95)], 血管炎 [RR 7.27 (95% CI 2.70, 19.57)], 抗 SS-B 陽性 [RR 1.45 (95% CI 1.03, 2.04)], 低 C3 [RR 2.14 (95% CI 1.38, 3.32)], 低 C4 [RR 3.08 (95% CI 2.14, 4.42)] and クリオグロブリン血症 [RR 2.62 (95% CI 1.77, 3.90)]が見出された. 特定の腺外病変による比較検討の記述はなかった

【4-9 メタアナリシス】

CQ		SSCQ3 予後に影響する腺外病変にはどのようなものがあるか																																																																
P	SSの腺外病変	I	介入なし																																																															
C	死亡SS患者	O	生命予後																																																															
研究デザイン	meta-analysis	文献数	1	Singh AG, Rheumatology, 2016																																																														
モデル	ランダム効果モデル	方法																																																																
効果指標	標準化死亡率 (SMR)	統合値	1.38 (0.94 - 2.01) P=																																																															
Forest plot	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Study or Subgroup</th> <th>log(Rate Ratio)</th> <th>SE</th> <th>Weight</th> <th>Rate Ratio IV, Random, 95% CI</th> <th>Rate Ratio IV, Random, 95% CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Alamanos, et al - Greece - 2006 [8]</td> <td>0.0198</td> <td>0.4407</td> <td>7.1%</td> <td>1.02 [0.43, 2.42]</td> <td rowspan="10"> </td> </tr> <tr> <td>Brito-Zeron, et al - Spain - 2007 [16]</td> <td>0.1989</td> <td>0.2551</td> <td>9.5%</td> <td>1.22 [0.74, 2.01]</td> </tr> <tr> <td>Brito-Zeron, et al 2014 [5]</td> <td>1.539</td> <td>0.0974</td> <td>11.1%</td> <td>4.66 [3.85, 5.64]</td> </tr> <tr> <td>Horvath, et al - Hungary - 2014 [9]</td> <td>0.2776</td> <td>0.1625</td> <td>10.5%</td> <td>1.32 [0.96, 1.82]</td> </tr> <tr> <td>Ioannidis, et al - Greece - 2002 [17]</td> <td>0.1398</td> <td>0.1483</td> <td>10.7%</td> <td>1.15 [0.86, 1.54]</td> </tr> <tr> <td>Nannini, et al - USA - 2013 [6]</td> <td>-0.1625</td> <td>0.2221</td> <td>9.9%</td> <td>0.85 [0.55, 1.31]</td> </tr> <tr> <td>Pertovaara, et al - Finland - 2001 [18]</td> <td>0.1906</td> <td>0.325</td> <td>8.6%</td> <td>1.21 [0.64, 2.29]</td> </tr> <tr> <td>Theander, et al - Sweden - 2004 [19]</td> <td>-0.0202</td> <td>0.1503</td> <td>10.6%</td> <td>0.98 [0.73, 1.32]</td> </tr> <tr> <td>Thomas, et al - Scotland - 2003 [7]</td> <td>0.678</td> <td>0.0633</td> <td>11.2%</td> <td>1.97 [1.74, 2.23]</td> </tr> <tr> <td>Weng, et al - Taiwan - 2011 [20]</td> <td>0.1133</td> <td>0.1348</td> <td>10.8%</td> <td>1.12 [0.86, 1.46]</td> </tr> <tr> <td>Total (95% CI)</td> <td></td> <td></td> <td>100.0%</td> <td>1.38 [0.94, 2.01]</td> </tr> </tbody> </table> <p>Heterogeneity: Tau² = 0.33; Chi² = 155.66, df = 9 (P < 0.00001); I² = 94% Test for overall effect: Z = 1.66 (P = 0.10)</p>				Study or Subgroup	log(Rate Ratio)	SE	Weight	Rate Ratio IV, Random, 95% CI	Rate Ratio IV, Random, 95% CI	Alamanos, et al - Greece - 2006 [8]	0.0198	0.4407	7.1%	1.02 [0.43, 2.42]		Brito-Zeron, et al - Spain - 2007 [16]	0.1989	0.2551	9.5%	1.22 [0.74, 2.01]	Brito-Zeron, et al 2014 [5]	1.539	0.0974	11.1%	4.66 [3.85, 5.64]	Horvath, et al - Hungary - 2014 [9]	0.2776	0.1625	10.5%	1.32 [0.96, 1.82]	Ioannidis, et al - Greece - 2002 [17]	0.1398	0.1483	10.7%	1.15 [0.86, 1.54]	Nannini, et al - USA - 2013 [6]	-0.1625	0.2221	9.9%	0.85 [0.55, 1.31]	Pertovaara, et al - Finland - 2001 [18]	0.1906	0.325	8.6%	1.21 [0.64, 2.29]	Theander, et al - Sweden - 2004 [19]	-0.0202	0.1503	10.6%	0.98 [0.73, 1.32]	Thomas, et al - Scotland - 2003 [7]	0.678	0.0633	11.2%	1.97 [1.74, 2.23]	Weng, et al - Taiwan - 2011 [20]	0.1133	0.1348	10.8%	1.12 [0.86, 1.46]	Total (95% CI)			100.0%	1.38 [0.94, 2.01]
Study or Subgroup	log(Rate Ratio)	SE	Weight	Rate Ratio IV, Random, 95% CI	Rate Ratio IV, Random, 95% CI																																																													
Alamanos, et al - Greece - 2006 [8]	0.0198	0.4407	7.1%	1.02 [0.43, 2.42]																																																														
Brito-Zeron, et al - Spain - 2007 [16]	0.1989	0.2551	9.5%	1.22 [0.74, 2.01]																																																														
Brito-Zeron, et al 2014 [5]	1.539	0.0974	11.1%	4.66 [3.85, 5.64]																																																														
Horvath, et al - Hungary - 2014 [9]	0.2776	0.1625	10.5%	1.32 [0.96, 1.82]																																																														
Ioannidis, et al - Greece - 2002 [17]	0.1398	0.1483	10.7%	1.15 [0.86, 1.54]																																																														
Nannini, et al - USA - 2013 [6]	-0.1625	0.2221	9.9%	0.85 [0.55, 1.31]																																																														
Pertovaara, et al - Finland - 2001 [18]	0.1906	0.325	8.6%	1.21 [0.64, 2.29]																																																														
Theander, et al - Sweden - 2004 [19]	-0.0202	0.1503	10.6%	0.98 [0.73, 1.32]																																																														
Thomas, et al - Scotland - 2003 [7]	0.678	0.0633	11.2%	1.97 [1.74, 2.23]																																																														
Weng, et al - Taiwan - 2011 [20]	0.1133	0.1348	10.8%	1.12 [0.86, 1.46]																																																														
Total (95% CI)			100.0%	1.38 [0.94, 2.01]																																																														
	コメント: 標準化死亡率は1.38 (95% CI 0.94, 2.01)で、有意水準に達さず。																																																																	
Funnel plot																																																																		
	コメント: 全般として有意なPublication biasなし。																																																																	
その他の解析	施行せず			コメント:																																																														
メタリグレッション				有意水準に達しない																																																														
感度分析																																																																		

【4-10 SRレポートのまとめ】

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

7,888 例の pSS 患者のうち、平均フォローアップ期間 9 年の間に 682 例の死亡が検出され、pSS 患者全般における標準化死亡率は 1.38 (0.94-2.01)であり、健常人と比較した場合の標準化死亡率の有意な上昇は見られなかった [採用論文 1].

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

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

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

【4-4 引用文献リスト】

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

SSCQ4

【4-1 データベース検索結果】

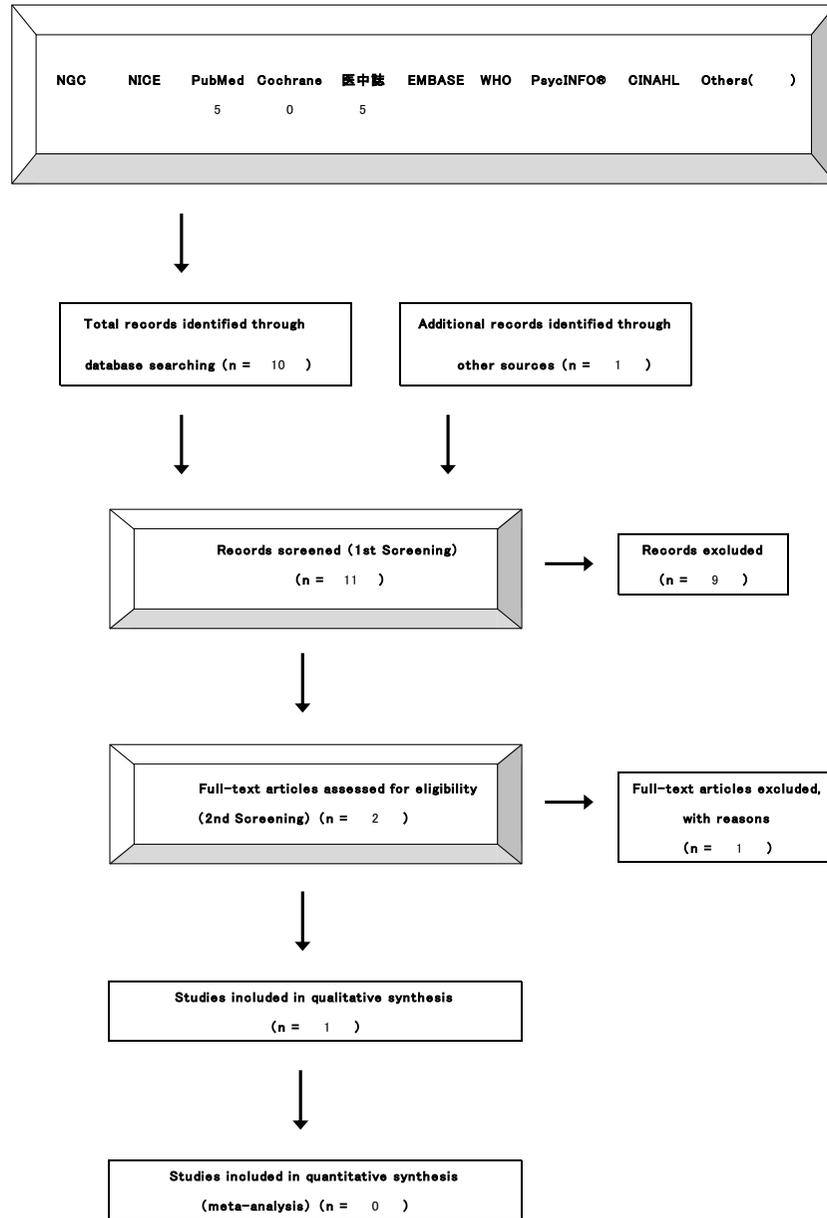
タイトル	SS	
CQ	CQ4 特徴的な皮膚病変は何か	
データベース	PubMed	
日付	2015/8/28	
検索者	笹谷	
#	検索式	文献数
#1	"Sjögren's syndrome"[MeSH Terms]	10,574
#2	specific OR characteristic	2,088,757
#3	skin OR cutaneous OR dermal OR Skin Manifestations[MH] OR Skin Diseases[MH]	1,262,689
#4	#1 and #2 and #3	202
#5	#4 and systematic[sb]	6
#6	#5 and ("2000/01/01"[DP] : "2015/05/31"[DP] AND (English[LA]) AND humans[MH])	5

タイトル	SS	
CQ	CQ4 特徴的な皮膚病変は何か	
データベース	Cochrane Library	
日付	2015/8/31	
検索者	笹谷	
#	検索式	文献数
#1	Sjögren's and (syndrome or disease*)	344
#2	specific OR characteristic	61,767
#3	"pathology" or "histology" or "pathohistology" or "biopsy"	55,503
#4	#1 and #2 and #3	20

タイトル	SS	
CQ	CQ4 特徴的な皮膚病変は何か	

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

【4-2 文献検索フローチャート】PRISMA声明を改変



【4-3 ニ次スクリーニング後の一覧表】

文献	研究デザイン	P	I	C	O	除外	コメント
Ramos-Casals M, Rheumatology, 2015	Task Force recommendation	pSS	N/A	N/A	N/A		pSSの腺外合併症に関する唯一エビデンスレベルの比較的高いSLRエビデンスであり採用
片山一郎, 西日本皮膚科, 2008	before-after study	皮膚症状を有するSS	人参養栄湯	N/A	皮膚疾患特異的 QOL 及び時多核症状の推移	✓	少数, 対照なしの介入研究であり除外

【4-4 引用文献リスト】

採用論文	Ramos-Casals M, Rheumatology, 2015 [1]	Characterization of systemic disease in primary Sjögren's syndrome: EULAR-SS Task Force recommendations for articular, cutaneous, pulmonary and renal involvements
不採用論文	片山一郎, 西日本皮膚科, 2008	皮膚症状を有するシェーグレン症候群患者における人参養栄湯の皮膚疾患特異的 QOL 改善効果の検討

【4-8 定性的システマティックレビュー】

CQ	CQ4	特徴的な皮膚病変は何か
P	pSS	
I	なし	
G	なし	
臨床的文脈		SSに特徴的な皮膚病変

O1	SSに特徴的な皮膚病変
非直接性のまとめ	N/A
バイアスリスクのまとめ	N/A
非一貫性その他のまとめ	N/A
コメント	<p>環状紅斑と皮膚血管炎が SS に特徴的な皮膚病変として挙げられる</p> <p>環状紅斑は SS 患者の 9%にみられ、出現部位は顔面(81%)、上腕(34%)、体幹 (12%)、頸部 (25%)、下肢 (16%)、播種性 (11%)である。組織学的所見では、血管周囲リンパ球浸潤 (100%)、傍上衣リンパ球浸潤 (60%)、蛍光抗体法陽性 (57%)、表皮変化 (29%)が見られる</p> <p>皮膚血管炎は SS 患者の 10%に見られ、臨床的形態としては皮膚紫斑 (88%)、皮膚潰瘍 (9%)、蕁麻疹様血管炎 (7%)を呈する。組織学的所見では白血球破砕性血管炎 (90%)、リンパ球性血管炎 (2%)、毛細血管炎 (2%)、微小血栓 (2%)、壊死性血管炎 (4%)が見られる</p>

【4-9 メタアナリシス】

CQ	CQ4 特徴的な皮膚病変は何か			
P	pSS	I	N/A	
G	N/A	O	N/A	
研究デザイン	該当なし	文献数	0	コード
モデル		方法		
効果指標		統合値	(-) P=	
Forest plot	コメント:			
Funnel plot	コメント:			

その他の解析		コメント:
メタリグレーション		
感度分析		

【4-10 SRレポートのまとめ】

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

SS に特徴的皮膚病変としては、環状紅斑と皮膚血管炎が挙げられている [採用論文 1].

環状紅斑は SS 患者の 9%にみられ、出現部位は顔面(81%), 上腕(34%), 体幹 (12%), 頸部 (25%), 下肢 (16%), 播種性 (11%)である。組織学的所見では、血管周囲リンパ球浸潤 (100%), 傍上衣リンパ球浸潤 (60%), 蛍光抗体法陽性 (57%), 表皮変化 (29%)が見られる [採用論文 1].

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

【4-4 引用文献リスト】

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

SSCQ5

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	SS	
CQ	CQ5 特徴的な腎病変は何か	
データベース	PubMed	
日付	2015/8/28	
検索者	笹谷	
#	検索式	文献数
#1	"Sjögren's syndrome"[MeSH Terms]	10,616
#2	specific OR characteristic	2,088,757
#3	(renal OR kidney) AND (pathology OR histology OR pathohistology)	163,218
#4	Kidney Diseases[MH]	423,415
#5	#1 and #2 and (#3 or #4)	45
#6	#4 and ("2000/01/01"[DP] : "2015/05/31"[DP] AND (English[LA]) AND humans[MH])	18

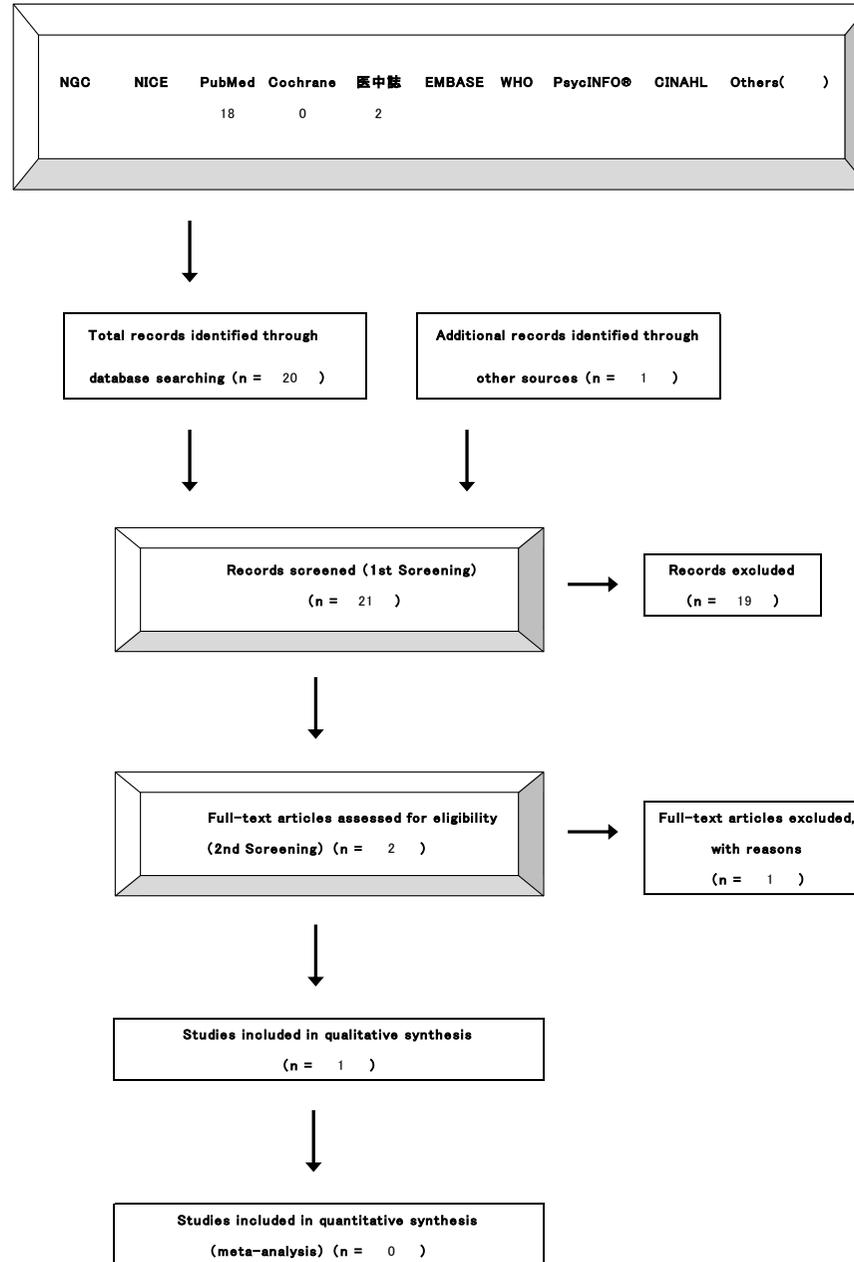
タイトル	SS	
CQ	CQ5 特徴的な腎病変は何か	
データベース	Cochrane Library	
日付	2015/8/31	
検索者	笹谷	
#	検索式	文献数
#1	Sjögren's and (syndrome or disease*)	344
#2	specific OR characteristic	61,767
#3	"pathology" or "histology" or "pathohistology" or "biopsy"	55,503
#4	#1 and #2 and #3	20
#5	MeSH descriptor: [Sjögren's Syndrome] explode all trees	144
#6	MeSH descriptor: [Kidney Diseases] explode all trees	10,230
#7	(renal OR kidney) AND #2	45,544
#8	#4 AND #7	7

#9	#8 Publication Year from 2000 to 2015, in Trials	0
----	--	---

タイトル	SS
CQ	CQ5 特徴的な腎病変は何か
データベース	医中誌
日付	2015/8/26
検索者	笹谷

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

【4-2 文献検索フローチャート】PRISMA声明を改変



【4-3 二次スクリーニング後の一覧表】

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

【4-4 引用文献リスト】

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

【4-8 定性的システマティックレビュー】

CQ	CQ5	特徴的な腎病変は何か
P	pSS	
I	なし	
C	なし	
臨床的文脈		SS に特徴的な腎病変

O1	SS に特徴的な腎病変
非直接性のまとめ	N/A
バイアスリスクのまとめ	N/A
非一貫性その他のまとめ	N/A
コメント	<p>SS に特徴的な腎病変として、間質性腎炎(TIN)・尿細管性アシドーシス(RTA)と糸球体腎炎(GN)が挙げられる。</p> <p>TIN/RTA の有病率は 9%で、RTA の分類では Type I (distal RTA)が 97%, Type II (proximal RTA/Fanconi 症候群)が 3%とほとんどが Type I である。臨床症候では低カリウム性周期性四肢麻痺 (69%), 腎性痲痛 (12%), レントゲン上の腎石灰化像 (17%), 骨軟化症 (13%), 多尿症・多飲症 (4%)を呈し、腎不全 (Cr > 1.3 mg/dl)は 24%に見られる。組織学的には間質性腎炎 (94%)が大半を占める。</p> <p>GN の有病率は 4%で、臨床症候では浮腫・ネフローゼ症候群(22%),検査値異常 (78%)で、検査値異常の内訳は、腎不全(Cr > 1.3 mg/dl)が 50%, 蛋白尿 (0.5-1g/24h 11%, 1-1.5g/24h 19.5%, >1.5g/24h 69.5%), 血尿 (51%)である。組織学的所見では、膜性増殖性 GN (38%), メサングウム増殖性 GN(23%), 巣状分節状 GN (17%), 半月体形成性急速進行性 GN (7%), IgA 腎症 (6%), 糸球体硬化症 (2%), 微小変化群 (2%), 菲薄基底膜性腎症 (1%), 特定できないもの (2%)が見られる。</p>

【4-9 メタアナリシス】

CQ		CQ5 特徴的な腎病変は何か			
P	pSS	I	N/A		
C	N/A	O	N/A		
研究デザイン		非該当	文献数	0	コード
モデル			方法		
効果指標			統合値		
Forest plot		(-) P=			
Funnel plot		コメント:			

	コメント:
その他の解析	コメント:
メタリグレッション	
感度分析	

【4-10 SRレポートのまとめ】

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

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

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

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

【4-4 引用文献リスト】

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

SSCQ6

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	SS	
CQ	CQ6 特徴的な末梢神経障害は何か	
データベース	PubMed	
日付	2015/8/31	
検索者	笹谷	
#	検索式	文献数
#1	Sjögren's Syndrome[MH]	10,616
#2	specific OR characteristic	2,088,757
#3	peripheral nerve[MH] OR Peripheral Nervous System Diseases[MH] OR Neuritis[MH] OR Neurotic Disorders[MH]	323,822
#4	pathology OR histology OR pathohistology OR biopsy	4,716,159
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	20
#6	#5 AND ("2000/01/01"[PDAT] : "2015/05/31"[PDAT] AND English[LA] AND "humans"[MeSH Terms])	9

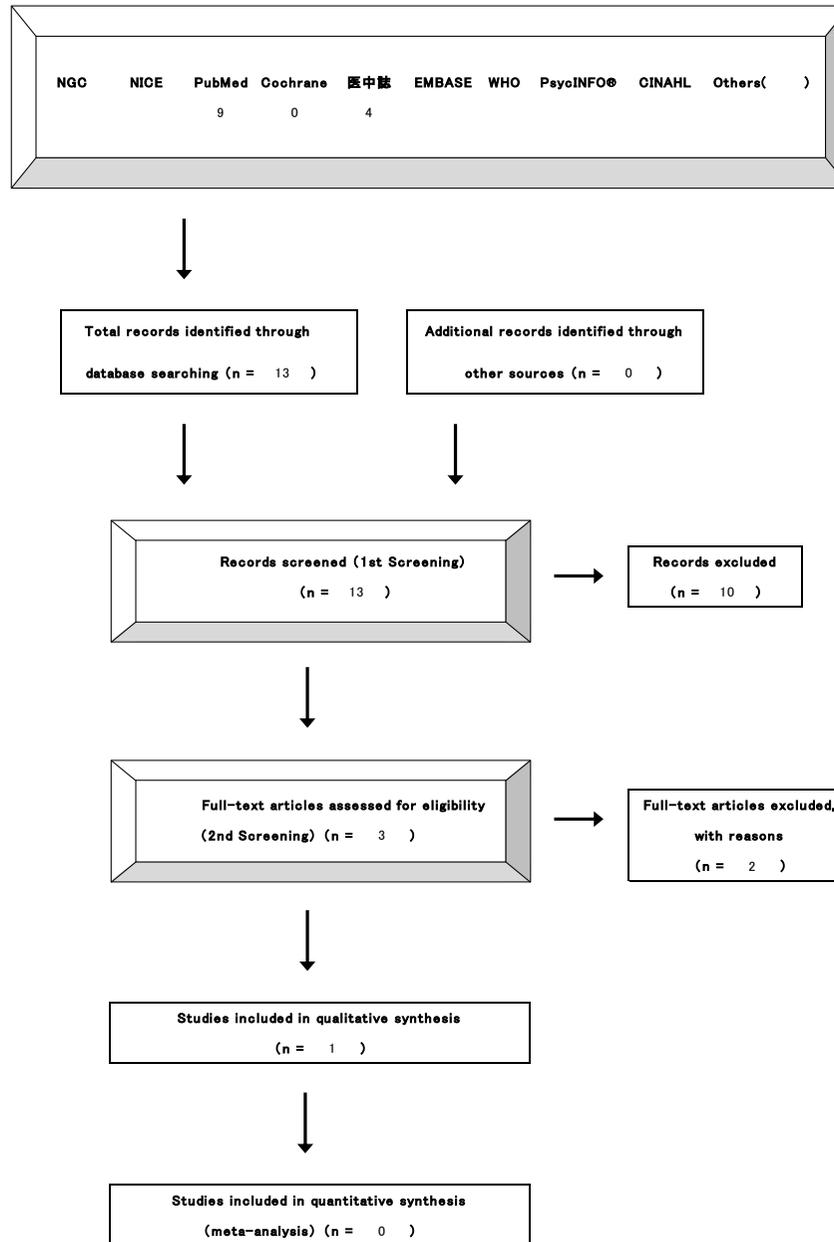
タイトル	SS	
CQ	CQ6 特徴的な末梢神経障害は何か	
データベース	Cochrane Library	
日付	2015/8/31	
検索者	笹谷	
#	検索式	文献数
#1	Sjögren's and (syndrome or disease*)	344
#2	specific OR characteristic	61,767
#3	"pathology" or "histology" or "pathohistology" or "biopsy"	55,503
#4	#1 and #2 and #3	20
#5	Peripheral Nerve* or Neuritis or neuropathy	7,175
#6	MeSH descriptor: [Peripheral Nerves] explode all trees	3,275
#7	MeSH descriptor: [Peripheral Nervous System Diseases] explode all trees	3,116
#8	MeSH descriptor: [Neuritis] explode all trees	68

#9	MeSH descriptor: [Neurotic Disorders] explode all trees	299
#10	#4 AND (#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9)	5
#11	#10 Publication Year from 2000 to 2015, in Trials	0

タイトル	SS
CQ	CQ6 特徴的な末梢神経障害は何か
データベース	医中誌
日付	2015/8/26
検索者	笹谷

#	検索式	文献数
#1	(Sjögren 症候群/TH or シェーグレン症候群/AL)	10,456
#2	特徴的/AL or 特異的/AL	78,088
#3	末梢神経系疾患/TH or 末梢神経/TA or 神経症/TH or 神経症/AL	96,551
#4	#1 and #2 and #3 and (PT=原著論文)	4
#5	#4 and (DT=2000/01/01:2015/05/31)	4

【4-2 文献検索フローチャート】PRISMA声明を改変



【4-3 二次スクリーニング後の一覧表】

文献	研究デザイン	P	I	C	O	除外	コメント
Lafitte C, J Neurol, 2001	Narrative review	pSS	N/A	N/A	N/A	✓	Narrative review であるため除外
Birnbaum J, Neurologist, 2010	case series, observational	pSS (neurological disorder n=11)	N/A	N/A	N/A	✓	少数例の case series であり除外
Gono T, Clin Rheumatol, 2011.	retrospective observational cohort study	pSS with PNS/CNS (n=20)	N/A	pSS without PNS/CNS (n=12)	N/A		本邦発の唯一の PNS に関するコホート研究であり採用

【4-4 引用文献リスト】

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

【4-8 定性的システマティックレビュー】

CQ	CQ6	特徴的な末梢神経障害は何か
P	pSS	
I	N/A	
C	N/A	
臨床的文脈		SSに特徴的な末梢神経障害

O1	SSに特徴的な末梢神経障害
非直接性のまとめ	1つのコホート観察研究の非直接性は中等度であった
バイアスリスクのまとめ	1つのコホート観察研究のバイアスリスクは高度であった
非一貫性その他のまとめ	1つのコホート観察研究の非一貫性は高度であった
コメント	<p>1992年から2008年に単一施設で収集された後ろ向きコホート観察研究において、末梢神経(PNS)障害は17/32例(53%)に見られた</p> <p>内訳は、脳神経障害41% (視神経炎18%, 三叉神経痛12%, 顔面神経麻痺6%, 舌咽および反回神経麻痺6%), 多発性神経炎53% (感覚神経障害のみ47%, 運動・感覚神経障害6%), 多発単神経炎18% (運動・感覚神経障害12%, 感覚神経障害のみ6%)であった</p> <p>これらの原因病態として、脳神経障害のうち視神経炎では抗AQ4抗体関連脊髄視神経炎(neuromyelitis optica: NMO), 三叉神経痛ではGasserian ganglioneuronitis, 運動神経麻痺(視神経・顔面神経・舌咽神経・反回神経)では血管炎が考慮される。多発性神経炎のうち感覚神経障害のみの場合はGanglioneuritis, small neuronal cell in dorsal root ganglionに対する選択的抗体, 運動-感覚神経障害では末梢神経, 神経根, および神経幹における血管炎が考慮される。多発単神経炎ではクリオグロブリン血症などによる血管炎が考慮される。また自律神経障害ではpostganglionic cholinergic neurotransmissionと反応する抗M3R抗体, Ganglioneuritis, 自律神経およびグングリオンにおける血管炎が考慮される</p>

【4-9 メタアナリシス】

CQ		CQ6 特徴的な末梢神経障害は何か				
P	pSS	I	N/A			
C	N/A	O	N/A			
研究デザイン	非該当	文献数		コード		
モデル		方法				
効果指標		統合値		(-) P=
Forest plot	コメント:					

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

【4-10 SRレポートのまとめ】

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

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

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

これらの原因病態として、脳神経障害のうち視神経炎では抗 AQ4 抗体関連脊髄視神経炎(neuromyelitis optica: NMO)、三叉神経痛では Gasserian ganglioneuritis、運動神経麻痺(視神経・顔面神経・舌咽神経・反回神経)では血管炎が考慮される。多発性神経炎のうち感覚神経障害のみの場合は Ganglioneuritis, small neuronal cell in dorsa root ganglion に対する選択的抗体、運動-感覚神経障害では末梢神経、神経根、および神経幹における血管炎が考慮される [採用論文 1]。多発単神経炎ではクリオグロブリン血症などによる血管炎が考慮される。また自律神経障害では postganglionic cholinergic neurotransmission と反応する抗 M3R 抗体, Ganglioneuritis, 自律神経およびガングリオンにおける血管炎が考慮される [採用論文 1]。

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

【4-4 引用文献リスト】

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

SSCQ7

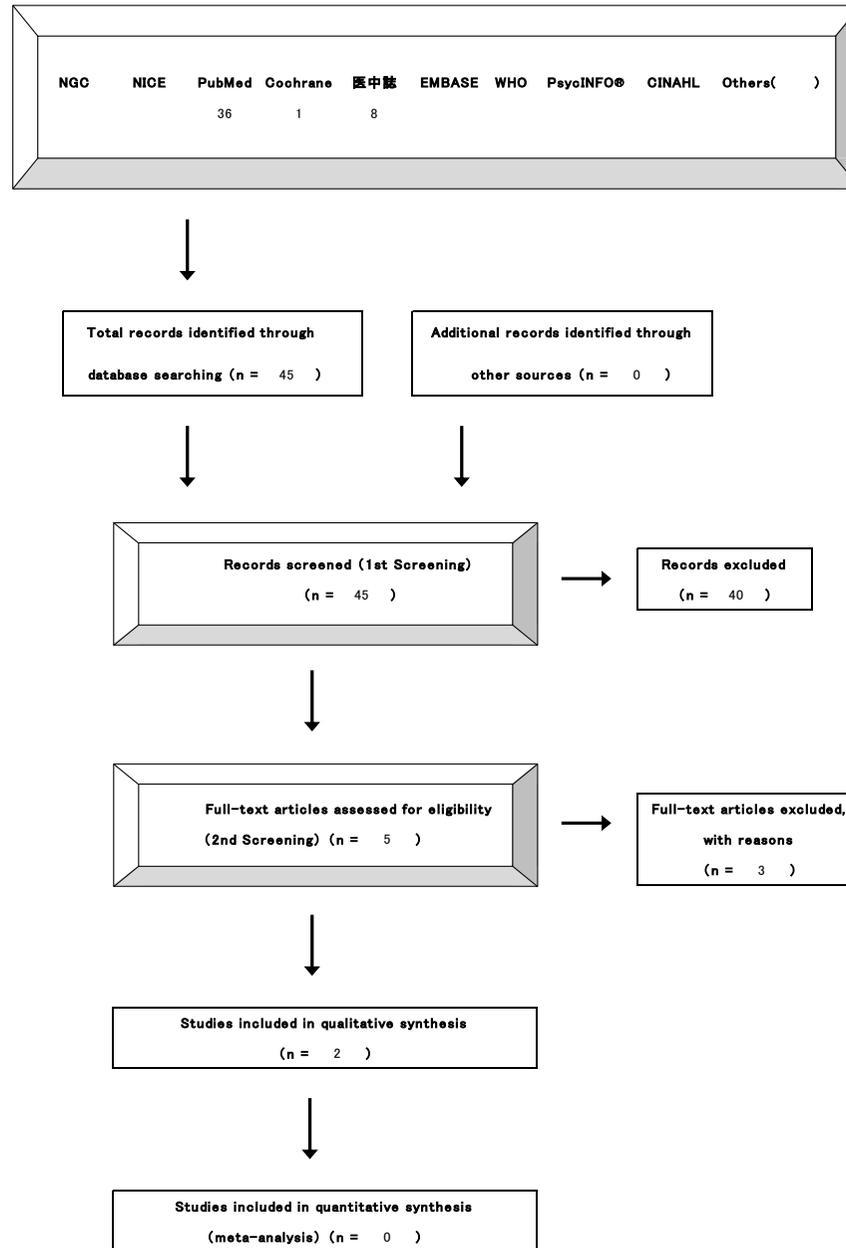
【4-1 データベース検索結果】

タイトル	SS	
CQ	CQ7 特徴的な中枢神経障害は何か	
データベース	PubMed	
日付	2015/8/28	
検索者	笹谷	
#	検索式	文献数
#1	#1 Sjögren's Syndrome[MH]	10,616
#2	#2 specific OR characteristic	2,088,757
#3	#3 "central nerve" OR brain OR spinal OR spine OR Central Nervous System Diseases[MH]	2,514,835
#4	#4 #1 AND #2 AND #3	70
#5	#5 #4 AND ("2000/01/01"[PDAT] : "2015/05/31"[PDAT] AND English[LA] AND "humans"[MeSH Terms])	36

タイトル	SS	
CQ	CQ7 特徴的な中枢神経障害は何か	
データベース	Cochrane Library	
日付	2015/8/31	
検索者	笹谷	
#	検索式	文献数
#1	#1 Sjögren's and (syndrome or disease*)	344
#2	#2 specific OR characteristic	61,767
#3	#3 pathology or histology or pathohistology or biopsy	55,503
#4	#4 #1 and #2 and #3	20
#5	#5 central nerve or brain or spinal or spine	59,524
#6	#6 MeSH descriptor: [Central Nervous System Diseases] explode all trees	29,584
#7	#7 #4 AND (#5 OR #6)	6
#8	#8 #7 Publication Year from 2000 to 2015, in Trials	1

タイトル	SS	
CQ	CQ7 特徴的な中枢神経障害は何か	
データベース	医中誌	
日付	2015/8/27	
検索者	笹谷	
#	検索式	文献数
#1	(Sjögren 症候群/TH or シェーグレン症候群/AL)	10,456
#2	特徴的/AL or 特異的/AL	78,088
#3	(脳/TH or 脳/AL) or (脊髄/TH or 脊髄/AL) or 頭蓋内/AL	798,021
#4	(中枢神経系疾患/TH or 中枢神経障害/AL)	637,133
#5	(中枢神経系/TH or 中枢神経/TA)	27,874
#6	#3 or #4 or #5	999,116
#7	#1 and #2 and #3	19
#8	#7 and (PT=原著論文)	12
#9	#8 and (DT=2000/01/01:2015/05/31)	8

【4-2 文献検索フローチャート】PRISMA声明を改変



【4-3 ニ次スクリーニング後の一覧表】

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

【4-4 引用文献リスト】

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

【4-8 定性的システマティックレビュー】

CQ	CQ7	特徴的な中枢神経障害は何か
P	pSS	
I	N/A	
C	N/A	
臨床的文脈		SS に特徴的な中枢神経障害

O1	SS に特徴的な中枢神経障害
非直接性のまとめ	2 つのコホート観察研究の非直接性はいずれも中等度であった
バイアスリスクのまとめ	2 つのコホート観察研究のバイアスリスクはいずれも高度であった
非一貫性その他のまとめ	2 つのコホート観察研究の非一貫性はいずれも高度であった
コメント	<p>SS の中枢神経(CNS)障害に関する疫学的検討では 2 つのコホート研究が見出された [採用論文 1, 2]</p> <p>1992 年から 2008 年に単一施設で収集された後ろ向きコホート観察研究において、中枢神経障害 は 6/32 例(19%)に見られた [採用論文 2].</p> <p>内訳は、脳症 (50%), 無菌性髄膜炎 (33%), 脳白質・脊髄病変 (17%)であった [採用論文 2]</p> <p>これらの原因病態として、脳炎では脳内のアセチルコリンレセプターに対する抗体が、脳白質・脊髄病変では抗 SS-A 抗体関連血管炎と抗 AQ(aquaporin)4 抗体関連脊髄視神経炎が、無菌性髄膜炎では髄膜細胞に対する抗体が考慮された [採用論文 2]</p> <p>一方、2010 年から 2013 年に単一施設で pSS と診断された患者 120 例を連続登録したコホート観察研究では、81/120 例 (67.5%)に何らかの中枢または末梢神経障害が見られた [採用論文 1].</p> <p>内訳は、非巣状神経兆候が 68/81 (84%), 巣状神経脱落が 64/81 (79%)に見られ、45/81 (53%)では末梢神経(PNS)障害が見られた. CNS 障害は PNS 障害と比べ高頻度 ($p=0.001$)で、CNS のなかでは非巣状神経兆候が巣状神経脱落より多かった ($p=0.005$) [採用論文 1]. CNS 障害の分布では、頭痛が 46.9%と最も多く、頭痛の亜型では、前兆を伴わない頭痛 48.1%, 前兆を伴うもの 1.2%, 慢性頭痛 6.1%, 間欠的緊張性頭痛 21%, 慢性緊張性頭痛 13.8%, 薬物過量による頭痛 9.8%であった. 次いで、認知障害 (46.9%), 気分障害 (38.3%)が続いた [採用論文 1]</p> <p>2 つのコホート研究のうち、前者では病態学的・病理組織学的分類が行なわれているのに対し [採用論文 2, 後者では機能障害による分類が行なわれており [採用論文 1], 単純に同列に扱うことはできないが、このような臨床疫学的報告は SS においては極めて限られており、両者を採用文献とした. 今後さらなる症例の蓄積を要する</p>

【4-9 メタアナリシス】

CQ		CQ7 特徴的な中枢神経障害は何か			
P	pSS	I	N/A		
C	N/A	O	N/A		
研究デザイン		該当なし	文献数	0	コード
モデル			方法		
効果指標			統合値		(-) P=
Forest plot		コメント:			
Funnel plot		コメント:			
その他の解析					コメント:
メタリグレーション					
感度分析					

【4-10 SRレポートのまとめ】

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

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

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

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

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

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

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

【4-4 引用文献リスト】

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

SSCQ8

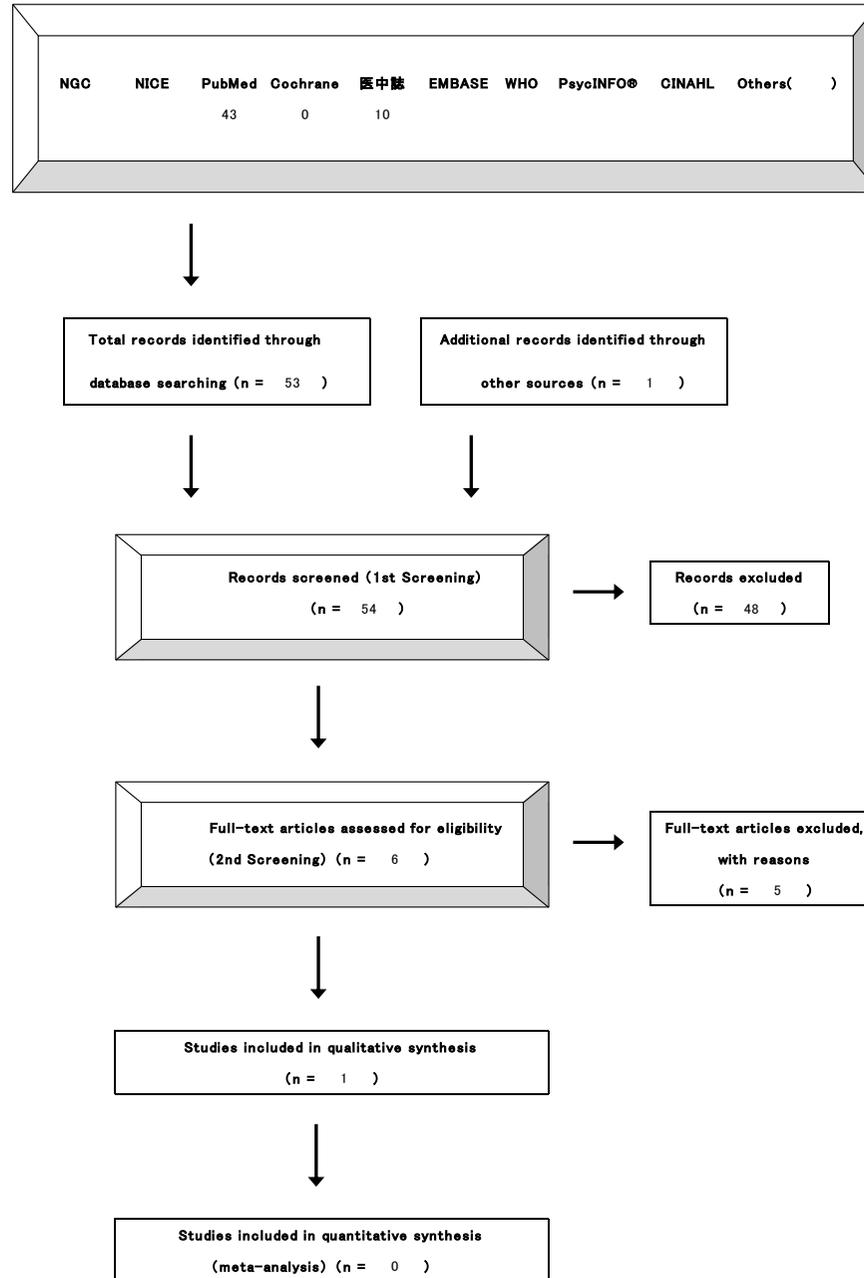
【4-1 データベース検索結果】

タイトル	SS	
CQ	CQ8 特徴的な肺病変は何か	
データベース	PubMed	
日付	2015/8/28	
検索者	笹谷	
#	検索式	文献数
#1	Sjögren's Syndrome[MH]	10,616
#2	specific OR characteristic	2,088,757
#3	lung OR pulmonary OR respiratory OR Lung Diseases[MH]	1,494,410
#4	#1 AND #2 AND #3	94
#5	#4 AND ("2000/01/01"[PDAT] : "2015/05/31"[PDAT] AND English[LA] AND "humans"[MeSH Terms])	43

タイトル	SS	
CQ	CQ8 特徴的な肺病変は何か	
データベース	Cochrane Library	
日付	2015/8/31	
検索者	笹谷	
#	検索式	文献数
#1	Sjögren's and (syndrome or disease*)	344
#2	specific OR characteristic	61,767
#3	pathology or histology or pathohistology or biopsy	55,503
#4	#1 and #2 and #3	20
#5	lung OR pulmonary OR respiratory	83,798
#6	MeSH descriptor: [Lung Diseases] explode all trees	28,189
#7	#4 AND (#5 OR #6)	9
#8	#7 Limits:Publication Year from 2000 to 2015 in Trials	0

タイトル	SS	
CQ	CQ8 特徴的な肺病変は何か	
データベース	医中誌	
日付	2015/8/27	
検索者	笹谷	
#	検索式	文献数
#1	(Sjögren 症候群/TH or シェーグレン症候群/AL)	10,474
#2	特徴的/AL or 特異的/AL	78,088
#3	肺疾患/TH	401,118
#4	(肺/TH or 呼吸/TH) and 病変/AL	1,217
#5	#3 or #4	401,717
#6	#1 and #2 and #5	24
#7	#6 and (PT=原著論文)	12
#8	#7 and DT=2000/01/01:2015/05/31	10

【4-2 文献検索フローチャート】PRISMA声明を改変



【4-3 二次スクリーニング後の一覧表】

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

Ramos-Casals M, Rheumatology, 2015	Task Force recommendation	pSS	N/A	N/A	N/A	pSS の腺外合併症 に関する唯一エビデ ンスレベルの比較 的高い SLR エビデ ンスであり採用
---------------------------------------	---------------------------	-----	-----	-----	-----	---

【4-4 引用文献リスト】

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

【4-8 定性的システマティックレビュー】

CQ	CQ8	特徴的な肺病変は何か
P	pSS	
I	なし	
C	なし	
臨床的文脈		SSに特徴的な肺病変

O1	SSに特徴的な肺病変
非直接性のまとめ	N/A
バイアスリスクのまとめ	N/A
非一貫性その他のまとめ	N/A
コメント	<p>pSSにおける肺病変の有病率は 795/4897 例(16%)であった</p> <p>臨床症候(n=260)では、呼吸困難が[§] 129 例(62%)、咳嗽が[§] 112 例(54%)、喀痰・ラ音が[§] 29 例(14%)、胸痛が[§] 11 例(5%)、発熱が[§] 7 例(2%)であった</p> <p>肺機能異常(n=163)の内訳は、拘束性換気障害 104 例(64%)、閉塞性換気障害 34 例(21%)、その他 25 例(15%)であった</p> <p>HRCT 所見(n=526)の内訳は、気管支拡張症/細気管支拡張症/細気管支異常が[§] 262 例 (50%)、すりガラス陰影/間質性変化が[§] 257 例 (49%)、結節 122 例(23%)、葉間胸膜肥厚 119 例(23%)、網状陰影 117 例(22%)、嚢胞/ブラ 115 例(22%)、浸潤影 73 例(14%)、蜂巣肺 71 例(13%)、非隔壁性線状/板状陰影 65 例(12%)、モザイク様陰影 35 例(7%)、気管支血管束肥厚/tree-in-bud 所見 29 例(6%)、気腫/air-trapping 27 例(5%)、胸膜肥厚/胸水 26 例(5%)であった</p> <p>病理組織学的所見(n=146)の内訳は、非特異的間質性肺炎 NSIP 66 例(45%)、細気管支炎 36 例(25%)、通常型間質性肺炎 UIP 24 例(16%)、リンパ球性間質性肺炎 LIP 22 例(15%)、器質化肺炎 OP 11 例(7%)、アミロイドーシス 9 例(6%)、リンパ腫 6 例(4%)、非乾酪性肉芽腫 4 例(3%)、好中球性肺炎 4 例(3%)、嚢胞性疾患 2 例(1%)、無気肺性線維化 2 例(1%)、間質性肺疾患 2 例(1%)、蜂巣性変化 1 例(0.7%)と報告されている</p>

【4-9 メタアナリシス】

CQ		CQ8 特徴的な肺病変は何か			
P	pSS	I	N/A		
C	N/A	O	N/A		
研究デザイン		該当なし	文献数	0	コード
モデル			方法		
効果指標			統合値 (-) P=		
Forest plot		コメント:			
Funnel plot		コメント:			
その他の解析					コメント:
メタリグレーション					
感度分析					

【4-10 SRレポートのまとめ】

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

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

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

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

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

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

【4-4 引用文献リスト】

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

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	SS	
CQ	CQ9 特徴的な関節病変は何か	
データベース	PubMed	
日付	2015/8/28	
検索者	笹谷	
#	検索式	文献数
#1	Sjögren's Syndrome[MH]	10,616
#2	specific OR characteristic	2,088,757
#3	("bone and bones"[MH] OR "joints"[MH] OR "arthritis"[MH] OR "cartilage"[MH])	824,435
#4	#1 AND #2 AND #3	1,274
#5	#4 AND (meta-analysis[pt] OR systematic[sb])	18
#6	#5 AND ("2000/01/01"[PDAT] : "2015/05/31"[PDAT] AND English[LA] AND "humans"[MeSH Terms])	14

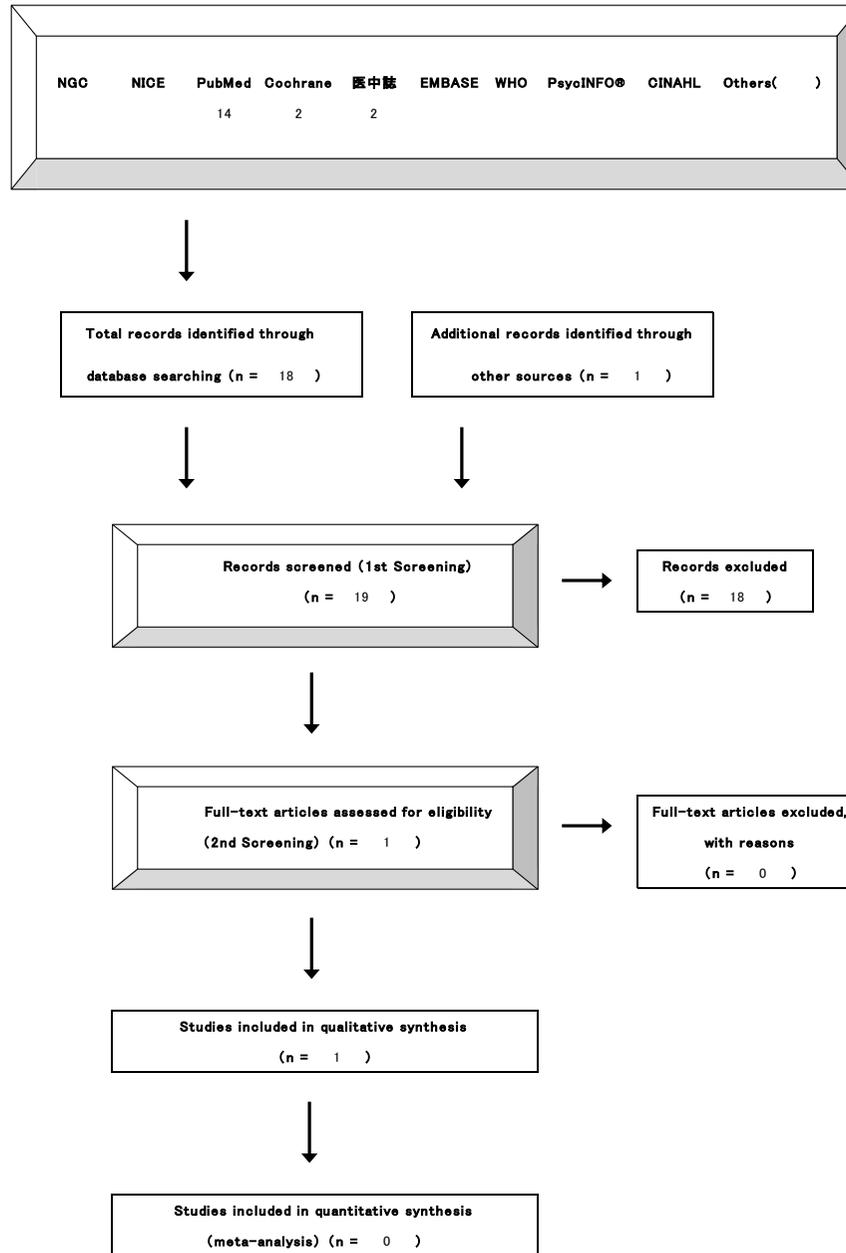
タイトル	SS	
CQ	CQ9 特徴的な関節病変は何か	
データベース	Cochrane Library	
日付	2015/8/31	
検索者	笹谷	
#	検索式	文献数
#1	#1 Sjögren's and (syndrome or disease*)	344
#2	#2 specific OR characteristic	61,767
#3	#3 pathology or histology or pathohistology or biopsy	55,503
#4	#4 #1 and #2 and #3	20
#5	#5 joint* or articular or arthritis or synovial or bone or cartilage	58,326
#6	#6 MeSH descriptor: [Joints] explode all trees	6,413
#7	#7 MeSH descriptor: [Arthritis] explode all trees	9,045
#8	#8 MeSH descriptor: [Bone and Bones] explode all trees	10,567

#9	#9 MeSH descriptor: [Cartilage] explode all trees	892
#10	#10 (#5 or #6 or #7 or #8 or #9)	64,811
#11	#11 #4 and #10	14
#12	#12 #11 Limits:Publication Year from 2000 to 2015 in Trials	2

タイトル	SS
CQ	CQ9 特徴的な関節病変は何か
データベース	医中誌
日付	2015/8/27
検索者	笹谷

#	検索式	文献数
#1	(Sjögren 症候群/TH or シェーグレン症候群/AL)	10,491
#2	特徴的/AL or 特異的/AL	78,088
#3	(関節炎/TH or 関節炎/AL)	131,451
#4	(関節/TH or 関節/AL) or (骨膜/TH or 骨膜/AL) or (軟骨/TH or 軟骨/AL) or (骨/TH or 骨/AL)	1,009,554
#5	#3 or #4	1,024,147
#6	#1 and #2 and #5	229
#7	#6 and (SH=診断の利用,診断,画像診断,X線診断,放射性核種診断,超音波診断)	57
#8	#7 and (RD=メタアナリシス,ランダム化比較試験,準ランダム化比較試験,比較研究)	2

【4-2 文献検索フローチャート】PRISMA声明を改変



【4-3 二次スクリーニング後の一覧表】

文献	研究デザイン	P	I	C	O	除外	コメント
Ramos-Casals M, Rheumatology, 2015	Task Force recommendation	pSS	N/A	N/A	N/A		pSSの腺外合併症に関する唯一エビデンスレベルの比較的高いSLRエビデンスであり採用

【4-4 引用文献リスト】

採用論文	Ramos-Casals M, Rheumatology, 2015 [1]	Characterization of systemic disease in primary Sjögren's syndrome: EULAR-SS Task Force recommendations for articular, cutaneous, pulmonary and renal involvements
不採用論文		
その他の引用論文		

【4-8 定性的システマティックレビュー】

CQ	CQ9	特徴的な関節病変は何か
P	pSS	
I	なし	
C	なし	
臨床的文脈		SSに特徴的な関節病変

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

【4-9 メタアナリシス】

CQ		CQ9 特徴的な関節病変は何か			
P	pSS	I	N/A		
C	N/A	O	N/A		
研究デザイン		該当なし	文献数	0	コード
モデル			方法		
効果指標			統合値 (-) P=		
Forest plot		コメント:			
Funnel plot		コメント:			

その他の解析		コメント:
メタリグレーション		
感度分析		

【4-10 SRレポートのまとめ】

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

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

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

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

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

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

【4-4 引用文献リスト】

採用論文	Ramos-Casals M, Rheumatology, 2015 [1]	Characterization of systemic disease in primary Sjögren's syndrome: EULAR-SS Task Force recommendations for articular, cutaneous, pulmonary and renal involvements
不採用論文		
その他の引用論文		

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	SS	
CQ	CQ10 診断に有用な自己抗体は何か	
データベース	PubMed	
日付	2015/7/27	
検索者	諏訪部(日本医学図書館協会)/三浦(東京女子医大図書館)	
#	検索式	文献数
#1	Search Sjögren's syndrome[MeSH Terms]	10,571
#2	Search autoantibodies[MeSH Terms]	84,772
#3	Search (#1) AND #2	1,975
#4	Search (diagnosis[MeSH Terms]) OR diagnosis[MeSH Subheading]	8,589,944
#5	Search diagnos*[Title/Abstract]	1,846,219
#6	Search (#3) AND #4	1,177
#7	Search (#3) AND #5	551
#8	Search (#6) OR #7	1,300
#9	Search (((#8) AND ("2000/01/01"[DP]:"2015/05/31"[DP])) AND (english[la]or japanese[la])) AND humans[MeSH Terms]	565
#10	Search (Sensitivity and Specificity[MeSH Terms])	438,995
#11	Search (#9) AND #10	79
#12	Search Biological Markers[MeSH Terms]	658,241
#13	Search (#9) AND #12	139
#14	Search (#11) OR #13	179

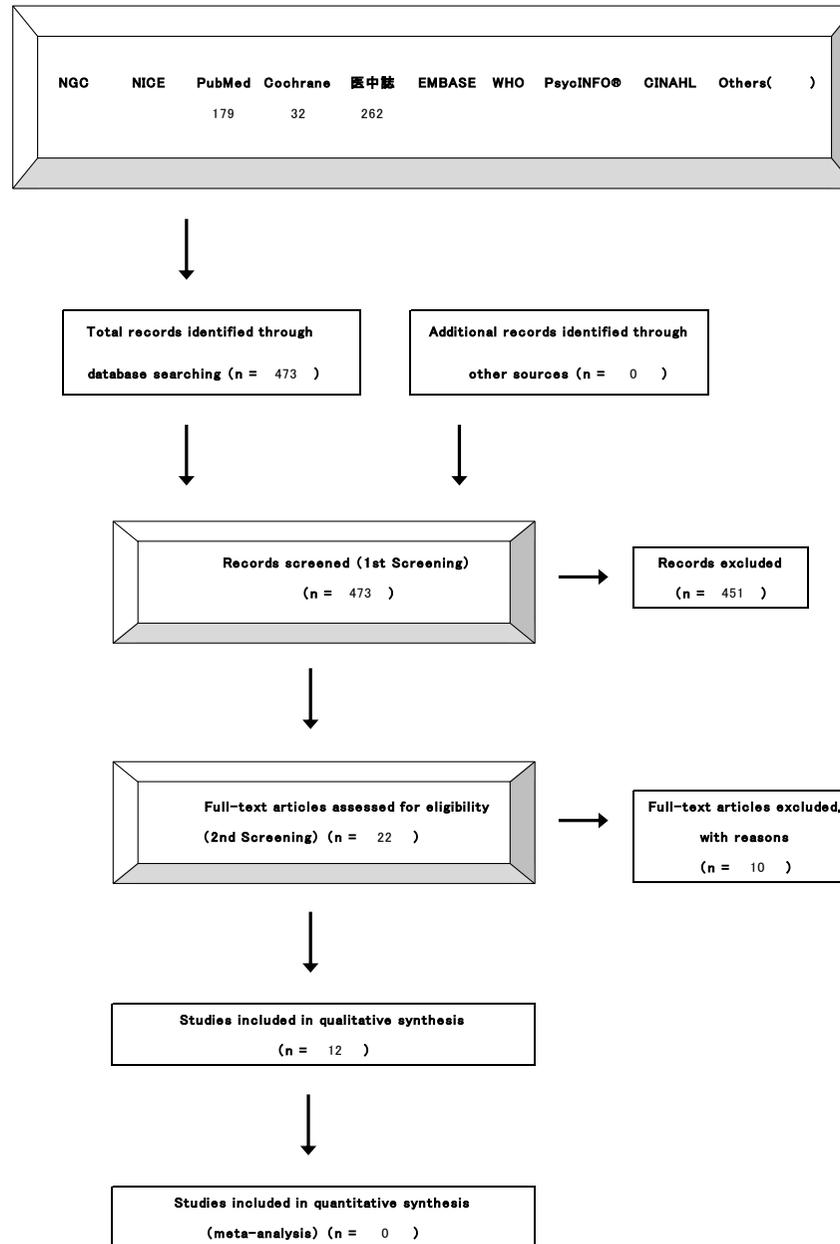
タイトル	SS	
CQ	CQ10 診断に有用な自己抗体は何か	
データベース	コクラン Trials	
日付	2015/9/9	
検索者	諏訪部(日本医学図書館協会)/三浦(東京女子医大図書館)	
#	検索式	文献数

#1	Sjögren's syndrome:ti,ab,kw in Trials (Word variations have been searched)	296
#2	sjogren syndrome:ti,ab,kw in Trials (Word variations have been searched)	327
#3	Sjögren syndrome:ti,ab,kw in Trials (Word variations have been searched)	75
#4	#1 or #2 or #3	346
#5	autoantibody:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	300
#6	autoantibodies:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	811
#7	antinuclear antibody:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	183
#8	rheumatoid factor:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1,873
#9	SS A antibody:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	39
#10	SS B antibody:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	13
#11	anticentromere antibody:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2
#12	anti centromere antibody:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6
#13	CCP antibody:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	44
#14	cyclic citrullinated peptide antibody:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	60
#15	#5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14	2,931
#16	#4 and #15	32

タイトル	SS	
CQ	CQ10 診断に有効な自己抗体は何か	
データベース	医中誌	
日付	2015/7/27	
検索者	諏訪部(日本医学図書館協会)	
#	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	(自己抗体/TH or 自己抗体/AL)	39,390
#3	(抗核抗体/TH or 抗核抗体/AL)	7,830
#4	(リウマトイド因子/TH or リウマトイド因子/AL)	2,883
#5	(SS-A 抗体/TH or 抗 SS-A 抗体/AL)	1,156
#6	(SS-B 抗体/TH or 抗 SS-B 抗体/AL)	534

#7	(抗セントロメア抗体/TH or 抗セントロメア抗体/AL)	750
#8	抗 CCP 抗体/AL or ((@自己抗体/TH and @“Cyclic Citrullinated Peptide”/TH) or 抗環状シトルリン化ペプチド抗体/AL)	1,009
#9	#2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8	42,281
#10	#1 and #9	1,399
#11	(#10) and (SH=診断の利用,血液,診断,画像診断,X線診断,放射性核種診断,超音波診断,病理学)	632
#12	(診断/TH or 診断/AL)	3,047,707
#13	(感度と特異度/TH or 感度と特異度/AL)	35,970
#14	感度/AL or 特異度/AL	47,262
#15	臨床所見/AL	8329
#16	#12 or #13 or #14 or #15	3,062,456
#17	#10 and #16	895
#18	#11 or #17	954
#19	(#18) and (DT=2000:2015 PT=会議録除く CK=ヒト)	615
#20	抗体/TI or 因子/TI or 診断/TI or 感度/TI or 特異度/TI or 臨床/TI or 所見/TI	1,228,370
#21	#19 and #20	253
#22	(#19) and (RD=メタアナリシス,ランダム化比較試験,準ランダム化比較試験,比較研究,診療ガイドライン)	38
#23	#21 or #22	262

【4-2 文献検索フローチャート】PRISMA声明を改変



【4-3 二次スクリーニング後の一覧表】

文献	研究デザイン	P	I	C	O	除外	コメント
Bentow C. Clinica Chimica Acta, 2013	観察研究 コホート	systemic autoimmune rheumatic disease427(SS39)	extractable nuclear antigen	なし	この検査法の感度, 特異度, AUC	✓	QUATA Flash test のスクリーニング検査の有用性の検討のため除外
Baldini C. Clin Exp Rheumatol, 2013	観察研究 横断研究	SSc+SS41,SSc102, pSS387	SSA, SSB, RF	なし	overlap(SSc+SS)の臨床所見の特徴	✓	overlap(SSc+SS)の検討のため除外
Retamozo S. Clin Exp Rheumatol, 2012	観察研究 コホート	pSS187 (Ro-117, Ro+70)	SSA,SSB ANA	なし	Ro52+pSSの臨床所見, SGB, 自己抗体との関連		Ro52 陽性例の臨床所見, SGB, 自己抗体と関連
Shiboski SC, Arthritis Care Res 2012	観察研究 cohort latent class analysis	SS susp1618	SSA and/or SSB,RF,ANA titer: \geq 1:320	なし	LCA モデルでの感度, 特異度を比較		SSA, SSB,RF,ANA titer132 倍以上 感度, 特異度% (95%CI)あり
Nakamura H. BMC Musculoskeletal Disorders, 2010	観察研究	ACA+pSS14,CA-pSS484	ACA,SSA,SSB	なし	ACA+pSSの唾液腺病理所見との関連	✓	ACA+pSSの唾液腺病理所見の検討のため除外
Huo A-P. Int J Rheumatic Diseases, 2010	観察研究 コホート retrospective study	pSS 201	ANA, RF	なし	pSSの診断における ANA,RFの意義		AECG(2002)に ANA,RFを加えることで pSSの診断の予測ができる可能性
Kamahi S. Clin Rheumatol, 2005	観察研究	RF46, pSS32, WG22, healthy control44	RF, Anti-CCP, AKA	なし	RF positive arthritis(RA, pSS, Wegener)の比較	✓	RAについての検討のため除外
Bizzaro N. Clin Diagn Lab Immunol 2001	観察研究	connective tissue disease151(SLE34, SS36), control 52	SSA(52-kDa, 60-kDa),SSB	なし	SLEとSSの検査法の有用性の検討	✓	検査法の有用性の検討のため除外

Kessel A, Rheumatol Int, 2006	観察研究, コホート	pSS 41 (AECG2002)	SSA,SSB, ANA,RF	なし	SSA,SSB の MSGB に対する予測性		SSA,SSB は SGB に変わりうる
Beckman KA, Cornea, 2014	観察研究 case series.	3dry eye patients	SSA,SSb	なし	涙液減少型ドライアイの血清学的診断マーカー	✓	case report のため除外
Kitagawa T, Clin Rheumatol,2012	観察研究 横断研究	SS45 (SSA+17,SSASSB+18,ACAのみ+10), nonSS54	ACA, SSA,SSB	なし	ACA+SS の臨床所見との関連		ACA+SS は, SSA-SSB-SS と同じ臨床所見を有し, SS の診断に有用なマーカーとなる.
Chen KS, J Int Med Res, 2009	観察研究 横断研究	sicca syndrome 82(SS65(pSS45,sSS20),nonSS17)	SSA,SSB (<i>afodrin</i>)	なし	SS は nonSS に比べ, Ro,La 発現頻度, レベル.		SS と nonSS の識別にはシアロと <i>afodrin</i> より, SSA,SSB 測定が有用
Goeb V, Clin Exp Immunol, 2007	観察研究 コホート	pSS148(women137,men11)	<i>afodrin</i> , ANA,SSA,SSB,CCP,RF	なし	臨床所見, 自己抗体の性差		自己抗体発現に男女差あり(女性 ANA,60kDSSA,男性 SSB 陽性にならない)
Noord C van, Ann Rheum Dis,2005	観察研究 letter	SS164(AECG) : SS(>4 SS items)108, SS-like cyndrome(3 items)56	CCP, RF	なし	CCP,RF 感度, 特異度	✓	letter のため除外
Gottenberg JE, Ann Rheum Dis, 2005	観察研究 コホート	(SS149(AECG)→)pSS134,	CCP,(AKA)RF,SSA,SSB	なし	CCP+SS の臨床像, 自己抗体陽性率		両群で RF,SSA,SSB の陽性率に差はない. CCP+は RA に移行する可能性あり
Kim SM, Rhematol Int, 2012	観察研究 横断研究 (retrospective review)	pSS95 (CCP+pSS21:CCP-pSS74)	CCP,RF,ANA,SSA,SSB	なし	CCP+SS の臨床所見との関連 (関節症状)		CCP 陽性 SS では, non-erosive arthritis, RF 陽性, Ro 陽性多い

Boumia VK, Arthritis Res Ther,2010	観察研究 コホート retrospective descriptive analysis	pSS535→ACA+pSS20 ACA-pSS61,Ssc -sicca31,SSc+sicca20	ACA,SSA,SSB	なし	ACA+pSS の臨床所見と予後		ACA+SS は ACA-SS と SSc の中 間の臨床像で, SSc にやや発展しやす い
医中 37: 森一将, 明海歯学, 2009	観察研究 横断研究	ドライマウス 143 (SS25,nonSS118)	SSA,SSB	なし	SSA,SSB とドライマウス症状との 関連		SSA,SSB 抗体検査 の感度は高い
医中 39: Takada K, Mod Rheumatol, 2008	観察研究 横断研究	女性, SSA+, ACA-51. 健常女性 50	ACA,SSA,SSB	なし	SSA,SSB と SPR(salivary production rate)との関連		年齢補正したSSA 値, SSB値は SPR に有意に相関
医中 46: Hayashi N, Mod Rheumatol, 2008	観察研究 横断研究	ANA+60	SSA,SSB, ACA	なし	SSA,SSB,ACA の検出率, 臨床的 特徴	✓	disease-specific な ANA の検討, 目的 が異なる
渡辺舞子, 中部リウマチ, 2009	観察研究 case series	多関節痛患者(pSS56 例 含む)	CCP	なし	膠原病の鑑別診断における抗 CCP 抗体の有用性	✓	RA の診断なので除 外
Liew MS.Br J Ophthalmol,2012	観察研究 cohort	pSS21,sSS17,nonSS289 (治療薬の Phase I / II (RCT)の対象を使用)	SSA,SSB,RF,ANA	なし	SSA,SSB-例では, RF,ANA が有 用	✓	aqueous-deficiency DE の特徴と predictor を探す 目的が異なるので 除外

【4-4 引用文献リスト】

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

	Chen KS. J Int Med Res, 2009 [6]	Discrimination between Sjögren's syndrome and non-Sjogren sicca syndrome by sialoscintigraphy and antibodies against alpha-fodrin and Ro/La autoantigens.
	Goeb V.Clin Exp Immunol, 2007 [7]	Clinical significance of autoantibodies recognizing Sjögren's syndrome A (SSA), SSB, calpastatin and alpha-fodrin in primary Sjögren's syndrome.
	Gottenberg JE. Ann Rheum Dis, 2005 [8]	Prevalence of anti-cyclic citrullinated peptide and anti-keratin antibodies in patients with primary Sjögren's syndrome.
	Kim SM. Rheumatol Int, 2012 [9]	The clinical significance of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in primary Sjogren syndrome.
	Bournia KA. Arthritis Res Ther, 2010 [10]	Anticentromere antibody positive Sjögren's syndrome: a retrospective descriptive analysis.
	森一将. 明海歯学, 2009 [11]	Sjogren's 症候群診断における抗 SS-A/Ro 抗体, 抗 SS-B/La 抗体および唾液流出試験の有用性についての臨床的検討
	Takada K. Mod Rheumatol, 2008 [12]	The relationships between titers of anti-Ro or anti-La as measured by ELISA and salivary production rate with age correction
不採用論文	Bentow C.Clinica Chimica Acta,2013	Clinical performance evaluation of a novel rapid response chemiluminescent immunoassay for the detection of autoantibodies to extractable nuclear antigens.
	Baldini C. Clin Exp Rheumatol, 2013	Overlap of ACA-positive systemic sclerosis and Sjögren's syndrome: a distinct clinical entity with mild organ involvement but at high risk of lymphoma.
	Nakamura H. BMC Musculoskeletal Disorders, 2010	Anti-centromere antibody-seropositive Sjögren's syndrome differs from conventional subgroup in clinical and pathological study.
	Kamali S. Clin Rheumatol, 2005	Anti-CCP and antikeratin antibodies in rheumatoid arthritis, primary Sjögren's syndrome, and Wegener's granulomatosis.
	Bizzaro N. Clin Diagn Lab Immunol 2001	New coupled-particle light-scattering assay for detection of Ro/SSA(52 and 60 kilodaltons) and La/SSB autoantibodies in connective tissue disease.
	Beckman KA.Cornea 2014	Detection of early markers for Sjogren syndrome in dry eye patients.
	van Nord C. Ann Rheum Dis 2005	Diagnostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies to detect rheumatoid arthritis in patients with Sjögren's syndrome.
	Hayashi N. Mod Rheumatol, 2008	Prevalence of disease-specific antinuclear antibodies in general population: estimates from annual physical examinations of residents of a small town over a 5-year period.
	渡辺舞子, 中部リウマチ, 2009	関節リウマチと他の膠原病の鑑別診断における抗 CCP 抗体の有用性
	Liew MS. Br J Ophthalmol,2012	Prevalence and predictors of Sjögren's syndrome in a prospective cohort of patients with aqueous-deficient dry eye.
その他の引用論文	なし	

【4-8 定性的システマティックレビュー】

CQ	CQ10	診断に有用な自己抗体は何か
P	SSの自己抗体産生, 年齢・性別は指定なし	
I	抗核抗体, リウマトイド因子, 抗SS-A抗体, 抗SS-B抗体, 抗セントロメア抗体, 抗CCP抗体	
C	なし	
臨床的文脈		血液検査(自己抗体産生含む)

O1・O2	診断感度・特異度の向上
非直接性のまとめ	横断研究(5本)/コホート研究(7本)で低リスクであった
バイアスリスクのまとめ	横断研究(5本)/コホート研究(7本)で低リスクであった
非一貫性その他のまとめ	横断研究(5本)/コホート研究(7本)で低リスクであった
コメント	SSA and/or SSB(感度 83.7%, 特異度 91.5%), RF(感度 72.3%, 特異度 86.4%) ANA titer $\geq 1:320$ (感度 72.8%, 特異度 80.4%) 1つの研究. ANA titer $\geq 1:640$ は一つの研究で, SSA,SSB と関連した. ACA,CCP の感度, 特異度のデータは得られなかった

O3	臨床所見との関連
非直接性のまとめ	横断研究(5本)/コホート研究(7本)で低リスクであった
バイアスリスクのまとめ	横断研究(5本)/コホート研究(7本)で低リスクであった
非一貫性その他のまとめ	横断研究(5本)/コホート研究(7本)で低リスクであった
コメント	SSA,SSB は, MSGB との関連(PPV=92%, NPV=86%, 感度 73%, 特異度 96%) 一つコホート研究. SSB titer は salivary production rate (SPR) と相関($r=-0.398, p<0.01$) 一つの横断研究. 一つのコホート研究で, ACA 陽性 SS は陰性と比較し, ドライアイ低頻度, 高 γ グロブリン血症低頻度, SSA,SSB 低頻度, レイノー現象高頻度, 嚥下困難高頻度. 一つの横断研究で CCP 陽性では non-erosive arthritis の陽性率が高い

【4-10 SRレポートのまとめ】

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

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

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

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

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

【4-4 引用文献リスト】

採用論文	Retmazo S. Clin Exp Rheumatol, 2012 [1]	Anti-Ro52 antibody testing influences the classification and clinical characterisation of primary Sjögren's syndrome.
	Shiboski SC. Arthritis Care, 2012 [2]	American college of rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the Sjögren's international collaborative clinical alliance cohort.
	Hue A. Int J Rheumatic Disease, 2010 [3]	Predictive and prognostic value of antinuclear antibodies and rheumatoid factor in primary Sjögren's syndrome.
	Kessel A. Rheumatol Int, 2006 [4]	Sjögren's syndrome in the community: can serology replace salivary gland biopsy?
	Kitagawa T. Clin Rheumatol, 2012 [5]	Clinical significance and diagnostic usefulness of anti-centromere antibody in Sjögren's syndrome.
	Chen KS. J Int Med Res, 2009 [6]	Discrimination between Sjögren's syndrome and non-Sjogren sicca syndrome by sialoscintigraphy and antibodies against alpha-fodrin and Ro/La autoantigens.
	Goeb V. Clin Exp Immunol, 2007 [7]	Clinical significance of autoantibodies recognizing Sjögren's syndrome A (SSA), SSB, calpastatin and alpha-fodrin in primary Sjögren's syndrome.
	Gottenberg JE. Ann Rheum Dis, 2005 [8]	Prevalence of anti-cyclic citrullinated peptide and anti-keratin antibodies in patients with primary Sjögren's syndrome.
	Kim SM. Rheumatol Int, 2012 [9]	The clinical significance of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in primary Sjogren syndrome.
	Bournia KA. Arthritis Res Ther, 2010 [10]	Anticentromere antibody positive Sjögren's syndrome: a retrospective descriptive analysis.
	森一将. 明海歯学, 2009 [11]	Sjogren's 症候群診断における抗 SS-A/Ro 抗体, 抗 SS-B/La 抗体および唾液流出試験の有用性についての臨床的検討
Takada K. Mod Rheumatol, 2008 [12]	The relationships between titers of anti-Ro or anti-La as measured by ELISA and salivary production rate with age correction	
不採用論文	Bentow C. Clinica Chimica Acta, 2013	Clinical performance evaluation of a novel rapid response chemiluminescent immunoassay for the detection of autoantibodies to extractable nuclear antigens.

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