

第5章 付録④ CQ21～25

CQ21 小児患者の腺外病変を反映する臨床所見は何か

CQ22 小児患者の診断に有用な血液検査所見は何か

CQ23 小児患者の腺病変を反映する検査所見は何か

CQ24 口腔乾燥症状の改善に有用な治療は何か

CQ25 再発性唾液腺腫脹にはどのような対応が有用か

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	CQ21 小児患者の腺外病変を反映する臨床所見は何か	
データベース	PubMed	
日付	2015/7/22	
検索者	藤沢	
#	検索式	文献数
#1	"Sjögren' s Syndrome"[MH]	10,570
#2	"Sialadenitis"[MH] OR "sialadenitis"[TIAB] OR "Dacryocystitis"[MH] OR "dacryocystitis"[TIAB] OR "Tears"[MH] OR "Saliva"[MH]	45,604
#3	"Diagnosis"[MH] OR "diagnosis"[SH] OR "Signs and Symptoms"[MH] OR ((dry[TIAB] OR drying[TIAB]) AND (eye[TIAB] OR eyes[TIAB] OR mouth[TIAB])) OR "dental caries"[TIAB] OR "tooth decay"[TIAB] OR halitosis[TIAB]	9,194,398
#4	#1 NOT #2 AND #3	6,155
#5	"Infant"[MH] OR "Child"[MH] OR "Adolescent"[MH]	2,928,531
#6	#4 AND #5 604	604
#7	("2000/01/01"[PDAT] : "2015/05/31"[PDAT]) AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND humans[MH]	6,367,762
#8	#6 AND #7	220
#9	"sensitivity and specificity"[MH]	438,897
#10	#8 AND #9 22	22

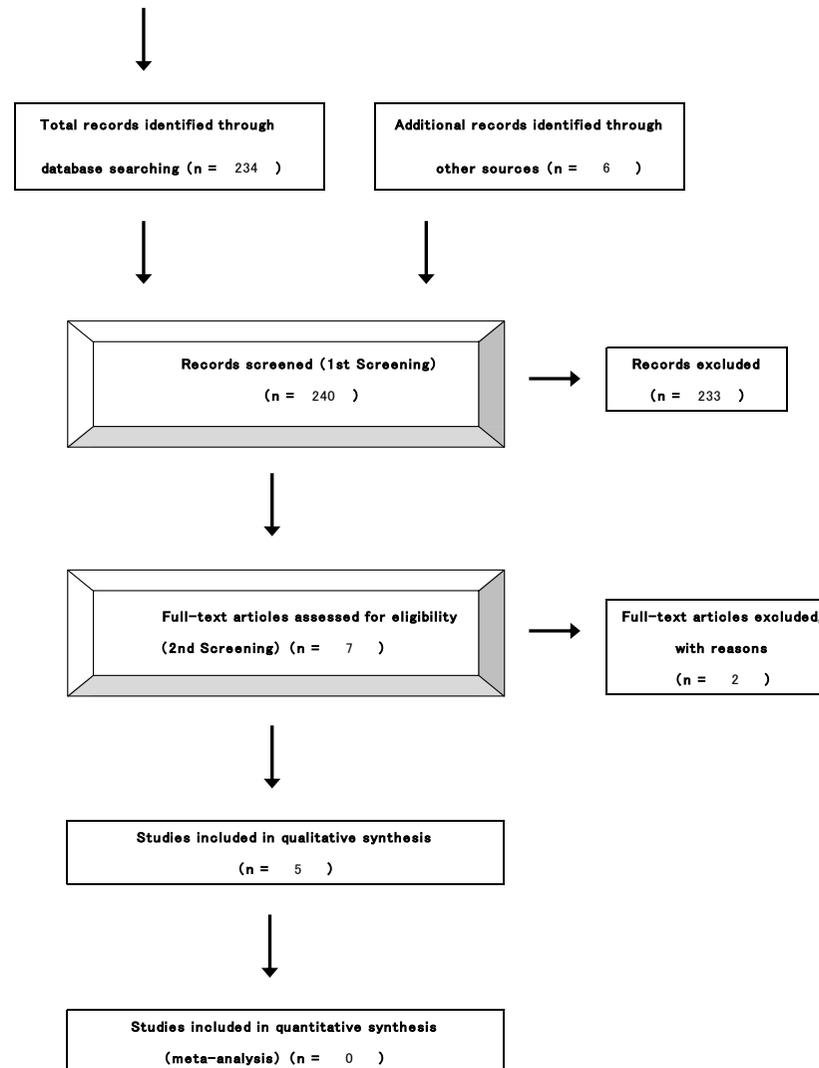
タイトル	SS	
CQ	CQ21 小児患者の腺外病変を反映する臨床所見は何か	
データベース	Cochrane	
日付	2015/7/24	
検索者	藤沢	
#	検索式	文献数
#1	Sjögren' s and (syndrome or disease*)	341
#2	infant or child or adolescent or young	182,771
#3	#1 and #2	35

#4	(Salivary Gland Diseases) or (Thyroid Diseases) or (Parathyroid Diseases) or (Prostatic Diseases) or (glandular manifestation) or (sialadenitis) or (dacryoadenitis)	1,660
#5	#3 not #4 Publication Year from 2000, in Trials	17

タイトル	SS	
CQ	CQ21 小児患者の腺外病変を反映する臨床所見は何か	
データベース	医中誌	
日付	2015/7/21	
検索者	藤沢	
#	検索式	文献数
#1	(Sjögren 症候群/TH or シェーグレン症候群/AL)	10,456
#2	(唾液腺炎/TH or 唾液腺炎/AL) or (涙嚢炎/TH or 涙腺炎/AL) or 腺病変/AL or 涙液/TH or 唾液/TH	11,917
#3	#1 not #2	9,965
#4	徴候と症状/TH or 診断/TH or 診断/AL or SH=診断 or 皮疹/AL or 発疹/TH or 環状紅斑/AL or 紅斑/TH or 関節炎/TH or 関節痛/TH or 倦怠感/AL or リンパ節腫脹/AL or リンパ節炎/TH or 神経症状/TH or 腎病変/AL or 腎臓疾患/TH or アンドーシス-尿細管性/TH	3,701,802
#5	#3 and #4	9,676
#6	(#5) and (DT=2000:2015 PT=会議録除く CK=胎児,新生児,乳児(1~23ヶ月),幼児(2~5),小児(6~12),青年期(13~18))	198

【4-2 文献検索フローチャート】PRISMA声明を改変

NGC	NICE	PubMed	Cochrane	医中誌	EMBASE	WHO	PsycINFO®	CINAHL	Others()
NA	NA	22	17	198	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
Chen PH. Rheumatol Int, 2014	Prospective	SS-A+ or -B+ 20 Pt (<18yo)	-	NA	17 SLE 4 SS	✓	7-17 yo 症状でなく検査所見 positive Schirmer test
Saad Magalhaes C. Clin Exp Rheumatol, 2011	Retrospective	8 SS	-	NA	4 recurrent parotid swelling 8 lymphocytic infiltrate of labial glands and sialectasia 3 Raynaud 3 arthralgia/artyritis		5-13 yo based on physician's diagnosis
Schuetz C. Clin Exp Rheumatol, 2010	Retrospective	8 SS	-	NA	4 arthritis/arthralgia 2 fever 2 renal involvement 1 Raynoud		before the age 16 多人種 based on histological evidence
Singer NG. Curr Rheumatol Rep, 2008	Retrospective	7 SS	-	NA	5 arthralgia/arthritis 3 fatigue 3 purpuric rash 2 Raynoud		10-17 yo based on physician's diagnosis
Houghton K. J Rheumatol, 2005	Retrospective	7 SS	-	NA	5 recurrent parotid swelling 2(5NR) lymphocytic infiltrate of labial glands and sialectasia 7 SSA/SSB 3 arthralgia 2 fatigue 2 abd pain		5-14 yo based on physician's diagnosis

Pessler F. Rheumatology (Oxford), 2006	Retrospective	12 SS with RTA	-	NA	5 paralysis 3 growth failure 2 limb pain/numbness	✓	before the age 18 based on physician's diagnosis RTA 合併に限定
Cimaz R. Eur J Pediatr, 2003	Prospective multicenter	40 pSS	-	NA	4 arthritis/arthralgia 4 fever 3 fatigue 4 Raynaud		before the age 16 based on physician's diagnosis

【4-4 引用文献リスト】

採用論文	Saad Magalhaes C. Clin Exp Rheumatol, 2011 [1]	Clinical presentation and salivary gland histopathology of paediatric primary Sjögren's syndrome
	Schuetz C. Clin Exp Rheumatol, 2010 [2]	Sicca syndrome and salivary gland infiltration in children with autoimmune disorders: when can we diagnose Sjögren's syndrome?
	Singer NG. Curr Rheumatol Rep, 2008 [3]	Sjögren's syndrome in childhood
	Houghton K. J Rheumatol, 2005 [4]	Primary Sjögren's syndrome in children and adolescents: are proposed diagnostic criteria applicable?
	Cimaz R. Eur J Pediatr, 2003 [5]	Primary Sjögren's syndrome in the paediatric age: a multicentre survey
不採用論文	Chen PH. Rheumatol Int, 2014	Clinical characteristics of children with positive anti-SSA/SSB antibodies
	Pessler F. Rheumatology (Oxford), 2006	The spectrum of renal tubular acidosis in paediatric Sjögren's syndrome
その他の引用論文		

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	CG21 小児患者の腺外病変を反映する臨床所見は何か
対象	小児SS(16歳未満)
介入	リンパ節腫脹所見
対照	なし

*バイアスリスク、非直接性
各ドメインの評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階
まとめは“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		診断感度・特異度の向上および重症度の判定																											
個別研究		バイアスリスク*											上昇要因**				非直接性*				リスク人数(アウトカム率)						効果指標 (信頼)	効果指標 (値)	信頼区間
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例現象バイアス	その他	まとめ				まとめ				対照群分子		対照群分子 (%)		介入群分子		介入群分子 (%)								
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	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	対照群分子	対照群分子 (%)	介入群分子	介入群分子 (%)	効果指標 (信頼)	効果指標 (値)	信頼区間					
Saad MC. 2011	コホート研究	-1	0	-1	0	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	-2	-1	NA	NA	NA	8	2	25.0	頻度	NA	NA		
Schuetz C. 2010	コホート研究	-1	0	-1	0	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-1	0	0	-2	-2	NA	NA	NA	8	0	0.0	頻度	NA	NA		
Singer NG. 2008	コホート研究	-1	0	-1	0	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	-2	-1	NA	NA	NA	7	1	14.3	頻度	NA	NA		
Houghton K. 2005	コホート研究	-1	0	-1	0	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	-2	-1	NA	NA	NA	7	1	14.3	頻度	NA	NA		
Cimaz R. 2003	コホート研究	0	0	0	0	-2	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	NA	NA	NA	40	3	7.5	頻度	NA	NA		

コメント(該当するセルに記入)

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

【4-7 評価シート エビデンス総体】

診療ガイドライン	CQ21 小児患者の腺外病変を反映する臨床所見は何か
対象	小児SS(16歳未満)
介入	各種腺外症状所見
対照	なし

エビデンスの強さはRCTは“強(A)”からスタート、観察研究は弱(C)からスタート
 *各ドメインは“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階
 **エビデンスの強さは“強(A)”、“中(B)”、“弱(C)”、“非常に弱(D)”の4段階
 ***重要性はアウトカムの重要性(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
関節症状所見による診断感度・特異度の向上および重症度の判定	コホート研究/5	-2	-1	-2	-1	0	0	NA	NA	NA	70	22	31.4	頻度	NA	NA	弱(C)		9 関節炎・関節痛症状は小児SSの腺外病変を反映すると考えられる
皮疹所見による診断感度・特異度の向上および重症度の判定	コホート研究/5	-2	-1	-2	-2	0	0	NA	NA	NA	30	8	26.7	頻度	NA	NA	非常に弱(D)		9 皮疹は小児SSの腺外病変を反映する可能性はある
発熱所見による診断感度・特異度の向上および重症度の判定	コホート研究/5	-2	-1	-2	-1	0	0	NA	NA	NA	70	8	11.4	頻度	NA	NA	弱(C)		9 発熱は小児SSの腺外病変を反映する可能性はある
リンパ節腫脹所見による診断感度・特異度の向上および重症度の判定	コホート研究/5	-2	-1	-2	-1	0	0	NA	NA	NA	70	7	10.0	頻度	NA	NA	弱(C)		リンパ節腫脹は小児SSの腺外病変を反映する可能性はある
倦怠感所見による診断感度・特異度の向上および重症度の判定	コホート研究/5	-2	-1	-2	-2	0	0	NA	NA	NA	70	12	17.1	頻度	NA	NA	非常に弱(D)		倦怠感 <small>は</small> 小児SSの腺外病変を反映する可能性が高い
レイノー現象所見による診断感度・特異度の向上および重症度の判定	コホート研究/5	-2	-1	-2	-1	0	0	NA	NA	NA	70	12	17.1	頻度	NA	NA	弱(C)		レイノー現象 <small>は</small> 小児SSの腺外病変を反映する可能性が高い
尿細管性アシドーシス(RTA)所見による診断感度・特異度の向上および重症度の判定	コホート研究/5	-2	-1	-2	-2	0	0	NA	NA	NA	70	5	7.1	頻度	NA	NA	弱(C)		RTA <small>は</small> 小児SSの腺外病変を反映する可能性はある
肝炎所見による診断感度・特異度の向上および重症度の判定	コホート研究/5	-2	-1	-2	-1	0	0	NA	NA	NA	70	6	8.6	頻度	NA	NA	弱(C)		肝炎 <small>は</small> 小児SSの腺外病変を反映する可能性はある
消化管症状所見による診断感度・特異度の向上および重症度の判定	コホート研究/5	-2	-1	-2	-2	0	0	NA	NA	NA	70	5	7.1	頻度	NA	NA	非常に弱(D)		消化管症状 <small>は</small> 小児SSの腺外病変を反映する可能性はある
神経症状所見による診断感度・特異度の向上および重症度の判定	コホート研究/5	-2	-1	-2	-1	0	0	NA	NA	NA	70	7	10.0	頻度	NA	NA	弱(C)		中枢神経症状 <small>は</small> 小児SSの腺外病変を反映する可能性はある

【4-8 定性的システマティックレビュー】

CQ	CQ21	小児患者の腺外病変を反映する臨床所見は何か
P	小児 SS(16 歳未満)	
I	関節症状(関節炎・関節痛)所見	
C	なし	
臨床的文脈		小児 SS の診断の参考となる腺外症状

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

CQ	CQ21	小児患者の腺外病変を反映する臨床所見は何か
P	小児 SS(16 歳未満)	
I	皮疹所見	
C	なし	
臨床的文脈		小児 SS の診断の参考となる腺外症状

O2	診断感度・特異度の向上および重症度の判定
非直接性のまとめ	1つの前向きコホート研究では非直接性は低く、3つの後ろ向きコホート研究では中程度、1つの後ろ向きコホート研究では高度であった
バイアスリスクのまとめ	1つの前向きコホート研究ではバイアスリスクは中程度、4つの後ろ向きコホート研究では高度であった
非一貫性その他のまとめ	1つの前向きコホート研究と4つの後ろ向きコホート研究で非一貫性は該当しなかった(低)
コメント	感度は12.5%~42.9%であり、最低値は Saad MC らの後ろ向きコホート研究で、最高値は Singer NG らの後ろ向きコホート研究であった。全コホートを合計すると感度は26.7%であった。コントロール研究はなく特異度は得られなかった。治療経過を示している3つの報告(Schuetz C, Singer NG, Houghton K)を合わせると、22例のうち「皮疹」のある7例で少なくとも2例に治療反応あり、1例に治療反応なしと解釈できる記述があった。治療抵抗性・重症度は不明である

CQ	CQ21	小児患者の腺外病変を反映する臨床所見は何か
P	小児 SS(16 歳未満)	
I	発熱所見	
C	なし	
臨床的文脈		小児 SS の診断の参考となる腺外症状

O3	診断感度・特異度の向上および重症度の判定	
非直接性のまとめ	1 つの前向きコホート研究では非直接性は低く, 3 つの後ろ向きコホート研究では中程度, 1 つの後ろ向きコホート研究では高度であった	
バイアスリスクのまとめ	1 つの前向きコホート研究ではバイアスリスクは中程度, 4 つの後ろ向きコホート研究では高度であった	
非一貫性その他のまとめ	1 つの前向きコホート研究と 4 つの後ろ向きコホート研究で非一貫性は該当しなかった(低)	
コメント	感度は 0.0%~28.6%であり, 最低値は Saad MC らの後ろ向きコホート研究で, 最高値は Houghton K らの後ろ向きコホート研究であった。全コホートを合計すると感度は 11.4%であった。コントロール研究はなく特異度は得られなかった。治療経過を示している 3 つの報告(Schuetz C, Singer NG, Houghton K)を合わせると, 22 例のうち「発熱」のある 4 例のうち少なくとも 1 例で治療反応ありと解釈できる記述があった。治療抵抗性・重症度は不明である	

CQ	CQ21	小児患者の腺外病変を反映する臨床所見は何か
P	小児 SS(16 歳未満)	
I	リンパ節腫脹所見	
C	なし	
臨床的文脈		小児 SS の診断の参考となる腺外症状

O4	診断感度・特異度の向上および重症度の判定	
非直接性のまとめ	1 つの前向きコホート研究では非直接性は低く, 3 つの後ろ向きコホート研究では中程度, 1 つの後ろ向きコホート研究では高度であった	
バイアスリスクのまとめ	1 つの前向きコホート研究ではバイアスリスクは中程度, 4 つの後ろ向きコホート研究では高度であった	
非一貫性その他のまとめ	1 つの前向きコホート研究と 4 つの後ろ向きコホート研究で非一貫性は該当しなかった(低)	
コメント	感度は 0.0%~25.0%であり, 最低値は Schuetz C らの後ろ向きコホート研究で, 最高値は Saad MC らの後ろ向きコホート研究であった。全コホートを合計すると感度は 10%であった。コントロール研究はなく特異度は得られなかった。治療経過を示している 3 つの報告(Schuetz C, Singer NG, Houghton K)を合わせると, 22 例のうち「リンパ節腫脹」のある 2 例のうち少なくとも 1 例で治療反応ありと解釈できる記述があった。治療抵抗性・重症度は不明である	

CQ	CQ21	小児患者の腺外病変を反映する臨床所見は何か
-----------	------	-----------------------

P	小児 SS(16 歳未満)	
I	倦怠感所見	
C	なし	
臨床的文脈		小児 SS の診断の参考となる腺外症状

O5	診断感度・特異度の向上および重症度の判定	
非直接性のまとめ	1 つの前向きコホート研究では非直接性は低く, 3 つの後ろ向きコホート研究では中程度, 1 つの後ろ向きコホート研究では高度であった	
バイアスリスクのまとめ	1 つの前向きコホート研究ではバイアスリスクは中程度, 4 つの後ろ向きコホート研究では高度であった	
非一貫性その他のまとめ	1 つの前向きコホート研究と 4 つの後ろ向きコホート研究で非一貫性は該当しなかった(低)	
コメント	感度は 7.5%~42.9%であり, 最低値は Cimaz R らの前向きコホート研究で, 最高値は Singer NG らの後ろ向きコホート研究であった。全コホートを合計すると感度は 17.1%であった。コントロール研究はなく特異度は得られなかった。治療経過を示している 3 つの報告(Schuetz C, Singer NG, Houghton K)を合わせると, 22 例のうち「倦怠感」のある 8 例で少なくとも 2 例に治療反応ありと解釈できる記述があった。治療抵抗性・重症度は不明である	

CQ	CQ21	小児患者の腺外病変を反映する臨床所見は何か
P	小児 SS(16 歳未満)	
I	レイノー現象所見	
C	なし	
臨床的文脈		小児 SS の診断の参考となる腺外症状

O6	診断感度・特異度の向上および重症度の判定	
非直接性のまとめ	1 つの前向きコホート研究では非直接性は低く, 3 つの後ろ向きコホート研究では中程度, 1 つの後ろ向きコホート研究では高度であった	
バイアスリスクのまとめ	1 つの前向きコホート研究ではバイアスリスクは中程度, 4 つの後ろ向きコホート研究では高度であった	
非一貫性その他のまとめ	1 つの前向きコホート研究と 5 つの後ろ向きコホート研究で非一貫性は該当しなかった(低)	
コメント	感度は 0.0%~37.5%であり, 最低値は Houghton K らの後ろ向きコホート研究で, 最高値は Saad MC らの後ろ向きコホート研究であった。全コホートを合計すると感度は 14.3%であった。コントロール研究はなく特異度は得られなかった。治療経過を示している 3 つの報告(Schuetz C, Singer NG, Houghton K)を合わせると, 22 例のうち「レイノー現象」のある 5 例で治療反応ありと解釈できる記述がなかった。治療抵抗性・重症度は不明である	

CQ	CQ21	小児患者の腺外病変を反映する臨床所見は何か
P	小児 SS(16 歳未満)	

I	尿細管性アシドーシス(RTA)所見
G	なし
臨床的文脈	
小児 SS の診断の参考となる腺外症状	

O7	診断感度・特異度の向上および重症度の判定
非直接性のまとめ	1つの前向きコホート研究では非直接性は低く、3つの後ろ向きコホート研究では中程度、1つの後ろ向きコホート研究では高度であった
バイアスリスクのまとめ	1つの前向きコホート研究ではバイアスリスクは中程度、4つの後ろ向きコホート研究では高度であった
非一貫性その他のまとめ	1つの前向きコホート研究と4つの後ろ向きコホート研究で非一貫性は該当しなかった(低)
コメント	感度は0.0%~25.0%であり、最低値は Saad MC, Singer NG, Houghton Kら3つの後ろ向きコホート研究で、最高値は Schuetz Cらの後ろ向きコホート研究であった。全コホートを合計すると感度は7.1%であった。コントロール研究はなく特異度は得られなかった。治療経過を示している3つの報告(Schuetz C, Singer NG, Houghton K)を合わせると、22例のうち「腎尿細管性アシドーシス」のある2例で1例に治療反応ありと解釈できる記述があった。治療抵抗性・重症度は不明である

CQ	CQ21	小児患者の腺外病変を反映する臨床所見は何か
P	小児 SS(16歳未満)	
I	肝炎所見	
C	なし	
臨床的文脈		
小児 SS の診断の参考となる腺外症状		

O8	診断感度・特異度の向上および重症度の判定
非直接性のまとめ	1つの前向きコホート研究では非直接性は低く、3つの後ろ向きコホート研究では中程度、1つの後ろ向きコホート研究では高度であった
バイアスリスクのまとめ	1つの前向きコホート研究ではバイアスリスクは中程度、4つの後ろ向きコホート研究では高度であった
非一貫性その他のまとめ	1つの前向きコホート研究と4つの後ろ向きコホート研究で非一貫性は該当しなかった(低)
コメント	感度は0.0%~25.0%であり、最低値は Saad MC, Singer NG, Houghton Kら3つの後ろ向きコホート研究で、最高値は Schuetz Cらの後ろ向きコホート研究であった。全コホートを合計すると感度は8.6%であった。コントロール研究はなく特異度は得られなかった。治療経過を示している3つの報告(Schuetz C, Singer NG, Houghton K)を合わせると、22例のうち「肝炎」のある2例で2例とも治療反応ありと解釈できる記述があった。治療抵抗性・重症度は不明である

CQ	CQ21	小児患者の腺外病変を反映する臨床所見は何か
P	小児 SS(16歳未満)	

I	消化管症状(腹痛など)所見
C	なし
臨床的文脈	
小児 SS の診断の参考となる腺外症状	

O9	診断感度・特異度の向上および重症度の判定
非直接性のまとめ	1つの前向きコホート研究では非直接性は低く、3つの後ろ向きコホート研究では中程度、1つの後ろ向きコホート研究では高度であった
バイアスリスクのまとめ	1つの前向きコホート研究ではバイアスリスクは中程度、4つの後ろ向きコホート研究では高度であった
非一貫性その他のまとめ	1つの前向きコホート研究と5つの後ろ向きコホート研究で非一貫性は該当しなかった(低)
コメント	感度は0.0%~42.9%であり、最低値は Cimaz Rらの前向きコホート研究と Singer NGらの後ろ向きコホート研究で、最高値は Houghton Kらの後ろ向きコホート研究であった。全コホートを合計すると感度は7.1%であった。コントロール研究はなく特異度は得られなかった。治療経過を示している3つの報告(Schuetz C, Singer NG, Houghton K)を合わせると、22例のうち「消化管症状」のある4例で1例に再発ありと解釈できる記述があった。治療抵抗性・重症度は不明である

CQ	CQ21	小児患者の腺外病変を反映する臨床所見は何か
P	小児 SS(16歳未満)	
I	神経症状所見	
C	なし	
臨床的文脈		小児 SS の診断の参考となる腺外症状

O10	診断感度・特異度の向上および重症度の判定
非直接性のまとめ	1つの前向きコホート研究では非直接性は低く、3つの後ろ向きコホート研究では中程度、1つの後ろ向きコホート研究では高度であった
バイアスリスクのまとめ	1つの前向きコホート研究ではバイアスリスクは中程度、4つの後ろ向きコホート研究では高度であった
非一貫性その他のまとめ	1つの前向きコホート研究と5つの後ろ向きコホート研究で非一貫性は該当しなかった(低)
コメント	感度は0.0%~28.6%であり、最低値は Saad MCらの後ろ向きコホート研究で、最高値は Singer NGらの後ろ向きコホート研究であった。全コホートを合計すると感度は10.0%であった。コントロール研究はなく特異度は得られなかった。治療経過を示している3つの報告(Schuetz C, Singer NG, Houghton K)を合わせると、22例のうち「神経症状」のある5例で2例が治癒、3例が不変と解釈できる記述があった。病変により治療抵抗性・重症度が示唆される

【4-10 SRレポートのまとめ】

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

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

文献では、

- ①「関節症状」は関節炎あるいは関節痛と表現されていた。その感度は17.5%~62.5%とコホート研究により開きがあった(C)。コントロール研究はなく特異度は得られなかった。治療抵抗性とも言えないので重症度は否定的である。
- ②「皮疹」の感度は12.5%~42.9%とコホート研究により開きがあった(D)。コントロール研究はなく特異度は得られなかった。治療抵抗性・重症度は不明である。
- ③「レイノー現象」の感度は0.0%~37.5%とコホート研究により開きがあった(C)。コントロール研究はなく特異度は得られなかった。治療抵抗性・重症度は不明である。
- ④「倦怠感」の感度は7.5%~42.9%とコホート研究により開きがあった(D)。コントロール研究はなく特異度は得られなかった。治療抵抗性・重症度は不明である。
- ⑤「持続する発熱」の感度は0.0%~28.6%とコホート研究により開きがあった(C)。コントロール研究はなく特異度は得られなかった。治療抵抗性・重症度は不明である。
- ⑥「リンパ節腫脹」の感度は0.0%~25.0%とコホート研究により開きがあった(C)。コントロール研究はなく特異度は得られなかった。治療抵抗性・重症度は不明である。
- ⑦「神経症状」の感度は0.0%~28.6%とコホート研究により開きがあった(C)。コントロール研究はなく特異度は得られなかった。病変により治療抵抗性・重症度が示唆される。

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

SSCQ22

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	SS	
CQ	CQ22 小児患者の診断に有用な血液検査所見は何か	
データベース	Pubmed	
日付	2015/7/22	
検索者	藤沢(日本医学図書館協会), 川野・鈴木(金沢大), 田中(金沢医大, 京都大)	
#	検索式	文献数
#1	Search "Sjögren's Syndrome"[MH]	10,571
#2	Search "Diagnosis"[MH] OR "diagnosis"[SH]	8,589,109
#3	Search "Hematologic Tests"[MH] OR "blood test"[TIAB] OR "Antibodies, Antinuclear"[MH] OR "Antinuclear Antibody"[TIAB] OR "SS-A antibodies"[NM] OR "anti-Ro/SSA antibody"[TIAB] OR "SS-B antibodies"[NM] OR "Anti-La/SSB antibody"[TIAB] OR "Rheumatoid Factor"[MH] OR "rheumatoid factor"[TIAB] OR "Hypergammaglobulinemia"[MH] OR "hypergammaglobulinemia"[TIAB] OR "elevated serum IgG"[TIAB] OR "serum amylase"[TIAB] OR "salivary amylase"[TIAB]	249,698
#4	Search #1 and #2 and #3	1,018
#5	Search "Infant"[MH] OR "Child"[MH] OR "Adolescent"[MH]	2,928,853
#6	Search #4 AND #5	137
#7	Search ("2000/01/01"[PDAT] : "2015/05/31"[PDAT]) AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND humans[MH]	6,369,875
#8	Search #6 AND #7	59

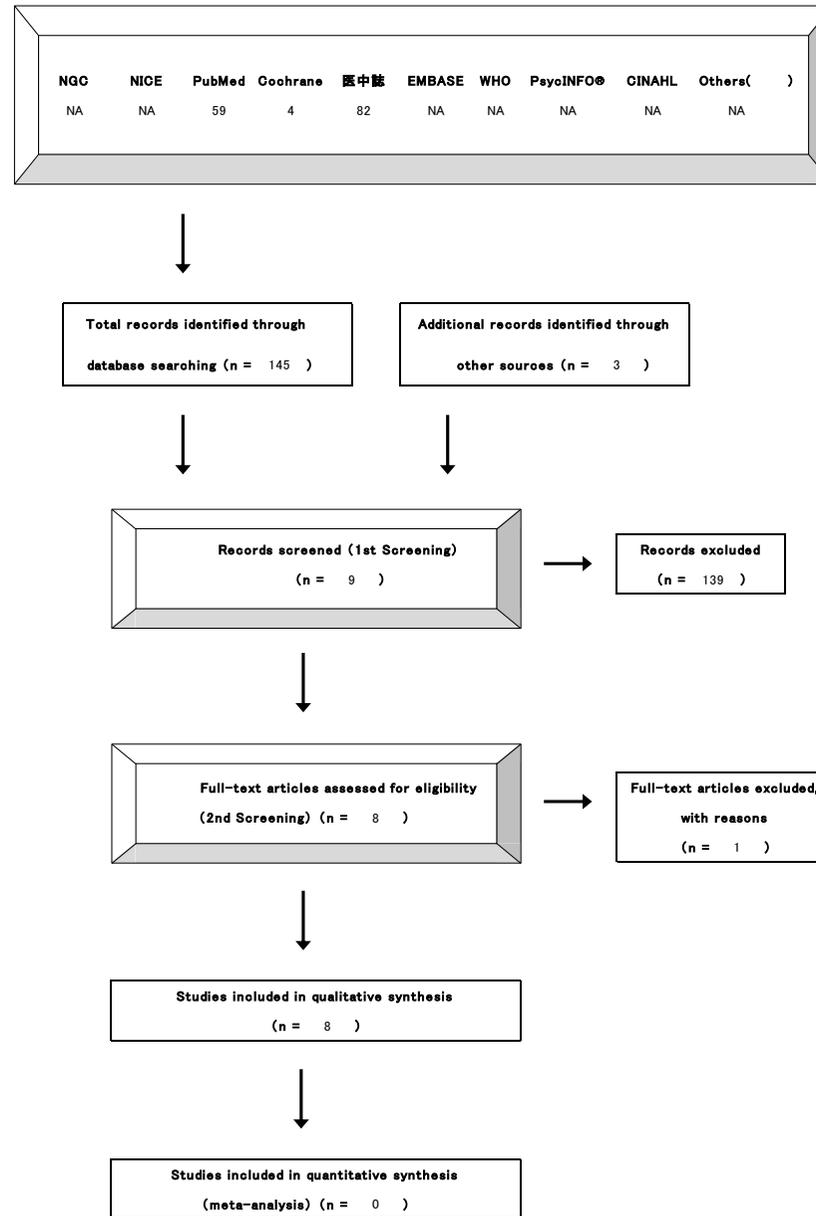
タイトル	SS	
CQ	CQ22 小児患者の診断に有用な血液検査所見は何か	
データベース	Cochrane	
日付	2015/7/24	
検索者	藤沢(日本医学図書館協会), 川野・鈴木(金沢大), 田中(金沢医大, 京都大)	
#	検索式	文献数
#1	Sjögren's and (syndrome or disease*)	341
#2	infant or child or adolescent or young	182,771
#3	#1 and #2	35
#4	MeSH descriptor: [Hematologic Tests] explode all trees	10,388

#5	(hematologic tests) or (blood test) or (antibodies antinuclear) or (antinuclear antibody) or (SS-A antibodies) or (SS-B antibodies) or (rheumatoid factor) or (rheumatoid factor) or (hypergammaglobulinemia) or (hypergammaglobulinemia) or (elevated serum IgG) or (serum amylase) or (salivary amylase)	38,185
#6	#3 and (#4 or #5) Publication Year from 2000, in Trials	4

タイトル	SS
CQ	CQ22 小児患者の診断に有用な血液検査所見は何か
データベース	医中誌
日付	2015/7/15
検索者	藤沢(日本医学図書館協会), 川野・鈴木(金沢大), 田中(金沢医大, 京都大)

#	検索式	文献数
#1	(Sjögren 症候群/TH or シェーグレン症候群/AL)	10,447
#2	(診断/TH or 診断/AL)	3,039,228
#3	#1 and #2	4,283
#4	(血液学的検査/TH or 血液検査/AL)	55,466
#5	(抗核抗体/TH or 抗核抗体/AL) or (SS-A 抗体/TH or 抗 SS-A 抗体/AL) or (SS-B 抗体/TH or 抗 SS-B 抗体/AL) or (リウマトイド因子/TH or リウマトイド因子/AL) or (高γグロブリン血症/TH or 高γグロブリン血症/AL) or 唾液腺型アミラーゼ/AL	15,104
#6	#4 or #5	69,888
#7	#3 and #6	851
#8	(#7) and (DT=2000:2015 PT=会議録除く CK=胎児,新生児,乳児(1~23ヶ月),幼児(2~5),小児(6~12),青年期(13~18))	82

【4-2 文献検索フローチャート】PRISMA声明を改変



【4-3 二次スクリーニング後の一覧表】

文献	研究デザイン	P	I	C	O	除外	コメント
Chen PH Rheumatol Int 2014	後ろ向き観察研究 単施設	20 age<18 SSA and/or SSB	SSA, SSB, ANA, RNP	NA	それぞれの陽性率(感度のみ)と SS の割合	✓	対象が SS でない 17/20 が SLE, pSS は 1 例のみ
Stiller M Clin Oral Invest 2000	後ろ向き観察研究	23 age<16 (pSS 11, secondary SS 12) EULAR 1987 criteria	pathological sialometry, pathological sialogram, pathological biopsy, KCS, ANA, anti-Ro, anti-La, RF, hypergammaglobulinemia	NA	それぞれの陽性率(感度)		pSS と sSS との比較も表に記載
Takei S Jpn J Clin Immunol 2010	後ろ向き観察研究	24 SS	SSA, SSB, ANA, RF	NA	それぞれの陽性率(感度のみ)		ほとんど Review に近い。但し、小児慢性疾患データも含まれており、本邦の疫学データとしては重要。日本語・抗のオドリンのみ小児 SLE を対照にして報告している
Houghton K J Rheumatol 2005	retrospective chart review study	7 pSS and 128 in MEDLINE	Amy, RF, SSA/SSB, IgG. その他の症候・検査所見も記載あるが欠損データがやや多い	NA	それぞれの陽性率(感度)		Case series と Literature を混ぜて診断基準を比較
Saad-Magalhaes C. Clinical and Experimental Rheumatology 2011	retrospective case-notes review study, single-center	8 pSS age5-13 (AECG criteria 満たしたのは 3 例のみ)	Schirmer and/or Rose Bengal, Lip biopsy, Scintigraphy, parotid sialography, sialometry, ANA, RF, high IgG	NA	それぞれの陽性率(感度)		
Singer NG. Current Rheumatology Reports 2008	Case series, single center for 10 years	7 age9-17 SS	ANA, DNAm SSA/SSB, RF, IgG	NA	それぞれの陽性率(感度)		Case + Review
Cimaz R. Eur J Pediatr 2003	retrospective cohort study, 10 centers	40 pSS age<16 専門医が診断	biopsy, sialography, Schirmer test, scintigraphy, RF, hyper IgG, ANA	NA	それぞれの陽性率(感度)		最多数、多施設の 研究

Schuetz C. Clinical and Experimental Rheumatology 2010	retrospective 観察研究, single center	8 pSS age<16 基準は設けられていない AECG criteria を満たしたのは 7 例中 2 例	Schirmer test (and/or Rose red), salivary gland biopsy, anti-SSA, anti-SSB, hyperimmunoglobulinemia	NA	それぞれの陽性率(感度)	
Tomita M. Clinical and Experimental Rheumatology 2005	retrospective 観察研究	8 SS age13-20 (5 pSS, 3 secondary SS), Japanese criteria	MR sialography, X-ray sialography	NA	MR sialography と X-ray sialography の関連	主に sialography で MR と X-ray の関連をみるのが目的の論文. 2 つの検査の陽性率は pSS, sSS 両者を含んだ記載

【4-4 引用文献リスト】

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

【4-8 定性的システマティックレビュー】

CQ	CQ22	小児患者の診断に有用な血液検査所見は何か
P	16歳未満のSS患者	
I	抗核抗体, 抗SSA抗体, 抗SSB抗体, リウマトイド因子, 血清IgG値, 唾液腺型アミラーゼ	
C	該当なし	
臨床的文脈	小児SSの診断に対する感度, 特異度および重症度判定	

O1	診断感度
非直接性のまとめ	8つの研究は全て小児リウマチを専門とする単施設または多施設のcase seriesであり, 非直接性は中等度であった
バイアスリスクのまとめ	8つの研究は全て選択バイアスが中等度と判断した
非一貫性その他のまとめ	結果のばらつきは比較的大きく中等度と判断した
コメント	各検査項目の感度はばらつきが大きく, 診断感度の高い特定の項目を抽出し得なかった

O2	診断特異度: 対照群が設定された研究はなく, 四分表を埋められるデータが存在しないため評価し得なかった
-----------	---

O3	重症度判定: 全てcase seriesであり, 横断的なデータである. 小児SSにおける客観的な重症度評価指標も存在せず, 評価し得なかった
-----------	---

【4-9 メタアナリシス】

CQ					
P			I		
C			O		
研究デザイン		文献数		コード	
モデル		方法			
効果指標		統合値		(-) P=	
Forest plot	コメント:				
Funnel plot	コメント:				

その他の解析		コメント:
メタリグレーション		
感度分析		

【4-10 SRレポートのまとめ】

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

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

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

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

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

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

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

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

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

【4-1 データベース検索結果】

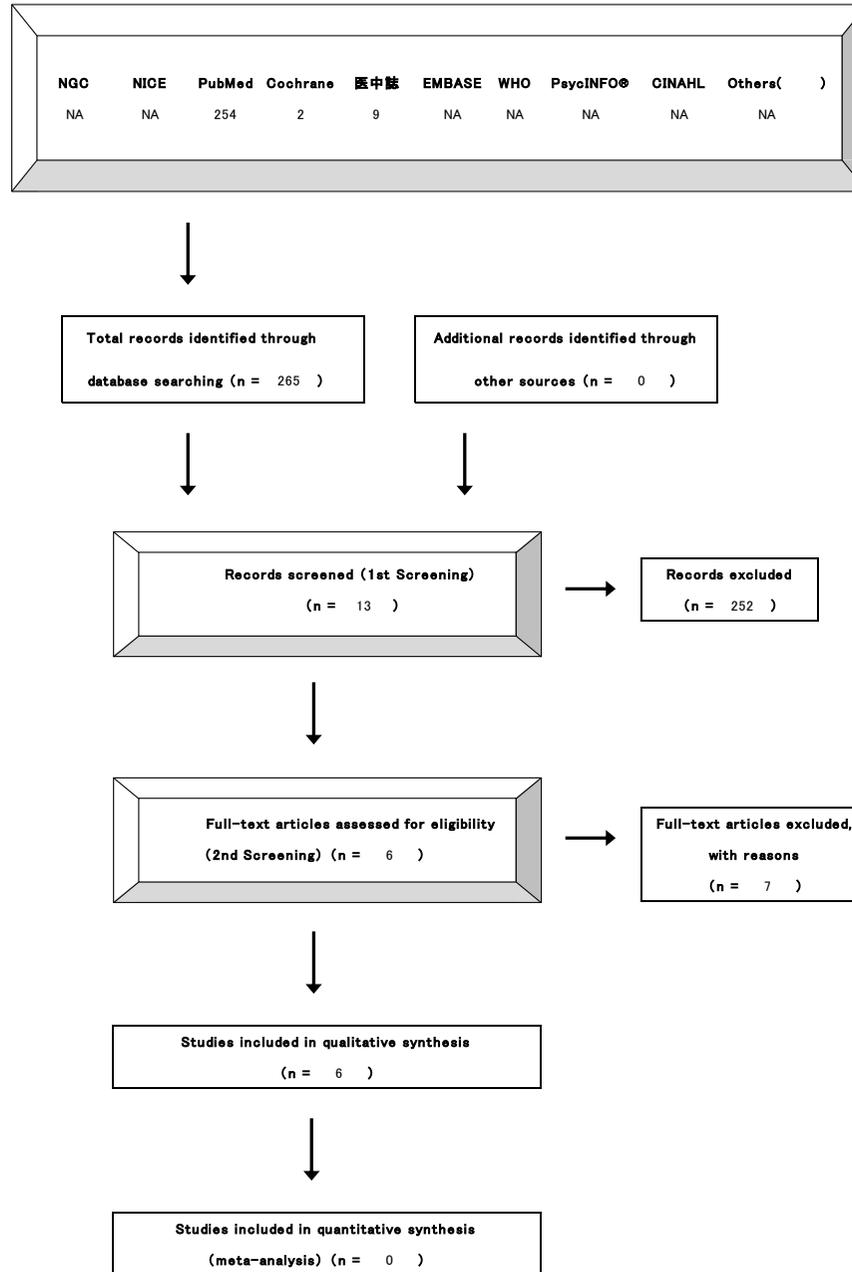
タイトル	SS	
CQ	CQ23 小児患者の腺病変を反映する検査所見は何か	
データベース	Pubmed	
日付	2015/7/23	
検索者	藤沢(日本医学図書館協会), 川野・鈴木(金沢大), 田中(金沢医大, 京都大)	
#	検索式	文献数
#1	Search Sjögren's Syndrome[MH]	10,571
#2	Search "Submandibular Gland Diseases"[MH] OR "Lacrimal Apparatus Diseases"[MH] OR sialadenitis[TIAB] OR dacryoadenitis[TIAB] OR parotitis[TIAB] OR "salivary gland"[TIAB] OR "salivary glands"[TIAB] OR "parotid gland"[TIAB] OR "lacrimal gland"[TIAB]	61,340
#3	Search "Diagnosis"[MH] OR "diagnosis"[SH] OR "sialography"[TIAB] OR "salivary gland scintigraphy"[TIAB] OR "ocular staining"[TIAB] OR "van bijsterveld score"[TIAB] OR "ocular staining score"[TIAB] OR "schirmer's test"[TIAB] OR "unstimulated whole salivary flow"[TIAB] OR "saxon's test"[TIAB] OR "gum test"[TIAB] OR "labial salivary gland biopsy"[TIAB] OR "parotid gland biopsy"[TIAB]	8,589,441
#4	Search #1 and #2 and #3	6,727
#5	Search "Infant"[MH] OR "Child"[MH] OR "Adolescent"[MH]	2,928,853
#6	Search #4 AND #5	688
#7	Search ("2000/01/01"[PDAT] : "2015/05/31"[PDAT]) AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND humans[MH]	6,369,875
#8	Search #6 AND #7	254

タイトル	SS	
CQ	CQ23 小児患者の腺病変を反映する検査所見は何か	
データベース	Cochrane	
日付	2015/7/24	
検索者	藤沢(日本医学図書館協会), 川野・鈴木(金沢大), 田中(金沢医大, 京都大)	
#	検索式	文献数
#1	Sjögren's and (syndrome or disease*)	341
#2	infant or child or adolescent or young	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)	1,660
#5	#3 and #4 Publication Year from 2000, in Trials	2

タイトル	SS	
CQ	CQ23 小児患者の腺病変を反映する検査所見は何か	
データベース	医中誌	
日付	2015/7/23	
検索者	藤沢(日本医学図書館協会), 川野・鈴木(金沢大), 田中(金沢医大, 京都大)	
#	検索式	文献数
#1	(Sjögren 症候群/TH or シェーグレン症候群/AL)	10,447
#2	(診断/TH or 診断/AL)	3,039,228
#3	#1 and #2	4,283
#4	腺病変/AL or (唾液腺炎/TH or 唾液腺炎/AL) or (耳下腺炎/TH or 耳下腺炎/AL) or (涙嚢炎/TH or 涙腺炎/AL) or 涙液/TH or 唾液/TH	14,427
#5	#3 and #4	150
#6	(#5) and (DT=2000:2015 PT=会議録除く CK=胎児,新生児,乳児(1~23ヶ月),幼児(2~5),小児(6~12),青年期(13~18))	9

【4-2 文献検索フローチャート】PRISMA声明を改変



【4-3 二次スクリーニング後の一覧表】

文献	研究デザイン	P	I	C	O	除外	コメント
Yokogawa N J Rheumatol 2014	retropective, 横断研究, single center	12 SS age<18 (ICD9 で, 疑い例も含むと記載)	lip biopsy	8 age-matched control (non-SS)	focus score ≥ 1 の割合, focus score, NFLA score, FS>0 の割合		対照群が設定されている唯一の研究
Botsios C Joint Bone Spine 2011	retropective cohort study, 単施設	130 pSS age <40	labial salivary glands biopsy, ocular and oral tests	185 pSS age41-65, 21 pSS age >65	陽性率の比較	✓	Young onset の定義が age<40
de Souza TR Pediat Dent 2012	Case report	16y pSS	NA	NA	NA	✓	1 例の Case report and review of literature
Stiller M Clin Oral Invest 2000	後ろ向き観察研究	23 age<16 (pSS 11, secondary SS 12) EULAR 1987 criteria	pathological sialometry, pathological sialogram, pathological biopsy, KCS, ANA, anti-Ro, anti-La, RF, hypergammaglobulinemia	NA	それぞれの陽性率(感度)		pSS と sSS との比較も表に記載
Cimaz R. Eur J Pediatr 2003	retrospective cohort study, 10 centers	40 pSS age<16 専門医が [†] 診断	biopsy, sialography, Schirmer test, scintigraphy, RF, hyper IgG, ANA	NA	それぞれの陽性率(感度)		最多数, 多施設の研究
Longhi BS. Clinics 2011	Case report	9y pSS, 8y pSS, 28y pSS (family)	NA	NA	NA	✓	家族内発症のケース
Singer NG. Current Rheumatology Reports 2008	Case report	7 SS age9-17	NA	NA	NA	✓	Case + Review. 症状と血清学的検査のみで, 腺症状の検査ほとんどなし
Saad-Magalhaes C. Clinical and Experimental Rheumatology 2011	retrospective case-notes review study, single-center	8 pSS age5-13 (AECG criteria 満たしたのは 3 例のみ)	Schirmer and/or Rose Bengal, Lip biopsy, Scintigraphy, parotid sialography, sialometry, ANA, RF, high IgG	NA	それぞれの陽性率(感度)		

Houghton K J Rheumatol 2005	retrospective chart review study	7 SS (BCCH) 128 in MEDLINE	biopsy, Schirmer/rose bengal stain, histological, bengal red Schirmer test, sialography	NA	AECG criteria と proposed pediatric criteriay 陽性率	✓	Case series と Literature を混ぜて 診断基準を比較. 画像検査の症例数が 1-2 例しかない
Nieto-Gonzalez JC. Clinical and Experimental Rheumatology 2014	retrospective case-notes review study, single-center	3 pSS (7, 2, 3yr)	salivary gland ultrasound, symptoms	NA	description のみ	✓	description のみ. Ultrasound は今回対象にしていなかったため除外
Schuetz C. Clinical and Experimental Rheumatology 2010	retrospective 観察研究, single center	8 pSS age<16 基準は設けられていない AECG criteria を満たしたのは 7 例中 2 例	Schirmer test (and/or Rose red), salivary gland biopsy, anti-SSA, anti-SSB, hyperimmunoglobulinemia	NA	それぞれの陽性率(感度)		
Tomita M. Clinical and Experimental Rheumatology 2005	retrospective 観察研究	8 SS age13-20 (5 pSS, 3 secondary SS), Japanese criteria	MR sialography, X-ray sialography	NA	MR sialography と X-ray sialography の相関		主に sialography で MR と X-ray の相関をみるのが目的の論文. 2 つの検査の陽性率は pSS, sSS 両者を含んだ記載
Munro J. 文献?	letter. Case report	3 pSS	recurrent parotitis	NA	description のみ	✓	検査ではなく, recurrent parotitis が小児 SS でみられやすいとの記述のみ
Kimura Y. Oral Radiol 2011.	case reports	3 juvenile recurrent parotitis (age7-12)	MRI, MR sialography, ultrasound	小児 SS (過去の文献)	所見の違い	✓	統計学的解析なし. 主眼が juvenile recurrent parotitis

【4-4 引用文献リスト】

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

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

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

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

アウトカム		診断感度の向上																															
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	抽出バイアス	産例漏れバイアス	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(信頼)	信頼区間								
Yokogawa N J Rheumatol 2014	横断研究	-1	-1	0	0	-1	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Schirmer 14.2%, biopsy 66.7%	
Stiller M Clin Oral Invest 2000	症例集積	-1	-1	0	0	-1	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	唾液腺造影 90.9%, Rose Bengal陽性かつ Schirmer 陽性 72.7%, biopsy 90.9%. 唾液分泌量測定 81.8%	
Cimaz R. Eur J Pediatr. 2003	症例集積	-1	-1	0	0	-1	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	唾液腺造影 100%, 唾液腺シンチ 75%, Schirmer 68.9%, biopsy 100%	
Saad-Magalhaes C. Clin Exp Rheumatol 2011	症例集積	-1	-1	0	0	-1	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	唾液腺造影・唾液腺シンチ・唾液分泌量のいずれか1つ異常 71.4%. 角結膜染色・Schirmerのいずれか異常 83.3%, biopsy 62.5%	
Schuetz C. Clin Exp Rheumatol 2010	症例集積	-1	-1	0	0	-1	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Schirmer 66.7%, biopsy 75%	
Tomita M. Clin Exp Rheumatol 2005	症例集積	-2	-1	-1	0	-1	0	-2	0	0	0	0	-1	0	0	0	-1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0	MR sialo 87.5%. 唾液腺造影 87.5%(結核性SSを含む). pSSのみ抽出するとbiopsy 75%	

【4-8 定性的システマティックレビュー】

CQ	CQ23	小児患者の腺病変を反映する検査所見は何か
P	16 歳未満の小児 SS 患者	
I	MRI シアログラフィ, シアログラフィ, 唾液腺シンチグラフィ, 角結膜染色, シルマーテスト, BUT, 小唾液腺生検	
C	non-SS 患者	
臨床的文脈		診断感度, 特異度, 重症度判定, 有害事象

O1	診断感度
非直接性のまとめ	1 つの横断研究と 3 つの case series では非直接性は中等度であった。1 つの case series では続発性 SS も含まれており非直接性は高度と判断した
バイアスリスクのまとめ	4 つの case series と 1 つの横断研究は, 選択バイアスが中等度と判断した
非一貫性その他のまとめ	4 つの case series と 1 つの横断研究で, 結果のばらつきは比較的少なく中等度であった
コメント	いずれも少数例の集計であり, エビデンスの質は低いと考えた

O2	診断特異度: 1 つの横断研究で非直接性は低リスク, バイアスリスクは中等度, 非一貫性は中等度であった。Non-SSとして年齢調整された対照群が設定されているが, 他疾患も含まれる不均一な集団である
-----------	--

O3, O4	重症度, 有害事象について言及され, 判断できる研究はなかった
---------------	---------------------------------

【4-9 メタアナリシス】

CQ						
P				I		
C				O		
研究デザイン			文献数		コード	
モデル			方法			
効果指標			統合値		(-) P=	
Forest plot	コメント:					
Funnel plot	コメント:					

その他の解析		コメント:
メタリグレーション		
感度分析		

【4-10 SRレポートのまとめ】

5つの観察研究(case series)[採用文献2-6]と1つの診断に関する比較群のある横断研究[採用文献1]を対象とした。

4つの case series[採用文献2-5]では、小児 pSS における Schirmer test の陽性率は 14.3~68.9% (14.3 (1/7), 68.9 (28/40), 66.7% (4/6))であり、ばらつきが大きかった(D)。Rose Bengal の染色所見単独の結果はなく、Rose Bengal 陽性かつ Schirmer 陽性は1つの case series で 72.7% (8/11)、いずれか陽性は1つの case series で 83.3% (5/6)であった (D)。

2つの case series [採用文献2, 3]では、小児 pSS における唾液腺造影の陽性率は 90.9~100% (90.9 (9/11), 100% (40/40))であった(D)。1つの case series (5例の pSS と 3例の sSS が混在)[採用文献6]では、MR sialography (87.5% (7/8))と X-ray sialography (87.5% (7/8))の結果が相関することを報告している(ピアソンの相関係数 0.85)(D)。

1つの case series[採用文献2]では、小児 pSS における唾液分泌量測定の陽性率は 81.8% (9/11)であった(D)。

1つの case series[採用文献3]では、小児 pSS における唾液腺シンチの陽性率は 75% (30/40)であった(D)。

1つの case series[採用文献4]では唾液腺造影、唾液腺シンチ、唾液分泌量のいずれかが異常であったのが、71.4% (5/7)であった (D)。

5つの case series [採用文献2-6]では、小児 pSS における小唾液腺生検の陽性率は 62.5~100% (66.7(8/12), 90.9 (10/11), 100 (40/40), 62.5 (5/8), 75 (6/8), 75 (3/4)) (total 86.7% (72/83)) であった(D)。このうち1つの横断研究では対照群が設定されており、感度 66.7%、特異度 100%であった。

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

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

【4-1 データベース検索結果】

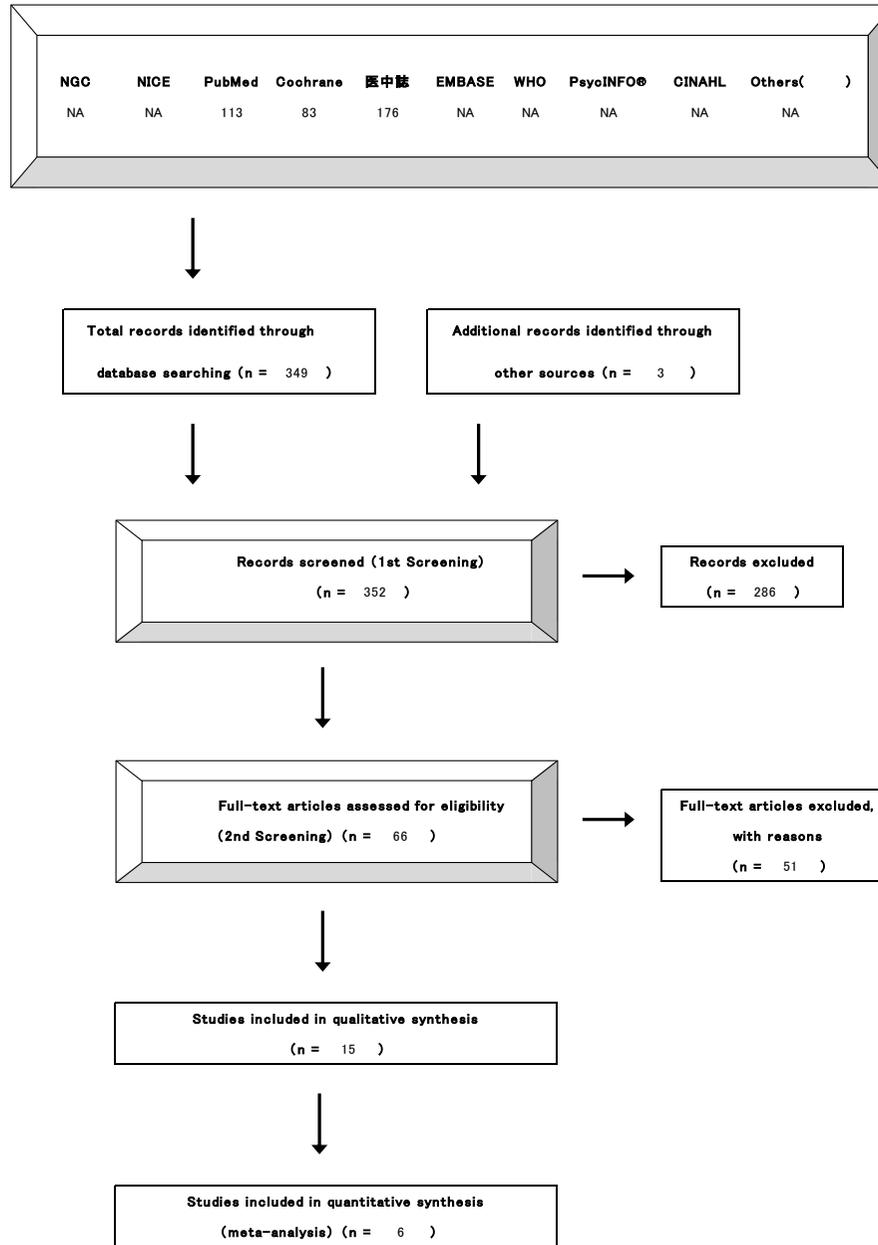
タイトル	SS	
CQ	CQ24 口腔乾燥症状の改善に有用な治療は何か	
データベース	PubMed	
日付	2015/7/24	
検索者	野中(日本医学図書館協会)/佐野(兵庫医大)/東(兵庫医大)	
#	検索式	文献数
#1	Search Sjögren's syndrome/therapy	1,547
#2	Search (("dry mouth" OR "Xerostomia"[Mesh:NoExp])	6,806
#3	Search #1 AND #2	202
#4	Search #3 AND ("2000/01/01"[PDat] : "2015/05/31"[PDat]) AND (English[Lang] OR Japanese[Lang]) AND humans[MH]	113

タイトル	SS	
CQ	CQ24 口腔乾燥症状の改善に有用な治療は何か	
データベース	Cochrane	
日付	2015/7/24	
検索者	野中(日本医学図書館協会)/佐野(兵庫医大)/東(兵庫医大)	
#	検索式	文献数
#1	MeSH descriptor: [Sjögren's Syndrome] explode all trees	143
#2	MeSH descriptor: [Xerostomia] explode all trees	529
#3	#1 and #2 Limits:Publication Year from 2000 to 2015 in Trials,	83

タイトル	SS	
CQ	CQ24 口腔乾燥症状の改善に有用な治療は何か	
データベース	医中誌	
日付	2015/7/25	
検索者	野中(日本医学図書館協会)/佐野(兵庫医大)/東(兵庫医大)	
#	検索式	文献数

#1	(Sjögren 症候群/TH or シェーグレン症候群/AL)	10,456
#2	(@口内乾燥症;薬物療法/TH or @口内乾燥症;病因/TH or 口内乾燥/AL or 唾液分泌/TH or 咳嗽/TH or 渴き/TH)	14,668
#3	#1 AND #2	837
#4	#3 and (DT=2000:2015 and PT=原著論文)	176

【4-2 文献検索フローチャート】PRISMA声明を改変



【4-3 二次スクリーニング後の一覧表】

文献	研究デザイン	P	I	C	O	除外	コメント
Hu W. Chin Med J (Engl), 2014	multicenter, double-blind, randomized	240 pSS	ShengJinRunZaoYangXue granules	placebo	salivary flow rate, sugar test, safety	✓	ShengJinRunZaoYangXueに相当する本邦の薬剤不明
Aliko A. Rheumatol Int, 2012	Prospective, Open label, Single arm	21 sSS	Oral Balance®	None	7-items questionnaire, VAS, unstimulated whole salivary flow		保湿剤
Ramos-Casals M. JAMA, 2010	Systematic review	pSS	oral pilocarpine, oral cevimeline	placebo	dry mouth, adverse events	✓	RCT が抽出されているがメタアナリシスが行われていない
Minozzi F. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2009	Narrative review	SS	pilocarpine, cevimeline	None	salivary flow rate, symptoms, side effects	✓	Narrative review のため除外
Jorkjend L. Swed Dent J, 2008	Prospective	51 sSS	pilocarpine 0.7mg/10kg	None	RWS, SWS, questionnaire	✓	RCT でない
Weber J. Drugs, 2008	Narrative review	SS	cevimeline	placebo	dry mouth, salivary flow, symptoms, tolerability	✓	Narrative review のため除外
Alpöz E. Clin Oral Investig, 2008	Prospective, Cross-over, Single-blind	29 pSS	Xialine®	placebo	objective symptoms, questionnaire, VAS, salivary flow rate	✓	Xialine®: 本邦にない。主成分のキサンタンガムは増粘剤として化粧品に含まれたり、食品添加物として使用
von Bültzingslöwen I. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2007	Systematic review	SS	pilocarpine(oral and mouthwash), cevimeline	placebo	salivary flow rate, subjective symptoms	✓	RCT が抽出されているがメタアナリシスが行われていない

Yamada H. Clin Rheumatol, 2007	Prospective, Open label, Single arm	30 pSS	cevimeline	None	WSS, SPOD	✓	主は cevimeline の効果予測因子を検討した内容. WSS も SS 内での比較
Wu CH. J Formos Med Assoc, 2006	RCT	44 SS (pSS and sSS)	pilocarpine 5mgx4/day	placebo	questionnaire, VAS, Saxon's test, safety		
Ogawa N. Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi, 2004	Prospective, Open label, Single arm	9 SS	cevimeline 60-90mg /day	None	VAS, Saxon's test, laboratory data, Scintigraphy, MR sialography, adversed events	✓	RCT でない
Petrone D. Arthritis Rheum, 2002	RCT	197 SS (pSS and sSS)	cevimeline, 15mgx3/day, 30mgx3/day	placebo	Global assessment, subjective assessment, salivary flow, safety		
Rhodus NL. J Otolaryngol, 2000	Prospective, Open label, Single arm	15 SS (6 pSS and 9 sSS)	Optimoist®	None	salivary flow, symptoms, oral pH, microflora, swallowing	✓	Optimoist®:本邦にない
Wynn RL. Gen Dent, 2000	Narrative review	SS	artificial saliva products, pilocarpine, cevimeline	None		✓	Narrative review のため除外
Dawson LJ. Rheumatology, 2000	Editorial	SS				✓	Editorial のため除外
Vivino FB. Arch Intern Med, 1999	RCT	373 SS (pSS and sSS)	pilocarpine, 2.5mgx4/day, 5mgx4/day	placebo	questionnaires, salivary flow, safety		
Papas AS. J Clin Rheumatol, 2004	RCT	256 SS (pSS and sSS)	pilocarpine, 0-6w 5mg/6h, 6-12w 7.5mg/6h	placebo	questionnaires, salivary flow, overall assessment, safety		
Johansson G. Gerodontology, 2001	Prospective, Cross-over, double-blind	22 SS	Salinum® alone or with addition of chlorhexidine	None	dental plaque, bleeding, mirror friction test, microbiologicalanalysis, questionnaire	✓	Salinum®:本邦にない
Alves MB. Quintessence Int, 2004	Cross-over, single-blind	28 pSS	Oral Balance®	Placebo	subjective assessment		
Leung KC. Clin Rheumatol, 2008	RCT, Cross-over	50 SS (22 pSS and 28 sSS)	cevimeline, 30mgx3/day	Placebo	questionnaires, sialometry, clinical assessment, side effects		

Fife RS. Arch Intern Med, 2002	RCT	75 SS (pSS and sSS)	cevimeline, 30mgx3/day, 60mgx3/day	Placebo	global patient evaluation, VAS, salivary flow, safety		
Tanner K. Laryngoscope, 2013	Prospective, Cross-over, double-blind	11 pSS	nebulized isotonic saline	nebulized water	PTP, vocal effort, mouth and throat dryness	✓	Placebo-control ではない
Xiao L. Phytomedicine, 2011	RCT	16 pSS	dendrobium candidum extract	Placebo	salivary flow	✓	dendrobium candidum→セッコク:相当する本邦の薬剤不明
Tsifetaki N. Ann Rheum Dis, 2003	RCT	85 SS	pilocarpine	without pilocarpine	subjective assessment, Schirmer's-I test, Rose Bengal, imprint test	✓	outcome が dry eye のみのため除外
篠崎昌一. 日本口腔外科学会雑誌, 2015	Prospective, Cross-over, Single arm	76 SS	cevimeline, pilocarpine (Step up)	None	SWS, UWS, VAS, 副作用	✓	CH と PH の Cross-over. Cross-over で副作用の変化も見ている
石田孝文. 日本口腔内科学会雑誌, 2014	Retrospective	64 SS	pilocarpine 10 or 15mg/日	None	ガムテスト, 自覚症状スコア, 副作用	✓	RCT でない
Iwabuchi H. J Oral Maxillofac Surg Med Pathol, 2014	RCT, Single-blind	40 SS	pilocarpine 2.5mg x4/日	pilocarpine 5mg x3/日	hyperhidrosis	✓	ピロカルピンの少量分割投与による多汗症発生率への影響を見たもの
戸谷収二. Progress in Medicine, 2014	Retrospective	47 SS (45 pSS, 2 sSS)	pilocarpine 2.5mg x1/日で開始	pilocarpine 5mg x1/日 で開始	唾液分泌量, VAS	✓	少量開始の有効性と安全性
田中四郎. 岐阜歯科学会雑誌, 2013	症例報告	SS, 77 歳女性	cevimeline 含嗽	None	パーキンソン病症状の増悪	✓	セビメリン(内服)はパーキンソニズム又はパーキンソン病の患者で禁忌

キッセイ薬品工業安全性情報部. 新薬と臨床, 2014	Prospective, Single arm	532 SS	pilocarpine	None	全般改善度, 重症度 VAS, 副作用	✓	特定使用成績調査
田嶋理江. 日本口腔内科学会雑誌, 2013	Prospective, Single arm	26 SS (24 pSS, 2 sSS)	pilocarpine 7.5mg/日で 開始し漸増	None	サクソン,VAS, アンケート,他覚所見,副作用	✓	漸増法によるコンプライアンスと臨床効果を見ている. Single arm であり, 比較試験でない
福島洋介. 日本口腔科学会雑誌, 2011	Prospective, Single arm	15 口腔乾燥+唾液減患者 うち 9 SS	アクアムーカス®	None	唾液分泌量, 口腔湿潤度, 乾燥感 VAS	✓	口腔保湿剤 全員 SS ではない
長岡章平. 新薬と臨床, 2011	Prospective, Single arm	33 pSS	pilocarpine 15mg/日	None	口腔乾燥評価, VAS, 改善度, 唾液量	✓	長岡らの報告:1年の評価 RCT でない
岩淵博史. 日本口腔粘膜学会雑誌, 2010	Prospective (non-Randomized ?), Controlled trial	20 SS+ pilo-carpin10,>1m+多汗あり	pilocarpine 2.5mg x4/日	pilocarpine 5mg x2/日	乾燥感, 改善, 唾液量, 多汗, 頻尿	✓	少量分割投与による多汗軽減の評価
長岡章平. 新薬と臨床, 2010	Prospective, Single arm	103 pSS	pilocarpine 15mg/日	None	口腔乾燥評価, VAS, 改善度, 唾液量	✓	長岡らの報告:12週の評価
目瀬浩. 歯科薬物療法, 2009	Prospective, Single arm	9 pSS+cevimeline, >2m	pilocarpine	None	唾液量, 自覚症状, 他覚所見, 副作用	✓	cevimeline→pilocarpine への変更の評価. RCT ではない
角田和之. 日本口腔粘膜学会雑誌, 2009	Prospective, Single arm	37 SS (28 pSS, 9 sSS)	pilocarpine 15mg/日	None	唾液量, 自覚症状, VAS, 他覚所見	✓	RCT でない
Funayama S. 新潟歯学会雑誌, 2009	Prospective, Single arm	12 pSS	cevimeline 30mgx3/日	None	唾液量,MMP-9, Na,K,Cl,Ca, Amy 活性	✓	コントロール群を設けているが結果なく, 比較もしていないので Single-arm

小野裕輔. デンタルハイジーン, 2009	Prospective, Single arm	44 SS	アズノール含嗽 or フィットエンジェル®	None	自覚症状, 他覚所見, 唾液量		フィットエンジェルは取り扱いされていないよう
第一三共, 日本化薬. 新薬と臨床, 2009	Prospective, Single arm	273 SS	cevimeline	None	自覚症状, 他覚所見, 唾液量, 副作用	✓	製造販売後調査 長期使用(15 か月)
岩淵博史. 日本口腔粘膜学会雑誌, 2008	Retrospective	30 SS (28 pSS, 2 sSS)	pilocarpine 10 or 15mg/日	None	唾液量, 自覚症状, 副作用	✓	RCT でない
日本化薬, 第一三共. 新薬と臨床, 2008	Prospective, Single arm	2212 SS	cevimeline	None	自覚症状, 他覚所見, 副作用	✓	製造販売後調査
後藤聡, 栃木県歯科医学会誌, 2008	Prospective (non-Randomized ?), Controlled trial	12 SS	cevimeline+ キシリトール 含嗽	cevimeline のみ or cevi-meline+重曹	安静時唾液量, 苦味緩和効果	✓	cevimeline 単独の含嗽は苦いのでその緩和のためのキシリトール添加の評価
菅井進. 薬理と治療, 2007	Prospective, Single arm	115 SS+口腔乾燥 VAS 25mm 以上	pilocarpine 15mg/日	None	乾燥 VAS, 日常障害度, 唾液量, 改善度, 副作用	✓	52 週評価 効果不十分: 20mg/日に増 副作用発現: 10mg/日に減 20mg/日は常用量オーバー
岩淵博史. 日本口腔粘膜学会雑誌, 2007	Prospective, Single arm	104 SS (97 pSS, 7 sSS)	cevimeline 30mgx3/日 or 30mgx2/日	None	唾液量, 自覚症状改善度, 副作用	✓	RCT でない
大山順子. 日本口腔外科学会雑誌, 2007	Prospective, Single arm	60 SS	cevimeline 30mgx3/日(漸増法)	None	唾液量, 他覚症状, 自覚症状, 副作用	✓	RCT でない
土井田誠. 日本口腔科学会雑誌, 2006	Prospective (non-Randomized ?), Controlled trial	62 SS	cevimeline 30mgx3/日で開始	cevimeline 漸増 or セレキノ®併用	唾液量, 口腔乾燥 VAS, 副作用	✓	漸増法, セレキノ®併用によるセビメリンの副作用発現の予防効果を評価
今井裕. 栃木県歯科医学会誌, 2006	Retrospective	21 SS	cevimeline	None	唾液量, 自覚症状アンケート, 他覚所見, 副作用	✓	RCT でない

西山和秀. 日本口腔粘膜学会雑誌, 2006	Prospective, Single arm	32 SS (23 pSS, 9 sSS)	cevimeline 30mgx3/日 (30-60 減可)	None	唾液量, 自覚症状	✓	RCT でない
青木秀哲. 歯科医学, 2006	Prospective, Single arm	dry mouth 性味覚障害 10 うち 4 SS	cevimeline 含嗽	None	口腔内所見, 味覚, 湿潤度, 舌 pH, 真菌, 血液検査	✓	味覚障害. 全員 SS ではない. cevimeline 含嗽は承認外使用となる
根来篤. 口腔・咽頭科, 2006	Prospective (non-Randomized), Controlled trial	口腔乾燥+SS 以外 70	cevimeline 30mgx3/日	麦門冬湯 3gx3/日	口腔乾燥 VAS, 唾液量	✓	SS は除外されている
大野修嗣. 漢方と最新治療, 2006	RCT	64 SS	麦門冬湯(単独, +六味丸, +八味地黄丸)	補中益気湯	唾液量		
山下弘之. 診療と新薬, 2006	Case series study	4 SS	cevimeline 90mg/日 or 60mg/日	None	唾液量, 全般的 QOL	✓	RCT でない
野口朱美. 診療と新薬, 2006	Prospective, Single arm	14 SS	cevimeline 含嗽	None	自覚症状, 唾液量, 副作用	✓	RCT でない
山本一彦. 日本口腔粘膜学会雑誌, 2005	Prospective, Single arm	3 SS+口腔乾燥 27	オーラルバランス®	None	自他覚症状 VAS, 総合, コンプライアンス, 副作用		SS は 3/30 例のみ
西澤芳男. 日本唾液腺学会誌, 2004	RCT	229 pSS	麦門湯(MMDT)	Placebo	唾液量, 自他覚 VAS, 皮膚温, 関節痛, 咳, 疼痛, 検査値, 副作用		
長岡章平. 新薬と臨床, 2004	RCT(準 RCT)	60 SS	cevimeline 30mgx1/日→30mgx2/日	cevimeline 30mgx1/日→30mgx3/日	自覚症状, 唾液量, 臨床検査, 尿検査	✓	低用量開始による副作用軽減と継続率上昇
伊藤聡. 中部リウマチ, 2004	Prospective, Single arm	26 SS	cevimeline 90mg/日	None	唾液量, 口腔内所見, 心理調査	✓	RCT でない
瀧重成. 市立釧路総合病院医学雑誌, 2004	Prospective, Single arm	13 SS	cevimeline 30-90mg/日	None	唾液量, 自覚症状, 副作用	✓	RCT でない
前田学. 西日本皮膚科, 2004	Prospective, Single arm	137: pSS 19, sSS 12, SS 疑 80	cevimeline	None	唾液量, 自覚症状, 舌乳頭, 副作用	✓	全員 SS ではない. 「SS 疑」が多い. RCT でもない
岩淵博史. 日本口腔粘膜学会雑誌, 2002	Prospective, Single arm	51 SS	cevimeline 30mgx3/日 (30-60 減可)	None	唾液量, 自覚症状, 他覚所見, 血液検査, 副作用	✓	RCT でない

長岡章平. 新薬と臨床, 2003	Prospective, Single arm	110 SS	cevimeline 30mgx3/日	None	口腔乾燥症状, VAS, 改善度, 唾液量, 血液検査, 副作用	✓	RCT でない
岩淵博史. 新薬と臨床, 2002	Prospective, Single arm	25 SS+ガム試験 <10ml/10分	cevimeline 30mgx3/日 (30-60 減可)	None	唾液量, 自覚症状, 他覚所見, 血液検査, 副作用	✓	RCT でない
玉置繁憲. 診療と新薬, 2002	Prospective, Single arm	8 SS	cevimeline 30mgx3/日 (30-60 減可)	None	唾液量, 自覚症状, 血液検査, 抗体量, 副作用	✓	RCT でない
角田博之. DENTAL DIAMOND, 2001	Prospective, Single arm	11 SS+ガム試験 <10ml/10分	オーラルバランス®	サリベート®	コンプライアンス, 乾燥改善, 持続時間		
鳥飼勝隆. 医学と薬学, 1986	Cross-over, Single arm	20 SS	サリベート®	TZ-04	症状改善, 安全性		

【4-4 引用文献リスト】

採用論文	Petrone D. Arthritis Rheum. 2002. [1]	A double-blind, randomized, placebo-controlled study of cevimeline in Sjögren's syndrome patients with xerostomia and keratoconjunctivitis sicca.
	Leung KC. Clin Rheumatol. 2008. [2]	The efficacy of cevimeline hydrochloride in the treatment of xerostomia in Sjögren's syndrome in southern Chinese patients: a randomised double-blind, placebo-controlled crossover study.
	Fife RS. Arch Intern Med. 2002. [3]	Cevimeline for the treatment of xerostomia in patients with Sjögren's syndrome: a randomized trial.
	Wu CH. J Formos Med Assoc. 2006. [4]	Pilocarpine hydrochloride for the treatment of xerostomia in patients with Sjögren's syndrome in Taiwan—a double-blind, placebo-controlled trial.
	Papas AS. J Clin Rheumatol. 2004. [5]	Successful treatment of dry mouth and dry eye symptoms in Sjögren's syndrome patients with oral pilocarpine: a randomized, placebo-controlled, dose-adjustment study.
	Vivino FB. Arch Intern Med. 1999. [6]	Pilocarpine tablets for the treatment of dry mouth and dry eye symptoms in patients with Sjögren syndrome: a randomized, placebo-controlled, fixed-dose, multicenter trial.
	大野 修嗣. 漢方と最新治療. 2006. [7]	免疫疾患の漢方薬 RCT シェーグレン症候群の唾液分泌障害に対する漢方薬治療の効果.
	西澤芳男. 日唾液腺会誌. 2004. [8]	原発性シェーグレン症候群唾液分泌能改善効果に対する前向き, 多施設無作為 2 重盲検試験.
	Aliko A. Rheumatol Int. 2012. [9]	Evaluation of the clinical efficacy of Biotène Oral Balance in patients with secondary Sjögren's syndrome: a pilot study.
	Alves MB. Quintessence Int. 2004. [10]	Saliva substitute in xerostomic patients with primary Sjögren's syndrome: a single-blind trial.
	山本一彦. 日口粘膜誌. 2005. 11(1): 1-7. [11]	口腔乾燥症患者における保湿ジェルの効果. 日口粘膜誌.
	角田博之. DENT DIAMOND. 2001. [12]	シェーグレン症候群患者におけるオーラルバランス®・バイオティーン gel の効果.
	福島洋介. 日口腔科会誌. 2011. [13]	口腔乾燥症患者に対する口腔保湿剤アクアムーカス®の使用経験.
	小野裕輔. デンタルハイジーン. 2009. [14]	口腔乾燥症における外用薬の有用性 アズレンスルホン酸ナトリウム含嗽剤とグリセリン・カルメロースナトリウム口腔保湿剤の使い分け.

	鳥飼勝隆. 医と薬学. 1986. [15]	シェーグレン症候群患者における人工唾液(サリベート®)の臨床応用とその治療成績.
不採用論文		
その他の引用論文		

【4-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	CG24 口腔乾燥症状の改善に有用な治療は何か
対象	SSの腺病変
介入	セビメリン塩酸塩
対照	プラセボ

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

各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		唾液分泌量の改善																								
個別研究		バイアスリスク*																								
		選択バイアス		実行バイアス		検出バイアス		症例減少バイアス		その他					非直接性*					リスク人数(アウトカム率)						
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	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	
Petrone D. 2002	RCT	0	0	0	-1	0	-1	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	70	NA	NA	62	NA	NA	NA	NA	NA	
Leung KC. 2008	RCT	0	0	0	0	-1	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	23	NA	NA	21	NA	NA	NA	NA	NA	
Fife RS. 2002	RCT	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	23	NA	NA	25	NA	NA	NA	NA	NA	

コメント(該当するセルに記入)

					記載無		脱落例あり																		唾液量の変化量、平均唾液量(12w)	変化量、平均量とも30mg群で有意に高値	評価不能 変化量 p=0.007 平均量 p=0.0068
							脱落例を除外し解析		脱落例あり																SWS, SPSの変化量、平均量(10w)	SWS, SPSの平均量は投与前後で有意差なし。変化量もプラセボと有意差なし	評価不能 SWS: stimulated whole saliva SPS: stimulated parotid saliva 平均量: (SWS) p=0.489 (SPS) p=0.073 変化量: (SWS) p=0.559 (SPS) p=0.272
														日本より多い 60mgx3/日群有り												投与後平均量、変化量は30mg、60mg群ともプラセボより有意に高値。変化量は30より60群で多いが有意差なし	評価不能 平均量: 30mgvsプラ p<0.001 60mgvsプラ p<0.001 変化量: 実薬vsプラ p<0.001 30mgvsプラ p<0.007 60mgvsプラ p<0.001 30vs60mg p=0.24

【4-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	Q24 口腔乾燥症状の改善に有用な治療は何か
対象	SSの腺病変
介入	セビメリン塩酸塩
対照	プラセボ

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

各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		口腔粘膜異常の改善																									
個別研究		バイアスリスク*																		リスク人数(アウトカム率)		効果指標(信頼)		効果指標(信頼)		信頼区間	
		選択バイアス		実行バイアス		検出バイアス		症例減少バイアス		その他				非直接性*													
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	(%)	効果指標(信頼)	効果指標(信頼)	信頼区間		
Petrone D. 2002	RCT	0	0	0	-1	0	-1	0	0	0	0	-1	0	0	-2	-2	70	NA	NA	62	NA	NA	NA	NA	NA		
Leung KC. 2008	RCT	0	0	0	0	-1	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	23	NA	NA	21	NA	NA	NA	NA	NA		
Fife RS. 2002	RCT	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	-1	0	-2	-2	23	NA	NA	25	NA	NA	NA	NA	NA		

コメント(該当するセルに記入)

				記載無	脱落例あり							軽症~中等症			口腔粘膜異常の記載なし										30mgx3/日: 62人 15mgx3/日: 65人								口腔粘膜異常の記載なし
Cross-over					脱落例を除外し解析	脱落例あり																			30mgx3/日								評価不能 口腔カンジダ:セビメリン使用後に有意な変化なし。偽薬と比べ治療効果なし(p>0.05) 歯のプラーク、出血:セビメリン使用前後でプラーク、出血の範囲に有意差なし(p=0.405, 0.149)。実薬/偽薬で違いなし(p=0.985, 0.048)。3回目(10w)実薬/偽薬で差なし(p=0.392) 舌の外観の変化(乾燥、萎縮)に改善(p=0.042) 口腔カンジダ症、歯のプラークと出血の範囲(10w)
					脱落例あり								日本より多い 60mgx3/日群有り		口腔粘膜異常の記載なし											30mgx3/日: 25人 60mgx3/日: 27人							口腔粘膜異常の記載なし

【4-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	OQ24 口腔乾燥症状の改善に有用な治療は何か
対象	SSの腺病変
介入	セビメリン塩酸塩
対照	プラセボ

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

アウトカム		有害事象																								
個別研究		バイアスリスク*																		効果指標(信頼)		効果指標(値)		信頼区間		
		選択バイアス		実行バイアス		検出バイアス		症例減少バイアス		その他		非直接性*				リスク人数(アウトカム率)										
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとも	対象	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	
Petrone D. 2002	RCT	0	0	0	-1	0	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	70	18	25.7	62	30	48.4	RR	1.88	1.17-3.02
Leung KC. 2008	RCT	0	0	0	0	-1	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	23	2	8.7	21	8	38.1	RR	4.38	1.05-18.35
Fife RS. 2002	RCT	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	23	18	78	25	22	88	RR	1.12	0.87-1.46

コメント(該当するセルに記入)

研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとも	対象	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
					記載無		脱落例あり					軽症~中等症					プラセボ	drug-related adverse events(副反応)の人数	30mgx3/日: 62人, 15mgx3/日: 65人	drug-related adverse events(副反応)の人数			重篤な副反応, 副反応, 詳細, 副反応による中止率, 血液検査, 生化学	重篤 2.9%, 15:1.5%, 30:1.6%, 副反応 18人, 15:20人, 30:30人	30mg群で嘔気, 多汗が有意に多い 副反応による中止率 プラセボ: 4.3%, 15mg: 13.8%, 30mg: 16.1% 用量に関連した血液検査異常なし
Cross-over							脱落例を除外し解析	脱落例あり									プラセボ	副反応の人数	30mgx3/日	副反応の人数			副反応, 詳細, 中止		セビメリン群: 多汗 3人, 消化管障害 4人, 動悸 5人, 熱感 2人, 全て軽症. 3人中止(動悸, めまい) プラセボ群: 消化管障害, めまいと動悸(いずれも軽症)共に中止
							脱落例あり					日本より多い 60mgx3/日群有り					プラセボ	副反応の人数	30mgx3/日: 25人, 60mgx3/日: 27人	副反応の人数			副反応, 詳細, 副反応による中止数, 血液検査, 生化学	副反応 18人, 15:22人, 30:27人(全員)	60mg群で多汗, 嘔気, 悪寒が有意に多い 60mg群は偽薬, 30mg群に比べ多い傾向 副反応による中止数 プラセボ: 1人, 30mg: 4人, 60mg: 9人 用量に関連した血液検査異常なし(60mgで1人Amy, 上昇)

【4-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	CO24 口腔乾燥症状の改善に有用な治療は何か
対象	SSの診断受
介入	ピロカルピン塩酸塩
対照	プラセボ

* 各項目の評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階
 まとは“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*																効果指標(信頼)		効果指標(値)		信頼区間				
		選択バイアス		実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス		その他			非直接性*				リスク人数(アウトカム率)											
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	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	
Wu CH. 2006	RCT	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	-1	0	0	-1	21	6	28.6	23	15	65.2	RR	2.28	1.09-4.78
Papas AS. 2004	RCT	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	-1	0	0	-1	128	NA	NA	128	NA	NA	NA	NA	NA
Vivino FB. 1999	RCT	-1	0	0	-1	0	-1	0	0	0	0	0	0	-1	0	0	-1	125	NA	NA	127	NA	NA	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

							脱落例あり											日本より多い1日4回						唾液量が増加した割合	5mgx4/日	%より算出	唾液量が増加した割合	薬剤サウンテスト: 増加者数, 平均増加量(12w)	唾液量増加者の割合, 平均増加量とも実薬群で有意に高値(増加者) p=0.02 (増加量) p=0.0014
							脱落例あり											日本より多い1日4回, 6-12週は7.5mg/回						(0-6w) 5mgx4/日 (6-12w) 7.5mgx4/日	平均唾液量(6w, 12w)	評価不能 実薬群は全観察期間においてプラセボ群と比べて有意に唾液量が増加(p<0.0001)			
	ランダム化の方法が不明確						脱落例あり											日本より多い1日4回						5mgx4/日: 127人, 2.5mgx4/日: 121人	平均唾液量(6w, 12w)	評価不能 5mg群は全観察期間において服用前およびプラセボ群と比べて有意に唾液量が高値(p<0.003, $S.001$) 2.5mg群はプラセボ群と比べて有意差なし			

【4-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	CQ24 口腔乾燥症状の改善に有用な治療は何か
対象	SSの腺病変
介入	ピロカルピン塩酸塩
対照	プラセボ

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

各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		バイアスリスク*																				効果指標(信頼)		信頼区間							
個別研究		バイアスリスク*						非直接性*				リスク人数(アウトカム率)																			
		選択バイアス		実行バイアス		検出バイアス		症例減少バイアス		その他		対象		介入		対照						アウトカム		まとめ		対照群分母		対照群分子		(%)	
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(信頼)	信頼区間						
Wu CH. 2006	RCT	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	-1	0	-1	21	5	23.8	23	16	69.6	RR	2.92	1.30-6.58						
Papas AS. 2004	RCT	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	-1	0	-1	110	34	31	111	68	61	RR	1.98	1.44-2.72						
Vivino FB. 1999	RCT	-1	0	0	-1	0	-1	0	0	0	0	0	0	-1	0	-1	125	39	31.1	127	78	61.3	RR	1.97	1.47-2.64						

コメント(該当するセルに記入)

							脱落例あり								日本より多い1日4回				プラセボ	%より算出	改善症例の比率	5mgx4/日	%より算出	改善症例の比率	VASによる全般評価(12w)	実薬群は偽薬より有意に改善率が高い(p=0.0032)	口腔乾燥、口腔不快、睡眠、飲水なしでの会話は実薬は偽薬に比べ有意に改善(p=0.0044, 0.04, 0.0094, 0.02) 咀嚼・嚥下は偽薬より改善傾向(p= 0.07) 5項目ともVAS値は開始前より有意に改善(p<0.01) 義歯装着は有意差なし
							脱落例あり								日本より多い1日4回、6-12週は7.5mg/回				プラセボ		改善症例の比率	(0-6w) 5mgx4/日 (6-12w)7.5mgx4/日		改善症例の比率	VASによる全般評価(12w)	実薬群は偽薬より有意に改善率が高い(p<0.001)	口腔乾燥不変率 --実薬24%, 偽薬39% 口腔乾燥増悪率 --実薬14%, 偽薬30% 口腔不快の改善、唾液代替物の使用、飲水なしでの会話、睡眠、嚥下は実薬は偽薬に比べ有意に改善(p<0.0004, <0.0001, ≤0.0001, ≤0.0007, ≤0.0001)
	ランダム化の方法が不明確						脱落例あり								日本より多い1日4回				プラセボ	%より算出	改善症例の比率	5mgx4/日: 127人、2.5mgx4/日: 121人	%より算出	改善症例の比率	VASによる全般評価(12w)	5mg群は偽薬より有意に改善率が高い(p<0.001) 2.5mg群は偽薬群と比し有意差なし	口腔不快の減少、唾液代替物の使用減少、口渇、睡眠は実薬は偽薬に比べ有意に改善(p<0.004, ≤0.02, ≤0.02, ≤0.0007, ≤0.04) 飲水なしでの会話は有意差なし(p<0.06)

【4-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	CQ24 口腔乾燥症状の改善に有用な治療は何か
対象	SSの腺病変
介入	ピロカルピン塩酸塩
対照	プラセボ

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

各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		口腔粘膜異常の改善																									
個別研究		バイアスリスク*											非直接性*				リスク人数(アウトカム率)										
		選択バイアス		実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス		その他			まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間		
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間		
Wu CH. 2006	RCT	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	-1	0	-2	-2	21	NA	NA	23	NA	NA	NA	NA	NA	
Papas AS. 2004	RCT	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	-1	0	-2	-2	128	NA	NA	128	NA	NA	NA	NA	NA	
Vivino FB. 1999	RCT	-1	0	0	-1	0	-1	0	0	0	0	0	0	-1	0	-2	-2	125	NA	NA	127	NA	NA	NA	NA	NA	

コメント(該当するセルに記入)

						脱落例あり							日本より多い1日4回		口腔粘膜異常の記載なし		プラセボ					5mgx4/日				口腔粘膜異常の記載なし
						脱落例あり							日本より多い1日4回。6-12週は7.5mg/回		口腔粘膜異常の記載なし		プラセボ					(0-6w) 5mgx4/日 (6-12w)7.5mgx4/日				口腔粘膜異常の記載なし
		ランダム化の方法が不明確			記載無	脱落例あり							日本より多い1日4回		口腔粘膜異常の記載なし		プラセボ					5mgx4/日: 127人、 2.5mgx4/日: 121人				口腔粘膜異常の記載なし

【4-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	CG24 口腔乾燥症状の改善に有用な治療は何か
対象	SSの腺病変
介入	ピロカルピン塩酸塩
対照	プラセボ

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

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

コメント(該当するセルに記入)

							脱落例あり								日本より多い1日4回									理学所見, ECG, 血液検査, バイタルサイン	評価不能 重篤な有害事象なし 実薬群の5人(21.7%)で発汗,のうち3人で中止 動悸が2人, 実薬1人(4.3%), 偽薬1人(4.8%) 血圧, 脈拍, 造血, 腎, 肝機能に有意変化なし
							脱落例あり								日本より多い1日4回, 6-12週は7.5mg/回								理学所見, ECG, 血液検査	評価不能 重篤な有害事象なし 偽薬群に比し実薬群で発汗(p<0.0001), 頻尿(p<0.02), 潮紅(p<0.04), 悪寒(p<0.004), 唾液増加(p<0.003)が有意に多い いずれも軽症-中等症 強い発汗: 5mg 3人(1人中止), 7.5mg 3人 強い悪寒: 5mg 1人 不快な唾液増加: 5mg 1人, 7.5mg 1人 6mg: 4人(3%中止)2人発汗, 1人発汗+頻尿+下痢, 1人頻尿 7.5mg: 1人中止(中等度の発汗)	
		ランダム化の方法が不明確					脱落例あり								日本より多い1日4回								肝・腎機能, 検尿, 血算, ECG, 理学所見	評価不能 重篤な有害事象なし 発汗, 頻尿が実約群で有意に多い(p<0.001, <0.01). 軽症~中等症が一般的で, 用量依存性の傾向あり 実薬群248人中5人(2%)が薬剤関連有害事象で研究中止: 2.5mg 1人(頻尿), 5mg 4人(発汗4人, 潮紅1人, 唾液増加1人)	

【4-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	CG24 口腔乾燥症状の改善に有用な治療は何か
対象	SSの腺病変
介入	漢方薬
対照	プラセボ

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

各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		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	ランダム化		盲検化		ITT	アウトカム不完全報告			その他			非直接性*			リスク人数(アウトカム率)			効果指標(信頼)	効果指標(値)	信頼区間				
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	産別減少バイアス	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母				介入群分子	(%)		
大野修嗣, 2006	RCT	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	0	-1	0	-1	-1	0	-1	28	NA	NA	30	23	76.6	NA	NA	NA
西澤芳男, 2004	RCT	0	-1	0	-1	-1	-1	0	0	0	-1	0	-1	0	0	-1	114	NA	NA	115	NA	NA	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

	来院順で交互に振り分ける方法	施設内での割り付け	記載無	記載無	脱落例を除外し解析	脱落例あり						麦門冬湯に穴味丸、八味地黄丸の併用者あり	single armと補中益気湯との比較				補中益気湯		麦門冬湯、麦門冬湯+穴味丸、麦門冬湯+八味地黄丸	唾液量が増加した割合		ガムテストによる唾液分泌量と唾液増加量(4w)	対照群(補中益気湯)の増加率は記載なし	評価不能 唾液分泌量は麦門冬湯群で投与後有意に増加(p<0.005)。補中益気湯群では投与前後で唾液量に有意差なし 麦門冬湯群30例中7例(23.3%)で2倍以上唾液量増加 補中益気湯群で2倍を超える症例はなし 唾液増加量は麦門冬湯群が補中益気湯群より有意に多い(p<0.005)
	不明確		記載無	記載無	記載無							用量が不明確 6or18g/日?					プラセボ		MMDT(麦門湯)		サクソニンテストによる唾液量(6M)		評価不能 唾液量はMMDT群で基礎値に比べ有意に増加。プラセボ群では増加せず。6ヶ月後の唾液量はMMDT群がプラセボ群より有意に多い(p<0.001) MMDT群では投与開始後継続的に唾液量は増加し6週以降安定。プラセボ群では減少した	

【4-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	CG24 口腔乾燥症状の改善に有用な治療は何か
対象	SSの膜病変
介入	漢方薬
対照	プラセボ

*各項目の評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階
 または“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		口腔乾燥症状の改善																							
個別研究		バイアスリスク*										非直達性*		リスク人数(アウトカム率)											
		選択バイアス		実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス		その他			対照			介入	対照	アウトカム	対照	介入	対照	介入	対照	介入	対照		
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不全報告	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
大野修嗣, 2006	RCT	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	0	-1	0	-1	-1	-2	-2	28	NA	NA	30	NA	NA	NA	NA	NA
西澤芳男, 2004	RCT	0	-1	0	-1	-1	-1	0	0	0	-1	0	-1	0	0	-1	114	NA	NA	115	NA	NA	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

来院順で交互に振り分ける方法	施設内での割り付け	記載無	記載無	脱落例を除外し解析	脱落例あり							麦門冬湯に六味丸、八味地黄丸の併用者あり	single armと補中益気湯との比較	乾燥症状について評価されていない		補中益気湯				麦門冬湯、麦門冬湯+六味丸、麦門冬湯+八味地黄丸					乾燥症状について評価されていない
	不明確		記載無	記載無	記載無							用量が不明確 6or18g/日?				プラセボ				MMDT(麦門冬湯)				VASによる評価 (6M)	評価不能 喉の渇き、口腔内疼痛、舌痛、飲水渴望感、夜間飲水、会話、発声、咀嚼、嚥下はMMDT群で投与前およびプラセボ群と比べ有意に改善(いずれも p<0.001)プラセボ群はいずれも有意差なくむしろ悪化傾向

【4-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	QQ24 口腔乾燥症状の改善に有用な治療は何か
対象	SSの腺病変
介入	漢方薬
対照	プラセボ

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

各アウトカムごとに別紙にまとめる

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

コメント(該当するセルに記入)

	来院順で交互に振り分けける方法	施設内での割り付け	記載無	記載無	脱落例を除外し解析	脱落例あり						麦門冬湯に六味丸、八味地黄丸の併用者あり	single armと補中益気湯との比較	粘膜異常について評価されていない		補中益気湯				麦門冬湯、麦門冬湯+六味丸、麦門冬湯+八味地黄丸					粘膜異常について評価されていない
		不明確		記載無	記載無	記載無						用量が不明確 6or18g/日?				プラセボ				MMDT(麦門湯)			VASによる評価(6M)		評価不能 舌表面の乾燥程度、口腔内の乾燥程度はMMDT群で投与前およびプラセボ群と比べ有意に改善(いずれもp<0.001)プラセボ群はいずれも有意差なくむしろ悪化傾向

【4-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	CQ24 口腔乾燥症状の改善に有用な治療は何か
対象	SSの腺病変
介入	漢方薬
対照	プラセボ

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

各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		有害事象																								
個別研究		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	症例減少バイアス			その他			非直接性*					リスク人数(アウトカム率)									
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	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	
大野修嗣, 2006	RCT	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	0	-1	0	-1	-1	-2	-2	28	NA	NA		30	NA	NA	NA	NA	NA
西澤芳男, 2004	RCT	0	-1	0	-1	-1	-1	0	0	0	-1	0	-1	0	-2	-2	114	NA	NA		115	NA	NA	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

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

【4-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	CQ24 口腔乾燥症状の改善に有用な治療は何か
対象	SSの腺病変
介入	保湿剤
対照	プラセボ

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

各アウトカムごとに別紙にまとめる

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

コメント(該当するセルに記入)

Cross-over	記載無	記載無	単盲検	単盲検	脱落例を除外し解析	脱落例あり											ブラセボ							刺激下全唾液量(90日)	評価不能 実薬群と偽薬群で有意差なし
Cross-over					脱落例を除外し解析	脱落例あり							併用薬変更ないが詳細不明	西ドイツ製TZ-04	唾液量の評価なし		西ドイツ製TZ-04			サリベート(国内製TY-05)					唾液量の評価なし

【4-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	Q024 口腔乾燥症状の改善に有用な治療は何か
対象	SSの腺病変
介入	保湿剤
対照	プラセボ

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

各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		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	症例減少バイアス		その他			非直接性*			リスク人数(アウトカム率)			効果指標(信頼)			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
Alves MB. 2004	RCT	-1	-1	-2	-2	-1	-1	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	21	2	9.5	21	7	33.3	RR	3.5	0.82-14.93
鳥飼勝隆. 1986	RCT	0	0	0	0	-1	-1	0	0	0	0	0	-1	-2	0	-2	19	12	63.2	19	8	42.1	RR	0.67	0.36-1.25

コメント(該当するセルに記入)

Cross-over	記載無	記載無	単盲検	単盲検	脱落例を除外し解析	脱落例あり											ブラセボ						患者の印象で評価(90日)	実薬群は偽薬群に比し口腔乾燥改善率が高いが有意差なし(p=0.065)	口腔灼熱感、咀嚼、嚥下は実薬群が偽薬群より有意に高い改善率(p=0.0002, 0.00001, 0.0001) 実薬、偽薬の両群で口腔症状の増悪はなかった
Cross-over					脱落例を除外し解析	脱落例あり							併用薬変更ないが詳細不明	西ドイツ製TZ-04			西ドイツ製TZ-04						患者の印象で評価(3w)	両群間に有意差なし。全症例中両剤が同等9例。TY-05 3例、TZ-04 7例だが有意差なし	会話障害の改善度TY-05 11/19 TZ-04 10/19 両群間に有意差なし 両剤が同等9例。口腔の痛みの改善度TY-05 3/15 TZ-04 4/15 両群間に有意差なし両剤が同等12例

【4-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	CQ24 口腔乾燥症状の改善に有用な治療は何か
対象	SSの腺病変
介入	保湿剤
対照	プラセボ

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

各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		バイアスリスク*																		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		症例減少バイアス			その他			非直接性*			リスク人数(アウトカム率)								
				ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
Alves MB. 2004		RCT		-1	-1	-2	-2	-1	-1	0	0	0	-2	0	0	0	-1	-1	21	0	0	21	0	0	NA	NA	NA
鳥飼勝隆. 1986		RCT		0	0	0	0	-1	-1	0	0	0	0	0	-1	-2	0	-1	20	2	10	19	1	5.3	RR	0.53	0.05-5.34

コメント(該当するセルに記入)

Cross-over	記載無	記載無	単盲検	単盲検	脱落例を除外し解析	脱落例あり												有害事象について明確な評価方法の記載なし(90日)								評価不能 不快な味なし 有害事象なし	
Cross-over					脱落例を除外し解析	脱落例あり								併用薬変更ないが詳細不明	西ドイツ製TZ-04				西ドイツ製TZ-04		副作用発生率	サリベート(国内製TY-05)		副作用発生率	4段階総合評価(3w)	両群間に有意差なし	TY-05: 1例腹部膨満感→中止 TZ-04: 1例舌痛→投与継続, 1例尋麻疹→自己中止(研究中)

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	CG24 口腔乾燥症状の改善に有用な治療は何か
対象	SSの障害受
介入	保湿剤
対照	プラセボ

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

アウトカム		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	症例曝露バイアス	その他	まとめ	量反応関係	効果異質性	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分子	対照群分子	(%)	介入群分子	介入群分子	(%)	効果指標(信頼)	効果指標(値)	信頼区間	
		背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整																				その他のバイアス
Aliko A. 2012	コホート研究	-2	-1	-1	-1	-2	0	0	0	0	0	0	-1	-2	0	-2	NA	NA	NA	21	NA	NA	NA	NA	NA	NA
山本一彦. 2005	コホート研究	-2	-2	0	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-1	-2	-2	-2	NA	NA	NA	30	NA	NA	NA	NA	NA	NA
角田博之. 2001	コホート研究	-2	-2	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	-1	-2	-2	-2	11	NA	NA	11	NA	NA	NA	NA	NA	NA
福島洋介. 2011	コホート研究	-2	-1	0	0	-2	0	0	0	0	0	-2	0	-2	0	-2	NA	NA	NA	15	NA	NA	NA	NA	NA	NA
小野祐輔. 2009	コホート研究	-2	-2	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	-1	-2	0	-2	67	NA	NA	32	NA	NA	NA	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

オーラルバランスのsingle arm	オーラルバランスのsingle arm	single armだが併用治療無	脱落例あり	脱落例あり	多変量解析未実施							全員27 SS	4回/日以上だが、使用回数がか不統一	オーラルバランスのsingle arm						オーラルバランスのsingle arm				UWSF(4w)	基礎値と開始後4週のUWSFに有意差なし	評価不能 UWSF: unstimulated whole salivary flow	
オーラルバランスのsingle arm	オーラルバランスのsingle arm	使用回数にバラツキ+既存治療は継続			多変量解析未実施							全員一定水準以下の唾液量低下だがSSは3/30例	4回/日と指導されるも、使用回数にバラツキあり	オーラルバランスのsingle arm	唾液量は評価されず					オーラルバランスのsingle arm						唾液量は評価されず	
サリベートーオーラルバランスのsingle arm	single arm	併用薬の記載なし、使用にバラツキ			多変量解析未実施								使用状況にバラツキあり	サリベートとの比較	唾液量は評価されず					サリベート						唾液量は評価されず	
アクアムーカスのsingle arm	アクアムーカスのsingle arm	併用薬は全て中止			多変量解析未実施							全員一定水準以下の唾液量低下だがSSは9/15例		アクアムーカスのsingle arm						アクアムーカスのsingle arm					吐瀉法による安静時唾液量、保湿剤使用により有意に増加(p<0.05)、使用中止により使用前と有意差なしとなる刺激時唾液量、保湿剤使用、使用中止後とも使用前に比し有意に増加(ともにp<0.05)	評価不能 安静時唾液量、保湿剤使用により有意に増加(p<0.05)、使用中止により使用前と有意差なしとなる刺激時唾液量、保湿剤使用、使用中止後とも使用前に比し有意に増加(ともにp<0.05)	
アズノールとフィットエッジともsingle arm	single arm	併用薬、使用状況の記載なし			多変量解析未実施								使用状況の記載なし	single arm						アズノール: 非SSで唾液分泌>10ml/10分患者					アズノール: SS患者	ガム試験による唾液量評価(3M)	評価不能 フィットエッジは本邦での取り扱いが中止になったので割愛 アズノールはSS患者、唾液分泌量10ml以上/10分の非SS患者において唾液分泌量を増加させる傾向があるが有意差はなし、唾液分泌量10ml未満/10分の非SS患者において唾液分泌量が有意に増加

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	CG24 口腔乾燥症状の改善に有用な治療は何か
対象	SSの膜病変
介入	保湿剤
対照	プラセボ

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

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

アウトカム		口腔乾燥症状の改善																									
個別研究		バイアスリスク*						上昇要因**					非直接性*				リスク人数(アウトカム率)										
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例現象バイアス	その他	量反応関係	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			
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	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	
Aiko A. 2012	コホート研究	-2	-1	-1	-1	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	-1	-2	0	-2	NA	NA	NA	21	NA	NA	NA	NA	NA
山本一彦. 2005	コホート研究	-2	-2	0	0	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-2	-1	-2	0	-2	NA	NA	NA	30	NA	NA	NA	NA	NA
角田博之. 2001	コホート研究	-2	-2	0	0	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	-1	-2	0	-2	11	1	9	11	6	55	RR	6	0.86-41.96
福島洋介. 2011	コホート研究	-2	-1	0	0	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-2	0	-2	0	-2	NA	NA	NA	15	NA	NA	NA	NA	NA
小野祐輔. 2009	コホート研究	-2	-2	0	0	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	-1	-2	0	-2	191	NA	NA	32	NA	NA	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

オーラルバランスのsingle arm	オーラルバランスのsingle arm	single armだが併用治療無し	脱落例あり	脱落例あり	多変量解析未実施																VASスコア(4w)	評価不能 オーラルバランス開始後1か月で、口渇、口渇による嚥下困難感、口渇による会話困難、味覚変化/低下、口渇による義歯保持困難は有意に改善(p=0.004, 0.002, 0.001, 0.031, 0.008)。口渇による咀嚼困難、灼熱感改善傾向だが有意差はなし。VAS値の変化量が大きく、症状の増悪も含まれていると指摘			
オーラルバランスのsingle arm	オーラルバランスのsingle arm	使用回数にバラツキ+既存治療は継続			多変量解析未実施																	VASスコア(2w)	評価不能 オーラルバランス開始後、自覚症状に関する全項目でVAS平均値は低下した。口腔乾燥感、飲水切望感、味覚異常、食物摂取困難で有意差あり(p=0.0186, 0.0102, 0.0320, 0.0049)。唾液粘稠感、口腔内疼痛、口腔内灼熱感有意差なし		
サリベートオーラルバランスのsingle arm	single arm	併用薬の記載なし、使用にバラツキ			多変量解析未実施																		改善の有無と改善効果の持続時間を質問(1週)	オーラルバランス群で有意に乾燥感の改善あり(p=0.05)	両群とも非常に改善は0。不変ない。悪化はOBで1例、サリベートで例 持続時間はサリベートが78分に対し、OBが186分と有意に長かった
アクアムーカスのsingle arm	アクアムーカスのsingle arm	併用薬は全て中止			多変量解析未実施																		VASスコア(7日)	評価不能 口腔乾燥感、唾液粘稠感、発声困難は使用により有意に改善し(いずれもp<0.05)。中止後は使用前と同等に戻る。食物摂取困難は使用後、中止後も使用前より有意に改善(p<0.05)。飲水切望感、味覚異常は使用後改善傾向だが有意差はなし。中止後も使用前と同等	
アズノール、フィットエンジェルともsingle arm。フィットエンジェルは国内取扱中止	single arm	併用薬、使用状況の記載なし			多変量解析未実施																			レーティングスケール(3M)	評価不能 フィットエンジェルは本邦での取り扱いが中止になったので割愛 SS患者では舌痛、非SS患者では口腔乾燥感、飲水切望感、味覚異常、口内灼熱感、舌痛、食物摂取困難で有意に改善

【4-8 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	CQ24 口腔乾燥症状の改善に有用な治療は何か
対象	SSの診療実
介入	保湿剤
対照	プラセボ

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

アウトカム		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	発行バイアス	検出バイアス	症例漏れバイアス	その他	まとめ	置反応関係	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	
		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																				
Aiko A. 2012	コホート研究	-2	-1	-1	-1	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-1	-2	-2	NA	NA	NA	21	NA	NA	NA	NA	NA	NA
山本一彦. 2005	コホート研究	-2	-2	0	0	-2	0	-2	0	0	0	0	-2	-1	-2	0	NA	NA	NA	30	NA	NA	NA	NA	NA	NA
角田博之. 2001	コホート研究	-2	-2	0	0	-2	0	-2	0	0	0	0	-1	-2	-2	-2	11	NA	NA	11	NA	NA	NA	NA	NA	NA
福島洋介. 2011	コホート研究	-2	-1	0	0	-2	0	-2	0	0	0	-2	0	-2	-1	-2	NA	NA	NA	15	NA	NA	NA	NA	NA	NA
小野祐輔. 2009	コホート研究	-2	-2	0	0	-2	0	-2	0	0	0	0	-1	-2	0	-2	191	NA	NA	32	NA	NA	NA	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

オーラルバランスのsingle arm	オーラルバランスのsingle arm	single armだがドライマウス治療併用無	脱落例あり	脱落例あり	多変量解析未実施							全員27例	4回/日以上だが、使用回数は統一されていない	オーラルバランスのsingle arm	口腔粘膜異常の記載なし											口腔粘膜異常の記載なし
オーラルバランスのsingle arm	オーラルバランスのsingle arm	使用回数にバラツキ+既存治療は継続			多変量解析未実施							全員一定水準以下の唾液量低下だがSSは3/30例	4回/日と指導されるも、使用回数にバラツキあり	オーラルバランスのsingle arm									同じ医師の評価によるVASスコア(2w)			評価不能 オーラルバランス開始後、他覚所見に関する全項目でVAS平均値は低下した。口腔内乾燥、口腔内疼痛電気、口角炎で有意差あり(p=0.0029, 0.0104, 0.0089)。口腔内発赤、舌乳頭萎縮、歯牙口腔の汚染は有意差なし
ザリベートーオーラルバランスのsingle arm	single arm	併用薬なし、使用状況にバラツキ			多変量解析未実施								使用状況にバラツキあり	ザリベートとの比較	口腔粘膜異常の記載なし											口腔粘膜異常の記載なし
アクアムーカスのsingle arm	single arm	併用薬は全て中止			多変量解析未実施							全員一定水準以下の唾液量低下だがSSは9/15例	アクアムーカスのsingle arm	口腔水分計による口腔湿度が評価												評価不能 保湿剤使用により舌、頬粘膜の湿度が有意に増加。中止後舌では使用前と有意差なし。頬粘膜では有意に増加
アズノール、フィットエンジェルともsingle arm。フィットエンジェルは国内取扱中止	single arm	併用薬、使用状況の記載なし			多変量解析未実施								使用状況の記載なし	single arm												評価不能 フィットエンジェルは本邦での取り扱いが中止になったので前記SS患者では有意差を得た所見なし。非SS患者では口の中のだらみ、ひび割れ、口臭、口腔汚染で有意に改善

【4-7 評価シート エビデンス総体】 介入研究

診療ガイドライン	CQ24 口腔乾燥症状の改善に有用な治療は何か
対象	SSの腺病変
介入	セビメリン塩酸塩
対照	プラセボ

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

エビデンス総体								リスク人数(アウトカム率)											
アウトカム	研究デザイン/研究数	バイアスリスク*	非一貫性*	不精確*	非直接性*	その他(出版バイアスなど)*	上昇要因(観察研究)*	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標統合値	信頼区間	エビデンスの強さ**	重要性***	コメント
唾液分泌量の改善	RCT/3	0	-1	-1	0	-1		116	NA	NA	108	NA	NA	NA	NA	NA	中(B)	8	2つのRCTでセビメリン塩酸塩投与後の平均唾液量、変化量の有意な増加あり。うち1つのRCTではプラセボ群より有意に高値。残り1つのRCTではともに有意な変化なし
口腔乾燥症状の改善	RCT/3	0	0	0	0	0		93	34	36.6	87	60	69	RR	1.88	1.38-2.54	強(A)	8	2つのRCTでセビメリン塩酸塩による口腔乾燥症状改善者数の有意な増加あり。3つのRCTでプラセボ群に比し問診スコアの有意な改善あり
口腔粘膜異常の改善	RCT/3	0	-1	-1	-1	-1		23	NA	NA	21	NA	NA	NA	NA	NA	弱(C)	6	1つのRCTでプラセボ群に比しセビメリン塩酸塩による舌外観の有意な改善あり
有害事象	RCT/3	0	0	0	0	0		116	38	32.8	108	60	55.6	RR	1.62	0.93-2.82	中(B)	7	3つのRCTでセビメリン塩酸塩は有害事象を増加させる傾向があるが有意水準に達しない

コメント(該当するセルに記入)

			唾液量の有意な増加なしの報告あり				評価不能		改善患者数は不明			改善患者数は不明				唾液量増加率は不明であり、評価不能		
									口腔乾燥症状が改善した症例数			口腔乾燥症状が改善した症例数				1) Fife RS. 2002. 2) Petrone D. 2002. のメタアナリシス		
			1研究のみ	1研究のみ	1研究のみ		評価不能	口腔粘膜所見の評価患者数	改善患者数は不明		口腔粘膜所見の評価患者数	改善患者数は不明				Leung KC. 2008. のみ。改善患者率は不明		
																3研究のメタアナリシス		

【4-7 評価シート エビデンス総体】 介入研究

診療ガイドライン	QQ24 口腔乾燥症状の改善に有用な治療は何か
対象	SSの腺病変
介入	ピロカルピン塩酸塩
対照	プラセボ

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

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

コメント(該当するセルに記入)

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

【4-7 評価シート エビデンス総体】 介入研究

診療ガイドライン	QQ24 口腔乾燥症状の改善に有用な治療は何か
対象	SSの腺病変
介入	漢方薬
対照	プラセボ

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

アウトカム	研究デザイン/ 研究数	バイアス リスク*	非一貫 性*	不精確*	非直接 性*	その他 (出版バ イアスな ど)*	上昇要 因(観察 研究)*	リスク人数(アウトカム率)						効果指 標(種類)	効果指 標統合 値	信頼区間	エビデ ンスの強さ **	重要性***	コメント
								対照群 分母	対照群 分子	(%)	介入群 分母	介入群 分子	(%)						
唾液分泌量の改善	RCT/2	-1	0	-1	-1	-1		NA	NA	NA	30	23	76.6	NA	NA	NA	弱(C)	8	2つのRCTで麦門冬湯群で投与後有意に唾液量が増加。対照群(補中益気湯、偽薬)では投与後唾液量の有意な増加なし
口腔乾燥症状の改善	RCT/2	-1	-1	-1	-1	-1		114	NA	NA	115	NA	NA	NA	NA	NA	非常に弱(D)	8	1つのRCTで麦門冬湯により投与前およびプラセボ群と比し有意な改善効果あり
口腔粘膜異常の改善	RCT/2	-1	-1	-1	-1	-1		114	NA	NA	115	NA	NA	NA	NA	NA	非常に弱(D)	6	1つのRCTで麦門冬湯により投与前およびプラセボ群と比し舌表面、口腔内の乾燥で有意な改善効果あり
有害事象	RCT/2	-1	-1	-1	-2	-1		114	NA	NA	115	NA	NA	NA	NA	NA	非常に弱(D)	7	1つのRCTにおいて重篤な有害事象はなく、麦門冬湯群はプラセボ群と比し副作用が有意に少ない

コメント(該当するセルに記入)

					多剤との併用、用量不明確	評価不能													唾液量が増加した症例数				大野修嗣. 2006. のみ唾液量増加症例数の記載あり		
			1研究のみ	1研究のみ	用量不明確	評価不能													口腔乾燥症状改善症例数不明				西澤芳男. 2004. のみ		
			1研究のみ	1研究のみ	用量不明確	評価不能													口腔粘膜異常の改善症例数不明				西澤芳男. 2004. のみ		
			1研究のみ	1研究のみ		評価不能													有害事象症例数不明				西澤芳男. 2004. のみ		

【4-7 評価シート エビデンス総体】 介入研究

診療ガイドライン	CQ24 口腔乾燥症状の改善に有用な治療は何か
対象	SSの腺病変
介入	保湿剤
対照	プラセボ

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

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

コメント(該当するセルに記入)

			1研究のみ	1研究のみ	1研究のみ	評価不能													Alves MB. 2004. のみ
			対照がプラセボは1研究のみ	対照がプラセボは1研究のみ	対照がプラセボは1研究のみ	評価不能				口腔乾燥症状が改善した症例数									対照がプラセボなのはAlves MB. 2004. のみ。鳥飼勝隆. 1986. の対照は西ドイツ製人工唾液
			口腔粘膜異常について記載なし	口腔粘膜異常について記載なし	口腔粘膜異常について記載なし	評価不能				口腔粘膜異常について記載なし									口腔粘膜異常について記載なし
			詳細な記載なし	詳細な記載なし	詳細な記載なし	評価不能				有害事象ありの症例数									対照がプラセボなのはAlves MB. 2004. のみ。鳥飼勝隆. 1986. の対照は西ドイツ製人工唾液

【4-7 評価シート エビデンス全体】 観察研究

診療ガイドライン	CQ24 口腔乾燥症状の改善に有用な治療は何か
対象	SSの腺病変
介入	保湿剤
対照	プラセボ

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

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

コメント(該当するセルに記入)

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

【4-8 定性的システマティックレビュー】

CQ	CQ24	口腔乾燥症状の改善に有用な治療は何か
P	SS の腺病変, 性別・年齢は指定なし	
I	セビメリン塩酸塩	
C	プラセボ	
臨床的文脈		腺病変(口腔乾燥症)の治療

O1	唾液分泌量の改善
非直接性のまとめ	3 つの RCT で非直接性は低リスクであった
バイアスリスクのまとめ	3 つの RCT でバイアスリスクは低リスクであった
非一貫性その他のまとめ	3 つの RCT で非一貫性は中リスクであった
コメント	2 つの RCT でセビメリン塩酸塩投与後の平均唾液量, 変化量の有意な増加あり. うち 1 つの RCT ではプラセボ群より有意に高値. 残り 1 つの RCT ではともに有意な変化なし.

O2	口腔乾燥症状の改善
非直接性のまとめ	3 つの RCT で非直接性は低リスクであった
バイアスリスクのまとめ	3 つの RCT でバイアスリスクは低リスクであった
非一貫性その他のまとめ	3 つの RCT で非一貫性は低リスクであった
コメント	2 つの RCT でセビメリン塩酸塩による口腔乾燥症状改善者数の有意な増加あり. 3 つの RCT でプラセボ群に比し問診スコアの有意な改善あり

O3	口腔粘膜異常の改善
非直接性のまとめ	1 つの RCT で非直接性は低リスク, 2 つの RCT で高リスクであった
バイアスリスクのまとめ	3 つの RCT でバイアスリスクは低リスクであった
非一貫性その他のまとめ	3 つの RCT で非一貫性は中リスクであった
コメント	1 つの RCT でプラセボ群に比しセビメリン塩酸塩による舌外観の有意な改善あり

O4	有害事象
非直接性のまとめ	3 つの RCT で非直接性は低リスクであった
バイアスリスクのまとめ	3 つの RCT でバイアスリスクは低リスクであった
非一貫性その他のまとめ	3 つの RCT で非一貫性は低リスクであった

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

CQ	CQ24	口腔乾燥症状の改善に有用な治療は何か
P	SSの腺病変, 性別・年齢は指定なし	
I	ピロカルピン塩酸塩	
C	プラセボ	
臨床的文脈	腺病変(口腔乾燥症)の治療	

O1	唾液分泌量の改善
非直接性のまとめ	3つのRCTで非直接性は中リスクであった
バイアスリスクのまとめ	3つのRCTでバイアスリスクは低リスクであった
非一貫性その他のまとめ	3つのRCTで非一貫性は低リスクであった
コメント	1つのRCTでピロカルピン塩酸塩による唾液量増加者数, 平均増加量が有意に高値, 他2つのRCTでプラセボ群に比し平均唾液量の有意な増加あり.

O2	口腔乾燥症状の改善
非直接性のまとめ	3つのRCTで非直接性は中リスクであった
バイアスリスクのまとめ	3つのRCTでバイアスリスクは低リスクであった
非一貫性その他のまとめ	3つのRCTで非一貫性は低リスクであった
コメント	3つのRCTでピロカルピン塩酸塩による口腔乾燥症状改善患者数の有意な増加あり. 3つのRCTでプラセボ群に比し問診スコアの有意な改善, 改善傾向あり.

O3	口腔粘膜異常の改善
非直接性のまとめ	3つのRCTで非直接性は高リスクであった
バイアスリスクのまとめ	3つのRCTでバイアスリスクは低リスクであった
非一貫性その他のまとめ	3つのRCTで非一貫性は高リスクであった
コメント	3つのRCTとも口腔粘膜異常について記載なし

O4	有害事象
非直接性のまとめ	3つのRCTで非直接性は中リスクであった
バイアスリスクのまとめ	3つのRCTでバイアスリスクは低リスクであった

非一貫性その他のまとめ	3つのRCTで非一貫性は中リスクであった
コメント	3つのRCTで重篤な有害事象なし。2つのRCTにおいてピロカルピン群で発汗、頻脈がプラセボ群に比し有意に多い

CQ	CQ24	口腔乾燥症状の改善に有用な治療は何か
P	SSの腺病変、性別・年齢は指定なし	
I	漢方薬	
C	プラセボ	
臨床的文脈	腺病変(口腔乾燥症)の治療	

O1	唾液分泌量の改善
非直接性のまとめ	2つのRCTで非直接性は中リスクであった
バイアスリスクのまとめ	2つのRCTでバイアスリスクは中リスクであった
非一貫性その他のまとめ	2つのRCTで非一貫性は低リスクであった
コメント	2つのRCTで麦門冬湯群で投与後有意に唾液量が増加。対照群(補中益気湯、偽薬)では投与後唾液量の有意な増加なし。

O2	口腔乾燥症状の改善
非直接性のまとめ	1つのRCTで非直接性は中リスク、1つのRCTで高リスクであった
バイアスリスクのまとめ	2つのRCTでバイアスリスクは中リスクであった
非一貫性その他のまとめ	2つのRCTで非一貫性は中リスクであった
コメント	3つのRCTでピロカルピン塩酸塩による口腔乾燥症状改善患者数の有意な増加あり。3つのRCTでプラセボ群に比し問診スコアの有意な改善、改善傾向あり。

O3	口腔粘膜異常の改善
非直接性のまとめ	1つのRCTで非直接性は中リスク、1つのRCTで高リスクであった
バイアスリスクのまとめ	2つのRCTでバイアスリスクは中リスクであった
非一貫性その他のまとめ	2つのRCTで非一貫性は中リスクであった
コメント	1つのRCTで麦門冬湯により投与前およびプラセボ群と比し舌表面、口腔内の乾燥で有意な改善効果あり

O4	有害事象
非直接性のまとめ	2つのRCTで非直接性は高リスクであった

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

CQ	CQ24	口腔乾燥症状の改善に有用な治療は何か
P	SSの腺病変, 性別・年齢は指定なし	
I	保湿剤	
C	プラセボ	
臨床的文脈	腺病変(口腔乾燥症)の治療	

O1	唾液分泌量の改善
非直接性のまとめ	1つのRCTで非直接性は低リスク, 1つのRCTで高リスク, 5つのコホート研究では高リスクであった
バイアスリスクのまとめ	1つのRCTでバイアスリスクは低リスク, 1つのRCTで高リスク, 5つのコホート研究では高リスクであった
非一貫性その他のまとめ	2つのRCT, 5つのコホート研究で非一貫性は中リスクであった
コメント	1つのRCTでオーラルバランスによる唾液分泌量の改善効果なし, 5つのコホート研究はいずれも対照群なし, 1つのコホート研究ではオーラルバランスによる増加なし, 1つのコホート研究でアクアムーカスによる有意な増加あり, 1つのコホート研究ではアズノールにより増加傾向だが有意差なし

O2	口腔乾燥症状の改善
非直接性のまとめ	1つのRCTで非直接性は低リスク, 1つのRCTで高リスク, 5つのコホート研究では高リスクであった
バイアスリスクのまとめ	1つのRCTでバイアスリスクは低リスク, 1つのRCTで高リスク, 5つのコホート研究では高リスクであった
非一貫性その他のまとめ	2つのRCT, 5つのコホート研究で非一貫性は中リスクであった
コメント	1つのRCTでオーラルバランスはプラセボに比し口腔乾燥症状の改善傾向はあるが有意差なし, 対照がプラセボでない(西ドイツ製人工唾液)もう1つのRCTではサリベートにより42%で改善, 4つ(オーラルバランス3つ, アクアムーカス)のコホート研究で口腔乾燥症状の有意な改善効果があるが, サリベートを対照群とした1つのコホート研究ではオーラルバランスの改善効果は見られ有意であった, 1つのコホート研究ではアズノールによる口腔乾燥感の改善はなし(舌痛の有意な改善はあり)

O3	口腔粘膜異常の改善
非直接性のまとめ	2つのRCT, 5つのコホート研究で非直接性は高リスクであった
バイアスリスクのまとめ	1つのRCTでバイアスリスクは低リスク, 1つのRCTで高リスク, 5つのコホート研究では高リスクであった
非一貫性その他のまとめ	2つのRCTで非一貫性は高リスク, 5つのコホート研究では中リスクであった

コメント	2つのRCTでは口腔粘膜異常について記載なし。2つのコホート研究(オーラルバランス,アクアムーカス)で有意な改善あり。1つのコホート研究ではアズノールによる有意な変化なし
------	---

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

【4-9 メタアナリシス】

CQ		CQ24 口腔乾燥症状の改善に有用な治療は何か																																																																	
P	SSの腺病変	I	セビメリン塩酸塩																																																																
C	プラセボ	O	口腔乾燥症状の改善																																																																
研究デザイン	RCT	文献数	2	コード	1) Fife RS. Arch Intern Med. 2002. 2) Petrone D. Arthritis Rheum. 2002.																																																														
モデル	ランダム効果モデル	方法	Inverse-variance method (RevMan5.3.5)																																																																
効果指標	リスク比	統合値	1.88 (1.38 - 2.54) P= < 0.0001																																																																
Forest plot	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Study or Subgroup</th> <th colspan="2">Cevimeline</th> <th colspan="2">Placebo</th> <th rowspan="2">Weight</th> <th colspan="2">Risk Ratio</th> <th rowspan="2">Year</th> <th rowspan="2">Risk Ratio IV, Random, 95% CI</th> </tr> <tr> <th>Events</th> <th>Total</th> <th>Events</th> <th>Total</th> <th>IV, Random, 95% CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Fife RS, 2002</td> <td>19</td> <td>25</td> <td>8</td> <td>23</td> <td>25.6%</td> <td>2.19</td> <td>[1.20, 3.99]</td> <td>2002</td> <td rowspan="2"> </td> </tr> <tr> <td>Petrone D, 2002</td> <td>41</td> <td>62</td> <td>26</td> <td>70</td> <td>74.4%</td> <td>1.78</td> <td>[1.25, 2.53]</td> <td>2002</td> </tr> <tr> <td>Total (95% CI)</td> <td colspan="2">87</td> <td colspan="2">93</td> <td>100.0%</td> <td>1.88</td> <td>[1.38, 2.54]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Total events</td> <td colspan="2">60</td> <td colspan="2">34</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="10"> Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.33, df = 1 (P = 0.56); I² = 0% Test for overall effect: Z = 4.05 (P < 0.0001) </td> </tr> </tbody> </table>					Study or Subgroup	Cevimeline		Placebo		Weight	Risk Ratio		Year	Risk Ratio IV, Random, 95% CI	Events	Total	Events	Total	IV, Random, 95% CI	Fife RS, 2002	19	25	8	23	25.6%	2.19	[1.20, 3.99]	2002		Petrone D, 2002	41	62	26	70	74.4%	1.78	[1.25, 2.53]	2002	Total (95% CI)	87		93		100.0%	1.88	[1.38, 2.54]		Total events	60		34						Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 0.33, df = 1 (P = 0.56); I ² = 0% Test for overall effect: Z = 4.05 (P < 0.0001)									
	Study or Subgroup	Cevimeline		Placebo			Weight	Risk Ratio		Year		Risk Ratio IV, Random, 95% CI																																																							
Events		Total	Events	Total	IV, Random, 95% CI																																																														
Fife RS, 2002	19	25	8	23	25.6%	2.19	[1.20, 3.99]	2002																																																											
Petrone D, 2002	41	62	26	70	74.4%	1.78	[1.25, 2.53]	2002																																																											
Total (95% CI)	87		93		100.0%	1.88	[1.38, 2.54]																																																												
Total events	60		34																																																																
Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 0.33, df = 1 (P = 0.56); I ² = 0% Test for overall effect: Z = 4.05 (P < 0.0001)																																																																			
コメント: セビメリン塩酸塩投与はプラセボと比較して有意に口腔乾燥症状を改善させる																																																																			
Funnel plot																																																																			
	コメント: 出版バイアスを示唆する分布は認められない																																																																		
その他の解析	施行せず			コメント:																																																															
メタリグレッション				有意である																																																															
感度分析																																																																			

【4-9 メタアナリシス】

CQ		CQ24 口腔乾燥症状の改善に有用な治療は何か																																																																																	
P	SSの腺病変	I	セビメリン塩酸塩																																																																																
C	プラセボ	O	有害事象																																																																																
研究デザイン	RCT	文献数	3	コード	1) Petrone D. Arthritis Rheum. 2002. 2) Fife RS. Arch Intern Med. 2002. 3) Leung KC. Clin Rheumatol. 2008.																																																																														
モデル	ランダム効果モデル	方法	Inverse-variance method (RevMan5.3.5)																																																																																
効果指標	リスク比	統合値	1.62 (0.93 - 2.82) P= 0.09																																																																																
Forest plot	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Study or Subgroup</th> <th colspan="2">Cevimeline</th> <th colspan="2">Placebo</th> <th rowspan="2">Weight</th> <th colspan="2">Risk Ratio</th> <th rowspan="2">Year</th> </tr> <tr> <th>Events</th> <th>Total</th> <th>Events</th> <th>Total</th> <th>IV, Random, 95% CI</th> <th>IV, Random, 95% CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Petrone D. 2002</td> <td>30</td> <td>62</td> <td>18</td> <td>70</td> <td>39.2%</td> <td>1.88</td> <td>[1.17, 3.02]</td> <td>2002</td> </tr> <tr> <td>Fife RS. 2002</td> <td>22</td> <td>25</td> <td>18</td> <td>23</td> <td>49.0%</td> <td>1.12</td> <td>[0.87, 1.46]</td> <td>2002</td> </tr> <tr> <td>Leung KC. 2008</td> <td>8</td> <td>21</td> <td>2</td> <td>23</td> <td>11.8%</td> <td>4.38</td> <td>[1.05, 18.35]</td> <td>2008</td> </tr> <tr> <td>Total (95% CI)</td> <td colspan="2">108</td> <td colspan="2">116</td> <td>100.0%</td> <td>1.62</td> <td>[0.93, 2.82]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Total events</td> <td colspan="2">60</td> <td colspan="2">38</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="9">Heterogeneity: Tau² = 0.15; Chi² = 6.30, df = 2 (P = 0.04); I² = 68%</td> </tr> <tr> <td colspan="9">Test for overall effect: Z = 1.69 (P = 0.09)</td> </tr> </tbody> </table> <p>コメント: セビメリン塩酸塩投与はプラセボと比較して何らかの有害事象が生じやすい傾向がある</p>					Study or Subgroup	Cevimeline		Placebo		Weight	Risk Ratio		Year	Events	Total	Events	Total	IV, Random, 95% CI	IV, Random, 95% CI	Petrone D. 2002	30	62	18	70	39.2%	1.88	[1.17, 3.02]	2002	Fife RS. 2002	22	25	18	23	49.0%	1.12	[0.87, 1.46]	2002	Leung KC. 2008	8	21	2	23	11.8%	4.38	[1.05, 18.35]	2008	Total (95% CI)	108		116		100.0%	1.62	[0.93, 2.82]		Total events	60		38						Heterogeneity: Tau ² = 0.15; Chi ² = 6.30, df = 2 (P = 0.04); I ² = 68%									Test for overall effect: Z = 1.69 (P = 0.09)								
Study or Subgroup	Cevimeline		Placebo		Weight		Risk Ratio		Year																																																																										
	Events	Total	Events	Total		IV, Random, 95% CI	IV, Random, 95% CI																																																																												
Petrone D. 2002	30	62	18	70	39.2%	1.88	[1.17, 3.02]	2002																																																																											
Fife RS. 2002	22	25	18	23	49.0%	1.12	[0.87, 1.46]	2002																																																																											
Leung KC. 2008	8	21	2	23	11.8%	4.38	[1.05, 18.35]	2008																																																																											
Total (95% CI)	108		116		100.0%	1.62	[0.93, 2.82]																																																																												
Total events	60		38																																																																																
Heterogeneity: Tau ² = 0.15; Chi ² = 6.30, df = 2 (P = 0.04); I ² = 68%																																																																																			
Test for overall effect: Z = 1.69 (P = 0.09)																																																																																			
Funnel plot	<p>コメント: 出版バイアスを示唆する分布は認められない</p>																																																																																		
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																																																																																			

【4-9 メタアナリシス】

CQ	CQ24 口腔乾燥症状の改善に有用な治療は何か																																																																																		
P	SSの腺病変			I	ピロカルピン塩酸塩																																																																														
C	プラセボ			O	口腔乾燥症状の改善																																																																														
研究デザイン	RCT	文献数	3	コード	1) Vivino FB. Arch Intern Med. 1999. 2) Papas AS. J Clin Rheumatol. 2004. 3) Wu CH. J Formos Med Assoc. 2006.																																																																														
モデル	ランダム効果モデル	方法	Inverse-variance method (RevMan5.3.5)																																																																																
効果指標	リスク比	統合値	2.03 (1.65 - 2.50) P= < 0.00001																																																																																
Forest plot	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Study or Subgroup</th> <th colspan="2">Pilocarpine</th> <th colspan="2">Placebo</th> <th rowspan="2">Weight</th> <th colspan="2">Risk Ratio</th> <th rowspan="2">Year</th> </tr> <tr> <th>Events</th> <th>Total</th> <th>Events</th> <th>Total</th> <th>IV, Random, 95% CI</th> <th>IV, Random, 95% CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Vivino FB, 1999</td> <td>78</td> <td>127</td> <td>39</td> <td>125</td> <td>50.0%</td> <td>1.97</td> <td>[1.47, 2.64]</td> <td>1999</td> </tr> <tr> <td>Papas AS, 2004</td> <td>68</td> <td>111</td> <td>34</td> <td>110</td> <td>43.4%</td> <td>1.98</td> <td>[1.44, 2.72]</td> <td>2004</td> </tr> <tr> <td>Wu CH, 2006</td> <td>16</td> <td>23</td> <td>5</td> <td>21</td> <td>6.6%</td> <td>2.92</td> <td>[1.30, 6.58]</td> <td>2006</td> </tr> <tr> <td>Total (95% CI)</td> <td></td> <td>261</td> <td></td> <td>256</td> <td>100.0%</td> <td>2.03</td> <td>[1.65, 2.50]</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="2">Total events</td> <td>162</td> <td>78</td> <td colspan="4"></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="9">Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.84, df = 2 (P = 0.66); I² = 0%</td> </tr> <tr> <td colspan="9">Test for overall effect: Z = 6.65 (P < 0.00001)</td> </tr> </tbody> </table> <p>コメント: ピロカルピン塩酸塩投与はプラセボと比較して有意に口腔乾燥症状を改善させる</p>					Study or Subgroup	Pilocarpine		Placebo		Weight	Risk Ratio		Year	Events	Total	Events	Total	IV, Random, 95% CI	IV, Random, 95% CI	Vivino FB, 1999	78	127	39	125	50.0%	1.97	[1.47, 2.64]	1999	Papas AS, 2004	68	111	34	110	43.4%	1.98	[1.44, 2.72]	2004	Wu CH, 2006	16	23	5	21	6.6%	2.92	[1.30, 6.58]	2006	Total (95% CI)		261		256	100.0%	2.03	[1.65, 2.50]		Total events		162	78						Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 0.84, df = 2 (P = 0.66); I ² = 0%									Test for overall effect: Z = 6.65 (P < 0.00001)								
Study or Subgroup	Pilocarpine		Placebo		Weight		Risk Ratio		Year																																																																										
	Events	Total	Events	Total		IV, Random, 95% CI	IV, Random, 95% CI																																																																												
Vivino FB, 1999	78	127	39	125	50.0%	1.97	[1.47, 2.64]	1999																																																																											
Papas AS, 2004	68	111	34	110	43.4%	1.98	[1.44, 2.72]	2004																																																																											
Wu CH, 2006	16	23	5	21	6.6%	2.92	[1.30, 6.58]	2006																																																																											
Total (95% CI)		261		256	100.0%	2.03	[1.65, 2.50]																																																																												
Total events		162	78																																																																																
Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 0.84, df = 2 (P = 0.66); I ² = 0%																																																																																			
Test for overall effect: Z = 6.65 (P < 0.00001)																																																																																			
Funnel plot	<p>コメント: 出版バイアスを示唆する分布は認められない</p>																																																																																		
その他の解析	施行せず			コメント:																																																																															
メタリグレッション				有意である																																																																															
感度分析																																																																																			

【4-10 SRレポートのまとめ】

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

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

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

1つのRCT[採用文献3]でセビメリン塩酸塩により舌外観は有意に改善したが、プラセボでその変化は認めなかった(C)。2つのRCT[採用文献1,2]で口腔粘膜異常の評価の記載がなかった。

3つのRCT[採用文献1-3]のメタアナリシスで、セビメリン塩酸塩はプラセボに比し何らかの有害事象を増加させる傾向があるが有意水準には達しなかった(B)。嘔気、多汗、悪寒、動悸が多かった。

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

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

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

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

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

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

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

(3)漢方薬:2つのRCT[採用文献7,8]を対象にSRを実施した。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[🔍目次に戻る](#)

【4-1 データベース検索結果】

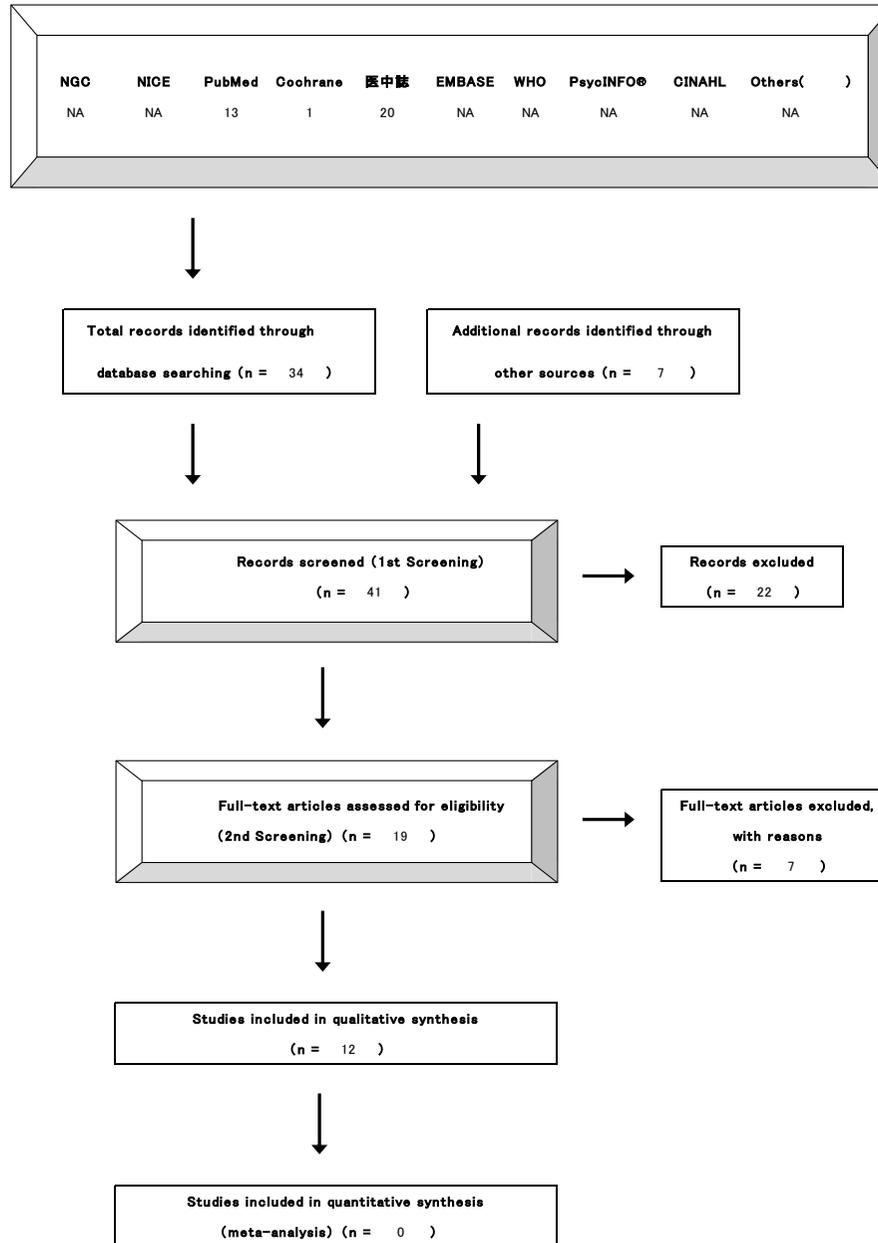
タイトル	SS	
CQ	CQ25 再発性唾液腺腫脹にはどのような対応が有用か	
データベース	PubMed	
日付	2015/8/10	
検索者	野中(日本医学図書館協会)/佐野(兵庫医大)/東(兵庫医大)	
#	検索式	文献数
#1	Search (Sjögren' s Syndrome[mh])	10,593
#2	Search swelling* AND ("Salivary Glands"[Mesh:NoExp] OR "Parotid Gland"[Mesh:NoExp] OR "Submandibular Gland"[Mesh:NoExp] OR "Salivary Glands, Minor"[Mesh:NoExp])	647
#3	Search ("Salivary Gland Diseases"[Mesh:NoExp] OR "Sialadenitis"[mh] OR "Submandibular Gland Diseases"[Mesh:NoExp] OR "salivary swelling"[tiab])	6,420
#4	Search (Recurrence[mh] OR secondary[mh])	311,593
#5	Search (#1 AND #4 AND (#2 OR #3))	32
#6	Search #5 AND (("2000/01/01"[DP] : "2015/05/31"[DP]) AND (English[Lang] OR Japanese[Lang]) AND humans[mh])	13

タイトル	SS	
CQ	CQ25 再発性唾液腺腫脹にはどのような対応が有用か	
データベース	Cochrane	
日付	2015/8/3	
検索者	野中(日本医学図書館協会)/佐野(兵庫医大)/東(兵庫医大)	
#	検索式	文献数
#1	Sjögren' s (Syndrome or disease)	342
#2	swelling	4,187
#3	Salivary Gland or parotid gland or Submandibular Gland or sialoadenitis or Parotitis	551
#4	#1 and #2 and #3 Limits:Publication Year from 2000 to 2015 in Trials,	1

タイトル	SS	
CQ	CQ25 再発性唾液腺腫脹にはどのような対応が有用か	
データベース	医中誌	

日付	2015/7/31	
検索者	野中(日本医学図書館協会)/佐野(兵庫医大)/東(兵庫医大)	
#	検索式	文献数
#1	(Sjögren 症候群/TH or シェーグレン症候群/AL)	10,456
#2	(@唾液腺疾患/TH or @顎下腺疾患/TH or 耳下腺疾患/TH or 唾液腺炎/TH or 唾石/TH or @唾液腺/TH or @耳下腺/TH or @顎下腺/TH or @唾液管/TH)	20,150
#3	腫脹/TH or 腫脹/AL	28,501
#4	(再発/TH or 再発/AL) or 繰り返し/AL or 反復/AL	226,899
#5	#1 and #2 and #3 and #4	25
#6	#5 and (DT=2000:2015 PT=会議録除く)	20

【4-2 文献検索フローチャート】PRISMA声明を改変



【4-3 二次スクリーニング後の一覧表】

文献	研究デザイン	P	I	C	O	除外	コメント
Fang QG. J Craniofac Surg, 2013	Case report	12 year-old girl with pSS and recurrent submandibular inflammation	None	None	None	✓	治療していない(拒否)
Alp H. West Indian Med J, 2011	Case report	7 year-old boy with pSS and recurrent parotitis	oral PSL 10mg/日 + MTX 10mg/m ² /週	None	recurrent parotitis		
Baszis K. Pediatrics, 2012	Case report	4 pediatric pSS patients with recurrent parotitis	HCQ, oral steroids	None	recurrent parotitis (Patient 1-3)		使用薬剤の用量不明
Longhi BS. Clinics (Sao Paulo), 2011	Case report	3 pSS girls, 2 of them: recurrent parotid gland swelling	None	None	None	✓	治療について記載無し 家族内でのSS発症についての報告
Bowen MA. Laryngoscope, 2011	Prospective, Observational study	36 patients, sialendoscopy, (3 SS)	sialendoscopy	None	symptoms, complications	✓	SSは36人中3人のみ 唾石症などSS以外の病態が多数あり
Civilibal M. Clin Pediatr (Phila), 2007	Case report	13 year-old girl with pSS and recurrent parotid swelling	mPSL 1mg/kg/日(→10mg/日に漸減)+MTX 10mg/m ² /週	None	parotid swelling		severe arthralgia, purpuraあり
Chakraborty PP. J Assoc Physicians India, 2007	Case report	46 year-old female with pSS and recurrent submandibular gland swelling	oral antibiotics	None	glandular swelling, inflammatory features		抗生剤5日投与で炎症徴候は減少したが、腫脹は持続した。治療について詳細な記載ではない
Sugimoto T. Intern Med, 2006	Case report	38 year-old woman with pSS	oral antibiotics (Cefdinir)	None	parotitis		

Munro J. J Paediatr Child Health, 2003	Case report	3 pSS adolescent girls with recurrent parotitis	None	None	None	✓	治療について記載無し
De Luca R. J Cranio-maxillofac Surg, 2015	Retrospective	34 SS with recurring glandular swelling, un-responsive to conservative therapy	Interventional sialendoscopy	None	symptom improvement		唾液導管孔, 導管の拡張洗浄による異物除去, ステロイドによる洗浄
Shacham R. J Oral Maxillofac Surg, 2011	Retrospective	8 SS with sialadenitis and/or parotitis, and 2 SLE with parotitis	parotid sialo-endoscopy	None	symptom improvement (?)		洗浄, 拡張, ハイドロコルチゾン注入 primary endpoint や結果について記載乏しい SLE もいる
Gillespie MB. Head Neck, 2011	Retrospective	51 patients with chronic sialadenitis underwent endoscopy (2 SS)	salivary endo-scopy	None	symptom improvement	✓	SSは51人中2人のみ 唾石症など SS 以外の病態が多数あり 唾液管形成術, ステロイド注入, ステント
Izumi M. Ann Rheum Dis, 1998	Retrospective	31 SS (24 pSS and 7 sSS)	corticosteroid irrigation of parotid gland	saline	salivary flow rate, improvement in xerostomia		再発性唾液腺腫脹ではなく xerostomia が対象 治療効果は唾液腺腫脹についてはなく, 唾液分泌量の評価が主

Takagi Y. J Rheumatol, 2008	Prospective	118 SS	parotid corticosteroid irrigation and cevimeline: gargle or oral	without irrigation and/or cevimeline	salivary flow rate, adverse effects		再発性唾液腺腫脹ではなく xerostomia が対象 治療効果は唾液腺腫脹についてはなく、唾液分泌量の評価が主
岩尾篤. 小児科診療, 2004	症例報告	反復性耳下腺腫脹を主訴とする SS の 11 歳女児	PSL 20mg/日	None	耳下腺腫脹		
Yasuda S. Mod Rheumatol, 2004	Case report	56-year-old man with 1-month history of recurrent swelling of the parotid gland	PSL 40mg/日	None	swelling of salivary glands		abacterial prostatitis, PBC, swelling of lacrimal glands も治療対象
宮崎奈穂. 小児科臨床, 2003	症例報告	耳下腺炎を反復する pSS の 11 歳女児	PSL 30mg/日	None	耳下腺炎		
山本元久. 日本臨床免疫学会会誌, 2000	症例報告	急速な唾液腺腫脹を来した SS68 歳男性	PSL 40mg/日	None	唾液腺腫脹 唾液量	✓	「反復性」の経過ではない. IgG4 関連疾患の可能性. 涙腺, リンパ節腫脹, 高グロブリン血症, 汎血球減少も治療対象
八子徹. 日本臨床免疫学会会誌, 2002	症例報告	顎下部腫脹を来した SS の 66 歳男性	PSL 25mg/日	None	顎下腺腫脹	✓	「反復性」の経過ではない. 涙腺腫脹, 乾性咳そう, 高グロブリン, GGO も治療対象

【4-4 引用文献リスト】

採用論文	Chakraborty PP. J Assoc Physicians India. 2007. [1]	Recurrent submandibular gland swelling as the initial presentation of Sjögren's syndrome.
	Sugimoto T. Intern Med. 2006. [2]	Recurrent parotitis as a first manifestation of adult primary Sjögren's syndrome.
	Alp H. West Indian Med J. 2011. [3]	Recurrent parotitis as a first manifestation in a child with primary Sjögren's syndrome.
	Baszis K. Pediatrics. 2012. [4]	Recurrent parotitis as a presentation of primary pediatric Sjögren syndrome.
	Civilibal M. Clin Pediatr (Phila). 2007. [5]	A child with primary Sjögren syndrome and a review of the literature.
	岩尾篤. 小児科診 2004, 67, 1351-1354 [6]	反復する耳下腺腫脹を契機に発見された Sjögren 症候群の 1 例.
	Yasuda S. Mod Rheumatol 2004, 14, 70-72 [7]	Abacterial prostatitis and primary biliary cirrhosis with Sjögren's syndrome.
	宮崎菜穂. 小児臨. 2003. [8]	反復性耳下腺炎の契機に診断された Sjögren 症候群の 11 歳女児例.
	De Luca R. J Craniomaxillofac Surg. 2015. [9]	Endoscopic management of salivary gland obstructive diseases in patients with Sjögren's syndrome.
	Shacham R. J Oral Maxillofac Surg. 2011. [10]	Endoscopic treatment of salivary glands affected by autoimmune diseases.
Izumi M. Ann Rheum Dis. 1998. [11]	Corticosteroid irrigation of parotid gland for treatment of xerostomia in patients with Sjögren's syndrome.	
Takagi Y. J Rheumatol. 2008. [12]	Parotid irrigation and cevimeline gargle for treatment of xerostomia in Sjögren's syndrome.	
不採用論文		
その他の引用論文		

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	QQ25 再発性唾液腺腫脹にはどのような対応が有用か
対象	SSの腺病変
介入	抗菌薬
対照	プラセボ

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

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

アウトカム		唾液腺腫脹の改善																								
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	
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	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
Chakraborty PP. 2007	その他	-1	-2	-1	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-1	-2	0	-2	NA	NA	NA	1	1	100	NA	NA	NA
Sugimoto T. 2006	その他	-1	-2	-1	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-1	-2	0	-2	NA	NA	NA	1	1	100	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

症例報告 46才.女性 pSS with recurrent submandibular gland swelling	症例報告	症例報告	治療効果の評価はされている	症例報告	症例報告.多変量解析未実施								最近6か月で3度有痛性の両側顎下腺腫脹	経口抗生剤	症例報告										46才. F. pSS with recurrent submandibular gland swelling					評価不能 経口抗生剤開始後5日で改善
症例報告 38才.女性 pSS with recurrent parotitis	症例報告	症例報告	治療効果の評価はされている	症例報告	症例報告.多変量解析未実施								3年間毎月.有痛性の両側耳下腺炎を反復	耳下腺の異常所見に気づいた時に予防的に経口抗生剤(Cefdinir 100mgx3/日x7日)	症例報告										38才. F. pSS with recurrent parotitis					評価不能 耳下腺の異常所見に気づいた時に予防的に経口抗生剤(Cefdinir 100mgx3/日x7日)を開始.数ヶ月間耳下腺炎はなし

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	CQ25 再発性唾液腺腫脹にはどのような対応が有用か
対象	SSの腺病変
介入	副腎皮質ステロイド
対照	プラセボ

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

アウトカム		唾液腺腫脹の改善																											
個別研究		バイアスリスク*										上昇要因**					非直接性*				リスク人数(アウトカム率)						効果指標(信頼区間)		
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例現象バイアス	その他			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		
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	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			
Alp H. 2011	その他	-1	-2	-1	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-2	0	-2	NA	NA	NA	1	1	100	NA	NA	NA		
Baszis K. 2012	その他	-1	-2	-1	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-2	0	-2	NA	NA	NA	2	2	100	NA	NA	NA		
Civilibal M. 2007	その他	-1	-2	-1	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-2	0	-2	NA	NA	NA	1	1	100	NA	NA	NA		
岩尾篤. 2004	その他	-1	-1	-1	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	-1	-2	0	-2	NA	NA	NA	1	1	100	NA	NA	NA		
Yasuda S. 2004	その他	-1	-1	-1	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	-1	-2	0	-2	NA	NA	NA	1	1	100	NA	NA	NA		
宮崎菜穂. 2003	その他	-1	-1	-1	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	-1	-2	0	-2	NA	NA	NA	1	1	100	NA	NA	NA		

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	CQ25 再発性唾液腺腫脹にはどのような対応が有用か
対象	SSの腺病変
介入	副腎皮質ステロイド
対照	プラセボ

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

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

アウトカム		唾液分泌量の改善																										
個別研究		バイアスリスク*							上昇要因**			非直接性*				リスク人数(アウトカム率)												
		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	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	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		
Alp H. 2011	その他	-1	-2	-1	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	1	NA	NA	NA	NA	NA	
Baszis K. 2012	その他	-1	-2	-1	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	2	NA	NA	NA	NA	NA	
Civilibal M. 2007	その他	-1	-2	-1	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	1	NA	NA	NA	NA	NA	
岩尾篤. 2004	その他	-1	-1	-1	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	-1	-2	-2	-2	NA	NA	NA	1	NA	NA	NA	NA	NA	
Yasuda S. 2004	その他	-1	-1	-1	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	-1	-2	-2	-2	NA	NA	NA	1	NA	NA	NA	NA	NA	
宮崎菜穂. 2003	その他	-1	-1	-1	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	-1	-2	-2	-2	NA	NA	NA	1	NA	NA	NA	NA	NA	

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	CG25 再発性唾液腺腫脹にはどのような対応が有用か
対象	SSの腺病変
介入	副腎皮質ステロイド
対照	プラセボ

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

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

アウトカム		有害事象																									
個別研究		バイアスリスク*							上昇要因**			非直接性*				リスク人数(アウトカム率)						効果指標(信頼区間)					
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例調査バイアス	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
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	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	
Alp H. 2011	その他	-1	-2	-1	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	1	NA	NA	NA	NA	NA
Baszis K. 2012	その他	-1	-2	-1	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	2	NA	NA	NA	NA	NA
Civiibal M. 2007	その他	-1	-2	-1	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	1	NA	NA	NA	NA	NA
岩尾篤. 2004	その他	-1	-1	-1	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	-1	-2	-2	-2	NA	NA	NA	1	NA	NA	NA	NA	NA
Yasuda S. 2004	その他	-1	-1	-1	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	-1	-2	-2	-2	NA	NA	NA	1	NA	NA	NA	NA	NA
宮崎菜穂. 2003	その他	-1	-1	-1	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	-1	-2	-2	-2	NA	NA	NA	1	NA	NA	NA	NA	NA

【4-8 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	Q025 再発性唾液腺腫にはどのような対応が有用か
対象	SSの診断受
介入	耳下腺洗浄療法
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(残り(-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
 ** 上昇要因
 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
 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*										上乗要因**			非直接性*				リスク人数(アウトカム率)					効果指標(信頼区間)		
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	虚損像バイアス	その他	主とめ	量反応関係	効果減弱	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(信頼)	信頼区間	
		背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交差の調整																				その他のバイアス
De Luca R. 2015	コホート研究	-1	-1	0	-1	-2	0	-1	0	0	0	0	0	-1	-2	0	-2	NA	NA	NA	34	29	85	NA	NA	NA
Shacham R. 2011	コホート研究	-2	-1	-2	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	-1	-1	-2	0	-2	NA	NA	NA	10	10	100	NA	NA	NA
Izumi M. 1998	コホート研究	-1	0	0	-1	-2	0	-1	0	0	0	-2	0	-1	-2	-2	NA	NA	NA	28	NA	NA	NA	NA	NA	
Takagi Y. 2008	コホート研究	-1	-1	-2	-2	-2	0	-2	0	0	0	-2	-1	-2	-2	-2	NA	NA	NA	118	NA	NA	NA	NA	NA	

コメント(該当するセルに記入)

後ろ向きコホート研究だが、症例集積研究様	唾液腺のエコーやCT所見に違いあり	必要に応じて拡張や除去を実施		観察期間に差あり(5か月~3年)	多変量解析未実施								必要に応じて拡張や除去を実施	single arm												腫瘍、疼痛、機能回復、慢性感染、腺接組織の構造、神経機能、OOL追加治療の必要性	唾液腺内視鏡による拡張術。必要に応じて除去+洗浄。処置の最後にステロイドによる洗浄。処置後にオーグメンチン1週間服用。34人中29人(85%)が6か月後疼痛が消失。34人中29人(85%)が処置後1週間唾液腺の腫瘍がなし。または軽減。処置後1週で34人中25人(73%)、2週であと2人(5%)で咀嚼改善。慢性感染症、周辺構造、神経機能に関する問題は全員で認めず。34人中29人(85%)でOOLに関する質問で改善
後ろ向きコホート研究だが、症例集積研究様	SS 8人+SLE 2人。内服あり。唾液腺の画像所見違いあり	必要に応じて拡張、洗浄、ステロイド注入実施	評価について記載不十分	観察期間などフォロー方法の記載なし。観察期間に差あり(5か月~2年半)	多変量解析未実施								必要に応じて拡張、洗浄、ステロイド注入実施	single arm												記載なし	唾液腺内視鏡による拡張術、洗浄、ステロイド注入処置。10人全員がフォロー期間中の再燃なし
後ろ向きコホート研究だが、症例集積研究様。ただし、生食/ステロイドの期間での比較あり	唾液腺のMRI所見に違いあり			31例中28例で詳細観察期間に差あり	多変量解析未実施								反復性唾液腺腫瘍の患者かどうかは記載なし	生食+ステロイドのsingle arm。投与薬間の比較あり	唾液腺腫瘍について記載なし											唾液腺腫瘍について記載なし	耳下腺造影検査に用いるカテーテルで耳下腺洗浄。2~3か月間生食洗浄し、その後PSLで3週間毎週計4回洗浄。反復性唾液腺腫瘍の患者かどうかは記載なし。評価も唾液腺腫瘍について記載なし
後ろ向きコホート	唾液腺のMRI所見に違いあり	ステロイド洗浄のみとそれに加えセザメリン含嗽or内服	評価について記載不十分	観察期間に差あり。評価について記載不十分	多変量解析未実施								反復性唾液腺腫瘍の患者かどうかは記載なし	ステロイド洗浄のみとそれに加えセザメリン含嗽or内服	対象群は生食の洗浄群、耳下腺洗浄(-)群ではない	唾液腺腫瘍について記載なし										唾液腺腫瘍について記載なし	SS(118人)。耳下腺を生食洗浄後PSL洗浄群、PSL洗浄にセザメリン含嗽追加群、内服追加群、非SS(99人)。耳下腺生食洗浄群、生食洗浄にセザメリン含嗽追加群、内服追加群。反復性唾液腺腫瘍の患者かどうかは記載なし。評価も唾液腺腫瘍について記載なし

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	CG25 再発性唾液腺腫脹にはどのような対応が有用か
対象	SSの腺病変
介入	耳下腺洗浄療法
対照	プラセボ

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

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

アウトカム		唾液分泌量の改善																									
個別研究		バイアスリスク*							上昇要因**				非直接性*				リスク人数(アウトカム率)					効果指標(信頼区間)					
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例現象バイアス	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
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	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	
De Luca R. 2015	コホート研究	-1	-1	0	-1	-2	0	-1	0	0	0	0	0	0	-1	-2	-2	-2	NA	NA	NA	34	NA	NA	NA	NA	NA
Shacham R. 2011	コホート研究	-2	-1	-2	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	-1	-1	-2	-2	-2	NA	NA	NA	10	NA	NA	NA	NA	NA	
Izumi M. 1998	コホート研究	-1	0	0	-1	-2	0	-1	0	0	0	0	-2	0	-1	0	-2	NA	NA	NA	28	NA	NA	NA	NA	NA	
Takagi Y. 2008	コホート研究	-1	-1	-2	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	-2	-1	-2	0	-2	NA	NA	NA	118	NA	NA	NA	NA	NA	

コメント(該当するセルに記入)

後ろ向きコホート研究だが、症例集積研究様	唾液腺のエコーやCT所見に違いあり	必要に応じて拡張や除去を実施		観察期間に差あり(5か月~3年)	多変量解析未実施															唾液分泌量について評価なし	唾液腺内視鏡による拡張術。必要に応じて除去+洗浄。処置の最後にステロイドによる洗浄。処置後にオーグメンテン1週間服用	
後ろ向きコホート研究だが、症例集積研究様	SS 8人+SLE 2人内服あり唾液腺の画像所見違いあり	必要に応じて拡張、洗浄、ステロイド注入実施	評価について記載乏しい	観察時期などフロー方法の記載なし。観察期間に差あり(5か月~2年半)	多変量解析未実施						SS 8人+SLE 2人	必要に応じて拡張、洗浄、ステロイド注入実施	single arm	唾液分泌量について評価なし							記載なし	唾液腺内視鏡による拡張術。洗浄、ステロイド注入処置
後ろ向きコホート研究だが、症例集積研究様。ただし、生食/ステロイドの期間での比較あり	唾液腺のMRI所見に違いあり			31例中28例で評価観察期間に差あり	多変量解析未実施							反復性唾液腺腫脹の患者かどうかは記載なし	生食+ステロイドのsingle arm, 投与期間の比較あり							唾液腺洗浄: 生食+ステロイド	サクソント	耳下腺造影検査に用いるカテーテルで耳下腺洗浄。2~3か月間生食洗浄し、その後PSLで3週間毎週計4回洗浄。反復性唾液腺腫脹の患者かどうかは記載なし。ステロイド初回洗浄後2週間で唾液分泌量は明らかに改善。生食洗浄期間前後では唾液量に有意な変化はなかったが、ステロイド洗浄前後では唾液量は有意に増加(p<0.0001)。唾液腺MRI所見で早期群では中期群、進行期群と比べて有意に唾液増加量が多い(p<0.01, <0.005)。ステロイド洗浄反復しても唾液量の増加に耐性認めず。28人中18人で口腔乾燥症状に何らかの改善を認めた
後ろ向きコホート	唾液腺のMRI所見に違いあり	ステロイド洗浄のみとそれに加えセビメリン含嗽or内服	評価について記載乏しい	観察期間に差あり。評価について記載乏しい	多変量解析未実施							反復性唾液腺腫脹の患者かどうかは記載なし	ステロイド洗浄のみとそれに加えセビメリン含嗽or内服	対象群は生食洗浄群、耳下腺洗浄(-)群ではない						唾液腺洗浄: PSL洗浄のみ。それに加えセビメリン含嗽or内服	サクソント	SS(118人): 耳下腺を生食洗浄後PSL洗浄群、PSL洗浄にセビメリン含嗽追加群、内服追加群、非SS(99人): 耳下腺生食洗浄群、生食洗浄にセビメリン含嗽追加群、内服追加群。反復性唾液腺腫脹の患者かどうかは記載なし。PSL注入により注入前より有意に唾液量は増加(p<0.0001)。セビメリン含嗽追加群はPSL注入のみより有意に唾液量が多い(p<0.0001)。セビメリン内服追加群はより増加する(p=0.0004)。非SS群でも生食注入で唾液量は有意の増加(p<0.0001)。セビメリン含嗽追加で有意に唾液量増加(p<0.0001)。セビメリン内服追加で更に増加(p=0.0045)

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	QQ25 再発性唾液腺腫にはどのような対応が有用か
対象	SSの腺病変
介入	耳下腺洗浄療法
対照	プラセボ

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

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

アウトカム		有害事象																									
個別研究		バイアスリスク*						上昇要因**			非直接性*				リスク人数(アウトカム率)												
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例選考バイアス	その他	まとも	重反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとも	対象	介入	対照	アウトカム	まとも	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間		
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとも	重反応関係	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(種類)	効果指標(値)	信頼区間	
De Luca R. 2015	コホート研究	-1	-1	-2	-1	-2	0	-1	0	0	0	0	0	-1	-1	-2	0	-2	NA	NA	NA	34	0	0	NA	NA	NA
Shacham R. 2011	コホート研究	-2	-1	-2	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	-1	-1	-2	-2	-2	-2	NA	NA	NA	10	NA	NA	NA	NA	NA
Izumi M. 1998	コホート研究	-1	0	-1	-1	-2	0	-1	0	0	0	0	-2	0	-1	0	-2	-2	NA	NA	NA	28	0	0	NA	NA	NA
Takagi Y. 2008	コホート研究	-1	-1	-2	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	-2	-1	-2	0	-2	-2	NA	NA	NA	118	0	0	NA	NA	NA

【4-7 評価シート エビデンス総体】 観察研究

診療ガイドライン	Q025 再発性唾液腺腫脹にはどのような対応が有用か
対象	SSの腺病変
介入	抗菌薬
対照	プラセボ

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

エビデンス総体								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
唾液腺腫脹の改善	症例報告/2	-2	-1	-2	-2	-1		NA	NA	NA	2	2	100	NA	NA	NA	非常に弱(D)		8 1つの症例報告で抗生剤投与による唾液腺腫脹の改善効果。もう1つの症例報告で再発抑制効果あり。評価困難
唾液分泌量の改善	症例報告/2	-2	-2	-2	-2	-1		NA	NA	NA	2	NA	NA	NA	NA	NA	非常に弱(D)	7	唾液分泌量の評価の記載なし
有害事象	症例報告/2	-2	-2	-2	-2	-1		NA	NA	NA	2	NA	NA	NA	NA	NA	非常に弱(D)	7	有害事象の評価の記載なし

コメント(該当するセルに記入)

				症例報告のみ	症例報告のみ(対照なし)	評価不能		症例報告のみ(対照なし)					唾液腺腫脹の改善症例数				症例報告のみで、対照がないため評価不能		
			唾液分泌量について評価なし	症例報告のみ	症例報告のみ(対照なし)。唾液分泌量の評価なし	評価不能		症例報告のみ(対照なし)					唾液分泌量の評価なし				唾液分泌量の評価なし		
			有害事象について評価なし	症例報告のみ	症例報告のみ(対照なし)。有害事象の評価なし	評価不能		症例報告のみ(対照なし)					有害事象の評価なし				有害事象の評価なし		

【4-7 評価シート エビデンス総体】 観察研究

診療ガイドライン	CQ25 再発性唾液腺腫脹にはどのような対応が有用か
対象	SSの腺病変
介入	副腎皮質ステロイド
対照	プラセボ

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

アウトカム	研究デザイン/研究数	エビデンス総体						リスク人数(アウトカム率)						効果指標(種類)	効果指標統合値	信頼区間	エビデンスの強さ**	重要性***	コメント
		バイアスリスク*	非一貫性*	不精確*	非直接性*	その他(出版バイアスなど)*	上昇要因(観察研究)*	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)						
唾液腺腫脹の改善	症例報告/5	-2	-1	-2	-2	-1		NA	NA	NA	7	7	100	NA	NA	NA	非常に弱(D)	8	全症例報告でステロイド薬による唾液腺腫脹の改善効果や再発の抑制効果あり。評価困難
唾液分泌量の改善	症例報告/5	-2	-2	-2	-2	-1		NA	NA	NA	7	NA	NA	NA	NA	NA	非常に弱(D)	7	唾液分泌量の評価の記載なし
有害事象	症例報告/5	-2	-2	-2	-2	-1		NA	NA	NA	7	NA	NA	NA	NA	NA	非常に弱(D)	7	有害事象の評価の記載なし

コメント(該当するセルに記入)

				症例報告のみ	症例報告のみ(対照なし)。ステロイド用量に違いあり	評価不能		症例報告のみ(対照なし)					唾液腺腫脹の改善症例数				症例報告のみで、対照がないため評価不能		
			唾液分泌量について評価なし	症例報告のみ	症例報告のみ(対照なし)。唾液分泌量の評価なし	評価不能		症例報告のみ(対照なし)					唾液分泌量の評価なし				唾液分泌量の評価なし		
			有害事象について評価なし	症例報告のみ	症例報告のみ(対照なし)。有害事象の評価なし	評価不能		症例報告のみ(対照なし)					有害事象の評価なし				有害事象の評価なし		

【4-7 評価シート エビデンス総体】 観察研究

診療ガイドライン	CQ25 再発性唾液腺腫脹にはどのような対応が有用か
対象	SSの腺病変
介入	耳下腺洗浄療法
対照	プラセボ

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

エビデンス総体							リスク人数(アウトカム率)												
アウトカム	研究デザイン/研究数	バイアスリスク*	非一貫性*	不精確*	非直接性*	その他(出版バイアスなど)*	上昇要因(観察研究)*	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標統合値	信頼区間	エビデンスの強さ**	重要性***	コメント
唾液腺腫脹の改善	コホート研究/4	-2	-1	-1	-2	-1		NA	NA	NA	44	39	88.6	NA	NA	NA	非常に弱(D)		8 唾液腺内視鏡による洗浄、加えて拡張、ステロイド注入による2つの研究で唾液腺腫脹の改善効果、再燃抑制効果あり
唾液分泌量の改善	コホート研究/4	-2	-1	-2	-2	-1		NA	NA	NA	146	NA	NA	NA	NA	NA	非常に弱(D)		7 ステロイドによる耳下腺洗浄療法群で有意に唾液分泌量の増加効果あり
有害事象	コホート研究/4	-2	0	-1	-2	-1		NA	NA	NA	180	0	0	NA	NA	NA	非常に弱(D)		7 3つの研究で有害事象なし

コメント(該当するセルに記入)

				2研究のみ	内視鏡処置に違いあり	評価不能		single arm(洗浄なし群との比較なし)					唾液腺腫脹の改善症例数						De Luca R. 2015. Shacham R. 2011. の2研究のみ
				2研究のみ、ともに反復性唾液腺腫脹患者かどうか不明		評価不能		single arm(洗浄なし群との比較なし)					唾液分泌量増加症例数は不明						唾液分泌量増加症例数は不明のため評価不能
					処置内容に違いあり	評価不能		single arm(洗浄なし群との比較なし)					有害事象症例数						De Luca R. 2015. Izumi M. 1998. Takagi Y. 2008. の3研究

【4-8 定性的システマティックレビュー】

CQ	CQ25	再発性唾液腺腫脹にはどのような対応が有用か
P	SS の腺病変, 性別・年齢は指定なし	
I	抗菌薬	
C	プラセボ	
臨床的文脈		腺病変(唾液腺)の治療

O1	唾液腺腫脹の改善
非直接性のまとめ	2つの症例報告で非直接性は高リスクであった
バイアスリスクのまとめ	2つの症例報告でバイアスリスクは高リスクであった
非一貫性その他のまとめ	2つの症例報告で非一貫性は中リスクであった
コメント	1つの症例報告で抗生剤投与による唾液腺腫脹の改善効果, もう1つの症例報告で再発抑制効果はあるものの評価困難

O2	唾液分泌量の改善
非直接性のまとめ	2つの症例報告で非直接性は高リスクであった
バイアスリスクのまとめ	2つの症例報告でバイアスリスクは高リスクであった
非一貫性その他のまとめ	2つの症例報告で非一貫性は高リスクであった
コメント	唾液分泌量の評価の記載なし

O3	有害事象
非直接性のまとめ	2つの症例報告で非直接性は高リスクであった
バイアスリスクのまとめ	2つの症例報告でバイアスリスクは高リスクであった
非一貫性その他のまとめ	2つの症例報告で非一貫性は高リスクであった
コメント	有害事象の評価の記載なし

CQ	CQ25	再発性唾液腺腫脹にはどのような対応が有用か
P	SS の腺病変, 性別・年齢は指定なし	
I	副腎皮質ステロイド	
C	プラセボ	

臨床的文脈	腺病変(唾液腺)の治療
-------	-------------

O1	唾液腺腫脹の改善
非直接性のまとめ	6つの症例報告で非直接性は高リスクであった
バイアスリスクのまとめ	6つの症例報告でバイアスリスクは高リスクであった
非一貫性その他のまとめ	6つの症例報告で非一貫性は中リスクであった
コメント	6つの症例報告すべてでステロイド薬による唾液腺腫脹の改善効果や再発抑制効果あるものの評価困難

O2	唾液分泌量の改善
非直接性のまとめ	6つの症例報告で非直接性は高リスクであった
バイアスリスクのまとめ	6つの症例報告でバイアスリスクは高リスクであった
非一貫性その他のまとめ	6つの症例報告で非一貫性は高リスクであった
コメント	唾液分泌量の評価の記載なし

O3	有害事象
非直接性のまとめ	6つの症例報告で非直接性は高リスクであった
バイアスリスクのまとめ	6つの症例報告でバイアスリスクは高リスクであった
非一貫性その他のまとめ	6つの症例報告で非一貫性は高リスクであった
コメント	有害事象の評価の記載なし

CQ	CQ25	再発性唾液腺腫脹にはどのような対応が有用か
P	SSの腺病変, 性別・年齢は指定なし	
I	耳下腺洗浄療法	
C	プラセボ	
臨床的文脈	腺病変(唾液腺)の治療	

O1	唾液腺腫脹の改善
非直接性のまとめ	4つのコホート研究で非直接性は高リスクであった
バイアスリスクのまとめ	2つのコホート研究でバイアスリスクは中リスク, 2つのコホート研究で高リスクであった

非一貫性その他のまとめ	4つのコホート研究で非一貫性は中リスクであった
コメント	2つのコホート研究で唾液腺内視鏡による洗浄, 加えて拡張, ステロイド注入による唾液腺腫脹の改善効果, 再燃抑制効果あり

O2	唾液分泌量の改善
非直接性のまとめ	4つのコホート研究で非直接性は高リスクであった
バイアスリスクのまとめ	2つのコホート研究でバイアスリスクは中リスク, 2つのコホート研究で高リスクであった
非一貫性その他のまとめ	4つのコホート研究で非一貫性は中リスクであった
コメント	2つのコホート研究で, 反復性唾液腺腫脹患者かどうか不明だが, ステロイドによる耳下腺洗浄療法で有意に唾液分泌量の増加効果あり

O3	有害事象
非直接性のまとめ	4つのコホート研究で非直接性は高リスクであった
バイアスリスクのまとめ	2つのコホート研究でバイアスリスクは中リスク, 2つのコホート研究で高リスクであった
非一貫性その他のまとめ	4つのコホート研究で非一貫性は低リスクであった
コメント	3つのコホート研究で有害事象なし

CQ	CQ25	再発性唾液腺腫脹にはどのような対応が有用か
P	SSの腺病変, 性別・年齢は指定なし	
I	唾液分泌促進による予防	
C	プラセボ	
臨床的文脈	腺病変(唾液腺)の治療	

O1	唾液腺腫脹の改善
非直接性のまとめ	該当研究なし
バイアスリスクのまとめ	該当研究なし
非一貫性その他のまとめ	該当研究なし
コメント	該当研究なし

O2	唾液分泌量の改善
非直接性のまとめ	該当研究なし

バイアスリスクのまとめ	該当研究なし
非一貫性その他のまとめ	該当研究なし
コメント	該当研究なし

O3	有害事象
非直接性のまとめ	該当研究なし
バイアスリスクのまとめ	該当研究なし
非一貫性その他のまとめ	該当研究なし
コメント	該当研究なし

【4-10 SRレポートのまとめ】

(1) 抗菌薬: 2つの症例報告[採用文献 1, 2]を対象に SR を実施した。

1つの症例報告[採用文献 1]で抗生剤投与による唾液腺腫脹の改善効果が、1つの症例報告[採用文献 2]で予防的投与による再発抑制効果が示されている(D)。

2つの症例報告[採用文献 1, 2]とも唾液分泌量、有害事象の評価の記載はなかった(ともにD)。

以上の結果から、エビデンスはとて弱い¹⁾が、抗菌薬投与が再発性唾液腺腫脹に効果がある可能性が示唆された。唾液分泌量の改善効果や有害事象については評価不能。

(2) 副腎皮質ステロイド: 6つの症例報告[採用文献 3-8]を対象に SR を実施した。

6つの症例報告[採用文献 3-8]すべてでステロイド薬による唾液腺腫脹の改善効果や再発抑制効果が示されている(D)。ただし、ステロイド薬の投与量や漸減速度は個々の症例報告で異なり、メトレキサートやヒドロキシクロロキンが併用されている報告もある。

6つの症例報告[採用文献 3-8]とも唾液分泌量、有害事象の評価の記載はなかった(ともにD)。

以上の結果から、エビデンスはとて弱い¹⁾が、副腎皮質ステロイド投与が再発性唾液腺腫脹に効果がある可能性が示唆された。唾液分泌量の改善効果や有害事象については評価不能。

(3) 耳下腺洗浄療法: 4つのコホート研究[採用文献 9-12]を対象に SR を実施した。

唾液腺内視鏡を用いた唾液腺の洗浄、加えて拡張術、ステロイド注入により1つのコホート研究[採用文献 9]で唾液腺腫脹の改善が、1つのコホート研究[採用文献 10]で再燃抑制効果が示されている(D)。

2つのコホート研究[採用文献 11, 12]で、ステロイドによる耳下腺洗浄療法で実施前に比し有意に唾液分泌量が増加している(D)。ただし、2つのコホート研究[採用文献 11, 12]とも反復性唾液腺腫脹患者かどうかは不明。

3つのコホート研究[採用文献 9, 11, 12]で有害事象を認めなかった(D)。

以上の結果から、エビデンスはとて弱い¹⁾が、唾液腺(耳下腺)洗浄療法が唾液腺腫脹、唾液分泌量に改善効果がある可能性が示唆された。また、エビデンスはとて弱い¹⁾が、有害事象が生じにくい可能性があることも示唆された。

(4) 唾液分泌促進による予防: SR の対象となりうる文献なし。

以上の結果から、評価不能。