

第5章 付録⑤ CQ26～30

CQ26 レバミピド点眼液・ジクアホソル点眼液・ヒアルロン酸点眼液は、ドライアイの角結膜上皮障害、涙液分泌量、自覚症状の改善に有用か

CQ27 涙点プラグはドライアイの涙液量、角結膜上皮障害、自覚症状の改善に有用か

CQ28 ステロイドは腺病変の改善に有用か

CQ29 ステロイドは腺外病変の改善に有用か

CQ30 免疫抑制薬は腺病変の改善に有用か

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】

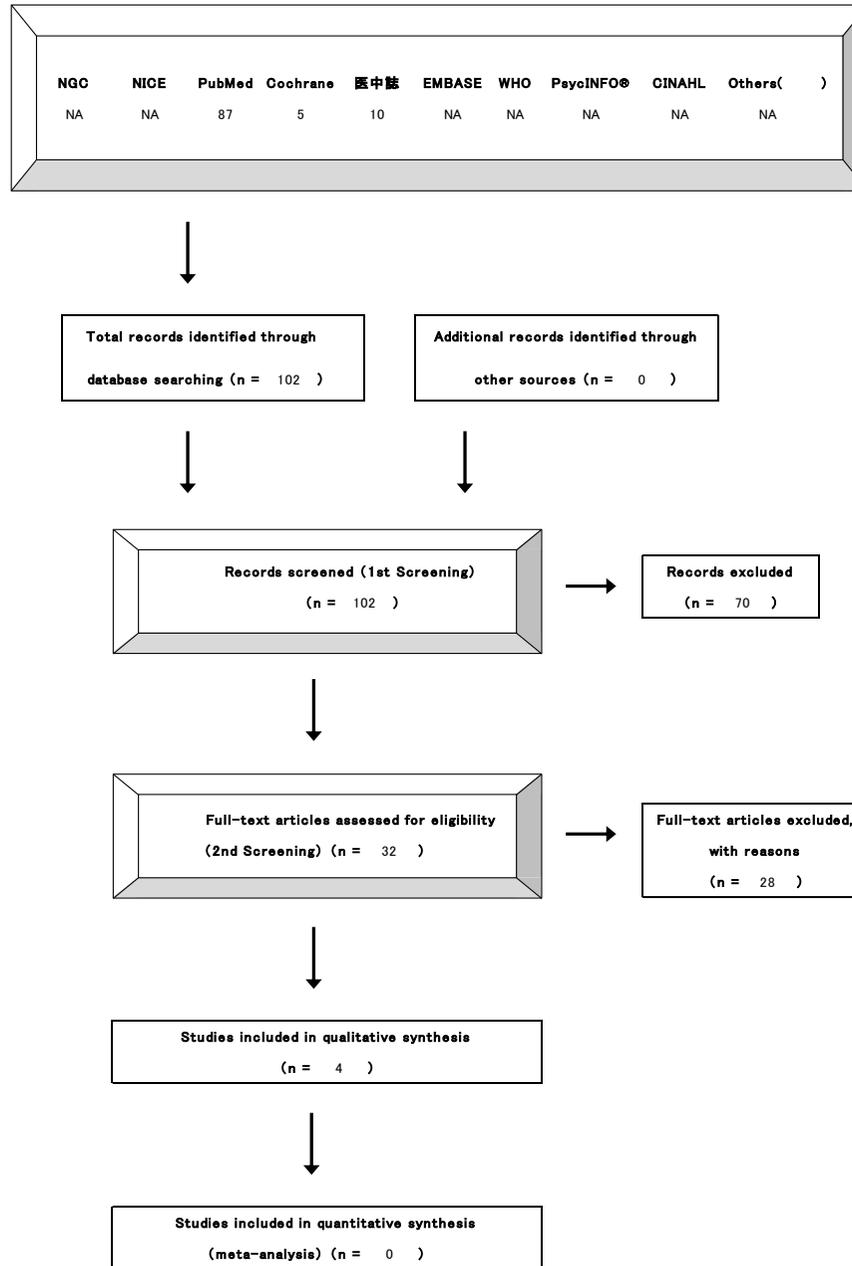
タイトル	SS	
CQ	CQ26 レバミピド点眼液・ジクアホソル点眼液・ヒアルロン酸点眼液は、ドライアイの角結膜上皮障害、涙液分泌量、自覚症状の改善に有用か	
データベース	PubMed	
日付	2015/9/25	
検索者	野中	
#	検索式	文献数
#1	Search (“ocular dryness”) OR Dry Eye Syndromes[MH] OR mucins[MH]	32,807
#2	Search Rebamipide OR diquafosol OR “Hyaluronic Acid”[MH] OR “Cyclosporins”[MH]	53,291
#3	Search (“2000/01/01”[DP] : “2015/05/31”[DP]) AND (English[Lang] OR Japanese[Lang]) AND humans[MH]	6,462,191
#4	#1 AND #2 AND #3	240
#5	#4 AND (Randomized Controlled Trial[PT] OR Multicenter Study[PT])	81

タイトル	SS	
CQ	CQ26 レバミピド点眼液・ジクアホソル点眼液・ヒアルロン酸点眼液は、ドライアイの角結膜上皮障害、涙液分泌量、自覚症状の改善に有用か	
データベース	Cochrane	
日付	2015/7/24	
検索者	野中	
#	検索式	文献数
#1	#1 Sjögren's (Syndrome or disease)	341
#2	Rebamipide or Diquafosol or (Hyaluronic Acid) or mucin	356
#3	(dry eye) or Xerophthalmia	1,346
#4	#1 and #2 and #3	5

タイトル	SS	
CQ	CQ26 レバミピド点眼液・ジクアホソル点眼液・ヒアルロン酸点眼液は、ドライアイの角結膜上皮障害、涙液分泌量、自覚症状の改善に有用か	
データベース	医中誌	
日付	2015/7/24	

検索者		野中
#	検索式	文献数
#1	(Sjögren 症候群/TH or シェーグレン症候群/AL)	10,456
#2	(ドライアイ/AL or 眼球乾燥症/TH)	2,320
#3	角膜疾患/TH or 涙器疾患/TH or 結膜疾患/TH	32,584
#4	(Rebamide/TH or レバミピド/AL) or (Diquafosol/TH or ジクアホソル/AL) or ("Hyaluronic Acid"/TH or ヒアルロン酸/AL)	8,439
#5	#1 and #2 and #3	77
#6	#4 and (PT=原著論文 PDAT=2000/1/1:2015/05/31)	10

【4-2 文献検索フローチャート】PRISMA声明を改変



【4-3 二次スクリーニング後の一覧表】

文献	研究デザイン	P	I	C	O	除外	コメント
Iester M, Eye (Lond), 2000	RCT	One hundred and thirty-five patients with a diagnosis of KCS	①0.4% hyaluronic acid (HHA)eye drops	②0.3% hydroxypropylmethylcellulose plus 0.1% Dextran 70 (HPMC) eye drops	Schirmer I test, break-up time (BUT), ocular surface staining with 1% Bengal Rose, or 2% fluorescein	✓	Cがプラセボでない, SS対象ではない(KCSのみ)ため除外
Milazzo G, Adv Exp Med Biol, 2002	multi-centered, double, masked, crossover clinical trial conducted	158 dry syndrome	①hypotonic containing sodium hyaluronat	②isotonic containing sodium hyaluronat	ocular surface damage(stinging, burning, foreign body sensation, heaviness of the lids, photophobia, global ocular symptoms, Tbut, fluorescein stain, rose bengal stain, anesthetized shirmer test)	✓	hypotonic か isotonic の比較のため除外
McDonald CC, Eye (Lond), 2002	randomised, comparative, double-blind two-period crossover multicentre study	Thirty-nine (ppSS sSS)	0.1% sodium hyaluronate	1.4% polyvinyl alcohol in 0.6%povidone	Symptoms of burning and grittiness VAS, rose bengal stainingBUT, tear function index,		Cがプラセボでないため除外
Aragona P, Br J Ophthalmol, 2004	Randomized Controlled Trial	86 dry eye (1) history of dry eye for at least 2 months12; (2) tear film abnormalities (that is, tear break up time <10 seconds, and/or anaesthetised Schirmer's test <5.0 mm in one or both eyes); (3) ocular surface damage (rose bengal and/or fluorescein test score >3))	sodium hyaluronate,eye drops	Placebo (saline)	symptomscore, anestetised schirmer test, BUT, rose bengal stain, fluorescerin stain		SSでないドライ

Stonecipher K, Curr Med Res Opin, 2005		5884(84%femalevoluntarily)	0.05% CSA	None	symptom severity, symptom impact on daily activities	✓	Cがプラセボでないため除外
Brignole F, Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2005	prospective, randomised, masked-observer, parallel-group, single-centre study	22 dry eye	0.18% sodium hyaluronate	1% carboxymethylcellulos	symptoms(VAS), cornea assessed with fluorescein and lossamine green , BUT, corneal topography, schirmer, flow cytometry(CD44, HLA DR)	✓	Cがプラセボでない, SS 以外の症例も含むため除外
Samarkos M, Curr Allergy Asthma Rep, 2005	レビュー	SS	ヒアルロン酸, ピロカルピン, セビメリン, シクロスポリン A, 自己血清			✓	レビューのため除外
Trattler W, Clin Ther, 2006		5367→3145 (SS は 194)	0.05% CsA	None	how frequently they used the medication, how rapidly their symptoms were relieved, and whether they intended to continue using cyclosporine.	✓	アウトカムが適さないため除外(電話による回答)のため除外
Schechter, J Ocul Pharmacol Ther, 2006	single-center, randomized open-label clinical trial	52clinically diagnosed dry eye	ketorolac 0.4% and cyclosporin-A	cyclosporin-A	corneal staining, Schirmer's scores, and tear break-up time	✓	cyclosporin-A と ketorolac 0.4%含有の比較のため除外
Johnson ME, Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2006	Randomized , double-masked Controlled Trial; Research Support, Non-U.S. Gov't	Thirteen moderate dry eye	0.1% and 0.3% Sodium hyaluronate	0.9% saline	non-invasive break-up time(NIBUT)	✓	SS でない, アウトカムが一致しないため除外 (moderate dry eye)
Jain AK, Ann Ophthalmol (Skokie), 2007	Prospective, randomized, placebo controlled single masked, cross-over study	primary lachrymal disease (APLD; 15 patients and SS; 15 patients	2% CsA	None	Schirmer score, TBUT(fluorescein), fluorescein dye dilution time(FDDT), RB	✓	primary lachrymal disease と SS のため除外
Roberts CW, Cornea, 2007		30 dry eye	①0.05%CsA, plugs, +plugs	②plugs, ③+plugs	Schirmer scores, Tear volume, ocular surface staining(rose bengal staining)	✓	プラグ+やプラグとの比較のため除外

Rolando M, BMC Ophthalmol, 2007	open-label, randomised, single-centre clinical study.	thirty dry eye(SS 3)	①0.5%, 1% TSP	②0.2% hyaluronic acid (HA)	visual analogue scale, conjunctival staining	✓	tamarind seed polysaccharide (TSP)との比較対象のためと SS 以外が多い症例のため除外
Prabhasawat P, Br J Ophthalmol, 2007	randomised, double-blind, controlled, exploratory study	10 dry eye due to LTD	①0.18% sodium hyaluronate,	②0.3% hydroxypropyl-methylcellulose (HPMC)/0.1% dextran	Non-invasive tear film break-up time(NIBUT), FBUT, fluorescein, rose vengal, schirmer test	✓	SS でない, プラセボとの比較 (sodium,HPMC,dextran)ではないため除外
Troiano P, Cornea, 2008	cross-over, randomized, balanced, single-blind study	dry eye syndrome 28 subjects	0.4% hyaluronic acid eye drops 300 mOsm/L ,0.4% hyaluronic acid eye drops 150 mOsm/L		symptoms,rose bengal, hyperaemia score	✓	SS でない, プラセボではなく 300 か 150 mOsm の比較のため除外
Johnson ME, Optom Vis Sci, 2008	randomized, double-masked study	Sixty-five subjects with dry ey	0.3%Carbomer	0.18%SH	tear break-up time without (NIBUT) and with (TBUT) fluorescein, and corneal and conjunctival staining with fluorescein and lissamine green,	✓	SS でない, プラセボなく(SHと carbomar)ため除外
Chen M, J Ocul Pharmacol Ther, 2010	multicenter, randomized, double-blind	233 dry eye(moderate to severe)	0.05%cyclosporine	vehicle	symptoms (ocular dryness, foreign body sensation, photophobia and burning) and signs (conjunctival hyperemia, Schirmer test, tear Break-up time (BUT), and corneal punctate fluorescein staining)		対象が SS かは不明

Baiza-Duran L, Br J Ophthalmol, 2010	multicentre, randomised, double-masked, vehicle-controlled, clinical trial	183 patients	1%, 0.05%CsA	vehicle	symptoms and conjunctival hyperaemia, TBUT, ocular surface,condition, rpse bengal staining , fluorescein staining, schirmer test		SS は一部
Rao, J Ocul Pharmacol Ther, 2010	single-center, investigator-masked, prospective, randomized, longitudinal trial	74(登録, 41CsA)→58(完了)	0.05%CsA	artificial tear	symptom scores, Schirmer test scores, tear breakup time(TBUT), and Ocular Surface Disease Index scores(OSDI), Number of goblet cells		対象が SS か不明
Miller KL, Arch Ophthalmol, 2010	open-label nonrandomized observational study	Three hundred ten patients(82.3% white and 81.6% femal)	Restasis(0.05%CSA)	none	OSDI(Ocular Surface Disease Index, clinician global impression (CGI) and a subject global assessment(SGA)	✓	310 人のうち SS は 5 人, アウトカムが適さない, 対照がないため除外
Demiryay E, 2011	prospective, randomized, partially masked study(patients は no masked)	Forty-two eyes of 42 patients,dysfunctional tear syndrome	CsA 0.05%	artificial tears(0.3%hydroxypropyl methylcellulose 0.1%dextran70)	Schirmer I ,tear film break-up time (BUT), crneal fluorescein staining, conjunctival lissamine green staining , goblet cell density		対象が SS か不明
Byun YS, Korean J Ophthalmol, 2011	prospective, multicenter, open-label, surveillance study	392 Korean patient dry eye →362 人	CsA 0.05%	none	ocular symptom scores, Schirmer score, conjunctival staining, adverse event	✓	SS でない, 多くは眼のオベ済, 比較がプラグ等で多剤併用のため除外

Prabhasawat P, Cornea, 2012	prospective, randomized, double-masked, parallel-group controlled trial enrolled	70 patients with symptomatic MGD and unstable tear film [tear breakup time (TBUT) <8 seconds]	0.05%CsA	0.5% carboxymethylcellulose	70 patients with symptomatic MGD and unstable tear film [tear breakup time (TBUT) <8 seconds], 70 patients with symptomatic MGD and unstable tear film [tear breakup time (TBUT) <8 , Schirmer I tesseconds]	✓	対照が CMC のため除外
Cheema A, J Ayub Med Coll Abbottabad, 2012	multi-centre, open-label, uncontrolled clinical trial carried out	250 diagnosed patients of Dry Eye and at least 1 of the tests (Tear Film Break-up time (TBUT) < or = 10 second, Schirmer's test < or = 6 mm/5 min, and positive corneal staining)→237	sodium hyaluronat	none	ocular symptoms and signs, Film Break-up time (TBUT) , Schirmer's test , corneal stainingflorescein, rose bengal)	✓	対照がない, SS ではないため除外
Kamiya K, Eye (Lond), 2012	randomized, multicenter study.	64 eyes of 32 patients (dry eye or SS)	sodium hyaluronate +3%diqafosol	sodium hyaluronate	tear volume, tear film break-up time (BUT), fluorescein and rose bengal vital staining scores, subjective symptoms, and adverse events	✓	対照がプラセボでない, SS 以外も含むため除外
Sullivan BD, Cornea, 2012	prospective, observational case series study	Fifty-two subjects((n = 16 mild/moderate, n = 36 severe; age, 47.1 +/- 16.1 years))	0.05% cyclosporine A	none	Bilateral tear osmolarity, Schirmer, tear film breakup time (TBUT), staining, meibomian grading, and Ocular Surface Disease Index	✓	対照がない, SS ではないため除外

Aragona P, Acta Ophthalmol, 2013	double-masked, controlled, clinical study	40 人 女性 DTS の SS	0.15%ヒアルロン酸+アミノ酸	0.15%ヒアルロン酸	Symptom score questionnaire, tear break-up time (TBUT), corneal fluorescein stain, Schirmer's I test and confocal microscopy	✓	対照がプラセボでない, アミノ酸の効果をみるため除外
Koh Shizuka, Japanese Journal of Ophthalmology, 2013	Prospective, Open Label	15 人(SS12 人) 水分欠乏性ドライアイ	3%ジクアホソル点眼液	none	ドライアイ主観的評価(12 項目), シルマーテスト, フルオレセインを用いた角膜および結膜障害, BUT, メニスカスの高さ, 有害事象		対照がない, SS が 12 人で除外
Hwang HS, Cornea, 2014	Randomized, parallel-group, case-control study	150 patients with dry eye syndrome	①0.1%sodium hyaluronate	②diqafosol 3%, ③ diqafosol 3%+preservative-free sodium hyaluronate0.1%	OSDI, Schirmer I test, BUT, fluorescein and rosebengal staining, goblet cell density, impression cytological grade	✓	対照がプラセボでない, SS でないため除外
Koh S, Acta Ophthalmol, 2014		Sixteen eyes in 16 (14S S)patients with mild or moderate aqueous-deficient dry eye	3% diqafosol	None	tear break-up time (BUT), corneal/conjunctival fluorescein staining and Schirmer's tes		対照がない, SS (14)以外も含まれるため除外
Arimoto A, Cornea, 2014		Thirty patients with SS →27	2% rebamipide	涙点プラグなし, 1 つ, 2 つ	fluorescein staining scores (FSS),lissamine green-staining scores (LSS), tear film break-up time (BUT)		レバミドのプラグ有無への効果の検証
Gong L, Br J Ophthalmol, 2015	A randomized, parallel-group interventionalclinical study	497 patients with dry eye (Schirmer's test, 5 mm; fluorescein and RB score, 3 points)	3% diqafosol	0.1% sodium hyaluronate	fluorescein staining scores and rose benga and tear film breakup time	✓	3% diqafosol or sodium hyaluronate の比較と, SS でない可能性あり除外

【4-4 引用文献リスト】

採用論文	Koh Shizuka, Japanese Journal of Ophthalmology, 2013 [1]	Long-term results of treatment with diquafosol ophthalmic solution for aqueous-deficient dry eye(水分欠乏性ドライアイに対するジクアホソル点眼液を用いた治療の長期成績)
	McDonald CC, Eye (Lond), 2002 [2]	A randomised, crossover, multicentre study to compare the performance of 0.1% (w/v) sodium hyaluronate with 1.4% (w/v) polyvinyl alcohol in the alleviation of symptoms associated with dry eye syndrome.
	Arimoto A, Cornea, 2014 [3]	Effect of rebamipide ophthalmic suspension on signs and symptoms of keratoconjunctivitis sicca in Sjogren syndrome patients with or without punctal occlusions.
	Koh S, Acta Ophthalmol, 2014 [4]	Effect of diquafosol ophthalmic solution on the optical quality of the eyes in patients with aqueous-deficient dry eye.
不採用論文	Iester M, Eye (Lond), 2000	Improvement of the ocular surface using hypotonic 0.4% hyaluronic acid drops in keratoconjunctivitis sicca.
	Milazzo G, Adv Exp Med Biol, 2002	Efficacy of sodium hyaluronate eye drops of different osmolarities in the symptomatic treatment of dry eye patients.
	Aragona P, Br J Ophthalmol, 2004	Long term treatment with sodium hyaluronate-containing artificial tears reduces ocular surface damage in patients with dry eye.
	Stonecipher K, Curr Med Res Opin, 2005	The impact of topical cyclosporine A emulsion 0.05% on the outcomes of patients with keratoconjunctivitis sicca.
	Brignole F, Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2005	Efficacy and safety of 0.18% sodium hyaluronate in patients with moderate dry eye syndrome and superficial keratitis.
	Samarkos M, Curr Allergy Asthma Rep, 2005	Recent advances in the management of ocular complications of Sjögren's syndrome.
	Trattler W, Clin Ther, 2006	Self-reported compliance with topical cyclosporine emulsion 0.05% and onset of the effects of increased tear production as assessed through patient surveys.
	Schechter, J Ocul Pharmacol Ther, 2006	Ketorolac during the induction phase of cyclosporin-A therapy.
	Johnson ME, Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2006	Effectiveness of sodium hyaluronate eyedrops in the treatment of dry eye.
	Jain AK, Ann Ophthalmol (Skokie), 2007	Effect of topical cyclosporine on tear functions in tear-deficient dry eyes.
	Roberts CW, Cornea, 2007	Comparison of topical cyclosporine, punctal occlusion, and a combination for the treatment of dry eye.
	Rolando M, BMC Ophthalmol, 2007	Establishing the tolerability and performance of tamarind seed polysaccharide (TSP) in treating dry eye syndrome: results of a clinical study.
	Prabhasawat P, Br J Ophthalmol, 2007	Performance profile of sodium hyaluronate in patients with lipid tear deficiency: randomised, double-blind, controlled, exploratory study.
	Troiano P, Cornea, 2008	Effect of hypotonic 0.4% hyaluronic acid drops in dry eye patients: a cross-over study.
	Johnson ME, Optom Vis Sci, 2008	Carbomer and sodium hyaluronate eyedrops for moderate dry eye treatment.
	Chen M, J Ocul Pharmacol Ther, 2010	A comparison of cyclosporine 0.05% ophthalmic emulsion versus vehicle in Chinese patients with moderate to severe dry eye disease: an eight-week, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group trial.
Baiza-Duran L, Br J Ophthalmol, 2010	A comparative clinical trial of the efficacy of two different aqueous solutions of cyclosporine for the treatment of moderate-to-severe dry eye syndrome.	
Rao, J Ocul Pharmacol Ther, 2010	Cyclosporine 0.05% to improve visual outcomes after multifocal intraocular lens implantation.	

	Miller KL, Arch Ophthalmol, 2010	Topical cyclosporine 0.05% for the prevention of dry eye disease progression.
	Demiryay E, 2011	Effects of topical cyclosporine a plus artificial tears versus artificial tears treatment on conjunctival goblet cell density in dysfunctional tear syndrome.
	Byun YS, Korean J Ophthalmol, 2011	Cyclosporine 0.05% ophthalmic emulsion for dry eye in Korea: a prospective, multicenter, open-label, surveillance study.
	Prabhasawat P, Cornea, 2012	A randomized double-masked study of 0.05% cyclosporine ophthalmic emulsion in the treatment of meibomian gland dysfunction.
	Cheema A, J Ayub Med Coll Abbottabad, 2012	Sodium hyaluronate eye drops in the treatment of dry eye disease: an open label, uncontrolled, multi-centre trial.
	Kamiya K, Eye (Lond), 2012	Clinical evaluation of the additive effect of diquafosol tetrasodium on sodium hyaluronate monotherapy in patients with dry eye syndrome: a prospective, randomized, multicenter study.
	Sullivan BD, Cornea, 2012	Clinical utility of objective tests for dry eye disease: variability over time and implications for clinical trials and disease management.
	Aragona P, Acta Ophthalmol, 2013	Effects of amino acids enriched tears substitutes on the cornea of patients with dysfunctional tear syndrome.
	Hwang HS, Cornea, 2014	Additive Effect of preservative-free sodium hyaluronate 0.1% in treatment of dry eye syndrome with diquafosol 3% eye drops.
	Gong L, Br J Ophthalmol, 2015	A randomised, parallel-group comparison study of diquafosol ophthalmic solution in patients with dry eye in China and Singapore.
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	CQ26 レバミド点眼液・ジクアホル点眼液・ヒアルロン酸点眼液は、ドライアイの角結膜上皮障害、涙液分泌量、自覚症状の改善に有用か
対象	SSの眼乾燥症(ドライアイ)
介入	ヒアルロン酸点眼
対照	ブラセボ

*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	角膜上皮障害の改善																								
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
McDonald CC, 2002	RCT	-1	-1	0	-1	-1	-1	0	0	0	-1	-1	-1	-2	0	-2	39	32	82	7.24	4.59		MD	2.65	-1.6--0.05

コメント(該当するセルに記入)

RCTでpSSとsSSだが人数(39→32)少ない(32人のうち4人はSS出ない可能性)	ランダム化の方法不明確	割り付け方法不明確		アウトカム測定者の盲検化の記載なし	両群で脱落例を除外して解析	両群で脱落例を除外して解析							SSか不明確者4人		対照がブラセボでない			クロスオーバー試験のため対象も介入も同じ人数	クロスオーバー試験のため対象も介入も同じ人数	クロスオーバー試験のため対象も介入も同じ人数	開始値	2週間後値							
--	-------------	-----------	--	-------------------	---------------	---------------	--	--	--	--	--	--	-----------	--	------------	--	--	------------------------	------------------------	------------------------	-----	-------	--	--	--	--	--	--	--

【4-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	CQ26 レバミド点眼液・ジクアホル点眼液・ヒアルロン酸点眼液は、ドライアイの角結膜上皮障害、涙液分泌量、自覚症状の改善に有用か
対象	SSの眼乾燥症(ドライアイ)
介入	ヒアルロン酸点眼
対照	ブラセボ

*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	結膜上皮障害の改善																								
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
McDonald CC, 2002	RCT	-1	-1	0	-1	-1	-1	0	0	0	-1	-1	-1	-2	0	-2	39	32	82	7.24	4.59		MD	2.65	-1.6--0.05

コメント(該当するセルに記入)

RCTでpSSとsSSだが人数(39→32)少ない(32人のうち4人はSS出ない可能性)	ランダム化の方法不明確	割り付け方法不明確		アウトカム測定者の盲検化の記載なし	両群で脱落例を除外して解析	両群で脱落例を除外して解析							SSか不明確者4人		対照がブラセボでない			クロスオーバー試験のため対象も介入も同じ人数	クロスオーバー試験のため対象も介入も同じ人数	クロスオーバー試験のため対象も介入も同じ人数	開始値	2週間後値							評価不能
--	-------------	-----------	--	-------------------	---------------	---------------	--	--	--	--	--	--	-----------	--	------------	--	--	------------------------	------------------------	------------------------	-----	-------	--	--	--	--	--	--	------

【4-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	Q026 レバミド点眼液・ジクアホル点眼液・ヒアルロン酸点眼液は、ドライアイの角結膜上皮障害、涙液分泌量、自覚症状の改善に有用か
対象	SSの眼乾燥症(ドライアイ)
介入	ヒアルロン酸点眼
対照	プラセボ

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

各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		眼乾燥症状の改善																							
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		虚偽減少バイアス		その他			非直達性*				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
McDonald CC, 2002	RCT	-1	-1	0	-1	-1	-1	0	0	0	0	-1	-1	-1	-2	0	-2	39	32	82	42.9	35.5	MD	7.4	-23.5 - -1.1

コメント(該当するセルに記入)

RCTでpSSとeSSだが人数(39→32)少ない(32人のうち4人はSS出ない可能性)	ランダム化の方法不明確	割り付け方法不明確		アウトカム測定者の盲検化の記載なし	両群で脱落を除外して解析	両群で脱落を除外して解析						SSか不明確者4人		対照がプラセボでない			クロスオーバー試験のため対象も介入も同じ人数	クロスオーバー試験のため対象も介入も同じ人数	クロスオーバー試験のため対象も介入も同じ人数	開始値	2週間後値					
--	-------------	-----------	--	-------------------	--------------	--------------	--	--	--	--	--	-----------	--	------------	--	--	------------------------	------------------------	------------------------	-----	-------	--	--	--	--	--

【4-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	Q026 レバミド点眼液・ジクアホル点眼液・ヒアルロン酸点眼液は、ドライアイの角結膜上皮障害、涙液分泌量、自覚症状の改善に有用か
対象	SSの眼乾燥症(ドライアイ)
介入	ヒアルロン酸点眼
対照	プラセボ

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

各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		涙液量の改善																								
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		虚偽減少バイアス		その他			非直達性*				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	
McDonald CC, 2002	RCT	-1	-1	0	-1	-1	-1	0	0	0	0	-1	-1	-1	-2	0	-2	39	32	82				P value	1	-1.3 - 1.3

コメント(該当するセルに記入)

RCTで前向きpSSとeSSだが人数(39→32)少ない(32人のうち4人はSS出ない可能性)	ランダム化の方法不明確	割り付け方法不明確		アウトカム測定者の盲検化の記載なし	両群で脱落を除外して解析	両群で脱落を除外して解析						SSか不明確者4名		対照がプラセボでない			クロスオーバー試験のため対象も介入も同じ人数	クロスオーバー試験のため対象も介入も同じ人数	クロスオーバー試験のため対象も介入も同じ人数							
---	-------------	-----------	--	-------------------	--------------	--------------	--	--	--	--	--	-----------	--	------------	--	--	------------------------	------------------------	------------------------	--	--	--	--	--	--	--

【4-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	CO26 レバミド点眼液・ジクアホル点眼液・ヒアルロン酸点眼液は、ドライアイの角結膜上皮障害、涙液分泌量、自覚症状の改善に有用か
対象	SSの眼乾燥症(ドライアイ)
介入	ヒアルロン酸点眼
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		視機能の改善																									
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		
McDonald CC, 2002	RCT	-1	-1	0	-1	-1	-1	0	0	0	-1	-1	-1	-2	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	

コメント(該当するセルに記入)

RCTでpSSとsSSだが人数(39→32)少ない(32人のうち4人はSS出ない可能性)	ランダム化の方法不明確	割り付け方法不明確		アウトカム測定者の盲検化の記載なし	両群で脱落例を除外して解析	両群で脱落例を除外して解析						SSか不明確者4人		対照がプラセボでない	視機能の測定なし											SD不明のため評価不能
--	-------------	-----------	--	-------------------	---------------	---------------	--	--	--	--	--	-----------	--	------------	----------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	-------------

【4-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	CO26 レバミド点眼液・ジクアホル点眼液・ヒアルロン酸点眼液は、ドライアイの角結膜上皮障害、涙液分泌量、自覚症状の改善に有用か
対象	SSの眼乾燥症(ドライアイ)
介入	ヒアルロン酸点眼
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		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		
McDonald CC, 2002	RCT	-1	-1	0	-1	-1	-1	0	0	0	-1	-1	-1	-2	0	-2	39	32	82			10		NA	NA	NA	

コメント(該当するセルに記入)

RCTでpSSとsSSだが人数(39→32)少ない(32人のうち4人はSS出ない可能性)												SSか不明確者4人		対照がプラセボでない			クロスオーバー試験のため対象も介入も同じ人数	クロスオーバー試験のため対象も介入も同じ人数	クロスオーバー試験のため対象も介入も同じ人数			18の有害事象の内10個はHAを点眼の時			SD不明のため評価不能
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	-----------	--	------------	--	--	------------------------	------------------------	------------------------	--	--	----------------------	--	--	-------------

【4-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	CO26 レバミド点眼液・ジクアホル点眼液・ヒアルロン酸点眼液は、ドライアイの角結膜上皮障害、涙液分泌量、自覚症状の改善に有用か
対象	SSの眼乾燥症(ドライアイ)
介入	レバミド点眼液
対照	プラセボ

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

各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	角膜上皮障害																								
個別研究	バイアスリスク*																								
	選択バイアス		実行バイアス		検出バイアス		産例減少バイアス		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
Arimoto A. Cornea, 2014	準RCT	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	-2	-2	-1	-1	-1	-1	-1	27	12		27	15	-1.9 ± 0.4	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

割り付けがセンターでない	ランダム化の方法不明確	割り付け方法不明確	全対象者に与薬	測定者の盲検不明	脱落3名は削除	アウトカムが元々COQと異なる(不足)				COQと異なるブラグ装着者にレバミドが有効かの論文	COQと異なるブラグ装着者にレバミドが有効かの論文	SS罹患者のブラグ装着者によるレバミドの効果	SS罹患者のブラグ装着者によるレバミドの効果	SS罹患者のブラグ装着者によるレバミドの効果	COQが異なる(不足)			レバミドにブラグ装着者									レバミドにブラグ装着していない	27人全員の結果開始から4W後の変化量			SD不明のため評価不能
--------------	-------------	-----------	---------	----------	---------	---------------------	--	--	--	---------------------------	---------------------------	------------------------	------------------------	------------------------	-------------	--	--	-------------	--	--	--	--	--	--	--	--	-----------------	---------------------	--	--	-------------

【4-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	CO26 レバミド点眼液・ジクアホル点眼液・ヒアルロン酸点眼液は、ドライアイの角結膜上皮障害、涙液分泌量、自覚症状の改善に有用か
対象	SSの眼乾燥症(ドライアイ)
介入	レバミド点眼
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	結膜上皮障害の改善																								
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		産例減少バイアス		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
Arimoto A. Cornea, 2014	準RCT	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	-2	-2	-1	-1	-1	-1	-1	27	12		27	15	-1.2 ± 0.3	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

RCTにpSSとsSSだが人数(39→32)少ない(32人のうち4人はSS出ない可能性)	ランダム化の方法不明確	割り付け方法不明確	全対象者に与薬	測定者の盲検不明	脱落3名は削除	アウトカムが元々COQと異なる(不足)				COQと異なるブラグ装着者にレバミドが有効かの論文	COQと異なるブラグ装着者にレバミドが有効かの論文	SS罹患者のブラグ装着者によるレバミドの効果	SS罹患者のブラグ装着者によるレバミドの効果	SS罹患者のブラグ装着者によるレバミドの効果	COQが異なる(不足)			レバミドにブラグ装着者									レバミドにブラグ装着していない	27人全員の結果開始から4W後の変化量			SD不明のため評価不能
--	-------------	-----------	---------	----------	---------	---------------------	--	--	--	---------------------------	---------------------------	------------------------	------------------------	------------------------	-------------	--	--	-------------	--	--	--	--	--	--	--	--	-----------------	---------------------	--	--	-------------

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	0026 レバミド点眼液・ジクアホル点眼液・ヒアルロン酸点眼液は、ドライアイの角結膜上皮障害、涙液分泌量、自覚症状の改善に有用か
対象	SSの眼乾燥症(ドライアイ)
介入	ジクアホル点眼液
対照	プラセボ

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

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

アウトカム		バイアスリスク*																		リスク人数(アウトカム率)						
研究コード	研究デザイン	選択バイアス		検出バイアス		症例調査バイアス		その他のバイアス		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					
		背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な文書の調整	その他	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	(%)
Koh Shizuka, 2013	コホート研究	-2	-1	0	0	-1	0	-2	0	0	0	0	-1	0	-1	0	-1	NA	4.1±1.8	NA	15	1.1±1.1	NA	NA	NA	NA
Koh S., 2014	コホート研究	-2	-1	0	0	-1	0	-2	0	0	0	0	-1	0	-1	0	-1	NA	4.6±1.4	NA	16	1.9±1.1	NA	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

diquafosol群のみの前向き研究	1armで他の処置なし			多変量解析実施									SS以外も対象としている	diquafosol群のみの前向き研究				介入前のCorneal staining score			6か月後のCorneal staining score					評価不能
diquafosol群のみの前向き研究	1armで他の処置なし			使用前後の比較									SS以外も対象としている	diquafosol群のみの前向き研究				介入前のCorneal staining score			4W後のCorneal staining score					評価不能

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	OQ26 レバミド点眼液・ジクアホル点眼液・ヒアルロン酸点眼液は、ドライアイの角結膜上皮障害、涙液分泌量、自覚症状の改善に有用か
対象	SSの眼乾燥症(ドライアイ)
介入	ジクアホル点眼液
対照	プラセボ

*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*																								
研究コード	研究デザイン	選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例選考バイアス	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	上昇要因**				非直接性*				リスク人数(アウトカム率)				効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間				
		背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不十分なフォローアップ	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果線調交絡	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	(%)
Koh Shizuka, 2013	コホート研究	-2	-1	0	0	-1	0	-2	0	0	0	0	-1	0	-1	0	-1	NA	5.3±0.7	NA	15	3.7±1.7	NA	NA	NA	NA
Koh S, 2014	コホート研究	-2	-1	0	0	-1	0	-2	0	0	0	0	-1	0	-1	0	-1	NA	5.3±1.3	NA	16	4.8±1.1	NA	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

diquafosol群のみの前向き研究	1armで他の処置なし				多変量解析実施								SS以外も対象としている	diquafosol群のみの前向き研究												Conjunctival staining score						
diquafosol群のみの前向き研究	1armで他の処置なし				使用前後の比較								SS以外も対象としている	diquafosol群のみの前向き研究												4W後のCorneal staining score						

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	CO26 レバミド点眼液・シクアホル点眼液・ヒアルロン酸点眼液は、ドライアイの角結膜上皮障害、涙液分泌量、自覚症状の改善に有用か
対象	SSの眼乾燥症(ドライアイ)
介入	シクアホル点眼液
対照	プラセボ

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

アウトカム		眼乾燥症状の改善																								
個別研究		バイアスリスク*					上昇要因**				非直接性*				リスク人数(アウトカム率)				効果指標(種類)			信頼区間				
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例選択バイアス	その他	まとめ	量反応関係	効果時間交差	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間	
研究コード	研究デザイン	質量因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不十分なフォローアップ	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果時間交差	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間	
Koh Shizuka, 2013	コホート研究	-2	-1	0	0	-1	0	-2	0	0	0	0	-1	0	-1	0	-1	NA	21.9±6.7	NA	15	13.8±7.2	NA	NA	NA	NA
Koh S., 2014	コホート研究	-2	-1	0	0	-1	0	-2	0	0	0	0	-1	0	-1	0	-1	NA	24.3±6.7	NA	16	15.3±6.0	NA	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

	diquafosol群のみの前向き研究	1armで他の処置なし			多変量解析実施							SS以外も対象としている		diquafosol群のみの前向き研究						介入前のdry eye symptom score(12項目)						6か月後のdry eye symptom score(12項目)				
	diquafosol群のみの前向き研究	1armで他の処置なし			使用前後の比較							SS以外も対象としている		diquafosol群のみの前向き研究							介入前のdry eye symptom score(12項目)					4W後のdry eye symptom score(12項目)				

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	CG26 レバミド点眼液・ジクアホル点眼液・ヒアルロン酸点眼液は、ドライアイの角結膜上皮障害、涙液分泌量、自覚症状の改善に有用か
対象	SSの眼乾燥症(ドライアイ)
介入	ジクアホル点眼液
対照	プラセボ

*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*																								
研究コード	研究デザイン	選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例選考バイアス	その他	上昇要因**				非直接性*				リスク人数(アウトカム率)											
		背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整	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
Koh Shizuka, 2013	コホート研究	-2	-1	0	0	-1	0	-2	0	0	0	0	-1	0	-1	0	-1	NA	1.8±1.7, 126±24	NA	15	2.8±2.9, 171±48	mm, μm	NA	NA	NA
Koh S., 2014	コホート研究	-2	-1	0	0	-1	0	-2	0	0	0	0	-1	0	-1	0	-1	NA	1.7±2.0	NA	16	1.2±1.8	NA	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

diquafosol群のみの前向き研究	1armで他の処置なし				多変量解析実施							SS以外も対象としている	diquafosol群のみの前向き研究					介入前のシルマーテスト、メニスカス高さ			6か月後のシルマーテスト、メニスカス高さ				
diquafosol群のみの前向き研究	1armで他の処置なし				使用前後の比較							SS以外も対象としている	diquafosol群のみの前向き研究					介入前のシルマーテスト			介入4W後のシルマーテスト				

【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	CG26 レバミド点眼液・ジクアホルル点眼液・ヒアルロン酸点眼液は、ドライアイの角結膜上皮障害、涙液分泌量、自覚症状の改善に有用か
対象	SSの眼乾燥症(ドライアイ)
介入	ヒアルロン酸点眼
対照	プラセボ

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

アウトカム	研究デザイン/研究数	バイアスリスク*	非一貫性*	不精確*	非直接性*	その他(出版バイアスなど)*	上昇要因(観察研究)*	リスク人数(アウトカム率)				効果指標(種類)	効果指標統合値	信頼区間	エビデンスの強さ**	重要性***	コメント	
								対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母							介入群分子
角結膜上皮障害	RCT/1	-1	-1	-1	-2	-1	0	39	32	82	7.24	4.59	NA	NA	NA	弱(C)	8	1つのRCTで、ヒアルロン酸による角膜障害の改善は明らかに改善した
結膜上皮障害	RCT/1	-1	-1	-1	-2	-1	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	弱(C)	8	1つのRCTで、ヒアルロン酸による結膜障害の検討は認めない	
眼乾燥症状	RCT/1	-1	-1	-1	-2	-1	0	39	32	82	42.9	35.5	NA	NA	NA	弱(C)	8	1つのRCTで、ヒアルロン酸による眼乾燥症状のヒリヒリ感の改善は明らかであった
涙液量	RCT/1	-1	-1	-1	-2	-1	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	非常に弱(D)	8	1つのRCTで、ヒアルロン酸による涙液量の測定はない	
視機能	RCT/1	-1	-1	-1	-2	-1	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	非常に弱(D)	8	1つのRCTで、ヒアルロン酸による視機能を確認していない	
有害事象	RCT/1	-1	-1	-1	-2	-1	0	NA	NA	NA	10	NA	NA	NA	弱(C)	7	1つのRCTで、ヒアルロン酸による重要な有害事象を生じなかった	

コメント(該当するセルに記入)

									クロスオーバー試験のため対象も介入も同じ人数	クロスオーバー試験のため対象も介入も同じ人数	クロスオーバー試験のため対象も介入も同じ人数	開始値	2週間後値					
									クロスオーバー試験のため対象も介入も同じ人数	クロスオーバー試験のため対象も介入も同じ人数	クロスオーバー試験のため対象も介入も同じ人数	開始値	2週間後値					
														18の有害事象の内10個はHAを点眼の時				

【4-8 定性的システマティックレビュー】

CQ	CQ26	レバミピド点眼液・ジクアホソル点眼液・ヒアルロン酸点眼液は、ドライアイの角結膜上皮障害、涙液分泌量、自覚症状の改善に有用か
P	SSの眼乾燥症(ドライアイ)	
I	ヒアルロン酸点眼	
C	プラセボ	
臨床的文脈		眼乾燥症(ドライアイ)の改善

O1	角膜上皮障害の改善	
非直接性のまとめ	非直接性は1つのRCT研究では高度であった	
バイアスリスクのまとめ	バイアスリスクは1つのRCT研究で中度であった	
非一貫性その他のまとめ	1つのRCT研究では中度であった	
コメント	1つのRCT研究で、ヒアルロン酸点眼は角膜上皮障害を改善した	

CQ	CQ26	レバミピド点眼液・ジクアホソル点眼液・ヒアルロン酸点眼液は、ドライアイの角結膜上皮障害、涙液分泌量、自覚症状の改善に有用か
P	SSの眼乾燥症(ドライアイ)	
I	ヒアルロン酸点眼	
C	プラセボ	
臨床的文脈		眼乾燥症(ドライアイ)の改善

O2	結膜上皮障害の改善	
非直接性のまとめ	非直接性は1つのRCT研究では高度であった	
バイアスリスクのまとめ	バイアスリスクは1つのRCT研究で中度であった	
非一貫性その他のまとめ	1つのRCT研究では中度であった	
コメント	1つのRCT研究で、ヒアルロン酸点眼は結膜上皮障害を改善した	

CQ	CQ26	レバミピド点眼液・ジクアホソル点眼液・ヒアルロン酸点眼液は、ドライアイの角結膜上皮障害、涙液分泌量、自覚症状の改善に有用か
P	SSの眼乾燥症(ドライアイ)	

I	ヒアルロン酸点眼
C	プラセボ
臨床的文脈	
眼乾燥症(ドライアイ)の改善	

O3	眼乾燥症状の改善
非直接性のまとめ	非直接性は1つのRCT研究では高度であった
バイアスリスクのまとめ	バイアスリスクは1つのRCT研究で中度であった
非一貫性その他のまとめ	1つのRCT研究では高度であった
コメント	1つのRCT研究で、ヒアルロン酸点眼は眼乾燥症を改善した

CQ	CQ26	レバミピド点眼液・ジクアホソル点眼液・ヒアルロン酸点眼液は、ドライアイの角結膜上皮障害、涙液分泌量、自覚症状の改善に有用か
P	SSの眼乾燥症(ドライアイ)	
I	ヒアルロン酸点眼	
C	プラセボ	
臨床的文脈		眼乾燥症(ドライアイ)の改善

O4	涙液量の改善
非直接性のまとめ	
バイアスリスクのまとめ	
非一貫性その他のまとめ	
コメント	1つのRCT研究で、ヒアルロン酸点眼は涙液量の改善は不明であった

CQ	CQ26	レバミピド点眼液・ジクアホソル点眼液・ヒアルロン酸点眼液は、ドライアイの角結膜上皮障害、涙液分泌量、自覚症状の改善に有用か
P	SSの眼乾燥症(ドライアイ)	
I	ヒアルロン酸点眼	
C	プラセボ	
臨床的文脈		眼乾燥症(ドライアイ)の改善

O5	視機能の改善
-----------	--------

非直接性のまとめ	
バイアスリスクのまとめ	
非一貫性その他のまとめ	
コメント	1つのRCT研究によるヒアルロン酸点眼の視機能については不明

CQ	CQ26	レバミピド点眼液・ジクアホソル点眼液・ヒアルロン酸点眼液は、ドライアイの角結膜上皮障害、涙液分泌量、自覚症状の改善に有用か
P	SSの眼乾燥症(ドライアイ)	
I	ヒアルロン酸点眼	
C	プラセボ	
臨床的文脈		眼乾燥症(ドライアイ)の改善

O6	有害事象
非直接性のまとめ	非直接性は1つのRCT研究では中度であった
バイアスリスクのまとめ	バイアスリスクは1つのRCT研究で中度であった
非一貫性その他のまとめ	1つのRCT研究で中度であった
コメント	1つのRCT研究による、ヒアルロン酸点眼で10項目の有害事象を認めたが重大ではなかった

【4-8 定性的システマティックレビュー】

CQ	CQ26	レバミピド点眼液・ジクアホソル点眼液・ヒアルロン酸点眼液は、ドライアイの角結膜上皮障害、涙液分泌量、自覚症状の改善に有用か
P	SSの眼乾燥症(ドライアイ)	
I	レバミピド点眼液	
C	プラセボ	
臨床的文脈		眼乾燥症(ドライアイ)の改善

O1	角膜上皮障害の改善	
非直接性のまとめ	1つのRCT研究では中度であった	
バイアスリスクのまとめ	1つのRCT研究では中度であった	
非一貫性その他のまとめ	1つのRCT研究では高度であった	
コメント	1つのRCT研究で、レバミピド点眼液は角膜上皮障害を改善した	

CQ	CQ26	レバミピド点眼液・ジクアホソル点眼液・ヒアルロン酸点眼液は、ドライアイの角結膜上皮障害、涙液分泌量、自覚症状の改善に有用か
P	SSの眼乾燥症(ドライアイ)	
I	レバミピド点眼液	
C	プラセボ	
臨床的文脈		眼乾燥症(ドライアイ)の改善

O2	結膜上皮障害の改善	
非直接性のまとめ	1つのRCT研究で非直接性は中度であった	
バイアスリスクのまとめ	1つのRCT研究では中度であった	
非一貫性その他のまとめ	2つのコホート研究では高度であった	
コメント	1つのRCT研究で、レバミピド点眼液は結膜上皮障害を改善した	

CQ	CQ26	レバミピド点眼液・ジクアホソル点眼液・ヒアルロン酸点眼液は、ドライアイの角結膜上皮障害、涙液分泌量、自覚症状の改善に有用か
P	SSの眼乾燥症(ドライアイ)	
I	レバミピド点眼液	
C	プラセボ	

臨床的文脈	眼乾燥症(ドライアイ)の改善
--------------	----------------

O3	眼乾燥症状の改善
非直接性のまとめ	1つのRCT研究では中程度であった
バイアスリスクのまとめ	バイアスリスクは1つのRCT研究では中程度であった
非一貫性その他のまとめ	1つのRCT研究では中程度であった
コメント	1つのRCT研究で、レバミピド点眼液は眼乾燥症を改善した

CQ	CQ26	レバミピド点眼液・ジクアホソル点眼液・ヒアルロン酸点眼液は、ドライアイの角結膜上皮障害、涙液分泌量、自覚症状の改善に有用か
P	SSの眼乾燥症(ドライアイ)	
I	レバミピド点眼液	
C	プラセボ	
臨床的文脈	眼乾燥症(ドライアイ)の改善	

O4	涙液量の改善
非直接性のまとめ	
バイアスリスクのまとめ	
非一貫性その他のまとめ	
コメント	1つのRCT研究で、レバミピド点眼液による涙液量は不明であった。

CQ	CQ26	レバミピド点眼液・ジクアホソル点眼液・ヒアルロン酸点眼液は、ドライアイの角結膜上皮障害、涙液分泌量、自覚症状の改善に有用か
P	SSの眼乾燥症(ドライアイ)	
I	レバミピド点眼液	
C	プラセボ	
臨床的文脈	眼乾燥症(ドライアイ)の改善	

O5	視機能の改善
非直接性のまとめ	
バイアスリスクのまとめ	

非一貫性その他のまとめ	
コメント	1つのRCTによる、ジクアホソル点眼の視機能は不明であった

CQ	CQ26	レバミピド点眼液・ジクアホソル点眼液・ヒアルロン酸点眼液は、ドライアイの角結膜上皮障害、涙液分泌量、自覚症状の改善に有用か
P	SSの眼乾燥症(ドライアイ)	
I	レバミピド点眼液	
C	プラセボ	
臨床的文脈		眼乾燥症(ドライアイ)の改善

O6	有害事象	
非直接性のまとめ	1つのRCT研究では中度であった	
バイアスリスクのまとめ	1つのRCT研究にて中度であった	
非一貫性その他のまとめ	1つのRCT研究では中度であった	
コメント	1つのRCT研究で、レバミピド点眼による有害事象について不明であった	

【4-8 定性的システマティックレビュー】

CQ	CQ26	レバミピド点眼液・ジクアホソル点眼液・ヒアルロン酸点眼液は、ドライアイの角結膜上皮障害、涙液分泌量、自覚症状の改善に有用か
P	SSの眼乾燥症(ドライアイ)	
I	ジクアホソル点眼液	
C	プラセボ	
臨床的文脈		眼乾燥症(ドライアイ)の改善

O1	角膜上皮障害の改善	
非直接性のまとめ	非直接性は2つのコホート研究では中度であった	
バイアスリスクのまとめ	バイアスリスクは2つのコホート研究では高度であった	
非一貫性その他のまとめ	2つのコホート研究では中度であった	
コメント	2つの前向きコホート研究で、ジクアホソル点眼は角膜上皮障害を改善した	

CQ	CQ26	レバミピド点眼液・ジクアホソル点眼液・ヒアルロン酸点眼液は、ドライアイの角結膜上皮障害、涙液分泌量、自覚症状の改善に有用か
-----------	------	---

P	SSの眼乾燥症(ドライアイ)
I	ジクアホソル点眼液
C	プラセボ
臨床的文脈	眼乾燥症(ドライアイ)の改善

O2	結膜上皮障害の改善
非直接性のまとめ	非直接性は2つのコホート研究では中度であった
バイアスリスクのまとめ	バイアスリスクは2つのコホート研究では高度であった
非一貫性その他のまとめ	2つのコホート研究では中度であった
コメント	2つの前向きコホート研究で、ジクアホソル点眼液は結膜上皮障害を改善した

CQ	CQ26	レバミピド点眼液・ジクアホソル点眼液・ヒアルロン酸点眼液は、ドライアイの角結膜上皮障害、涙液分泌量、自覚症状の改善に有用か
P	SSの眼乾燥症(ドライアイ)	
I	ジクアホソル点眼液	
C	プラセボ	
臨床的文脈	眼乾燥症(ドライアイ)の改善	

O3	眼乾燥症状の改善
非直接性のまとめ	非直接性は2つのコホート研究では中度であった
バイアスリスクのまとめ	バイアスリスクは2つのコホート研究では高度であった
非一貫性その他のまとめ	2つのコホート研究では中度であった
コメント	2つの前向きコホート研究で、ジクアホソル点眼液は眼乾燥症を改善した

CQ	CQ26	レバミピド点眼液・ジクアホソル点眼液・ヒアルロン酸点眼液は、ドライアイの角結膜上皮障害、涙液分泌量、自覚症状の改善に有用か
P	SSの眼乾燥症(ドライアイ)	
I	ジクアホソル点眼液	
C	プラセボ	
臨床的文脈	眼乾燥症(ドライアイ)の改善	

O4	涙液量の改善
非直接性のまとめ	非直接性は2つのコホート研究では中度であった
バイアスリスクのまとめ	バイアスリスクは2つのコホート研究では高度であった
非一貫性その他のまとめ	2つのコホート研究では中度であった
コメント	2つの前向きコホート研究で、ジクアホソル点眼は涙液量に改善傾向を示した

CQ	CQ26	レバミピド点眼液・ジクアホソル点眼液・ヒアルロン酸点眼液は、ドライアイの角結膜上皮障害、涙液分泌量、自覚症状の改善に有用か
P	SSの眼乾燥症(ドライアイ)	
I	ジクアホソル点眼液	
G	プラセボ	
臨床的文脈	眼乾燥症(ドライアイ)の改善	

O5	視機能の改善
非直接性のまとめ	
バイアスリスクのまとめ	
非一貫性その他のまとめ	
コメント	2つの前向きコホート研究で、ジクアホソル点眼により視機能は不明

CQ	CQ26	レバミピド点眼液・ジクアホソル点眼液・ヒアルロン酸点眼液は、ドライアイの角結膜上皮障害、涙液分泌量、自覚症状の改善に有用か
P	SSの眼乾燥症(ドライアイ)	
I	ジクアホソル点眼液	
G	プラセボ	
臨床的文脈	眼乾燥症(ドライアイ)の改善	

O6	有害事象
非直接性のまとめ	非直接性は2つのコホート研究では中度であった
バイアスリスクのまとめ	バイアスリスクは2つのコホート研究では高度であった
非一貫性その他のまとめ	2つのコホート研究では中度であった
コメント	2つの前向きコホート研究で、ジクアホソル点眼により有害事象は認めなかった

【4-9 メタアナリシス】

CQ					
P				I	
C				O	
研究デザイン			文献数		コード
モデル			方法		
効果指標			統合値		(-) 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】

【ジクアホソル点眼】

- 2本の観察研究(2本の前向きコホート)[採用文献1, 4]を対象にSRを行った。
- 2つの前向きコホート研究で、ジクアホソル点眼は角膜上皮障害を改善した(C)。
- 2つの前向きコホート研究で、ジクアホソル点眼は結膜上皮障害を改善した(C)。
- 2つの前向きコホート研究で、ジクアホソル点眼は眼乾燥症状を改善した(C)。
- 2つの前向きコホート研究で、ジクアホソル点眼は涙液量に改善傾向を示した(C)。
- 2つの前向きコホート研究で、ジクアホソル点眼による視機能は不明であった(D)。
- 2つの前向きコホート研究で、ジクアホソル点眼は有害事象を認めなかった(C)。

以上の結果から、エビデンスは弱い⁶が、ジクアホソル点眼は、角膜障害・結膜障害・眼乾燥症(ドライアイ)涙液分泌量を改善させる可能性があるものの、視機能の改善効果は認められない。一方で、有害症状も認めなかった。

【レバミド点眼】

1本の介入研究[採用文献 3]を対象にSRを行った。

1つのRCT 研究で、レバミド点眼は角膜上皮障害を改善した(C)。

1つのRCT 研究で、レバミド点眼は結膜上皮障害を改善した(C)。

1つのRCT 研究で、レバミド点眼は眼乾燥症状を改善した(C)。

1つのRCT 研究で、レバミド点眼による涙液量は不明であった(D)。

1つのRCT 研究で、レバミド点眼により視機能は不明であった(D)。

1つのRCT 研究で、レバミド点眼による有害事象は不明であった(D)。

以上の結果から、エビデンスは非常に弱いですが、レバミド点眼は、角膜障害・結膜障害・眼乾燥症(ドライアイ)を改善させる可能性があるものの、涙液分泌量・視機能や有害症状の検討がされなかった。

【ヒアルロン酸点眼】

1本の介入研究[採用文献 2]を対象にSRを行った。

1つのRCT 研究で、ヒアルロン酸点眼は角膜上皮障害を改善した(C)。

1つのRCT 研究で、ヒアルロン酸点眼は結膜上皮障害を改善した(C)。

1つのRCT 研究で、ヒアルロン酸点眼は眼乾燥症状を改善した(C)。

1つのRCT 研究で、ヒアルロン酸点眼による涙液量の改善は不明であった(D)。

1つのRCT 研究で、ヒアルロン酸点眼により視機能の改善は不明であった(D)。

1つのRCT 研究で、ヒアルロン酸点眼は重大な有害事象を認めなかった(C)。

以上の結果から、エビデンスは非常に弱いですが、ヒアルロン酸点眼は、角膜障害・結膜障害・眼乾燥症(ドライアイ)を改善させる可能性があるものの、涙液分泌量・視機能の改善は不明で、有害事象に重要な問題は生じなかった。

【4-1 データベース検索結果】

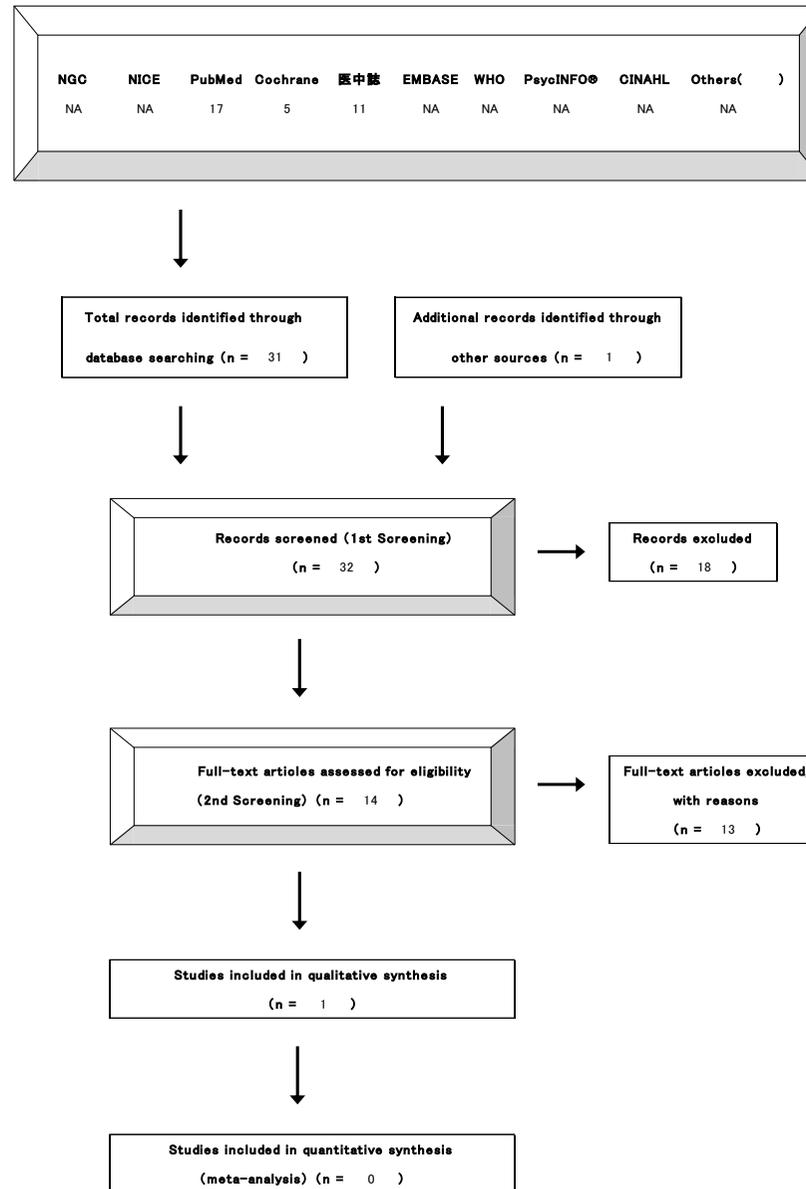
タイトル	SS	
CQ	CQ27 涙点プラグはドライアイの涙液量, 角結膜上皮障害, 自覚症状の改善に有用か	
データベース	PubMed	
日付	2015/7/25	
検索者	野中	
#	検索式	文献数
#1	Search Sjögren syndrome[MH]	10,572
#2	Search ((lacrima OR puncta) AND (plug* OR occlusion))	505
#3	#1 AND #2	24
#4	#3 AND ("2000/01/01"[DP] : "2015/05/31"[DP]) AND (English[Lang] OR Japanese[Lang]) AND humans[MH]	17

タイトル	SS	
CQ	CQ27 涙点プラグはドライアイの涙液量, 角結膜上皮障害, 自覚症状の改善に有用か	
データベース	Cochrane	
日付	2015/7/25	
検索者	野中	
#	検索式	文献数
#1	Sjögren's (Syndrome or disease)	341
#2	((lacrima OR puncta) AND (plug* OR occlusion))	114
#3	#1 AND #2 Limits:Publication Year from 2000 to 2015 in Trials,	5

タイトル	SS	
CQ	CQ27 涙点プラグはドライアイの涙液量, 角結膜上皮障害, 自覚症状の改善に有用か	
データベース	医中誌	
日付	2015/7/25	
検索者	野中	
#	検索式	文献数

#1	(Sjögren 症候群/TH or シェーグレン症候群/AL)	10,456
#2	(涙点プラグ/TH or 涙点プラグ/AL)	336
#3	(涙点閉鎖/TH or 涙点閉鎖/AL)	103
#4	#2 or #3	406
#5	#1 and #4	62
#6	#5 and (DT=2000:2015 PT=原著論文)	11

【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
Qiu W, Rheumatol Int, 2013	Randomized Controlled Trial	42 pSS	Punctal plugs	artificial tears	Ocular Surface Disease Index (OSDI), BUT, STI		pp は人工涙液より涙液層を安定させ、角結膜傷害を改善する可能性あり
Goto E, Am J Ophthalmol, 2011	Prospective case-control study	8 SS, 8 normal	Punctal plugs	none	corneal light reflectio, self-reported brilliancy, fluorescein staining scor, tear film break-up time, and Schirmer test value	✓	輝度に対するプラグの効果を検討しているのが主、対照がないため除外
Egrilmez S, Rheumatol Int, 2011	Prospective study	22 pSS	SmartPlug	none	Visual acuity levels, Schirmer I tes, BUT, lissamine green staining scores	✓	thermo-sensitive プラグは有効であるが、対照がない
Mansour K, Cornea, 2007	Randomized Controlled Trial	20 patients with severe keratoconjunctivitis Sicca caused by Sjogren syndrome final 13patients	punctum plug(uniocular)	none(other eye)	Schirmer test, rose Bengal test, and debris in de cul-de-sac	✓	対照がないため除外
Sakamoto A, Cornea, 2004		36patients(17SS, 19non-SS)	punctal plugs	Eagle Plugs	fluorescein and rose bengal staining scores and the Schirmer values	✓	対照が他のプラグでかつ対象も SS 以外も含まれ除外
Nishii M, Nihon Ganka Gakkai Zasshi, 2003		69 patients (44SS, 34non-SS)	punctum plug	Eagle plug		✓	EP と PP の脱離の比較のため除外
西井 正和, 日本眼科学会雑誌, 2004		37 例(SS25)	FP(フレックスプラグ)	EP(イーグルプラグ)	脱落率, 脱落までの期間, プラグ再挿入の可否	✓	FPの方がEPより脱落までの期間が長かった

西井 正和, 日本眼科学会雑誌, 2003		EPは 18 例, PP は 51 例 (SS44 例, それ以外 25 例)	EP(イーグルプラグ)	PP(パンタグラフ)	涙液油層観察像, 点状表層角膜症の程度	✓	EPはPPより脱落期間が有意に短く, 再挿入が可能であった
若林 俊子, 日本眼科紀要, 2001		SSによる重症ドライアイ 19 例, 30 眼(男性 1 女性 18)	punctal plugs	none	自覚症状スコア, フルオレセイン染色, ローズベンガル染色, シルマーテスト, 涙点プラグ自然脱離頻度と時期, 合併症.	✓	コントロールがないため除外

【4-4 引用文献リスト】

採用論文	Qiu W, Rheumatol Int 33:2543-8, 2013 [1]	Punctal plugs versus artificial tears for treating primary Sjögren's syndrome with keratoconjunctivitis SICCA: a comparative observation of their effects on visual function.
不採用論文	Goto E, Am J Ophthalmol 151:691-696.e1. 2011	The sparkle of the eye: the impact of ocular surface wetness on corneal light reflection.
	Egrilmez S, Rheumatol Int 31:1567-70. 2011	Clinical efficacy of the SmartPlug in the treatment of primary Sjögren's syndrome with keratoconjunctivitis sicca: one-year follow-up study.
	Mansour K, Cornea ;26:147-50. 2007	Lacrimal punctum occlusion in the treatment of severe keratoconjunctivitis Sicca caused by Sjogren syndrome: a unioocular evaluation.
	Sakamoto A, Cornea 23:249-54.2004	Efficacy and retention rate of two types of silicone punctal plugs in patients with and without Sjogren syndrome.
	Nishii M, Nihon Ganka Gakkai Zasshi 107:322-5. 2003	[Comparison of extrusion rate for two different design of punctal plugs].
	西井 正和, 日本眼科学会雑誌 108:139-143 2004	新しい涙点プラグ(フレックスプラグ)の脱落についての検討
	西井 正和, 日本眼科学会雑誌 107: 322-325, 2003	涙点プラグの違いによる脱落率の検討
若林 俊子, 日本眼科紀要 52:257-260. 2001	重症ドライアイにおける涙点プラグの有用性	

【4-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	CO27 涙点プラグはドライアイの涙液量、角結膜上皮障害、自覚症状の改善に有用か
対象	SSの眼乾燥症(ドライアイ)
介入	涙点プラグ
対照	点眼治療

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

各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		涙液量の改善																								
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	
Qiu W. 2013	RCT	0	-1	0	0	-1	-1	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	19	5.1	mm	21	8.05	mm	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

	コンピューターでランダム化	同クリニク内で割り付け			2人脱落(両群)例を除外して解析 42→40	2人脱落(両群)例を除外して解析											Artificial tears の人数(参加者は20人)	Artificial tears 開始前後のシルマーテスト差		PP人数(参加者は22人)	PP開始前後のシルマーテスト差	有意差			評価不能
--	---------------	-------------	--	--	------------------------	------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	-------------------------------	--------------------------------	--	---------------	-----------------	-----	--	--	------

【4-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	CO27 涙点プラグはドライアイの涙液量、角結膜上皮障害、自覚症状の改善に有用か
対象	SSの眼乾燥症(ドライアイ)
介入	涙点プラグ
対照	点眼治療

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

各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		角膜炎の改善																								
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	
Qiu W. 2013	RCT	0	-1	0	0	-1	-1	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	19	-2.3		21	-1.82		NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

	コンピューターでランダム化	同クリニク内で割り付け			2人脱落(両群)例を除外して解析 42→40	2人脱落(両群)例を除外して解析											Artificial tears の人数(参加者は20人)	Artificial tears 開始後の Corneal fluorescein staining score		PP人数(参加者は22人)	PP開始前後の Corneal fluorescein staining score			評価不能
--	---------------	-------------	--	--	------------------------	------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	-------------------------------	--	--	---------------	--	--	--	------

【4-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	GQ27 涙点プラグはドライアイの涙液量、角結膜上皮障害、自覚症状の改善に有用か
対象	SSの眼乾燥症(ドライアイ)
介入	涙点プラグ
対照	点眼治療

* 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	結膜上皮の改善																									
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	
Qiu W, 2013	RCT	0	-1	0	0	0	-1	0	0	0	0	-1	0	0	0	-2	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

	コンピューターでランダム化	同クニック内で割り付け				2人脱落(両群)例を除外して解析 42 →40	2人脱落(両群)例を除外して解析									未実施											測定していないため評価不能
--	---------------	-------------	--	--	--	----------------------------	------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	-----	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	---------------

【4-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	GQ27 涙点プラグはドライアイの涙液量、角結膜上皮障害、自覚症状の改善に有用か
対象	SSの眼乾燥症(ドライアイ)
介入	涙点プラグ
対照	点眼治療

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

アウトカム	眼乾燥症状の改善																									
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	
Qiu W, 2013	RCT	0	-1	0	0	0	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	19	-36.7		21	-40.7		NA	NA	NA

コメント(該当するセルに記入)

	コンピューターでランダム化	同クニック内で割り付け				2人脱落(両群)例を除外して解析 42 →40	2人脱落(両群)例を除外して解析										Artificial tears の人数(参加者は20人)	Artificial tears 開始前後のOSDI score差		PP人数(参加者は22人)	PP開始前後のOSDI score 差	有意差				評価不能
--	---------------	-------------	--	--	--	----------------------------	------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	-------------------------------	-----------------------------------	--	---------------	---------------------	-----	--	--	--	------

【4-8 定性的システマティックレビュー】

CQ	CQ27	涙点プラグはドライアイの涙液量, 角結膜上皮障害, 自覚症状の改善に有用か
P	SS の眼乾燥症(ドライアイ)	
I	涙点プラグ	
C	点眼治療	
臨床的文脈		眼乾燥症(ドライアイ)の治療

O1	涙液量の改善
非直接性のまとめ	1 つの RCT では非直接性は低かった
バイアスリスクのまとめ	1 つの RCT ではバイアスリスクは低かった
非一貫性その他のまとめ	1 つの RCT では非一貫性は低～中程度であった
コメント	1 つの RCT で, 涙点プラグによる明らかな涙液量の改善あり

O2	角膜上皮障害の改善
非直接性のまとめ	1 つの RCT では非直接性は低かった
バイアスリスクのまとめ	1 つの RCT ではバイアスリスクは低かった
非一貫性その他のまとめ	1 つの RCT では非一貫性は低～中程度であった
コメント	1 つの RCT で, 涙点プラグによる明らかな角膜上皮障害の改善ある

O3	結膜上皮障害の改善
非直接性のまとめ	1 つの RCT で, 結膜上皮障害の記載なし
バイアスリスクのまとめ	1 つの RCT で, 結膜上皮障害の記載なし
非一貫性その他のまとめ	1 つの RCT で, 結膜上皮障害の記載なし
コメント	1 つの RCT で, 結膜上皮障害の記載なし

O4	眼乾燥症状の改善
非直接性のまとめ	1 つの RCT では非直接性は低かった
バイアスリスクのまとめ	1 つの RCT ではバイアスリスクは低かった
非一貫性その他のまとめ	1 つの RCT では非一貫性は低～中程度であった

コメント	1つのRCTで、涙点プラグによる明らかな眼乾燥症状の改善あり
------	--------------------------------

O5	有害事象
非直接性のまとめ	1つのRCTで、有害事象の記載なし
バイアスリスクのまとめ	1つのRCTで、有害事象の記載なし
非一貫性その他のまとめ	1つのRCTで、有害事象の記載なし
コメント	1つのRCTで、有害事象の記載なし

【4-10 SRレポートのまとめ】

1本のRCT[採用論文1]を対象にSRを行った。

1つのRCT[採用論文1]で、人工涙液と比較して涙点プラグにより明らかな涙液量の改善を認めた(エビデンスの強さ:C)。しかしながら、点眼治療においても点眼前後で涙液量の増加を認めた。

1つのRCT[採用論文1]で、涙点プラグの使用前後で明らかな角膜上皮の改善を認めた(C)。

1つのRCT[採用論文1]で、涙点プラグによる結膜上皮の改善は不明(D)。

1つのRCT[採用論文1]で、涙点プラグの使用前後で明らかに眼乾燥症状の改善を認めた(C)。

1つのRCT[採用論文1]で、涙点プラグによる有害事象は不明(D)。

以上結果から、エビデンスは弱いですが涙点プラグは、涙液量・角膜上皮・眼乾燥症状を改善させる可能性を認めたが、結膜上皮障害・有害事象の発生については不明であった。

【4-1 データベース検索結果】

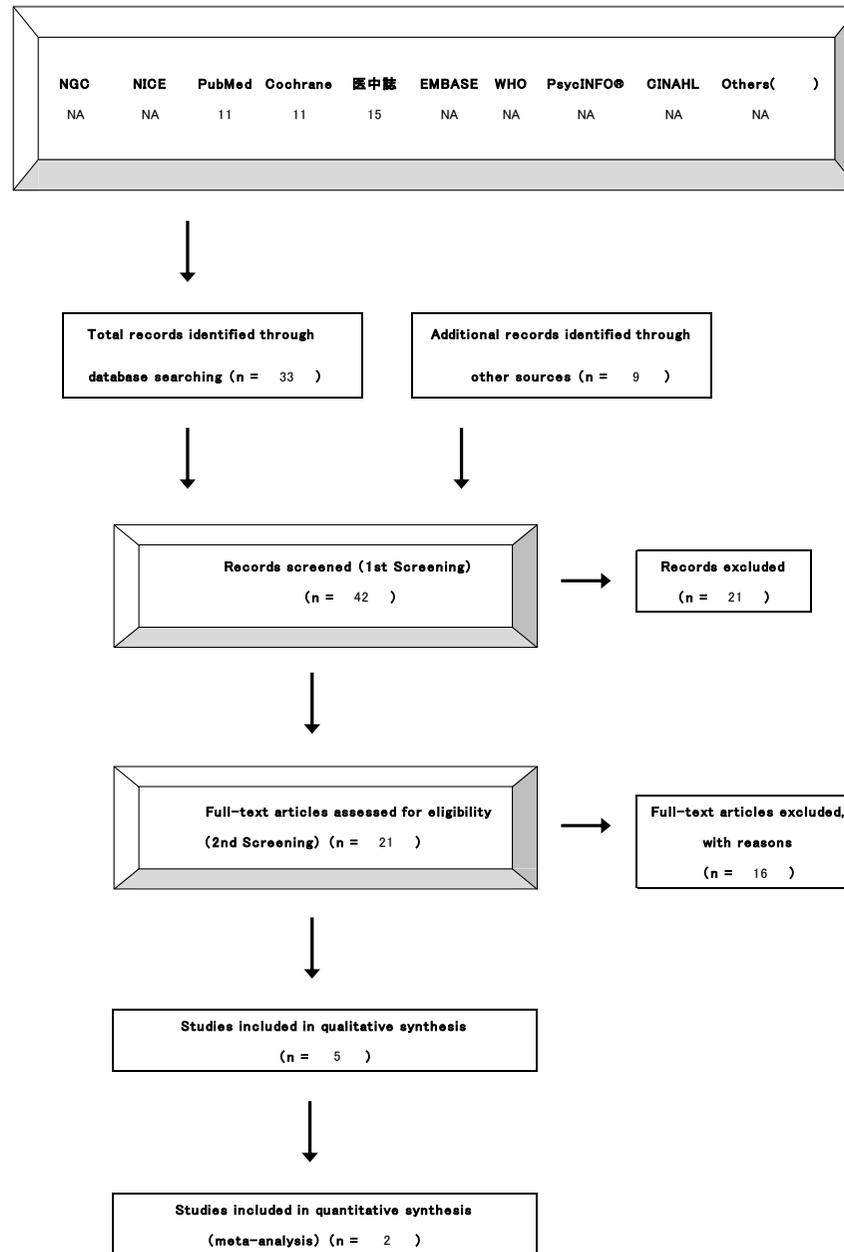
タイトル	SS	
CQ	CQ28 ステロイドは腺病変の改善に有用か	
データベース	PubMed	
日付	2015/7/7	
検索者	諏訪部/坪井	
#	検索式	文献数
#1	Search Sjögren's Syndrome/therapy[MH]	1,544
#2	Search (("Adrenal Cortex Hormones"[PA] OR "Adrenal Cortex Hormones"[MH]))	343,471
#3	Search ((Sialadenitis[MH] OR Dacryocystitis[MH] OR Saliva[MH] OR Tears[MH]))	44,653
#4	Search (("2000/01/01"[PDAT] : "2015/05/31"[PDAT]) AND (English[Lang] OR Japanese[Lang]) AND humans[MH])	6,344,142
#5	Search (#1 AND #2 AND #3 AND #4)	11

タイトル	SS	
CQ	CQ28 ステロイドは腺病変の改善に有用か	
データベース	Cochrane	
日付	2015/7/7	
検索者	諏訪部/坪井	
#	検索式	文献数
#1	Sjögren's and (syndrome or disease*)	341
#2	MeSH descriptor: [Adrenal Cortex Hormones] explode all trees	11,520
#3	corticosteroid* or prednisolone	15,599
#4	saliva* or tear* or sialadenitis or dacryoadenitis or sicca	8,628
#5	#1 and (#2 or #3) and #4 Publication Year from 2000 to 2015, in Trials	11

タイトル	SS	
CQ	CQ28 ステロイドは腺病変の改善に有用か	
データベース	医中誌	

日付	2015/7/9	
検索者	諏訪部/坪井	
#	検索式	文献数
#1	(Sjögren 症候群/TH or シェーグレン症候群/AL)	10,447
#2	(副腎皮質ホルモン/TH or ステロイド/AL) or (Prednisolone/TH or プレドニゾロン/AL)	162,819
#3	(唾液腺炎/TH or 唾液腺炎/AL) or (涙嚢炎/TH or 涙腺炎/AL) or 腺病変/AL or 涙液/TH or 唾液/TH	11,896
#4	#1 and #2 and #3	40
#5	(#4) and (PT=原著論文) 19	19
#6	(#5) and (DT=2000:2015)	15

【4-2 文献検索フローチャート】PRISMA声明を改変



【4-3 二次スクリーニング後の一覧表】

文献	研究デザイン	P	I	C	O	除外	コメント
Lee HK. Ophthalmology, 2006	RCT	41 KCS patients + 23 HS	Topical 0.1% PSL drop	0.1% hyaluronic acid drop	NGF, impression cytology, symptom, BUT, Schirmer	✓	ステロイド点眼の RCT のため除外
Porpla P. Scand J Rheumatol, 2011	Randomized double blind trial with a cross-over and wash-out design	12 pSS women with a low serum DHEA-S	DHEA 50mg	Placebo	Serum and salivary androgen, salivary flow	✓	DHEA 投与の研究のため除外
Hartkamp A. ARD, 2008	RCT	60 female patients with pSS	200mg oral DHEA	Placebo	Fatigue, depressive mood, mental well being, physical function, pain, sicca complain, Schirmer	✓	DHEA 投与の研究のため除外
Bostrom EA. JR, 2008	Randomized double blind trial with a cross-over and wash-out design	37 pSS + 32 HC	DHEA 50mg	Placebo	Resistin in blood or saliva, saliva volume	✓	DHEA 投与の研究のため除外
Forsblad-d'Elia H. J Clin Endocrinol Metab, 2009	Randomized double blind trial with a cross-over and wash-out design	23 pSS women	oral DHEA 50mg	Placebo	Sex steroid level, dry mouth, dry eye	✓	DHEA 投与の研究のため除外
Pillemer SR. Arthritis Cre Res, 2004	RCT	28 SS female	oral DHEA 200mg	Placebo	Dry mouth, dry eye, Schirmer, Ocular stain, salivary flow	✓	DHEA 投与の研究のため除外
Aragona P. Eur J Ophthalmol, 2013	RCT	40 SS	0.1% clobetasone butyrate eyedrop	Placebo	symptom VAS, TBUT, Ocular stain, IOP	✓	ステロイド点眼の RCT のため除外
Asashima H. IJRD, 2012	Letter, Case report	a SS woman	PSL 32mg	None	Dry eye, dry mouth, salivary flow, salivary Na and B2MG	✓	腺病変に対する PSLの有効性を示した Case report のため除外
Hong S. J of Ocul Pharmacol Ther, 2007	Prospective, Open label, one arm	106 eyes of 53 SS	topical nonpreserved 1% mPSL solution	None	BUT, Schirmer, Ocular stain, symptom	✓	ステロイド点眼の open label, one arm study のため除外
Izumi M. ARD, 1998	Prospective, Open label, one arm	31 SS (24 pSS, 7 sSS)	PSL irrigation of parotid gland	Saline solution irrigation	salivary flow	✓	ステロイド耳下腺局所注入のため除外

Miyawaki S. Intern Med, 1999	Prospective, Open label, one arm	20 pSS female	Initial PSL10-30mg, Maintenance PSL5-7.5mg	None	Saxson, Ig, SS-A/B, RF, subjective oral symptom, side effect		
Fox PC. Clin Exp Rheumatol, 1993	RCT	24 pSS	PSL30mg every other day	Piroxicam or placebo	ANA, RF, SS-A/B, salivary focus score, ocular stain, salivary flow, Schirmer, symptom		
Pijpe J. ARD, 2007	Prospective, Open label	60 SS	PSL5-7.5mg and/or DMARD, HCQ	Not receive PSL and DMARD	salivary flow, sialochemical analysis, laboratory values, dry mouth VAS		
Romos-Casals M. JR, 2007	Prospective	254 pSS + 254 control group	corticosteroid	antiinflammatory agent, antimalarial agent, immunosuppressive agent	serum metabolic alteration	✓	代謝への影響をみた前向き研究のため除外
Reksten TR. Int Immunopharmacol, 2011	Retrospective	141 pSS + 99 HC	PSL5mg (range 2-50mg)	Without PSL	Cytokine, autoantibody, salivary flow, extraglandular manifestation		
Cordero-Coma M. Ocul Immunol Inflamm, 2007	Retrospective, Case series	N=4 (2 SLE+SS, 1 pSS, 1 RA+psoriasis)	PSL + (MTX, CsA, IFX)	None	symptom of KCS, Schirmer	✓	Petrospective な Case series のため除外
Zandbelt MM. ARD, 2001	Case report	SS with neurovasculitis	PSL60mg	None	Schirmer, BUT, Ocular stain, LSG histology	✓	Case report のため除外
Ichikawa Y. Ryumachi, 1979 [Japanese]	Retrospective	34 SS	Initial PSL 5-60mg (12±12mg), maintenance PSL 2.5-20mg (7.0±5.1mg)	Without PSL	salivary flow, tear volume, symptom, ESR, SE		
Yasuda S. MR, 2004	Case report	abacterial prostatitis and PBC with SS	PSL 40mg	None	swelling of lacrimal gland and salivary gland, dysuria	✓	Case report のため除外
岩尾篤. 小児科診療, 2004	症例報告	反復性耳下腺炎を主訴とする SS の 11 歳女児	PSL 20mg	None	耳下腺腫脹, IgG	✓	小児の Case report のため除外
宮崎菜穂. 小児科臨床, 2003	症例報告	反復性耳下腺炎を契機に SS と診断された 11 歳女児	PSL 30mg	None	耳下腺炎	✓	小児の Case report のため除外

【4-4 引用文献リスト】

採用論文	Fox PC. Clin Exp Rheumatol 11:149-156, 1993 [1]	Prednisone and piroxicam for treatment of primary Sjögren's syndrome
	Pijpe J. Ann Rheum Dis 66:107-112, 2007 [2]	Progression of salivary gland dysfunction in patients with Sjögren's syndrome
	Miyawaki S. Intern Med 38:938-943, 1999 [3]	Efficacy of low-dose prednisolone maintenance for saliva production and serological abnormalities in patients with primary Sjögren's syndrome
	Reksten TR. Int Immunopharmacol 11:2125-2129, 2011 [4]	Implications of long-term medication of oral steroids and antimalarial drugs in primary Sjögren's syndrome
	Ichikawa Y. Ryumachi 19:15-22, 1979 [Japanese] [5]	Effect of steroid hormone on the salivary and lacrimal secretions in Sjögren's syndrome (author's transl)
不採用論文	Lee HK. Ophthalmology 113:198-205, 2006	Topical 0.1% prednisolone lowers nerve growth factor expression in keratoconjunctivitis sicca patients
	Porpla P. Scand J Rheumatol 40:387-390, 2011	Failure of oral DHEA treatment to increase local salivary androgen outputs of female patients with Sjögren's syndrome
	Hartkamp A. Ann Rheum Dis 67:91-97, 2008	Effect of dehydroepiandrosterone administration on fatigue, well-being, and functioning in women with primary Sjögren's syndrome: a randomised controlled trial
	Bostrom EA. J Rheumatol 35:2005-2011, 2008	Salivary resistin reflects local inflammation in Sjögren's syndrome
	Forsblad-d'Elia H. J Clin Endocrinol Metab 94:2044-2051, 2009	Low serum levels of sex steroids are associated with disease characteristics in primary Sjögren's syndrome; supplementation with dehydroepiandrosterone restores the concentrations
	Pillemer SR. Arthritis Care Res 51:601-604, 2004	Pilot clinical trial of dehydroepiandrosterone (DHEA) versus placebo for Sjögren's syndrome
	Aragona P. Eur J Ophthalmol 23:368-376, 2013	Safety and efficacy of 0.1% clobetasone butyrate eyedrops in the treatment of dry eye in Sjögren's syndrome
	Asashima H. Int J Rheum Dis 15:e31-33, 2012	Extremely high salivary beta(2)-microglobulin and Na(+) levels in a Sjögren's syndrome patient
	Hong S. J of Ocul Pharmacol Ther, 2007	Recurrence after topical nonpreserved methylprednisolone therapy for keratoconjunctivitis sicca in Sjögren's syndrome
	Izumi M. Ann Rheum Dis 57:464-469, 1998	Corticosteroid irrigation of parotid gland for treatment of xerostomia in patients with Sjögren's syndrome
	Romos-Casals M. J Rheumatol 34:754-761, 2007	High prevalence of serum metabolic alterations in primary Sjögren's syndrome: influence on clinical and immunological expression
	Cordero-Coma M. Ocul Immunol Inflamm 15:99-104, 2007	Systemic immunomodulatory therapy in severe dry eye secondary to inflammation
	Zandbelt MM. Ann Rheum Dis 60:511-513, 2001	Reversibility of histological and immunohistological abnormalities in sublabial salivary gland biopsy specimens following treatment with corticosteroids in Sjögren's syndrome
	Yasuda S. Mod Rheumatol 14:70-72, 2004	Abacterial prostatitis and primary biliary cirrhosis with Sjögren's syndrome
	岩尾篤. 小児科診療 67:1351-1354, 2004	反復する耳下腺腫脹を契機に発見された Sjögren 症候群の 1 例
宮崎菜穂. 小児科臨床 56:337-341, 2003	反復性耳下腺炎の契機に診断された Sjögren 症候群の 11 歳女児例	
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	OG28 ステロイドは尿病変の改善に有用か
対象	SSの尿病変
介入	ステロイド全身投与
対照	プラセボ

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

アウトカム		バイアスリスク*																	上昇要因**			非直接性*				リスク人数(アウトカム率)					
研究コード	研究デザイン	選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例選択バイアス	その他	まとめ	量反応関係	効果減弱	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	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						
		不適切なアウトカム測定	不十分な交絡の調整	その他のバイアス	対照群	介入																				対照	アウトカム	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母
Miyawaki S. 1999	コホート研究	-2	-1	-2	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	NA	NA	NA	20	NA	NA	NA	NA	NA					
Ichikawa Y. 1979	コホート研究	-2	-2	-2	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	0	0	-1	0	0	3	0	0	19	5	26.3	RR	2.2	0.15-32.37					
Pijpe J. 2007	コホート研究	-2	-2	-1	0	-1	0	-2	0	0	0	0	-1	0	-2	-2	38	NA	NA	12	NA	NA	NA	NA	NA						
Reksten TR. 2011	コホート研究	-1	-1	-1	-1	-1	0	-1	0	0	0	0	-1	-1	-2	-2	111	NA	NA	11	NA	NA	NA	NA	NA						

コメント(該当するセルに記入)

PSL群のみの1armの 前向きコホート研究	PSL群のみの1arm の前向き 研究	1 armだ が、他の DMARD、 IS、NSAID は併用なし	6M以降解 析症例が 減少	6M以降解 析症例が 減少	1 arm、20 unselected pSSを対 象									PSL群の みの1 arm の前向き 研究	眼科評価 未実施											評価不能
後ろ向きコホート研究 だが、症例集積研究 に近い	PSL投与 群と非投 与群の背 景は一致 しない	2群間で併 用薬は異 なる	全例では 評価されて いない	全例では 評価されて いない	交絡因子 の調整は されていない									1例でCYの 併用あり			6例中3例 でのみ評 価	涙液分泌 量が増加 した症例数		28例中19 例でのみ 評価	涙液分泌 量が増加 した症例数					
前向きコホート研究だ が、PSLの効果の主 眼にした研究ではな い	PSL投与 群と非投 与群の背 景は不明	併用薬の 調整はさ れていな い	評価間隔 が6Mある いは12M		多変量解 析は実施 されている が、詳細が 不明									PSL群で DMARD、 HCQの併 用あり	眼科評価 未実施		60例中36 例はPSL、 DMARD投 与なし			60例中12 例でPSL5- 7.5mg投与					評価不能	
後ろ向きコホート研究	有意差は ないがPSL 群、非投与 群で年齢 に差あり	抗マラリヤ 薬の併用 は調整さ れていな い	データの 欠損あり	観察期間 は統一さ れていな い	多変量解 析未実施									抗マラリヤ 薬の併用 は調整さ れていな い	抗マラリヤ 薬の併用 は調整さ れていな い	眼科評価 未実施		PSL非投 与群111例			PSL投与 群11例				評価不能	

【4-7 評価シート エビデンス総体】介入研究

診療ガイドライン	Q28 ステロイドは腺病変の改善に有用か
対象	SSの腺病変
介入	ステロイド全身投与
対照	プラセボ

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

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/1	-1	0	-1	0	-1		8	-0.13	ml/min	8	-0.023	ml/min	NA	NA	NA	弱(C)	8	1つのRCTで、ステロイドによる明らかな唾液分泌の改善なし
涙液分泌量の改善	RCT/1	-1	0	-1	0	-1		8	2.7	mm	8	1.6	mm	NA	NA	NA	弱(C)	8	1つのRCTで、ステロイドによる明らかな涙液分泌の改善なし
乾燥自覚症状の改善	RCT/1	-1	0	-1	0	-1		184	16	8.7	203	90	44.3	RR	5.1	3.11-8.35	弱(C)	8	1つのRCTで、ステロイドによる口腔乾燥症状の改善あり
感染症の増加	RCT/1	-1	0	-1	-2	-1		8	NA	NA	8	NA	NA	NA	NA	NA	非常に弱(D)	7	1つのRCTで、感染症の記載なし

コメント(該当するセルに記入)

	RCTだが症例数が少ない								刺激耳下腺唾液分泌量の変化(0→6M)			刺激耳下腺唾液分泌量の変化(0→6M)					SD不明のため評価不能		
	RCTだが症例数が少ない								シルマーの変化(0→6M)			シルマーの変化(0→6M)					SD不明のため評価不能		
	RCTだが症例数が少ない							ドライマウスの集積レポート数	改善の報告数		ドライマウスの集積レポート数	改善の報告数							
	RCTだが症例数が少ない																感染症の記載なく不明		

【4-7 評価シート エビデンス総体】観察研究

診療ガイドライン	Q028 ステロイドは腺病変の改善に有用か
対象	SSの腺病変
介入	ステロイド全身投与
対照	プラセボ

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

アウトカム	研究デザイン/研究数	リスク人数(アウトカム率)							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
		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)*													
唾液分泌量の改善	コホート研究/4	-2	-1	-2	-1	-1	0	96	42	43.8	28	18	64.3	RR	1.47	0.83-2.59	非常に弱(D)	8	ステロイド全身投与は、プラセボと比較して、唾液分泌量を増加させる傾向があるが、有意水準には達しない	
涙液分泌量の改善	コホート研究/4	-2	0	-2	-2	-1	0	3	0	0	19	5	26.3	RR	2.2	0.15-32.37	非常に弱(D)	8	1つの研究で、ステロイド全身投与は涙液分泌を増加させる可能性があるが、有意水準には達しない	
乾燥自覚症状の改善	コホート研究/4	-2	0	-2	-2	-1	0	6	2	33.3	28	12	42.9	RR	1.29	0.38-4.31	非常に弱(D)	8	1つの研究で、ステロイド全身投与は口腔乾燥症状を改善させる可能性があるが、有意水準には達しない	
感染症の増加	コホート研究/4	-2	0	-2	-2	-1	0	NA	NA	NA	28	4	14.3	NA	NA	NA	非常に弱(D)	7	1つの研究で、ステロイド全身投与は感染症を誘発する可能性	

コメント(該当するセルに記入)

																			1) Ichikawa Y, Ryumachi, 1979 [Japanese], 2) Rekten TR. Int Immunopharmacol, 2011のメタアナリシス		
								6例中3例でのみ評価	涙液分泌量が増加した症例数		28例中19例でのみ評価	涙液分泌量が増加した症例数							Ichikawa Y, 1979の報告のみ		
								6例全例で評価	口腔乾燥症状が改善した症例数		28例全例で評価	口腔乾燥症状が改善した症例数							Ichikawa Y, 1979の報告のみ		
											PSL投与例28例	感染症を発症した症例数							Ichikawa Y, 1979の報告のみ		

【4-8 定性的システマティックレビュー】

CQ	CQ28	ステロイドは腺病変の改善に有用か
P	SSの腺病変(唾液腺炎・涙腺炎), 年齢・性別は指定なし	
I	ステロイド全身投与(性ステロイドは除く)	
C	プラセボ	
臨床的文脈		腺病変の治療

O1	唾液分泌量の改善
非直接性のまとめ	1つのRCTでは非直接性は低く, 4つのコホート研究では中程度であった
バイアスリスクのまとめ	1つのRCTではバイアスリスクは中程度, 4つのコホート研究では高度であった
非一貫性その他のまとめ	1つのRCTでは低~中程度, 4つのコホート研究では中~高度であった
コメント	1つのRCTで, ステロイドによる明らかな唾液分泌の改善なし. 2つの後ろ向きコホート研究のメタアナリシスでは, ステロイド全身投与は, プラセボと比較して, 唾液分泌量を増加させる傾向があるが, 有意水準には達しない

O2	涙液分泌量の改善
非直接性のまとめ	1つのRCTでは非直接性は低く, 4つのコホート研究では高度であった
バイアスリスクのまとめ	1つのRCTではバイアスリスクは中程度, 4つのコホート研究では高度であった
非一貫性その他のまとめ	1つのRCTでは低~中程度, 4つのコホート研究では低~高度であった
コメント	1つのRCTで, ステロイドによる明らかな涙液分泌量の改善なし. 1つの後ろ向きコホート研究で, ステロイド全身投与は涙液分泌を増加させる可能性があるが, 有意水準には達しない

O3	乾燥自覚症状の改善
非直接性のまとめ	1つのRCTでは非直接性は低く, 4つのコホート研究では高度であった
バイアスリスクのまとめ	1つのRCTではバイアスリスクは中程度, 4つのコホート研究では高度であった
非一貫性その他のまとめ	1つのRCTでは低~中程度, 4つのコホート研究では低~高度であった
コメント	1つのRCTで, ステロイドによる口腔乾燥症状の改善あり. 1つの後ろ向きコホート研究で, ステロイド全身投与は口腔乾燥症状を改善させる可能性があるが, 有意水準には達しない

O4	感染症の増加
非直接性のまとめ	1つのRCTでは非直接性は高度, 4つのコホート研究では高度であった
バイアスリスクのまとめ	1つのRCTではバイアスリスクは中程度, 4つのコホート研究では高度であった

非一貫性その他のまとめ	1つのRCTでは低～中程度, 4つのコホート研究では低～高度であった
コメント	1つのRCTで, 感染症の記載なし. 1つの後ろ向きコホート研究で, ステロイド全身投与は感染症を誘発する可能性あり

【4-9 メタアナリシス】

CQ		SSCQ28 ステロイドは腺病変の改善に有用か？																													
P	SSの腺病変	I	ステロイド全身投与																												
C	プラセボ	O	唾液分泌量の改善																												
研究デザイン	Retrospective cohort study	文献数	2																												
		コード	1) Ichikawa Y, Ryumachi, 1979 [Japanese], 2) Reksten TR. Int Immunopharmacol, 2011																												
モデル	ランダム効果モデル	方法	Inverse-variance method (R 3.2.1)																												
効果指標	リスク比 (RR)	統合値	1.47 (0.83 - 2.59) P= 0.183																												
Forest plot	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Author Year</th> <th colspan="2">Without PSL</th> <th colspan="2">With PSL</th> <th rowspan="2">Risk Ratio [95%CI]</th> </tr> <tr> <th>Total</th> <th>Saliva increase</th> <th>Total</th> <th>Saliva increase</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ichikawa Y, 1979</td> <td>2</td> <td>0</td> <td>20</td> <td>13</td> <td>3.86 [0.30 , 49.41]</td> </tr> <tr> <td>Reksten TR, 2011</td> <td>94</td> <td>42</td> <td>8</td> <td>5</td> <td>1.40 [0.78 , 2.50]</td> </tr> <tr> <td>RE Model IV</td> <td colspan="2">z=1.33 Q=0.58</td> <td colspan="2">p=0.18261 d=0.44727</td> <td>tau²=0 I²=0</td> </tr> </tbody> </table> <p>コメント: ステロイド全身投与は、プラセボと比較して、唾液分泌量を増加させる傾向がある。</p>			Author Year	Without PSL		With PSL		Risk Ratio [95%CI]	Total	Saliva increase	Total	Saliva increase	Ichikawa Y, 1979	2	0	20	13	3.86 [0.30 , 49.41]	Reksten TR, 2011	94	42	8	5	1.40 [0.78 , 2.50]	RE Model IV	z=1.33 Q=0.58		p=0.18261 d=0.44727		tau ² =0 I ² =0
Author Year	Without PSL		With PSL		Risk Ratio [95%CI]																										
	Total	Saliva increase	Total	Saliva increase																											
Ichikawa Y, 1979	2	0	20	13	3.86 [0.30 , 49.41]																										
Reksten TR, 2011	94	42	8	5	1.40 [0.78 , 2.50]																										
RE Model IV	z=1.33 Q=0.58		p=0.18261 d=0.44727		tau ² =0 I ² =0																										
Funnel plot	<p>コメント: 研究数が少ないため、省略</p>																														
その他の解析	施行せず		コメント:																												
メタリグレーション			有意水準に達しない																												
感度分析																															

【4-10 SRレポートのまとめ】

1本のRCT[採用論文1]、4本の観察研究(2本の前向きコホート[採用論文2,3]、2本の後ろ向きコホート研究[採用論文4,5])を対象にSRを行った。

1つのRCT[採用論文1]で、プラセボと比較して、ステロイドによる明らかな唾液分泌の改善はなかった(エビデンスの強さ:C)。2つの後ろ向きコホート研究[採用論文4,5]のメタアナリシスでは、ステロイド全身投与は、プラセボと比較して、唾液分泌量を増加させる傾向があるが、有意水準には達しなかった(D)。

1つのRCT[採用論文1]で、ステロイドによる明らかな涙液分泌量の改善はなかった(C)。1つの後ろ向きコホート研究[採用論文5]では、ステロイド全身投与は涙液分泌を増加させる可能性が示されたが、有意水準には達しなかった(D)。

1つのRCT[採用論文1]で、ステロイドによる口腔乾燥症状の改善が認められた(C)。1つの後ろ向きコホート研究[採用論文5]で、ステロイド全身投与は口腔乾燥症状を改善させる可能性が示されたが、有意水準には達しなかった(D)。

1つのRCT[採用論文1]で、感染症の記載はなかった(D)。1つの後ろ向きコホート研究[採用論文5]で、ステロイド全身投与は感染症を誘発する可能性が示された(D)。

以上結果から、エビデンスは弱いですが、ステロイドの全身投与は、口腔乾燥症状を改善させる可能性があるものの、明らかな唾液分泌量・涙液分泌量の改善効果は認められない。一方で、エビデンスは弱いですが、感染症を増加される可能性はある。

【4-4 引用文献リスト】

採用論文	Fox PC. Clin Exp Rheumatol 11:149-156, 1993 [1]	Prednisone and piroxicam for treatment of primary Sjögren's syndrome
	Pijpe J. Ann Rheum Dis 66:107-112, 2007 [2]	Progression of salivary gland dysfunction in patients with Sjögren's syndrome
	Miyawaki S. Intern Med 38:938-943, 1999 [3]	Efficacy of low-dose prednisolone maintenance for saliva production and serological abnormalities in patients with primary Sjögren's syndrome
	Reksten TR. Int Immunopharmacol 11:2125-2129, 2011 [4]	Implications of long-term medication of oral steroids and antimalarial drugs in primary Sjögren's syndrome
	Ichikawa Y. Ryumachi 19:15-22, 1979 [Japanese] [5]	Effect of steroid hormone on the salivary and lacrimal secretions in Sjögren's syndrome (author's transl)
不採用論文	Lee HK. Ophthalmology 113:198-205, 2006	Topical 0.1% prednisolone lowers nerve growth factor expression in keratoconjunctivitis sicca patients
	Porpla P. Scand J Rheumatol 40:387-390, 2011	Failure of oral DHEA treatment to increase local salivary androgen outputs of female patients with Sjögren's syndrome
	Hartkamp A. Ann Rheum Dis 67:91-97, 2008	Effect of dehydroepiandrosterone administration on fatigue, well-being, and functioning in women with primary Sjögren's syndrome: a randomised controlled trial
	Bostrom EA. J Rheumatol 35:2005-2011, 2008	Salivary resistin reflects local inflammation in Sjögren's syndrome
	Forsblad-d'Elia H. J Clin Endocrinol Metab 94:2044-2051, 2009	Low serum levels of sex steroids are associated with disease characteristics in primary Sjögren's syndrome; supplementation with dehydroepiandrosterone restores the concentrations
	Pillemer SR. Arthritis Care Res 51:601-604, 2004	Pilot clinical trial of dehydroepiandrosterone (DHEA) versus placebo for Sjögren's syndrome
	Aragona P. Eur J Ophthalmol 23:368-376, 2013	Safety and efficacy of 0.1% clobetasone butyrate eyedrops in the treatment of dry eye in Sjögren's syndrome
	Asashima H. Int J Rheum Dis 15:e31-33, 2012	Extremely high salivary beta(2) -microglobulin and Na(+) levels in a Sjögren's syndrome patient
	Hong S. J of Ocul Pharmacol Ther, 2007	Recurrence after topical nonpreserved methylprednisolone therapy for keratoconjunctivitis sicca in Sjögren's syndrome

	Izumi M. Ann Rheum Dis 57:464-469, 1998	Corticosteroid irrigation of parotid gland for treatment of xerostomia in patients with Sjögren's syndrome
	Romos-Casals M. J Rheumatol 34:754-761, 2007	High prevalence of serum metabolic alterations in primary Sjögren's syndrome: influence on clinical and immunological expression
	Cordero-Coma M. Ocul Immunol Inflamm 15:99-104, 2007	Systemic immunomodulatory therapy in severe dry eye secondary to inflammation
	Zandbelt MM. Ann Rheum Dis 60:511-513, 2001	Reversibility of histological and immunohistological abnormalities in sublabial salivary gland biopsy specimens following treatment with corticosteroids in Sjögren's syndrome
	Yasuda S. Mod Rheumatol 14:70-72, 2004	Abacterial prostatitis and primary biliary cirrhosis with Sjögren's syndrome
	岩尾篤. 小児科診療 67:1351-1354, 2004	反復する耳下腺腫脹を契機に発見された Sjögren 症候群の 1 例
	宮崎菜穂. 小児科臨床 56:337-341, 2003	反復性耳下腺炎の契機に診断された Sjögren 症候群の 11 歳女児例
その他の引用論文		

[🏠 目次に戻る](#)

【4-1 データベース検索結果】

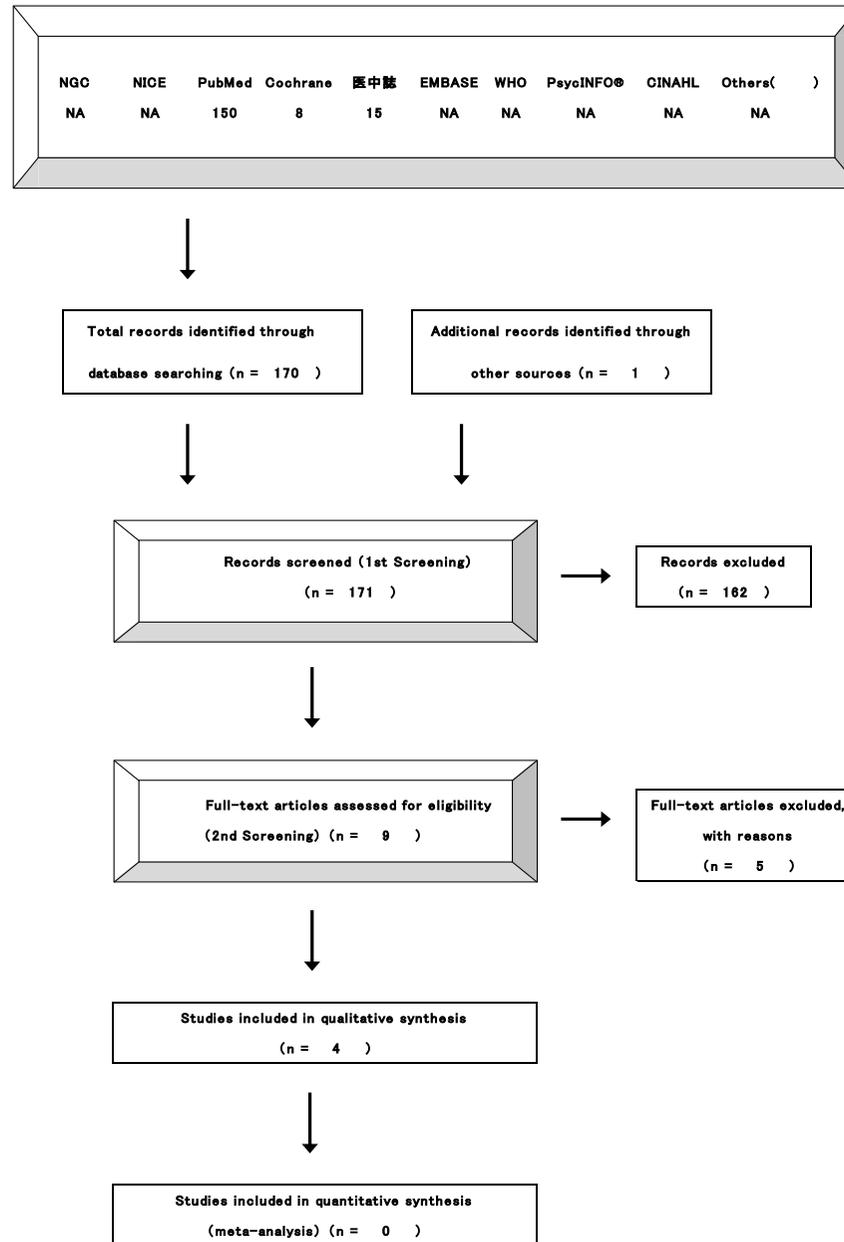
タイトル	SS	
CQ	CQ29 ステロイドは腺外病変の改善に有用か	
データベース	Pubmed	
日付	2015/7/9	
検索者	諏訪部(日本医学図書館協会)/坪井(筑波大)	
#	検索式	文献数
#1	Search Sjögren's Syndrome/therapy[MH]	1,544
#2	Search (("Adrenal Cortex Hormones"[PA] OR "Adrenal Cortex Hormones"[MH]))	343,471
#3	Search ((Sialadenitis[MH] OR Dacryocystitis[MH] OR Saliva[MH] OR Tears[MH]))	44,653
#4	Search (("2000/01/01"[PDAT] : "2015/05/31"[PDAT]) AND (English[Lang] OR Japanese[Lang]) AND humans[MH])	6,344,142
#5	Search (#1 AND #2 NOT #3 AND #4)	150

タイトル	SS	
CQ	CQ29 ステロイドは腺外病変の改善に有用か	
データベース	Cochrane	
日付	2015/7/9	
検索者	諏訪部(日本医学図書館協会)/坪井(筑波大)	
#	検索式	文献数
#1	Sjögren's and (syndrome or disease*)	341
#2	MeSH descriptor: [Adrenal Cortex Hormones] explode all trees	11,520
#3	corticosteroid* or prednisolone	15,599
#4	saliva* or tear* or sialadenitis or dacryoadenitis or sicca	8,628
#5	#1 and (#2 or #3) not #4 Publication Year from 2000 to 2015, in Trials	8

タイトル	SS	
CQ	CQ29 ステロイドは腺外病変の改善に有用か	
データベース	医中誌	

日付	2015/7/9	
検索者	諏訪部(日本医学図書館協会)/坪井(筑波大)	
#	検索式	文献数
#1	(Sjögren 症候群/TH or シェーグレン症候群/AL)	10,447
#2	(副腎皮質ホルモン/TH or ステロイド/AL) or (Prednisolone/TH or プレドニゾロン/AL)	162,819
#3	(唾液腺炎/TH or 唾液腺炎/AL) or (涙嚢炎/TH or 涙腺炎/AL) or 腺病変/AL or 涙液/TH or 唾液/TH	11,896
#4	#1 and #2 not #3	1,153
#5	#5 (#4) and (PT=原著論文)	587
#6	(#5) and (DT=2000:2015)	482
#7	(#6) and (RD=メタアナリシス,ランダム化比較試験,準ランダム化比較試験,比較研究,診療ガイドライン)	15

【4-2 文献検索フローチャート】PRISMA声明を改定



【4-3 二次スクリーニング後の一覧表】

文献	研究デザイン	P	I	C	O	除外	コメント
Liu H. Chin Med J (Engl), 2014	Prospective, open label, one arm	14 pSS (14F0M)	PSL (variable doses)± Immunosuppressant	None	Optic neuritis, visual acuity		
Maripuri S. Clin J Am Soc Nephrol, 2009	Retrospective	24 pSS (21F3M)	PSL (variable doses)± Immunosuppressant	Without PSL	Renal function		
Katayama I. Mod Rheumatol, 2010	Retrospective	120pSS (100F20M)	PSL (variable doses)	Without PSL	Resolution time of AESS		
Suda T. Respiration, 2009	Retrospective	14pSS(13F1M)	PSL (0.5mg/kg/day)+ immunosuppressant	None	HRCT		
Terrier B. Arthritis Rheum, 2007	Retrospective	40pSS(33F7M)	PSL(+immunosuppressant, PE)	None	Modified Rankin Score	✓	Retrospective な Case Series のため 除外
Hyon JY. Cornea, 2007	Retrospective	38pSS	topical corticosteroids, topical autologous serum, and topical cyclosporin A	None	Ocular Surface Disease Index	✓	ステロイド点眼の腺 病変に対する研究 のため除外
Hartkamp A. Ann Rheum Dis, 2008	RCT	60pSS (60F)	200mg oral DHEA	Placebo	Fatigue, Depressive mood, Mental well being, physical function	✓	DHEA 投与研究の ため除外
de Seze J. J Rheum, 2006	Retrospective	14pSS	PSL+IVCY	None	Expanded Disability Status Scale	✓	Retrospective な Case Series のため 除外
Pillemer SR. Arthritis Rheum, 2004	RCT	14pSS(14F0M)	200mg oral DHEA	Placebo	Disease domains: oral, ocular, and laboratory tests	✓	DHEA 投与研究の ため除外

【4-4 引用文献リスト】

採用論文	Liu H. Chin Med J (Engl) 127:3098-104. 2014 [1]	Application of immunosuppressant facilitates the therapy of optic neuritis combined with Sjögren's syndrome.
	Maripuri S. Clin J Am Soc Nephrol 4:1423-31. 2009 [2]	Renal involvement in primary Sjögren's syndrome: a clinicopathologic study.
	Katayama I. Mod Rheumatol 20:123-9. 2010 [3]	Annular erythema associated with Sjögren's syndrome: review of the literature on the management and clinical analysis of skin lesions.
	Shi JH. Respiration 78:377-86. 2009 [4]	Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome.
不採用論文	Terrier B. Arthritis Rheum 57:1520-9. 2007	Diagnostic and prognostic relevance of neuromuscular biopsy in primary Sjögren's syndrome-related neuropathy.
	Hyon JY. Cornea 26:S13-5. 2007	Management of ocular surface inflammation in Sjogren syndrome.
	Hartkamp A. Ann Rheum Dis 67:91-7. 2008	Effect of dehydroepiandrosterone administration on fatigue, well-being, and functioning in women with primary Sjogren syndrome: a randomised controlled trial.
	de Seze J. J Rheum 33:709-11. 2006	Myelopathies secondary to Sjögren's syndrome:
	Pillemer SR. Arthritis Rheum 51:601-4. 2004	Pilot clinical trial of dehydroepiandrosterone (DHEA) versus placebo for Sjögren's syndrome.

【4-8 定性的システマティックレビュー】

CQ	CQ29	ステロイドは腺外症状の改善に有用か
P	SS の腺外病変 (年齢・性別は問わず)	
I	ステロイド全身投与	
C	プラセボ	
臨床的文脈		腺外病変の治療

O1	ESSDAI の改善
非直接性のまとめ	4 つのコホート研究では高度であった
バイアスリスクのまとめ	4 つのコホート研究では高度であった
非一貫性その他のまとめ	4 つのコホート研究では中等度であった
コメント	4 つのコホート研究いずれにおいても、ステロイド全身投与による ESSDAI の改善を検討したものはなかった

O2	ESSPRI の改善
非直接性のまとめ	4 つのコホート研究では高度であった
バイアスリスクのまとめ	4 つのコホート研究では高度であった
非一貫性その他のまとめ	4 つのコホート研究では中等度であった
コメント	4 つのコホート研究いずれにおいても、ステロイド全身投与による ESSPRI の改善を検討したものはなかった

O3	肺病変の改善
非直接性のまとめ	4 つのコホート研究では高度であった
バイアスリスクのまとめ	4 つのコホート研究では高度であった
非一貫性その他のまとめ	4 つのコホート研究では中等度であった
コメント	1 つの後ろ向きコホート研究においてステロイド全身投与は肺病変を改善させる可能性が示されたが、コントロール群との比較はない

O4	腎病変の改善
非直接性のまとめ	4 つのコホート研究では高度であった
バイアスリスクのまとめ	4 つのコホート研究では高度であった
非一貫性その他のまとめ	4 つのコホート研究では中等度であった

コメント	1つの後ろ向きコホート研究において、ステロイド全身投与は、コントロール群と比較して、腎病変を改善させる可能性が示されたが、有意水準には達しない
------	---

O5	血球減少の改善
非直接性のまとめ	4つのコホート研究では高度であった
バイアスリスクのまとめ	4つのコホート研究では高度であった
非一貫性その他のまとめ	4つのコホート研究では中等度であった
コメント	4つのコホート研究いずれにおいても、ステロイド全身投与による血球減少の改善を検討したものはなかった

O6	高γグロブリン血症の改善
非直接性のまとめ	4つのコホート研究では高度であった
バイアスリスクのまとめ	4つのコホート研究では高度であった
非一貫性その他のまとめ	4つのコホート研究では中等度であった
コメント	4つのコホート研究いずれにおいても、ステロイド全身投与による高γグロブリン血症の改善を検討したものはなかった

O7	中枢神経病変の改善
非直接性のまとめ	4つのコホート研究では高度であった
バイアスリスクのまとめ	4つのコホート研究では高度であった
非一貫性その他のまとめ	4つのコホート研究では中等度であった
コメント	1つの前向きコホート研究においてステロイド全身投与は中枢神経病変を改善させる可能性が示されたが、コントロール群との比較はない

O8	末梢神経障害の改善
非直接性のまとめ	4つのコホート研究では高度であった
バイアスリスクのまとめ	4つのコホート研究では高度であった
非一貫性その他のまとめ	4つのコホート研究では中等度であった
コメント	4つのコホート研究いずれにおいても、ステロイド全身投与による末梢神経障害の改善を検討したものはなかった

O9	関節・皮膚・筋病変の改善
非直接性のまとめ	4つのコホート研究では高度であった
バイアスリスクのまとめ	4つのコホート研究では高度であった

非一貫性その他のまとめ	4つのコホート研究では中等度であった
コメント	1つの後ろ向きコホート研究においてステロイド全身投与は、コントロール群と比較して、皮膚病変を有意に改善させた

O10	感染症の増加
非直接性のまとめ	4つのコホート研究では高度であった
バイアスリスクのまとめ	4つのコホート研究では高度であった
非一貫性その他のまとめ	4つのコホート研究では中等度であった
コメント	4つのコホート研究いずれにおいても、ステロイド全身投与による感染症の増加を検討したものはなかった

【4-10 SRレポートのまとめ】

<p>4本の観察研究[採用論文 1-4]を対象にSRを行った。</p> <p>1つのコホート研究[採用論文 4]では、ステロイド全身投与は肺病変を改善させる可能性が示されたが、コントロール群との比較はない(D)。</p> <p>1つのコホート研究[採用論文 2]では、ステロイド全身投与はコントロール群と比較して腎病変を改善させる可能性が示されたが、有意水準には達しなかった(D)。</p> <p>1つのコホート研究[採用論文 1]では、ステロイド全身投与は中枢神経病変を改善させる可能性が示されたが、コントロール群との比較はない(D)。</p> <p>1つのコホート研究[採用論文 4]では、ステロイド全身投与はコントロール群と比較して関節・皮膚・筋病変を有意に改善させた(D)。</p> <p>4つのコホート研究[採用論文 1-4]いずれにおいても、ESSDAIの改善、ESSPRIの改善、血球減少の改善、高γグロブリン血症の改善、末梢神経障害の改善、感染症の増加に関して未検討であった(D)。</p> <p>以上の結果から、エビデンスは弱いですが、ステロイドの全身投与は肺・腎・中枢神経・関節/皮膚/筋病変を改善させる可能性がある。その他の腺外病変におけるステロイドの全身投与の効果に関してはエビデンスに乏しくケースごとの検討が必要である。また、腺外病変に対するステロイドの全身投与における感染症の増加についてもエビデンスに乏しくケースごとの検討が必要である。</p>

【4-4 引用文献リスト】

採用論文	Liu H. Chin Med J (Engl) 127:3098-104. 2014 [1]	Application of immunosuppressant facilitates the therapy of optic neuritis combined with Sjögren's syndrome.
	Maripuri S. Clin J Am Soc Nephrol 4:1423-31. 2009 [2]	Renal involvement in primary Sjögren's syndrome: a clinicopathologic study.
	Katayama I. Mod Rheumatol 20:123-9. 2010 [3]	Annular erythema associated with Sjögren's syndrome: review of the literature on the management and clinical analysis of skin lesions.
	Shi JH., Respiration 78:377-86. 2009 [4]	Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome.
不採用論文	Terrier B. Arthritis Rheum 57:1520-9. 2007	Diagnostic and prognostic relevance of neuromuscular biopsy in primary Sjögren's syndrome-related neuropathy.
	Hyon JY. Cornea 26:S13-5. 2007	Management of ocular surface inflammation in Sjogren syndrome.
	Hartkamp A. Ann Rheum Dis 67:91-7. 2008	Effect of dehydroepiandrosterone administration on fatigue, well-being, and functioning in women with primary Sjogren syndrome: a randomised controlled trial.
	de Seze J. J Rheum 33:709-11. 2006	Myelopathies secondary to Sjögren's syndrome:
	Pillemer SR. Arthritis Rheum 51:601-4. 2004	Pilot clinical trial of dehydroepiandrosterone (DHEA) versus placebo for Sjögren's syndrome.

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	全身治療(ステロイド, 免疫抑制薬)	
CQ	CQ30 免疫抑制薬は腺病変の改善に有用か	
データベース	Pubmed	
日付	2015/07/07	
検索者	諏訪部(日本医学図書館協会)/坪井(筑波大)	
#	検索式	文献数
1	Search "Sjögren's Syndrome/therapy"[MH]	1,545
2	Search ("Immunosuppressive Agents"[PA] OR "Immunosuppressive Agents"[MH])	287,058
3	Search (Sialadenitis[MH] OR Dacryocystitis[MH] OR Saliva[MH] OR Tears[MH])	44,657
4	Search (("2000/01/01"[PDAT] : "2015/05/31"[PDAT]) AND (English[Lang] OR Japanese[Lang]) AND humans[MH])	6,344,142
5	Search (#1 AND #2 AND #3 AND #4)	6

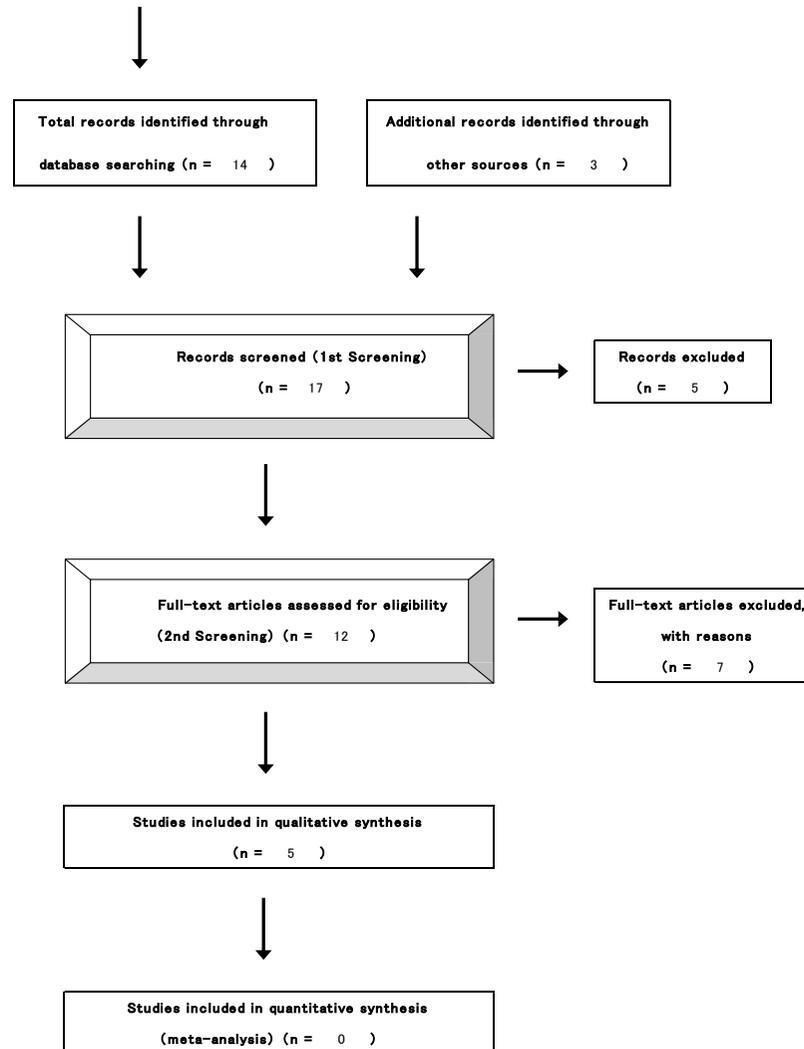
タイトル	全身治療(ステロイド, 免疫抑制薬)	
CQ	CQ30 免疫抑制薬は腺病変の改善に有用か	
データベース	Cochrane	
日付	2015/07/07	
検索者	諏訪部(日本医学図書館協会)/坪井(筑波大)	
#	検索式	文献数
1	Sjögren's and (syndrome or disease*)	341
2	Immunosuppressive Agents	4,405
3	cyclosporine A or azathioprine or methotrexate or cyclophosphamide or mizoribine or bredinin	17,069
4	saliva* or tear* or sialadenitis or dacryoadenitis or sicca	8,628
5	#1 and (#2 or #3) and #4 Publication Year from 2000 to 2015, in Trials	6

タイトル	全身治療(ステロイド, 免疫抑制薬)	
CQ	CQ30 免疫抑制薬は腺病変の改善に有用か	
データベース	医中誌	

日付	2015/07/07	
検索者	諏訪部(日本医学図書館協会)/坪井(筑波大)	
#	検索式	文献数
1	(Sjögren 症候群/TH or シェーグレン症候群/AL)	10,447
2	(免疫抑制剤/TH or 免疫抑制剤/AL) or (Ciclosporin/TH or シクロスポリン A/AL) or (Azathioprine/TH or アザチオプリン/AL) or (Methotrexate/TH or メトトレキサート/AL) or (Cyclophosphamide/TH or シクロフォスファミド/AL) or (Mizoribine/TH or ミゾリビン/AL)	125,678
3	(唾液腺炎/TH or 唾液腺炎/AL) or (涙嚢炎/TH or 涙腺炎/AL) or 腺病変/AL or 涙液/TH or 唾液/TH	11,896
4	#1 and #2 and #3	9
5	(#4) and (PT=原著論文)	2
6	(#5) and (DT=2000:2015)	2

【4-2 文献検索フローチャート】PRISMA声明を改変

NGC	NICE	PubMed	Cochrane	医中誌	EMBASE	WHO	PsycINFO®	CINAHL	Others()
NA	NA	6	6	2	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
Moutsopoulos NM, Ann rheum dis, 2008	RCT, double-blind	22 SS (11 etanercept vs 11 placebo)	25 mg etanercept, twice weekly	placebo	cell surface marker, cytokines	✓	etanercept は生物学的製剤であるため除外 (PBMC 解析のみ)
Sankar V, Arthritis rheum, 2004	RCT, double-blind	28 SS (14 etanercept vs 14 placebo)	25 mg etanercept	placebo	Schirmer test, Focus score, Van Bijsterveld score, VAS, IgG, ESR	✓	etanercept は生物学的製剤であるため除外
Nakayamada S, Rheumatol, 2009	Prospective, Open label	74 SS (40 mizoribine-treated vs 34 untreated patients)	mizoribine 150mg daily	untreated	Salivary secretion, Serum IgG, histological classification of salivary gland		
Adler S, Arthritis Care Res (Hoboken), 2013	Prospective, Open label, One arm	11 SS	abatacept (500 mg below 60 kg body weight or 750 mg above 60 kg body weight)	None	Saliva secretion, Focus score, IgG	✓	abatacept は生物学的製剤であるため除外
Lard LR, J Rheumatol, 2010	Case Report	1 SS Case Report	None	None	None	✓	Case report であり, IgG4-RD 症例のため除外
Nakayamada S, Mod Rheumatol, 2007	Prospective, Open label, One arm	59 SS	mizoribine 150mg daily	None	Salivary secretion, VAS		
Willeke P, Arthritis Res Ther, 2007	Prospective, Open label, One arm	11 SS	mycophenolate mofetil 1,440 mg daily	None	Salivary secretion, Schirmer's test, SF-36, VAS, HAQ, ESR, IgG, RF, Anti-SSA/B	✓	MMF は対象外のため除外
筒井清広, 石川県立中央病院医学誌, 2006	Case Report	1 SS Case Report	prednisolone	None	皮膚病変	✓	Case Report かつステロイド治療 かつ 皮膚病変の検討のため除外

Shibata Shigeru, Internal Medicine, 2004	Case Report	1 SS Case Report	cyclosporin, prednisolone	None	間質性膀胱炎	✓	Case Report かつ 間質性膀胱炎の検 討のため除外
Drosos AA, Ann Rheum Dis, 1986	RCT, double-blind	20 SS	cyclosporin 5mg/kg daily	placebo	Parotid flow, Schirmer's test, Lymphocytic infiltration of salivary gland		
Skopouli FN, Clin Exp Rheum, 1996	Prospective, Open label, One arm	17 SS	methotrexate 0.2mg/kg weekly	None	Subjective xerostomia and xerophthalmia		
Elizabeth JP, J. Rheumatol, 1998	RCT, double-blind	25 SS	azathioprine 1mg/kg daily	placebo	Schirmer test, Saliva, Focus score, VAS, IgG, ESR		

【4-4 引用文献リスト】

採用論文	Nakayamada S. Rheumatology (Oxford) 48:1279-82. 2009 [1]	Usefulness of initial histological features for stratifying Sjögren's syndrome responders to mizoribine therapy.
	Nakayamada S. Mod Rheumatol 17:464-9. 2007 [2]	Effi cacy and safety of mizoribine for the treatment of Sjögren's syndrome: a multicenter open-label clinical trial
不採用論文	Moutsopoulos NM. Ann Rheum Dis 67:1437-43. 2008	Lack of efficacy of etanercept in Sjögren syndrome correlates with failed suppression of tumour necrosis factor alpha and systemic immune activation.
	Sankar V. Arthritis Rheum 50:2240-5. 2004	Etanercept in Sjögren's syndrome: a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled pilot clinical trial.
	Adler S. Arthritis Care Res (Hoboken) 65:1862-8. 2013	Evaluation of histologic, serologic, and clinical changes in response to abatacept treatment of primary Sjögren's syndrome: a pilot study.
	Lard LR. J Rheumatol 37:1363. 2010	Just another case of Sjögren's syndrome?
	Willeke P. Arthritis Res Ther 9:R115. 2007	Mycophenolate sodium treatment in patients with primary Sjögren syndrome: a pilot trial.
	筒井清広. 石川県立中央病院医学誌 28:31-33. 2006	シェーグレン症候群を合併した亜急性性皮膚エリテマトーデスの1例
	Shibata Shigeru. Internal Medicine 43:248-252. 2004	Severe Interstitial Cystitis Associated with Sjögren's Syndrome
その他の引用論文	Drosos AA. Ann Rheum Dis 45:732-5. 1986 [3]	Cyclosporin A (CyA) in primary Sjögren's syndrome: a double blind study.
	Skopouli FN. Clin Exp Rheumatol 14:555-8. 1996 [4]	Methotrexate in primary Sjögren's syndrome
	Price EJ. J Rheumatol 25:896-9. 1998 [5]	A double blind placebo controlled trial of azathioprine in the treatment of primary Sjögren's syndrome.

【4-8 定性的システマティックレビュー】

CQ	CQ30	免疫抑制薬は腺病変の改善に有用か
P	SS の腺病変	
I	免疫抑制薬 (Mizoribine, Cyclosporin, Azathioprine)	
C	非投与	
臨床的文脈		腺病変の治療

O1	唾液分泌量の改善
非直接性のまとめ	Mizoribine は 2 つのコホート研究で非直接性は中程度であった Cyclosporin は 1 つの RCT で非直接性は低度であった Azathioprine は 1 つの RCT で非直接性は中程度であった
バイアスリスクのまとめ	Mizoribine は 2 つのコホート研究でバイアスリスクは中程度であった Cyclosporin は 1 つの RCT でバイアスリスクは中程度であった Azathioprine は 1 つの RCT でバイアスリスクは中程度であった.
非一貫性その他のまとめ	Mizoribine は 2 つのコホート研究で非一貫性は中程度であった Cyclosporin は 1 つの RCT で非一貫性は低度であった Azathioprine は 1 つの RCT で非一貫性は低度であった.
コメント	Mizoribine は 2 つの前向きコホート研究で有意改善を認めているが, 改善症例数が不明(記載なし) Cyclosporin は 1 つの RCT で有意改善なし Azathioprine は 1 つの RCT で有意改善なし

O2	涙液分泌量の改善
非直接性のまとめ	Cyclosporin は 1 つの RCT で非直接性は低度であった Azathioprine は 1 つの RCT で非直接性は中程度であった
バイアスリスクのまとめ	Cyclosporin は 1 つの RCT でバイアスリスクは中程度であった Azathioprine は 1 つの RCT でバイアスリスクは中程度であった.
非一貫性その他のまとめ	Cyclosporin は 1 つの RCT で非一貫性は低度であった Azathioprine は 1 つの RCT で非一貫性は低度であった.

コメント	Cyclosporin は1つのRCTで有意改善なし Azathioprine は1つのRCTで有意改善なし
------	---

03	乾燥自覚症状の改善
非直接性のまとめ	Mizoribine は1つのコホート研究で非直接性は中程度であった Methotrexate は1つのコホート研究で非直接性は中程度であった Azathioprine は1つのRCTで非直接性は中等度であった
バイアスリスクのまとめ	Mizoribine は1つのコホート研究でバイアスリスクは中程度であった Methotrexate は1つのコホート研究でバイアスリスクは中等度であった Azathioprine は1つのRCTでバイアスリスクは中等度であった
非一貫性その他のまとめ	Mizoribine は1つのコホート研究で非一貫性は中程度であった Methotrexate は1つのコホート研究で非一貫性は中程度であった Azathioprine は1つのRCTで非一貫性は低度であった
コメント	Mizoribine は1つの前向きコホート研究で有意改善を認めているが、改善症例数が不明(記載なし) Methotrexate は1つの前向きコホート研究で有意改善を認めるが、one armで非投与群なし Azathioprine は1つのRCTで有意改善なし

04	感染症の増加
非直接性のまとめ	Cyclosporin は1つのRCTで非直接性は低度であった
バイアスリスクのまとめ	Cyclosporin は1つのRCTでバイアスリスクは中等度であった
非一貫性その他のまとめ	Cyclosporin は1つのRCTで非一貫性は低度であった
コメント	Cyclosporin は1つのRCTで有意改善なし

【4-10 SRレポートのまとめ】

1. 唾液分泌の改善

Mizoribine は2つの前向きコホート研究[採用論文 1, 2]で有意改善を認めているが, 改善症例数の記載なし。(エビデンスの強さ:C)

Cyclosporin は1つのRCT[採用論文 3]で有意改善なし。(エビデンスの強さ:C)

Azathioprine は1つのRCT[採用論文 5]で有意改善なし。(エビデンスの強さ:C)

2. 涙液分泌の改善

Cyclosporin は1つのRCT[採用論文 3]で有意改善なし。(エビデンスの強さ:C)

Azathioprine は1つのRCT[採用論文 5]で有意改善なし。(エビデンスの強さ:C)

3. 乾燥自覚症状の改善

Mizoribine は1つの前向きコホート研究[採用論文 1]で有意改善を認めているが, 改善症例数の記載なし。(エビデンスの強さ:C)

Methotrexate は1つの前向きコホート研究[採用論文 4]で有意改善を認めるが, one arm で非投与群なし。(エビデンスの強さ:C)

Azathioprine は1つのRCT[採用論文 5]で有意改善なし。(エビデンスの強さ:C)

4. 感染症の増加

Cyclosporin は1つのRCT[採用論文 3]で有意改善なし。(エビデンスの強さ:B)

以上より, エビデンスは弱い^が, Mizoribine は唾液分泌量・乾燥自覚症状を改善させる可能性がある。

同様にエビデンスは弱い^が, Methotrexate は乾燥自覚症状を改善させる可能性がある。

Cyclosporin は唾液分泌量・涙液分泌量・乾燥自覚症状を改善させず, 治療中の感染症を増加させない。

Azathioprine も唾液分泌量・涙液分泌量・乾燥自覚症状を改善させない。

【4-4 引用文献リスト】

採用論文	Nakayamada S. Rheumatology (Oxford) 48:1279-82. 2009 [1]	Usefulness of initial histological features for stratifying Sjögren's syndrome responders to mizoribine therapy.
	Nakayamada S. Mod Rheumatol 17:464-9. 2007 [2]	Effi cacy and safety of mizoribine for the treatment of Sjögren's syndrome: a multicenter open-label clinical trial
不採用論文	Moutsopoulos NM. Ann Rheum Dis 67:1437-43. 2008	Lack of efficacy of etanercept in Sjögren syndrome correlates with failed suppression of tumour necrosis factor alpha and systemic immune activation.
	Sankar V. Arthritis Rheum 50:2240-5. 2004	Etanercept in Sjögren's syndrome: a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled pilot clinical trial.
	Adler S. Arthritis Care Res (Hoboken) 65:1862-8. 2013	Evaluation of histologic, serologic, and clinical changes in response to abatacept treatment of primary Sjögren's syndrome: a pilot study.
	Lard LR. J Rheumatol 37:1363. 2010	Just another case of Sjögren's syndrome?
	Willeke P. Arthritis Res Ther 9:R115. 2007	Mycophenolate sodium treatment in patients with primary Sjögren syndrome: a pilot trial.
	筒井清広, 石川県立中央病院医学誌 28:31-33. 2006	シェーグレン症候群を合併した亜急性皮膚エリテマトーデスの1例
	Shibata Shigeru. Internal Medicine 43:248-252. 2004	Severe Interstitial Cystitis Associated with Sjögren's Syndrome
その他の引用論文	Drosos AA. Ann Rheum Dis 45:732-5. 1986 [3]	Cyclosporin A (CyA) in primary Sjögren's syndrome: a double blind study.
	Skopouli FN. Clin Exp Rheumatol 14:555-8. 1996 [4]	Methotrexate in primary Sjögren's syndrome
	Price EJ. J Rheumatol 25:896-9. 1998 [5]	A double blind placebo controlled trial of azathioprine in the treatment of primary Sjögren's syndrome.