

平成 28 年度厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

シェーグレン症候群に関する調査研究

分担研究者：住田 孝之¹、坪井 洋人¹、川上 純²、佐野 統³、田中 真生⁴、竹内 勤⁵、
田中 良哉⁶、三森 経世⁷、中村 誠司⁸、斎藤 一郎⁹、太田 晶子¹⁰、
坪田 一男¹¹、高村 悦子¹²
研究協力者：浅島 弘充¹、高橋 広行¹、廣田 智哉¹、近藤 裕也¹、西山 進¹³、
川野 充弘¹⁴、吉原 俊雄¹⁵、富板 美奈子¹⁶

¹ 筑波大学医学医療系内科（膠原病・リウマチ・アレルギー）

² 長崎大学歯歯薬学総合研究科

³ 兵庫医科大学 内科学講座リウマチ・膠原病科

⁴ 京都大学医学部附属病院リウマチセンター

⁵ 慶應義塾大学医学部リウマチ内科

⁶ 産業医科大学医学部第 1 内科学講座

⁷ 京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学

⁸ 九州大学大学院歯学研究院 口腔顎顔面病態学講座 顎顔面腫瘍制御学分野

⁹ 鶴見大学歯学部病理学講座

¹⁰ 埼玉医科大学医学部公衆衛生学教室

¹¹ 慶應義塾大学医学部眼科

¹² 東京女子医科大学 眼科

¹³ 倉敷成人病センター リウマチ膠原病センター

¹⁴ 金沢大学附属病院 リウマチ・膠原病内科

¹⁵ 東京女子医科大学 耳鼻咽喉科

¹⁶ 千葉こども病院 アレルギー・膠原病科

研究要旨

本研究プロジェクトにおいては、自己免疫疾患であるシェーグレン症候群（SS）に焦点を当て、予防因子・予後予測因子の解析、診断基準作成・改訂、重症度分類の確立、診療ガイドライン作成を目的とした。本研究成果により、効率的で安全性の高いスタンダード医療が確立でき、普及することにより、患者の予後、QOLの改善、医療費の節約化につながると期待される。

本疾患は、2015 年 1 月から指定難病となったため、1)SS の認定のための診断基準の検証、2)重症度分類の提唱、3)臨床調査個人票（新規、更新）案の提唱、4)治療のスタンダードとなる診療ガイドラインの制定を目的とした。結果として、1)1999 年の旧厚生省診断基準を感度、特異度が最も高い診断基準として認定した、2)EULAR で提唱された ESSPRI を採用し 5 点以上を中症・重症と定義した、3)臨床調査個人票案（新規、更新）を提唱した、4)Minds2014 に準拠した診療ガイドラインを作成した、5)ACR-EULAR 基準（2016 年）の日本における検証を行った。

A. 研究目的

自己免疫疾患診療の標準化、医療の質の向上・患者の QOL の改善を目指すために、1)疫学調査及び個人調査票に基づく統計学的病態解析による予防因子・予後予測因子の提唱、2)ゲノム解析による予防因子・予後予測因子の解明、3)実践的かつ国際的視野に立った診断基準の検定・改訂、4)重症度分類の確立、5)臨床現場で活用できる診療ガイドラインの

作成を目的とした。自己免疫疾患の医療の向上、患者の QOL の改善を目指すために必要不可欠な研究プロジェクトである。

本研究では、SSを対象疾患とし、各分野の専門家から研究体制を構築し、効率のよい建設的な研究班を組織、運営した。

過去の実績として、SS に関する一次、二次疫学調査を 2010-2011 年にすでに終了し、そのデータに

基づく予防・予後予測因子を提唱してきた。また、旧厚労省改訂基準(1999年)、改訂アメリカ・ヨーロッパ基準(2002年)、アメリカリウマチ基準(2012年)の日本における検証も進め、日本においては、旧厚労省改定基準が感度、特異度ともに最も優れていると結論付けた。

さらに、2015年1月からSSが指定難病に指定されたため、1)診断基準の検証、2)重症度分類の提唱を行い、それらに基づいた臨床調査個人票(新規、更新)案を提唱し、厚労省の指定難病の評価基準として活用されている。

本年度は、Minds2014に基づく診療ガイドラインを作成した。

さらに、ACR-EULAR共通の分類基準が発表されたため、旧厚労省改訂基準(1999年)、改訂アメリカ・ヨーロッパ基準(2002年)、アメリカリウマチ基準(2012年)、ACR-EULAR基準(2016年)の4つの基準において、日本における検証を実施した。その結果、旧厚労省改訂基準は特異度が最も高く、一方、ACR-EULAR基準は感度が最も高かった。各基準に置いて、細かな判定基準が異なるため、今後は前向き研究による検証が必要であろう。

このように、本班の独創的な点は、サイエンスと臨床データに基づき、診療ガイドラインを作成し、SS医療の標準化を目指していることである。

B. 研究方法

1)診療ガイドラインの作成

専門医による診療ガイドライン作成チームを組織し、Mindsに添う診療ガイドラインの作成を進めている。スコープとして臨床課題 clinical question(CQ)の抽出、CQ作成担当者、systemic review(SR)担当者を選定し、エビデンスに基づいた診療ガイドラインを作成した。

2)ACR-EULAR分類基準の検証

499症例の一次性SS患者を対象として、4つの診断基準に関する感度、特異度を検証した。

(倫理面への配慮)

ヒトの検体を使用する際には、大学の倫理委員会の承認を得た上で、患者さんにインフォームド・コンセントを施行し、十分に研究内容を理解してもらい、本人の同意を得た上で研究を実行した。

C. 研究結果

1)診療ガイドラインの作成

担当の専門家により38のCQを抽出し、SR担当者により、エビデンスレベル分類、推奨グレードを作成中した(別表)。

2)ACR-EULAR基準の検証:

ACR-EULAR基準の感度、特異度はそれぞれ95.4%、72.1%、旧厚労省改訂基準は、82.1%、90.9%であった。

D. 結論、E. 考察

1)診療ガイドラインの作成:38のCQを抽出し、現在、systemic reviewによりエビデンスに基づく診療ガイドラインを作成した。

2)ACR-EULAR分類基準の検証:感度はACR-EULAR基準が最も高く、特異度は旧厚労省改訂基準が最も高かった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

1. Tsuboi, H., Hagiwara, S., Asashima, H., Takahashi, H., Hirota, T., Umehara, H., Kawakami, A., Nakamura, H., Sano, H., Tsubota, K., Ogawa, Y., Takamura, E., Saito, I., Inoue, H., Nakamura, S., Moriyama, M., Takeuchi, T., Tanaka, Y., Hirata, S., Mimori, T., Matsumoto, I., and Sumida, T. Comparison of the performance of new ACR-EULAR classification criteria for primary Sjögren's syndrome with former sets of criteria in Japanese patients. *Ann Rheum Dis. (in press)*
2. Sun, C., Molineros, J., Looger, L., Kim, K., Zhou, X-J., Kim-Howard, X., Motghore, P., Bhattarai, K., Adler, A., Bang, S-Y., Lee, H-S., Kim, T-H., Kang, Y.M., Suh, C-H., Chung, W.T., Park, Y-B., Choe, J-Y., Shim, S-C., Lee, S-S., Han, B-G., Dozmorov, M., Wren, J., Harley, J., Chua, K.H., Zhang, H., Bae, S-X., Kim, Y.J., Okada, Y., Kochi, Y., Suzuki, A., Kubo, M., Sumida, T., Yamamoto, K., Shen, N., Ma, J., Qi, Y-Y., and Kaufman, K. High-density genotyping of immune-related loci identifies new SLE risk variants in individuals with Asian ancestry. *Nat Genet. 48:323-30, 2016.*
3. Seror, R., Bootsma, H., Saraux, A., Bowman, S.J., Theander, E., Brun, J.G., Baron, G., Leguern, V., Devauchelle-Pensec, V., Ramos-Casals, M., Valim, V., Dörner, T., Tzioufas, A., Gottenberg, J-E, Laque, R.S., Mandl, T., Hachulla, E., Sivils, K.L., Ng, W-F, Fauchais, A-L, Bombardieri, S., Valesini, G., Bartoloni, E., Goeb, V., Praprotnik, S., Sumida, T., Nishiyama, S., Caporali, R., Kruize, A.A., Vollenveider, C., Ravaud, P., Meiners, P., Brito-Zeron, P., Vitali, C., Mariette, X. Defining disease activity states and clinically meaningful improvement in primary Sjögren's syndrome with EULAR primary Sjögren's syndrome disease activity (ESSDAI) and patient-reported indexes (ESSPRI). *Ann Rheum Dis. 75:382-389,2016.*
4. Tsuboi, H., Matsumoto, I., Hagiwara, S., Hirota, T., Takahashi, H., Ebe, H., Yokosawa, M., Yagishita, M.,

Takahashi, H., Kurata, I., Ohyama, A., Honda, F., Asashima, H., Miki, H., Umeda, N., Kondo, Y., Hirata, S., Saito, K., Tanaka, Y., Horai, Y., Nakamura, H., Kawakami, A., and Sumida, T. Usefulness of abatacept for patients with **Sjögren's syndrome associated with rheumatoid arthritis.** An open label, multicenter, one-year, prospective study: ROSE(Rheumatoid Arthritis with Orencia Trial toward Sjögren's Syndrome Endocrinopathy) trial. *Mod Rheumatol.* 26:857-862,2016.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

1. 特許取得

申請準備中

2. 実用新案登録：なし

3. その他：特記事項なし

シェーグレン症候群診療ガイドライン 2017 年版

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業

自己免疫疾患に関する調査研究班

目次

前付

ガイドラインサマリー	6
診療アルゴリズム	10
用語・略語一覧	11

第1章 作成組織・作成経過

1 ガイドライン作成組織

1-1 作成組織	13
1-2 作成主体	13
1-3 ガイドライン統括委員会	13
1-4 ガイドライン作成事務局	13
1-5 ガイドライン作成グループ	13
1-6 システマティックレビューチーム	14
1-7 外部評価委員会	16

2 作成経過

2-1 作成方針	17
2-2 使用上の注意	17
2-3 利益相反	17
2-4 作成資金	18
2-5 組織編成	18
2-6 作成工程	18

第2章 スコープ

1 疾患トピックの基本的特徴

1-1 臨床的特徴	21
1-2 疫学的特徴	25
1-3 疾患トピックの診療の全体的な流れ	26

2 診療ガイドラインがカバーする内容に関する事項

3 システマティックレビューに関する事項

4 推奨決定から最終化、導入方針まで

第3章 推奨

Clinical question (CQ) (各 CQ、CQ1～CQ38)

CQ 本文・推奨本文・推奨の強さ、解説、SR レポートのまとめ、引用文献

1	CQ1	31
2	CQ2	35
3	CQ3	37
4	CQ4	39
5	CQ5	41
6	CQ6	43
7	CQ7	45
8	CQ8	47
9	CQ9	49
10	CQ10	51
11	CQ11	54
12	CQ12	57
13	CQ13	61
14	CQ14	63
15	CQ15	65
16	CQ16	67
17	CQ17	69
18	CQ18	71
19	CQ19	73
20	CQ20	75
21	CQ21	77
22	CQ22	80
23	CQ23	83
24	CQ24	86
25	CQ25	91
26	CQ26	94
27	CQ27	97
28	CQ28	99
29	CQ29	101
30	CQ30	103
31	CQ31	106
32	CQ32	108
33	CQ33	113
34	CQ34	117
35	CQ35	120
36	CQ36	122

37	CQ37	-----	123
38	CQ38	-----	125

第4章 公開後の取り組み

1	公開後の組織体制	-----	130
2	導入	-----	130
3	有効性評価	-----	130
4	改訂	-----	130

第5章 付録（別添）

1	クリニカルクエスチョン設定表	-----	2
2	エビデンスの収集と選定（各 CQ、CQ1～CQ38）	-----	9
	テンプレート		
4-1	データベース検索結果		
4-2	文献検索フローチャート		
4-3	二次スクリーニング後の一覧表		
4-4	引用文献リスト		
4-5	評価シート（介入研究）		
4-6	評価シート（観察研究）		
4-7	評価シート（エビデンス総体）		
4-8	定性的システマティックレビュー		
4-9	メタアナリシス（行った場合のみ）		
4-10	SR レポートのまとめ		
4-4	引用文献リスト（再掲）		
3	外部評価まとめ	-----	647

前付

ガイドラインサマリー

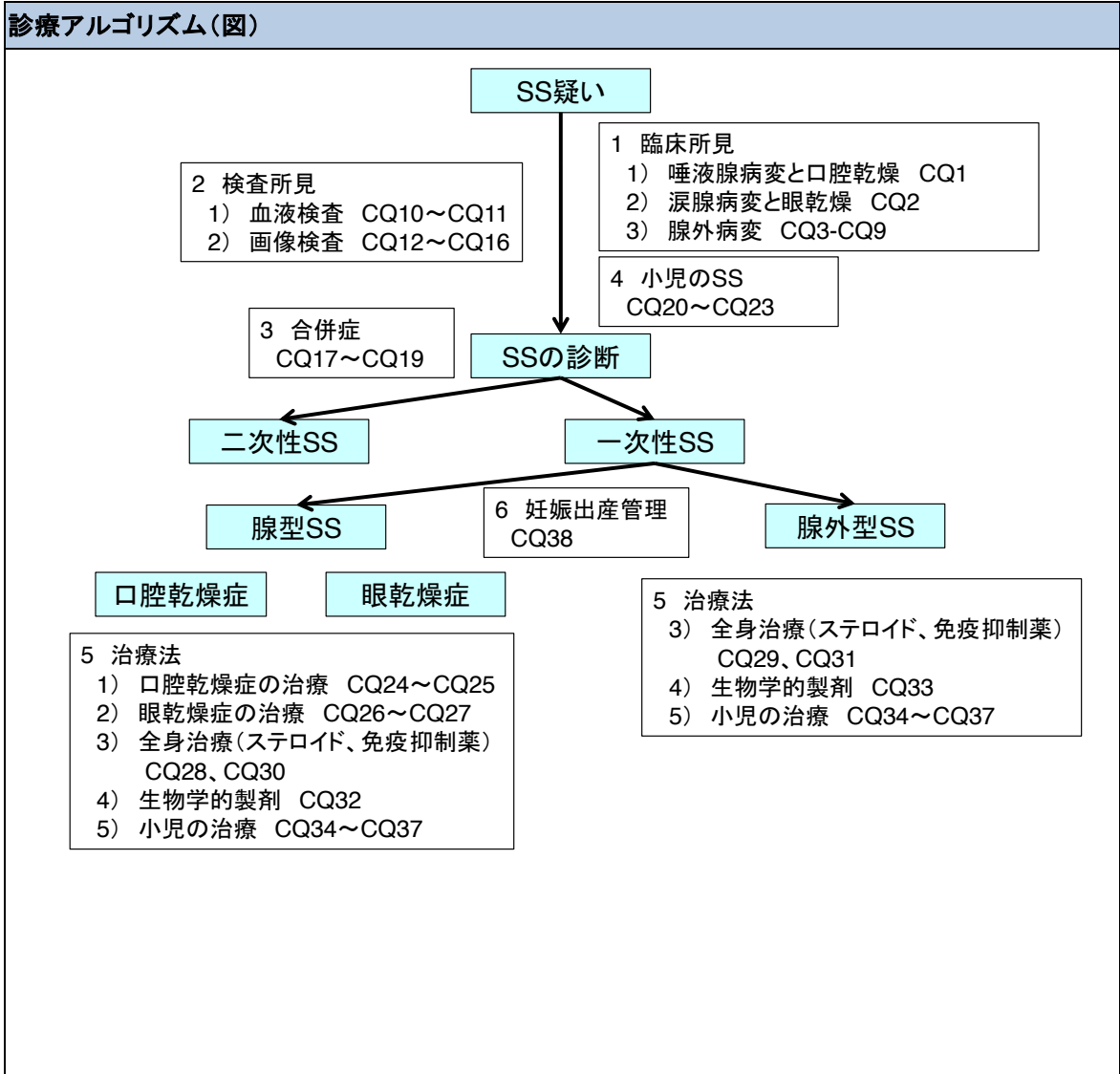
ガイドラインサマリー			
CQ 番号	CQ	推奨	推奨の 強さ
1	診断、治療方針の決定に有用な口腔検査は何か	SSの診断、治療方針の決定に有用な口腔検査としては吐唾法、サクソテスト、ガムテスト、口唇腺生検を推奨する	強い
2	診断、治療方針の決定に有用な眼科検査は何か	SSの診断率の向上、病態の把握に有用な検査としてはシルマーテスト、BUT、ローズベンガル染色、リサミングリーン染色、フルオレセイン染色を提案する	弱い
3	予後に影響する腺外病変にはどのようなものがあるか	予後に影響する特定の腺外病変は明らかではないが、腺外病変の存在は予後に影響するリスク因子として考慮することを提案する	弱い
4	特徴的な皮膚病変は何か	環状紅斑と皮膚血管炎を特徴的な皮膚病変として考慮することを提案する	弱い
5	特徴的な腎病変は何か	間質性腎炎・尿細管性アシドーシス、ついで糸球体腎炎を特徴的な腎病変として考慮することを提案する	弱い
6	特徴的な末梢神経障害は何か	多発性神経炎、脳神経障害、ついで多発性単神経炎を特徴的な末梢神経障害として考慮することを提案する	弱い
7	特徴的な中枢神経障害は何か	特徴的な中枢神経障害の病態として脳症、無菌性髄膜炎、ついで脳白質・脊髄病変を、また症状として頭痛、認知障害、気分障害を考慮することを提案する	弱い
8	特徴的な肺病変は何か	気道（末梢気道）病変、間質性肺疾患を特徴的な肺病変として考慮することを提案する	弱い
9	特徴的な関節病変は何か	罹患関節数5関節未満、X線写真上の骨びらんや抗CCP抗体を伴わない対称性多関節炎を特徴的な関節病変として考慮することを提案する	弱い
10	診断に有用な自己抗体は何か	乾燥症状を呈する患者に対して、シェーグレン症候群の診断のため抗SS-A/Ro抗体、抗SS-B/La抗体の測定を推奨する	強い
11	診断に有用な血液検査所見は何か	シェーグレン症候群の診断に有用な血液検査所見として、血球減少や高ガンマグロブリン血症等を提案する	弱い
12	腺病変の評価に有用な画像検査にはどのようなものがあるか	腺病変の評価に有用な画像検査として、エコー検査、MRI検査、唾液腺シンチグラフィ検査、唾液腺造影検査を提案する	弱い
13	唾液腺エコーは診断、重症度、治療反応性評価にどれだけ寄与するか	唾液腺エコーは、腺病変の診断と重症度の評価に有用であると提案する	弱い

14	唾液腺 MRI は診断、重症度、治療反応性評価にどれだけ寄与するか	唾液腺 MRI 検査は、腺病変の診断と重症度の評価に有用であると提案する	弱い
15	唾液腺シンチグラフィは診断、重症度、治療反応性評価にどれだけ寄与するか	唾液腺シンチグラフィは、腺病変の診断と重症度の評価に有用であると提案する	弱い
16	唾液腺造影は診断、重症度、治療反応性評価にどれだけ寄与するか	唾液腺造影検査は、腺病変の診断に有用であると提案する	弱い
17	予後に影響する合併症は何か	悪性リンパ腫は予後に影響する合併症の一つとして注意することを提案する。その他、多発性骨髄腫などの血液腫瘍疾患、原発性胆汁性肝硬変、自己免疫性肝炎、肺動脈性肺高血圧症なども予後に影響しうるものとして提案する	弱い
18	合併する悪性リンパ腫の特徴は何か	合併する悪性リンパ腫では、辺縁帯リンパ腫(MALT リンパ腫、節性辺縁帯リンパ腫を含む)の発症率が高いことが特徴であり、診断時に留意することを推奨する	強い
19	悪性リンパ腫合併のリスク因子は何か	唾液腺腫脹、紫斑(palpable purpura または皮膚血管炎)、血清 C3 低下、血清 C4 低下をリスク因子として推奨する	強い
20	小児患者の腺病変を反映する臨床所見は何か	反復性耳下腺腫脹は小児 SS の診断感度を向上させる所見として推奨する。自覚的および他覚的な口腔、または眼の乾燥症状は、小児患者が SS であることを示唆する所見として推奨する	強い
21	小児患者の腺外病変を反映する臨床所見は何か	関節症状、皮疹、倦怠感、レイノー現象、発熱、リンパ節腫脹は、小児患者の重要な腺外症状として考慮することを推奨する。神経症状、肝炎、尿細管性アシドーシス、消化管潰瘍は、頻度は低い重要な合併症として考慮することを推奨する	強い
22	小児患者の診断に有用な血液検査所見は何か	抗核抗体、抗 SS-A/Ro 抗体は、小児患者における診断感度が高く、リウマトイド因子、高γグロブリン血症、抗 SS-B/La 抗体も小児で SS を示唆する所見であり、診断に有用であると推奨する	強い
23	小児患者の腺病変を反映する検査所見は何か	(1) 耳下腺シアログラフィ(MR シアログラフィも含む)、口唇小唾液腺生検は、小児患者の腺病変を反映し、診断感度が高い検査として推奨する。	強い
		(2) 唾液腺シンチグラフィ、シルマーテスト、角結膜染色試験も腺病変を反映する検査であると提案する	弱い
24	口腔乾燥症状の改善に有用な治療は何か	セビメリン塩酸塩、ピロカルピン塩酸塩は唾液分泌量を増加させ、口腔乾燥症状の改	強い

		善に有用であると推奨する	
25	再発性唾液腺腫脹にはどのような対応が有用か	再発性唾液腺腫脹に対して抗菌薬、副腎皮質ステロイドは改善効果が、耳下腺洗浄療法は改善効果に加え、再燃抑制効果が期待できると提案する	弱い
26	レバミピド点眼液・ジクアホソル点眼液・ヒアルロン酸点眼液は、ドライアイの角結膜上皮障害、涙液分泌量、自覚症状の改善に有用か	(1) レバミピド点眼液は角結膜障害・眼乾燥症（ドライアイ）を改善し治療の選択肢として推奨する	強い
		(2) ジクアホソル点眼液は角結膜障害・眼乾燥症（ドライアイ）を改善し、また涙液量の改善傾向があり治療の選択肢として推奨する	強い
		(3) ヒアルロン酸点眼液は、角結膜障害・眼乾燥症（ドライアイ）を改善し治療の選択肢として推奨する	強い
27	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	涙点プラグは、涙液量・角膜上皮障害・眼乾燥症（ドライアイ）を改善するため治療の選択肢として推奨する	強い
28	ステロイドは腺病変の改善に有用か	ステロイドの全身投与では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と提案する	弱い
29	ステロイドは腺外病変の改善に有用か	ステロイドは、関節、筋、皮膚病変を改善させる可能性があるとして提案する	弱い
30	免疫抑制薬は腺病変の改善に有用か	mizoribine は唾液分泌量・乾燥症状を、methotrexate は乾燥自覚症状を改善させる可能性があるとして提案する	弱い
31	免疫抑制薬は腺外病変の改善に有用か	免疫抑制薬 cyclophosphamide は、肺、腎、中枢神経病変を改善させる可能性があるとして提案する	弱い
32	生物学的製剤は腺病変の改善に有用か	(1) リツキシマブは腺病変の改善に有用な可能性があるとして提案する	弱い
		(2) アバタセプトは腺病変の改善に有用な可能性があるとして提案する	弱い
		(3) ベリムマブは腺病変の改善に有用でないとして提案する	弱い
		(4) インフリキシマブは腺病変の改善に有用でないとして提案する	弱い
		(5) エタネルセプトは腺病変の改善に有用でないとして提案する	弱い
33	生物学的製剤は腺外病変の改善に有用か	(1) リツキシマブは腺外病変の改善に有用な可能性があるとして提案する	弱い
		(2) アバタセプトは腺外病変の改善に有用な可能性があるとして提案する	弱い
		(3) ベリムマブは腺外病変の改善に有用な可能性があるとして提案する	弱い

		(4) インフリキシマブは腺外病変の改善に有用でないと提案する	弱い
34	ステロイドの全身投与は小児患者の腺病変・腺外病変の改善に有用か	(1) ステロイドの全身投与は腺外病変では有用な病態があると提案する	弱い
		(2) ステロイドの全身投与は、小児患者の腺病変の改善への有用性は明らかでないと提案する	弱い
35	免疫抑制薬は小児患者の腺外病変・腺病変の改善に有用か	(1) 免疫抑制薬は、腺外病変の重症例や、再燃を繰り返す、あるいはステロイドの減量が困難な難治例では有用であると提案する	弱い
		(2) 免疫抑制薬の小児患者の腺病変の改善への有用性は明らかではないと提案する	弱い
36	生物学的製剤は小児患者の腺外病変・腺病変の改善に有用か	現時点では有用性は明らかではないが、ステロイドと免疫抑制薬の併用療法でも改善困難な重症例や、再燃を繰り返す、あるいはステロイドの減量が困難な難治例では、リスクとベネフィットを考慮した上での使用を提案する	弱い
37	漢方薬、ムスカリンレセプター刺激薬、気道粘液潤滑薬は、小児患者の腺外病変・腺病変の改善に有用か	ムスカリンレセプター刺激薬は、小児患者の唾液分泌量を増加させる可能性がある」と提案する	弱い
38	女性患者の妊娠出産管理における留意点は何か	抗 SS-A 陽性例では、胎児心ブロックの発症に留意が必要だが、スクリーニング検査、予防治療、胎児心ブロック発症後の治療は確立されておらず、内科・産科・小児科が連携した上での、厳重な管理を推奨する	強い

診療アルゴリズム



重要用語の定義

用語名	解説
サクソンテスト	ガーゼを噛み、分泌された唾液をガーゼに吸収させ、吸収された唾液の重さを測定する。2分間に2g以下であれば唾液分泌量が減少していると判定する。
ガムテスト	ガムを噛むことによって唾液の分泌を刺激し、10分間に分泌される唾液を測定する方法。10分間で10ml以下であれば、唾液分泌量が減少していると判定する。
吐唾法	安静時あるいは無刺激時の唾液分泌量を測定する。15分間に1.5ml以下であれば唾液分泌量が減少していると判定する。
シルマーテスト	涙液分泌量を測定する眼科的検査。1mm幅の目盛りのついた5×35mmの濾紙を下眼瞼耳側1/3のところに静置して5分間の涙液分泌量を測定する。5mm以下を涙液分泌量減少と判定する。
ローズベンガル染色	乾燥性角結膜炎の有無を検査する生体染色法の1つである。結膜および角膜上皮細胞の健全性を評価し、ムチンに覆われていない乾燥した上皮が点状に赤紫色に染色される。
リサミングリーン染色	角結膜上皮の異常を評価する方法で、変性した角結膜上皮が点状に青緑色に染色される。ローズベンガルとほぼ同様な染色性を示し、ローズベンガルよりも細胞毒性が低く刺激も少ない。
フルオレセイン染色	角結膜上皮障害のある部位が緑色の点状の染色として観察される。ブルーフリーフィルターを用いると結膜の観察も可能である。

略語一覧

略語名	正式名称
SS	Sjögren's Syndrome
pSS	Primary Sjögren's Syndrome
EULAR	European League Against Rheumatism
ESSDAI	EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index
ESSPRI	EULAR Sjögren's Syndrome Patient Reported Index
BUT	breakup time (涙液層破壊時間)
Minds	Medical Information Network Distribution Service
CQ	Clinical question
SR	Systematic review

第 1 章

作成組織・作成経過

1 ガイドライン作成組織

(1) 診療ガイドライン 作成主体	学会・研究会名		厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策 研究事業 自己免疫疾患に関する調査研究班		
	関連・協力学会名		日本シェーグレン症候群学会		
	関連・協力学会名		日本リウマチ学会		
	関連・協力学会名				
(2) 診療ガイドライン 統括委員会	代表	氏名	所属機関/専門 分野	所属学会	作成上の役 割
	○	住田 孝之	筑波大/内科	日本シェーグレン 症候群学会	研究代表者
		田中 良哉	産業医大/内科	日本シェーグレン 症候群学会	研究班員
		川上 純	長崎大/内科	日本シェーグレン 症候群学会	研究班員
		佐野 統	兵庫医大/内科	日本シェーグレン 症候群学会	研究班員
		坪田 一男	慶應大/眼科	日本シェーグレン 症候群学会	研究班員
		斎藤 一郎	鶴見大/歯科	日本シェーグレン 症候群学会	研究班員
		中村 誠司	九州大/歯科	日本シェーグレン 症候群学会	研究班員
		高村 悦子	東京女子医大/ 眼科	日本シェーグレン 症候群学会	研究班員
		田中 真生	金沢医大/内科	日本シェーグレン 症候群学会	研究班員
		竹内 勤	慶應大/内科	日本シェーグレン 症候群学会	研究班員
		三森 経世	京大/内科	日本シェーグレン 症候群学会	研究班員
		太田 晶子	埼玉医大/公衆 衛生	日本シェーグレン 症候群学会	研究班員
		坪井 洋人	筑波大/内科	日本シェーグレン 症候群学会	研究班員
(3) 診療ガイドライン 作成事務局	代表	氏名	所属機関/専門 分野	所属学会	作成上の役 割
		坪井 洋人	筑波大/内科	日本シェーグレン 症候群学会	事務作業の 取りまとめ
		飯田 美智子	筑波大/内科	秘書	事務局
		堀川 真紀	筑波大/内科	秘書	事務局
(4) 診療ガイドライン 作成グループ	代表	氏名	所属機関/専門 分野	所属学会	作成上の役 割
	○	住田 孝之	筑波大/内科	日本シェーグレン 症候群学会	研究代表者
		田中 良哉	産業医大/内科	日本シェーグレン 症候群学会	研究班員

	川上 純	長崎大/内科	日本シェーグレン症候群学会	研究班員	
	佐野 統	兵庫医大/内科	日本シェーグレン症候群学会	研究班員	
	坪田 一男	慶應大/眼科	日本シェーグレン症候群学会	研究班員	
	斎藤 一郎	鶴見大/歯科	日本シェーグレン症候群学会	研究班員	
	中村 誠司	九州大/歯科	日本シェーグレン症候群学会	研究班員	
	高村 悦子	東京女子医大/眼科	日本シェーグレン症候群学会	研究班員	
	田中 真生	金沢医大/内科	日本シェーグレン症候群学会	研究班員	
	竹内 勤	慶應大/内科	日本シェーグレン症候群学会	研究班員	
	三森 経世	京大/内科	日本シェーグレン症候群学会	研究班員	
	太田 晶子	埼玉医大/公衆衛生	日本シェーグレン症候群学会	研究班員	
	西山 進	倉敷成人/内科	日本シェーグレン症候群学会	協力員	
	吉原 俊雄	東京女子医大/耳鼻科	日本シェーグレン症候群学会	協力員	
	川野 充弘	金沢大/内科	日本シェーグレン症候群学会	協力員	
	富板 美奈子	千葉県こども/小児科	日本シェーグレン症候群学会	協力員	
	坪井 洋人	筑波大/内科	日本シェーグレン症候群学会	研究班員	
(6) システマティックレビューチーム	代表	氏名	所属機関/専門分野	所属学会	作成上の役割
		住田 孝之	筑波大/内科	日本シェーグレン症候群学会	総括
		田中 良哉	産業医大/内科	日本シェーグレン症候群学会	研究班員
		平田 信太郎	産業医大/内科	日本シェーグレン症候群学会	
		川上 純	長崎大/内科	日本シェーグレン症候群学会	研究班員
		中村 英樹	長崎大/内科	日本シェーグレン症候群学会	
		清水 俊匡	長崎大/内科		
		佐野 統	兵庫医大/内科	日本シェーグレン症候群学会	研究班員
		東 直人	兵庫医大/内科	日本シェーグレン症候群学会	

	坪田 一男	慶應大/眼科	日本シェーグレン 症候群学会	研究班員
	小川 葉子	慶應大/眼科	日本シェーグレン 症候群学会	
	斎藤 一郎	鶴見大/歯科	日本シェーグレン 症候群学会	研究班員
	梁 洪淵	鶴見大/歯科		
	中村 誠司	九州大/歯科	日本シェーグレン 症候群学会	研究班員
	森山 雅文	九州大/歯科	日本シェーグレン 症候群学会	
	田中 昭彦	九州大/歯科	日本シェーグレン 症候群学会	
	高村 悦子	東京女子医大/ 眼科	日本シェーグレン 症候群学会	研究班員
	田中 真生	京大/内科	日本シェーグレン 症候群学会	研究班員
	竹内 勤	慶應大/内科	日本シェーグレン 症候群学会	研究班員
	鈴木 勝也	慶應大/内科	日本シェーグレン 症候群学会	
	三森 経世	京大/内科	日本シェーグレン 症候群学会	研究班員
	山川 範之	京都桂病院/ 内科		
	太田 晶子	埼玉医大/公衆 衛生	日本シェーグレン 症候群学会	研究班員
	西山 進	倉敷成人/内科	日本シェーグレン 症候群学会	協力員
	吉原 俊雄	東京女子医大/ 耳鼻科	日本シェーグレン 症候群学会	協力員
	川野 充弘	金沢大/内科	日本シェーグレン 症候群学会	協力員
	鈴木 康倫	金沢大/内科	日本シェーグレン 症候群学会	
	冨板 美奈子	千葉県こども/ 小児科	日本シェーグレン 症候群学会	協力員
	坪井 洋人	筑波大/内科	日本シェーグレン 症候群学会	研究班員
浅島 弘充	筑波大/内科	日本シェーグレン 症候群学会		
高橋 広行	筑波大/内科	日本シェーグレン 症候群学会		
廣田 智哉	筑波大/内科	日本シェーグレン 症候群学会		

(7)外部評価委員会	代表	氏名	所属機関/専門分野	所属学会

2 作成経過

項目	本文
作成方針	<p>SS の診療にかかわるすべての医療従事者(かかりつけ医、膠原病内科医、眼科医、歯科口腔外科医、耳鼻咽喉科医、小児科医、コメディカル等)に対して、SS の臨床症状、治療法、妊娠出産管理の理解、およびそれらに関する医療行為の決定を支援するための診療ガイドラインを作成する。</p>
使用上の注意	<p>Medical Information Network Distribution Service (Minds) 診療ガイドラインの定義は「診療上の重要度の高い医療行為について、エビデンスのシステマティックレビューとその総体評価、益と害のバランスなどを考量して、患者と医療者の意思決定を支援するために最適と考えられる推奨を提示する文書。」とされている。</p> <p>本診療ガイドラインの適用に関しては、実際の診療にあたる医療従事者の判断によるものであり、医療現場の裁量を制限するような強制力を持つものではない。つまり臨床現場においての最終的な判断は、主治医が患者と協働して行わなければならない。1) 医療現場の実情(人的・物的環境、実臨床の状況等)、2) ガイドラインをそのまま適用するのは当該患者の症状にそぐわないこと(具体的な症状・所見)、3) 当該医師の特性、4) 当該施設の特性、5) 保険制度の制約、等が実際の診療における判断の際に考慮される。本診療ガイドラインの治療に関する推奨では、本邦で保険適応外の治療法に関しても扱っているが、実際の施行に当たっては、患者・家族のインフォームド・コンセントに加えて、当該施設の状況により倫理委員会の承認も含めた慎重な判断が必要である。</p> <p>また、SS の診療に関しては、現時点では医学的な知見が確立していない分野も多く、流動的ではあるが、現時点でのエビデンスの評価に基づき、診療の参考とするために、本ガイドラインを作成した。したがって、本ガイドラインの内容に関しては、今後更なる検証が必要であり、現時点のものは規則ではない。</p>
利益相反	<p>ガイドライン作成委員会委員の自己申告により、企業や営利を目的とする団体との利益相反状態について確認した。申告期間は 2014 年 4 月 1 日より 2016 年 11 月 30 日まで、申告対象は次のとおりである。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・委員および委員の配偶者、一親等内の親族または収入・財産を共有する者と、関連する企業や営利を目的とする団体との利益相反状態 ・役員・顧問職(年間 100 万円以上)、株(年間の利益が 100 万円以上)、特許使用料(年間 100 万円以上)、講演料等(年間 50 万円以上)、原稿料(年間 50 万円以上)、研究費等(1 つの医学研究に対して年間 200 万円以上、奨学寄付金は 1 つの企業等から年間 200 万円以上)、企業等が提供する寄付講座(企業等からの寄付講座に所属している場合)、その他の報酬(年間 5 万円以上) <p>確認した結果、申告された企業は次のとおりである。</p> <p>企業名(50 音順): MSD 株式会社、YL バイオロジクス株式会社、アクテリオン ファーマシューティカルズ ジャパン株式会社、旭化成ファーマ株式会社、アステラス製薬株式会社、アストラゼネカ株式会社、アツヴィ合同会社、あゆみ製薬株式会社、エーザイ株式会社、大塚製薬株式会社、小野</p>

	薬品工業株式会社、株式会社 QD レーザー、株式会社アールテック・ウエノ、株式会社オフテクス、株式会社ジェイアイエヌ、株式会社坪田ラボ、株式会社わかさ生活、キッセイ薬品工業株式会社、協和発酵キリン株式会社、グラクソ・スミスクライン株式会社、興和株式会社、サノフィ株式会社、参天製薬株式会社、塩野義製薬株式会社、シンバイオ製薬株式会社、第一三共株式会社、大正 富山医薬品株式会社、武田薬品工業株式会社、田辺三菱製薬株式会社、中外製薬株式会社、帝人ファーマ株式会社、日本アルコン株式会社、日本イーライリリー株式会社、ノバルティスファーマ株式会社、ファイザー株式会社、富士ゼロックス株式会社、ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社、ヤンセンファーマ、ユーシービージャパン株式会社、ロート製薬株式会社
作成資金	厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 自己免疫疾患に関する調査研究
組織編成	ガイドライン統括委員会
	厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 自己免疫疾患に関する調査研究班の班員 13 名（内科医 8 名、眼科医 2 名、歯科口腔外科医 2 名、公衆衛生学者 1 名）で編成し、2014 年 10 月 10 日に東京で第 1 回の SS 診療ガイドライン統括委員会が開催された。
	ガイドライン作成グループ
	上述の厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 自己免疫疾患に関する調査研究班の班員 13 名に、協力員 4 名を加えた 17 名（内科医 10 名、眼科医 2 名、歯科口腔外科医 2 名、耳鼻咽喉科医 1 名、小児科医 1 名、公衆衛生学者 1 名）で編成された。
	システムティックレビューチーム
	上述のガイドライン作成グループ 17 名に、グループメンバーの各所属施設からの協力者 14 名を加えた 31 名で編成された。ガイドライン作成グループのメンバーが分担で担当したクリニカルクエスチョン（CQ; clinical question）とは、異なる CQ のシステムティックレビュー（SR; systematic review）を担当することにより、SR チームの独立性を担保した。
作成工程	準備
	2014 年 10 月 10 日 第 1 回 SS 診療ガイドライン作成委員会（東京） ・ガイドライン統括委員会、ガイドライン作成グループの編成と発足 ・スコープの重要臨床課題の決定 ・重要臨床課題毎の CQ 作成の分担決定
	スコープ
	2014 年 12 月 4 日 第 2 回 SS 診療ガイドライン作成委員会（東京） ・スコープの CQ 案の提示と討議→事後のメール会議を経て 38 個の CQ 決定 ・SR チームの編成
	システムティックレビュー
	2015 年 8 月 28 日 第 3 回 SS 診療ガイドライン作成委員会（東京） ・事前のメール会議で文献検索の方法、検索キーワードの決定、日本医学図書館協会への文献検索の依頼 ・SR 方法の決定（Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014 および Minds 診療ガイドライン作成マニュアル Ver2.0 による）
	2015 年 12 月 4 日 第 4 回 SS 診療ガイドライン作成委員会（東京）

	<ul style="list-style-type: none"> ・SRの進捗状況の確認、完了したSRレポートの承認 ・SR実施における問題点に関する討議(additional reportの扱い、検索された論文数が少ない場合、観察研究のみの場合のSR方法) ・事後のメール会議を経て、38個のCQに関するSRを完了(2016年6月)
	<p>推奨作成</p>
	<p>2016年6月24日 第5回SS診療ガイドライン作成委員会(東京)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・事前のメール会議で、SRチームにより作成されたSRレポートをガイドライン作成グループのCQ担当者に提供 ・CQ担当者がSRレポートをもとに、CQに対する推奨草案を事前に作成 ・事前のメール会議で推奨度の投票(修正デルファイ法、ガイドライン作成グループの70%以上(12/17名以上)の一致で推奨の強さを決定) ・事前投票の結果に基づく推奨文修正案の提示、委員会当日に再投票 ・事後のメール会議において、推奨度の投票および修正案の提示を繰り返し(最大4回まで)、38個のCQに関する推奨文、推奨の強さを決定した ・事後のメール会議で推奨作成の経過(解説文)をCQ担当者が作成
	<p>最終化</p>
	<p>2016年12月9日 第6回SS診療ガイドライン作成委員会(東京)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・事前のメール会議で、作成したガイドライン草案の内容確認 ・事前にガイドライン草案に関して、関連学会(日本リウマチ学会、日本シエーグレン症候群学会)でのパブリックコメントの募集 ・関連学会のパブリックコメントの集約とガイドライン草案の修正案作成 ・ガイドライン最終案の承認
	<p>公開</p>
	<ul style="list-style-type: none"> ・ガイドライン最終案の公開

第2章

スコープ

1 疾患トピックの基本的特徴

臨床的特徴

1 病態生理

SS は、唾液腺や涙腺などの外分泌腺にリンパ球が浸潤し、それに伴い腺組織が特異的に障害を受ける自己免疫疾患であり、ドライマウス（口腔乾燥）やドライアイ（乾燥性角結膜炎）を主症状とする。

病理組織学的所見としては、小葉内導管周囲のリンパ球浸潤のほか、小葉内および小葉間質の線維化や脂肪変性などが認められる。また、免疫組織学的には唾液腺や涙腺に浸潤するリンパ球は CD4 陽性 T 細胞が優位であり、これらの細胞が Fas/FasL を介して導管上皮細胞のアポトーシスを促進させ、腺組織を破壊していく¹⁾。リンパ球浸潤が強くなると、B 細胞の割合が大きくなり、それに伴い血清中に自己抗体（抗 SS-A/Ro 抗体、抗 SS-B/La 抗体、抗核抗体、リウマトイド因子）が出現する。腺外組織にもリンパ球が浸潤するようになると、偽リンパ腫や高ガンマグロブリン血症を引き起こす。さらに病態が進展すると、低ガンマグロブリン血症や免疫不全により悪性リンパ腫を引き起こす。このように、B 細胞の活性化が悪性リンパ腫の発現リスクを高めることから、SS はリンパ増殖性疾患とも称される²⁾。

SS の病因はいまだ明らかにされていないが、遺伝的素因（HLA 抗原）³⁾、内分泌異常（女性ホルモンの欠乏）⁴⁾、免疫異常⁵⁻⁷⁾、Epstein-Barr (EB) ウイルス⁸⁾ やヒト T 細胞型白血病ウイルス 1 型 (human T-cell leukemia virus type 1: HTLV-1)⁹⁾ などのウイルス感染といった環境要因などの関与が示唆されている。一般には、これらの因子が複合的に絡み合い、SS の発症に至っているのではないかと考えられている。（中村誠司）

<参考文献>

- 1) Kong L, et al. Fas and Fas ligand expression in the salivary glands of patients with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1997;40:87-97
- 2) Masaki Y and Sugai S. Lymphoproliferative disorders in Sjögren's syndrome. *Autoimmun Rev* 2004;3:175-82.
- 3) Kang HI, et al. Comparison of HLA class II genes in Caucasoid, Chinese, and Japanese patients with primary Sjögren's syndrome. *J Immunol*. 1993;150:3615-23.
- 4) Ishimaru N, et al. Expression of the retinoblastoma protein RbAp48 in exocrine glands leads to Sjögren's syndrome-like autoimmune exocrinopathy. *J Exp Med* 2008;205:2915-27.
- 5) Fox RI, et al. Expression of histocompatibility antigen HLA-DR by salivary gland epithelial cells in Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1986;29:1105-11.
- 6) Ohyama Y, et al. Cytokine messenger RNA expression in the labial salivary glands of patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1996;39:1376-84.
- 7) Ogawa N, et al. Involvement of the interferon-gamma-induced T cell-attracting chemokines, interferon-gamma-inducible 10-kd protein (CXCL10) and monokine induced by interferon-gamma (CXCL9), in the salivary gland lesions of patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2002;46:2730-41.
- 8) Saito I, et al. Detection of Epstein-Barr virus DNA by polymerase chain reaction in blood and tissue biopsies from patients with Sjögren's syndrome. *J Exp Med* 1989;169:2191-8.
- 9) Saito I, et al. Increased expression of human thioredoxin/adult T cell leukemia-derived factor in Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1996;39:773-82.

2 臨床分類

SS は他の膠原病を合併しない一次性 SS と、関節リウマチ (rheumatoid arthritis; RA) や全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus; SLE) などの膠原病を合併する二次性 SS に大別される。さらに一次性 SS は、病変が涙腺、唾液腺などの外分泌腺に限局し、ドライアイやドライマウ

スなどの腺症状(乾燥症状)のみを呈する腺型(glandular form)と、病変が外分泌腺以外の全身諸臓器におよび、多彩な臓器病変や検査異常を呈する腺外型(extra-glandular form)に分類される。なお、乾燥症状はないが、口腔検査、眼科検査、血液検査で陽性所見を呈する症例は潜在型(subclinical)SSと称され、乾燥症状がある顕在型(clinical)SSと区別される。

一次性SSの腺外症状は報告によって違いはあるが、頻度が高い腺外症状は関節痛/関節炎、レイノー現象、筋肉痛、リンパ節腫脹、発熱(微熱)であり、皮膚症状、肺病変、腎病変、白血球減少、神経障害、消化器病変などが続く1)2)3)。

また、菅井らはSSの病変をlymphoaggressive disorderと捉え、一次性SSを病期I, II, IIIの3期に分類している4)。病期Iは乾燥症状のみを呈する腺型SS(約45%)、病期IIは全身性の何らかの臓器病変や検査値異常を示す腺外型SS(約50%)、病期IIIは腺外性SSの中で悪性リンパ腫を発症するもの(約5%)である。基本的には病変は病期Iから病期IIに進展し、一部で病期IIIに進展すると考えられていたが、粘膜関連リンパ組織(mucosa-associated lymphoid tissue; MALT)リンパ腫の概念の出現により病期Iから病期IIIに直接進展する場合もあることが分かって来たこととされている。(佐野統)

<参考文献>

- 1) Jonsson R, Bowman SJ, Gordon TP. Sjögren's syndrome. In: Koopman WJ, Moreland LW, editors. Arthritis and Allied Conditions A Textbook of Rheumatology. 15th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 2005; 1681-1705.
- 2) Ramos-Casals M, Solans R, Rosas J, Camps MT, Gil A, Del Pino-Montes J, Calvo-Alen J, Jiménez-Alonso J, Micó ML, Beltrán J, Belenguer R, Pallarés L; GEMESS Study Group. Primary Sjögren's syndrome in Spain: clinical and immunologic expression in 1010 patients. Medicine (Baltimore). 2008; 87: 210-219.
- 3) 川上純. Sjögren 症候群. 日本リウマチ財団教育研修委員会, 日本リウマチ学会生涯教育委員会編. リウマチ病学テキスト改訂第2版. 東京: 診断と治療社. 2016; 202-210.
- 4) 菅井進. 病型と診断基準. 日本シェーグレン症候群学会編. シェーグレン症候群の診断と治療マニュアル改訂第2版. 東京: 診断と治療社. 2014; 2-21.

3 診断基準・分類基準

SSの診断基準として、国内では厚生省改訂診断基準(JPN)(1999年)(表1)1)、国際的な分類基準として臨床研究の適応症例の選択にアメリカ・ヨーロッパ改訂分類基準(AECG)(2002年)2)が汎用されてきたが、さらにSjögren's International Collaborative Clinical Alliance(SICCA)がアメリカリウマチ学会分類基準(ACR)(2012年)3)を発表した。

厚生労働科研「自己免疫疾患に関する調査研究」班(研究代表者:住田孝之)では、同研究班拡大SS分科会の参加10施設(金沢医大、長崎大、兵庫医大、慶應大、東京女子医大、鶴見大、九州大、産業医大、京都大、筑波大)に通院中のSS患者およびSS疑いの患者のうち、JPN基準に挙げられた4項目(1. 生検病理組織検査、2. 口腔検査、3. 眼科検査、4. 血清検査(抗SS-A抗体、抗SS-B抗体))をすべて実施した症例694例(男性51例、女性643例)を対象に、3つの診断基準・分類基準の検証が行われた4)。各施設での臨床診断、前述の各基準の満足度に関して、調査票を用いて後ろ向きに検討され、主治医による臨床診断をゴールドスタンダードとして、3つの基準の感度・特異度・正確度が算出された。各施設における主治医による臨床診断は、SS476例(一次性SS302例、二次性SS174例)、非SS218例(他の膠原病合併なし197例、合併あり21例)であった。694例(SS476例、非SS218例)におけるJPN基準の感度は79.6%(95%信頼区間:77.8-81.0)、特異度は90.4%(95%信頼区間:86.4-93.4)、正確度は83.0%(95%信頼区間:80.5-84.9)、AECG基準の感度は78.6%(95%信頼区間76.7-80.0)、特異度は90.4%(95%信頼区間:86.4-93.4)、正確度は82.3%(95%信頼区間:79.8-84.2)、ACR基準の感度は77.5%(95%信頼区間:75.4-79.3)、特異度は83.5%(95%信頼区間:78.9-87.3)、正確度は79.4%(95%信頼区間:76.5-81.8)であった。以上より、主治医による臨床診断をゴールドスタンダードとした場合、感度はJPN基準、特異度はJPN基準、AECG基準、正確度はJPN基準が優れていた。

上記の結果を踏まえ、本邦の指定難病における診断基準としても JPN 基準が採用された。(坪井洋人、住田孝之)

表1 Sjögren症候群の厚生省改訂診断基準(1999年) (文献1より引用)

- 1 生検病理組織検査で次のいずれかの陽性所見を認めること
 - A 口唇腺組織4mm²当たり1focus(導管周囲に50個以上のリンパ球浸潤)以上
 - B 涙腺組織4mm²当たり1focus(導管周囲に50個以上のリンパ球浸潤)以上
- 2 口腔検査で次のいずれかの陽性所見を認めること
 - A 唾液腺造影でStage1(直径1mm未満の小点状陰影)以上の異常所見
 - B 唾液分泌量低下(ガム試験にて10分間で10ml以下またはサクソテストにて2分間で2g以下)があり、かつ唾液腺シンチグラフィにて機能低下の所見
- 3 眼科検査で次のいずれかの陽性所見を認めること
 - A シルマー試験で5分間に5mm以下で、かつローズベンガル試験でvan Bijsterveld score3以上
 - B シルマー試験で5分間に5mm以下で、かつ蛍光色素(フルオレセイン)試験で陽性
- 4 血清検査で次のいずれかの陽性所見を認めること
 - A 抗SS-A抗体陽性
 - B 抗SS-B抗体陽性

診断基準:上記4項目のうち、いずれか2項目以上を満たす

<参考文献>

- 1) Fujibayashi T, Sugai S, Miyasaka N, Hayashi Y, Tsubota K. Revised Japanese criteria for Sjögren's syndrome (1999): availability and validity. *Mod Rheumatol* 2004;14:425-434.
- 2) Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002;61:554-558.
- 3) Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell L, Baer A, Challacombe S, Lanfranchi H, et al. American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance cohort. *Arthritis Care Res* 2012;64:475-487.
- 4) Tsuboi H, Hagiwara S, Asashima H, Umehara H, Kawakami A, Nakamura H, et al. Validation of different sets of criteria for the diagnosis of Sjögren's syndrome in Japanese patients. *Mod Rheumatol* 2013;23:219-225.

4 疾患活動性評価

SSは乾燥症状を主体とするが、一部の患者はステロイドや免疫抑制剤などの治療を要するような比較的重篤な全身症状を呈しうる。これらの全身症状を含めた活動性評価のために、EULAR (The European League Against Rheumatism) が中心となって国際的にコンセンサスが得られた2つの疾患活動性指標-ESSPRI (EULAR Sjögren's Syndrome Patient Reported Index) 1)とESSDAI (EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index) 2)が作成された。ESSPRIは患者自身による自覚症状の評価で、ESSDAIは医師による全身症状の評価である。ESSPRI、ESSDAI日本語版は日本シェーグレン症候群学会のESSPRI/ESSDAI小委員会が作成し、タスクフォースで使用承認をうけた。なお、2015年にESSDAIの利用手引が発表されたことをうけて3)、ESSDAI日本語版が改定され、現在SS学会ホームページ(<http://sjogren.jp>)で参照可能である。

ESSPRIとESSDAIはSSの2つの側面(自覚症状と全身症状)を独立して評価するため、活動性を評価において両方のスコアを求めることが大切である。(西山進)

<参考文献>

- 1) Seror R et al. EULAR Sjögren's Syndrome Patient Reported Index (ESSPRI): development of a consensus patient index for primary Sjögren's syndrome. Ann Rheum Dis 2011;70:968-72. doi:10.1136/ard.2010.143743.
- 2) Seror R et al. EULAR Sjögren's syndrome disease activity index: development of a consensus systemic disease activity index for primary Sjögren's syndrome. Ann Rheum Dis 2010;69:1103-9. doi:10.1136/ard.2009.110619.
- 3) Seror R et al. EULAR Sjögren's syndrome disease activity index (ESSDAI) : a user guide. RMD open 2015;1:e000022. doi:10.1136/rmdopen-2014-000022.

【ESSDAI】(表 2)

ESSDAI は医師による全身評価のスコアで、12の領域(臓器特異的病変)それぞれ固有の重みに、活動性の度合い(0~3)をかけて、それらの総和を求めたものである。ESSDAI の点数が5点未満を低疾患活動性、5~13を中等度疾患活動性、14点以上を高疾患活動性とし、3点以上低下した場合を臨床的に意味のある改善とする¹⁾。なお、日常診療における評価を考慮した Clinical ESSDAI は免疫グロブリンや補体を含む生物学的領域を除いたものである²⁾。

留意すべき点として、ESSDAI は原発性 SS の活動性を評価することを目的に作成された指標であるため、SS と無関係な併発症の症状は活動性の評価から除外することが大切である。また本邦の指定難病における重症度基準でも ESSDAI が採用され、ESSDAI5 点以上が助成対象とされた。(西山進)

表2 ESSDAI(EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index)の各領域と点数

領域 (ドメイン)	重み (係数)	活動性	点数 (係数×活動性)
1 健康状態	3	無0□ 低1□ 中2□	0~6点
2 リンパ節腫脹およびリンパ腫	4	無0□ 低1□ 中2□ 高3□	0~12点
3 腺症状	2	無0□ 低1□ 中2□	0~4点
4 関節症状	2	無0□ 低1□ 中2□ 高3□	0~6点
5 皮膚症状	3	無0□ 低1□ 中2□ 高3□	0~9点
6 肺病変	5	無0□ 低1□ 中2□ 高3□	0~15点
7 腎病変	5	無0□ 低1□ 中2□ 高3□	0~15点
8 筋症状	6	無0□ 低1□ 中2□ 高3□	0~18点
9 末梢神経障害	5	無0□ 低1□ 中2□ 高3□	0~15点
10 中枢神経障害	5	無0□ 中2□ 高3□	0~15点
11 血液障害	2	無0□ 低1□ 中2□ 高3□	0~6点
12 生物学的所見	1	無0□ 低1□ 中2□	0~2点
ESSDAI (合計点数)			0点~123点

<参考文献>

- 1) Seror R et al. Defining disease activity states and clinically meaningful improvement in primary Sjögren's syndrome with EULAR primary Sjögren's syndrome disease activity (ESSDAI) and patient-reported indexes (ESSPRI). Ann Rheum Dis 2014. doi:10.1136/annrheumdis-2014-206008.
- 2) Seror R et al. Development of the ClinESSDAI: a clinical score without biological domain. A tool for biological studies. Ann Rheum Dis 2016 (Online first); doi:10.1136/annrheumdis-2015-208504.

【ESSPRI】(表 3)

ESSPRI は患者が3つの質問に0～10の 11 段階で自己評価を行い、3つの平均スコアを求める(表3)。たとえば、乾燥が7、疲労が6、痛みが2の場合、 $ESSPRI = (7 + 6 + 2) / 3 = 5$ となる。注意すべき点は、最近2週間のうちでもっとも症状が強かったときの状態を答えてもらうようにすることである。日本シェーグレン症候群患者の会の 202 名の協力のもとに ESSPRI 日本語版の検証を行った結果、ESSPRI と患者全般評価の相関係数は 0.67 と有意な正の相関($p < 0.001$)を示した。この結果は、EULAR プロジェクト参加 12 カ国より集めた原発性シェーグレン症候群 230 例による検討結果(相関係数 0.70)とほぼ一致しており、ESSPRI 日本語版が問題なく使用できることがわかった1)。(西山進)

表3 ESSPRI(EULAR Sjögren's Syndrome Patient Reported Index) (日本語版)

これからあなたの病気に関する質問をします。以下のすべての質問に答えてくださるよう、ご協力お願いします。なお、症状に対する質問は、最近の2週間で一番状態が悪かったときのことを答えてください。そして、あなたの状態を最もよく表していると思う場所に、例にならって×印をひとつだけつけてください。

例: 痛みは感じない 考えうる最大の痛み
012345678910

1) 最近2週間で、乾燥症状(目、口、鼻、皮膚など)はどの程度ですか？

乾燥症状はない 考えうる最大の乾燥症状
012345678910

2) 最近2週間で、疲労感はどの程度ですか？

疲労は感じない 考えうる最大の疲労感
012345678910

3) 最近2週間で、痛み(上肢や下肢の筋肉痛や関節痛)はどの程度ですか？

痛みは感じない 考えうる最大の痛み
012345678910

ご協力ありがとうございました。

ESSPRI [(1)+(2)+(3)]/3= 0～10点

<参考文献>

1)西山 進. 患者さんの疾患活動性評価方法—ESSPRI(ヨーロッパリウマチ学会患者評価による自覚症状の評価). 日本シェーグレン症候群患者の会 編. 日本シェーグレン白書—シェーグレン患者の実態 日本シェーグレン患者会員の横顔 調査報告書 2012. 金沢:NPO法人シェーグレンの会 ;2013. pp. 23-6.

疫学的特徴

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業「自己免疫疾患に関する調査研究」班(研究代表者:住田孝之)において、2011 年度に SS に関する全国疫学調査(一次調査、二次調査)が実施された。

一次調査では、2010 年 1 年間に全国の医療機関を受診した SS 患者数は 68,483 人と算出された。2011 年 10 月 1 日当時の本邦の全人口は 127,799,000 人と報告されており、SS の有病率は 0.05%と推定された1)2)。

二次調査では、調査票を用いて、主治医によって SS と診断された 2195 例の年齢、性別、病型(一次性、二次性)、腺外病変、治療内容に関して情報が収集された。平均年齢は 60.8±15.2 歳、男性/女性の比率は 1/17.4、病型は一次性/二次性 SS が 58.5%/39.2%、一次性 SS のうち腺型/腺外型は 69.1%/24.7%(不明 6.2%)であった1)2)。二次性 SS に合併する膠原病では、関節リウマチが 38.7%と最多であり、全身性エリテマトーデスが 22.2%で続いていた1)2)。(坪井洋人、住田孝之)

<参考文献>

1) 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業「自己免疫疾患に関する調査研究」

班(研究代表者:住田孝之)、平成 25 年度 総括・分担研究報告書

2) Tsuboi H, Asashima H, Takai C, Hagiwara S, Hagiya C, Yokosawa M, Hirota T, Umehara H, Kawakami A, Nakamura H, Sano H, Tsubota K, Ogawa Y, Takamura E, Saito I, Inoue H, Nakamura S, Moriyama M, Takeuchi T, Tanaka Y, Hirata S, Mimori T, Yoshifuji H, Ohta A, Matsumoto I, Sumida T. Primary and secondary surveys on epidemiology of Sjögren's syndrome in Japan. Mod Rheumatol 2014;24:464-470.

診療の全体的な流れ

SS を疑う乾燥症状(ドライマウス、ドライアイ)、全身症状(発熱、倦怠感、関節痛等)、検査異常(血球減少、ガンマグロブリン高値等)、腺外病変(間質性肺炎、神経障害、リンパ節腫脹、皮疹等)が診断の契機になる。SS を疑った際には、厚生省改訂診断基準(JPN)(1999 年)の項目を中心に診断に必要な検査を行い、次いで腺外病変の評価、他の膠原病合併の評価を行う。SS の診断、病型診断(一次性、二次性、腺型、腺外型)に基づき、治療方針を決定する。

なお、SS についての医学的理解を深め、患者同士のコミュニケーションを拡大することを目的として、本邦ではシェーグレン症候群患者の会(<http://maeda-shoten.com/sjogren/index.html>)が組織されている。(坪井洋人)

2 診療ガイドラインがカバーする内容に関する事項

3 システマティックレビューに関する事項

4 推奨決定から最終化、導入方針まで

2. 診療ガイドラインがカバーする内容に関する事項		
(1)タイトル	シェーグレン症候群診療ガイドライン	
(2)目的	シェーグレン症候群の診断、疾患活動性評価、治療の向上を目的とする	
(3)トピック	シェーグレン症候群	
(4)想定される利用者、利用施設	SS の診療にかかわるすべての医療従事者(かかりつけ医、膠原病内科医、眼科医、歯科口腔外科医、耳鼻咽喉科医、小児科医、コメディカル) SS・ドライアイ・ドライマウスの専門医だけではなく、一般臨床医も対象とする	
(5)既存ガイドラインとの関係	既存のガイドラインは存在しない	
(6)重要臨床課題	重要臨床課題 1	臨床症状:臨床所見(唾液腺病変、涙腺病変、腺外病変)、検査所見(血液検査、画像検査)、合併症、小児のシェーグレン症候群の特徴を明らかにする。
	重要臨床課題 2	治療法:口腔乾燥症の治療、眼乾燥症の治療、全身治療(ステロイド、免疫抑制薬)、生物学的製剤、小児に対する治療の有効性と安全性を明らかにする。
	重要臨床課題 3	妊娠出産管理:女性患者の妊娠出産管理における留意点を明らかにする。
(7)ガイドラインがカバーする範囲	シェーグレン症候群(一次性、二次性)を有する成人・小児	
(8)クリニカルクエスション(CQ)リスト	CQ1~CQ38	別記
3. システマティックレビューに関する事項		
(1)実施スケジュール	文献検索:3ヵ月 文献スクリーニング:3ヵ月 エビデンス総体の評価と統合:6ヵ月 (CQ 毎に並行して行い、全体として12ヵ月、2015年6月~2016年5月)	
(2)エビデンスの検索	(1)エビデンスタイプ:既存のガイドライン、システマティックレビュー論文、個別研究論文を、この順番の優先順位で検索する。個別研究論文としては、RCT、非ランダム化比較試験、観察研究、症例報告を検索の対象とする。 (2)データベース:既存のガイドラインについては、National Guideline Clearinghouse (NCG)、NICE Evidence Search、Minds ガイドラインセンターを検索。システマティックレビュー論文については、Cochrane Database of Systematic Reviews を検索。個別研究論文については、PubMed、医中誌、The Cochrane Library を検索。 (3)検索の基本方針:介入の検索に際しては、PICO フォーマットを用	

	<p>いる。</p> <p>(4)検索対象期間:すべてのデータベースについて、2000年～2015年5月。検索結果によっては、検索期間の延長可能。</p> <p>*文献検索は日本医学図書館協会に依頼する。</p>
(3)文献の選択基準、除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・採用条件を満たす既存のガイドライン、システマティックレビュー論文が存在する場合には、それを第1優先とする。 ・採用条件を満たす既存のガイドライン、システマティックレビュー論文がない場合には、個別研究論文を対象として、de novoでSRを実施する。 ・De novoのSRでは、採用条件を満たすRCTを優先して実施する。 ・採用条件を満たすRCTがない場合には、観察研究を対象とする。 ・CQによっては、症例集積研究、症例報告も対象とする。
(4)エビデンスの評価と統合の方法	<ul style="list-style-type: none"> ・エビデンス総体の強さの評価は、「Minds 診療ガイドライン作成の手引き2014」および「Minds 診療ガイドライン作成マニュアル Ver2.0」の方法に基づく。 ・エビデンス総体の統合は、質的な統合を基本とし、適切な場合は量的な統合も実施する。 <p>エビデンス総体のエビデンスの強さ</p> <p>A(強):効果の推定値に強く確信がある</p> <p>B(中):効果の推定値に中等度の確信がある</p> <p>C(弱):効果の推定値に対する確信は限定的である</p> <p>D(とても弱い):効果の推定値がほとんど確信できない</p> <p>*RCTのみでまとめられたエビデンス総体の初期評価は「A」、観察研究(コホート研究、ケースコントロール研究)のみでまとめられたエビデンス総体の初期評価は「C」、症例報告・症例集積研究のみでまとめられたエビデンス総体の初期評価は「D」とする。</p> <p>*エビデンスの強さの評価を下げる5項目(バイアスリスク、非直接性、非一貫性、不精確、出版バイアス)、上げる3項目(介入による大きな効果、用量-反応勾配、可能性のある交絡因子による効果の減弱)の検討を行い、エビデンスの強さを分類する。</p>
4. 推奨作成から最終化、公開までに関する事項	
(1)推奨作成の基本方針	<ul style="list-style-type: none"> ・SRチームが作成したエビデンス総体の作業シートを用い、アウトカム毎に評価されたエビデンスの強さ(エビデンス総体)を統合して、CQに対するエビデンス総体の総括を提示する。 <p>推奨決定のための、アウトカム全般のエビデンスの強さ</p> <p>A(強):効果の推定値に強く確信がある</p> <p>B(中):効果の推定値に中等度の確信がある</p> <p>C(弱):効果の推定値に対する確信は限定的である</p> <p>D(とても弱い):効果の推定値がほとんど確信できない</p> <ul style="list-style-type: none"> ・推奨の強さの決定は、ガイドライン作成グループの投票(修正デルファイ法)による。ガイドライン作成グループの70%以上(12/17名以上)の一致で推奨の強さを決定する。70%以上の一致が得られるまで、推奨案の修正・投票を繰り返し、推奨文・推奨度を決定する。 ・推奨の決定には、エビデンスの評価と統合で求められた「エビデンス

	の強さ」、「益と害のバランス」の他、「患者価値観の多様性」、「経済的な視点」も考慮して、推奨とその強さを決定する。
(2)最終化	関連学会(日本リウマチ学会、日本シェーグレン症候群学会)からのパブリックコメントを募集して、結果を最終版に反映させる。
(3)外部評価の具体的方法	関連学会からのパブリックコメントに対して、ガイドライン作成グループは診療ガイドラインを変更する必要性を討議して、対応を決定する。
(4)公開の予定	<ul style="list-style-type: none"> ・パブリックコメントへの対応が終了したら、ガイドライン総括委員会が公開の最終決定をする。 ・公開の方法は、ガイドライン作成グループとガイドライン総括委員会が協議の上決定する。

第 3 章

推獎

【5-3 推奨提示】

CQ	SSCQ1 診断、治療方針の決定に有用な口腔検査は何か
推奨	SSの診断、治療方針の決定に有用な口腔検査としては吐唾法、サクソテスト、ガムテスト、口唇腺生検を推奨する
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input checked="" type="checkbox"/> 1 (強い) : 「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する
	<input type="checkbox"/> 2 (弱い) : 「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

【5-4 推奨作成の経過】

SSCQ1 診断、治療方針の決定に有用な口腔検査は何か

本 CQ のアウトカムとして、診断率の向上、治療方針の決定、病態の把握、有害事象、口腔乾燥症状との相関が挙げられていたが、この推奨を作成するに当たり、SS 患者に対する、診断・病態把握について、診断率向上を重視し、吐唾法、サクソテスト、ガムテスト、口唇腺生検、耳下腺部分生検についてシステマティックレビューを行った。

その結果、吐唾法、サクソテスト、ガムテスト、口唇腺生検、耳下腺部分生検はいずれも SS の診断率の向上に寄与すると考えられた。特に、治療方針の決定および病態把握には口唇腺生検が有用であった。いずれの検査も比較的安全とされているが、耳下腺生検については、若干ではあるが顔面神経損傷等の可能性もあり、専門技術が必要であるため、口唇腺生検のみを推奨とした。口腔乾燥症状との相関については明確なエビデンスは存在しなかった。いずれも、観察研究のみでエビデンスの総括は D (非常に弱い) であった。

以上より、SS の診断、治療方針の決定に有用な口腔検査としては吐唾法、サクソテスト、ガムテスト、口唇腺生検が最も有効な方法と判断した。これらの検査は、厚労省の診断基準 (1999 年) およびアメリカ・ヨーロッパ合同班の基準 (2002 年) にも採用され、広く認知されている。

いずれの検査も保険適応されており、患者の経費増額などの負担はないと考えられる。

【4-10 SR レポートのまとめ】

SSCQ01 診断、治療方針の決定に有用な口腔検査は何か

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

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

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

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

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

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

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

【4-4 引用文献リスト】

SSCQ01 診断、治療方針の決定に有用な口腔検査は何か

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

		histological features.
	McGuirt WF Jr. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 128:1279–1281, 2002 [12]	The role of parotid biopsy in the diagnosis of pediatric Sjögren syndrome.

【5-3 推奨提示】

CQ	CQ2 診断、治療方針の決定に有用な眼科検査は何か？
推奨	SSの診断率の向上、病態の把握に有用な検査としてはシルマーテスト、BUT、ローズベンガル染色、リサミングリーングリーン染色、フルオレセイン染色を提案する。
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input type="checkbox"/> 1 (強い) :「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する <input checked="" type="checkbox"/> 2 (弱い) :「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

【5-4 推奨作成の経過】

SSCQ2 診断、治療方針の決定に有用な眼科検査は何か

本 CQ のアウトカムとして、診断率の向上、治療方針の決定、治療の早期開始、病態の把握、有害事象があげられていたが、本推奨では眼科医にコンセンサスが得られている日常臨床で汎用されているドライアイの検査方法に重点をおき、有用性を検討した。

シルマーテスト、フルオレセインテスト、ローズベンガルテスト、リサミングリーングリーンテスト、涙液層破壊時間に関してシステマティックレビューが行われた。システマティックレビューの結果、5本の該当論文が抽出された。これらの検査法により SS と SS 以外のドライアイとの間に有意差をみとめるものもあったが、観察研究(前向き試験3本、後方視試験2本)のみで、エビデンスの総括は D (非常に弱い)であり、明確なエビデンスは存在しなかった。メタアナリシスにすすめる研究は存在しなかった。

以上より、SS の診断率の向上、病態の把握に有用な検査としてはシルマーテスト、BUT、ローズベンガル染色、リサミングリーングリーン染色、フルオレセイン染色を提案することと判断した。推奨文決定の間に検査の侵襲が少ない検査からの優先度をきめることが提案されたため、以下の文面を推奨文の副文とすることを提案する。

「診断に必要な検査としてはすべての検査が有用であるが、侵襲性を鑑み、フルオレセイン染色検査(ブルーフリーフィルター付き検査ならフルオレセイン染色検査のみで可)、リサミングリーングリーン染色検査、ローズベンガル染色検査の順に優先度が高いと考えられる。」

SS 患者にとってこれらの検査はドライアイの診断に有用であるがシルマーテストの侵襲性やローズベンガルの刺激感等の日常診療で遭遇する有害事象については、今回の検討では、報告が得られず不明である。眼科検査が治療方針の決定、治療の早期開始に資するか、あるいは眼科検査の有害事象に関してはエビデンスに乏しく、本推奨における今後の課題である。

【4-10 SRレポートのまとめ】

SSCQ2 診断、治療方針の決定に有用な眼科検査は何か

＜SS の眼科検査＞

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

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

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

【4-4 引用文献リスト】

SSCQ2 診断、治療方針の決定に有用な眼科検査は何か

採用論文	Versura P, et al. Eye. 2007; 21: 229-37 [1]	Diagnostic performance of tear function tests in Sjögren's syndrome patients.
	Mizuno Y, et al. Jpn J Ophthalmol 2010;54:259-265 [2]	Association Between Clinical Diagnostic Tests and Health-Related Quality of Life Surveys in Patients with Dry Eye Syndrome
	Wakamatsu TH, et al. IOVS 2010;51:144-150 [3]	Conjunctival In Vivo Confocal Scanning Laser Microscopy in Patients with Sjögren Syndrome
	Whitcher JP, et al. Am J Ophthalmol. 2010; 149: 405-15 [4]	A simplified quantitative method for assessing keratoconjunctivitis sicca from the Sjögren's Syndrome International Registry.
	Qiu X, et al. Acta Ophthalmol. 2012; 90: 359-66 [5]	The diagnostic significance of Fourier-domain optical coherence tomography in Sjögren syndrome, aqueous tear deficiency and lipid tear deficiency

【5-3 推奨提示】

CQ	SSCQ3 予後に影響する腺外病変にはどのようなものがあるか	
推奨	予後に影響する特定の腺外病変は明らかではないが、腺外病変の存在は予後に影響するリスク因子として考慮することを提案する	
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input type="checkbox"/> 1 (強い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する
	<input checked="" type="checkbox"/> 2 (弱い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

【5-4 推奨作成の経過】

SSCQ3 予後に影響する腺外病変にはどのようなものがあるか

本 CQ のアウトカムとして生命予後の悪化、QOL の低下が挙げられ、システマティックレビューが行われた。

システマティックレビューの結果、特定の腺外病変が予後に与える影響について検証された報告がないため、腺外病変の存在が一次性シェーグレン症候群患者の予後に関与するリスク因子として見出されたことを重要視した。10 のコホート研究からなるメタアナリシスに基づくが、論文はこの 1 編のみであり、観察時期、観察期間、治療介入に関して一貫性に乏しく、CQ に対するエビデンスの総括は C(弱)であった。

以上のように、予後に影響する特定の腺外病変が明らかではないため CQ に合致する推奨ではないが、腺外病変の存在を一次性シェーグレン症候群患者の予後に影響するリスク因子として考慮することが最も適切と判断した。

腺外病変の存在が一次性シェーグレン症候群患者の予後に影響するリスク因子として見出されていることを踏まえ、診療計画を作成することは有用と考えられる。

【4-10 SRレポートのまとめ】

SSCQ3 予後に影響する腺外病変にはどのようなものがあるか

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

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

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

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

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

【4-4 引用文献リスト】

SSCQ3 予後に影響する腺外病変にはどのようなものがあるか

採用論文	Singh AG, Rheumatology, 2016 [1]	Rate, risk factors and causes of mortality in patients with Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis of cohort studies
------	--	---

【5-3 推奨提示】

CQ	SSCQ4 特徴的な皮膚病変は何か	
推奨	環状紅斑と皮膚血管炎を特徴的な皮膚病変として考慮することを提案する	
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input type="checkbox"/> 1 (強い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する
	<input checked="" type="checkbox"/> 2 (弱い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

【5-4 推奨作成の経過】

SSCQ4 特徴的な皮膚病変は何か

本CQのアウトカムとして診断感度の向上、診断特異度の向上、重症度判定、予後予測が挙げられていたが、本CQに対する推奨の作成に当たっては、診断や疾患活動性・重症度の評価の向上に寄与しうることを重要視した。

システマティックレビューの結果、一次性シェーグレン症候群に特徴的な皮膚病変として環状紅斑と皮膚血管炎が挙げられた。最新、かつ最も網羅的であるEULAR-SS Task Force recommendationsに基づくが、採用論文はこの1編のみであり、感度・特異度などの記載が乏しいため、CQに対するエビデンスの総括はC(弱)であった。

以上より、環状紅斑と皮膚血管炎を特徴的な皮膚病変として考慮することが最も適切と判断した。

特徴的な皮膚病変の1つとして皮膚血管炎を含めたため病理組織学的所見が重要となるが、皮膚生検の実施については侵襲性や費用の増加などを勘案すると患者(および家族)の意向はばらつくと考えられる。

【4-10 SRレポートのまとめ】

SSCQ4 特徴的な皮膚病変は何か

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

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

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

【4-4 引用文献リスト】

SSCQ4 特徴的な皮膚病変は何か

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

【5-3 推奨提示】

CQ	SSCQ5 特徴的な腎病変は何か
推奨	間質性腎炎・尿細管性アシドーシス、ついで糸球体腎炎を特徴的な腎病変として考慮することを提案する
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input type="checkbox"/> 1 (強い) :「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する
	<input checked="" type="checkbox"/> 2 (弱い) :「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

【5-4 推奨作成の経過】

SSCQ5 特徴的な腎病変は何か

本 CQ のアウトカムとして診断感度の向上、診断特異度の向上、重症度判定、予後予測が挙げられていたが、本 CQ に対する推奨の作成に当たっては、診断や疾患活動性・重症度の評価の向上に寄与しうることを重要視した。

システマティックレビューの結果、一次性シェーグレン症候群に特徴的な腎病変として間質性腎炎・尿細管性アシドーシスと糸球体腎炎が挙げられた。頻度は間質性腎炎・尿細管性アシドーシスが糸球体腎炎に比べ 2 倍以上高かった。最新、かつ最も網羅的である EULAR-SS Task Force recommendations に基づくが、採用論文はこの 1 編のみであり、感度・特異度などの記載が乏しいため、CQ に対するエビデンスの総括は C(弱)であった。

以上より、間質性腎炎・尿細管性アシドーシス、ついで糸球体腎炎を特徴的な腎病変として考慮することが最も適切と判断した。なお、頻度の違いを考慮し、推奨において両病変は並列的に列挙せず、“ついで”を挿入して表記することとした。

診断のための尿検査や採血検査は侵襲性が低く患者(および家族)の意向にばらつきは少ないと思われるが、腎生検の実施については侵襲性や費用の増加などを勘案すると患者(および家族)の意向はばらつくと考えられる。

【4-10 SRレポートのまとめ】

SSCQ5 特徴的な腎病変は何か

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

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

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

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

【4-4 引用文献リスト】

SSCQ5 特徴的な腎病変は何か

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

【5-3 推奨提示】

CQ	SSCQ6 特徴的な末梢神経障害は何か
推奨	多発性神経炎、脳神経障害、ついで多発性単神経炎を特徴的な末梢神経障害として考慮することを提案する
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input type="checkbox"/> 1 (強い) :「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する
	<input checked="" type="checkbox"/> 2 (弱い) :「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

【5-4 推奨作成の経過】

SSCQ6 特徴的な末梢神経障害は何か

本 CQ のアウトカムとして診断感度の向上、診断特異度の向上、重症度判定、予後予測が挙げられていたが、本 CQ に対する推奨の作成に当たっては、診断や疾患活動性・重症度の評価の向上に寄与しうることを重要視した。

システマティックレビューの結果、一次性シェーグレン症候群で生じる末梢神経障害として多発性神経炎、脳神経障害、多発性単神経炎が挙げられた。頻度は多発性神経炎、脳神経障害が多発性単神経炎に比べそれぞれ約 3 倍、2 倍以上高かった。採用論文は単一施設における後ろ向きコホート観察研究 1 編のみであり(ただし本邦施設でのデータである)、感度・特異度などの記載が乏しいため、CQ に対するエビデンスの総括は C(弱)であった。

以上より、多発性神経炎、脳神経障害、ついで多発性単神経炎を特徴的な末梢神経障害として考慮することが最も適切と判断した。なお、頻度の違いを考慮し、推奨において各病変は並列的に列挙せず、多発性神経炎、脳神経障害の後に”ついで”を挿入して多発性単神経炎を表記することとした。

診断のための神経伝導速度検査や採血検査などは侵襲性が低く患者(および家族)の意向にばらつきは少ないと思われるが、神経生検の実施については侵襲性や費用の増加などを勘案すると患者(および家族)の意向はばらつくと考えられる。

【4-10 SRレポートのまとめ】

SSCQ6 特徴的な末梢神経障害は何か

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

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

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

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

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

【4-4 引用文献リスト】 SSCQ6 特徴的な末梢神経障害は何か

採用論文	Gono T, Clin Rheumatol, 2011 [1]	Clinical manifestations of neurological involvement in primary Sjögren's syndrome.
------	----------------------------------	--

【5-3 推奨提示】

CQ	SSCQ7 特徴的な中枢神経障害は何か
推奨	特徴的な中枢神経障害の病態として脳症、無菌性髄膜炎、ついで脳白質・脊髄病変を、また症状として頭痛、認知障害、気分障害を考慮することを提案する
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input type="checkbox"/> 1 (強い) : 「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する
	<input checked="" type="checkbox"/> 2 (弱い) : 「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

【5-4 推奨作成の経過】

SSCQ7 特徴的な中枢神経障害は何か

本 CQ のアウトカムとして診断感度の向上、診断特異度の向上、重症度判定、予後予測が挙げられていたが、本 CQ に対する推奨の作成に当たっては、診断や疾患活動性・重症度の評価の向上に寄与しうることを重要視した。

システマティックレビューの結果、一次性シェーグレン症候群で生じる中枢神経障害として、病態学的・病理組織学的な観点からは脳症、無菌性髄膜炎、脳白質・脊髄病変が、機能障害の観点からは頭痛、認知障害、気分障害が挙げられた。頻度は脳症、無菌性髄膜炎が脳白質・脊髄病変に比べそれぞれ約 3 倍、約 2 倍高かった。採用論文は病態学的・病理組織学的分類、機能障害による分類がそれぞれ 1 編のみで、ともに単一施設におけるコホート観察研究であり、感度・特異度などの記載が乏しいため、CQ に対するエビデンスの総括は C(弱)であった。

以上より、特徴的な中枢神経障害の病態として脳症、無菌性髄膜炎、ついで脳白質・脊髄病変を、また症状として頭痛、認知障害、気分障害を考慮することが最も適切と判断した。なお、頻度の違いを考慮し、推奨において各病態は並列的に列挙せず、脳症、無菌性髄膜炎の後に”ついで”を挿入して脳白質・脊髄病変を表記することとした。

診断のための画像検査や血液検査の侵襲性は低い、髄液検査は一定の侵襲性があり、いずれにおいても費用は増加するため、これらの実施において患者(および家族)の意向はばらつくと考えられる。

【4-10 SRレポートのまとめ】

SSCQ7 特徴的な中枢神経障害は何か

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

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

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

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

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

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

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

【4-4 引用文献リスト】 SSCQ7 特徴的な中枢神経障害は何か

採用論文	Morreale M, PLoS One, 2014. [1]	Neurological involvement in primary Sjögren syndrome: a focus on central nervous system.
	Gono T, Clin Rheumatol, 2011. [2]	Clinical manifestations of neurological involvement in primary Sjögren's syndrome.

【5-3 推奨提示】

CQ	SSCQ8 特徴的な肺病変は何か
推奨	気道(末梢気道)病変、間質性肺疾患を特徴的な肺病変として考慮することを提案する
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input type="checkbox"/> 1 (強い) :「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する
	<input checked="" type="checkbox"/> 2 (弱い) :「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

【5-4 推奨作成の経過】

SSCQ8 特徴的な肺病変は何か

本CQのアウトカムとして診断感度の向上、診断特異度の向上、重症度判定、予後予測が挙げられていたが、本CQに対する推奨の作成に当たっては、診断や疾患活動性・重症度の評価の向上に寄与しうることを重要視した。

システマティックレビューの結果、一次性シェーグレン症候群で生じる肺病変に関する特徴的な所見として、肺機能異常では拘束性換気障害、閉塞性換気障害が、HRCT所見では気管支拡張症／細気管支拡張症／細気管支異常、すりガラス陰影／間質性変化が、病理組織学的所見ではNSIP、細気管支炎、UIP、LIPなどが挙げられた。これは最新、かつ最も網羅的であるEULAR-SS Task Force recommendationsに基づくが、採用論文はこの1編のみであり、感度・特異度などの記載が乏しいため、CQに対するエビデンスの総括はC(弱)であった。

以上の肺機能異常所見、HRCT所見、病理組織学的所見を組み合わせ、気道(末梢気道)病変、間質性肺疾患を特徴的な肺病変として考慮することが最も適切と判断した。なお、気道病変は細気管支病変の記載が多かったため、“(末梢気道)”と付した。

診断のための画像検査の侵襲性は低いが費用の増加の点で患者(および家族)の意向にばらつきが生じ、気管支鏡検査による生検の実施については侵襲性や費用の増加などの点で患者(および家族)の意向がばらつくと考えられる。

【4-10 SRレポートのまとめ】

SSCQ8 特徴的な肺病変は何か

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

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

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

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

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

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

【4-4 引用文献リスト】

SSCQ8 特徴的な肺病変は何か

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

【5-3 推奨提示】

CQ	SSCQ9 特徴的な関節病変は何か	
推奨	罹患関節数5関節未満、X線写真上の骨びらんや抗CCP抗体を伴わない対称性多関節炎を特徴的な関節病変として考慮することを提案する	
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input type="checkbox"/> 1 (強い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する
	<input checked="" type="checkbox"/> 2 (弱い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

【5-4 推奨作成の経過】

SSCQ9 特徴的な関節病変は何か

本CQのアウトカムとして診断感度の向上、診断特異度の向上、重症度判定、予後予測が挙げられていたが、本CQに対する推奨の作成に当たっては、診断や疾患活動性・重症度の評価の向上に寄与しうることを重要視した。

システマティックレビューの結果、一次性シェーグレン症候群で生じる関節炎は、対称性関節炎であり、罹患関節は5関節未満であることが多く、X線写真上の骨びらんや抗CCP抗体は低頻度であった。これは最新、かつ最も網羅的であるEULAR-SS Task Force recommendationsに基づくが、採用論文はこの1編のみであり、感度・特異度などの記載が乏しいため、CQに対するエビデンスの総括はC(弱)であった。

以上より、罹患関節数5関節未満、X線写真上の骨びらんや抗CCP抗体を伴わない対称性多関節炎を特徴的な関節病変として考慮することが最も適切と判断した。

診断のための血液検査や画像検査の侵襲性は低いが費用の増加の点で患者(および家族)の意向がばらつくと考えられる。

【4-10 SRレポートのまとめ】

SSCQ9 特徴的な関節病変は何か

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

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

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

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

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

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

【4-4 引用文献リスト】

SSCQ9 特徴的な関節病変は何か

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

【5-3 推奨提示】

CQ	SSCQ10 診断に有用な自己抗体は何か
推奨	乾燥症状を呈する患者に対して、シェーグレン症候群の診断のため抗SS-A/Ro抗体、抗SS-B/La抗体の測定を推奨する
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input checked="" type="checkbox"/> 1 (強い) : 「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する
	<input type="checkbox"/> 2 (弱い) : 「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

【5-4 推奨作成の経過】

SSCQ10 診断に有用な自己抗体は何か

本 CQ においては、自己抗体として抗 SS-A/Ro 抗体、抗 SS-B/La 抗体、抗核抗体、リウマトイド因子、抗セントロメア抗体、抗 CCP 抗体を、アウトカムとして原発性シェーグレン症候群(pSS)の感度・特異度の向上、および、pSS の特定の臨床所見との関連を設定した。

システマティックレビューの結果、対象を自覚的な眼または口腔の乾燥症状を有する患者に設定し、pSS 診断のゴールドスタンダードに専門医による臨床診断を設定した研究が 1 件同定された。この研究において、「抗 SS-A/Ro 抗体、抗 SS-B/La 抗体のいずれか陽性」の感度、特異度が 83.7%、91.5%と比較的高く、抗核抗体、リウマトイド因子の感度、特異度はこれらに比べていずれも低かった。抗セントロメア抗体、抗 CCP 抗体の感度、特異度を示すデータはなかった。

仮にドライアイまたはドライマウス患者のうち pSS と診断される事前確立を 10%と見積もれば、「抗 SS-A/Ro 抗体、抗 SS-B/La 抗体のいずれか陽性」であった場合の事後確率は 52.2%、両者陰性であった場合は 1.9%となり、小唾液腺生検など次の診断検査を行うべき患者を選択することが可能になる。このことから、少なくとも乾燥症状を呈する患者に対しては、SS 診断のために抗 SS-A/Ro 抗体、抗 SS-B/La 抗体を測定することを推奨しうると判断した。

乾燥症状を伴わず、腺外臓器病変から pSS を疑う患者の診断における自己抗体の有用性を示すエビデンスは存在しなかった。しかし専門家の経験から、乾燥症状がない場合でも、SS を疑う臓器病変やデータが存在していれば、診断のために抗 SS-A/Ro 抗体、抗 SS-B/La 抗体を測定することは有用であると考えられる。

なお、専門家の意見として、抗 SS-B/La 抗体が単独陽性であることは稀で、通常は抗 SS-B/La 抗体陽性の場合、抗 SS-A/Ro 抗体も陽性である。したがって、スクリーニング検査としては、まず抗 SS-A/Ro 抗体を測定し、これが陽性であった場合に抗 SS-B/La 抗体を追加で

測定することが医療経済上効率の良い方針と考える。一方、抗核抗体陰性でも抗 SS-A/Ro 抗体が陽性である場合があるため、SS を含めて幅広く膠原病を疑う場合には、抗核抗体と抗 SS-A/Ro 抗体を同時に測定することが望ましい。

自己抗体の測定は保険適応の採血検査であり、患者(家族)の意向のばらつきは少ないと考えられた。

特定の臨床症状との関連を検討した研究は、コホート研究 2 件、横断研究 2 件が同定され、抗セントロメア抗体とレイノー現象との関連、抗 CCP 抗体と骨びらんを伴わない関節炎との関連が示唆されたのみであった。

本 CQ におけるエビデンスの総括は D (非常に弱い) であった。

【4-10 SR レポートのまとめ】

SSCQ10 診断に有用な自己抗体は何か

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

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

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

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

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

【4-4 引用文献リスト】

SSCQ10 診断に有用な自己抗体は何か

採用論文	Retmazo S. Clin Exp Rheumatol, 2012 [1]	Anti-Ro52 antibody testing influences the classification and clinical characterisation of primary Sjögren's syndrome.
	Shiboski SC. Arthritis	American college of rheumatology classification

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

【5-3 推奨提示】

CQ	SSCQ11 診断に有用な血液検査所見は何か
推奨	シェーグレン症候群の診断に有用な血液検査所見として、血球減少や高ガンマグロブリン血症等を提案する。
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input type="checkbox"/> 1 (強い) :「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する
	<input checked="" type="checkbox"/> 2 (弱い) :「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

CQ 11 【5-4 推奨作成の経過】

SSCQ11 診断に有用な血液検査所見は何か

本 CQ では自己抗体以外の SS に関連した血液検査所見である白血球減少、血小板減少、血清 IgG 値などの項目について、アウトカムとして原発性シェーグレン症候群(pSS)の感度・特異度の向上、重症度や疾患活動性の判定、腺外病変の診断を設定した。

システマティックレビューの結果、SS の診断、重症度の判定、腺外病変の診断における各項目の有用性を検討した明確なエビデンスは存在せず、感度、特異度を算出し得るエビデンスも存在しなかった。エビデンスの総括は D(非常に弱い)であった。

専門家の意見としても、SS の診断における有用性という観点からは、血球減少や高ガンマグロブリン血症といった血液検査は弱く推奨するに留まると判断した。一方、重症度および疾患活動性の評価、合併する腺外臓器病変の評価という観点からは、血算、肝機能、腎機能、電解質、甲状腺機能、ガンマグロブリンなどの血液検査が望ましいと考えられた。

患者(家族)の意向は、SS 診断という観点からは、有用性とコストとのバランスを勘案するとばらつくと考えられた。一方、重症度および疾患活動性の評価、合併する腺外臓器病変の評価という観点からは、有用性が高ければつきは少ないものと考えられた。

【4-10 SRレポートのまとめ】

SSCQ11 診断に有用な血液検査所見は何か

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

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

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

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

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

腺外病変の診断において、血小板減少と皮膚症状、肝機能異常と神経症状、皮膚症状との関連が考えられる。甲状腺機能異常については、甲状腺機能異常の発症頻度は同年代のコントロールと有意差なく、腺外症状の出現頻度は甲状腺疾患の有無と関連がないことが考えられる。

【4-4 引用文献リスト】

SSCQ11 診断に有用な血液検査所見は何か

採用論文	Yang Y, et al: International Journal of Rheumatic disease, 2013;16:173-177 [1]	The clinical and laboratory characteristics of Sjögren's syndrome that progresses to systemic lupus erythematosus: a retrospective case-control study
	Caramaschi P, Rheumatol Int 2013;33:1271-1275 [2]	The co-occurrence of Hashimoto thyroiditis in primary Sjögren's syndrome defines a subset of patients with milder clinical phenotype
	青木昭子、日本臨床免疫学会雑誌、2004:27、397-401 [3]	原発性シェーグレン症候群における肝障害の検討
	青木昭子、日本臨床免疫学会雑誌、2000:23、124-128 [4]	原発性シェーグレン症候群における血球異常の臨床的検討
	Pertovaara M, Ann Rheum Dis, 2001;60:467-72 [5]	A longitudinal cohort study of Finnish patients with primary Sjögren's syndrome: clinical, immunological, and epidemiological aspects.
	Ramos-Casals M, Medicine (Baltimore),2000 [6]	Thyroid disease in primary Sjögren syndrome. Study in a series of 160 patients.

【5-3 推奨提示】

CQ	SSCQ12 腺病変の評価に有用な画像検査にはどのようなものがあるか
推奨	腺病変の評価に有用な画像検査として、エコー検査、MRI検査、唾液腺シンチグラフィ検査、唾液腺造影検査を提案する
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input type="checkbox"/> 1 (強い) : 「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する
	<input checked="" type="checkbox"/> 2 (弱い) : 「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

【5-4 推奨作成の経過】

SSCQ12 腺病変の評価に有用な画像検査にはどのようなものがあるか

本 CQ のアウトカムとして、エコー検査や MRI 検査は国際的な診断・分類基準には含まれていないが、唾液腺シンチグラフィ検査や唾液腺造影検査との同等性や汎用性を重視した。

唾液腺シンチグラフィ検査と唾液腺造影検査は、厚生労働省研究班シェーグレン症候群改定診断基準に含まれているが、ブラインドされた研究はなく、メタアナリシスの報告はなかった。エコー検査と MRI 検査の有用性は個々の研究成果で述べられているが、これらもブラインドされた研究はなく、メタアナリシスの報告はなかった。エビデンスの総括は C(弱)であった。

以上より、腺病変の評価に有用な画像検査として、エコー検査、MRI 検査、唾液腺シンチグラフィ検査、唾液腺造影検査を提案すると判断した。しかしながら、これらの検査は検査費用や侵襲性は異なり、患者の意向のばらつきはあると考えられる。

【4-10 SRレポートのまとめ】

SSCQ12 腺病変の評価に有用な画像検査にはどのようなものがあるか

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

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

については感度・特異度などのデータは得られなかった。

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

【4-4 引用文献リスト】

SSCQ12 腺病変の評価に有用な画像検査にはどのようなものがあるか

採用論文	Takagi Y. Rheumatology (Oxford), 2014 [1]	Ultrasonography as an additional item in the American College of Rheumatology classification of Sjögren's syndrome.
	Takagi Y. Ann Rheum Dis, 2010 [2]	Salivary gland ultrasonography: can it be an alternative to sialography as an imaging modality for Sjögren's syndrome?
	Chikui T. Ultrasound Med Biol. 2009 [3]	A quantitative analysis of sonographic images of the salivary gland: a comparison between sonographic and sialographic findings.
	Takagi Y. Rheumatology (Oxford), 2015 [4]	Salivary gland ultrasonography as a primary imaging tool for predicting efficacy of xerostomia treatment in patients with Sjögren's syndrome.
	Milic VD, Scand J Rheumatol, 2010 [5]	Major salivary gland sonography in Sjögren's syndrome: diagnostic value of a novel ultrasonography score (0-12) for parenchymal inhomogeneity.
	Takagi Y. J Magn Reson Imaging.2005 [6]	Fast and high-resolution MR sialography using a small surface coil.
	Takagi Y. AJNR Am J Neuroradiol. 2005 [7]	MR microscopy of the parotid glands in patients with Sjögren's syndrome: quantitative MR diagnostic criteria.
	El Miedany YM. Joint Bone Spine.2004 [8]	Quantitative ultrasonography and magnetic resonance imaging of the parotid gland: can they replace the histopathologic studies in patients with Sjögren's syndrome?
	Izumi M. AJR Am J Roentgenol, 2000 [9]	MR imaging of the salivary glands in sicca syndrome: comparison of lipid profiles and imaging in patients with hyperlipidemia and patients with Sjögren's

	syndrome.
武田真由美. 日口粘膜炎誌,2002 [10]	Sjögren 症候群の診断における MR-sialography の検討
Ramos-Casals M, J Rheumatol, 2010 [11]	Clinical and prognostic significance of parotid scintigraphy in 405 patients with primary Sjögren's syndrome.
Shizukuishi K. Ann Nucl Med. 2003 [12]	Scoring analysis of salivary gland scintigraphy in patients with Sjögren's syndrome.
Zou Q. Clin Rheumatol, 2012 [13]	Semi-quantitative evaluation of salivary gland function in Sjögren's syndrome using salivary gland scintigraphy.
Booker J. Nucl Med Commun, 2004 [14]	Appropriate utilization of semi-quantitative analysis in salivary scintigraphy.
Tonami H. J Comput Assist Tomogr, 2001 [15]	A comparative study between MR sialography and salivary gland scintigraphy in the diagnosis of Sjögren syndrome.
Kim HA. Nuklearmedizin, 2014 [16]	Salivary gland scintigraphy in Sjögren's syndrome. Comparison of the diagnostic performance of visual and semiquantitative analysis.
Aung W. J Nucl Med, 2001 [17]	Study of quantitative oral radioactivity in salivary gland scintigraphy and determination of the clinical stage of Sjögren's syndrome.
Dugonjic S. Hell J Nucl Med, 2014 [18]	Evaluation of diagnostic parameters from parotid and submandibular dynamic salivary glands scintigraphy and unstimulated sialometry in Sjögren's syndrome.
宮本 俊明. 聖隷浜松病院医学雑誌, 2003 [19]	シェーグレン症候群に対する定量的唾液腺シンチグラフィの応用
Tomiita M. Clin Exp Rheumatol.2005 [20]	Usefulness of magnetic resonance sialography in patients with juvenile Sjögren's syndrome.
Kalk WW. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral [21] Radiol Endod, 2001	Morbidity from parotid sialography.
Shimizu M. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.2006	Sonographic diagnostic criteria for screening Sjögren's syndrome.

	[22]	
	大林尚人. 歯科放射線,2004 [23]	MR シアログラフィーを用いたシェーグレン症候群の診断

【5-3 推奨提示】

CQ	SSCQ13 唾液腺エコーは診断, 重症度, 治療反応性評価にどれだけ寄与するか
推奨	唾液腺エコーは、腺病変の診断と重症度の評価に有用であると提案する
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input type="checkbox"/> 1 (強い) : 「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する
	<input checked="" type="checkbox"/> 2 (弱い) : 「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

【5-4 推奨作成の経過】

SSCQ13 唾液腺エコーは診断, 重症度, 治療反応性評価にどれだけ寄与するか

唾液腺エコー検査は国際的な診断・分類基準には含まれていないが、口唇腺生検検査や唾液腺造影検査との同等性を重視した。メタアナリシスの報告はなく、観察研究からSRを行った。

診断に関しては口唇腺生検検査および唾液腺造影検査と同等、また、重症度に関しては唾液腺造影検査と同等で、5段階の分類が可能との報告があった。治療反応性に関しては1つの症例対照研究において、有用となる可能性が述べられていたが、有意水準には達していなかった。エビデンスの総括はC(弱)であった。

以上より、唾液腺エコーは、腺病変の診断と重症度の評価に有用であると提案すると判断した。本検査の侵襲性はなく、検査費用からも汎用性が期待される。

【4-10 SRレポートのまとめ】

SSCQ13 唾液腺エコーは診断, 重症度, 治療反応性評価にどれだけ寄与するか

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

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

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

1つの症例対照研究において治療反応性を評価するのに有用となる可能性があるが、有意水

準には達していない [採用論文 4]。

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

【4-4 引用文献リスト】

SSCQ13 唾液腺エコーは診断, 重症度, 治療反応性評価にどれだけ寄与するか

採用論文	Takagi Y. Rheumatology (Oxford), 2014 [1]	Ultrasonography as an additional item in the American College of Rheumatology classification of Sjögren's syndrome.
	Takagi Y. Ann Rheum Dis, 2010 [2]	Salivary gland ultrasonography: can it be an alternative to sialography as an imaging modality for Sjögren's syndrome?
	Chikui T. Ultrasound Med Biol. 2009 [3]	A quantitative analysis of sonographic images of the salivary gland: a comparison between sonographic and sialographic findings.
	Takagi Y. Rheumatology (Oxford), 2015 [4]	Salivary gland ultrasonography as a primary imaging tool for predicting efficacy of xerostomia treatment in patients with Sjögren's syndrome.
	Milic VD, Scand J Rheumatol, 2010 [5]	Major salivary gland sonography in Sjögren's syndrome: diagnostic value of a novel ultrasonography score (0-12) for parenchymal inhomogeneity.

【5-3 推奨提示】

CQ	SSCQ14 唾液腺MRIは診断, 重症度, 治療反応性評価にどれだけ寄与するか
推奨	唾液腺MRI検査は、腺病変の診断と重症度の評価に有用であると提案する
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input type="checkbox"/> 1 (強い) :「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する
	<input checked="" type="checkbox"/> 2 (弱い) :「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

【5-4 推奨作成の経過】

SSCQ14 唾液腺 MRI は診断, 重症度, 治療反応性評価にどれだけ寄与するか

唾液腺 MRI 検査は国際的な診断・分類基準には含まれていないが、診断能や唾液腺造影検査との同等性を重視した。メタアナリシスの報告はなく、観察研究から SR を行った。

診断に関しては有用と報告された。重症度に関しては唾液腺造影と同様のステージ分類が可能で、唾液腺造影との相関を認める報告もあった。治療反応性に関する報告はなかった。エビデンスの総括は C(弱)であった。

以上より、唾液腺 MRI は、腺病変の診断と重症度の評価に有用であると提案すると判断した。しかしながら、検査費用は高額で、患者の意向のばらつきはあると考えられる。

【4-10 SRレポートのまとめ】

SSCQ14 唾液腺 MRI は診断, 重症度, 治療反応性評価にどれだけ寄与するか

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

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

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

治療反応性についての研究はなかった。

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

なかった。

【4-4 引用文献リスト】

SSCQ14 唾液腺 MRI は診断, 重症度, 治療反応性評価にどれだけ寄与するか

採用論文	Takagi Y. J Magn Reson Imaging.2005 [1]	Fast and high-resolution MR sialography using a small surface coil.
	Takagi Y. AJNR Am J Neuroradiol. 2005 [2]	MR microscopy of the parotid glands in patients with Sjögren's syndrome: quantitative MR diagnostic criteria.
	El Miedany YM.Joint Bone Spine.2004 [3]	Quantitative ultrasonography and magnetic resonance imaging of the parotid gland: can they replace the histopathologic studies in patients with Sjögren's syndrome?
	Izumi M. AJR Am J Roentgenol, 2000 [4]	MR imaging of the salivary glands in sicca syndrome: comparison of lipid profiles and imaging in patients with hyperlipidemia and patients with Sjögren's syndrome.
	武田真由美. 日口粘膜誌,2002 [5]	Sjögren 症候群の診断における MR-sialography の検討
	大林尚人. 歯科放射線,2004 [6]	MR シアログラフィーを用いたシェーグレン症候群の診断

【5-3 推奨提示】

CQ	SSCQ15 唾液腺シンチグラフィは診断, 重症度, 治療反応性評価にどれだけ寄与するか
推奨	唾液腺シンチグラフィは、腺病変の診断と重症度の評価に有用であると提案する
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input type="checkbox"/> 1 (強い) : 「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する
	<input checked="" type="checkbox"/> 2 (弱い) : 「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

【5-4 推奨作成の経過】

SSCQ15 唾液腺シンチグラフィは診断, 重症度, 治療反応性評価にどれだけ寄与するか

診断能、口唇腺生検検査、唾液分泌量検査との同等性を重視した。メタアナリシスの報告はなく、観察研究から SR を行った。

診断に関しては有用と報告された。重症度に関しては定量化が可能と示され、口唇腺生検検査や唾液分泌量検査との相関も報告された。治療反応性に関する報告はなかった。エビデンスの総括は C(弱)であった。

以上より、唾液腺シンチグラフィは、腺病変の診断と重症度の評価に有用であると提案すると判断した。しかしながら、本検査が実施可能な施設は限定される。検査費用は高額で、患者の意向のばらつきはあると考えられる。

【4-10 SRレポートのまとめ】

SSCQ15 唾液腺シンチグラフィは診断, 重症度, 治療反応性評価にどれだけ寄与するか

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

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

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

治療反応性についての研究はなかった。

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

【4-4 引用文献リスト】

SSCQ15 唾液腺シンチグラフィは診断、重症度、治療反応性評価にどれだけ寄与するか

採用論文	Ramos-Casals M, J Rheumatol, 2010 [1]	Clinical and prognostic significance of parotid scintigraphy in 405 patients with primary Sjögren's syndrome.
	Shizukuishi K. Ann Nucl Med. 2003 [2]	Scoring analysis of salivary gland scintigraphy in patients with Sjögren's syndrome.
	Zou Q. Clin Rheumatol, 2012 [3]	Semi-quantitative evaluation of salivary gland function in Sjögren's syndrome using salivary gland scintigraphy.
	Booker J. Nucl Med Commun, 2004 [4]	Appropriate utilization of semi-quantitative analysis in salivary scintigraphy.
	Tonami H. J Comput Assist Tomogr, 2001 [5]	A comparative study between MR sialography and salivary gland scintigraphy in the diagnosis of Sjögren syndrome.
	Kim HA. Nuklearmedizin, 2014 [6]	Salivary gland scintigraphy in Sjögren's syndrome. Comparison of the diagnostic performance of visual and semiquantitative analysis.
	Aung W. J Nucl Med, 2001 [7]	Study of quantitative oral radioactivity in salivary gland scintigraphy and determination of the clinical stage of Sjögren's syndrome.
	Dugonjic S. Hell J Nucl Med, 2014 [8]	Evaluation of diagnostic parameters from parotid and submandibular dynamic salivary glands scintigraphy and unstimulated sialometry in Sjögren's syndrome.
	宮本 俊明. 聖隷浜松病院医学雑誌, 2003 [9]	シェーグレン症候群に対する定量的唾液腺シンチグラフィの応用

【5-3 推奨提示】

CQ	SSCQ16 唾液腺造影は診断, 重症度, 治療反応性評価にどれだけ寄与するか
推奨	唾液腺造影検査は、腺病変の診断に有用であると提案する
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input type="checkbox"/> 1 (強い) :「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する
	<input checked="" type="checkbox"/> 2 (弱い) :「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

【5-4 推奨作成の経過】

SSCQ16 唾液腺造影は診断, 重症度, 治療反応性評価にどれだけ寄与するか

具体的な感度や特異度の言及は乏しいが、対照となるスタンダードな検査法であることを重視した。メタアナリシスの報告はなく、観察研究から SR を行った。

診断に関しては複数の研究で診断ツールとして用いられた。重症度に関しては複数の研究で Rubin & Holt 分類で重症度が評価された。治療反応性に関する報告はなかった。エビデンスの総括は C(弱)であった。

以上より、唾液腺造影検査は、腺病変の診断に有用であると提案すると判断した。対照となるスタンダードな検査法であるが、侵襲性などから、患者の意向のばらつきはあると考えられる。

【4-10 SRレポートのまとめ】

SSCQ16 唾液腺造影は診断, 重症度, 治療反応性評価にどれだけ寄与するか

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

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

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

治療反応性についての研究はなかった。

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

【4-4 引用文献リスト】

SSCQ16 唾液腺造影は診断, 重症度, 治療反応性評価にどれだけ寄与するか

採用論文	Tomiita M. Clin Exp Rheumatol.2005 [1]	Usefulness of magnetic resonance sialography in patients with juvenile Sjögren's syndrome.
	Chikui T. Ultrasound Med Biol. 2009 [2]	A quantitative analysis of sonographic images of the salivary gland: a comparison between sonographic and sialographic findings.
	Kalk WW. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2001 [3]	Morbidity from parotid sialography.
	Shimizu M. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.2006 [4]	Sonographic diagnostic criteria for screening Sjögren's syndrome.
	大林尚人. 歯科放射線,2004 [5]	MR シアログラフィーを用いたシェーグレン症候群の診断

【5-3 推奨提示】

CQ	SSCQ17 予後に影響する合併症は何か
推奨	悪性リンパ腫は予後に影響する合併症の一つとして注意することを提案する。その他、多発性骨髄腫などの血液腫瘍疾患、原発性胆汁性肝硬変、自己免疫性肝炎、肺動脈性肺高血圧症なども予後に影響するものとして提案する。
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input type="checkbox"/> 1 (強い) : 「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する
	<input checked="" type="checkbox"/> 2 (弱い) : 「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

【5-4 推奨作成の経過】

SSCQ17 予後に影響する合併症は何か

CQ17 という合併症とは、CQ3 の腺外病変と区別して、単独でも起こりうる合併疾患とした。二次性シェーグレン症候群では、併存する関節リウマチなどの全身性自己免疫疾患も合併疾患となるが、その場合の予後は合併する全身性自己免疫疾患にも依るため本論には含めなかった。原発性シェーグレン症候群で知られる合併症は、血液腫瘍疾患では悪性リンパ腫、多発性骨髄腫など、消化器疾患では原発性胆汁性肝硬変、自己免疫性肝炎など、循環器疾患では肺動脈性肺高血圧症などがあり、いずれも生命予後に関わりうるものであり重要であると考えた。そしてこれらのうち、シェーグレン症候群の合併症として検証が可能な文献を見いだすことが出来たのは悪性リンパ腫であった。4 つのコホート研究および 1 つの症例対照研究の文献報告があり、これらを対象にシステマティックレビューを行った。

報告を集計すると原発性シェーグレン症候群での悪性リンパ腫による死亡率は約 1.0%であり、報告間のばらつきは小さかった。いずれも一般人口における悪性リンパ腫による死亡率、悪性リンパ腫を合併しない原発性シェーグレン症候群における死亡率について記載がなく、メタアナリシスは実施できず、エビデンスの総括は D(非常に弱い)であった。ただし、国立がん研究センターの報告では日本国内での悪性リンパ腫による累積死亡率が男 0.8%、女 0.5%とされており、一般人口に比べるとシェーグレン症候群では悪性リンパ腫による死亡率が高い可能性が考えられた。以上より、シェーグレン症候群の診療において悪性リンパ腫は予後に影響する合併症の一つとして注意するほうがよいと結論した。また多発性骨髄腫などの血液腫瘍疾患、原発性胆汁性肝硬変、自己免疫性肝炎、肺動脈性肺高血圧症なども予後に影響するものとして検証すべきものであり留意するよう提案した。

【4-10 SR レポートのまとめ】

SSCQ17 シェーグレン症候群の予後に影響する合併症は何か

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

報告の集計ではpSSにおけるLPD死亡率は約1.0%であり、報告間のばらつきは小さかった。一般人口におけるLPD死亡率、LPD非合併のpSSにおける死亡率のデータ未記載のため定量的評価(メタアナリシス)は困難であった。

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

http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html

LPDによる死亡率上昇の可能性は考えられた。

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

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

【4-4 引用文献リスト】

SSCQ17 シェーグレン症候群の予後に影響する合併症は何か

採用論文	Voulgarelis M. Medicine 2012 [1]	Prognosis and outcome of non-Hodgkin lymphoma in primary Sjögren syndrome.
	Theander E. ARD 2006 [2]	Lymphoma and other malignancies in primary Sjögren's syndrome: a cohort study on cancer incidence and lymphoma predictors.
	Ioannidis J. Arthritis Rheum 2002 [3]	Long-term risk of mortality and lymphoproliferative disease and predictive classification of primary Sjögren's syndrome.
その他の引用論文	Brito-Zeron P. ARD 2016 [4]	Systemic activity and mortality in primary Sjögren syndrome: predicting survival using the EULAR-SS Disease Activity Index (ESSDAI) in 1045 patients.
	Alamanos Y. Rheumatology 2006 [5]	Epidemiology of primary Sjögren's syndrome in north-west Greece, 1982-2003

【5-3 推奨提示】

CQ	SSCQ18 合併する悪性リンパ腫の特徴は何か
推奨	合併する悪性リンパ腫では、辺縁帯リンパ腫(MALTリンパ腫、節性辺縁帯リンパ腫を含む)の発症率が高いことが特徴であり、診断時に留意することを推奨する。
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input checked="" type="checkbox"/> 1 (強い) :「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する
	<input type="checkbox"/> 2 (弱い) :「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

【5-4 推奨作成の経過】

SSCQ18 合併する悪性リンパ腫の特徴は何か

CQ17でも提案されたように悪性リンパ腫は予後に影響する注意すべき合併症である。その病型の特徴を検証し明らかにすることにより、診断と治療の円滑化につながることをねらいCQ18が提起された。

6つの観察研究(4つのコホート研究、2つの症例対照研究)を対象にシステマティックレビューを行った。2つの症例対照研究で、合併する悪性リンパ腫のうち、辺縁帯リンパ腫の発症率が有意に上昇していた(エビデンス強)。辺縁帯リンパ腫特にMALTリンパ腫、節性辺縁帯リンパ腫が含まれていた。2つの症例対照研究で、合併する悪性リンパ腫のうち、びまん性大細胞型リンパ腫の発症率には有意な上昇はみられなかった(エビデンス強)。

以上より、シェーグレン症候群に合併する悪性リンパ腫では、辺縁帯リンパ腫(MALTリンパ腫、節性辺縁帯リンパ腫を含む)の発症率が高いことが特徴であり、診断時に留意することを推奨すると結論した。

【4-10 SRレポートのまとめ】

SS CQ18 合併する悪性リンパ腫の特徴は何か

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

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

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

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

【4-4 引用文献リスト】

SSCQ18 合併する悪性リンパ腫の特徴は何か

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

【5-3 推奨提示】

CQ	SSCQ19 悪性リンパ腫合併のリスク因子は何か	
推奨	唾液腺腫脹、紫斑(palpable purpuraまたは皮膚血管炎)、血清C3低下、血清C4低下をリスク因子として推奨する	
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input checked="" type="checkbox"/> 1 (強い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する
	<input type="checkbox"/> 2 (弱い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

【5-4 推奨作成の経過】

SSCQ19 悪性リンパ腫合併のリスク因子は何か

CQ19に関連し、悪性リンパ腫合併のリスク因子を検証した。7つのコホート研究、1つの症例集積を対象に、悪性リンパ腫合併のリスク因子として複数の文献で検証可能であった、唾液腺腫脹、紫斑、血清C3低下、血清C4低下についてそれぞれシステマティックレビューを行った。そのうち4つのコホート研究についてメタアナリシスも行った。

唾液腺腫脹は、統計学的評価の可能な4報すべてで有意なリスク上昇がみられた(エビデンス強)。

紫斑は、統計学的評価の可能な3報すべてで有意なリスク上昇がみられた(エビデンス強)。

血清C3低下について、統計学的評価の可能な5報のうち4報で有意なリスク上昇がみられた(エビデンス中)。

血清C4低下について、統計学的評価の可能な6報のうち5報で有意なリスク上昇がみられた(エビデンス中)。

上記4項目についてのメタアナリシスでは、統計学的集計の可能な文献は半数にとどまったが、すべて有意なリスク上昇がみられた。

以上より、悪性リンパ腫合併のリスク因子として、唾液腺腫脹、紫斑、血清C3低下、血清C4低下を推奨すると結論した。

【4-10 SRレポートのまとめ】

SSCQ19 悪性リンパ腫合併のリスク因子は何か

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

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

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

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

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

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

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

【4-4 引用文献リスト】

SSCQ19 悪性リンパ腫合併のリスク因子は何か

採用論文	Brito-Zeron P. Rheumatology, 2007 [1]	Predicting adverse outcomes in primary Sjögren's syndrome: identification of prognostic factors.
	Theander E. ARD, 2006 [2]	Lymphoma and other malignancies in primary Sjögren's syndrome: a cohort study on cancer incidence and lymphoma predictors.
	Ioannidis JP. Arthritis Rheum, 2002 [3]	Long-term risk of mortality and lymphoproliferative disease and predictive classification of primary Sjögren's syndrome.
	Skopouli FN. Semin Arthritis Rheum, 2000 [4]	Clinical evolution, and morbidity and mortality of primary Sjögren's syndrome.
その他の引用論文	Baldini C. J Rheumatol, 2012 [5]	A clinical prediction rule for lymphoma development in primary Sjögren's syndrome.
	Ramos-Casals M. Rheumatology, 2005 [6]	Hypocomplementaemia as an immunological marker of morbidity and mortality in patients with primary Sjögren's syndrome.
	Voulgarelis M. Arthritis Rheum, 1999 [7]	Malignant lymphoma in primary Sjögren's syndrome: a multicenter, retrospective, clinical study by the European Concerted Action on Sjögren's Syndrome.
	Sutcliffe N. Semin Arthritis Rheum, 1998 [8]	Predictors of lymphoma development in primary Sjögren's syndrome.

【5-3 推奨提示】

CQ	SSCQ20 小児患者の腺病変を反映する臨床所見は何か
推奨	反復性耳下腺腫脹は小児SSの診断感度を向上させる所見として推奨する。自覚的および他覚的な口腔、または眼の乾燥症状は、小児患者がSSであることを示唆する所見として推奨する。
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input checked="" type="checkbox"/> 1 (強い) : 「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する <input type="checkbox"/> 2 (弱い) : 「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

【5-4 推奨作成の経過】

SSCQ20 小児患者の腺病変を反映する臨床所見は何か

本 CQ の Intervention として、「反復性耳下腺腫脹」、「齲歯の増加」、「口臭」、「眼の乾燥感」、があげられたが、「反復性耳下腺腫脹」以外の項目はコホート研究が無い、もしくは症例数が少ないため、「自覚的および他覚的な口腔または眼の乾燥症状」におきかえ、アウトカムとして診断感度の向上、診断特異度の向上、重症度の判定をあげ、システマティックレビューが行われた。

システマティックレビューの結果、「反復性耳下腺腫脹」は小児 SS 患者の 6 割で認められ、また、アメリカ・ヨーロッパ分類基準 (2002) の「唾液腺病変」を「反復性耳下腺腫脹」と置き換えることで基準を満たす患者も認められた。「自覚的および他覚的な口腔または眼の乾燥症状」は小児 SS 患者での約半数で認められた。特異度は得られず、重症度の判定はできなかった。

小児 SS 患者では、乾燥自覚症状を訴える患者が少ないことから、他覚的所見から腺病変を捉えることが重要となる。唾液腺腫脹を認めるウイルス感染であるムンプスが学校保健安全法における「学校において予防すべき感染症 第二種」に制定されており、罹患すると一定期間の出席停止となる。このため、反復性耳下腺腫脹を認める患者は小児科、耳鼻科を受診する機会が他の症状に比し多くなる。このときに鑑別の一つとして SS を考えると、SS 患者の発見につながると思われる。齲歯の増加や口臭、眼の乾燥感は、これまでに SS と診断された複数の小児患者で認められている所見である。これ以外の症状も含め、他覚的および自覚的な乾燥症状を認める患者の診療においては、小児 SS を念頭に置くことが重要である。

【4-10 SRレポートのまとめ】

SSCQ20 小児患者の腺病変を反映する臨床所見は何か

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

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

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

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

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

【4-4 引用文献リスト】

SSCQ20 小児患者の腺病変を反映する臨床所見は何か

採用論文	Saad Magalhaes C. Clin Exp Rheumatol, 2011 [1]	Clinical presentation and salivary gland histopathology of paediatric primary Sjögren's syndrome
	Schuetz C. Clin Exp Rheumatol, 2010 [2]	Sicca syndrome and salivary gland infiltration in children with autoimmune disorders: when can we diagnose Sjögren's syndrome?
	Singer NG. Curr Rheumatol Rep, 2008 [3]	Sjögren's syndrome in childhood
	Houghton K. J Rheumatol, 2005 [4]	Primary Sjögren's syndrome in children and adolescents: are proposed diagnostic criteria applicable?
	Cimaz R. Eur J Pediatr, 2003 [5]	Primary Sjögren's syndrome in the paediatric age: a multicentre survey
	Stiller M. Clin Oral Investig, 2000 [6]	Primary and secondary Sjögren's syndrome in children - a comparative study

【5-3 推奨提示】

CQ	SSCQ21 小児患者の腺外病変を反映する臨床所見は何か	
推奨	関節症状、皮疹、倦怠感、レイノー現象、発熱、リンパ節腫脹は、小児患者の重要な腺外症状として考慮することを推奨する。神経症状、肝炎、尿細管性アシドーシス、消化管潰瘍は、頻度は低い重要な合併症として考慮することを推奨する。	
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input checked="" type="checkbox"/> 1 (強い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する
	<input type="checkbox"/> 2 (弱い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

【5-4 推奨作成の経過】

SSCQ21 小児患者の腺外病変を反映する臨床所見は何か

本 CQ の intervention 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」であり、アウトカムとして診断感度の向上、診断特異度の向上、重症度の判定をあげた。

5つの観察研究(1つの前向きコホート、4つの後ろ向きコホート研究)を対象にシステマティックレビューが行われた。腺外症状の頻度は高い順に「関節症状」(31.4%)、「皮疹」(26.7%)、「レイノー現象」(17.1%)、「倦怠感」(17.1%)、「持続する発熱」(11.4%)、「リンパ節腫脹」(10.0%)、「神経症状」(10.0%)、「尿細管性アシドーシス」(7.1%)、「肝炎」(8.6%)、「消化管症状」(7.1%)となった。特異度はいずれの項目でも得られず、重症度は神経病変で治療抵抗性病変が指摘されていた。

国内の過去の報告や最近の調査でも「持続する発熱」、「皮疹」、「関節症状」、「倦怠感」、「リンパ節腫脹」が小児 SS の腺外症状として頻度が高く認められている。また、「神経症状」、「尿細管性アシドーシス」、「肝炎」、「消化管潰瘍」は、臓器障害として治療を要することが多い。

乾燥症状の頻度の高くない小児 SS の診断にはこれらの腺外症状が重要である。また、治療を要し、ときに治療抵抗性を示す腺外臓器障害は、合併症として重要である。

【4-10 SRレポートのまとめ】

SSCQ21 小児患者の腺外病変を反映する臨床所見は何か

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

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

文献では

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

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

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

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

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

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

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

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

【4-4 引用文献リスト】

SSCQ21 小児患者の腺外病変を反映する臨床所見は何か

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

【5-3 推奨提示】

CQ	SSCQ22 小児患者の診断に有用な血液検査所見は何か
推奨	抗核抗体、抗SS-A/Ro抗体は、小児患者における診断感度が高く、リウマトイド因子、高γグロブリン血症、抗SS-B/La抗体も小児でSSを示唆する所見であり、診断に有用であると推奨する。
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input checked="" type="checkbox"/> 1 (強い) : 「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する <input type="checkbox"/> 2 (弱い) : 「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

【5-4 推奨作成の経過】

SSCQ22 小児患者の診断に有用な血液検査所見は何か

本 CQ の intervention として、抗核抗体、抗 SS-A/Ro 抗体、抗 SS-B/La 抗体、リウマトイド因子、高γグロブリン血症、唾液腺型アミラーゼをあげ、アウトカムとして診断感度の向上、診断特異度の向上、重症度の判定をあげた。8つの観察研究を対象としてシステマティックレビューが行われた。

それぞれの項目の小児 SS 患者での陽性率は、抗核抗体 83.7%、抗 SS-A/Ro 抗体 72.4%、抗 SS-B/La 抗体 36.2%、リウマトイド因子 68.5%、高γグロブリン血症 52.0%、アミラーゼ 45.5%であった。特異度は得られず、重症度に関しては報告がなかった。

小児 SS は、自覚的な乾燥症状の頻度は低いが、血液検査所見では成人と変わらない免疫異常が示される。これらの検査をおこなうことは、小児 SS の診断において重要と考えられる。

【4-10 SRレポートのまとめ】

SSCQ22 小児患者の診断に有用な血液検査所見は何か

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

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

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

であった(D)。

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

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

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

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

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

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

【4-4 引用文献リスト】

SSCQ22 小児患者の診断に有用な血液検査所見は何か

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.
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?

CQ	SSCQ23 小児患者の腺病変を反映する検査所見は何か	
推奨	(1) 耳下腺シアログラフィ(MRシアログラフィも含む)、口唇小唾液腺生検は、小児患者の腺病変を反映し、診断感度が高い検査として推奨する。(強い) (2) 唾液腺シンチグラフィ、シルマーテスト、角結膜染色試験も腺病変を反映する検査であると提案する。(弱い)	
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input checked="" type="checkbox"/> 1 (強い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する
	<input checked="" type="checkbox"/> 2 (弱い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

【5-4 推奨作成の経過】

SSCQ23 小児患者の腺病変を反映する検査所見は何か

本 CQ の intervention は、MR シアログラフィ、耳下腺シアログラフィ、唾液腺シンチグラフィ、角結膜染色試験、シルマーテスト、BUT であり、アウトカムとして診断感度の向上、診断特異度の向上、重症度の判定、有害事象をあげた。

5 つの観察研究と1つの診断に関する対照群のある横断研究についてシステマティックレビューが行われた。

耳下腺シアログラフィ、口唇小唾液腺生検は施行例が多く、感度も高かった。耳下腺シアログラフィと MR シアログラフィの相関があるという報告、口唇小唾液腺生検については、特異度 100%という報告があった。唾液腺シンチグラフィの陽性率は75%という報告があった。シルマーテストは陽性率にばらつきが大きく、ローズベンガル試験は単独で結果が出されている報告がなかったため感度は得られなかった。有害事象に関する報告はなかった。

以上から、耳下腺シアログラフィ、口唇小唾液腺生検は小児 SS の診断感度が高い検査と考えられた。また、唾液腺シンチグラフィ、シルマーテスト、ローズベンガル試験は報告されている症例数が少ないため強く推奨はできないが、主な診断・分類基準に採用されている検査であり、陽性であれば診断において有用な情報となり得るので、施行することを提案した。

【4-10 SRレポートのまとめ】

SSCQ23 小児患者の腺病変を反映する検査所見は何か

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。

【4-4 引用文献リスト】

SSCQ23 小児患者の腺病変を反映する検査所見は何か

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.

【5-3 推奨提示】

CQ	SSCQ24 口腔乾燥症状の改善に有用な治療は何か
推奨	セビメリン塩酸塩、ピロカルピン塩酸塩は唾液分泌量を増加させ、口腔乾燥症状の改善に有用であると推奨する
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input checked="" type="checkbox"/> 1 (強い) : 「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する <input type="checkbox"/> 2 (弱い) : 「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

【5-4 推奨作成の経過】

SSCQ24 口腔乾燥症状の改善に有用な治療は何か？

本 CQ のアウトカムとして、唾液分泌量の改善、口腔乾燥症状の改善、口腔粘膜異常の改善、有害事象が挙げられ、本推奨では口腔乾燥症状の改善について唾液分泌変化量と問診スコアを重視した。セビメリン塩酸塩、ピロカルピン塩酸塩、漢方薬、保湿剤についてそれぞれシステマティックレビューが行われた。

その結果、セビメリン塩酸塩およびピロカルピン塩酸塩とも強いエビデンスに基づき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。また、エビデンスは弱いのが口腔粘膜異常の改善効果も示された。一方、有害事象については中等度のエビデンスの強さにより嘔気、多汗、悪寒、動悸が出現することが示された。

漢方薬および保湿剤については、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ものの、エビデンスは非常に弱いものであった。

よって、セビメリン塩酸塩およびピロカルピン塩酸塩は唾液分泌量を増加させ、口腔乾燥症状の改善に有用であると判断した。

両剤とも SS に対して保険適応されており、患者の経費増額などの負担はないと考えるが、嘔気、多汗、悪寒、動悸などの有害事象には留意する。

【4-10 SR レポートのまとめ】

SSCQ24 口腔乾燥症状の改善に有用な治療は何か

(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

ポと比し有意に高値であった。一方、残り1つのRCT[採用文献2]では平均唾液分泌量、唾液分泌変化量とも投与前およびプラセボと比し有意な変化がなかった(エビデンスの強さ:B)。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(3)漢方薬:2つのRCT[採用文献7、8]を対象にSRを実施した。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

【4-4 引用文献リスト】

SSCQ24 口腔乾燥症状の改善に有用な治療は何か

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.

【5-3 推奨提示】

CQ	SSCQ25 再発性唾液腺腫脹にはどのような対応が有用か？	
推奨	再発性唾液腺腫脹に対して抗菌薬、副腎皮質ステロイドは改善効果が、耳下腺洗浄療法は改善効果に加え、再燃抑制効果が期待できると提案する	
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input type="checkbox"/> 1 (強い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する
	<input checked="" type="checkbox"/> 2 (弱い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

【5-4 推奨作成の経過】

SSCQ25 再発性唾液腺腫脹にはどのような対応が有用か

本 CQ のアウトカムとして、唾液腺腫脹の改善、唾液分泌量の改善、有害事象が挙げられていたが、本推奨では治療効果を重視した。抗菌剤、副腎皮質ステロイド、耳下腺洗浄療法、唾液分泌促進による予防の 4 点に関してシステマティックレビューが行われた。

その結果、抗菌薬、副腎皮質ステロイド、耳下腺洗浄療法は再発性唾液腺腫脹に効果が、さらに耳下腺洗浄療法については再燃抑制効果がある可能性が示唆された。しかし、いずれも観察研究のみでエビデンスは非常に弱かった。唾液分泌促進による予防については文献がなかったため評価不能であった。

以上より、再発性唾液腺腫脹に対して抗菌薬、副腎皮質ステロイドは改善効果が、耳下腺洗浄療法は改善効果に加え、再燃抑制効果が期待できると判断した。ただし、副腎皮質ステロイドの投与は、腫脹に対する消炎および疼痛を改善させる目的であり、唾液量増加目的には使用しない。

いずれの治療法も保険適応であるため、患者の経費増額などの負担はないと考えられる。

【4-10 SRレポートのまとめ】

SSCQ25 再発性唾液腺腫脹にはどのような対応が有用か

<p>(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。</p> <p>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)。</p> <p>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)。</p> <p>以上の結果から、エビデンスはとても弱いですが、抗菌薬投与が再発性唾液腺腫脹に効果がある可能性が示唆された。唾液分泌量の改善効果や有害事象については評価不能。</p> <p>(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。</p> <p>6つの症例報告[採用文献 3-8]すべてでステロイド薬による唾液腺腫脹の改善効果や再発抑制効果が示されている(D)。ただし、ステロイド薬の投与量や漸減速度は個々の症例報告で異なり、メトトレキサートやヒドロキシクロロキンが併用されている報告もある。</p> <p>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)。</p> <p>以上の結果から、エビデンスはとても弱いですが、副腎皮質ステロイド投与が再発性唾液腺腫脹に効果がある可能性が示唆された。唾液分泌量の改善効果や有害事象については評価不能。</p> <p>(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。</p> <p>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)。</p> <p>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。</p> <p>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)。</p> <p>以上の結果から、エビデンスはとても弱いですが、唾液腺(耳下腺)洗浄療法が唾液腺腫脹、唾液分泌量に改善効果がある可能性が示唆された。また、エビデンスはとても弱いですが、有害事象が生じにくい可能性があることも示唆された。</p> <p>(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。</p> <p>以上の結果から、評価不能。</p>
--

【4-4 引用文献リスト】

SSCQ25 再発性唾液腺腫脹にはどのような対応が有用か

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.

【5-3 推奨提示】

CQ	SSCQ26 レバミピド点眼液・ジクアホソル点眼液・ヒアルロン酸点眼液は、ドライアイの角結膜上皮障害、涙液分泌量、自覚症状の改善に有用か
推奨	(1) レバミピド点眼液は角結膜障害・眼乾燥症(ドライアイ)を改善し治療の選択肢として推奨する。(強い) (2) ジクアホソル点眼液は角結膜障害・眼乾燥症(ドライアイ)を改善し、また涙液量の改善傾向があり治療の選択肢として推奨する。(強い) (3) ヒアルロン酸点眼液は、角結膜障害・眼乾燥症(ドライアイ)を改善し治療の選択肢として推奨する。(強い)
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input checked="" type="checkbox"/> 1 (強い) :「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する <input type="checkbox"/> 2 (弱い) :「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

【5-4 推奨作成の経過】

SSCQ26 レバミピド点眼液・ジクアホソル点眼液・ヒアルロン酸点眼液は、ドライアイの角結膜上皮障害、涙液分泌量、自覚症状の改善に有用か

本 CQ では、現在日本でドライアイの治療薬として保険適用となっているレバミピド点眼液、ジクアホソル点眼液、ヒアルロン酸点眼液を中心に、涙液減少型ドライアイを呈するシェーグレン症候群(SS)において、ドライアイの自覚症状、眼表面染色所見による角結膜上皮障害、シルマー値による涙液量の改善、視機能の改善をアウトカムとして検討した。この推奨を作成するにあたり、SS 患者にとって治療の選択肢が広がることを重要視した。

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システマティックレビューが行われた。ジクアホソル点眼液では 2 本の観察研究(2 本の前向きコホート)が該当し、エビデンスは弱いですが、ジクアホソル点眼液は、角結膜上皮障害、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ていない。一方で、有害症状も認めなかった。

レバミピド点眼液に関しては 1 本の介入研究が該当し、エビデンスは非常に弱いですが、角結膜上皮障害、眼乾燥症(ドライアイ)を改善させる可能性があったが、涙液量、視機能、有害症状については検討されておらず、不明であった。

ヒアルロン酸点眼液に関しては、1 本の介入研究が該当した。エビデンスは非常に弱いですが、ヒアルロン酸点眼液は、角結膜上皮障害、眼乾燥症(ドライアイ)を改善させる可能性があるものの、涙液量・視機能の改善は不明であった。有害事象に重要な問題は生じなかった。

システマティックレビューの結果、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いずれも角結膜上皮障害・眼乾燥症(ドライアイ)を改善し、また、有害事象が検討された研究

では、重大な報告はみられていないことから、治療の選択肢として推奨することとした。

視機能と涙液量はジクアホソル点眼液により改善される報告があるが、レバミピド点眼とヒアルロン酸点眼液での報告がないため、有用性について比較できないことは本推奨における課題である。レバミピド、ジクアホソル、ヒアルロン酸点眼治療に対する患者の価値観や好みのばらつきは少ないと考える。ドライアイの点眼治療は継続することにより症状の改善が維持されることから、眼科以外の診療科でも点眼薬の有用性を理解し、継続して点眼薬が処方できるような連携が必要と思われる。

【4-10 SRレポートのまとめ】

SSCQ26 レバミピド点眼液・ジクアホソル点眼液・ヒアルロン酸点眼液は、ドライアイの角結膜上皮障害、涙液分泌量、自覚症状の改善に有用か

【ジクアホソル点眼】

2本の観察研究(2本の前向きコホート)[採用文献1、4]を対象にSRを行った。

2つの前向きコホート研究で、ジクアホソル点眼は角膜上皮障害を改善した(C)。

2つの前向きコホート研究で、ジクアホソル点眼は結膜上皮障害を改善した(C)。

2つの前向きコホート研究で、ジクアホソル点眼は眼乾燥症状を改善した(C)。

2つの前向きコホート研究で、ジクアホソル点眼は涙液量に改善傾向を示した(C)。

2つの前向きコホート研究で、ジクアホソル点眼による視機能は不明であった(D)。

2つの前向きコホート研究で、ジクアホソル点眼は有害事象を認めなかった(C)。

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

【レバミピド点眼】

1本の介入研究[採用文献3]を対象にSRを行った。

1つのRCT研究で、レバミピド点眼は角膜上皮障害を改善した(C)。

1つのRCT研究で、レバミピド点眼は結膜上皮障害を改善した(C)。

1つのRCT研究で、レバミピド点眼は眼乾燥症状を改善した(C)。

1つのRCT研究で、レバミピド点眼による涙液量は不明であった(D)。

1つのRCT研究で、レバミピド点眼により視機能は不明であった(D)。

1つのRCT研究で、レバミピド点眼による有害事象は不明であった(D)。

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

【ヒアルロン酸点眼】

1本の介入研究[採用文献 2]を対象にSRを行った。

1つのRCT研究で、ヒアルロン酸点眼は角膜上皮障害を改善した(C)。

1つのRCT研究で、ヒアルロン酸点眼は結膜上皮障害を改善した(C)。

1つのRCT研究で、ヒアルロン酸点眼は眼乾燥症状を改善した(C)。

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

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

1つのRCT研究で、ヒアルロン酸点眼は重大な有害事象を認めなかった(C)。

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

【4-4 引用文献リスト】

SSCQ26 レバミピド点眼液・ジクアホソル点眼液・ヒアルロン酸点眼液は、ドライアイの角結膜上皮障害、涙液分泌量、自覚症状の改善に有用か

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 Sjögren 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.

【5-3 推奨提示】

CQ	SSCQ27 涙点プラグはドライアイの涙液量、角結膜上皮障害、自覚症状の改善に有用か	
推奨	涙点プラグは、涙液量・角膜上皮障害・眼乾燥症(ドライアイ)を改善するため治療の選択肢として推奨する。	
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input checked="" type="checkbox"/> 1 (強い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する
	<input type="checkbox"/> 2 (弱い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

【5-4 推奨作成の経過】

SSCQ27 涙点プラグはドライアイの涙液量、角結膜上皮障害、自覚症状の改善に有用か

本 CQ のアウトカムとして、涙液量の改善、角膜上皮障害、結膜上皮障害、眼乾燥症、有害事象が挙げられていた。本推奨では涙液減少型ドライアイを呈するシェーグレン症候群患者にとって治療法が少ない中で、保険適用である涙点プラグにより治療の選択肢が広がることを重要視した。

論文の 2 次スクリーニング時 11 本の論文が残ったが、コントロールのない論文がほとんどであり、最終的に残ったのはランダム化比較試験 1 本であった。メタアナリシスへすすんだ論文は認められなかった。

涙点プラグ治療に対し、人工涙液をコントロールとしてランダム化比較試験を行った 1 論文について涙液量の改善、角膜上皮障害、結膜上皮障害、眼乾燥症、有害事象についてシステマティックレビューを行った。その結果、点眼治療においても点眼前後で涙液量の増加を認めたが、人工涙液群と比較して涙点プラグ群では有意にシルマーテスト I 法、BUT による涙液量の改善を認めた。涙点プラグの使用前後で明らかな眼乾燥症と角膜上皮の改善を認めた。涙点プラグによる結膜上皮の改善と有害事象は不明であった。

以上の結果から、エビデンスは弱いが無涙点プラグは、涙液量・角膜上皮障害・眼乾燥症(ドライアイ)を改善することから、治療の選択肢として推奨すると判断した。

現在有用な点眼治療に抵抗性の患者に対する涙点プラグ治療に対しては患者の意向のばらつきは少ないと考える。第一回の推奨文決定のための投票時、涙点プラグはドライアイに対する第一選択の治療法ではないので、「点眼治療に抵抗性の患者で」という追記が要るのではないかという意見がよせられた。しかし、ドライアイの重症度によっては、早期に涙点プラグを開始する場合もあり、開始時期については記載しないこととした。

【4-10 SRレポートのまとめ】

SSCQ27 涙点プラグはドライアイの涙液量、角結膜上皮障害、自覚症状の改善に有用か

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、エビデンスは弱い但し涙点プラグは、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。

【4-4 引用文献リスト】

SSCQ27 涙点プラグはドライアイの涙液量、角結膜上皮障害、自覚症状の改善に有用か

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.
------	--	---

【5-3 推奨提示】

CQ	SSCQ28 ステロイドは腺病変の改善に有用か
推奨	ステロイドの全身投与では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と提案する
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input type="checkbox"/> 1 (強い) : 「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する
	<input checked="" type="checkbox"/> 2 (弱い) : 「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

【5-4 推奨作成の経過】

SSCQ28 ステロイドは腺病変の改善に有用か

本 CQ のアウトカムとして、腺病変の改善に対するステロイド全身投与の有用性を検討するため、唾液分泌量・涙液分泌量などの客観的指標の改善効果、及び、ステロイド全身投与によるリスクとベネフィットのバランスを重要視し、システマティックレビューを行った。

システマティックレビューの結果、ステロイド全身投与による唾液・涙液分泌改善効果について、エビデンスの総括は C(弱い)であったが、少数例のランダム化比較試験において、ステロイド全身投与によって、口腔乾燥症状は改善を認めたものの、明らかな唾液分泌量・涙液分泌量の改善は認められなかった。また、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、非投与群と比較して、唾液分泌量を増加させる傾向があったが、有意水準には達しなかった。一方、ステロイド投与に伴うリスクベネフィットに関しての明確なエビデンスは存在しなかったが、1つの後ろ向きコホート研究で、ステロイド全身投与群において、感染症(ウイルス性肺炎、带状疱疹、口腔内カンジダ症)が誘発される可能性が示された。

以上の結果から、ステロイドの全身投与では、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と提案すると記載することが、現実的であると考えられた。

しかし、疾患の Stage や重症度によって腺病変に対するステロイドの治療反応性が異なる可能性はある。例えば、唾液腺組織におけるリンパ球浸潤が顕著な症例では効果が異なる可能性があるため、これらは今後の検討課題であると考えられた。また、ステロイド投与によるリスクは感染症の誘発のみではないため、今後、幅広い調査が必要になると考えられた。

【4-10 SRレポートのまとめ】

SSCQ28 ステロイドは腺病変の改善に有用か

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】

SSCQ28 ステロイドは腺病変の改善に有用か

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)

【5-3 推奨提示】

CQ	SSCQ29 ステロイドは腺外病変の改善に有用か
推奨	ステロイドは、関節、筋、皮膚病変を改善させる可能性があるとして提案する
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input type="checkbox"/> 1 (強い) : 「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する <input checked="" type="checkbox"/> 2 (弱い) : 「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

【5-4 推奨作成の経過】

SSCQ29 ステロイドは腺外病変の改善に有用か

本 CQ のアウトカムとして、腺外病変に対するステロイド全身投与の有効性が挙げられていたが、本推奨ではその中でも肺・腎・中枢神経・皮膚病変に対するステロイドの有効性を重視し、これらに関してシステマティックレビューが行われた。

システマティックレビューの結果、いずれの腺外病変においても明確なエビデンスは存在しなかった。比較群の設定されたコホート研究はなく、後ろ向きの観察研究のみであり、エビデンスの総括は D (非常に弱い) であったが、いずれの研究においてもステロイド投与がこれらの腺外病変を有する症例の一部に対し有効と考えられる結果であった。

以上より、ステロイドは、関節、筋、皮膚病変を改善させる可能性があるとして提案するとの記載に留めることが現実的であると判断した。

また、レビューされた研究のいずれにおいても、ESSDAI あるいは ESSPRI の改善、血球減少の改善、高ガンマグロブリン血症といった他覚的指標の改善や、末梢神経障害の改善、ステロイドによる感染症の増加に関して未検討であり、今後の課題であると考えられた。

【4-10 SRレポートのまとめ】

SSCQ29 ステロイドは腺外病変の改善に有用か

4 本の観察研究[採用論文 1-4]を対象に SR を行った。

1 つのコホート研究[採用論文 4]では、ステロイド全身投与は肺病変を改善させる可能性が示されたが、コントロール群との比較はない(D)。

1 つのコホート研究[採用論文 2]では、ステロイド全身投与はコントロール群と比較して腎病変

を改善させる可能性が示されたが、有意水準には達しなかった(D)。

1つのコホート研究[採用論文 1]では、ステロイド全身投与は中枢神経病変を改善させる可能性が示されたが、コントロール群との比較はない(D)。

1つのコホート研究[採用論文 4]では、ステロイド全身投与はコントロール群と比較して関節・皮膚・筋病変を有意に改善させた(D)。

4つのコホート研究[採用論文 1-4]いずれにおいても、ESSDAI の改善, ESSPRI の改善, 血球減少の改善, 高ガンマグロブリン血症の改善, 末梢神経障害の改善, 感染症の増加に関して未検討であった(D)。

以上の結果から、エビデンスは弱いですが、ステロイドの全身投与は肺・腎・中枢神経・関節/皮膚/筋病変を改善させる可能性がある。その他の腺外病変におけるステロイドの全身投与の効果に関してはエビデンスに乏しくケースごとの検討が必要である。また、腺外病変に対するステロイドの全身投与における感染症の増加に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。

【4-4 引用文献リスト】

SSCQ29 ステロイドは腺外病変の改善に有用か

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.

【5-3 推奨提示】

CQ	SSCQ30 免疫抑制薬は腺病変の改善に有用か	
推奨	mizoribineは唾液分泌量・乾燥症状を、methotrexateは乾燥自覚症状を改善させる可能性があるとして提案する。	
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input type="checkbox"/> 1 (強い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する
	<input checked="" type="checkbox"/> 2 (弱い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

【5-4 推奨作成の経過】

SSCQ30 免疫抑制薬は腺病変の改善に有用か

本CQのアウトカムとして、腺病変に対して免疫制御薬(mizoribine, methotrexate, cyclosporine, azathioprine)の唾液分泌量や涙液分泌量の改善効果、乾燥自覚症状の改善が挙げられ、薬剤のリスクとベネフィットのバランスを重視した。これらの点に関しシステマティックレビューが行なわれた。

システマティックレビューは薬剤毎に結果が示された。mizoribineは2つの前向きコホート研究で唾液分泌と乾燥自覚症状の改善、methotrexateは1つのコホート研究で乾燥自覚症状の改善、cyclosporineは1つのRCTで唾液分泌、涙液分泌の有意改善なし、azathioprineは1つのRCTで唾液分泌、涙液分泌、乾燥自覚症状のいずれも有意改善を認めなかった。リスクについては、cyclosporinには感染症の有意な増加はなかった。なお、エビデンスの総括はC(弱い)であった。

以上の結果より、mizoribineは唾液分泌と乾燥症状を、methotrexateは乾燥症状を改善させる可能性があると考えられる。一方、cyclosporineとazathioprineは乾燥他覚所見、自覚症状とも有用ではないと判断した。

腺病変に対する免疫抑制薬は、疾患の進行度や重症度によって異なる可能性が高く、例えば、唾液腺組織に於けるリンパ球浸潤や組織線維化の程度によって薬剤の効果が異なるとの報告もあり、今後の課題である。一方、リスクについては感染症のみならず幅広い調査が必要であり、いずれの薬剤も保険未収載であることから、適用にあたってはリスクとベネフィットを十分に考慮する必要がある。

【4-10 SRレポートのまとめ】

SSCQ30 免疫抑制薬は腺病変の改善に有用か

<p>唾液分泌の改善</p> <p>Mizoribine は2つの前向きコホート研究[採用論文 1, 2]で有意改善を認めているが、改善症例数の記載なし。(エビデンスの強さ:C)</p> <p>Cyclosporin は1つのRCT[採用論文 3]で有意改善なし。(エビデンスの強さ:C)</p> <p>Azathioprine は1つのRCT[採用論文 5]で有意改善なし。(エビデンスの強さ:C)</p>	
<p>涙液分泌の改善</p> <p>Cyclosporin は1つのRCT[採用論文 3]で有意改善なし。(エビデンスの強さ:C)</p> <p>Azathioprine は1つのRCT[採用論文 5]で有意改善なし。(エビデンスの強さ:C)</p>	
<p>乾燥自覚症状の改善</p> <p>Mizoribine は1つの前向きコホート研究[採用論文 1]で有意改善を認めているが、改善症例数の記載なし。(エビデンスの強さ:C)</p> <p>Methotrexate は1つの前向きコホート研究[採用論文 4]で有意改善を認めるが、one armで非投与群なし。(エビデンスの強さ:C)</p> <p>Azathioprine は1つのRCT[採用論文 5]で有意改善なし。(エビデンスの強さ:C)</p>	
<p>感染症の増加</p> <p>Cyclosporin は1つのRCT[採用論文 3]で有意改善なし。(エビデンスの強さ:B)</p> <p>以上より、エビデンスは弱いですが、Mizoribine は唾液分泌量・乾燥自覚症状を改善させる可能性がある。</p> <p>同様にエビデンスは弱いですが、Methotrexate は乾燥自覚症状を改善させる可能性がある。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>	

【4-4 引用文献リスト】

SSCQ30 免疫抑制薬は腺病変の改善に有用か

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	Effi cacy and safety of mizoribine for the treatment of

	Rheumatol 17:464-9. 2007 [2]	Sjögren's syndrome: a multicenter open-label clinical trial
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.

【5-3 推奨提示】

CQ	SSCQ31 免疫抑制薬は腺外病変の改善に有用か
推奨	免疫抑制薬cyclophosphamideは、肺、腎、中枢神経病変を改善させる可能性があるとして提案する。
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input type="checkbox"/> 1 (強い) :「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する
	<input checked="" type="checkbox"/> 2 (弱い) :「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

【5-4 推奨作成の経過】

SSCQ31 免疫抑制薬は腺外病変の改善に有用か

本 CQ のアウトカムとして、肺、腎、中枢神経などの腺外病変に対して免疫抑制薬 cyclophosphamide による改善効果を挙げ、薬剤のリスクとベネフィットのバランスを重視してシステマティックレビューが行なわれた。

4 本の観察研究を対象にシステマティックレビューを行ない、免疫抑制薬 cyclophosphamide は肺病変、腎病変、中枢神経障害を改善させる可能性、末梢神経障害を改善できない可能性が示された。また、感染症を増加させない可能性が示唆された。その他の腺外病変における免疫抑制薬の有効性に関するエビデンスは殆どなく、今後の検討が必要である。また、いずれも観察研究のみで、エビデンスの総括は D(非常に弱い)であった。

以上の結果より、免疫抑制薬 cyclophosphamide は、肺、腎、中枢神経病変を改善させる可能性があると考えられる。

一方、ESSDAI, ESSPRI, 血球減少、高γグロブリン血症の改善などの客観的評価がなされてなく、今後の課題である。また、リスクについては、感染症のみならず幅広い調査が必要で、ベネフィットとのバランスの評価に至らない。保険未収載でもあり、十分なインフォームド・コンセントが必要である。

【4-10 SRレポートのまとめ】

SSCQ31 免疫抑制薬は腺外病変の改善に有用か

<p>4つの4本のコホート研究[採用論文 1-4]を対象にSRを行った。</p> <p>1つのコホート研究[採用論文 3]では、シクロホスファミドの全身投与は肺病変を改善させる可能性が示された、コントロール群との比較はない(D)。</p> <p>1つのコホート研究[採用論文 4]では、シクロホスファミドの全身投与は腎病変を改善させる可能性が示されたが、コントロール群との比較はない(D)。</p> <p>1つのコホート研究[採用論文 2]では、シクロホスファミドの全身投与は中枢神経障害を改善させる可能性が示されたが、コントロール群との比較はない(D)。</p> <p>1つのコホート研究[採用論文 1]では、シクロホスファミドの全身投与は末梢神経障害を改善しない可能性が示されたが、コントロール群との比較はない(D)。</p> <p>1つのコホート研究[採用論文 3]では、シクロホスファミドの全身投与により感染症が増加しない可能性が示されたが、コントロール群との比較はない(D)。</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、高ガンマグロブリン血症の改善、関節・皮膚・筋病変の改善に関して未検討であった(D)。</p> <p>以上の結果から、エビデンスは非常に弱いですが、免疫抑制薬(シクロホスファミド)は肺病変、腎病変、中枢神経障害を改善させる可能性、末梢神経障害を改善できない可能性が示された。またエビデンスは非常に弱いですが、免疫抑制薬(シクロホスファミド)は感染症を増加させない可能性が示された。その他の腺外病変における免疫抑制薬の有効性に関してはエビデンスに乏しくケースごとの検討が必要である。</p>
--

【4-4 引用文献リスト】

SSCQ31 免疫抑制薬は腺外病変の改善に有用か

採用論文	Font J. J Rheumatol 30:1552-7. 2003 [1]	Pure sensory neuropathy in primary Sjögren's syndrome. Longterm prospective followup and review of the literature.
	de Seze J. J Rheumatol 33:709-11. 2006 [2]	Myelopathies secondary to Sjögren's syndrome: treatment with monthly intravenous cyclophosphamide associated with corticosteroids.
	Shi JH. Respiration 78(4):377-86. 2009 [3]	Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome.
	Maripuri S. Clin J Am Soc Nephrol 4:1423-31. 2009 [4]	Renal involvement in primary Sjögren's syndrome: a clinicopathologic study.

【5-3 推奨提示】

CQ	SSCQ32 生物学的製剤は腺病変の改善に有用か	
推奨	(1) リツキシマブは腺病変の改善に有用な可能性があるとして提案する(弱い) (2) アバタセプトは腺病変の改善に有用な可能性があるとして提案する(弱い) (3) ベリムマブは腺病変の改善に有用でないとして提案する(弱い) (4) インフリキシマブは腺病変の改善に有用でないとして提案する(弱い) (5) エタネルセプトは腺病変の改善に有用でないとして提案する(弱い)	
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input type="checkbox"/> 1 (強い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する
	<input checked="" type="checkbox"/> 2 (弱い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

【5-4 推奨作成の経過】

SSCQ32 生物学的製剤は腺病変の改善に有用か

本 CQ の介入として、リツキシマブ、ベリムマブ、TNF 阻害薬、アバタセプト、トシリズマブ、アウトカムとして、唾液分泌量の改善、涙液分泌量の改善、乾燥自覚症状の改善、感染症の増加が挙げられていた。実際には、トシリズマブに関してはシステマティックレビューの対象となる論文はなく、5 種類の生物学的製剤(リツキシマブ、アバタセプト、ベリムマブ、インフリキシマブ、エタネルセプト)の腺病変に対する有用性のエビデンスを重視した。介入としてリツキシマブ、アバタセプト、ベリムマブ、インフリキシマブ、エタネルセプト、アウトカムとして唾液分泌量の改善、涙液分泌量の改善、乾燥自覚症状の改善に関して、システマティックレビューが行われた。

リツキシマブは RCT、観察研究ともに、研究により結果の相違がみられたが、一部の研究で有用性が示されており、有用な可能性があるとして判断した(エビデンスの総括は C(弱い))。

アバタセプトは観察研究のみであったが、一部の研究で有用性が示されており、有用な可能性があるとして判断した(エビデンスの総括は D(非常に弱い))。

ベリムマブは観察研究のみであったが、有用性は認められず、有用でないとして判断した(エビデンスの総括は D(非常に弱い))。

インフリキシマブは観察研究では有用性が示されたが、RCT では有用性は認められず、RCT の結果を重視し、有用でないとして判断した(エビデンスの総括は C(弱い))。

エタネルセプトは RCT、観察研究のいずれにおいても有用性は認められず、有用でないとして判断した(エビデンスの総括は C(弱い))。

ただし、いずれの生物学的製剤も有用性は確立しておらず、益と害のバランスは確実ではないと考えられる。さらに、生物学的製剤の使用に関しては、コストの増加、感染症の増加が問題となる。また本邦で、シェーグレン症候群に対して保険適応の生物学的製剤はない。

【4-10 SRレポートのまとめ】

SSCQ32 生物学的製剤は腺病変の改善に有用か

5本のRCT[採用論文 1-5]、9本の観察研究[採用論文 6-14]を対象にSRを行った。

インフリキシマブ(IFX):

1本のRCT[採用論文 1]でプラセボと比較し有意な唾液分泌の改善は認めなかった(C)。

2本の観察研究[採用論文 2,3]ではベースラインからの有意な唾液分泌の改善を認めた(D)。

1本のRCT[採用論文 1]ではプラセボと比較し有意な涙液分泌の改善は認めなかった(C)。

2本の観察研究[採用論文 2,3]ではベースラインからの有意な涙液分泌の改善を認めた(D)。

1本のRCT[採用論文 1]ではプラセボと比較し有意な乾燥症状の改善は認めなかった(C)。

2本の観察研究[採用論文 2,3]ではベースラインからの有意な口腔・眼乾燥症状の改善を認めた(D)。

エタネルセプト(ETN):

1本のRCT[採用論文 4]でプラセボと比較し有意な唾液分泌の改善は認めなかった(C)。

1本の観察研究[採用論文 5]ではベースラインからの有意な唾液分泌の改善は認めなかった(D)。

1本のRCT[採用論文 4]ではプラセボと比較し有意な涙液分泌の改善は認めなかった(C)。

1本の観察研究[採用論文 5]ではベースラインからの有意な涙液分泌の改善は認めなかった(D)。

1本のRCT[採用論文 4]ではプラセボと比較し有意な口腔・眼乾燥症状の改善は認めなかった(D)。

アバタセプト(ABT):

1本の観察研究[採用論文 6]ではベースラインからの有意な唾液分泌の改善を認めたが、1本の観察研究[採用論文 7]ではベースラインからの有意な唾液分泌の改善は認めなかった(D)。

1本の観察研究[採用論文 6]ではベースラインからの有意な涙液分泌の改善を認めたが、1本の観察研究[採用論文 7]ではベースラインからの有意な涙液分泌の改善は認めなかった(D)。

1本の観察研究[採用論文 6]ではABTはベースラインからの有意な口腔・眼乾燥症状の改善を認めた(D)。

リツキシマブ(RTX):

1本のRCT[採用論文 8]でプラセボと比較して有意な唾液分泌の改善を認めた。

しかし2本のRCT[採用論文 9-10]ではプラセボと比較し有意な唾液分泌の改善は認めなかった(エビデンスの強さ:B)。

1本の観察研究[採用論文 11]では経口DMARDs投与群と比較し有意な唾液分泌の改善を認

めた。

2本の観察研究[採用論文 12-13]ではベースラインからの有意な唾液分泌の改善は認めなかった(D)。

3本のRCT[採用論文 8-10]ではプラセボと比較して有意な涙液分泌の改善を認めなかった(B)。

1本の観察研究[採用論文 11]では経口 DMARDs 投与群と比較し有意な涙液分泌の改善を認めた。

2本の観察研究[採用論文 12-13]ではベースラインからの有意な涙液分泌の改善は認めなかった(D)。

1本のRCT[採用論文 8]ではプラセボと比較して有意な口腔・眼乾燥症状の改善を認めた。しかし1本のRCT[採用論文 10]ではプラセボと比較し有意な乾燥症状の改善は認めなかった(C)。

1本の観察研究[採用論文 11]では経口 DMARDs 投与群と比較し有意な口腔・眼乾燥症状の改善を認めた。

1本の観察研究[採用論文 13]ではベースラインからの有意な口腔乾燥症状の改善を認めた(D)。

ベリムマブ:

1本の観察研究[採用論文 14]ではベースラインからの有意な唾液分泌の改善は認めなかった(D)。

1本の観察研究[採用論文 14]ではベースラインからの有意な涙液分泌の改善は認めなかった(D)。

1本の観察研究[採用論文 14]ではベリムマブはベースラインからの有意な自覚症状の改善を認めた(D)。

以上結果から、エビデンスは弱いが生物的製剤のうちとくに RTX は腺機能、自覚症状を改善させる可能性があり、ABT、IFX でも腺機能を改善させる例も認める。

【4-4 引用文献リスト】

SSCQ32 生物的製剤は腺病変の改善に有用か

採用論文	Mariette X. Arthritis Rheum 50:1270-6. 2004 [1]	Inefficacy of infliximab in primary Sjögren's syndrome: results of the randomized, controlled Trial of Remicade in Primary Sjögren's Syndrome (TRIPSS).
	Steinfeld SD, Arthritis Rheum 46: 3301-3. 2002	Infliximab in primary Sjögren's syndrome: one-year followup.

[2]	
Steinfeld, SD, Arthritis Rheum: 44:2371–75. 2001 [3]	Infliximab in patients with primary Sjögren’s syndrome: a pilot study.
Sanker V Arthritis Rheum 50:2240–5. 2004 [4]	Etanercept in Sjögren’s syndrome: a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled pilot clinical trial.
Zandbelt MM, J Rheumatol 31: 96–101. 2004 [5]	Etanercept in the treatment of patients with primary Sjögren’s syndrome: a pilot study.
Tsuboi H, Mod Rheumatol 25:187–93, 2015 [6]	Efficacy and safety of abatacept for patients with Sjögren’s syndrome associated with rheumatoid arthritis: rheumatoid arthritis with orencia trial toward Sjögren’s syndrome Endocrinopathy (ROSE) trial—an open-label, one-year, prospective study—Interim analysis of 32 patients for 24 weeks.
Meiners PM, Ann Rheum Dis: 73:1393–96. 2014 [7]	Abatacept treatment reduces disease activity in early primary Sjögren’s syndrome (open-label proof of concept ASAP study).
Meijer JM Arthritis Rheumatism 62(4):960–8. 2010 [8]	Effectiveness of rituximab treatment in primary Sjögren’s syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.
Devauchelle-Pensec V Annals of Internal Medicine 160:233–42. 2014 [9]	Treatment of primary Sjögren syndrome with rituximab: a randomized trial.
Dass S, Ann Rheum Dis 67:1541–4. 2008 [10]	Reduction of fatigue in Sjögren syndrome with rituximab: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study.
Carubbi F Arthritis Res Ther 15:R172. 2013 [11]	Efficacy and safety of rituximab treatment in early primary Sjögren’s syndrome: a prospective, multi-center, follow-up study.
Pijpe .J, Arthritis Rheum 52(9):2740–50. 2005 [12]	Rituximab treatment in patients with primary Sjögren’s syndrome: an open-label phase II study.
St. Clair ET, Arthritis Rheum 65:1097–106. 2013	Rituximab therapy for primary Sjögren’s syndrome: an open-label clinical trial and mechanistic analysis.

	[13]	
	Mariette X, Ann Rheum Dis 74(3):526–31. 2015 [14]	Efficacy and safety of belimumab in primary Sjögren’s syndrome: results of the BELISS open-label phase II study.

【5-3 推奨提示】

CQ	SSCQ33 生物学的製剤は腺外病変の改善に有用か	
推奨	(1) リツキシマブは腺外病変の改善に有用な可能性があるとして提案する(弱い) (2) アバタセプトは腺外病変の改善に有用な可能性があるとして提案する(弱い) (3) ベリムマブは腺外病変の改善に有用な可能性があるとして提案する(弱い) (4) インフリキシマブは腺外病変の改善に有用でないとして提案する(弱い)	
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input type="checkbox"/> 1 (強い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する
	<input checked="" type="checkbox"/> 2 (弱い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

【5-4 推奨作成の経過】

SSCQ33 生物学的製剤は腺外病変の改善に有用か

本 CQ の介入として、リツキシマブ、ベリムマブ、TNF 阻害薬、アバタセプト、トシリズマブ、アウトカムとして、ESSDAI の改善、ESSPRI の改善、肺病変の改善、腎病変の改善、血球減少の改善、高ガンマグロブリン血症の改善、中枢神経障害の改善、末梢神経障害の改善、関節・皮膚・筋病変の改善、感染症の増加が挙げられていた。実際には、トシリズマブに関してはシステムティックレビューの対象となる論文はなく、4 種類の生物学的製剤(リツキシマブ、アバタセプト、ベリムマブ、インフリキシマブ)の腺外病変に対する有用性のエビデンスを重視した。介入としてリツキシマブ、アバタセプト、ベリムマブ、インフリキシマブ、アウトカムとして自覚症状の改善、ESSPRI の改善、ESSDAI の改善、有害事象の増加、感染症の増加に関して、システムティックレビューが行われた。

リツキシマブは RCT、観察研究ともに一部有用性の報告があり、有用な可能性があるとして判断した(エビデンスの総括は C(弱い))。

アバタセプトは観察研究のみであったが、一部の研究で有用性が示されており、有用な可能性があるとして判断した(エビデンスの総括は D(非常に弱い))。

ベリムマブは観察研究で有用性が示されており、有用な可能性があるとして判断した(エビデンスの総括は D(非常に弱い))。

インフリキシマブは観察研究では有用性が認められたが、RCT では有用性は認められず、RCT の結果を重視し、有用でないとして判断した(エビデンスの総括は C(弱い))。

ただし、いずれの生物学的製剤も有用性は確立しておらず、益と害のバランスは確実ではないと考えられる。さらに、生物学的製剤の使用に関しては、コストの増加、感染症の増加が問題となる。また本邦で、シェーグレン症候群に対して保険適応の生物学的製剤はない。

【4-10 SRレポートのまとめ】

SSCQ33 生物学的製剤は腺外病変の改善に有用か

4本のRCT[採用論文 1,11-13]、11本の観察研究[採用論文 2-5,7-10,14-16]を対象にSRを行った。

インフリキシマブ(IFX):

1本のRCT[採用論文 1]ではプラセボと比較して有意な自覚症状(関節痛)の改善は認めなかった(C)。

2本の観察研究[採用論文 2-3]ではベースラインからの有意な自覚症状(関節痛)の改善を認めた(D)。

1本のRCT[採用論文 1]で有害事象の記載を認めた(C)。

2本の観察研究[採用論文 2-3]で有害事象の記載を認めた(D)。

1本のRCT[採用論文 1]で感染症の記載を認めた(C)。

2本の観察研究[採用論文 2-3]で感染症の記載を認めた(D)。

アバタセプト(ABT)

1本の観察研究[採用論文 4]ではベースラインからの有意な ESSPRI の改善を認めた(D)。

1本の観察研究[採用論文 4]ではベースラインからの有意な ESSDAI の改善を認めた(D)。

1本の観察研究[採用論文 5]で ABT における感染症の記載を認めた(D)。

リツキシマブ(RTX):

1本の観察研究[採用論文 7]では経口 DMARDs と比較して有意な自覚症状(painVAS)の改善は認めなかった。

1本の観察研究(1arm 試験)[採用論文 16]ではベースラインからの有意な自覚症状(PCSS; the physical component summary score)の改善を認めた。

1本の観察研究(1arm 試験)[採用論文 8]では複数の病変(関節病変、中枢神経病変、末梢神経病変、肺病変、血管炎、腎病変、筋病変、膵病変)へ効果を認めた症例の記載があった。

2本の観察研究(1arm 試験)[採用論文 9、10]ではベースラインからの有意な自覚症状(1本は関節痛[採用論文 9]、もう1本は頭部 MRI 所見[採用論文 10]の改善)の改善を認めなかった(エビデンスの強さ: D)。

1本のRCT[採用論文 11]ではプラセボと比較して有意な ESSDAI の改善は認めなかった(C)。

1本の観察研究[採用論文 7]では経口 DMARDs と比較して有意な ESSDAI の改善は認めなかった。

1本の観察研究(1arm 試験)[採用論文 8]ではベースラインからの有意な ESSDAI の改善を認めたが、もう1本の観察研究(1arm 試験)[採用論文 10]ではベースラインからの有意な ESSDAI の改善は認めなかった(D)。

- 3本のRCT[採用論文 11-13]で有害事象の記載を認めた(B)。
- 3本の観察研究[採用論文 8,10,14]で有害事象の記載を認めた(D)。
- 2本のRCT[採用論文 11,12]で感染症の記載を認めた(C)。
- 3本の観察研究[採用論文 8,10,14]で感染症の記載を認めた(D)。

ベリムマブ:

1本の観察研究[採用論文 15]ではベースラインからの有意な自覚症状(筋骨格系の painVAS)の改善は認めなかった(D)。

1本の観察研究[採用論文 15]ではベースラインからの有意な ESSPRI の改善を認めた(D)。

1本の観察研究[採用論文 15]ではベースラインからの有意な ESSDAI の改善を認めた(D)。

1本の観察研究[採用論文 15]で有害事象の記載を認めた(D)。

有害事象、感染症に関してはいずれも有意な 2 群間比較の報告はなかった。

以上結果から、エビデンスは弱いが生物的製剤(RTX、ABT、IFX、ベリムマブ)は腺外病変を改善させる例は認める。しかしエビデンスは弱いが投与による有害事象の発生や感染症の増悪を来す可能性もある。

【4-4 引用文献リスト】

SSCQ33 生物的製剤は腺外病変の改善に有用か

採用論文	Mariette X Arthritis Rheum 50:1270-6. 2004 [1]	Inefficacy of infliximab in primary Sjögren's syndrome: results of the randomized, controlled Trial of Remicade in Primary Sjögren's Syndrome (TRIPSS).
	Steinfeld SD, Arthritis Rheum 46: 3301-3. 2002 [2]	Infliximab in primary Sjögren's syndrome: one-year followup.
	Steinfeld, SD, Arthritis Rheum: 44:2371-75. 2001 [3]	Infliximab in patients with primary Sjögren's syndrome: a pilot study.
	Meiners PM. Arthritis Rheum Dis 73:1393-96. 2014 [4]	Abatacept treatment reduces disease activity in early primary Sjögren's syndrome (open-label proof of concept ASAP study).
	Tsuboi H, Mod Rheumatol 25:187-93, 2015 [5]	Efficacy and safety of abatacept for patients with Sjögren's syndrome associated with rheumatoid arthritis: rheumatoid arthritis with orencia trial toward Sjögren's syndrome Endocrinopathy (ROSE)

	trial—an open-label, one-year, prospective study—Interim analysis of 32 patients for 24 weeks.
Adler S. Arthritis Care Res 65:1862–8. 2013 [6]	Evaluation of histologic, serologic, and clinical changes in response to abatacept treatment of primary Sjögren’s syndrome: a pilot study.
Carubbi F. Arthritis Res Ther 15(5):R172. 2013 [7]	Efficacy and safety of rituximab treatment in early primary Sjögren’s syndrome: a prospective, multi-center, follow-up study.
Gottenberg JE. 2013, Arthritis Rheum Dis 72(6):1026–31. 2013 [8]	Efficacy of rituximab in systemic manifestations of primary Sjögren’s syndrome: results in 78 patients of the AutoImmune and Rituximab registry.
St. Clair EW. Arthritis Rheum 65(4):1097–106. 2013 [9]	Rituximab therapy for primary Sjögren’s syndrome: an open-label clinical trial and mechanistic analysis.
Mekinian A. Clin Exp Rheumatol 30(2):208–12. 2012 [10]	Rituximab in central nervous system manifestations of patients with primary Sjögren’s syndrome: results from the AIR registry.
Devauchelle-Pensec V 2014 Ann Intl Med 29:6–12. 2014 [11]	Treatment of primary Sjögren syndrome with rituximab: a randomized trial.
Meijer JM. Arthritis Rheum 62:960–8. 2010 [12]	Effectiveness of rituximab treatment in primary Sjögren’s syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.
Dass S. Ann Rheum Dis 67:1541–4. 2008 [13]	Reduction of fatigue in Sjögren syndrome with rituximab: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study.
Pijpe .J. Arthritis Rheum 52(9):2740–50. 2005 [14]	Rituximab treatment in patients with primary Sjögren’s syndrome: an open-label phase II study.
Mariette X. Ann Rheum Dis 74(3):526–31. 2015 [15]	Efficacy and safety of belimumab in primary Sjögren’s syndrome: results of the BELISS open-label phase II study.
Devauchelle-Pensec.V. Clin Exp Rheumatol 29:6–12, 2011 [16]	Effects of rituximab therapy on quality of life in patients with primary Sjögren’s syndrome.

【5-3 推奨提示】

CQ	SSCQ34 ステロイドの全身投与は小児患者の腺病変・腺外病変の改善に有用か
推奨	1. ステロイドの全身投与は腺外病変では有用な病態があると提案する。(弱い) 2. ステロイドの全身投与は、小児患者の腺病変の改善への有用性は明らかでない提案する。(弱い)
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input type="checkbox"/> 1 (強い) : 「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する
	<input checked="" type="checkbox"/> 2 (弱い) : 「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

【5-4 推奨作成の経過】

SSCQ34 ステロイドの全身投与は小児患者の腺病変・腺外病変の改善に有用か

本 CQ の intervention は mPSL パルス療法、ステロイド大量療法、ステロイド少量持続療法であり、アウトカムは腺外病変の改善、発熱、倦怠感の改善、唾液分泌量の改善、涙液分泌量の改善、乾燥自覚症状の改善、有害事象である。

腺病変に関して1つのコホート研究、腺外病変に関して5つの症例集積を対象としてシステマティックレビューが行われた。

腺病変に対する有用性は明らかにされなかった。腺外病変を伴う小児 SS 患者ではステロイドで治療し軽快する報告が多かったが、無菌性髄膜炎は無治療での改善の報告もあった。

明らかな有害事象の報告は、mPSL に関しての一過性のもののみであったが、小児に対するステロイドの使用による成長抑制、骨粗鬆症などの有害事象は、疾患を問わずよく知られているところであり、病態を勘案して慎重に使用することを提案する。

【4-10 SR レポートのまとめ】

SSCQ34 ステロイドの全身投与は小児患者の腺外病変・腺病変の改善に有用か

1本のコホート研究[採用論文 1]と、5本の症例集積[採用論文 2-6]を対象に SR を行った。
 ステロイドが腺外症状を伴う小児シェーグレン症候群患者の約 60% に使用されていた。1本のコホート[採用論文 1]で無治療と比較してステロイド投与による唾液腺組織所見悪化(リンパ球浸潤、線維化)の頻度が 1/3 に低下したが有意水準に達しなかった(D)。無菌性髄膜炎、脳脊髄炎、尿細管性アシドーシス、環状紅斑、下腿紫斑などがステロイド投与で軽快する報告[採用論文 2-6, 8-15]が多かったが、無菌性髄膜炎では無治療で改善する例もあった[採用論文 2,8-10]。出版バイアスを考慮すると腺外症状に対するステロイドの有効性は不明である(D)。し

かし、ステロイドによる成長抑制、骨粗鬆症などの副作用が懸念される(D)。

【4-4 引用文献リスト】

SSCQ34 ステロイドの全身投与は小児患者の腺外病変・腺病変の改善に有用か

採用論文	岩田 直美 他, 日臨免誌 2009;32:195-200 [1]	小児シェーグレン症候群における小唾液腺組織の経時的変化を観察しえた 8 例の経験.
	鹿野 高明 他, 日小血会誌 2002;16:21-6 [2]	無菌性髄膜炎と血球貪食症候群様所見を呈した小児 Sjögren 症候群の 2 例.
	Hoshina, J Neurol Sci 2008;267:182-6 [3]	Sjögren's syndrome-associated meningoencephalomyelitis: cerebrospinal fluid cytokine levels and therapeutic utility of tacrolimus.
	Bogdanović R, Mod Rheum 2013;23:182-9 [4]	Renal involvement in primary Sjögren syndrome of childhood: case report and literature review.
	Katayama I, Mod Rheum 2010;20:123-9 [5]	Annular erythema associated with Sjögren's syndrome: review of the literature on the management and clinical analysis of skin lesions.
	Singer NG, Curr Rheumatol Rep 2008;10:147-55 [6]	Sjögren's syndrome in childhood.
その他の採用論文	富坂 美奈子 他. 炎症と免疫 2013;21:167-72 [7]	小児のシェーグレン症候群. 炎症と免疫 2013;21:167-72.
	鹿野高明 他. 小児科臨床 1999;52:2125-9 [8]	髄膜炎、筋炎など多彩な症状を呈し発症した Sjögren 症候群の 11 歳男児例.
	Kobayashi I, Eur J Pediatr 1996 ;155:890-4 [9]	Complications of childhood Sjögren syndrome.
	Ohtsuka T, J Pediatr 1995;127:961-3 [10]	Central nervous system disease in a child with primary Sjögren syndrome.
	松永健司 他. 日児誌 1995;99:2011-5 [11]	無菌性髄膜炎にて発症した原発性 Sjögren 症候群の 1 例.
	小須賀基通 他. 小児科臨床 1998;51:953-6 [12]	無菌性髄膜炎を合併した小児原発性シェーグレン症候群の 1 例.
	大西敏弘 他. 日児誌 2000;92:104 [13]	反復性の無菌性髄膜炎を契機に診断された原発性シェーグレン症候群の女児例(会議録).
	八十嶋弘一 他. 臨床小児医学 1999;47:187-8 [14]	髄膜炎を伴った Sjögren 症候群の 1 女児例(会議録).

	関口 明子 他. 皮膚科の 臨床 2010;54:1383-6 [15]	小児 Sjögren 症候群の 1 例.
--	---	----------------------

【5-3 推奨提示】

CQ	SSCQ35 免疫抑制薬は小児患者の腺外病変・腺病変の改善に有用か	
推奨	<p>1: 免疫抑制薬は、腺外病変の重症例や、再燃を繰り返す、あるいはステロイドの減量が困難な難治例では有用であると提案する。(弱い)</p> <p>2: 免疫抑制薬の小児患者の腺病変の改善への有用性は明らかではないと提案する。(弱い)</p>	
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input type="checkbox"/> 1 (強い)	: 「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する
	<input checked="" type="checkbox"/> 2 (弱い)	: 「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

【5-4 推奨作成の経過】

SSCQ35 免疫抑制薬は小児患者の腺外病変・腺病変の改善に有用か

本 CQ のアウトカムは腺外病変の改善、発熱、倦怠感の改善、唾液分泌量の改善、涙液分泌量の改善、乾燥自覚症状の改善、有害事象である。

1つのコホート研究と4つの症例集積に対して、システマティックレビューが行われた。症例の中にはヒドロキシクロロキン投与例が含まれている。

腺外病変に対しては、免疫抑制薬はステロイドと併用で使用される事が多く、免疫抑制薬投与例はステロイド単独群に比して、臨床症状改善率が低かったが、免疫抑制薬併用例はより重症だった可能性があり、評価が困難であった。免疫抑制薬単独でのステロイドとの比較は行われていない。

腺病変に対しては、1つのコホート研究で口唇小唾液腺生検組織の評価で、ステロイド単独群とステロイドと免疫抑制薬併用群で進行抑制はかわらないという報告があったのみで、乾燥自覚症状や唾液・涙液分泌量に関する評価はできなかった。

ステロイドの小児における有害事象(成長抑制、骨粗鬆症など)を考えると、腺外病変の重症例やステロイド減量困難例では免疫抑制薬の併用は必要となってくる。病態を勘案し、慎重に投与することを提案する。

【4-10 SR レポートのまとめ】

SSCQ35 免疫抑制薬は小児患者の腺外病変・腺病変の改善に有用か

1本のコホート研究[採用論文 1]と、4本の症例集積[採用論文 2-5]を対象に SR を行った。

1つのコホート研究[採用論文 1]において、ステロイド投与群とステロイド+免疫抑制剤治療群の比較では、口唇小唾液腺組織の進行抑制(リンパ球浸潤と線維化で評価)効果は同等であつ

た(D)。

4本の症例集積[採用論文 2-5]では尿細管性アシドーシス、腎炎、脳脊髄炎、紫斑などの改善率をステロイド投与群と免疫抑制剤投与群で比較した。免疫抑制剤投与群は3本の症例集積[採用論文 2-3,5]でステロイドとの併用が行われており、1本の症例集積[採用論文 4]では6例中2例で免疫抑制剤にステロイドが併用され、4例はヒドロキシクロロキンを含む免疫抑制剤で治療された。4本の症例集積[採用論文 2-5]をまとめると、免疫抑制剤の臨床症状改善率はステロイド投与群よりも低かった(D)。

乾燥自覚、涙液量、唾液分泌量に関する免疫抑制剤の効果調べたコホート研究や症例集積は見つからず、症例報告のみであった。

1つの症例集積[採用論文 4]において、ヒドロキシクロロキンによる過敏反応(皮疹)が6例中1例(16.7%)に出現した(D)。

【4-4 引用文献リスト】

SSCQ35 免疫抑制薬は小児患者の腺外病変・腺病変の改善に有用か

採用論文	岩田 直美 他. 日臨免誌 32:195-200. 2009 [1]	小児シェーグレン症候群における小唾液腺組織の経時的変化を観察しえた8例の経験.
	Bogdanović R, Mod Rheum 23:182-9 2013 [2]	Renal involvement in primary Sjögren syndrome of childhood: case report and literature review.
	Hoshina T, J Neurol Sci 267:182-6. 2008 [3]	Sjögren's syndrome-associated meningoencephalomyelitis: cerebrospinal fluid cytokine levels and therapeutic utility of tacrolimus.
	Singer NG, Curr Rheumatol Rep 10:147-55. 2008 [4]	Sjögren's syndrome in childhood.
	Kobayashi I, Eur J Pediatr 155:890-4. 1996 [5]	Complications of childhood Sjögren syndrome.
その他の採用論文	富坂 美奈子.炎症と免疫 21:167-72. 2013 [6]	免疫抑制薬の臨床応用実践論(第43回) 小児のシェーグレン症候群. 炎症と免疫 2013;21:167-72.
	Ohtsuka T, J Pediatr 127:961-3. 1995 [7]	Central nervous system disease in a child with primary Sjögren syndrome.

【5-3 推奨提示】

CQ	SSCQ36 生物学的製剤は小児患者の腺外病変・腺病変の改善に有用か	
推奨	現時点では有用性は明らかではないが、ステロイドと免疫抑制薬の併用療法でも改善困難な重症例や、再燃を繰り返す、あるいはステロイドの減量が困難な難治例では、リスクとベネフィットを考慮した上での使用を提案する。	
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input type="checkbox"/> 1 (強い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する
	<input checked="" type="checkbox"/> 2 (弱い)	:「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

【5-4 推奨作成の経過】

SSCQ36 生物学的製剤は小児患者の腺外病変・腺病変の改善に有用か

本 CQ に関しては、関節炎にインフリキシマブとエタネルセプトを用いて、効果があったという症例報告 1 つのみしか文献がなかった。この症例では、シェーグレン症候群の他の症状には効果がなかったと報告されている。

従って、重症例、再燃を繰り返す例、ステロイド減量困難例などに対して、リスクとベネフィットを十分考慮した上で、病態に応じて慎重に使用することを提案する。また、本邦で小児シェーグレン症候群に対して保険適応のある生物学的製剤はない。

【4-10 SR レポートのまとめ】

SSCQ36 生物学的製剤は小児患者の腺外病変・腺病変の改善に有用か

小児シェーグレン症候群の腺外病変・腺病変に対する生物学的製剤の有用性を調査した。

RCT, コホート研究, 症例集積は検索した限りで見つからなかった。

症例報告では 11 歳女児のシェーグレン症候群に対してインフリキシマブとエタネルセプトを使用し、関節炎に効果を認めたが、関節炎以外の症状には効果がなかった例がある(D)。

【4-4 引用文献リスト】

SSCQ36 生物学的製剤は小児患者の腺外病変・腺病変の改善に有用か

採用論文	なし	
不採用論文	Pessler F, Clin Rheumatol2006;25:746-8	Sjögren syndrome in a child: favorable response of the arthritis to TNFalpha blockade.

【5-3 推奨提示】

CQ	SSCQ37 漢方薬、ムスカリンレセプター刺激薬、気道粘液潤滑薬は、小児患者の腺外病変・腺病変の改善に有用か
推奨	ムスカリンレセプター刺激薬は、小児患者の唾液分泌量を増加させる可能性があるとして提案する。
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input type="checkbox"/> 1 (強い) :「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する
	<input checked="" type="checkbox"/> 2 (弱い) :「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

【5-4 推奨作成の経過】

SSCQ37 漢方薬、ムスカリンレセプター刺激薬、気道粘液潤滑薬は、小児患者の腺外病変・腺病変の改善に有用か

唾液腺障害に対するピロカルピンに関しての1つのコホート研究と1つの症例報告があるのみであった。これらの報告では、ピロカルピンにより他覚的所見、自覚症状とも改善を認めていた。報告されている症例数は少ないが、ピロカルピンは、小児 SS 患者の腺病変に対する効果が期待できる。

他の薬剤については報告がなかったが、ピロカルピンが有害事象で使えない場合などの選択肢となりうる。いずれも小児 SS には、保険適応がないので、使用する場合には患者・家族への説明が必要である。

【4-10 SR レポートのまとめ】

SSCQ37 漢方薬、ムスカリンレセプター刺激薬、気道粘液潤滑薬は、小児患者の腺外病変・腺病変の改善に有用か

1本のコホート研究[採用論文 1]を対象にSRを行った。ピロカルピン投与後に5例全例において乾燥自覚が軽度改善以上となった(D)。サクソテストで測定した唾液分泌量はピロカルピン投与後に有意に増加した(D)。有害事象は1例に発汗過多を認めたが、重篤な副作用は認めなかった。症例報告では、ピロカルピン投与にて乾燥自覚症状の改善とともに反復性耳下腺炎の再発を抑制した(D)

【4-4 引用文献リスト】

SSCQ37 漢方薬、ムスカリンレセプター刺激薬、気道粘液潤滑薬は、小児患者の腺外病変・腺病変の改善に有用か

採用論文	Tomiita M. Mod Rheumatol 20:486-90. 2010 [1]	Tomiita M, Takei S, Kuwada N, Nonaka Y, Saito K, Shimojo N, Kohno Y. Efficacy and safety of orally administered pilocarpine hydrochloride for patients with juvenile-onset Sjögren's syndrome.
------	--	--

【5-3 推奨提示】

CQ	SSCQ38 女性患者の妊娠出産管理における留意点は何か
推奨	抗SS-A陽性例では、胎児心ブロックの発症に留意が必要だが、スクリーニング検査、予防治療、胎児心ブロック発症後の治療は確立されておらず、内科・産科・小児科が連携した上での、厳重な管理を推奨する
推奨の強さ (いずれかを選択)	<input checked="" type="checkbox"/> 1 (強い) : 「実施する」、または「実施しない」ことを推奨する
	<input type="checkbox"/> 2 (弱い) : 「実施する」、または「実施しない」ことを提案する

【5-4 推奨作成の経過】

SSCQ38 女性患者の妊娠出産管理における留意点は何か

	<p>本 CQ のアウトカムとして、先天性心ブロックの発症、新生児ループスの発症、流産・早産・子宮内胎児発育遅延の増加、妊娠中・出産後の腺外病変の悪化、妊娠中・出産後の他の膠原病の悪化、薬剤の胎児への影響が挙げられていたが、本推奨では先天性心ブロックの発症、薬剤の胎児への影響を重視した。抗 SS-A/Ro 抗体陽性母体の心ブロックを発症した胎児に対してステロイド投与を行うと胎児心ブロックの治療効果があるか、妊娠中の抗 SS-A/Ro 抗体陽性母体に対してステロイド、IVIg、ヒドロキシクロロキン(HCQ)を投与すると胎児心ブロックを予防できるか、抗 SS-A/Ro 抗体陽性母体に対して、胎児心電図、胎児心エコーが胎児心ブロックの診断に有用か、の 3 点に関してシステマティックレビューが行われた。</p> <p>システマティックレビューの結果、既に胎児心ブロックを発症した抗 SS-A/Ro 抗体陽性母体に対する治療、抗 SS-A/Ro 抗体陽性母体に対する予防的治療のいずれにおいても明確なエビデンスは存在しなかった。また、胎児心ブロックのスクリーニングに関しても、比較群の設定されたコホート研究において一定の結論は得られなかった。いずれも観察研究のみで、エビデンスの総括は D(非常に弱い)であった。</p> <p>以上より、抗 SS-A/Ro 抗体陽性母体に対する、胎児心ブロックのスクリーニング検査、予防治療、発症後の治療が未確立のため、現状では内科・産科・小児科の連携、厳重な管理、症例毎の多角的な方針検討が現実的かつ最も有効な方法と判断した。</p> <p>内科・産科・小児科の連携、厳重な管理に対する、患者(家族)の意向のばらつきは少ないと考えられる。しかし、一般の産科では、SS を専門とする内科(膠原病内科、リウマチ内科)および小児科との密接な連携は困難なことも多く、大学病院や周産期医療センター等の施設に限定される可能性がある。通常の妊婦健診よりも、頻回の受診、高度な検査を必要とし、費用の増加は</p>
--	--

確実であり、本推奨における課題である。

【4-10 SRレポートのまとめ】

SSCQ38 女性患者の妊娠出産管理における留意点は何か

女性患者の妊娠出産管理における留意点は何かとのCQに関して、治療、予防、診断に関する以下の3つの臨床的疑問に分類して改めて文献検索を行った。なお、一般的なSSA陽性母における母体および胎児の予後についての疫学的な疑問については、診療ガイドラインにおけるsystematic reviewとしての検索は行わなかった。以下に3つの臨床的疑問に対するSRの結果を示す。

1. SSA抗体陽性母体の心ブロックを発症した胎児に対してステロイド投与を行うと胎児心ブロックの治療効果があるか。

3つの観察研究[採用論文1-3]が抽出され、アウトカムの設定は1つの観察研究[採用論文1]で胎児死亡および1年後生存、1つの観察研究[採用論文3]で胎児死亡あるいは心移植と設定されていた。ステロイドの投与期間、製剤選択、投与量については統一されておらず、また対象となるSSA陽性母の背景疾患をSSに限定した研究は認められなかった(D)。

なお、いずれの研究においても治療の有効性は示されなかった(D)。副作用についての言及はほとんどみられず、1つの観察研究[採用論文2]においてデキサメサゾン投与群で4割に発育不良がみられたとの記載に留まっていた(D)。

2. 妊娠中のSSA抗体陽性母体に対してステロイド、IVIg、ヒドロキシクロロキン(HCQ)を投与すると胎児心ブロックを予防できるか。

ステロイドについて3つの症例集積研究[採用論文4-6]、IVIgで1つのコホート研究[採用論文7]、HCQで1つのコホート研究[採用論文8]が抽出された。HCQに関する1つのコホート研究[採用論文8]においてのみ有効性が示された(D)。別に1つのsystematic review[採用論文15]が存在しIVIg、HCQに関してそれぞれ2つの研究が採用されているが、いずれも前向き、ランダム化比較試験ではなく、明確な推奨には至らなかった(D)。副作用に関してはほとんど言及されておらず、IVIgに関する1つのコホート研究[採用論文7]で、3/15例で頭痛、紅潮、血圧低下と記載されているのみであった(D)。

3. SSA抗体陽性母体に対して、胎児心電図、胎児心エコーが胎児心ブロックの診断に有用か。

胎児心エコーについて2つの症例集積研究[採用論文9-10]、心電図について2つのコホート研究[採用論文11-12]、2つの症例集積研究[採用論文13-14]があり、1つのコホート研究[採用論文10]でのみPR間隔延長が有意であった。その他の研究においては明らかな有用性が支持されなかった(D)。

以上より、既に胎児心ブロックを発症した SSA 陽性母体に対する治療、SSA 陽性母体に対する予防的治療のいずれにおいても明確なエビデンスは存在しなかった。また、胎児心ブロックのスクリーニングにおいても比較群の設定されたコホート研究において一定の結論は得られなかった。

【4-4 引用文献リスト】

SSCQ38 女性患者の妊娠出産管理における留意点は何か

採用論文	Eliasson. Circulation. 124:1919-26. 2011 [1]	Isolated atrioventricular block in the fetus: a retrospective, multinational, multicenter study of 175 patients.
	Friedman DM. Am J Cardiol. 103:1102-6. 2009 [2]	Prospective evaluation of fetuses with autoimmune-associated congenital heart block followed in the PR Interval and Dexamethasone Evaluation (PRIDE) Study.
	Jaeggi ET. Circulation 110:1542-8. 2004 [3]	Transplacental fetal treatment improves the outcome of prenatally diagnosed complete atrioventricular block without structural heart disease.
	Tsuboi H. Mod Rheumatol 2015[Epub ahead of print] [4]	Maternal predictive factors for fetal congenital heart block in pregnant mothers positive for anti-SS-A antibodies.
	Costedoat-Chalumeau N., Ann Rheum Dis 62:1010-2. 2003 [5]	Questions about dexamethasone use for the prevention of anti-SSA related congenital heart block.
	Shinohara K. Obstet Gynecol 93:952-7. 1999 [6]	Neonatal lupus erythematosus: results of maternal corticosteroid therapy.
	Pisoni CN. Arthritis Rheum 62:1147-52. 2010 [7]	Failure of intravenous immunoglobulin to prevent congenital heart block: Findings of a multicenter, prospective, observational study.
	Izmirly P. Circulation 126:76-82. 2012 [8]	Maternal use of hydroxychloroquine is associated with a reduced risk of recurrent anti-SSA/Ro-antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus.
	Krishnan A. Prenat Diagn 34:1207-12. 2014 [9]	Outcomes of fetal echocardiographic surveillance in anti-SSA exposed fetuses at a large fetal cardiology center.
	Gladman G. Am J Perinatol.	Fetal echocardiographic screening of pregnancies of

19:73–80. 2002 [10]	mothers with anti–Ro and/or anti–La antibodies.
Costedoat–Chalumeau N. Arthritis Rheum 50:3187–94. 2004 [11]	Outcome of pregnancies in patients with anti–SSA/Ro antibodies: a study of 165 pregnancies, with special focus on electrocardiographic variations in the children and comparison with a control group
Van Bergen AH. Am J Obstet Gynecol 191:1014–8. 2004 [12]	Prospective echocardiographic evaluation of atrioventricular conduction in fetuses with maternal Sjögren’s antibodies.
Jaeggi ET. J Am Coll Cardiol 57:1487–92. 2011 [13]	Prolongation of the atrioventricular conduction in fetuses exposed to maternal anti–Ro/SSA and anti–La/SSB antibodies did not predict progressive heart block. A prospective observational study on the effects of maternal antibodies on 165 fetuses.
Friedman DM. Circulation 117:485–93. 2008 [14]	Utility of cardiac monitoring in fetuses at risk for congenital heart block: the PR Interval and Dexamethasone Evaluation (PRIDE) prospective study.
Gleicher N. Autoimmun Rev 12:1039–45. 2013 [15]	Preventing congenital neonatal heart block in offspring of mothers with anti–SSA/Ro and SSB/La antibodies: a review of published literature and registered clinical trials.

第4章

公開後の取り組み

1 公開後の組織体制

組織名称	公開後の対応
ガイドライン統括委員会	未定
ガイドライン作成グループ	未定
SR チーム	未定

2 導入

要約版の作成	要約版の作成は未定
多様な情報媒体の活用	印刷版として発行する
診療ガイドライン活用の促進要因と阻害要因	関連学会(日本リウマチ学会、日本シェーグレン症候群学会)を通じて、日常診療への導入と活用促進を図る

3 有効性評価

評価方法	具体的方針
関連学会(日本リウマチ学会、日本シェーグレン症候群学会)での使用状況の調査	アンケート調査等

4 改訂

項目	方針
実施時期	未定
実施方法	未定
実施体制	未定