

Ⅱ. 分担研究報告

【図書館検索による難治性・希少免疫疾患における
アンメットニーズの探索研究】

令和2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
(免疫アレルギー疾患等政策研究事業(免疫アレルギー疾患政策研究分野))

難治性・希少免疫疾患におけるアンメットニーズの把握とその解決に向けた研究

図書館検索による難治性・希少免疫疾患におけるアンメットニーズの探索研究

研究分担者

森 雅亮 東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科 教授
山路 健 順天堂大学大学院 医学研究科 寄附講座教授
吉藤 元 京都大学 医学部附属病院 免疫・膠原病内科 病院講師
西小森 隆太 久留米大学 医学部小児科 教授
岸田 大 信州大学 医学部附属病院 助教
井澤 和司 京都大学大学院 医学研究科発達小児科学 助教

研究協力者

山崎 晋 順天堂大学附属病院 順天堂医院 小児科・思春期科 非常勤助教
松下 雅和 順天堂大学 医学部膠原病内科学講座 准教授
盛一 享徳 国立成育医療研究センター研究所 小児慢性特定疾病情報室 室長
神戸 直智 京都大学大学院 医学研究科・医学部皮膚科学 特定准教授
伊藤(滝本) 莉子 京都大学大学院 医学研究科皮膚科学教室 大学院生
松田 智子 関西医科大学 皮膚科学教室 助教
市川 貴規 信州大学医学部付属病院 脳神経内科、リウマチ・膠原病内科 助教
田中 孝之 日本赤十字社大津赤十字病院 小児科 副部長

研究要旨

難治性・希少免疫疾患患者では、医療の内容、質や医療費等のアンメットメディカルニーズのみならず、食事や運動、睡眠などの日常生活、妊娠・就学などのライフイベント等、様々な場面においてアンメットニーズが存在する。自己免疫疾患・血管炎症候群・自己炎症性疾患においてアンメットニーズを把握することならびにどのような調査が行われているのかを把握する目的に、文献検索を行った。全文レビューは来年度予定であるが、現時点でそれぞれの疾患毎のアンメットニーズに関する情報をある程度収集できた。しかしながら疾患やそれぞれの報告により調査内容や指標が異なるため、単純な比較は困難であると考えられた。本研究班ではある程度統一した指標により QOL 評価を行うことが必要であると考えられた。

A. 研究目的

難治性・希少免疫疾患患者では、医療の内容、質や医療費等のアンメットメディカルニーズのみならず、食事や運動、睡眠などの日常生活、妊娠・就学などのライフイベント等、様々な場面においてアンメットニーズが存在するが、その現状は必ずしも十分に把握されていない。自己免疫疾患・血管炎症候群・自己炎症性疾患においてアンメットニーズを把握することを目的に、Pubmed における検索によって、アンメットニーズを把握することを目的とする。

B. 研究方法

自己免疫疾患・血管炎の 10 疾患；全身性エリテマトーデス (SLE)、皮膚筋炎、若年性特発性関節炎、成人スチル病、抗リン脂質抗体症候群、混合性結合組織病、シェーグレン症候群、強皮症 (SSc)、ベーチェット病、高安動脈炎、自己炎症性疾患の 3 疾患 (クリオピリン関連周期熱症候群、家族性地中海熱、ブラウ症候群) を対象疾患とした。自己免疫疾患・血管炎の 10 疾患に UMN と関連する 24 語を組み合わせ、本邦からの報告に限定し

Pubmd における文献検索を行った。海外文献の検索として、対象疾患に関連がありかつ unmet needs をタイトルに含むに関する文献を全文レビューの対象とした。

自己炎症性疾患においては患者数が少ないため、本邦からの報告に限定せず Pubmd における文献検索を実施した。

自己炎症性疾患においては報告数が少ないため、上記検索語により患者の生活の質に係る文献に関して、期間を限定せずまた、本邦に限定しない検索を行った。それぞれの疾患専門家がタイトルと抄録からスクリーニングし、全文レビューする論文を決定した。

検索語記載

(Depression[MeSH] OR Fatigue[MeSH] OR Pain[MeSH] OR Fear[MeSH] OR Anxiety[MeSH] OR “Sleep Wake Disorders” [MeSH] OR “Health Care Surveys” [MeSH] OR “Health Services Accessibility” [MeSH] OR “Health Services Needs and Demand” [MeSH] OR “Health Status Indicators” [MeSH] OR “Surveys and Questionnaires” [MeSH] OR “Prevalence”

[MeSH] OR “Time Factors” [MeSH] OR “Social Support” [MeSH] OR “Adaptation, Psychological” [MeSH] OR “Activities of Daily Living” [MeSH] OR “Quality of Life” [MeSH] OR “Life Style” [MeSH] OR “Attitude to Health” [MeSH] OR “Needs Assessment” [MeSH] OR “Patient Satisfaction” [MeSH] OR “unmet need” OR “unmet medical need”) = “J”

(倫理面への配慮)

本研究は文献検索のみであり、倫理面への配慮は不要である。

C. 研究結果

自己免疫疾患・血管炎の 10 疾患においては 675 文献がスクリーニング対象となり、17 文献が全文レビューの対象となった (SLE: 6、SSc: 4、シェーグレン症候群: 2、皮膚筋炎、ベーチェット病、高安静脈炎、若年性特発性関節炎、混合性結合組織病: 各 1 文献)。患者の quality of life (QOL) について評価された報告があったのは SLE、SSc、DM、ベーチェット病の 4 疾患であり、疾患活動性スコアでは QOL まで評価できない可能性があることが述べられていた。ガイドラインに記載されていない症状・合併症については、SLE の睡眠障害、SSc の過活動膀胱に関する評価報告があった。他、移行期医療に関する文献が 2 文献、SLE に関する医療経済について解析した報告が 2 文献あった。海外からの文献では、リウマチ性疾患に関する専門家会議の報告が 3 文献、SLE に関する UMN の報告が 4 文献該当した。自己炎症性疾患では、30 文献が全文レビューの対象となった (クリオピリン関連周期性症候群: 7、Blau 症候群: 4、家族性地中海熱: 19) であった。

① 海外からの報告も対象にしたタイトルに unmet need を含む論文の抽出結果

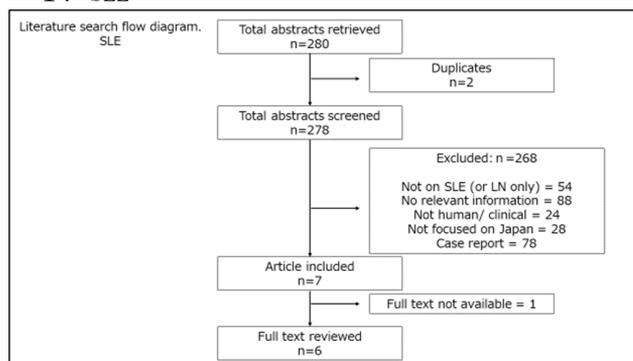
本研究の対象疾患を MeSH term に含み、タイトルに unmet need, unmet medical need の語を含む文献、日本に限定せずに検索を行ったところ、8 文献 (2-9) が抽出された。Moses らは豪州における SLE に関するアンメットニーズ調査について 2005 年と 2009 年に報告した。Systemic Lupus Erythematosus Needs Questionnaire (SLENQ) を用いたアンケート調査で 386 名の SLE 患者の集計の結果、94% は生活に関して何かしらの不満を抱えており、倦怠感 (81%)、痛み (73%)、以前のことを行うことができない (72%)、悪化の恐れ (72%)、睡眠の問題 (70%)、不安とストレス (69%)、鬱 (68%) の訴えがあり (5)、それらは継時的に調査しても満たされにくい (6) ということ報告した。Danoff-Burg らは米国における SLE に関するアンメットニーズ調査について SLENQ を用い SLE 患者 112 名を対象に行った結果、すべての患者が何かしらのアンメット

ニーズを抱えており、倦怠感 90%、何かしらの痛み 80% と身体的症状の領域の訴えが多いことやアフリカ系アメリカ人の患者は、白人の患者よりも、医療サービスと情報に関連する満たされていないニーズのレベルが高いことなどを報告した (7)。Nikpour らによる豪州の SLE 患者のアンメットニーズに関するシステムティックレビューでは 368 文献から 24 文献に絞り込み、主に人種間の有病率や合併症の疫学的な情報を報告していた (8)。Winthrop らは、2017 年から 2019 年にかけて、annual international Targeted Therapies meeting という世界から免疫学、分子生物学、リウマチ学、その他の専門分野の 100 人以上の専門家会議が開かれ、関節リウマチ、乾癬性関節炎、軸性脊椎関節炎、全身性エリテマトーデス、その他の自己免疫疾患 (シェーグレン症候群、全身性硬化症、ベーチェット病や IgG4 関連疾患を含む血管炎) の 5 疾患についてそれぞれ 20~40 名の専門家を割り当て、エキスパートオピニオンとしてまとめたアンメットニーズを報告している (2-4)。これらは医療者側が対象疾患に対して求めるアンメットニーズを抽出したもので、主に、各疾患に対する治療薬の有効性を評価する臨床試験デザインの考案や病態の解明を求めるものだった (Table. 2)。

② 国内からの UMD に関する報告

全 10 疾患について 675 文献がスクリーニング対象となり、17 文献が全文レビューの対象となった (Table. 3)。

1. SLE



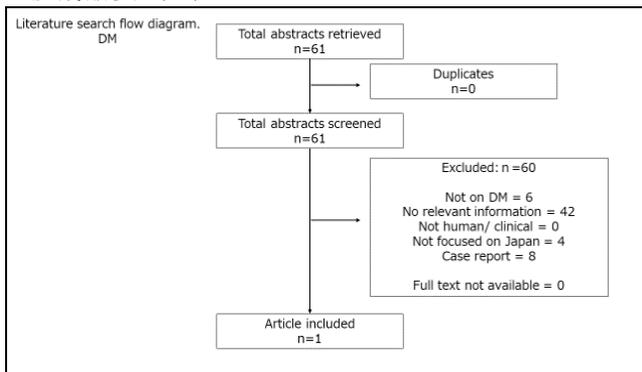
280 文献中、6 文献 (10-15) が該当した。ライフスタイル、QOL に関する報告が 3 文献 (10-12)、睡眠障害について 1 文献 (13)、医療経済について 2 文献 (14, 15) が抽出された。

Ishiguro らは皮膚病変のあるエリテマトーデス患者を対象に Skindex-29 (皮膚疾患患者の QOL を評価する指標) と Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index (CLASI) を用いたアンケート調査を行い治療前後で有意に QOL が改善することを報告しているが、ケースコントロールスタディとして健常人と比べたデータではなか

った。アンケート調査のケースコントロールスタディは2文献が該当した。Takahashiらは健常人とSLE患者のライフスタイル調査に関して独自のアンケート表を用いて調査し、喫煙とストレスがSLEの発症リスクである可能性があること、SLE患者では毎日の精神的ストレスやその他の要因を除いても喫煙率が健常人より高いことを報告した(11)。

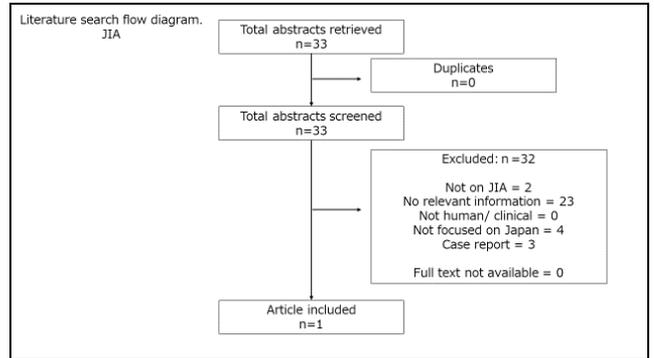
FurukawaらはShort Form 36 Health Survey (SF-36)を用いてSLE患者のQOLを健常人と比較した結果、SLEのQOL低下はエイズ患者や心筋梗塞患者、関節リウマチ、シェーグレン症候群と同等であること、睡眠障害がSLE患者の精神的、肉体的ストレスを増加させていること、職業では非事務職のSLE患者は事務職のSLE患者に比べ身体的理由で日常生活に支障をきたしやすいこと、SLEDAIやSDIスコアでは患者のQOLまで評価できないこと、を報告した(12)。InoueらはSLE患者の睡眠の質とQOLについてPittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)、Medical Outcome Study Short Form-12 (SF-12)を用いて評価し、調査を完了した205人の患者のうち、62.9%が睡眠の質が悪かったと報告した。Japan Medical Data Center claims database (JMDC - CDB) (複数の健康保険組合より寄せられたレセプト(入院、外来、調剤)および健診データを蓄積している疫学レセプトデータベース)を利用し、TanakaらはSLE患者の3年間にかかる医療費の中央値がUS\$27004であり重症者ほど上がること(14)、MiyazakiらはSLE患者にかかる医療経済について年間平均379380円であり、それぞれの治療内訳、入院率などについても報告した(15)。

2. 皮膚筋炎 (DM)



61文献中、1文献が該当した。Kawasumiらは、日本における筋炎を伴う身体機能障害の観察研究をJapanese version of the Health Assessment Questionnaire Disability Index (J-HAQ)を用いて行い、77人の患者の57%は、治療後の日常生活に問題があり、発症年齢、性別、治療前のCKレベル、および抗SRPが、DMでの治療後の身体機能障害に関連する有意な予測因子であることが報告された(16)。

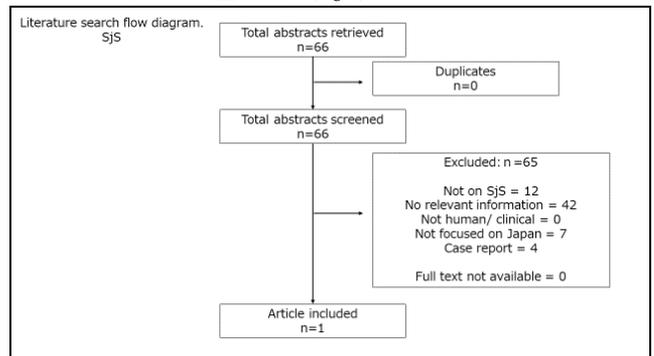
3. 若年性特発性関節炎 (JIA)



33文献中、1文献が該当した。

MatsuiらはJIA患者の移行期医療に関して成人科リウマチ医を対象としたアンケートを行い、44%の医師が小児期からのJIAを診察することに対して何らかの躊躇を持っていることを問題として報告した(17)。他に、リウマチ疾患に関する移行期医療については、JIAに特記した報告ではないがMiyamaeらはリウマチ性疾患全体の移行期医療に関して小児専門外である日本リウマチ学会評議員医師を対象にアンケート調査を報告している(18)。

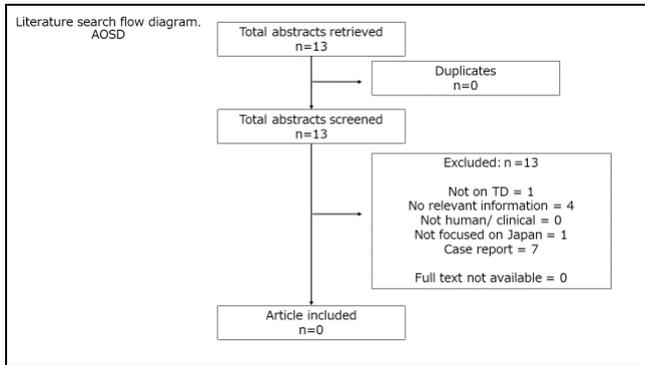
4. シェーグレン症候群 (SJS)



66文献中、2文献が該当した。認知症に関する報告が1文献該当した。認知症についてはガイドラインに記載済の症状であるが、疫学的な情報が少ないために追加とした。

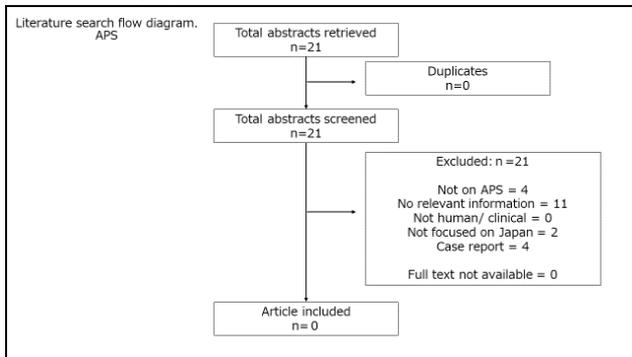
Yoshikawaらは認知症専門外来に受診した276名を対象中、7.5%がシェーグレン症候群と診断され、これは一般集団よりも有意に高い比率であると報告した(19)。

5. 成人発症スチル病 (AOSD)



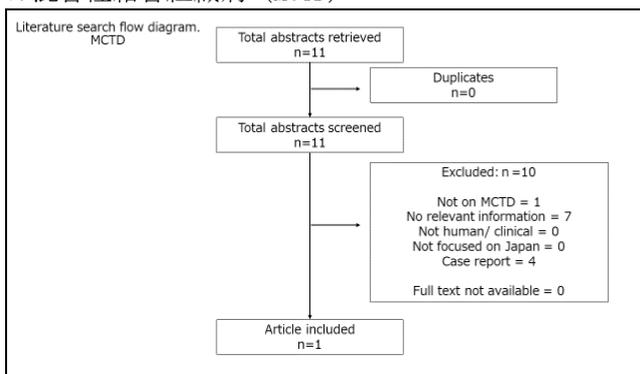
13 文献スクリーニングしたが本研究班の UMD に合致する情報は得られなかった。

6. 抗リン脂質抗体症候群 (APS)



21 文献スクリーニングしたが本研究班の UMD に合致する情報は得られなかった。

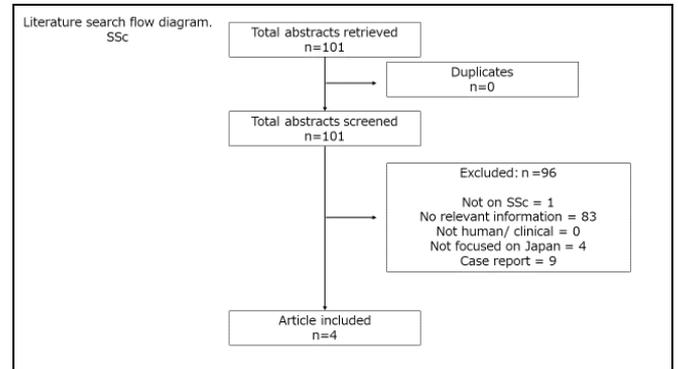
7. 混合性結合組織病 (MCTD)



11 文献中、1 文献が該当した。

Washio らはライフスタイルに関するアンケート調査から MCTD 発症のリスク因子の同定を試み、MCTD 患者ではパンの摂取率が高く緑茶の摂取率が低いことから食生活の欧米化が MCTD 発症のリスク因子の可能性があると報告した。

8. 強皮症 (SSc)

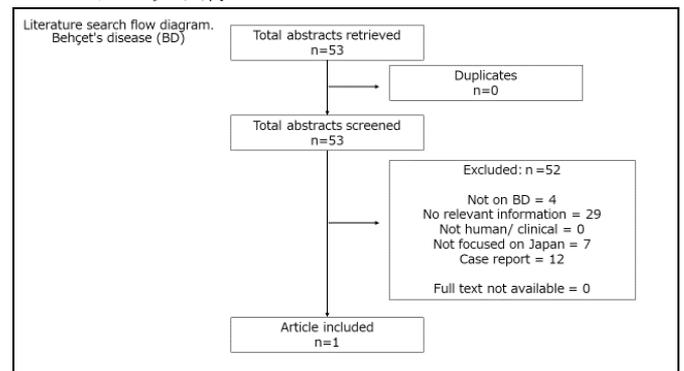


101 文献中、4 文献が該当した。SSc 患者のストレスについて調査した報告が 1 文献、QOL、健康アンケートに関係したものが 2 文献、過活動膀胱に関する報告が 1 文献だった。

Matsuura らは short form health survey questionnaire (SF-8)、modified health assessment questionnaire (mHAQ) を用いて SSc 患者と健常人を比較したストレス調査を行い、SSc 患者では健常人と比べ精神的関連スコアには差がないが、身体的健康関連スコアは有意に低いことを報告した (20)。Yoshimatsu らは、塩酸サルボグレートの治療効果判定に Skindex-16 を用いた QOL 評価を行い、治療前後で有意に改善していることを報告した (21)。Mugii らはヨーロッパで開発された EuroQol-5-Domain-5-Level 健康アンケート

(EQ-5D-5L) と HAQ-DI: Disability Index of the Health Assessment Questionnaire を使用して、SSc の日本人患者の機能障害を評価し、EQ-5D-5L が民族的背景や社会的慣習に関係なく、SSc 患者の QOL 評価として役立つと報告した (22)。

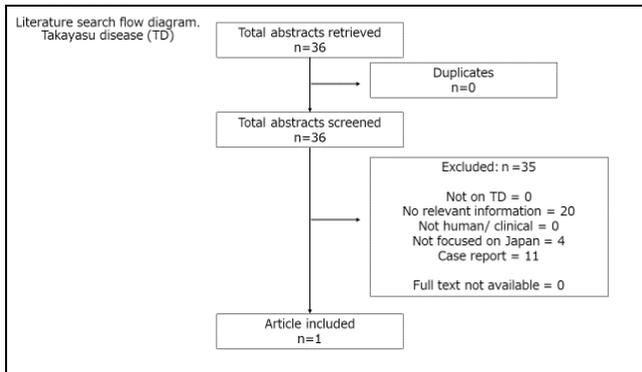
9. ベーチェット病



53 文献中、1 文献が該当した (Figure. 5)。

Sakai らはインフリキシマブ治療を受けているベーチェット関連ぶどう膜炎患者 20 名を対象に、治療前後で The EuroQol-5D questionnaire (EQ-5D) と the 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25) を用いた QOL に関するアンケート調査を行い、治療前後で身体的スコア、精神的スコアの両面で効果があったことを報告した (23)。

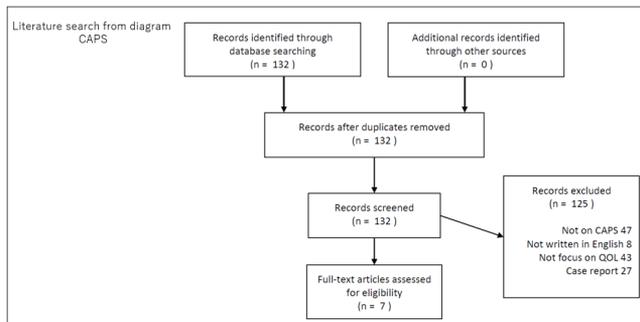
10. 高安病



36 文献中、1 文献が該当した。

Tanaka らは高安病患者の周産期合併症を明らかにするため、20 名（計 27 妊娠）を対象に後方視的に研究したところ、4 妊娠（15%）で子癇発作、1 妊娠に子宮内発育遅延を認めたが、心血管イベントは無く、高安動脈炎の病勢が活発でない妊婦は、心血管イベントを発症するリスクが低く、慢性の高血圧症合併の妊婦では、子癇前症、胎児発育遅延、早期剥離の発症に注意することが重要な可能性があることを報告した(24)。

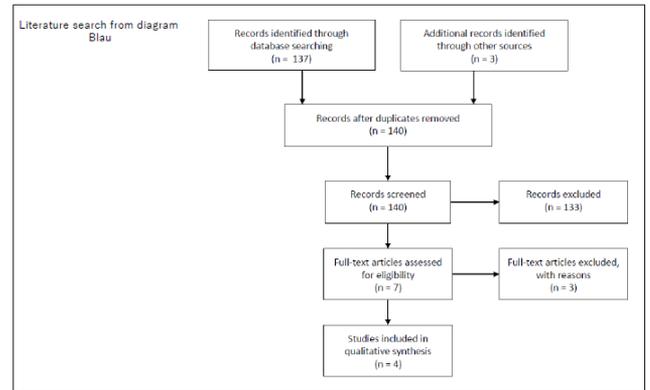
11. クリオピリン関連周期性症候群



132 文献中、Patient reported needs に関して文献が該当した。

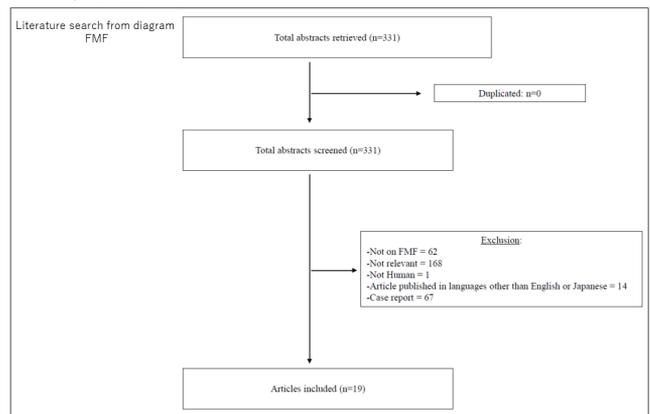
主にカナキマブの治療前後に Health Assessment Questionnaire (HAQ) あるいは Childhood Health Assessment Questionnaire (C-HAQ) を持ちいて QOL を評価し、治療により改善が認められることを報告している。その他、Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-fatigue (FACIT-F)、Medical Outcomes Study Short Form-36 survey (SF-36)、EQ-5D-5L など、複数の指標を組み合わせ評価を行っている。その他、症状や検査値を組み合わせ治療により改善することが示されている。

12. Blau 症候群



対象疾患と international registry を検索語として 2 つの文献を追加した。また、日本国内における Blau 症候群に対する抗 TNF 治療の効果をまとめた 1 文献を追加した。合計 12 文献のうち、4 文献が全文レビュー対象として残った。patient reported needs に言及している論文は 1 編のみであった。この論文では Blau 症候群でみられる皮膚症状、関節症状、眼症状という 3 主徴 1 の中から、HAQ (Health Assessment Questionnaire) および CHAQ (Childhood HAQ ; 9 歳以下の患者には親の報告を使用) を用いて関節所見に着目して機能評価を行っている。その結果、Blau 症候群患者の 41% は正常であると回答したのに対して、31% で軽度、17% で中程度、11% で重度の障害がみられた (HAQ/CHAQ では各項目を 0-3 の 4 段階で回答し、各カテゴリー内の最高点を採用し、その平均値をスコアとする。重症度は、0 = 正常、0 < 軽度 ≤ 0.5, 0.5 < 中程度 ≤ 1.5, 1.5 < 重度で評価する。全般的な健康度と痛みはそれぞれ VAS で評価し、0.03 を掛けた値で重症度を判定する)。

13. 家族性地中海熱



331 文献中 19 文献が該当した。

注目されていない身体症状に関すること (例: 機能的胃腸障害、性腺機能障害): 6 文献、心理的影響 (疲労、睡眠障害、不安、抑うつ): 6 文献、QOL に関すること: 6 文献、治療に関すること: 1 文献であった。

③ その他、災害医学と自己免疫疾患・血管炎症候群に関する報告

近年、異常気象に伴い、日本の自然災害の発生件数と被害はこの数十年増加傾向にある

(https://www.chusho.meti.go.jp/pamflet/hakusyo/2019/PDF/chusho/05Hakusyo_part3_chap2_web.pdf)。自己免疫疾患と災害に関してUMNとして抽出できないかと考え、文献検索を下記の検索で追加した。

("systemic lupus erythematosus" OR "systemic sclerosis" OR "dermatomyositis" OR "juvenile idiopathic arthritis" OR "adult onset still's disease" OR "antiphospholipid syndrome" OR "mixed connective tissue disease" OR "takayasu arthritis" OR "sjogren's syndrome" OR "Behçet's disease" OR Rheumatology) AND (Disaster OR earthquake) AND Japan

結果、44 文献がスクリーニングされ、1 文献が自己免疫疾患と災害に関するものだった(25)。

Kohriyama らは 1998 年に阪神・栗地大震災後のシェーグレン症候群患者に対する臨床所見の影響の調査を報告し、64 人の SjS 患者のうち、14 人でドライアイが悪化し、6 人で口喝が悪化し、水不足による怠薬などによって引き起こされた可能性があることを報告した(25)。

D. 考察

海外からの UMN に関する文献を参考に、本邦での UMN について網羅的に文献検索を行った。冒頭で記載した通り、UMN の定義は曖昧であり(1)、海外の報告(2-8)の検索結果からはそれぞれの報告結果に統一性がないことが明らかとなった。まずは、研究班全体が求める UMN の定義を統一する必要があると考えられた。

自己免疫疾患・血管炎症候群分担任では UMN の定義を「いまだガイドライン等に記載されていない医療ニーズ」と限定することで疫学的情報を除いた論文の選定を行った結果 675 文献中、17 文献が抽出された。豪州の SLE 患者のアンメットニーズに関するシステマティックレビューでは 368 文献中 24 文献に絞り込まれていたが(8)多くが疫学的情報のものであることを考えると、本報告で抽出した論文数は妥当である。

QOL について評価された報告があったのは SLE、SSc、DM、ベーチェット病の 4 疾患だった。それぞれの報告で QOL の評価方法は統一されておらず、さらにケースコントロール(疾病患者と健常者の比較)で QOL を報告したものは SLE を対象とした 1 文献のみ(12)であったため、自己免疫疾患患者が健常者と比較し、どの程度 QOL に差があるのかという客観的なデータを見出すことはできなかった。また、治療薬の進歩により生命予後が十分に改善された現在に

おいて、新規治療薬の効果判定は患者の QOL の改善度が重要になると考えられるが、SLEDAI などの疾患活動性スコアのみでは QOL まで評価はできない可能性が指摘されていた(12)ことは重要で、疾患毎に活動性スコア(SLEDAI、Skindex-26、J-HAQ など)による治療評価が新規治療薬などの効果判定のスタンダードとして用いられてきたが、今後は QOL が改善しているかに重きを置いた評価も合わせて行う必要があると考えられた。QOL の評価方法が時代を問わず普遍的なもので全疾患を統一できれば、年代を通しての疾患改善具合を評価することが容易になり、またどの疾患が最も QOL が低いかを客観的に把握できる可能性がある。この、全疾患に共通かつ時代を通して普遍的な QOL の指標作りが、UMN の把握の第一歩として重要かもしれない。

ガイドラインに記載されていない症状・合併症については、SLE の睡眠障害、SSc の過活動膀胱に関する報告があった。これらの項目を今後当研究班で予定する患者アンケート調査の項目に入れてもよいかもしれない。医療経済に関しては SLE について 2 報告のみであり、またいずれも患者側からの意見を抽出したものではなかった。移行期医療の問題については JIA で 1 文献(17)、自己免疫疾患全体を通して 1 文献(18)が報告されていたがいずれも医療者側の意見の抽出であった。地域格差を報告した論文はなかった。また、近年の自然災害を鑑み、災害に関して文献検索を追加したが有意な報告は得られなかった。災害に対する不安は実臨床の現場で患者からよく聞かれる意見であり、災害時の対応への不安度などをアンケートに組み入れることも一案と考えられた。

自己炎症性疾患は希少疾患であり、本邦に限定しない文献検索においても全文レビューの対象となったのは 30 文献のみであった(クリオピリン関連周期性症候群:7、Blau 症候群:4、家族性地中海熱:19)。その中でも、例えばクリオピリン関連周期性熱症候群においても文献において用いられてる指標は異なっており、定まった指標がないことが明らかになった。本研究の limitation として、直接に医療経済や患者報告アウトカムや移行期医療などの項目について検索したわけではないため、本研究で用いた MeSH term を持たないが、内容においてアンメットニーズを議論している論文が漏れる可能性が挙げられる。例えば、本研究では、直接に"socioeconomic"、"patient reported outcome"、"transitional care"などの語で検索しているわけではない。それらの個別テーマを含めると対象が膨大になるため、本研究では、アンメットニーズに特化し、まず"unmet need"または"unmet medical need"の語で文献を絞り込み、それらに紐づけられた MeSH tag を用いた。

E. 結論

文献検索により、UMNに関するこれまでの報告を抽出した。疾患やそれぞれの報告により調査内容や指標が異なるため、単純な比較は困難であることがわかった。そのため、本研究班ではある程度統一した指標により QOL 評価を行うことが必要であると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

1. Vreman RA, Heikkinen I, Schuurman A, Sapede C, Garcia JL, Hedberg N, et al. Unmet Medical Need: An Introduction to Definitions and Stakeholder Perceptions. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2019;22(11):1275-82.
2. Winthrop KL, Strand V, van der Heijde D, Mease P, Crow M, Weinblatt M, et al. The unmet need in rheumatology: Reports from the targeted therapies meeting 2017. *Clinical immunology (Orlando, Fla)*. 2018;186:87-93.
3. Winthrop KL, Weinblatt ME, Crow MK, Burmester GR, Mease PJ, So AK, et al. Unmet need in rheumatology: reports from the Targeted Therapies meeting 2018. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(7):872-8.
4. Winthrop KL, Weinblatt ME, Bathon J, Burmester GR, Mease PJ, Crofford L, et al. Unmet need in rheumatology: reports from the Targeted Therapies meeting 2019. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(1):88-93.

5. Moses N, Wiggers J, Nicholas C, Cockburn J. Prevalence and correlates of perceived unmet needs of people with systemic lupus erythematosus. *Patient education and counseling*. 2005;57(1):30-8.
6. Moses N, Wiggers J, Nicholas C. Persistence of unmet need for care among people with systemic lupus erythematosus: a longitudinal study. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2008;17(6):867-76.
7. Danoff-Burg S, Friedberg F. Unmet needs of patients with systemic lupus erythematosus. *Behavioral medicine (Washington, DC)*. 2009;35(1):5-13.
8. Nikpour M, Bridge JA, Richter S. A systematic review of prevalence, disease characteristics and management of systemic lupus erythematosus in Australia: identifying areas of unmet need. *Internal medicine journal*. 2014;44(12a):1170-9.
9. Kuhn A, Landmann A, Bonsmann G. The skin in autoimmune diseases-Unmet needs. *Autoimmunity reviews*. 2016;15(10):948-54.
10. Ishiguro M, Hashizume H, Ikeda T, Yamamoto Y, Furukawa F. Evaluation of the quality of life of lupus erythematosus patients with cutaneous lesions in Japan. *Lupus*. 2014;23(1):93-101.
11. Takahashi H, Washio M, Kiyohara C, Tada Y, Asami T, Ide S, et al. Psychological stress in a Japanese population with systemic lupus erythematosus: finding from KYSS study. *Modern rheumatology*. 2014;24(3):448-52.
12. Furukawa M, Kiyohara C, Horiuchi T, Tsukamoto H, Mitoma H, Kimoto Y, et al. Quality of life in Japanese female patients with systemic lupus erythematosus: Evaluation using the Short Form 36 Health Survey. *Modern rheumatology*. 2016;26(2):240-7.
13. Inoue M, Shiozawa K, Yoshihara R, Yamane T, Shima Y, Hirano T, et al. Predictors of poor sleep quality in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2017;36(5):1053-62.
14. Tanaka Y, Mizukami A, Kobayashi A, Ito C, Matsuki T. Disease severity and economic

- burden in Japanese patients with systemic lupus erythematosus: A retrospective, observational study. *International journal of rheumatic diseases*. 2018;21(8):1609-18.
15. Miyazaki C, Sruamsiri R, Mahlich J, Jung W. Treatment patterns and medical cost of systemic lupus erythematosus patients in Japan: a retrospective claims database study. *Journal of medical economics*. 2020;23(7):786-99.
 16. Kawasumi H, Gono T, Kawaguchi Y, Kuwana M, Kaneko H, Katsumata Y, et al. Clinical Manifestations and Myositis-Specific Autoantibodies Associated with Physical Dysfunction after Treatment in Polymyositis and Dermatomyositis: An Observational Study of Physical Dysfunction with Myositis in Japan. *BioMed research international*. 2016;2016:9163201.
 17. Matsui T, Matsumoto T, Hirano F, Tokunaga F, Okamoto K, Tohma S, et al. Survey of the awareness of adult rheumatologists regarding transitional care for patients with juvenile idiopathic arthritis in Japan. *Modern rheumatology*. 2018;28(6):981-5.
 18. Miyamae T, Takei S, Itoh Y, Yamanaka H. Survey of attitudes of non-pediatric rheumatologists among councilors of the Japan College of Rheumatology regarding transitional care. *Modern rheumatology*. 2017;27(6):1047-50.
 19. Yoshikawa K, Hatate J, Toratani N, Sugiura S, Shimizu Y, Takahashi T, et al. Prevalence of Sjögren's syndrome with dementia in a memory clinic. *Journal of the neurological sciences*. 2012;322(1-2):217-21.
 20. Matsuura E, Ohta A, Suematsu R, Inoue H, Koarada S, Tada Y, et al. Functional disturbance of the stress-adaptation system in patients with scleroderma. *Modern rheumatology*. 2011;21(4):397-405.
 21. Yoshimasu T, Ikeda T, Uede K, Kanazawa N, Furukawa F. Effects of sarpogrelate hydrochloride on skin ulcers and quality of life in patients with systemic sclerosis. *The Journal of dermatology*. 2012;39(6):536-40.
 22. Mugii N, Someya F, Noto S, Hamaguchi Y, Matsushita T, Takehara K. Availability of EuroQol-5-Dimensions-5-Level (EQ-5D-5L) as health-related QOL assessment for Japanese systemic sclerosis patients. *Modern rheumatology*. 2020;30(4):681-6.
 23. Sakai T, Watanabe H, Kuroyanagi K, Akiyama G, Okano K, Kohno H, et al. Health- and vision-related quality of life in patients receiving infliximab therapy for Behcet uveitis. *The British journal of ophthalmology*. 2013;97(3):338-42.
 24. Tanaka H, Tanaka K, Kamiya C, Iwanaga N, Yoshimatsu J. Analysis of pregnancies in women with Takayasu arteritis: complication of Takayasu arteritis involving obstetric or cardiovascular events. *The journal of obstetrics and gynaecology research*. 2014;40(9):2031-6.
 25. Kohriyama K, Kohno A. [Influence on patients with Sjögren's syndrome after the Great Hanshin-Awaji Earthquake]. *Ryumachi [Rheumatism]*. 1998;38(4):589-94.
- CAPS 文献リスト
1. Decreased quality of life and societal impact of cryopyrin-associated periodic syndrome treated with canakinumab: a questionnaire based cohort study. Mulders-Manders CM, Kanters TA, van Daele PLA, Hoppenreijs E, Legger GE, van Laar JAM, Simon A, Hakkaart-van Roijen L. *Orphanet J Rare Dis*. 2018 Apr 20;13(1):59.
 2. Longterm followup of quality of life in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome treated with canakinumab, an anti-interleukin 1beta monoclonal antibody. Marsaud C, Marie I, Koné-Paut I. *J Rheumatol*. 2014 Aug;41(8):1721-2
 3. Sustained remission of symptoms and improved health-related quality of life in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome treated with canakinumab:

results of a double-blind placebo-controlled randomized withdrawal study. Koné-Paut I, Lachmann HJ, Kuemmerle-Deschner JB, Hachulla E, Leslie KS, Mouy R, Ferreira A, Lheritier K, Patel N, Preiss R, Hawkins PN; Canakinumab in CAPS Study Group. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(6):R202.

4. Real-World Experience and Impact of Canakinumab in Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome: Results From a French Observational Study. Kone-Paut I, Quartier P, Fain O, Grateau G, Pillet P, Le Blay P, Bonnet F, Despert V, Stankovic-Stojanovic K, Willemin L, Quééré S, Reigneau O, Hachulla E. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017 Jun;69(6):903-911.
5. Sustained response and prevention of damage progression in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease treated with anakinra: a cohort study to determine three- and five-year outcomes. Sibley CH, Plass N, Snow J, Wiggs EA, Brewer CC, King KA, Zalewski C, Kim HJ, Bishop R, Hill S, Paul SM, Kicker P, Phillips Z, Dolan JG, Widemann B, Jayaprakash N, Pucino F, Stone DL, Chapelle D, Snyder C, Butman JA, Wesley R, Goldbach-Mansky R. *Arthritis Rheum.* 2012 Jul;64(7):2375-86.
6. Follow-up and quality of life of patients with cryopyrin-associated periodic syndromes treated with Anakinra. Lepore L, Paloni G, Caorsi R, Alessio M, Rigante D, Ruperto N, Cattalini M, Tommasini A, Zulian F, Ventura A, Martini A, Gattorno M. *J Pediatr.* 2010 Aug;157(2):310-315.e1.
7. Musculoskeletal symptoms in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes: a large database study. Houx L, Hachulla E, Kone-Paut I, Quartier P,

Touitou I, Guennoc X, Grateau G, Hamidou M, Neven B, Berthelot JM, Lequerré T, Pillet P, Lemelle I, Fischbach M, Duquesne A, Le Blay P, Le Jeune C, Stirnemann J, Bonnet C, Gaillard D, Alix L, Touraine R, Garcier F, Bedane C, Jurquet AL, Duffau P, Smail A, Frances C, Grall-Lerosey M, Cathebras P, Tran TA, Morell-Dubois S, Pagnier A, Richez C, Cuisset L, Devauchelle-Pensec V. *Arthritis Rheumatol.* 2015 Nov;67(11):3027-36.

Blau 症候群文献リスト

1. Matsuda T, Kambe N, Ueki Y, et al. Clinical characteristics and treatment of 50 cases of Blau syndrome in Japan confirmed by genetic analysis of the NOD2 mutation. *Ann Rheum Dis.* 2020; 79(11):1492-1499.
2. Rosé CD, Aróstegui JI, Martin TM, et al. NOD2-associated pediatric granulomatous arthritis, an expanding phenotype: study of an international registry and a national cohort in Spain. *Arthritis Rheum.* 2009; 60(6):1797-803.
3. Rosé CD, Pans S, Casteels I, et al. Blau syndrome: cross-sectional data from a multicentre study of clinical, radiological and functional outcomes. *Rheumatology (Oxford).* 2015; 54(6):1008-16.
4. Sarens IL, Casteels I, Anton J, et al. Blau Syndrome-Associated Uveitis: Preliminary Results From an International Prospective Interventional Case Series. *Am J Ophthalmol.* 2018; 187:158-166.
5. Nagakura T, Wakiguchi H, Kubota T, et al. Tumor Necrosis Factor Inhibitors Provide Longterm Clinical Benefits in Pediatric and Young Adult Patients with Blau Syndrome. *J Rheumatol.* 2017; 44(4):536-538.
6. Boiu S, Marniga E, Bader-Meunier B, et al.

Functional status in severe juvenile idiopathic arthritis in the biologic treatment era: an assessment in a French paediatric rheumatology referral centre. *Rheumatology (Oxford)*. 2012; 51(7): 1285-92.

FMF 文献リスト

1. Atas N, Armagan B, Bodakci E, Satis H, Sari A, Bilge NSY, Salman RB, Yardımcı GK, Babaoglu H, Kilic L, Ozturk MA, Goker B, Haznedaroglu S, Kasifoglu T, Kalyoncu U, Tufan A. Familial Mediterranean fever-associated infertility and underlying factors. *Clin Rheumatol*. 2020 Jan;39(1):255-261
2. Tanatar A, Karadağ Ş G, Sönmez HE, Çakan M, Aktay Ayaz N. Short-term follow-up results of children with familial Mediterranean fever after cessation of colchicine: is it possible to quit? *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Oct 1;58(10):1818-1821.
3. Koşan Z, Yılmaz S, Bilge Yerli E, Köyceğiz E. Evaluation of the Burden of Care and the Quality of Life in the Parents of Turkish Children with Familial Mediterranean Fever. *J Pediatr Nurs*. 2019 Sep-Oct;48:e21-e26.
4. Ekin RMK, Balcı S, Akay E, Turgor G, Dogruel D, Altıntaş DU, Yılmaz M. Frequency of functional gastrointestinal disorders in children with familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol*. 2019 Mar;38(3):921-926.
5. Özdel S, Özçakar ZB, Cakar N, Aydın F, Çelikel E, Elhan AH, Yalçınkaya F. Fatigue in pediatric patients with familial Mediterranean fever. *Mod Rheumatol*. 2018 Nov;28(6):1016-1020.
6. Fatigue in familial Mediterranean fever and its relations with other clinical parameters. Duruoğuz MT, Unal C, Bingul DK, Ulutatar F. *Rheumatol Int*. 2018 Jan;38(1):75-81.
7. Kucuksahin O, Omma A, Ozdemirel AE, Tecer D, Ulutas S, Maras Y, Balkarlı A, Erten Ş. Incidence of sleep disturbances in patients with familial Mediterranean fever and the relation of sleep quality with disease activity. *Int J Rheum Dis*. 2018 Oct;21(10):1849-1856.
8. Karakaş Uğurlu G, Uğurlu M, Erten Ş, Can SS, Ulusoy Kaymak S, Çayköylü A. Effect of familial Mediterranean fever on sexual and reproductive health in women. *Turk J Med Sci*. 2017 Apr 18;47(2):463-469.
9. Tezcan ME. Familial Mediterranean fever patients may have unmet needs for treatment of erysipelas-like erythema. *Clin Exp Rheumatol*. 2017 May-Jun;35 Suppl 104(2):9.
10. Makay B, Kiliçaslan SK, Anik A, Bora E, Bozkaya Ö, Çankaya T, Ünsal E. Assessment of sleep problems in children with familial Mediterranean fever. *Int J Rheum Dis*. 2017 Dec;20(12):2106-2112.
11. Giese A, Örnek A, Kilic L, Kurucay M, Şendur SN, Lainka E, Henning BF. Anxiety and depression in adult patients with familial Mediterranean fever: a study comparing patients living in Germany and Turkey. *Int J Rheum Dis*. 2017 Dec;20(12):2093-2100.
12. Sahin S, Yalcin I, Senel S, Ataseven H, Uslu A, Yildirim O, Semiz M. Assessment of life quality of familial Mediterranean fever patients by short form-36 and its relationship with disease parameters. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013 Apr;17(7):958-63.
13. Sogur E, Önem E, Kalfa M, Emmungil H, Bostancı N, Aksu K, Baksı BG, Keser G, Direskeneli H, Mumcu G. Oral health and oral quality of life in inactive patients with familial Mediterranean fever without amyloidosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2013 May-Jun;31(3 Suppl 77):15-9.
14. Giese A, Kurucay M, Kilic L, Örnek A, Şendur SN, Lainka E, Henning BF. Quality of life in adult patients with Familial Mediterranean fever living in Germany or

Turkey compared to healthy subjects: a study evaluating the effect of disease severity and country of residence. *Rheumatol Int.* 2013 Jul;33(7):1713-9.

15. Dotters-Katz S, Kuller J, Price T. The impact of familial Mediterranean fever on women's health. *Obstet Gynecol Surv.* 2012 Jun;67(6):357-64.
16. Alayli G, Durmus D, Ozkaya O, Sen HE, Genc G, Kuru O. Frequency of juvenile fibromyalgia syndrome in children with familial Mediterranean fever: effects on depression and quality of life. *Clin Exp Rheumatol.* 2011 Nov-Dec;29(6 Suppl 69):S127-32.
17. Deger SM, Ozturk MA, Demirag MD, Aslan S, Goker B, Haznedaroglu S, Onat AM. Health-related quality of life and its associations with mood condition in familial Mediterranean fever patients. *Rheumatol Int.* 2011 May;31(5):623-8.
18. Makay B, Emiroğlu N, Unsal E. Depression and anxiety in children and adolescents with familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol.* 2010 Apr;29(4):375-9.
19. Makay B, Unsal E, Arslan N, Varni JW. Health-related quality of life of school-age children with familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol.* 2009 Mar-Apr;27(2 Suppl 53):S96-101.

Table. 1 既に知られている各疾患の合併症・症状

対照疾患 と 参照したガイドライン/手引き	ガイドライン/手引きに記載済の合併症・症状
<p>systemic lupus erythematosus</p> <p>「シェーグレン症候群診療ガイドライン 2019 年版：南山堂、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 日本リウマチ学会」</p>	<p>腎炎、神経精神ループス、皮疹、関節炎、漿膜炎、自己免疫性溶血性貧血、血栓整備小血管症、間質性肺炎、心筋炎、動脈硬化性変化、肺高血圧症、肺動脈塞栓症、肺胞出血、腸炎、膀胱炎、妊娠、モニタリング方法、小児 SLE</p>
<p>systemic sclerosis</p> <p>「全身性強皮症 限局性強皮症 好酸球性筋膜炎 硬化性萎縮性苔癬 診断基準・重症度分類・診療ガイドライン 2016 年厚労省研究班。」</p>	<p>消化器（GERD）・腎病変・心病変・肺高血圧症・血管病変・</p>
<p>Sjögren's syndrome</p> <p>「シェーグレン症候群診療ガイドライン 2017 年版：診断と治療社、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」</p>	<p>皮膚病変（環状紅斑、皮膚血管炎）、腎病変（間質性腎炎、尿細管性アシドーシス、糸球体腎炎）、末梢神経障害（多発性神経炎、脳神経障害、多発性単神経炎）、中枢神経障害（脳症、無菌性髄膜炎、脳白質・脊髄病変、頭痛、認知障害、気分障害）、肺病変（気道病変、間質性肺疾患）、関節病変（対称性多関節炎、5 関節未満の関節症状）、小児 SjS、口腔乾燥、ドライアイ</p>
<p>dermatomyositis</p> <p>「多発性筋炎・皮膚筋炎診療ガイドライン（2020 年暫定版）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」</p>	<p>筋炎、筋力低下、間質性肺炎、嚥下障害、心筋障害、石灰沈着、悪性腫瘍合併、小児皮膚筋炎、</p>
<p>Behçet's disease</p> <p>「血管炎症候群の診療ガイドライン（2017 年改訂版）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」</p>	<p>深部静脈血栓症、動脈瘤・動脈閉塞、肺動脈病変、皮膚症状、眼病変、陰部潰瘍、関節炎、副睾丸炎、腸管病変、血管病変、神経病変</p>
<p>Takayasu's disease (aortitis syndrome)</p> <p>「血管炎症候群の診療ガイドライン（2017 年改訂版）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」</p>	<p>頭頸部症状（めまい、頭痛、失神、片麻痺、咬筋疲労）、眼症状（失明、視力障害、眼前暗黒感）、上肢症状（脈なし、血圧差、易疲労感、冷感、しびれ感）、心症状、呼吸器症状、全身症状（発熱、全身倦怠感、易疲労感）</p>
<p>juvenile idiopathic arthritis</p> <p>「若年性特発性関節炎 初期診療の手引き 2015:メディカルレビュー社、一般社団法人日本リウマチ学会 小児リウマチ調査検討小委員会 編集」</p>	<p>マクロファージ活性化症候群、ぶどう膜炎</p>

<p>antiphospholipid syndrome</p> <p>「リウマチ病学テキスト 改訂第2版:診断と治療社,公益財団法人 日本リウマチ財団 教育研修委員会, 一般社団法人日本リウマチ学会 生涯教育委員会 編集」</p>	<p>神経系（脳梗塞・一過性脳虚血発作・舞踏病・てんかん・認知障害・黄疽性脊髄炎・片頭痛・脳静脈血栓症・多発性硬化症様症状）、心臓（心筋梗塞・狭心症・弁膜症・心房内血栓）、肺（肺塞栓、肺梗塞、肺高血圧症）、腎臓（慢性腎臓病・腎静脈血栓症・腎梗塞・急性腎不全・高血圧）、皮膚（皮膚潰瘍・壊疽・網状皮斑・爪上皮梗塞）、消化器（Budd-Chiari 症候群、虚血性腸炎、脾梗塞、胆嚢梗塞）、内分泌、感覚器（網膜中心閉塞症・黒内障）、筋骨格系（無菌性大腿骨頭壊死）、妊娠関連（子宮内胎児死亡、不育症、妊娠高血圧症候群、子癇）</p>
<p>adult (onset) still's disease</p> <p>「成人スチル病診療ガイドライン 2017 年版：診断と治療社、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」</p>	<p>肝障害、心膜炎、胸膜炎、間質性肺炎、消化器障害、腎障害、マクロファージ活性化症候群、薬剤アレルギー</p>
<p>mixed connective tissue disease</p> <p>「混合性結合組織病の診療ガイドライン改訂第3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 混合性結合組織病の病態解明と治療法の確立に関する研究班」</p>	<p>発熱・血液障害・肺高血圧症・末梢循環不全・間質性肺炎・腎障害・筋炎・漿膜炎・関節炎・神経症状・小児 MCTD・消化器病変・シェーグレン症候群</p>

Table.2 Annual international Targeted Therapies meeting（参考文献 4）のまとめ

疾患	提案された最もプライオリティの高いアンメットニーズ
関節リウマチ	<ul style="list-style-type: none"> 臨床症状（表現型）と分子マーカーの組み合わせによる確かな難治例の定義 難治例を対象とした新規治療薬の研究や、既存治療の組み合わせによる研究
乾癬性関節炎	<ul style="list-style-type: none"> 腱付着部炎などの乾癬性関節炎領域の様々な症状に対する異なる治療効果の理解 併用療法、維持療法、投薬の中止方法、初期病変への治療法、単関節または少関節疾患への治療法を評価するよりよい臨床試験
強直性脊椎炎	<ul style="list-style-type: none"> マイクロバイオームの病因や治療としての役割を明らかにする 病態生理を理解する（特になぜ IL-23 阻害薬で病勢を改善しないのかについて）
全身性エリテマトーデス	<ul style="list-style-type: none"> 参加者の不均一性を減らす、新しい疾患活動性測定を開発する、血清学的検査を標準化する、個々の臓器に対する評価を実施することにより、臨床試験デザインを改善させる
他の全身性自己免疫疾患（シェーグレン症候群、全身性硬化症、ベーチェット病や IgG4 関連	<ul style="list-style-type: none"> 臨床試験デザインの改善、特に疾患のエンドタイプや臓器固有の評価法の不均一性を無くすこと 予測バイオマーカーの特定と、臨床試験のための特定の症状（例、石灰沈着）の患者情報をまとめる

疾患を含む血管炎)	
-----------	--

Table. 3 対象 10 疾患の検索数結果

対照疾患 (検索語)	検索文献 総数	抽出文献 総数
systemic lupus erythematosus	280	6
systemic sclerosis	101	4
Sjögren's syndrome	66	2
dermatomyositis	61	1
Behçet's disease	53	1
Takayasu's disease (aortitis syndrome)	36	1
juvenile idiopathic arthritis	33	1
antiphospholipid syndrome	21	0
adult (onset) still's disease	13	0
mixed connective tissue disease	11	1
Total	675	17