

稀少難治性皮膚疾患膿疱性乾癬の合併症（関節症）発症リスク分析の試み 臨床調査個人票データベースを用いて

研究分担者：黒沢美智子（順天堂大学医学部衛生学）
共同研究者：照井 正（日本大学医学部皮膚科学系皮膚科学分野）
青山 裕美（川崎医科大学医学部皮膚科）
岩月 啓氏（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科）
池田 志孝（順天堂大学大学院医学研究科皮膚科学・アレルギー学）
天谷 雅行（慶応大学医学部皮膚科）

研究要旨：本研究は稀少難治性皮膚疾患研究班の症例登録事業に資することを目的に、臨床調査個人票データベースを用いて膿疱性乾癬発症初期の情報から、どのような要因が数年後の関節症合併リスクを高くしているか分析を試行した。2004～8年新規申請データ5年分を4年後までの更新データと連結させ、分析用データセットを作成した。膿疱性乾癬5年分の新規申請データは471例であったが、発症から2年以内、新規申請時の関節症発症例を除き、4年後の更新データと連結できたのは110例、関節症発症は8例(7.3%)であった。膿疱性乾癬新規申請から4年後の関節炎発症の有無でベースライン時の特徴を比較し、尋常性乾癬による関節炎発症が含まれている可能性があることが示唆された。治療については関節炎ありにシクロスポリンやメトトレキサート使用の割合が多く、申請時に関節炎の症状があった可能性を否定できない。多重ロジスティックモデルによる分析結果から膿疱性乾癬発症初期の症状が重症であることが4年後の関節症合併に関連する要因と考えられたが、有意ではなかった。治療に関してはその治療が選択された背景について考察する必要がある。

今回の分析に用いた連結データセットは本データベースで利用可能な最大数であったが、関節炎発症例は8例と少なく、リスク分析には十分でなかった。性別や既往歴で層別化した分析は困難であった。膿疱性乾癬の関節症合併発症のリスク要因は症例登録事業で300例程度を5年以上良好に追跡できれば分析可能と思われる。

A．研究目的

稀少難治性皮膚疾患である膿疱性乾癬は発熱と全身の潮紅皮膚上に多発する無菌性膿疱で発症し、再発を繰り返す疾患である。指定難病となった平成27年度は2034例の受給申請があった。膿疱性乾癬は関節症状や虹彩炎などの眼合併症を起こすことが知られている。

QOLを低下させる関節炎のリスク因子を分析することの意義は大きいと考え、膿疱性乾癬の臨床調査個人票2010年の更新データ約1000例を発症からの経過年別に確認したところ、関節症合併は発症1年目2.3%、2年目2.4%、

3年目10.5%、4年目11.8%と上昇していることがわかった。

稀少難治性皮膚疾患に関する研究班では症例登録事業を行っている。疾病登録データで関節症合併リスク分析を行うための課題を明らかにすることを目的に臨床調査個人票データを用いて試行した。

B．研究方法

膿疱性乾癬の関節症合併のリスクを分析するためには数年以上の追跡データが必要である。そこで、2004～8年新規申請データ5年分

を4年後までの更新データと連結させ、分析用データセットを作成した。そして、多重ロジスティックモデルを用いて、性・年齢を調整した上で、発症から4年後の関節症合併に膿疱性乾癬発症初期のどのような要因が影響しているか分析した。目的(従属)変数は関節症合併の有無とし、説明変数を新規申請時の情報(既往歴、各症状の重症度、発症誘因、治療、検査結果等)とした。

(倫理面への配慮)

臨床調査個人票データベースは全て匿名化されており、研究班の分担研究者が個人を特定することはできない。

C. 研究結果

膿疱性乾癬5年分の新規申請データは471例であったが、発症から2年以内の症例に限ると250例、さらに新規申請時に既に関節症を発症していた症例を除くと243例となった。4年後の更新データと連結できたのは110例と少なく、関節症発症は8例(7.3%)であった(表1)。

表2~4に膿疱性乾癬初回申請4年後の関節炎合併の有無別に比較したベースライン(初回申請)時の特徴(属性、経過、症状、検査値、治療)を示す。膿疱性乾癬新規申請から4年後に関節炎を発症していた人の特徴は女性に多く、平均年齢は49.3歳(±20.3歳)でなしの人よりやや低く、家族例のある症例はなかった。発症初期の経過は軽快がやや多く、尋常性乾癬既往ありは6例(75.0%)と多く、初年度に再燃ありは0例だった。膿疱性乾癬発症誘因は妊娠や薬剤は0例で誘因なしが6例(75.0%)と多かった。ベースラインデータ時の症状は再悪化時の紅斑:ほぼ全身、膿疱形成:ほぼ全身、膿海あり、発熱38以上の割合が関節炎ありに多かった。検査値は関節炎ありで、白血球数10000以上、赤沈(mm/60分)50以上と高く、赤沈の平均値は関節炎ありが60.3mm/H(±29.6)と高かった。CRP値も関節炎ありでは7.0以上の割合が多く、RA陽性割合も高かった。治療については関節炎ありで、シクロスポリンやメトトレキサート使用の割合が多かった。

表5に多重ロジスティックモデルによる膿疱性乾癬発症4年後の関節症合併リスク(症状、検査値、治療)を示す。尋常性乾癬の既往あり、紅斑:ほぼ全身、膿疱形成:ほぼ全身、白血球10000以上、赤沈(mm/60分)50以上、CRP値7.0(mg/dl)以上、RA陽性のオッズ比が2以上と高かったが有意ではなかった。治療に関

してはエトレチナートありのオッズ比が0.11と有意に低く、メトトレキサートありとシクロスポリンありのオッズ比は高かったが有意ではなかった。

D. 考察

本研究では新規発症の膿疱性乾癬受給申請1年後の関節症発症割合は111例中8例(6.7%)であった。カナダで2006年から行われた乾癬患者464例を追跡したコホート研究¹⁾によると8年間の関節炎発症率は11%、2.7%/年である。膿疱性乾癬の症例には尋常性乾癬既往ありが46.4%存在し(表2)、関節炎を発症した8例のうち、尋常性乾癬既往ありは6例(75%)、関節炎発症がなく尋常性乾癬ありの45例(44.1%)と比べて多いため、尋常性乾癬による関節炎発症の可能性があると思われる。

表2~4の結果から関節炎を発症した膿疱性乾癬患者のベースライン(初回申請)時の特徴が示された。治療に関してシクロスポリンやメトトレキサート使用の割合が多かったのはすでに申請時に関節炎の症状があった可能性を否定できない。

表5の分析結果より膿疱性乾癬発症初期の症状が重症であることが4年後の関節症合併に関連する要因と考えられたが、有意ではなかった。治療についてはその治療法が選択された背景に考慮すべきと思われる。

今回の分析に用いた連結データセットは本データベースで利用可能な最大数(限界)であったが、関節炎発症例は8例と少なく、リスクの分析は困難であり、性別や既往歴で層別化した分析はできなかった。膿疱性乾癬の関節症合併発症のリスク要因は症例登録事業で300例程度を5年以上良好に追跡できれば分析可能であると思われる。

E. 結論

本研究は稀少難治性皮膚疾患研究班の症例登録事業に資することを目的に、臨床調査個人票データベースを用いて膿疱性乾癬発症初期の情報から、どのような要因が数年後の関節症合併リスクを高くしているか分析を試行した。2004~8年新規申請データ5年分を4年後までの更新データと連結させ、分析用データセットを作成した。膿疱性乾癬5年分の新規申請データは471例であったが、発症から2年以内、新規申請時の関節症発症例を除き、4年後の更新データと連結できたのは110例、関節症発症は8例(7.3%)であった。膿疱性乾癬

新規申請から 4 年後の関節炎発症の有無でベースライン時の特徴を比較し、尋常性乾癬による関節炎発症が含まれる可能性があることが示唆された。治療については関節炎ありにシクロスポリンやメトトレキセート使用の割合が多く、申請時に関節炎の症状があった可能性を否定できない。多重ロジスティックモデルによる分析結果から膿疱性乾癬発症初期の症状が重症であることが 4 年後の関節症合併に関連する要因と考えられたが、有意ではなかった。治療に関してはその治療が選択された背景について考察する必要がある。

今回の分析に用いた連結データセットは本データベースで利用可能な最大数(限界)であったが、関節炎発症例は 8 例であったため、リスク分析には十分でなかった。性別や既往歴で層別化した分析は困難であった。膿疱性乾癬の関節症合併発症のリスク要因は症例登録事業で 300 例程度を 5 年以上良好に追跡できれば分析可能と思われる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 塩原哲夫, 狩野葉子, 水川良子, 佐山浩二, 橋本公二, 藤山幹子, 相原道子, 池澤善郎, 松倉節子, 末木博彦, 飯島正文, 渡辺秀晃, 森田栄伸, 新原寛之, 浅田秀夫, 小豆澤宏明, 宮川史, 椋島健治, 中島沙恵子, 野村尚史, 橋爪秀夫, 阿部理一郎, 高橋勇人, 青山裕美, 黒沢美智子, 蒔田泰誠, 外園千恵, 木下茂, 上田真由美: 重症多形滲出性紅斑スティーヴンス・ジョンソン症候群・中毒性表皮壊死症診療ガイドライン. 日本皮膚科学会雑誌 126:1637-1685, 2016.

2. 黒沢美智子: 3.重症薬疹の疫学. 薬疹の診断と治療アップデート-重症薬疹を中心に-,

30-41, 医薬ジャーナル社, 2016.

2. 学会発表

1. 黒沢美智子, 中村好一, 横山和仁, 北村文彦, 武藤剛, 縣俊彦, 稲葉裕: 難病医療受給者の就労割合, 第 26 回 日本疫学会学術総会, 米子, 1/21-23, 2016.

2. 黒沢美智子, 狩野葉子, 塩原哲夫, 福島若葉, 廣田良夫, 中村好一, 横山和仁: 薬剤性過敏症候群(DIHS)全国疫学調査終了後の追跡(後遺症)調査. 第 86 回日本衛生学会学術総会, 旭川, 5/11-13, 2016.

3. 黒沢美智子, 中村好一, 横山和仁, 北村文彦, 武藤剛, 縣俊彦, 稲葉裕: 就労年齢にある難病医療受給者の平成 24 年度男女別就労割合. 第 75 回日本公衆衛生学会総会, 大阪, 10/26-28, 2016.

4. 黒沢美智子, 照井 正, 青山裕美, 岩月啓氏, 池田志孝, 天谷雅行, 中村好一, 稲葉裕, 横山和仁: 膿疱性乾癬の関節症合併リスク(臨床調査個人票データベースを用いて), 第 87 回日本衛生学会学術総会, 宮崎, 3/26-28, 2017.

G. 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

なし

H. 参考文献

1. Eder L, Haddad A, Rosen CF, Lee KA, Chandran V, Cook R, Gladman DD.; The Incidence and risk factors for Psoriatic Arthritis in patients with Psoriasis. Arthritis Rheumatol. 68:4:915-923, 2016.

表1. 膿疱性乾癬2004～2008年新規申請者の追跡1～4年後の関節炎合併症発症割合
(GPP発症2年以内の症例、申請時の関節炎を除く)

年	新規申請数	発症2年以内	除申請時の関節炎	1年後更新	2年後更新	3年後更新	4年後更新
2004	90	44	41	1/ 25 (4.0%)	1/ 22 (4.5%)	1/16 (6.3%)	0/ 19 (0.0%)
2005	92	52	50	2/ 18 (11.1%)	0/ 10 (0.0%)	1/13 (7.7%)	0/ 28 (0.0%)
2006	82	47	47	0/ 18 (0.0%)	1/ 18 (5.6%)	0/23 (0.0%)	2/ 20 (10.0%)
2007	90	40	40	3/ 19 (15.8%)	1/ 21 (4.8%)	3/21 (14.3%)	2/ 15 (13.3%)
2008	117	67	65	2/ 40 (5.0%)	3/ 38 (7.9%)	3/38 (7.9%)	4/ 28 (14.3%)
計	471	250	243	8/120 (6.7%)	6/109 (5.5%)	8/111 (7.2%)	8/110 (7.3%)

表2 膿疱性乾癬初回申請4年後の関節炎合併の有無別に比較したベースライン
(初回申請)時の特徴(属性、経過)

属性、経過	関節炎なし(102例)	関節炎あり(8例)
女性	49(48.0%)	5(62.5%)
平均年齢	54.4(±18.8)	49.3(±20.3)
家族歴あり	7(6.8%)	0(0.0%)
経過-軽快	41(40.2%)	6(75.0%)
-不変・徐々に悪化	25(24.5%)	0(0.0%)
-急速に悪化	34(33.3%)	1(12.5%)
尋常性乾癬あり	45(44.1%)	6(75.0%)
初年度再燃あり	28(27.5%)	0(0.0%)
発症誘因- 上気道感染	16(15.7%)	2(25.0%)
- 妊娠	3/49(6.1%)	0(0.0%)
- 薬剤	12(11.8%)	0(0.0%)
- なし	60(58.8%)	6(75.0%)

表3 膿疱性乾癬初回申請4年後の関節炎合併の有無別に比較したベースライン
(初回申請)時の特徴(症状)

症状	関節炎なし(102例)	関節炎あり(8例)
紅斑(最悪化時) -ほぼ全身 -体表面積50% -一部の皮膚	63(61.8%) 21(20.6%) 4(3.9%)	7(87.5%) 0(0.0%) 1(12.5%)
膿疱形成(最悪化時) -ほぼ全身 -体表面積50% -一部の皮膚 -なし	27(26.5%) 41(40.2%) 16(15.7%) 3(2.9%)	5(62.5%) 2(25.0%) 1(12.5%) 0(0.0%)
発症誘因- 上気道感染 - 妊娠 - 薬剤 - なし	16(15.7%) 3/49(6.1%) 12(11.8%) 60(58.8%)	2(25.0%) 0(0.0%) 0(0.0%) 6(75.0%)
紅斑(最悪化時) -ほぼ全身 -体表面積50% -一部の皮膚	63(61.8%) 21(20.6%) 4(3.9%)	7(87.5%) 0(0.0%) 1(12.5%)
膿疱形成(最悪化時) -ほぼ全身 -体表面積50% -一部の皮膚 -なし	27(26.5%) 41(40.2%) 16(15.7%) 3(2.9%)	5(62.5%) 2(25.0%) 1(12.5%) 0(0.0%)
膿海(最悪化時)あり	55(53.9%)	6(75.0%)
粘膜疹(最悪化時)あり	17(16.7%)	0(0.0%)
発熱(最悪化時) -39 以上 -38 ~ 39 -38 未満 -なし	25(24.5%) 34(33.3%) 17(16.7%) 12(11.8%)	2(25.0%) 6(75.0%) 0(0.0%) 0(0.0%)

表4 膿疱性乾癬初回申請4年後の関節炎合併の有無別に比較したベースライン
(初回申請)時の特徴(症状、検査値、治療)

検査値、治療	関節炎なし(102例)	関節炎あり(8例)
白血球数 - 10,000未満 - 10,000 ~ 15000 - 15,000以上	45(44.1%) 35(34.3%) 22(21.6%)	2(25.0%) 3(37.5%) 3(37.5%)
赤沈(mm/60分) -16未満 -16 ~ 50未満 -50以上	20(29.4%) 19(27.9%) 29(42.6%)	0(0.0%) 1(25.0%) 3(75.0%)
赤沈(mm/60分)平均値	40.3(±31.3)	60.3(±29.6)
血清アルブミン(g/dl) - 3.8以上 - 3.0 ~ 3.8未満 - 3.0未満	45(46.9%) 28(29.2%) 23(24.0%)	3(42.9%) 3(42.9%) 1(14.3%)
CRP(mg/dl) - 0.3未満 - 0.3 ~ 7.0未満 - 7.0以上	16(16.0%) 48(48.0%) 36(36.0%)	0(0.0%) 3(37.5%) 5(62.5%)
RA陽性	8(11.9%)	2(40.0%)
エトレチナートあり	56(54.9%)	1(12.5%)
シクロスポリンあり	53(52.0%)	6(75.0%)
メトトレキサートあり	7(6.2%)	2(25.0%)
副腎皮質ステロイド内服あり	29(28.4%)	2(25.0%)
副腎皮質ステロイド外用あり	94(92.5%)	7(87.5%)
活性ビタミンD3外用あり	68(66.7%)	6(75.0%)
光線療法あり	14(13.7%)	0(0.0%)

表5 多重ロジスティックモデルによる膿疱性乾癬発症4年後の
関節症合併リスク(症状、検査値)

項目	Odds比(95%CI)	p値
尋常性乾癬なし あり	1.00 4.32(0.80-23.27)	0.089
紅斑(最悪化時)-体表面積50%以下 -ほぼ全身	1.00 2.75(0.32-23.78)	0.357
膿疱形成(最悪化時)-体表面積50%以下 -ほぼ全身	1.00 3.53(0.76-16.27)	0.106
膿海(最悪化時)なし あり	1.00 1.64(0.31- 8.72)	0.564
発熱(最悪化時)-39 未満 -39 以上	1.00 0.80(0.15-4.34)	0.796
白血球数- 10,000未満 - 10,000 ~ 15000 - 15,000以上	1.00 2.08(0.32-13.35) 2.88(0.44-18.76)	0.536
赤沈(mm/60分)-50未満 -50以上	1.00 3.12(0.30-32.27)	0.340
血清アルブミン(g/dl) - 3.8以上 - 3.8未満	1.00 1.42(0.29- 6.99)	0.667
CRP(mg/dl) - 7.0未満 - 7.0以上	1.00 3.48(0.73-16.74)	0.119
RA 陰性 陽性	1.00 4.92(0.54-45.27)	0.159
エトレチナートなし あり	1.00 0.11(0.01- 0.98)	0.048
シクロスポリンなし あり	1.00 2.54(0.48-13.43)	0.274
メトトレキサートなし あり	1.00 5.97(0.75-47.60)	0.091
副腎皮質ステロイド内服なし あり	1.00 0.72(0.13- 4.10)	0.709
副腎皮質ステロイド外用なし あり	1.00 0.31(0.03- 3.40)	0.338
活性ビタミンD3外用なし あり	1.00 1.29(0.23- 7.16)	0.774

注1) 性・年齢を調整。