

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)
総括研究報告書

乾癬性関節炎の不可逆的関節破壊進行阻止のための早期発見と治療を目指した
診療ガイドライン策定に関する研究

研究代表者 朝比奈 昭彦 東京慈恵会医科大学・皮膚科教授

研究要旨

乾癬性関節炎(PsA)は、従来まれで、その進行も緩やかであると考えられていたが、実際は進行が急速で、関節障害が日常生活や就労の支障となって労働生産性やQOLの著しい低下を引き起こす。したがって、早期の診断と治療介入による関節破壊の阻止が必須であり、本邦の診療実態の把握とともに、診療ガイドライン策定が望まれる。そこで、今回、皮膚科、並びに整形外科/リウマチ科のPsA治療スタンスの意識調査と科間の連携に関する医師対象のアンケートを作成した。さらに、PsA診療ガイドラインの骨子を定め、日常診療における課題をCQの形で設定した。アンケートによって、PsAの診療と連携の実態、現時点での本邦におけるPsA診療の問題点が把握できる。診療ガイドラインの公表を通じて、本邦のPsA患者の早期発見と治療に寄与し、不可逆的な関節破壊進行阻止により患者QOLが向上することが見込まれる。

研究分担者

中川 秀己	東京慈恵会医科大学・皮膚科 名誉教授
梅澤 慶紀	東京慈恵会医科大学・皮膚科 教授
照井 正	日本大学医学部・皮膚科教授
大槻 マミ太郎	自治医科大学・皮膚科教授
佐野 栄紀	高知大学医学部・皮膚科教授
山本 俊幸	福島県立医科大学・皮膚科教 授
加藤 則人	京都府立医科大学・皮膚科教 授
森田 明理	名古屋市立大学医学部・皮膚 科教授
奥山 隆平	信州大学医学部・皮膚科教授
亀田 秀人	東邦大学医療センター大橋病 院・膠原病科教授
岸本 暢将	聖路加国際病院・アレルギー 膠原病科医長
金子 敦史	国立病院機構名古屋医療セン ター・整形外科医長
福田 国彦	東京慈恵会医科大学・放射線 科名誉教授

長谷川 友紀	東邦大学医学部・社会医学講 座教授
--------	----------------------

研究協力者

多田 弥生	帝京大学医学部・皮膚科教授
-------	---------------

A. 研究目的

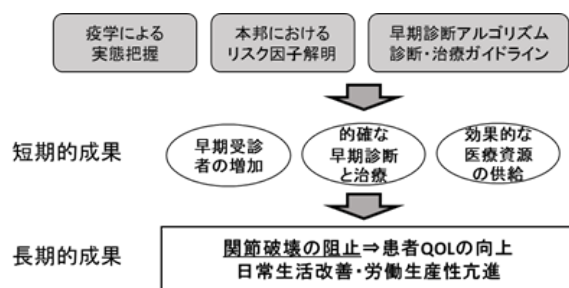
乾癬性関節炎(PsA)は乾癬の皮疹に関節炎が併発した状態で、多くは皮疹が先行する。従来まれと考えられ、医師、乾癬患者とも認識に乏しい上、関節リウマチ(RA)と同一視されてきた。また、関節症状の進行は緩やかであるとも考えられていた。

しかしながら、PsAはRAと異なる脊椎関節炎の範疇の疾患であり、関節障害をきたす前にも足底腱膜炎、アキレス腱炎、爪の変形、指炎など様々な障害を生じる。関節の変形がRAより急速なこともあり、関節障害が日常生活や就労の支障となって労働生産性やQOLの著しい低下を引き起こす。したがって、早期の診断と治療介入による関節破壊の阻止が必須である。

海外で診断や治療のエビデンスの集積が進みつつあるのに対し、本邦の研究は遅れている。本邦では、海外でPsAのリスク因子であるメタボリック症候群の頻度が低く、それ以外のリスク因子も不詳である。2014~15年度に我々

は厚生労働省の研究班で疫学研究を行い、本邦の PsA 患者数が乾癬患者の 10～15%と欧米に匹敵する割合であると明らかにし (Ohara et al. J Rheumatol 2015), 関節破壊が目立つ型も数千人と想定された。また画像検査として、造影剤を用いた DECT の有用性を初めて示し (Fukuda et al. Radiology 2016), PsA の重症度を判断する基準として国際的指標である CPDAI を提案した。

当研究班はこれまでの研究成果を基に、関節炎の早期発見と治療による関節破壊の阻止を目指し、そのためのデータの収集とともに、日本人における不可逆的関節破壊進行阻止のための早期発見と治療を目指した診療ガイドライン策定と国民への知識の普及を最終目標とする。



B．研究方法

本年度は、班員の総意として、以下の複数の課題について取り組みを進めた。

各標榜医の PsA 治療スタンスの意識調査

PsA に対する診療は、皮膚科、整形外科、リウマチ科をはじめ多くの科が関係するため、科の間での連携をとることが必須となる。しかしながら、それぞれの専門の医師が PsA をどのように診療し、また他科との連携が取れているかに関しては、国内のデータがない。そこで、こうした診療の実情を把握し、現場における問題点や医師の希望、意見を抽出できるアンケートの作成を行った。

PsA ガイドラインの作成

この班研究における目標であるガイドラインを作成するにあたって、以下の事項を取り決めた。

皮膚科医に役立つものとして日本皮膚科学

会雑誌へ公表する

皮膚科医だけでなく、科の枠を超えて横断的に使用できるものとする

日本皮膚科学会ガイドライン委員会ともリンクした作業を行う

他のガイドラインとの整合性を持たせる

指定難病である強直性脊椎炎 (AS) と、指定が検討されている関節型の若年性特発性関節炎 (JIA) につき、疾患の相互関係を整理する

討論によって、ガイドラインの方向性と具体的な作業方法を決定し、SCOPE および CQ の作成を目指した。

C．研究結果

今回、資料 1 のアンケートを作成した。アンケートの対象は、PsA を専門的な立場で診療することが考えられる皮膚科医と整形外科・リウマチ医を想定し、いずれの専門分野の医師であっても回答できるように設問内容を工夫した。皮疹と関節症状のそれぞれが軽症、重症、あるいは評価困難な場合に、医師間の連携をどのように行うかを確認し、また、連携の結果にどの程度満足しているか、自由記載も含めて調査できるようにした。具体的な使用薬剤についても設問を設けた。

このアンケートは、日本皮膚科学会の代議員と、日本リウマチ学会の評議員を対象に送付する予定である。また、郵送の場合はそのまま読み捨てられる可能性があるため、電子メールを利用して学会からの送付の形式をとることとし、インターネット上で短時間に回答ができるようにアンケートサイトを作成した。

国内では、PsA ガイドラインはまだ整備されていないが、関節リウマチについては、日本リウマチ学会が作成した診療ガイドラインが作られている。また、PsA に関して海外では、国をまたがる GRAPPA (Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis)、欧州の EULAR (European League Against Rheumatism) のガイドラインが、それぞれ recommendation の形ですでに公表されているほか、米国の ACR (American college of rheumatology) /NPF (National Psoriasis Foundation) が同様の

recommendation をドラフトとして公開し、一年以内に確定する予定となっている。これらの海外の recommendation を参考にするのはもちろんであるが、国内における治療薬の状況を勘案して、本邦のガイドラインを作る、という方針を再確認した。

今回のガイドラインの SCOPE を資料2のごとく定めた。

ガイドラインの全体の体裁は資料3の通りとし、とくに、临床上で重要と思われる事項をCQの形で策定した。

なお、このガイドラインは Minds のガイドライン作成の手引き 2017

(https://minds.jcqhc.or.jp/s/guidance_2017) を参照して作成する。国内外の最新のレビューペーパーの内容を踏まえて、AGREEII 評価基準を満たすガイドラインとする。ただし、エビデンスの収集に関しては、GRADE システムに厳格に基づくのは事実上困難が予想される。関節リウマチとは異なり、PsA で作業の完了した Cochrane Review がほとんど存在しないことも確認された(資料4)。

CQ ごとに執筆を担当する医師を割り振り、執筆作業を開始したところである。

D . 考察

今回作成した医師対象のアンケートは、その集計結果を客観的に数値化しやすいように工夫している。その解析を通じて、本邦における皮膚科医と整形外科/リウマチ科医の PsA の診療と連携の実態、さらに現時点での診療上の問題点が初めて明らかとなる。今回、本邦の診療に根差したガイドラインを作成するうえで、有益な情報が得られることが期待され、その内容に組み込むことを予定している。

PsA の国内のガイドラインが存在しないことが、PsA をめぐる診療が混乱している一因であり、とくに、日常診療における課題や疑問点を CQ の形で提示する意義は大きい。ガイドラインには、早期診断や治療のアルゴリズムを添付することを計画しており、このガイドラインの公表を通じて、本邦の PsA 患者の早期発見と治療に寄与し、不可逆的な関節破壊進行阻

止により患者 QOL が向上することが見込まれる。

E . 結論

本邦における PsA の診療実態と科間の連携を確認するための、医師を対象としたアンケートを作成した。また、PsA 診療ガイドラインの策定に向けて、その骨子の確認と CQ を作成し、具体的な作業に着手した。本邦の PsA の診療が整備され、患者診療に役立つことを期待する。

F . 健康危険情報

該当なし

G . 研究発表

1. 論文発表

- 1) Fukuda T, Umezawa Y, Tojo S, Yonenaga T, Asahina A, Nakagawa H, Fukuda K. Initial Experience of Using Dual-Energy CT with an Iodine Overlay Image for Hand Psoriatic Arthritis: Comparison Study with Contrast-enhanced MR Imaging. *Radiology* 284(1):134-142, 2017.
- 2) Hayashi M, Yanaba K, Umezawa Y, Asahina A, Nakagawa H. Impact of anti-tumor necrosis factor- agents on serum levels of KL-6 and surfactant protein-D in patients with psoriasis. *J Dermatol* 44(9):1063-1066, 2017.
- 3) Momose M, Asahina A, Hayashi M, Yanaba K, Umezawa Y, Nakagawa H. Biologic treatments for elderly patients with psoriasis. *J Dermatol* 44(9):1020-1023, 2017.
- 4) Honda H, Umezawa Y, Kikuchi S, Yanaba K, Fukuchi O, Ito T, Nobeyama Y, Asahina A, Nakagawa H. Switching of biologics in psoriasis: Reasons and results. *J Dermatol* 44(9):1015-1019, 2017.
- 5) Asahina A, Kubo N, Umezawa Y, Honda H, Yanaba K, Nakagawa H. Neutrophil -lymphocyte ratio, platelet -lymphocyte ratio and mean platelet volume in Japanese patients with psoriasis and psoriatic arthritis: Response to therapy with biologics. *J*

- Dermatol 44(10):1112-1121, 2017.
- 6) Hayashi M, Yanaba K, Umezawa Y, Asahina A, Nakagawa H. Superiority of magnetic resonance imaging over conventional radiography in the early diagnosis of psoriatic arthritis. J Dermatol 44(10):e232-e233, 2017.
 - 7) Fukuda T, Umezawa Y, Asahina A, Nakagawa H, Furuya K, Fukuda K. Dual energy CT iodine map for delineating inflammation of inflammatory arthritis. Eur Radiol 27(12):5034-5040, 2017.
 - 8) Asahina A, Umezawa Y, Momose M, Honda H, Yanaba K, Nakagawa H. New onset or transition of disease state of psoriatic arthritis during treatment with ustekinumab: A single-center retrospective study. J Dermatol 44(12):1380-1384, 2017.
 - 9) Asahina A, Fukuda T, Ishiuchi Y, Yaginuma A, Yanaba K, Umezawa Y, Nakagawa H. Usefulness of dual-energy computed tomography for the evaluation of early-stage psoriatic arthritis only accompanied by nail psoriasis. J Dermatol 44(12):e326-e327, 2017.
 - 10) Asahina A, Nakagawa H. Comment on "Efficacy and safety of etanercept and adalimumab with and without a loading dose for psoriasis: A systematic review". J Am Acad Dermatol 77(6):e167-e168, 2017.
 - 11) Momose M, Asahina A, Umezawa Y, Nakagawa H. Long-term clinical efficacy and safety of secukinumab for Japanese patients with psoriasis: A single-center experience. J Dermatol 45(3):318-321, 2018.
 - 12) 百瀬まみ, 梅澤慶紀, 朝比奈昭彦, 中川秀己. 生物学的製剤を使用している乾癬患者における IGRA 検査 (interferon-releasing assay) の経時的変化. 日皮会誌 127(8):1775-1779, 2017.
 - 13) 梅澤慶紀, 朝比奈昭彦, 中川秀己. 乾癬重症度評価法. 皮膚臨床 59(6):837-846, 2017.
 - 14) 朝比奈昭彦. 生物学的製剤 update-臨床のためのポイント解説-アダリムマブ. Derma 263:21-27, 2017.
 - 15) 浅井令奈, 梅澤慶紀, 朝比奈昭彦, 中川秀己. ウステキヌマブからアダリムマブへの切り替えが有効であった乾癬性関節炎. Visual Dermatol 17(3):228-231, 2018.
 - 16) 八木沼彩, 朝比奈昭彦, 梅澤慶紀, 中川秀己. 爪乾癬のみの乾癬性関節炎. Visual Dermatol 17(3):218-219, 2018.
2. 学会発表
該当なし
- H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)
該当なし

資料1 乾癬性関節炎の診療に関するアンケート

大変お忙しい中を恐縮ですが、以下のアンケートにご協力を是非お願い申し上げます
このアンケートを基に乾癬性関節炎の患者さんにより良い医療を提供することを目的としております

先生ご自身について

性別（男性・女性） ご年齢（_____歳）

ご自身の標榜科（ご専門）をお教えてください。

a. 皮膚科 b. 整形外科 c. リウマチ科(整形外科領域) d. リウマチ科(内科領域)あるいは膠原病(内)科 e. 内科一般 f. アレルギー科 g. その他(_____)

学会専門医のご資格があればご記載ください

a. 日本皮膚科学会 皮膚科専門医 b. 日本整形外科学会 整形外科専門医
c. 日本リウマチ学会 リウマチ専門医 d. 日本アレルギー学会 アレルギー専門医
e. その他(_____)

主となるご勤務先の形態と都道府県をお教えてください

_____ (都・道・府・県)

勤務形態

a. 大学病院 b. 国公立病院(国立病院機構/都道府県立/市町村立/労災病院)
c. 上記以外の一般病院(10床以下, 11-50床, 51-100床, 101-200床, 201床以上)
d. 個人のクリニック

そのご勤務先において、乾癬性関節炎に関わる診療科をすべてお教えてください(ご自身の所属に限られません)

画像診断のための放射線科は除きます。

a. 皮膚科 b. 整形外科(一般) c. 内科(一般)/総合診療科 など
d. リウマチ科など((整形外科領域の専門科) e. リウマチ科・膠原病内科など(内科領域の専門科)
f. アレルギー科 g. その他(_____)

診療に関する質問

1 - 1 . 乾癬性関節炎の患者さんを、先生ご自身で1か月に何名くらい診察されますか？(同じ患者さんは重複して数えません)

a. 1名以下 b. 2-5名 c. 6-10名 d. 11-20名 e. 21-30名 f. 31名以上

1 - 2 . また、そのうちで初診あるいは紹介の患者さんは何名くらいでしょうか？ 人数の数字のみ入力ください。

(_____名 / 1か月)

2 - 1 . 関節症状だけでフォロー中、皮膚症状に気づいてあとから乾癬性関節炎と診断できたご経験がありますか？

a. ある b. ない c. 関節症状だけでは診察していない
ある、とお答えの場合 振り返ると診断前からすでに皮疹が出現していたケースが
(a. ある b. ない)

2 - 2 . 皮膚症状だけでフォロー中、関節症状に気づいてあとから乾癬性関節炎の診断に至ったご経験がありますか？

a. ある b. ない c. 皮膚症状だけでは診察していない
ある、とお答えの場合 振り返ると診断前からすでに関節症状が出現していたケースが

(a. ある b. ない)

3 . 乾癬性関節炎の診断に苦慮することがどのくらいありますか？

a. 50%以上で苦慮する b. 25-50%ほどで苦慮する c. 25%以下で苦慮する d. 全く苦慮しない

4 . 先生ご自身が以下の症状の患者さんを診る場合に、院愛や院外での紹介や連携に関する主なご診療スタンスをお教えてください

皮膚症状，関節症状ともに軽い (a. 連携しない b. 院内で紹介/連携 c. 院外と紹介/連携)
皮膚症状は軽いが関節症状が強い (a. 連携しない b. 院内で紹介/連携 c. 院外と紹介/連携)
皮膚症状が強いが関節症状は軽い (a. 連携しない b. 院内で紹介/連携 c. 院外と紹介/連携)
皮膚症状，関節症状ともに強い (a. 連携しない b. 院内で紹介/連携 c. 院外と紹介/連携)
関節症状の診断や評価が難しい (a. 連携しない b. 院内で紹介/連携 c. 院外と紹介/連携)
皮膚症状の診断や評価が難しい (a. 連携しない b. 院内で紹介/連携 c. 院外と紹介/連携)

5 . 乾癬性関節炎の診療に関して、院内や院外での紹介や連携が行われる場合（放射線科は除く）、医師間のやりとりや結果にご満足ですか？

連携先の診療科をそれぞれ連携先 1，2 からお選びいただき、それぞれにつき満足度をお答えください。

連携先 1

(皮膚科 b. 整形外科 (一般) c. 内科 (一般) / 総合診療科 など d. リウマチ科など ((整形外科領域の専門科) e. リウマチ科・膠原病内科など (内科領域の専門科)

f. その他 ())

満足度: a. とても満足 b. やや満足 c. 普通 d. やや不満 e. とても不満

その理由があればご記載ください

()

連携先 2

(皮膚科 b. 整形外科 (一般) c. 内科 (一般) / 総合診療科 など d. リウマチ科など ((整形外科領域の専門科) e. リウマチ科・膠原病内科など (内科領域の専門科)

f. その他 ())

満足度: a. とても満足 b. やや満足 c. 普通 d. やや不満 e. とても不満

その理由があればご記載ください

()

6 . 関節症状の治療を自科で行う場合のみ、お答えください。

以下の製剤のそれぞれにつき、患者さんの何%くらいに使用されていますか？(重複可)

NSAIDs、MTX、シクロスポリン、アプレミラスト、その他の抗リウマチ薬（アザルフィジンなど）、生物学的製剤、その他でそれぞれ%を記入ください。合計が100%を超えて構いません。

NSAIDs(_____%), MTX(_____%), シクロスポリン(_____%),
アプレミラスト(_____%), その他の抗リウマチ薬(アザルフィジンなど)(_____%),
生物学的製剤(_____%), その他(_____% :)

7 . 乾癬性関節炎の関節症状やその病態が、関節リウマチと異なる点が多いことをご存知でしょうか？

a. よく知っている b. 少し知っている c. ほとんど知らない d. 全く知らない

8 . 乾癬性関節炎の診療体制の整備は必要でしょうか？ a. 整備が必要 b. ある程度は必要 c. 現状でよい

9. 乾癬性関節炎についての啓発活動は必要でしょうか？

- | | | | | |
|--------------|--------|---------|--------|----------|
| 皮膚科医師への啓発活動 | a. 大いに | b. ある程度 | c. いいえ | d. 分からない |
| 整形外科医師への啓発活動 | a. 大いに | b. ある程度 | c. いいえ | d. 分からない |
| 内科医師への啓発活動 | a. 大いに | b. ある程度 | c. いいえ | d. 分からない |
| 患者さんへの啓発活動 | a. 大いに | b. ある程度 | c. いいえ | d. 分からない |

10. 乾癬性関節炎の診療について、ご意見があればご自由にご記載ください

()

お忙しい中、ご協力を誠にありがとうございました

<https://goo.gl/forms/XXlvEVuYEQdlveVq2>

資料2 SCOPE

(1) タイトル

乾癬性関節炎診療ガイドライン

(2) トピック

乾癬性関節炎の診療

(3) 重要臨床課題

1) 疫学

乾癬性関節炎は、慢性の炎症性疾患である乾癬の皮疹に加えて、関節が侵される疾患である。最近の疫学調査では、本邦でも乾癬患者の10-15%ほどに認められ、重症患者も数千名いると推計される。乾癬性関節炎のパターンとして、遠位関節型（遠位指節間関節の腫脹や疼痛）、少関節型（あるいは非対称性関節炎型）、多数関節型（あるいは対称性多関節炎型）、強直性脊椎炎型、ムチランス型（関節変形が顕著な重症型）の5型に分けられている。必ずしも5型に入らない例やオーバーラップもあるが、強直性脊椎炎型やムチランス型では関節障害が高度なため日常生活での障害が極めて大きいことが知られている。急速に進行することがあり、関節変形が進行すると不可逆的である。さらに、高血圧、脂質代謝異常、耐糖能異常等のメタボリック症候群とも関連する併存疾患を有することが多い。心血管系障害の増加が知られており、寿命が短縮する傾向があることも指摘されている。関節症状の発病機序には遺伝要因と環境要因の両者が指摘されているが、詳細は不明である。

2) 診療の現状

乾癬性関節炎の関節炎に対する既存治療としては、非ステロイド系抗炎症薬、メトトレキサートなどの抗リウマチ薬、シクロスポリン、副腎皮質ステロイド内服等がある。しかし、関節炎の進行を十分抑えることができず、関節変形を阻止できないことが多い。特に体軸関節炎、指趾炎や付着部炎では、メトトレキサートの有効性は不十分とされている。

2010年にTNF阻害薬が乾癬の治療薬として承認され、関節変形の阻止を期待できるようになった。次いで、IL-23あるいはIL-17の機能を抑制する生物学的製剤が有効である報告がなされている。腫脹関節数3以上、疼痛関節数3以上、CRP 1.5mg/dL以上、の3つを満たす患者や、ムチランス型の破壊性関節炎を有する場合、それに匹敵する関節症状により高度のQOL低下が認められる進行例では、TNF阻害薬など生物学的製剤の使用が推奨されている。さらに最近では、DPE4阻害薬であるアプレミラストも承認された。しかし、有効性が最も高いとされるTNF阻害薬を用いても無効例がある。また関節変形は非可逆的なため、変形を来たした症例では効果が期待できない。

乾癬性関節炎において、皮疹が先行あるいは同時に認めるケースは合わせて約9割に上り、また乾癬患者における関節炎の新規発症例は経時的に増加する。そのため、皮膚科医が関節炎を見つかるべき立場にあるが、その啓発は不十分である。また、リウマチ専門医や整形外科医との連携が円滑に行われていない状況でもある。診断には主にCASPAR分類基準が用いられるが、疾患特異的なマーカーは存在せず、早期診断や鑑別診断に苦慮する場合が少なくない。関節リウマチとは罹患部位や血清学的所見など病態が異なるが、その認識も十分に浸透していない。

今回のガイドラインは、こうした現状に鑑み、乾癬性関節炎の早期発見および早期の適切な治療により、不可逆的な関節破壊による患者QOLの向上に寄与することを目標とする。そのため、臨床研究データと既存の海外ガイドライン、各種のレビューを参考に、国内外のエビデンスのある治療を記載し、とくに本邦における診療に役立つ基本的な診療情報や診療アルゴリズムを提示する。診療の現場での医師による意思決定に寄与することを考慮して、重要臨床課題を基に患者にとって重要なアウトカムを改善するために必要な問題をクリニカルクエスチョン(CQ)として設定する。

(4) ガイドラインがカバーする範囲

乾癬性乾癬患者

- ・小児・成人

ただし、小児に関しては若年性乾癬性関節炎 (JIA) とオーバーラップするため、その関連性を記載したうえで、記載を最小限とし、JIA 関連文献を引用するなどして齟齬のないようにする。さらに、体軸関節炎は強直性脊椎炎 (AS) との概念のオーバーラップを述べ、同じく AS のガイドラインを引用することで齟齬を避ける。

本ガイドラインがカバーする事柄

- ・疫学 (疾患概念, 有病率, 経過, 患者 QOL, 予後)
- ・病態 (診療現場で有用な情報)
- ・診断 (病歴, 診断基準, 重症度分類, 質問票, 注意すべき鑑別診断 - 診療現場で役立つことを優先する)
- ・治療 (非薬物療法, 内服療法, 生物学的製剤, その他。MDA と T2T の概念も説明。保険診療にこだわらない。)
- ・検査 (理学検査, 画像検査 (骨 X 線, エコー, MRI, CT), 病勢評価, 重症度評価)
- ・発症リスク因子 (遺伝子を含む)
- ・患者教育
- ・その他

本ガイドラインがカバーしない事柄

- ・合併症の治療

(5) メインアウトカム

- ・益 Benefit
 - ・関節痛
 - ・関節変形と破壊
 - ・罹患関節の範囲の拡大
 - ・QOL
- ・害 Harm
 - ・薬物治療による有害事象
 - ・無治療による有害事象

(6) 既存ガイドラインとの関係

現時点で、乾癬に関する本邦の診療ガイドラインないしは指針には、「乾癬の光線療法ガイドライン」「膿疱性乾癬診療ガイドライン 2014 年度版」「乾癬における生物学的製剤の使用指針および安全対策マニュアル 2011 年版とその後の日本皮膚科学会 HP における追記」があり、「掌蹠膿疱症 (PPP) 診療ガイドライン」は作成過程にある。ただし、本邦における乾癬性関節炎のガイドラインはこれまでに作成されていない。厚生労働省研究班で、「脊椎関節炎の疫学調査・診断基準作成と診療ガイドライン策定を目指した大規模施設研究」「自己免疫疾患に関する調査研究」が、それぞれ AS, JIA のガイドライン作成を目指している。海外では、EULAR, GRAPPA がそれぞれ乾癬性関節炎の治療 recommendation 2015 を策定し論文公表したほか、ACR/NPF により、2017 年に recommendation のドラフトが出された。乾癬性関節炎を含めた脊椎関節炎の診療ガイドラインについても、複数のものが出されている。

(7) 適応

適応が想定される医療者

- ・皮膚科診療を専門とする医師
- ・リウマチ科診療を専門とする医師
- ・整形外科診療を専門とする医師

(8) エビデンス検索

- ・既存の診療ガイドライン, SR (システマティックレビュー) / MA (メタ解析) 論文, 個別研究論文を, この順番の優先順位で検索する。優先順位の高いエビデンスタイプで十分なエビデンスが見いだされた場合は, そこで検索を終了してエビデンスの評価と統合に進む。
- ・個別研究論文としては, ランダム化比較試験が最優先となるが, それのみで不十分な場合や, とくに重要と考えられる内容であれば, 非ランダム化比較試験や観察研究も対象とする。
- ・欧文 (基本的に英語) だけでなく, 和文も参考にする。

データベース

- ・既存の診療ガイドラインについては, National Guideline Clearinghouse, National Institute for Health and Clinical Excellence, Pubmed, 医学中央雑誌
- ・SR/MA 論文については Pubmed, Cochrane Library
- ・個別研究論文については Pubmed, 医学中央雑誌

検索の基本方針

介入の検索に際しては, PICO フォーマットを用いる。P と I の組み合わせが基本で, ときに C や O も特定する。

検索対象期間

2018 年 3 月末まで

(9) エビデンスの評価と統合の方法

- ・既存の診療ガイドラインの質の評価は, AGREEII を用いて行う。特に, エビデンス総体の評価が実施されていること, 益と害のバランスについて評価がされていることを条件に選択を行う。
- ・SR/MA 論文については, 論文のアブストラクトから CQ との関連を評価して, 関連性が十分に高い review を採用する。Cochrane Review については, エビデンス総体の評価と統合は質が高いので, 別個に評価と統合は行わない。
- ・個別研究論文については, 個々の研究で, それぞれのアウトカムについて 9 項目のバイアスリスク (選択バイアス) の評価を実施する。 < 関連の強さ, 一貫性, 時間的關係, 生物学的用量依存性, 特異性, 生物学的妥当性, 整合性, 研究デザイン, 他研究との類似性 >

(10) エビデンスレベルと推奨の強さ

エビデンスレベル

システマティック・レビュー/メタアナリシス

1 つ以上のランダム化比較試験

非ランダム化比較試験

分析疫学的研究 (コホート研究や症例対照研究)

記述研究 (症例報告や症例集積研究)

専門委員会や専門家個人の意見 +

+ 基礎実験によるデータ及びそれから導かれる理論はこのレベルとする

推奨の強さ

A 行うよう強く勧められる

(少なくとも 1 つの有効性を示すレベル もしくは良質のレベル のエビデンスがあること)

B 行うよう勧められる

(少なくとも1 つ以上の有効性を示す質の劣るレベル か良質のレベル あるいは非常に良質の
のエビデンスがあること)

C1 行うことを考慮してもよいが、十分な根拠*がない

(質の劣る ~ , 良質な複数の , あるいは委員会が認める)

C2 根拠*がないので勧められない

D 行わないよう勧められる

(無効あるいは有害であることを示す良質のエビデンスがある)

*根拠とは臨床試験や疫学研究による知見を指す。

(1 1) 推奨決定の方法

・推奨の決定は、作成グループの審議に基づく。意見の一致をみない場合には、投票を行って決定する。

・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」のほか、「患者の価値観の多様性」「経済学的な視点」も考慮して、推奨とその強さを決定する。

(1 2) クリニカルクエスチョン (CQ)

別紙記載を参照。

(1 3) 導入の具体的方法

・推奨をリストした「ガイドライン」の作成と公表。

・アルゴリズムの作成 (診療 , 治療)

・診療現場での参照を考慮した「クイックリファレンス (簡易版)」の作成と公表も検討する。

資料3 ガイドラインの構成とCQ

設定するCQ

検査法・診断法

- 1 PsAの診断や病勢の評価に質問票は有用か
- 2 PsAの診断や病勢の評価に血液検査は有用か
- 3 PsAの診断や病勢の評価に画像検査は有用か
 - 3-1 単純X線
 - 3-2 CT, MRI
 - 3-3 核医学検査 (PET-CT や PET-MRI を含む)
 - 3-4 超音波検査
- 4 乾癬皮疹のないPsAは診断が可能か
- 5 変形性関節症とPsAの鑑別診断は可能か
- 6 関節リウマチとPsAの鑑別診断は可能か
- 7 強直性脊椎炎とPsAの鑑別診断は可能か

外用療法

- 8 外用療法や湿布薬は乾癬性関節炎の関節症状の治療に有用か

内服療法

- 9 消炎鎮痛薬 (NSAID) はPsAの治療に有用か
- 10 メトトレキサート (MTX) はPsAの治療に有用か
- 11 従来型抗リウマチ薬のサラゾスルファピリジンはPsAの治療に有用か
- 12 その他の従来型抗リウマチ薬 (ブシラミン, レフルノミド, 金製剤, ヒドロキシクロロキン, タクロリムスなど) はPsAの治療に有用か
- 13 ステロイドはPsAの治療に有用か
- 14 シクロスポリンはPsAの治療に有用か
- 15 PDE4阻害薬はPsAの治療に有用か
- 16 レチノイドはPsAの治療に有用か
- 17 JAK阻害薬はPsAの治療に有用か

生物学的製剤による治療

- 18 TNF- α 阻害薬はPsAの治療に有用か
- 19 IL-23p40 および p19 阻害薬はPsAの治療に有用か
- 20 IL-17阻害薬はPsAの治療に有用か
- 21 TNF- α 阻害薬はIL-17阻害薬と比べて有用か
- 22 その他の生物学的製剤 (アバタセプト, トシリズマブなど) はPsAの治療に有用か
- 23 生物学的製剤とNSAIDの併用は, 生物学的製剤の単独使用よりもPsAの治療に役立つか
- 24 生物学的製剤にMTXを併用あるいは追加することは, 生物学的製剤の単独使用よりもPsAの治療に役立つか
- 25 一つの生物学的製剤の不応例において, 別の生物学的製剤への変更は役立つか
- 26 PsAに有効だが皮疹に不応性の場合, 別の生物学的製剤への変更は役立つか
- 27 生物学的製剤を早期導入することにより, バイオフリー寛解は可能か

その他の治療法

- 28 光線療法はPsAの治療に有用か

- 29 禁煙は PsA の治療に有用か
- 30 運動療法や作業療法は PsA の治療に有用か
- 31 体重の減量は PsA の治療に有用か
- 32 関節内のステロイド注射は PsA の治療に有用か
- 33 関節が不可逆的に変形した患者に手術療法は有用か
- 34 患者教育は PsA の治療に有用か

合併症

- 35 全身性合併症のある PsA 患者に内服療法や生物学的製剤は有用か
- 36 小児 PsA 患者に内服療法や生物学的製剤は有用か
- 37 妊婦や授乳婦に内服療法や生物学的製剤は有用か

ガイドラインの構成

第 I 章 ガイドライン作成にあたって

- 背景と目的
- ガイドラインの位置づけ
- ガイドラインの特徴
- 資金提供者，利益相反
- エビデンスの収集
- エビデンスレベルと推奨度決定基準
- 公開前のレビューと公開方法
- ガイドラインの評価と更新計画
- 免責事項

第 II 章 乾癬性関節炎の診断

- II-1 乾癬性関節炎の疾患概念
- II-2 乾癬性関節炎の病態と皮膚所見との関係
- II-3 乾癬性関節炎の疫学と併存症
- II-4 乾癬性関節炎と患者 QOL
- II-5 乾癬性関節炎の診断基準
- II-6 乾癬性関節炎の評価法と重症度分類
- II-7 乾癬性関節炎の画像診断
 - a. 単純 X 線，CT，MRI，核医学検査（PET-CT や PET-MRI を含む）
 - b. 超音波検査
- II-8 乾癬性関節炎の早期診断とバイオマーカー（必要な検査）
- II-9 乾癬性関節炎のリスク因子
- II-10 乾癬性関節炎の鑑別診断

第 III 章 乾癬性関節炎の治療・薬物療法

- III-1 本邦における治療の問題点
- III-2 乾癬性関節炎の治療アルゴリズムの概略
- III-3 タイトコントロール と T2T (treat-to-target)，薬物療法の開始時期と早期治療の利点
- III-4 乾癬性関節炎に推奨される治療指針のまとめ
 - a. supportive care (非薬物療法) の方法
 - b. 内服療法
 - c. 生物学的製剤

III-5 乾癬性関節炎の予後

第 IV 章 臨床設問 (Clinical Question: CQ) の要約

第 V 章 各治療法の推奨度と解説文

(概要, 推奨度, 推奨文, 解説, 文献の順)

資料4 乾癬性関節炎に関連するコクランレビュー

プロトコールのみ公表のもの

Tom D Wilsdon, et al.
Methotrexate for psoriatic arthritis
Online Publication Date: July 2017

Natalia V Zamora, et al.
Phosphodiesterase 4 inhibitors for psoriatic arthritis
Online Publication Date: October 2016

Dominik Golicki, et al.
TNF-alpha inhibitors for psoriatic arthritis
Online Publication Date: July 2009

レビューが完了しているもの

Xiaomei Chen, et al.
Narrow-band ultraviolet B phototherapy versus broad-band ultraviolet B or psoralen-ultraviolet A photochemotherapy for psoriasis
Online Publication Date: October 2013
< CRP には言及するも, PsA に関する記載なし >

Sofia Ramiro, et al.
Combination therapy for pain management in inflammatory arthritis (rheumatoid arthritis , ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis , other spondyloarthritis)
Online Publication Date: October 2011
< 併用のエビデンス不十分, PsA はデータなし >

Jan L Hoving, et al.
Non-pharmacological interventions for preventing job loss in workers with inflammatory arthritis
Online Publication Date: November 2014
< PsA 患者も含むがエビデンス低い >

Helga Radner, et al.
Pain management for inflammatory arthritis (rheumatoid arthritis , psoriatic arthritis , ankylosing spondylitis and other spondyloarthritis) and gastrointestinal or liver comorbidity
Online Publication Date: January 2012
< 消化器/肝合併症の患者の疼痛への治療; エビデンス少なく, PsA データなし >

Pasch, et al.
Interventions for nail psoriasis
Anna Christa Q de Vries , Nathalie A Bogaards , Lotty Hooft , Marieke Velema , Marcel
Online Publication Date: January 2013
< 爪病変の話題, PsA に若干の言及あるのみ >

Alexandra N Colebatch, et al.

Safety of non steroidal anti inflammatory drugs, including aspirin and paracetamol (acetaminophen) in people receiving methotrexate for inflammatory arthritis (rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, other spondyloarthritis)

Online Publication Date: November 2011

<MTXにNSAIDを追加することの安全性；PsAはデータなし>

Ausama Atwan, et al.

Oral fumaric acid esters for psoriasis

Online Publication Date: August 2015

<PsAに有効だがエビデンスが低い>

Graeme Jones, et al.

Interventions for treating psoriatic arthritis

Online Publication Date: July 2000

<methotrexateとsulfasalazineの有効性。auranofin, etretinate, fumaric acid, IMI gold, azathioprine, efamol marineにも言及>