

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）
総合研究報告書

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、以前考えられていたよりもその頻度が高い。診断や治療が遅れると、不可逆性の関節の変形や破壊をもたらし、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、本邦におけるPsA患者の診療の実情と医師間の連携の実態の把握を目的に、皮膚科医とリウマチ医にアンケート調査を行った。また、皮膚科医だけでなく、関節症状を主に診療する整形外科領域や内科領域の医師を含めた、乾癬の診療に携わるすべての医師にPsAの正確な知識と治療指針を提供するため、本邦におけるPsA診療ガイドラインの作成を進めた。その結果、アンケート調査については、皮膚科医、リウマチ医とも必要に応じて他科へ紹介ないし連携が行われている実態を確認できた。しかし意思疎通不足で連携に苦慮する場合もあり、医師や患者への啓発活動や診療体制の整備が必要と考える医師が多かった。専門領域によって主な処方薬も異なり、各科間の連携を深め専門知識を生かすことが患者マネジメントに有意義である。今回新たに作成したPsA診療ガイドラインは、PsAの理解を深めて日常診療が円滑に進むよう、国内外で発表された最新の知見に基づいて、疾患概念、臨床症状と診断、画像所見、治療に至るまで詳細な記述を行った。さらに32のCQを設けて、特に治療薬やその他の治療法に関するエビデンスを収集し、海外の複数のPsA診療ガイドラインを参考にしつつ国内の事情に合わせた治療推奨を行った。今回の研究によるPsA診療ガイドラインが、PsAの日常診療の指標として活用され、PsAの早期発見および適切な治療を通じた患者QOLの向上に寄与することを期待する。

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

岸本 暢将	院・膠原病科教授 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
岡野 匡志	大阪市立大学医学部・整形外 科病院講師
村島 温子	国立成育医療研究センター・ 周産期・母性診療センター 主 任副センター長
井汲 菜摘	日本大学医学部・血液膠原病

	内科
福田 健志	東京慈恵会医科大学・放射線科

A. 研究目的

乾癬性関節炎（関節症性乾癬；Psoriatic arthritis, 以下PsA）は、乾癬に関節症状を伴った病態であるが、以前考えられていたよりもその頻度が高いことが分かっている。診断や治療が遅れると、不可逆性の関節の変形や破壊をもたらして患者 QOL を損なうことにつながるため、早期の診断と治療が必要である。しかしながら、PsA の臨床症状は多彩で診断が難しく、乾癬の皮疹を主に診療する皮膚科医も、PsA に関する十分な知識を有し関節症状を適切に評価できているとは言い難い。また、関節症状が出現した際に患者が受診する可能性が高い、整形外科などの診療科でも、PsA を念頭においた診療がなされていないことがある。そのため、PsA 診療における基本的な知識の普及に加え、専門領域間の連携と協力が欠かせない。さらに PsA の治療においても、適切な治療法の選択にしばしば難渋するため、一定の指針が必要である。

こうした現状に鑑みて、本研究班では、まず本邦における診療の実情と医師間連携の実態をアンケート調査で把握し、診療現場における課題を明確にすることを試みた。また、PsA の早期発見および適切な治療を通じた患者 QOL の向上のために、本邦で乾癬の診療に携わるすべての医師が活用できる PsA 診療ガイドラインの策定を目指した。

B. 研究方法

① 各標榜医の PsA 治療スタンスの意識調査

PsA 診療の実情を把握し、医師間連携の実態や診療現場における課題を知るため、アンケートを作成した（資料 1）。このアンケートは、PsA を専門的な立場で診療する皮膚科医とリウマチ医のいずれの専門分野の医師であっても回答できるように同一の設問内容とした。アンケートの対象は、日本皮膚科学会の代議員（皮膚科専門医）と日本リウマチ学会の評議員（リウマチ専門医）として、学会を通じて電子メールで通知し、リンク先に構築したアンケート

サイトからインターネット上で短時間に無記名で回答する方法をとった。PsA を診療するリウマチ医が所属する専門科は、内科領域の専門科（リウマチ科・膠原病内科など）と整形外科領域の専門科（リウマチ科など）に分け、内科（一般）や整形外科（一般）とも区別した。各設問は選択肢にチェックを入れるか数値を記入する簡便な方式とし、その集計結果を客観的に評価しやすいように工夫したが、一部の設問では任意の自由記載欄を設けた。アンケートは 2018 年 5 月から 6 月にかけて実施した。

②PsA ガイドラインの作成

目標とするガイドラインを作成するに当たり、以下の事項を取り決めた。

- #1. 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。
- #2. 対象を皮膚科医だけでなく、関節症状を主に診療する、整形外科領域や内科領域の医師や、その他の医療従事者を含む。
- #3. 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
- #4. 他のガイドラインとの整合性を持たせる
- #5. 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

また、Minds のガイドライン作成の手引き 2017 (https://minds.jcqh.or.jp/s/guidance_2017) を参照しつつ、国内外の最新のエビデンスを収集することを目指した。ただし、GRADE システムに厳格に基づくのは事実上困難であり、できる限り準拠しつつも、今後の改訂作業に課題を残した。

具体的な手順としては、まず SCOPE および臨床設問（Clinical Question; CQ）を作成したうえで、CQ と総説の執筆を班員ならびに研究協力者で割り振り、文献を収集して執筆を進めた。国内の関節リウマチ診療ガイドラインの記載内容も参考にした。執筆の過程で、数回の班会議と頻回のメール審議を重ねた。完成した CQ はエビデンスレベルと推奨度を決定し、海外の各種のガイドラインも確認しながら、国内の実情に合った PsA 診療ガイドラインを目指した。

③分担研究

初年度の分担研究として、特定地域の PsA 疫学調査の実施、血清中の疾患活動性マーカーであるロイシンリッチ α -2 グリコプロテイン (LRG) の測定、DE-CT iodine map の PsA 画像診断における有用性をそれぞれ研究した。また、日本乾癬学会と共同で、PsA 患者登録ケースカードの作成を行った。

C. 研究結果

①日本皮膚科学会の代議員 141 名 (455 名中の 31%)、日本リウマチ学会の評議員 123 名 (1005 名中の 12%) から指定期間内に回答を得た。回答者の勤務先は大学病院が最も多く、個人のクリニックに所属する医師は少数であった。リウマチ医は内科領域と整形外科領域に分かれるため、各医師の標榜する診療科も確認したところ、内科領域が多く、整形外科領域は計 35 名 (28%) であった。アンケート結果をまとめた論文を資料 2 として添付する。

解析の結果、患者を経過観察しているうちに、皮膚症状あるいは関節症状が出て、あとから PsA の診断に至った経験を持つ医師が多いことが確認できた。PsA の診断は容易ではなく、診断に全く苦慮しないとする回答は、皮膚科医、リウマチ医とも 1 割に満たなかった。また、院内や院外で必要に応じて紹介や連携が行われており、医師間のやりとりやその結果におおむね満足が得られていた。もっとも、自由記載の内容からは、依頼先医師の PsA に対する経験や興味が不足していると期待した連携結果が得られず、とくに連携先が一般整形外科の場合に満足度が低い傾向を認めた。

さらに、診療科間の連携が以前から実践されているなど、相互の信頼関係や相談できる環境があれば、連携は成功しやすかった。逆に、診療科間の意思疎通が不十分であれば、どこを主科として診療を行うかという点でも混乱するケースがあることが示された。一部の施設では、複数科による合同ミーティングや勉強会が行われ、あるいは複数科が膠原病センターを開設して PsA 患者の系統的診療が行われていた。今後、こうした取り組みが、PsA の診断および治療に関する連携を成功させる最良の方法であると考えられる。

アンケート対象となった医師の大多数は、各専門領域の医師や患者に対する啓発活動や診療体制について、現状のままではなく、いっそう整備する必要があると考えていた。

さらに、今回得られた興味深い結果として、PsA の治療に用いる製剤が各専門領域で異なっており、特に、生物学的製剤は皮膚科医、MTX その他の抗リウマチ薬はリウマチ医が主に処方している状況も明らかとなった。

②関節症状に対する薬物療法について、文献検索によると、生物学的製剤や分子標的薬など最近開発された製剤を除けば RCT に基づく客観的なエビデンスに乏しく、コクランレビューもほとんど示されていなかった。また、以前の RCT は RA に準じて末梢関節炎のみが評価され、付着部炎や指炎、さらに体軸関節炎に対する評価が不十分であった。製剤同士の直接比較もほとんどされておらず、治療に用いる製剤やその順序、治療戦略については、経験に基づく専門家の意見によるところが大きかった。さらに、日本人のエビデンスは十分でなかった。今回の PsA 診療ガイドラインは、こうした背景のもとで作成し、単なる治療のためのガイドラインではなく、総説を充実させることで診療の手引書としての性格も加味した。

ガイドラインは、5 つの章を設けた。(資料 3)

第 I 章では、ガイドライン作成の背景と目標、位置づけと特徴、免責事項を記した。第 II ~IV 章では、PsA の理解を深めて日常診療が円滑に進むよう、国内外で発表された最新の知見に基づいて、以下の項目を解説した。

▶第 II 章 総説：疾患概念、疫学、発症メカニズム、臨床症状、CASPAR 分類基準、皮膚・爪所見との関係、鑑別診断、重症度の評価、血液検査とバイオマーカー、併存症、リスク因子、患者 QOL 評価、スクリーニングのための質問票、予後

▶第 III 章 画像検査の方法および所見

▶第 IV 章 診療の流れと治療指針：診断までの診療の流れ、治療目的と治療指針、本邦における治療の問題点

第 V 章は 32 項目の CQ で構成し、治療薬やその他の治療方法に関するエビデンスの収集を

行った。PsA の治療に関して、海外からも複数の PsA の治療ガイドラインが発表されているため、それらを参照しつつも、国内の事情に合わせた推奨を行った。

③初年度の分担研究によると、まず、長野地域の疫学調査で、軽症の乾癬患者が通院するクリニックまでを調査対象にすれば、PsA の割合が 5.9%程度と少ないことが分かった。血清中の疾患活動性マーカーについては、ロイシンリッチ α -2 グリコプロテイン (LRG) が健常人より乾癬患者では有意に高値で疾患活動性と強く相関し、治療効果の予測に血清 LRG のモニタリングが有用であることを示した。画像診断では、DE-CT iodine map が単純 X 線写真で捉えられない付着部炎や滑膜炎などの炎症性変化を捉え、定量的評価の可能性も含めて治療効果判定に有用であることが示唆された。また、PsA 患者の関節症状のタイプや併存疾患、リスク因子、現行の治療法を明らかできる患者登録ケースカードを作成した (資料 4)。

D. 考察

①今回のアンケート結果により、皮膚科医、リウマチ医ともに、PsA の診療において必要に応じて他科への紹介ないしは連携を行い、それによって満足が得られていることが示された。しかしながら、個別にみれば、意思疎通が不十分なために連携に苦慮する場面があることも分かった。治療に用いる製剤が各専門領域で異なることは、医師間の意思疎通や情報交換が大切であることを意味し、皮膚科医とリウマチ医が互いの専門知識を生かすことが PsA 患者の最適なマネージメントにつながることを示している。

今回作成した PsA 診療ガイドラインでも、本アンケート結果を治療薬記載の参考とした。また、医師間の連携の必要性について、独立した項目を設けて論じた。

②PsA 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る。本ガイドラインでは、PsA 患者を診療するさいの手順の図示や、注意すべき鑑別診断を述べるなど、日常診療に役立つ最新の情報を総説の形で盛り込んだ点にも特色がある。

PsA の治療については、すでに海外では、

2015年に GRAPPA (Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis), EULAR (European League Against Rheumatism) , ならびに 2018年に ACR (American college of rheumatology) /NPF (National Psoriasis Foundation)による治療ガイドラインが作成されている。しかしながら、それぞれのガイドラインは作成の意図や立場が同一でなく、そのために治療推奨も異なっている。本ガイドラインでは、本邦における保険診療の現状も加味したうえで、製剤の使用順序に関しては総説的な記載にとどめ、アルゴリズムを敢えて記載せずに医療者の裁量にゆだねた部分もある。また、一部の CQ では、生物学的製剤の実際の使用方法に関するエビデンスを提示するなど、臨床現場の疑問に答えられる記載を行っている。

このガイドラインを使用することが、本邦の PsA 診療に大きく寄与し、また、患者の早期発見と治療の実践によって、不可逆的な関節破壊進行阻止による患者 QOL の向上に有益であると考えられる。

③分担研究のそれぞれの成果は、ガイドラインの総説の各執筆項目内に反映させた。PsA 患者登録ケースカードについては、今後、日本乾癬学会における疫学研究に用いられる。

E. 結論

PsA 診療の実態を把握し、医師間連携や診療現場の課題を知るため、皮膚科医とリウマチ医に共通のアンケートを施行し、その結果を公表した。各科間の連携を深め専門知識を生かすことが患者マネージメントに有意義である。また、本邦で PsA 診療を円滑に行って標準化された治療ができるように、国内の実情に根差し、どの専門領域の医師でも活用できるガイドラインを策定した。今後、本邦の PsA の診療がいっそう整備され、PsA 患者の早期発見と治療による患者 QOL の向上につながることを期待する。

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) 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.
 - 3) 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.
 - 4) 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.
 - 5) 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.
 - 6) 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.
 - 7) 朝比奈昭彦. 乾癬性関節炎の管理のための有望なアプローチ法. *INNERVISION* 33(11): 18-19, 2019.
 - 8) 朝比奈昭彦. 乾癬性関節炎の最新知見. *クリニシアン* 65(10): 904-911, 2018.
 - 9) 唐川大, 朝比奈昭彦. 乾癬と疫学. *皮膚臨床* 60(10): 1467-1472, 2018.
 - 10) 朝比奈昭彦, 厚生労働省乾癬性関節炎研究班. 乾癬性関節炎の患者診療における医師間連携の実態調査. *日皮会誌* (in revision), 2019.
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

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

資料 2

乾癬性関節炎の患者診療における医師間連携の実態調査

A survey of current status of collaboration among doctors in the management of patients with psoriatic arthritis

著者

朝比奈昭彦 1, 厚生労働省乾癬性関節炎研究班 (梅澤慶紀 1, 大槻マミ太郎 2, 奥山隆平 3, 加藤則人 4, 金子敦史 5, 亀田秀人 6, 岸本暢将 7, 佐野栄紀 8, 多田弥生 9, 照井正 10, 長谷川友紀 11, 福田国彦 12, 森田明理 13, 山本俊幸 14, 中川秀己 1)

1 東京慈恵会医科大学皮膚科 〒105-8461 東京都港区西新橋 3-25-8

2 自治医科大学皮膚科

3 信州大学医学部皮膚科

4 京都府立医科大学皮膚科

5 名古屋医療センター整形外科

6 東邦大学医療センター大橋病院膠原病リウマチ科

7 聖路加国際病院アレルギー膠原病科

8 高知大学医学部皮膚科

9 帝京大学医学部皮膚科

10 日本大学医学部皮膚科

11 東邦大学医学部社会医学公衆衛生学教室

12 東京慈恵会医科大学放射線科

13 名古屋市立大学医学部皮膚科

14 福島県立医科大学皮膚科

責任著者(Corresponding author) 朝比奈昭彦

要約

乾癬性関節炎の診療には複数の診療科が関わるため、その実情と医師間の連携を把握する目的で日本皮膚科学会代議員と日本リウマチ学会評議員にアンケート調査を行い、各々141名(31.0%)、123名(12.2%)から回答を得た。調査対象者が絞られた検討であったが、皮膚科医、リウマチ医とも必要に応じて他科へ紹介ないし連携を行い、おおむね満足が得られていた。しかし意思疎通不足で連携に苦慮する場合もあり、医師や患者への啓発活動や診療体制の整備が必要と考える医師も多かった。各科間の連携を深め専門知識を生かすことが患者マネジメントに有意義である。

キーワード：乾癬性関節炎，皮膚科医，リウマチ医，連携

Abstract

Multiple specialists are involved in the treatment of psoriatic arthritis. We conducted an on-line survey to understand the current status of clinical practices of psoriatic arthritis as well as that of collaboration among doctors. We obtained responses from 141 delegates (31.0%) in the Japanese Dermatological Association and 123 councilors (12.2%) in the Japan College of Rheumatology. Although the target of the survey was rather limited, both dermatologists and rheumatologists referred to or collaborated with other specialists when needed, and they were generally satisfied with the results of such multidisciplinary managements. However, they sometimes found difficulties in the collaboration with other specialists because of lack of mutual communication, and many doctors agreed with the necessity of educational activities for doctors and patients, and also of consolidation of the whole medical care system. The medications used for the treatment of psoriatic arthritis differed considerably according to the specialty of a doctor. For a better management of patients, it is important to further facilitate collaboration among doctors and take advantage of their expertise.

Key words: psoriatic arthritis, dermatologist, rheumatologist, collaboration

はじめに

乾癬患者に占める乾癬性関節炎 (Psoriatic arthritis: 以下, PsA) の割合は, 従来の認識よりも高いことが最近の疫学調査により明らかになっている。日本乾癬学会による 2016 年度の登録データ (1) では, 一年間に新規登録された乾癬患者中の PsA 患者の割合は 15.3% であり, 国内 3 施設による最近の横断的調査 (2) においても, PsA は乾癬患者の 14.3% を占めている。

PsA は, 未治療の場合は半数以上の患者で 2 年以内に骨びらんが 47% で生じ (3), 診断が 6 か月以上遅れると機能障害や関節変形のリスクが著しく上昇する (4)。したがって, 早期に診断して治療を開始することが予後の改善にも役立つであろう (5, 6)。先の国内の調査 (2) では, 皮疹の先行例が 72.9% (関節症状の出現までの期間の中央値は 5 年), 皮疹との同時発症が 16.1% であり, また日本乾癬学会による, 1,000 人以上の PsA 患者の調査でも, 皮疹先行例が 76.2% に認められた (7)。このように, 皮膚科医は PsA を早期に発見できる立場にあるが, PsA の臨床症状は極めて多彩で, 特異的なバイオマーカーもないため, 早期診断は困難な場合もあり, とくに変形性関節症や痛風などとの鑑別も必要である (8)。さらに, 関節症状と皮膚症状の治療方針は同一ではなく, 有効性のエビデンスのある製剤も異なる (9)。したがって, 関節症状の評価に精通して治療経験も豊富なリウマチ医ないしは整形外科医へ皮膚科医から紹介や連携をすることは, 意義がある。その一方で, 関節症状を訴えた患者がリウマチ科や整形外科を受診した際に, 何らかの皮膚あるいは爪の病変を認めた場合, その評価が PsA の診断の手がかりともなるため, その皮疹の治療も兼ねて, 皮膚科医が連携先となる。

もっとも, それぞれの専門領域の医師が PsA 患者を日常どのように診療し, また他科とどの程度連携を取っているか, これまで本邦におけるデータがなかった。そこで今回, 皮膚科専門医とリウマチ専門医の双方にアンケートを送付することで, PsA の診療の実情と医師間の連携の実態を把握するとともに, 診療現場における課題を明確にすることを試みた。

対象と方法

本アンケートは, 厚生労働省乾癬性関節炎研究班(平成 29-30 年度)で企画した (図 1)。アンケートの対象を日本皮膚科学会の代議員 (皮膚科専門医) と日本リウマチ学会の評議員 (リウマチ専門医) に絞り, 学会を通じて電子メールを送付し, リンク先のアンケートサイトから無記名で回答する方法を採用した。PsA を診療するリウマチ医が所属する専門科は,

内科領域の専門科（リウマチ科・膠原病内科など）と整形外科領域の専門科（リウマチ科など）に分け、内科（一般）や整形外科（一般）とも区別した。設問内容は、皮膚科医、リウマチ医のいずれの専門分野の医師でも回答できるように両者で同一の文面とした。各設問は選択肢にチェックを入れるか数値を記入する簡便な方式としたが、一部の設問では任意の自由記載欄を設けた。原則として、施設全体ではなく回答する医師本人の実績の記載とした。アンケートは2018年5月から6月にかけて実施した。

結果

1. 回答者の背景

日本皮膚科学会の代議員141名(455名中の31%)、日本リウマチ学会の評議員123名(1005名中の12%)から指定期間内に回答を得た。回答者の背景を**表1**に示す。勤務先は大学病院が最も多く、個人のクリニックに所属する医師は少数であった。リウマチ医は内科領域と整形外科領域に分かれるため、各医師の標榜する診療科も確認したところ、内科領域が多く、整形外科領域は計35名(28%)であった。なお、皮膚科学会代議員である皮膚科専門医の中で4名がリウマチ専門医を取得していたが、その標榜科がいずれも皮膚科のため、統計上も皮膚科医として処理した。

2. 診察するPsAの患者数

アンケートに回答した医師自身が1カ月あたりに診察するPsA患者数は、重複を除いて、皮膚科医、リウマチ医ともに5名以下の場合が最も多く、総じて診療機会が少ないことが示された(**図2**)。とくに患者数0-1名は、リウマチ医では15%(18/123)、いっぽうで皮膚科医では37%(52/141)であった。

3. 関節症状と皮膚症状の認識

関節症状と皮膚症状に関する設問で、皮膚症状がなく関節症状のみで経過観察中、皮膚症状に気づいてあとからPsAと診断できた経験を確認したところ、47%の医師がそうした経験があると答えた(**図3a**)。皮膚科医は関節症状のみで診察するケースは少ないが、リウマチ医に限ればその割合が73%に上った。また、あとからPsAと診断できた場合の中で、振り返って診断前からすでに皮疹が出現していたケースがあるとの返答は79%と高率であった。

次に、関節症状がなく皮膚症状のみで経過観察中、関節症状に気づいてPsAとの診断に至った経験を確認したところ、58%の医師がそうした経験があると返答した(**図3b**)。こちらは、

皮膚科医に限れば 85%であった。また、振り返ると診断前から関節症状が出現していたケースがあると返答したのは 74%であった。

4. PsA における診断の難易度

この設問では、全く苦慮しない、25%以下で苦慮する、25-50%ほどで苦慮する、50%以上で苦慮する、の 4 つのカテゴリーに分けた(図 4)。全く苦慮しない、とする割合は 8%にとどまり、専門別でも皮膚科医とリウマチ医ではほぼ同率であった。もっとも多い回答は 25%以下で苦慮する、であった。なお、50%以上で苦慮する、と回答したのは 21%で、専門別ではリウマチ医 16%に対して皮膚科医は 26%と、皮膚科医がより診断の困難さを認識している傾向が認められた。

5. 他科との連携の状況

関節症状と皮膚症状について、考えられる病状パターンごとに紹介・連携の有無と相手先を確認した(図 5)。その結果、関節症状が主体、すなわち、関節症状が強いのか評価が困難である場合に、皮膚科医は 89~98%で他科への紹介ないし連携をはかり、またその大部分が同じ院内であった。その一方で、皮膚症状が主体、すなわち、皮膚症状が強いのか評価が困難である場合は、リウマチ医の 96~99%が他科、おそらくは皮膚科を紹介ないし連携するが、院内のほか、院外と連携する割合も若干多めであった。なお、リウマチ医は皮膚症状が軽度の場合には 65~71%のみ紹介ないし連携し、皮膚科医は関節症状が軽度の場合には 48~50%のみ紹介ないし連携をすると回答した。すなわち、専門外の症状がみられても、それが軽度であれば自らが対処するか、あるいは対処そのものを患者の判断に委ねる状況が示唆された。とくに、皮膚科医からの紹介・連携率がやや低い傾向にあった。

6. 連携による医師の満足度

PsA の診療で院内や院外への紹介や連携が行われる場合、医師間のやりとりや結果に満足しているかどうかにつき、主要な連携先を 2 科まで選択して回答を求めた。その結果、皮膚科医の 58 名 (41%) とリウマチ医の 58 名 (47%) が 1 科、皮膚科医の 82 名 (58%) とリウマチ医の 65 名 (53%) が 2 科を選択して回答した(図 6)。皮膚科医のうち 1 名は、PsA の診察患者がおらず、紹介や連携の経験がないと回答した。アンケートの結果をみると、皮膚科医、内科領域のリウマチ医、整形外科領域のリウマチ医のいずれに紹介した場合でも、とても満足、次いで、やや満足とする回答の割合が高く(紹介先ごとに、やや満足以上は回答者全体のそれぞれ 70%, 79%, 73%)、やや不満、あるいはとても不満とする回答はごく少数であっ

た。また、より少数ではあるが、皮膚科医から皮膚科医、あるいはリウマチ医からリウマチ医に紹介ないし連携が行われる実態も示された。なお、一般の整形外科医を紹介ないし連携先として選択した医師の中では、やや不満、とする回答数が最も多く、とても満足とする回答は少数にとどまった。

自由記載による具体的な意見は、103件あった（連携先が皮膚科医：34件、内科領域リウマチ医：26件、整形外科領域リウマチ医：15件、一般整形外科医：28件、その他：3件）。皮膚科医については、診断が的確、診断能力が高い、生検を積極的に行う、日を置かずに診察してくれる、乾癬専門外来がある、知識が豊富、といった肯定的な意見が目立つ一方で、否定的な意見としては、診断があいまい、関節症状への配慮がない、生物学的製剤に積極的でない、院外連携では的確な診断が得られると限らない、院外の紹介先からの診断確定の連絡がない、といった意見があった。内科領域リウマチ医に対しては、経験が豊富、診断が的確、関節症状の十分な評価ができる、関節症状を治療する主科になってフォローしてもらえる、緊密な連携が取れる、頼めばいつでも診察をしてもらえる、長年の信頼や相談しやすい環境、と言った肯定的な意見が目立ち、否定的な意見は、関節評価が不十分、医師によって疾患の理解度が違う、などであった。整形外科領域のリウマチ医も、関節エコーを施行できる、診断と治療に理解と適切な対応がある、リウマチや関節炎の専門家がいる、といった肯定的な意見が多いが、否定的な意見として、紹介する医師により体軸性病変に興味があるか、末梢性病変に興味があるか、まったく興味がないか異なる、とする記載があった。一般整形外科医については、関節症状や疼痛を正確に評価、画像診断を含めて的確に助言する、診断から治療まで任せられる、関節の手術症例の相談に乗ってもらえる、といった肯定的な意見があるが、否定的な意見も多く、医師により PsA の知見がまちまちである、PsA に興味がないようだ、あまり親身に診察してくれない、経験が少ない様子、診断が不安、診断がつかない、診断は皮膚科のほうでと言われてしまう、専門家が少なく期待通りの診療が行われない、リウマチ常勤医がおらず PsA となると関節症状が強くても治療方針が皮膚科に一任されがちである、生物学的製剤導入に消極的なことが多い、といった記載があった。

なお、自由記載からは、診療科間で普段から良好な連携体制が構築されていることが満足度につながっていることが示唆された。特記すべきこととして、ある一般病院ではリウマチ科、皮膚科、整形外科で膠原病センターを開設して系統的な PsA 患者の診療が行われていた。それ以外でも、皮膚科とリウマチ整形外科が月 1 回合同ミーティングを行って情報交換する大学病院や、皮膚科と膠原病内科が定期的に勉強会を実施して科同士の交流が深い大学病院があり、いずれの施設でも連携の結果がとても満足と評価されていた。一方、主科の決定を含めた PsA 診療のあり方は施設によってまちまちであり、一般整形外科医の診察を

ルールとする施設のほか、皮膚・関節症状がともにあれば膠原病内科が主科での経過観察になるとする施設(2施設より報告)、あるいは、関節症状が軽いと皮膚科単独での経過観察になるとする施設、皮膚科主治医のままで膠原病内科リウマチ医が併診となるが、関節症状が重度であればリウマチ医が主治医となる施設、などが確認できた。連携によって皮膚科から処方権が連携先の膠原病内科に移ってしまうことを、やや不満と捉える記載もあった。ある大学病院の内科領域リウマチ医は、皮膚科とリウマチ整形外科が研究と治験で患者を囲い込んで連携を拒否されることに対してとても不満、と記載していた。

7. 自科でPsAの治療に用いる製剤

PsAの治療を自科で行う場合に、各製剤をそれぞれ患者の何%くらいに使用するか(重複可)質問したところ、皮膚科医の102名(72%)、リウマチ医の116名(94%)から回答があった。興味深いことに、皮膚科医とリウマチ医でその内容が大きく異なっていた(図7)。まず、メトトレキサート(methotrexate:以下MTX)を75%以上の患者に用いると答えたのは、リウマチ医の28%に対して皮膚科医は4%に過ぎず、逆にMTXを全く使用しないのは、リウマチ医の3%に対して皮膚科医は34%に上った。その他の疾患修飾性抗リウマチ薬(disease modifying anti-rheumatic drugs:以下DMARD)についてもリウマチ医の使用率が高く、それを全く使用しないのはリウマチ医の20%に対して皮膚科医は73%に上った。それとは対照的に、シクロスポリンとアプレミラストは、皮膚科医がリウマチ医より高率に使用していた。生物学的製剤については、皮膚科医の26%が50-75%の患者に、また17%が75%以上の患者で使用していると回答し、多くのPsA患者に生物学的製剤を使用する実態が示された。一方、リウマチ医による生物学的製剤の使用はかなり少なく、50-75%の患者に使用するのがリウマチ医の6%、また75%以上の患者で使用するのは3%に過ぎなかった。

8. PsAの関節症状やその病態の理解

PsA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に関する認識を質問した(図8)。その結果、よく知っている、と答えたのは皮膚科医の66%に対してリウマチ医は79%であり、リウマチ医の理解度がより高い傾向がみられた。ほとんど知らない、との返答は皮膚科医のみで1%に過ぎず、まったく知らないとする回答はなかった。

9. 診療体制の整備や啓発活動の必要性

診療体制の整備の設問に対して、皮膚科医とリウマチ医のいずれも50%ほどで整備が必要、40%ほどである程度必要と答え、現状でよい、との返答はおおよそ10%であった(図9)。

また、啓発活動の必要性について、啓発対象を「皮膚科医」「整形外科医」「内科医」「患者」に分けて質問したところ（図 10）、「皮膚科医」「整形外科医」に対しては、皮膚科医、リウマチ医ともにおよそ 60%で大いに啓発が必要、と答え、およそ 35%がある程度は必要との返答で、いいえ、あるいは、わからない、との返答はほとんどなかった。「整形外科医」への啓発が大いに必要と答えた割合は、皮膚科医のほうがリウマチ医よりも若干多かった。また、「内科医」を対象とした啓発が必要と考える割合は、これらより若干少なく 50%前後であった。「患者」への啓発も、皮膚科医とリウマチ医で回答の差はなく、70%ほどが大いに必要、25%ほどがある程度必要、と回答した。

考察

今回のアンケートは、PsA を実際の臨床現場で診療する立場にある皮膚科医およびリウマチ医を対象とした点にその特色がある。PsA 患者の診療には複数の科あるいは専門領域による連携を通じた横断的なアプローチが必要であり、アンケートによって、そうした診療の状況を確認することができた。

乾癬患者のうち関節症状を有する割合が 15%に上ることを考慮すると、今回回答した各医師が診察する PsA の患者数は決して多くはなく、その理由として、関節症状が軽度であれば見逃されているか、あえて PsA の診断をつけていないこと、あるいは PsA 患者が一部の施設に集積していることも考えられる。また、関節症状あるいは皮膚症状のいずれかを診療していて、あとから、もう一方の症状に気づいて初めて PsA の診断に至ったケースは、それぞれ医師の半数ほどが経験しており、振り返ってみるとその症状を見逃していた場合も多かった。PsA の 9 割は皮膚症状が先行あるいは同時に発症するため (2)、あらためて皮膚症状に気づいたケースでは、もともと存在していた皮疹に対する医師あるいは患者の認識が不十分であった場合が少なくないと考えられる。皮膚症状が高度なほど関節症状の出現リスクが高い (10) が、関節症状と皮膚症状の重症度は必ずしも相関せず、皮膚症状が軽度の PsA 患者も多い (11)。頭皮、臀裂部と爪部の皮疹の存在が PsA の発症リスクと相関するとした報告 (12) もあり、とくに爪乾癬については DIP 関節から爪母への炎症の波及として理論的にも説明できる (10) ため、こうした部位の皮疹は注意して観察することが必要である。また、以前から関節症状があったケースでは、患者が関節症状を乾癬の皮疹と無関係と考えて医師に申告していなかったか、医師による問診が不十分、あるいは関節症状を誤認していた可能性も考えられる。PsA の多彩な関節症状を早期に把握するため、患者から聴取すべき病歴や確認すべき徴候が提唱されており (13)、PsA を積極的にスクリーニングする姿勢が

大切である。ただし PsA の診断は容易ではなく、診断に全く苦慮しないとする回答は、皮膚科医、リウマチ医とも 1 割に満たなかった。また、リウマチ医より皮膚科医のほうが診断に苦慮する患者の割合が高く、鑑別診断も含めた関節症状の評価の難しさが示唆されている。

また、こうした状況から、関節症状が高度であるか評価が困難な場合に皮膚科医がリウマチ医と連携し、皮膚症状が高度であるか評価が困難な場合はリウマチ医が皮膚科医と連携することが、いずれも予期される。具体的な紹介ないし連携先は院内が大部分で、院外の連携は少数であった。これは、アンケートの対象となった医師の多くが大学病院に勤務し、個人のクリニックが少数であったことを反映したと考えられる。なお、関節症状が軽度であれば皮膚科医が他科と連携を取らない傾向が示されたが、リウマチ医は皮膚症状が軽度な場合においても連携を取る傾向があり、さらに、関節評価が困難な場合にも半数のリウマチ医が院内連携を行うと答えている。その連携先が皮膚科の場合は、皮膚症状の正確な把握による PsA の診断のための連携と考えられるが、PsA の関節症状をより専門的に診察するために、内科あるいは整形外科領域の別のリウマチ医と連携するケースも含むと思われる。

院内や院外で紹介や連携が行われる場合、医師間のやりとりやその結果にはおおむね満足が得られており、診療科間の連携の意義を改めて確認できた。もっとも、自由記載の内容からは、依頼先医師の PsA に対する経験や興味が不足していると期待した連携結果が得られず、とくに連携先が一般整形外科の場合に満足度が低い傾向を認めた。したがって、PsA の関節症状は PsA の専門知識や経験の豊富な専門医が診察することが望ましいものと思われた。さらに、診療科間での連携が以前から実践されているなど、相互の信頼関係や気軽に相談できる環境があれば、連携が成功しやすい。逆に、診療科間の意思疎通が不十分であれば、どこが主科として診療を行っていくかという点でも混乱するケースがあることが示された。これについて、症状の程度に応じた事前の取り決めがなされている施設もみられたが、あらかじめ各科の役割を決めるのではなく、臨床経過や生じてくる課題に対して患者毎にフレキシブルに対応するべきである、とする海外の専門家の見解もある (14)。また、アンケートに回答した医師が所属する一部の施設では、複数科による合同ミーティングや勉強会が行われ、あるいは複数科が膠原病センターを開設して PsA 患者の系統的な診療が行われていた。今後、こうした取り組みが、PsA の診断および治療に関する連携を成功させる最良の方法であると考えられる。海外の報告をみても、診断時のみならず治療開始後に患者の状態が落ち着くまで、皮膚科医とリウマチ医がチームを組んで、毎月あるいは 3 か月毎など定期的に診療すれば、治療方針が適宜修正されてよりよい治療を実践できることが示されている。チーム医療は患者にとってコストがかかり受診時間も増えるという欠点があるものの、患者満足度の向上が期待できるであろう (15-18)。

最後に、自科で PsA 患者を治療する場合、使用する製剤が皮膚科医とリウマチ医で大きく異なることは、両者の連携を考える上で重要な知見である。MTX やその他の DMARD はリウマチ医が使用することが多いのに対して、皮膚科医はほとんど使用しておらず、これは、関節リウマチのアンカードラッグである MTX やその他の DMARD の使用経験の差が背景にあると考えられる。皮膚科医はこれらの製剤の使用経験に乏しい上、アンケートを施行した 2018 年上半期には MTX の PsA に対する使用が保険上でも認められておらず、使いにくい面があった。一方、生物学的製剤の使用は皮膚科医がリウマチ医よりも多かったが、これは、皮疹の治療目的で皮膚科医の生物学的製剤の使用経験が多く、あるいはすでに導入されていたケースも含むためと推測された。さらに、日本皮膚科学会が PsA による関節変形を防ぐ目的で生物学的製剤の早期導入を推奨している (19) ことも関係した可能性がある。一方、シクロスポリンやアプレミラストも、リウマチ医と比べて皮膚科医が使用することが多かったが、両製剤が乾癬に対する保険適用を持つ一方で、関節リウマチに適用がないことを反映すると考えられる。アプレミラストは 2017 年に承認された新しい製剤で、安全性が高いうえに皮疹にも一定の効果があるため、PsA に対して今後はさらに使用頻度が増える可能性がある。また、MTX は 2018 年 10 月に公知申請が承認され、PsA に対して保険診療で処方できるようになった。海外では MTX が PsA 治療の有効な選択肢に位置付けられるため (9, 20, 21)、こちらも今後は皮膚科医からの処方が増えることが予想される。

今回のアンケート結果の解釈に当たっては、医師の選択バイアスを考慮する必要がある。アンケートの対象が日本皮膚科学会の代議員と日本リウマチ学会の評議員に限られ、大学病院に所属する医師が主体で、乾癬あるいは PsA 診療の専門家も多く含まれている。付着部炎を本態とする PsA の関節症状が滑膜炎から始まる関節リウマチと異なることについて、その理解もおおむね良好であった。若い医師やクリニックの医師を主な対象としていないことより本邦における PsA の診療状況が必ずしも十分には反映されず、さらに回答率が低いために、PsA 診療に関心がある医師の意見だけが集約された可能性がある。今後、さらにアンケートの対象医師を増やして検討を行うとともに、患者側にも診療体制の満足度の調査を行うことが望まれる。

今回のアンケート結果を集約すると、皮膚科医、リウマチ医ともに、PsA の診療において必要に応じて他科への紹介ないしは連携を行い、それによっておおむね満足が得られていることが示された。しかしながら、個別にみれば、意思疎通が不十分なために連携に苦慮する場面があることも分かった。各専門領域の医師や患者に対する啓発活動や診療体制を、現状のままではなく、いっそう整備する必要があると考える医師は多い。治療に用いる製剤が各専門領域で異なることは、医師間の意思疎通や情報交換が大切であることを意味し、皮膚

科医とリウマチ医が互いの専門知識を生かすことが PsA 患者の最適なマネジメントにつながることを示しているのであろう。なお、アンケート末尾の自由記載欄にて、複数の医師が、地方の医師不足、とくに専門医の不足によって、そもそも望ましい連携を取りたくてもできない現状を訴えていたことも最後に紹介したい。地方の医療格差の是正という、もう一つの問題の解決策を探る必要性を痛感した。

謝辞

稿を終えるに当たり、今回のアンケートにご協力下さった日本皮膚科学会代議員、日本リウマチ学会評議員の先生方、ならびにアンケートサイトの構築にご協力下さった日本皮膚科学会に深謝します。アンケートおよび論文作成にかかる費用は厚生労働省科学研究費（乾癬性関節炎研究班：研究代表者/朝比奈昭彦）よりサポートを受けた。

COI: この論文に関連した申告すべき COI 状態はない。

文献

- 1) Yamamoto T, Ohtsuki M, Sano S, et al: Prevalence and current therapies of psoriatic arthritis in Japan: A survey by the Japanese Society of Psoriasis Research in 2016. *J Dermatol* 2017;44:e121.
- 2) Ohara Y, Kishimoto M, Takizawa N, et al: Prevalence and Clinical Characteristics of Psoriatic Arthritis in Japan. *J Rheumatol* 2015;42:1439-1442.
- 3) Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD: Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med* 2017;376:957-970.
- 4) Haroon M, Gallagher P, FitzGerald O: Diagnostic delay of more than 6 months contributes to poor radiographic and functional outcome in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1045-1050.
- 5) Van den Bosch F, Coates L: Clinical management of psoriatic arthritis. *Lancet* 2018;391:2285-2294.
- 6) Olivieri I, D'Angelo S, Palazzi C, Padula A: Advances in the management of psoriatic arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2014;10:531-542.
- 7) Mody E, Husni ME, Schur P, Qureshi AA: Multidisciplinary evaluation of patients with psoriasis presenting with musculoskeletal pain: a dermatology: rheumatology clinic experience. *Br J Dermatol* 2007;157:1050-1051.
- 8) Yamamoto T, Ohtsuki M, Sano S, et al: Epidemiological analysis of psoriatic arthritis patients in Japan. *J Dermatol* 2016;43:1193-1196.
- 9) Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, et al: Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:1060-1071.
- 10) Ogdie A, Gelfand JM: Clinical Risk Factors for the Development of Psoriatic Arthritis Among Patients with Psoriasis: A Review of Available Evidence. *Curr Rheumatol Rep* 2015;17:64.
- 11) 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* 2017;44:1112-1121.
- 12) Wilson FC, Icen M, Crowson CS, et al: Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a population-based study.

Arthritis Rheum 2009;61:233-239.

- 13) Villani AP, Rouzaud M, Sevrain M, et al: Symptoms dermatologists should look for in daily practice to improve detection of psoriatic arthritis in psoriasis patients: an expert group consensus. J Eur Acad Dermatol Venereol 2014;28 Suppl 5:27-32.
- 14) Boehncke WH, Anliker MD, Conrad C, et al: The dermatologists' role in managing psoriatic arthritis: results of a Swiss Delphi exercise intended to improve collaboration with rheumatologists. Dermatology 2015;230:75-81.
- 15) Cobo-Ibáñez T, Villaverde V, Seoane-Mato D, et al: Multidisciplinary dermatology-rheumatology management for patients with moderate-to-severe psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review. Rheumatol Int 2016;36:221-229.
- 16) Soleymani T, Reddy SM, Cohen JM, Neimann AL: Early Recognition and Treatment Heralds Optimal Outcomes: the Benefits of Combined Rheumatology-Dermatology Clinics and Integrative Care of Psoriasis and Psoriatic Arthritis Patients. Curr Rheumatol Rep 2017;20:1.
- 17) Velez NF, Wei-Passanese EX, Husni ME, Mody EA, Qureshi AA: Management of psoriasis and psoriatic arthritis in a combined dermatology and rheumatology clinic. Arch Dermatol Res 2012;304:7-13.
- 18) Luchetti MM, Benfaremo D, Campanati A, et al: Clinical outcomes and feasibility of the multidisciplinary management of patients with psoriatic arthritis: two-year clinical experience of a dermo-rheumatologic clinic. Clin Rheumatol 2018;37:2741-2749.
- 19) 大槻マミ太郎, 照井正, 小澤明, ほか: 日本皮膚科学会マニュアル 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). 日皮会誌, 2011;121:1561-1572.
- 20) Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, et al: European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. Ann Rheum Dis 2016;75:499-510.
- 21) Singh JA, Guyatt G, Ogdie A, et al: Special Article: 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis. Arthritis Rheumatol 2019;71:5-32.

図 1. 乾癬性関節炎の診療に関するアンケート

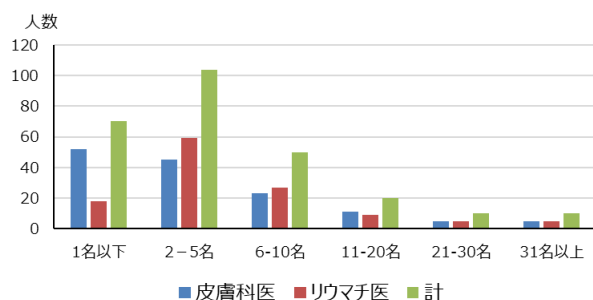
資料 1 として本報告書に添付

表 1. アンケート回答者の背景

皮膚科医	対象	日本皮膚科学会代議員	
	回答数	141名(455名中31%)	
	年齢	32-67歳(平均53.3歳)	
	標榜科	皮膚科	140
		皮膚科+アレルギー科	1
リウマチ医	対象	日本リウマチ学会評議員	
	回答数	123名(1005名中12%)	
	年齢	37-69歳(平均51.7歳)	
	標榜科	整形外科	10
		リウマチ整形外科+整形外科	16
		リウマチ整形外科	8
		リウマチ整形外科+リハビリ科	1
		リウマチ膠原病内科	78
		リウマチ膠原病内科+一般内科	2
		リウマチ膠原病内科+一般内科+アレルギー科	2
		リウマチ膠原病内科+小児科	1
		一般内科	2
		小児科	2
	小児膠原病内科	1	

図 2. 1 か月間に自身で診察する PsA 患者数 (重複を除く)

a. 患者数



b. そのうちの初診患者数

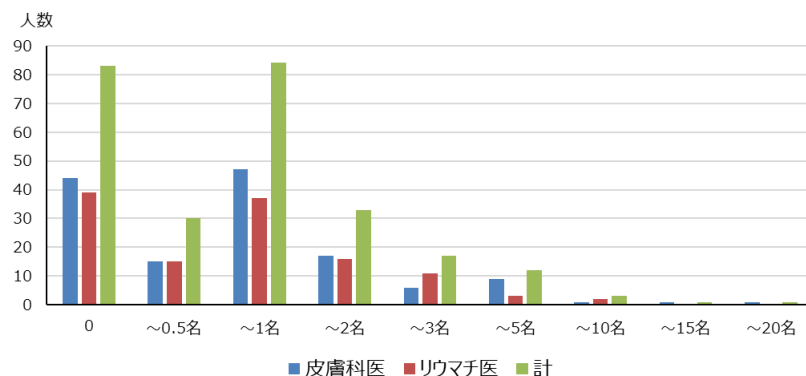


図 3. 関節症状と皮膚症状の認識

a. 関節症状だけで経過観察中，皮膚症状に気づいてあとから乾癬性関節炎の診断に至った経験

b. 皮膚症状だけで経過観察中，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経験

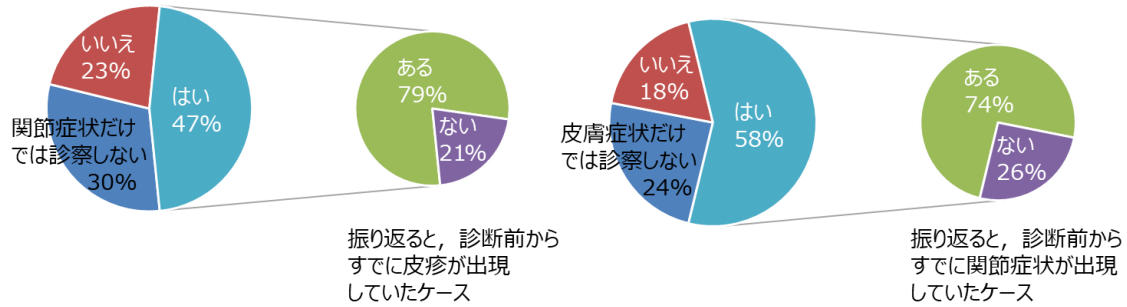


図 4. PsA における診断の難易度

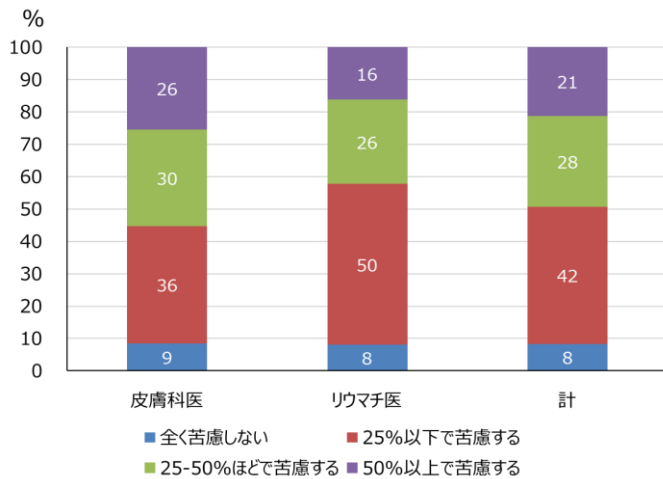


図 5. 患者の症状別にみた，院内や院外での紹介や連携に関する主な診療スタンス

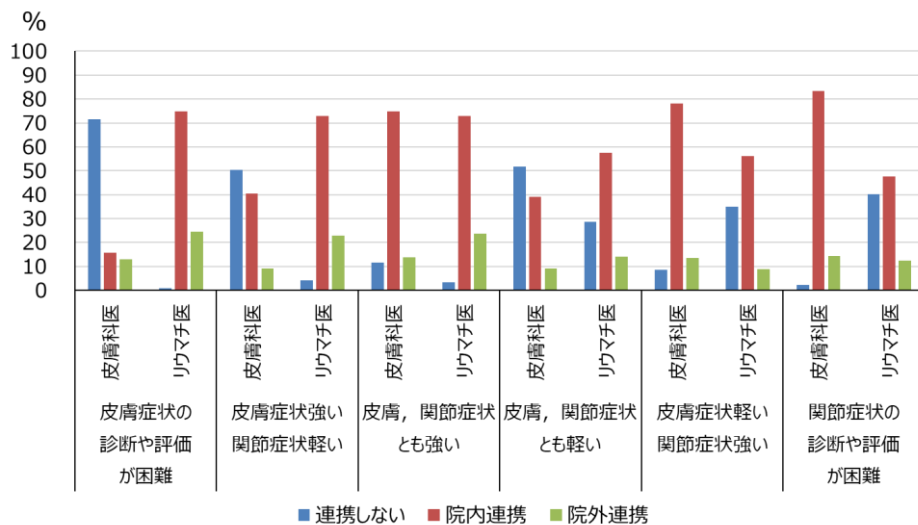


図 6. 院内や院外での紹介や連携が行われる場合、医師間のやりとりや結果への満足度

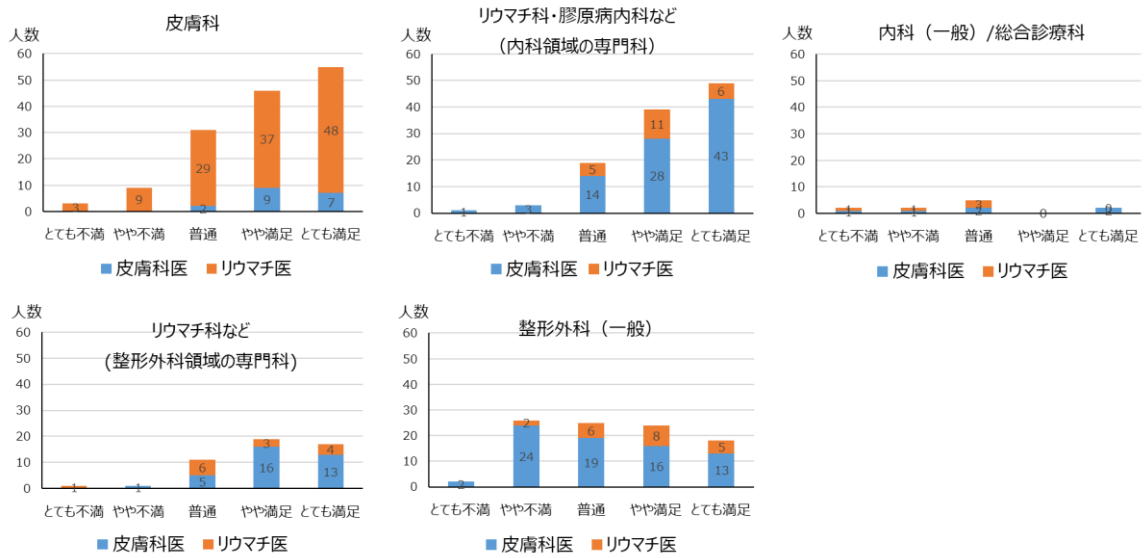


図 7. 関節症状の治療を自科で行う場合の製剤の使用頻度 (重複可)

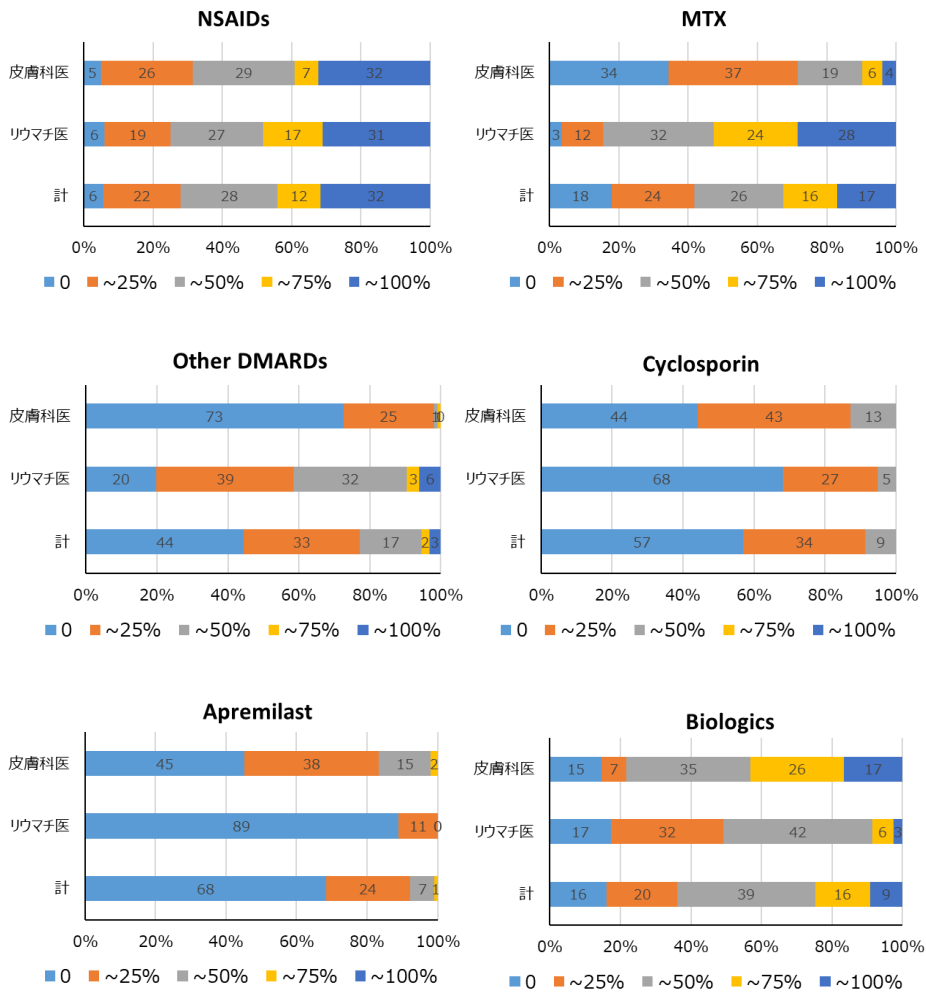


図 8. PsA の関節症状や病態が RA と異なる点が多いことの認知度

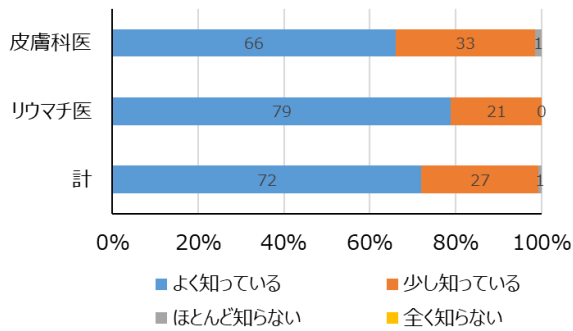


図 9. PsA の診療体制の整備は必要か

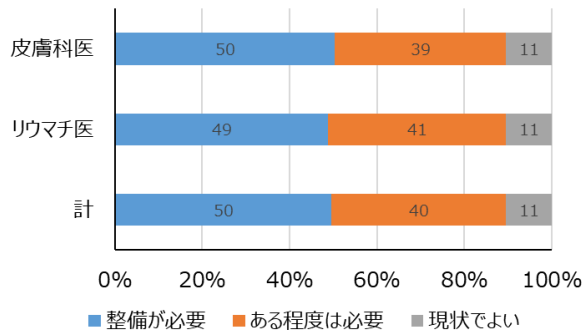
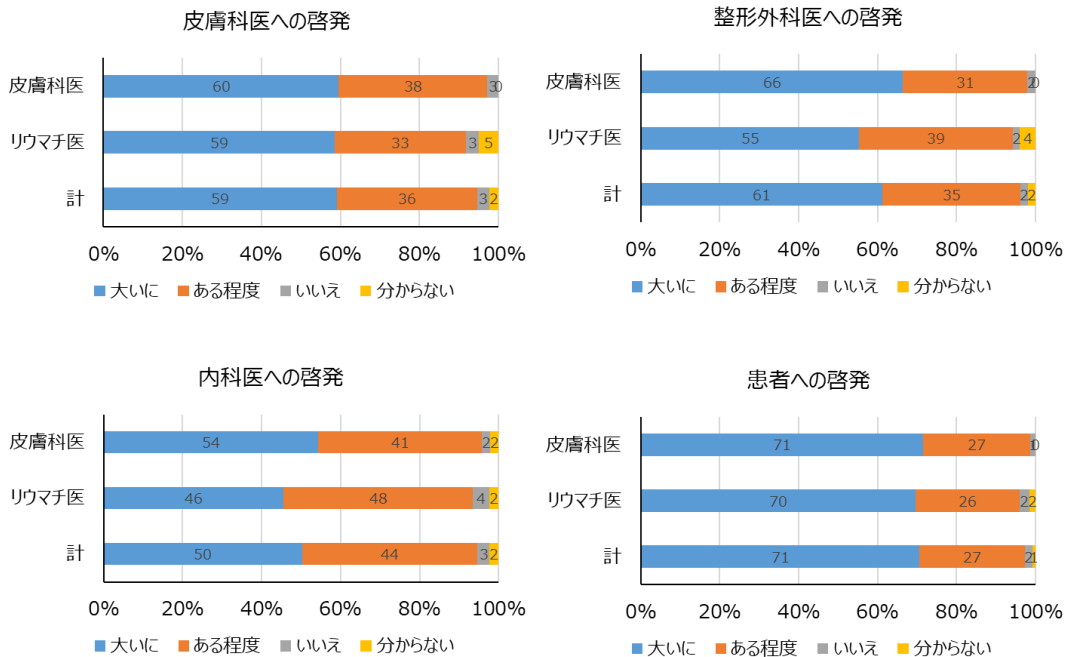


図 10. PsA についての啓発活動は必要か



資料 3

乾癬性関節炎診療ガイドライン

第 I 章 ガイドライン作成に当たって

1. 背景と目標

乾癬性関節炎（関節症性乾癬；Psoriatic arthritis, 以下 PsA）は、乾癬に関節症状を伴った病態であるが、以前考えられていたよりもその頻度が高いことが分かってきている。診断や治療が遅れると、不可逆性の関節の変形や破壊をもたらして患者 QOL を損なうので、早期の診断と治療が必要である。しかしながら、PsA の臨床症状は多彩で診断が難しく、乾癬の皮疹を主に診療する皮膚科医も、PsA に関する十分な知識を有し関節症状を適切に評価できているとは言い難い。また、関節症状が出現した際に患者がまず受診する可能性が高い、整形外科など他科においても、PsA を念頭においた診療がなされていないことがあり、PsA 診療における専門領域間の連携が必要である。複数の治療薬がある中で、適切な治療法の選択にもしばしば難渋する。

今回のガイドラインはこうした現状に鑑みて作成され、国内で乾癬の診療に携わるすべての医師に PsA の正確な知識を提供し、治療を含め日常診療のガイダンスとして活用されることで、PsA の早期発見および適切な治療を通じた患者 QOL の向上に寄与することを目的とする。

2. ガイドラインの位置づけと特徴

本ガイドラインは、厚生労働省難治性疾患政策研究事業の「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」研究班（研究代表、朝比奈昭彦：平成 29-30 年度）で、皮膚科医、内科領域リウマチ医、整形外科領域リウマチ医、放射線科医からなる委員が中心となって、日本皮膚科学会ガイドライン委員会から委託を受けて作成を行った。5 回の委員会の開催とメール審議によって草案を作成した。今後、日本皮膚科学会の定めた手続きに従い、パブリックコメントを求め、日本皮膚科学会のガイドライン委員会、理事会の承認を得て公表する計画である。

作成委員は皮膚科医が中心であるが、本ガイドラインの対象を皮膚科医だけでなく、関節症状を主に診療する、整形外科領域や内科領域の医師や、その他の医療従事者を含む方針とし、専門領域に関わらず役立つ内容とした。第 II～IV 章では、PsA の理解を深めて日常診療が円滑に進むよう、国内外で発表された最新の知見に基づいて、疾患概念、臨床症状と診断、画像所見、治療に至るまで記述を行った。また、第 V 章は CQ で構成され、とくに治療薬やその他の治療方法に関するエビデンスの収集を行った。すでに海外からも複数の PsA の治療ガイドラインが発表されているため、それらも参考にするとともに、国内の事情に合わせ PsA の治療に関して推奨を行った。

本ガイドラインに記された医療行為に関する記載は、evidence-based medicine (EBM) の観点から、現時点(原則として2019年3月末まで)における日本国内のPsAの治療方針における目安や治療の目標など診療のガイダンスを示すものであり、診療の現場での意思決定の際に利用することができる。ただし、臨床現場での最終的な判断は、主治医が患者の価値観や治療に対する希望も十分に反映させた上で、患者と協働して行わねばならない。

3. 免責事項

本診療ガイドラインは、症例毎の事情を踏まえて行われる医療行為の内容がここに記載されているものと異なることを阻むものではなく、医療者の経験を否定するものでもない。また逆に、本ガイドラインに記載されている内容が実施されないことをもって、実際の診療にあたる医師の責任を追訴する根拠に資するものでもない。本ガイドラインを医事紛争や医療訴訟の資料として用いることは、本来の目的から逸脱するものである。

保険適用外使用(未承認薬)であっても、国内または海外でエビデンスのある治療であれば、ガイドラインに記載している場合がある。ガイドラインに記載されている薬剤や治療法が、実地診療において自由に使用可能であるという考えは正しくない。添付文書で禁忌や慎重投与などの記載がある薬剤の使用法や使用対象についても同様で、ガイドラインへの記載をもってその制限を免れることはない。個々の薬剤については、添付文書等や安全性に関する最新の情報にもとづき、患者へのインフォームド・コンセントを含めて対応をはかることが大切である。

4. 今後の更新計画

今回のPsAガイドラインは、これまで国内にPsAの診療ガイドラインがなかった状況下で、臨床現場からの強い要望に応じて作成したものである。しかるに、PsAを含めた乾癬の診療は日進月歩であり、とくに治療については新しい生物学的製剤や分子標的薬が次々に承認され、既存の製剤であっても新たなエビデンスが増えている状況にある。

今回のガイドラインは、GRADEシステムに準拠してエビデンスレベルや推奨度まで決定しているが、作成過程のすべての段階でこれに厳格に従っているとは言い切れず、今後も改良を加える余地がある。本ガイドラインの施行後に臨床現場から出される意見も反映させながら、3～5年後をめどに更新することを計画する。

5. 利益相反

各委員が所属する施設の利益相反に関する基準、(または日本医学会の「医学研究のCOIマネージメントに関するガイドライン」*)に基づき、作成委員の利益相反の状況について

自己申告を行った。本ガイドラインの作成に要した費用は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））および日本皮膚科学会が負担した。作成委員は、本ガイドラインの原稿作成，会議参加等に対する報酬を受けとっていない。厚生労働省，日本皮膚科学会，日本リウマチ学会による，ガイドラインの内容に影響をおよぼすような介入はなかった。利益相反の存在がガイドラインの内容へ影響を及ぼすことがないように，すべての推奨決定は各担当ではなく全員投票によるコンセンサスを重視するとともに，学会代議員からの意見（パブリックコメント）を参考にして推敲を進めた。

以下の項目についてガイドライン作成委員および一親等内の親族が，PsAの診断・治療に関係する企業等から何らかの報酬を得たかを申告した。対象期間は2017年4月1日から2019年3月31日までとした。1. 役員，顧問報酬，2. 株式の利益，3. 特許権使用料，4. 講演料など，5. 原稿料など，6. 臨床研究費（受託研究費，共同研究費，治験研究費など），7. 奨学寄付金，8. 企業などの寄付講座，9. 旅費，贈答品などの受領。委員が関連特定薬剤の開発などに関与していた場合やCOIがある場合には，当該治療の推奨度判定に関与しないこととした。

*http://jams.med.or.jp/guideline/coi_guidelines.pdf

第 II 章 PsA の総説

- II-1 疾患概念
- II-2 疫学
- II-3 発症メカニズム
- II-4 臨床症状
- II-5 CASPAR 分類基準
- II-6 皮膚・爪所見との関係
- II-7 鑑別診断
- II-8 重症度の評価
- II-9 血液検査とバイオマーカー
- II-10 併存症
- II-11 リスク因子
- II-12 患者 QOL 評価
- II-13 スクリーニングのための質問票
- II-14 予後

第 III 章 PsA の画像検査の方法および所見

第 IV 章 PsA の診療の流れと治療指針

- IV-1 診断までの診療の流れ
- IV-2 治療目的と治療指針
- IV-3 本邦における治療の問題点

第 II 章 PsA の総説

II-1 疾患概念

PsA は、炎症性角化症である乾癬に、腫れや痛みといった関節症状を合併した慢性炎症性疾患である。かつては、乾癬に関節リウマチ (rheumatoid arthritis: RA) がたまたま合併したものと捉える考え方が強かったが、1950 年代以降 Moll と Wright が、乾癬に伴う関節症状を詳細に検討し、RA とは異なる疾患であることが広く認められるようになった (1, 2)。原因は明らかではなく、遺伝性の素因と環境素因が関与していると考えられている。

現在、PsA は脊椎関節炎 (spondyloarthritis: SpA) の 1 亜型と捉えられている (2, 3)。脊椎関節炎はリウマトイド因子陰性であることから以前、血清反応陰性脊椎関節症 (Seronegative Spondyloarthropathy) といわれたが、リウマトイド因子陰性であることが必須ではなく、“炎” 症がみられるため、現在は“脊椎関節炎”とされている。脊椎関節炎は脊椎関節や末梢関節を侵す炎症性関節炎であり、PsA の他、HLA-B27 関連疾患として知られる強直性脊椎炎 (ankylosing spondylitis: AS)、反応性関節炎、炎症性腸疾患関連関節炎、分類不能脊椎関節炎を含んでいる。その病態は炎症が腱や靭帯が骨に付着する部位に生じる付着部炎である点の特徴である。RA の関節症状の主体は関節内の滑膜炎であり、PsA が付着部炎である点から、両者の病態に大きな相違がある (「II-3 発症メカニズム」参照)。PsA で、RA ではほとんど見られない、脊椎炎や仙腸関節病変 (CQ3 参照)、炎症性腸疾患やブドウ膜炎の合併がみられるのも、病態の違いから説明できる。

文献

- 1) Moll JM, Wright V: Psoriatic arthritis, Semin Arthritis Rheum, 1973; 3: 55-78.
- 2) Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD: Psoriatic Arthritis, N Engl J Med, 2017; 376: 957-970.
- 3) van Tubergen A, Weber U: Diagnosis and classification in spondyloarthritis: identifying a chameleon, Nat Rev Rheumatol, 2012; 8: 253-261.

II-2 疫学

PsA の乾癬における頻度 (prevalence) は人種差があり、海外の論文をみると 6~42% とかなり幅がある [1]。2000 年以降に報告された PsA の有病率のなかで、乾癬患者数が千名を超えるものを抜粋すると、ドイツからは 20.6% (95% confidence interval (CI) 18.6-22.7) [2] と 19.06% (CI 17.4-20.0) [3] と二つの報告があり、米国からも 5.94% (CI 4.84-7.20) [4]、2.04% (CI 1.22-2.87) [5] と二つの報告が出ている。スペイン/ポルトガルからは 12.8% (CI 11.66-13.94) [6]、ユーゴスラビアからは 9.3% (CI 8.03-10.59) [7] という報告がみられる。これらの論文では、PsA と分類したクライテリアが異なっている。

本邦における PsA の有病率は、乾癬患者の 14~15% と近年報告されているが [8, 9]、これはあくまで、紹介患者を受け入れる基幹施設での数値である。また健康保険組合のレセプト情報を用いた調査では、乾癬患者の 1.9% が PsA という数値が出された [10]。東アジアからの報告をみると、韓国からは 9~14.1% [11-13]、中国は 5.3~7.1% [14-16]、台湾は 3.6%~12.7% [17, 18] という報告がある。また、日本乾癬学会の調査では、新規に乾癬と診断された患者のおよそ 10% が PsA であった [19]。

一方、人口あたりの罹患率 (incidence ratio) に関する報告をみると、16 歳以上、18 歳以上または 20 歳以上の人口 10 万人あたりの年間罹患数は、8~23 人と幅がある [20-24]。スウェーデン、ギリシャ、アルゼンチンではいずれも人口 10 万人あたり 10 人以下であるのに対し、フィンランドでは 23 人と多い。他にも一般人口あたりの PsA 患者の割合は、0.02~0.42% と幾つかの国から報告がされている [25, 26]。なお、本邦における罹患率は、PsA を含む SpA については報告があるものの、PsA に絞ったデータはない。

文献

- 1) Gladman DD: Psoriatic arthritis. *Dermatol Ther* 2009; 22: 40-55.
- 2) Reich Km Krüger K, Mössner R, Augustin M: Epidemiology and clinical pattern of psoriatic arthritis in Germany: a prospective interdisciplinary epidemiological study of 1511 patients with plaque-type psoriasis. *Br J Dermatol* 2009; 160: 1040-1047.
- 3) Radtke MA, Reich K, Blome C, Rustenbach S, Augustin M: Prevalence and clinical features of psoriatic arthritis and joint complaints in 2009 patients with psoriasis: results of a German national survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23: 683-691.
- 4) Wu Y, Mills D, Bala M: Psoriasis: cardiovascular risk factors and other disease comorbidities. *J Drugs Dermatol* 2008; 7: 373-377.
- 5) Wilson FC, Icen M, Crowson CS, et al: Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a population-based study.

- Arthritis Rheum 2009; 61: 233-239.
- 6) García-Diez A, Foraster CF, Sebastián FV, et al: What characterizes the severity of psoriasis? Results from an epidemiological study of over 3,300 patients in the Iberian region. *Dermatology* 2008; 216: 137-151.
 - 7) Pavlica L, Perić-Hajzler Z, Jovelić A, Seler B, Daamjanović M: Psoriatic arthritis: a retrospective study of 162 patients. *Vojnosanit Pregl* 2005; 62: 613-620.
 - 8) Ohara Y, Kishimoto M, Takizawa N, et al: Prevalence and clinical characteristics of psoriatic arthritis in Japan. *J Rheumatol* 2015; 42: 1439-1442.
 - 9) Yamamoto T, Ohtsuki M, Sano S, et al: Prevalence and current therapies of psoriatic arthritis in Japan: A survey by the Japanese Society of Psoriasis Research in 2016. *J Dermatol* 2017; 44: e121.
 - 10) Kubota K, Kamijima Y, Sato T, et al: Epidemiology of psoriasis and palmoplantar pustulosis: a nationwide study using the Japanese national claims database. *BMJ Open* 2015; 5: e006450.
 - 11) Baek HJ, Yoo CD, Shin KC, et al: Spondylitis is the most common pattern of psoriatic arthritis in Korea. *Rheumatol Int* 2000; 19: 89-94.
 - 12) Shin D, Kim HJ, Kim DS, et al: Clinical features of psoriatic arthritis in Korean patients with psoriasis: a cross-sectional observational study of 196 patients with psoriasis using psoriatic arthritis screening questionnaires. *Rheumatol Int* 2016; 36: 207-212.
 - 13) Choi HJ, Lee JY, Park JJ, et al: Clinical features of Korean patients with psoriatic arthritis. *Korean J Med* 2008; 74: 418-425.
 - 14) Fan X, Yang S, Sun LD, et al: Comparison of clinical features of HLA-Cw*0602-positive and -negative psoriasis patients in a Han Chinese population. *Acta Derm Venereol* 2007; 87: 335-340.
 - 15) Li R, Sun J, Ren L-M, et al: Epidemiology of eight common rheumatic diseases in China: a large-scale cross-sectional survey in Beijing. *Rheumatology* 2012; 51: 721-729.
 - 16) Yang Q, Qu L, Tian H, et al: Prevalence and characteristics of psoriatic arthritis in Chinese patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25: 1409-1414.
 - 17) Chin Y-Y, Yu H-S, Li W-C, et al: Arthritis as an important determinant for psoriatic patients to develop severe vascular events in Taiwan: a nation-wide study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27: 1262-1268.

- 18) Wang T-S, Hsieh C-F, Tsai T-F: Epidemiology of psoriatic disease and current treatment patterns from 2003 to 2013: a nationwide, population-based observational study in Taiwan. *J Dermatol Sci* 2016; 84: 340-345.
- 19) Yamamoto T, Ohtsuki M, Sano S, et al: Epidemiological analysis of psoriatic arthritis patients in Japan. *J Dermatol* 2016; 43: 1193-1196.
- 20) Alamanos Y, Papadopoulos NG, Voulgari PV, et al: Epidemiology of psoriatic arthritis in northwest Greece, 1982-2001. *J Rheumatol* 2003; 30: 2641-2644.
- 21) Soriano ER, Rosa J, Velozo E, et al: Incidence and prevalence of psoriatic arthritis in Buenos Aires, Argentina: a 6-year health management organization-based study. *Rheumatology* 2011; 50: 729-734.
- 22) Shbeeb M, Uramoto KM, Gibson LE, O' Fallon WM, Gabriel SE: The epidemiology of psoriatic arthritis in Olmsted Country, Minnesota, USA, 1982-1991. *J Rheumatol* 2000; 27: 1247-1250.
- 23) Söderlin MK, Börjesson O, Kautiainen H, Skogh T, Leirisalo-Repo M: Annual incidence of inflammatory joint diseases in a population based study in southern Sweden. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 911-915.
- 24) Savolainen E, Kaipiainen-Seppänen O, Kröger L, Luosujärvi R: Total incidence and distribution of inflammatory joint diseases in a defined population: results from the Kuopio 2000 arthritis survey. *J Rheumatol* 2003; 30: 2460-2468.
- 25) Li R, Sun J, Ren L-M, et al: Epidemiology of eight common rheumatic diseases in China: a large-scale cross-sectional survey in Beijing. *Rheumatology* 2012; 51: 721-729.
- 26) Liu J-T, Yeh H-M, Liu S-Y, Chen K-T: Psoriatic arthritis: epidemiology, diagnosis, and treatment. *World J Orthop* 2014; 18: 537-543.

II-3 発症メカニズム

PsA では、皮膚のケブネル現象と同様に機械的刺激のかかる付着部に炎症が惹起され、RA とは異なり滑膜炎は二次的に引き起こされると Schett らは報告 (1) している。従って、PsA 患者ではその約半数に付着部炎 (注 1) や、腱や靭帯が指趾骨とこすれることで発生する指趾炎 (注 2) を認める (2)。また、指趾周囲の側副靭帯や腱の付着する DIP 関節付近に付着部炎が起き、爪母に炎症が波及し PsA 患者の最大で 9 割 (2) に爪の異常が認められ、特徴的である。PsA では体軸病変も最大で約 50% (2) の患者に認められるが、この病変も椎間板外側の線維輪が椎体の終板に付着する部位の炎症であり、付着部炎である。

これら付着部の微小トラウマに対する自己炎症反応には、自然免疫系の活性化による IL-23 の産生と、それに反応した IL-17A, IL-22 や TNF α を産生する免疫細胞の活性化が重要となる。それが間葉系の幹細胞を刺激し、骨増殖因子である PTHrP/Wnt シグナル/BMPs などを通じて同部位に骨新生を引き起こし、指趾では骨棘・傍関節の骨新生像を、椎体では靭帯骨棘 syndesmophytes を画像所見として形成するに至る。炎症の進行にともない滑膜、骨軟骨にも病変が及び、骨びらん (融解) をきたす。一方、RA では滑膜炎がはじまりであり、付着部炎、指趾炎、体軸関節炎 (脊椎病変や仙腸関節炎)、爪病変を合併することはほとんどなく、画像所見でも骨びらんはあるが骨新生像は通常認められない。

(注 1) 付着部炎

腱、靭帯、関節包の骨への結合部 (付着部 enthesis) に炎症を生じ、同部位の骨吸収に加え、骨新生変化を伴う。好発部位は、荷重のかかる踵部 (アキレス腱付着部や足底腱膜付着部) に加え、膝周囲、また骨盤周囲であるが、全身どの部位にも生じる (図 1)。同様の機序で手指の DIP 関節、手指伸筋腱・屈筋腱付着部、爪母を含む Synovial-Enthesal Complex (図 2) に炎症が起こることが知られる (3-5)。

(注 2) 指趾炎

指全体がソーセイジ様に腫脹する指趾炎 (図 3) は約 20-30% の患者にみられる症状で、紡錘状に腫れる滑膜炎とは区別される。3-4 趾に好発するが手指にも生じ (2)、足趾では痛風と間違われることがあり注意が必要である。

図 1. 付着部炎と滑膜炎の違い (文献 1 をもとに作成)

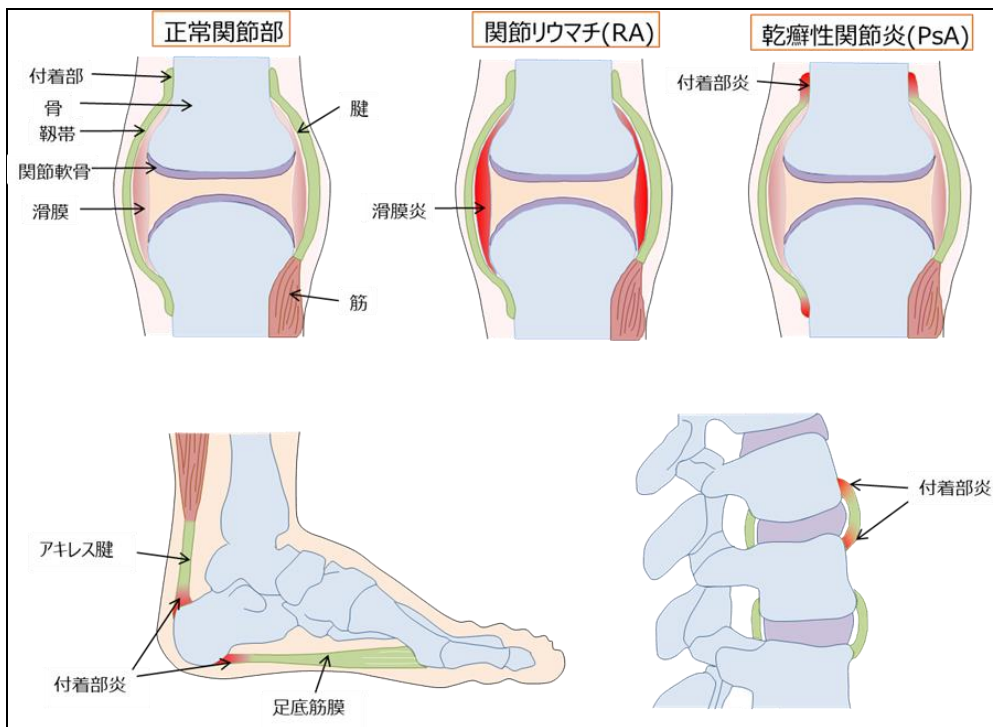


図 2. Synovial-Enthesal Complex

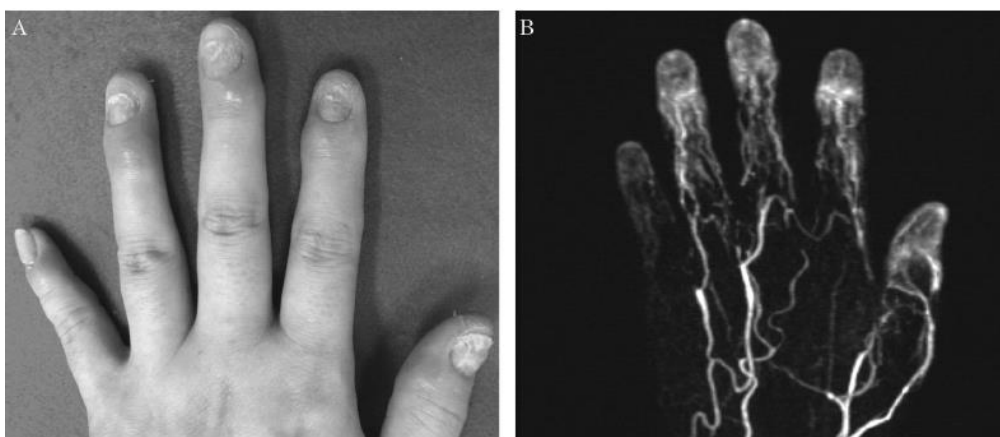


图 3. 指趾炎



文献

- 1) Schett G, Lories RJ, D'Agostino MA, et al: Enthesitis: from pathophysiology to treatment. *Nat Review Rheumatol* 2017; 13: 731-741.
- 2) Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD: Psoriatic arthritis. *N Engl J Med* 2017; 376: 957-970.
- 3) Rokutanda R, Kishimoto M, Okada M: Magnetic resonance angiography in psoriatic arthritis of the hand. *J Rheumatol* 2012; 39: 1700.
- 4) McGonagle D, Benjamin M, Tan AL: The pathogenesis of psoriatic arthritis and associated nail disease: not autoimmune after all? *Curr Opin Rheumatol* 2009; 21: 340-347.
- 5) McGonagle D, Tan AL, Benjamin M: The nail as a musculoskeletal appendage--implications for an improved understanding of the link between psoriasis and arthritis. *Dermatology* 2009; 218: 97-102.

II-4 臨床症状

PsA の関節病変の範囲、程度、経過は非常に多様である。侵される関節も指趾といった末梢関節から、膝、肩、そして脊柱まで幅広く、あらゆる関節が罹患する。また、症状が再燃と軽快を繰り返す場合がある一方、関節破壊が急速に進行して不可逆的な障害に陥る場合もある。その多様性から診断に苦慮する場合が少なくないが、安静で症状が悪化するか、PsA に特徴的な所見がみられるか、といった点に注意して診察を進めると良い。朝に関節のこわばりが顕著で運動によって症状が軽快する、また夜間疼痛で目覚める、という訴えが PsA ではみられることが多い。頭皮、肘、膝など皮疹の好発部位や、爪症状にも留意して診察するとともに、「II-3 発症メカニズム」の項でも述べた、踵部、膝周囲、骨盤周囲などの付着部炎による症状、さらに指全体が腫脹する指趾炎の存在も含め、関節症状を総合的に評価することが PsA の早期診断に重要である。末梢関節では、罹患関節が疼痛とともに腫脹して発赤や熱感をみることもある。

関節症状の観点からは、Moll & Wright が提唱した 5 つのタイプが知られている (1, 2)。
①遠位関節炎型(指趾 DIP 関節が罹患)、②(非対称性)少関節炎型(4 カ所以下の関節が罹患し、通常は左右非対称)、③(対称性)多関節炎型(5 カ所以上の関節が罹患し、左右対称で関節リウマチに類似)、④脊椎炎型(体軸関節である脊椎と仙腸関節が主に罹患)、⑤ムチランス型(手指関節の著明な破壊による指の短縮やオペラグラス様の変形)である。病型が重複あるいは移行する場合も多い(2)。末梢関節炎の初期症状としては少関節炎型(4 関節以下)を呈し、経過中に多関節に移行することが多い。少関節炎型のパターンでは非左右対称性で膝などの大関節にも症状がみられる一方、多関節炎型では左右対称性関節炎であらゆる関節に関節炎が生じる。なお、RA と異なり PsA では、DIP 関節が好発部位であることが特徴的である。

東京、千葉、大阪地域の基幹病院の PsA 患者(2003 年～2014 年)を対象とした多施設共同非介入後ろ向き横断研究(3)で、臨床的特徴について欧米のデータとの比較がされている。海外では PsA の好発年齢が 30 代だが、本邦では診断時平均年齢が 53.0 歳であり、発症年齢は 40 代であった。男女比は海外では 1:1 であるが、本邦では 2:1 と男性に多かった。関節炎は多関節炎型が約 60%と多く、次いで少関節炎型が 30%であり、いずれにおいても DIP 関節に病変を有することが多く RA と鑑別する際に留意するべきである。また、純粋な脊椎炎型はまれであるが、体軸症状を 34.6%の患者に認めている。

文献

- 1) Moll JM, Wright V: Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1973; 3: 55-78.
- 2) Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD: Psoriatic Arthritis, *N Engl J Med* 2017; 376: 957-970.
- 3) Ohara U, Kishimoto M, Deshpande G, et al: Prevalence and clinical

characteristics of psoriatic arthritis in Japan. J Rheumatol 2015; 42: 1439-1442.

II-5 CASPAR 分類基準

PsA は原因不明で症状が多様性に富むため、診断が容易でない場合も稀でなく、多くのリウマチ性疾患と同様に診断基準は作られていない。現在 PsA を診断する際には、臨床研究への登録などを目的として作られた CASPAR 分類基準 (Classification of Psoriatic ARthritis 分類基準) を参考に、慎重に鑑別診断を行う (表 1) (1)。CASPAR 分類は患者個人を対象とした診断基準ではなく、患者集団を形成するための分類基準であり、基準を満たすことがイコール PsA という診断を約束するものではない。従って、分類基準を満たさない PsA (つまり偽陰性) もあれば (感度 91.4%)、分類基準を満たすが PsA でない場合 (偽陽性) もある (特異度 98.7%)。

表 1. CASPAR 分類基準 (文献 1 をもとに作成)

炎症性筋骨格系疾患 (関節, 脊椎, または付着部) があり, 下記 5 項目で 3 点以上であれば, 関節症性乾癬と診断する (感度 91.4%, 特異度 98.7%)			
1. 乾癬の証拠 (a, b, c のうちの 1 つ)	a. 現存する乾癬	(2 点)	皮膚科医あるいはリウマチ医によって診断された乾癬性の皮疹や頭皮症状が認められる
	b. 乾癬の既往歴	(1 点)	患者の申告, かかりつけ医, 皮膚科医, リウマチ医あるいは他の医療従事者により乾癬の既往が確認されている
	c. 乾癬の家族歴	(1 点)	第一親等, 第二親等の家族に乾癬の既往歴がある
2. 爪乾癬		(1 点)	爪甲剥離, 点状陥凹, 爪甲下角質増殖などの典型的な乾癬性爪病変が認められる
3. リウマトイド因子陰性		(1 点)	リウマトイド因子陰性 (基準値以下) 測定はラテックス法以外の ELISA 法または比濁法が好ましい
4. 指趾炎 (a か b のどちらか)	a. 現存する指趾炎	(1 点)	指全体の腫脹が認められる
	b. 指趾炎の既往歴	(1 点)	リウマチ医によって診断・記録された既往歴がある
5. 関節近傍部の骨新生の画像所見		(1 点)	手足の単純 X 線画像所見で関節辺縁近くに境界不明瞭な骨形成 (骨棘形成は除く) が認められる

文献

- 1) Taylor W, Gladman D, Helliwell P, et al: Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study, Arthritis Rheum, 2006; 54: 2665-2673.

II-6 皮膚・爪所見との関係

乾癬（皮疹）ならびに爪乾癬は、いずれも CASPAR 分類基準（「II-5 分類基準」参照）の項目を構成している。PsA の付着部炎における免疫学的変化は、乾癬とほぼ共通している（1-3）。

乾癬から PsA を発症することが大半で、Gottlieb ら（4）、Ogdie ら（5）の報告によればそれぞれ 83%、72%、その逆に関節症状が乾癬に先行する例は少なくそれぞれ 13%、11%である。最近、日本乾癬学会の患者登録データを用いて、発症年齢を 65 歳以上・以下でそれぞれ遅発性 PsA（96 例）、早発性 PsA（1038 例）に分けて比較解析した結果が示された（6）。遅発性 PsA では乾癬先行 80.2%、同時発症 17.7%、関節症状先行は 2.1%であり、早発性 PsA ではそれぞれ 74.8%、19.8%、5.5%であった。また、PsA 発症リスクは乾癬の皮膚症状の重症度と相関する（5, 9）という報告がある。ただし、いったん発症した関節症状と皮膚症状の重症度は直接には相関せず、関節症状が軽度で皮膚症状が重症である場合や、関節症状が重症でも皮膚症状が軽度にとどまる場合も少なくない。頭部、臀部、爪乾癬が PsA と関連するとした Wilson らの報告（10）は統一した見解となっていない（「II-11 リスク因子」参照）が、爪乾癬で PsA 合併リスクが上昇するという報告は多く（9, 11, 12）、手指付着部炎が波及した結果として起こる爪母病変を反映する（1）（「II-3 発症メカニズム」参照）。

文献

- 1) McGonagle D, Tan AL, Benjamin M: The nail as a musculoskeletal appendage-- implications for an improved understanding of the link between psoriasis and arthritis. *Dermatology* 2009; 218: 97-102.
- 2) Schett G, Lories RJ, D'Agostino MA, et al: Enthesitis: from pathophysiology to treatment. *Nat Review Rheumatol* 2017; 13: 731-741.
- 3) Perera GK, Di Meglio P, Nestle FO: Psoriasis. *Annu Rev Pathol* 2012; 7: 385-422.
- 4) Gottlieb AB, Mease PJ, Mark Jackson J, et al: Clinical characteristics of psoriatic arthritis and psoriasis in dermatologists' offices. *J Dermatolog Treat* 2006; 17: 279-287.
- 5) Ogdie A, Langan S, Love T, et al: Prevalence and treatment patterns of psoriatic arthritis in the UK. *Rheumatology (Oxford)* 2013; 52: 568-575.
- 6) Yamamoto T, Ohtsuki M, Sano S, et al: Late-onset psoriatic arthritis in Japanese patients. *J Dermatol* 2019; 46: 169-170.
- 7) Haroon M, Kirby B, FitzGerald O: High prevalence of psoriatic arthritis in patients with severe psoriasis with suboptimal performance of screening questionnaires. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 736-740.

- 8) Tey HL, Ee HL, Tan AS, Theng TS, Wong SN, Khoo SW: Risk factors associated with having psoriatic arthritis in patients with cutaneous psoriasis. *J Dermatol* 2010; 37: 426-430.
- 9) Ficco HM, Citera G, Cocco JA: Prevalence of psoriatic arthritis in psoriasis patients according to newer classification criteria. *Clin Rheumatol* 2014; 33: 1489-1493.
- 10) Wilson FC, Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Gabriel SE, Kremers HM: Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 233-239.
- 11) Ogdie A, Weiss P: The Epidemiology of Psoriatic Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2015; 41: 545-568.
- 12) Raposo I, Torres T: Nail psoriasis as a predictor of the development of psoriatic arthritis. *Actas Dermosifiliogr* 2015; 106: 452-457.

II-7 鑑別診断

乾癬患者が関節痛を訴えた時、どのような疾患を鑑別する必要があるかという点について、海外からの報告(1)が参考になる(図1)。皮膚科医の診断した乾癬患者94人が関節痛を訴え、リウマチ医が診察を行い関節痛の最終診断を行った。その結果、PsAが約6割、その他OAが3割、次いで痛風であった。13%と比較的頻度の高い分類不能のカテゴリーにはいわゆる疼痛障害が含まれ、線維筋痛症、うつ病や身体表現性障害のほか、肥満で合併のみられる睡眠時無呼吸症候群患者でも全身の疼痛を訴えることが多く、鑑別が重要である。また、SpAに分類される他の疾患(AS、炎症性腸疾患関連関節炎、反応性関節炎(Reiter症候群)、若年性関節炎)でも、関節症状とともに皮膚乾癬を合併したり、膿漏性角化症(keratoderma blenorrhagica)と呼ばれる乾癬同様の病変を呈することがあり注意が必要である。反応性関節炎の場合は、クラミジア感染やサルモネラ菌、カンピロバクター菌、赤痢菌などの細菌性腸炎などの微生物感染が誘因となる。その他、HIV感染あるいは梅毒でも、ときに乾癬に類似した皮疹や関節症状がみられるために、鑑別を必要とする。

PsAの約7-8割が皮膚病変先行型であるため、明らかな皮膚病変を伴うときには上記の鑑別を踏まえPsAの診断は容易である。しかし、約1割の関節炎先行型や、関節炎と皮膚病変の同時発症型で皮膚病変が軽度の場合では、RAやOA、他のSpAとの鑑別が容易ではないため、詳細はCQ2(OA)、CQ3(RA)、CQ4(AS)を参照されたい。特にOAは50歳以上の女性の3分の2にみられるともいわれ、乾癬にOAを合併したり、PsAにOAが合併する頻度も高いことを留意する。日常診療で付着部炎、指趾炎、爪病変などはPsAの診断に重要であるが、爪病変は白癬等の感染症の除外も行う。PsAと鑑別が重要な関節炎の鑑別ポイントを表1に示す(2)。

図1. 乾癬患者の関節痛の原因 (n=94; 文献1より作成)

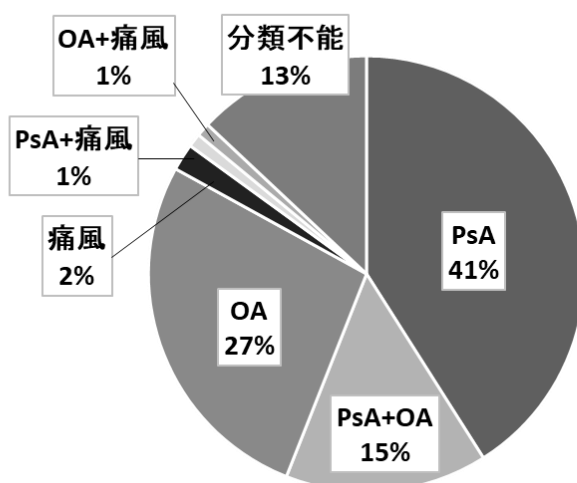


表 1. PsA の鑑別診断と診断のポイント

	PsA	関節リウマチ	痛風	変形性関節症
発症時罹患関節	左右非対称性	対称性	非対称性	非対称性
罹患関節数	少(2-4)関節	多関節炎	単 or 少関節	単 or 少関節
指趾の罹患部位	遠位	近位	遠位	遠位
罹患関節	1本の指のすべての関節 (Ray 現象)	すべての指趾 (PIPs/MCPs)	通常単関節	すべての指趾 (DIPs/PIPs/1CMC)
圧痛誘発の強さ (kg/cm ²)	7	4	NA	NA
関節表面紫色変化	あり	なし	あり	なし
脊椎病変	多い	まれ	なし	非炎症性の変性
仙腸関節炎	多い	なし	なし	なし

文献

- 1) Mody E, Husni ME, Schur P, Qureshi AA. Multidisciplinary evaluation of patients with psoriasis presenting with musculoskeletal pain: a dermatology: rheumatology clinic experience. Br J Dermatol. 2007;157:1050-1.
- 2) Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic arthritis. N Engl J Med 2017;376:957-70.

II-8 重症度の評価

PsA は、臨床では表 1 に示す項目の一つ以上を満たした場合に重症と判断する (1) が、より客観的で治療成績の判定に役立つ評価方法も模索されている。以前から RA の重症度指標をそのまま PsA に用いていたが、例えば DAS28 (Disease Activity Score using 28 joint counts) では、PsA で罹患しやすい手の DIP 関節や足関節、足趾の関節の評価を含まない点が問題であった。また、PsA には、末梢関節炎、体軸関節炎、付着部炎、指趾炎、爪病変、乾癬皮疹の 6 つのドメインがあり、これらが複雑に絡まって病像が形成される。したがって、PsA の疾患活動性と重症度を客観的に評価する最良の方法は「複合評価指標」を用いることである。これまでに PsA に特化した各種の指標が開発されている。

DAPSA (Disease Activity index for Psoriatic Arthritis) は、PsA の疾患活動性と最も関連する 5 つの要素 (疼痛 VAS, 患者による疾患活動性全般評価, 腫脹関節数 (66 関節評価), 圧痛関節数 (68 関節評価), 血清 CRP 値) よりなる指標である (2)。また、DASPA より算定に手間と時間がかかるが、付着部炎と指趾炎の評価も含み、爪病変を除く 5 つのドメインを評価する包括的な指標として、CPDAI (Composite Psoriatic Disease Activity Index) がある。その他、GRACE (GRAppa Composite Exercise)、PASDAS (Psoriatic Arthritis Disease Activity Score)、AMDF (Arithmetic Mean of Desirability Functions) などが考案されている (表 2) (3)。DAPSA 以外では皮膚病変の評価も行い、さらに身体機能評価となる HAQ (Health Assessment Questionnaire) が含まれ、GRACE と AMDF では PsAQOL が用いられている。PASDAS では、QOL 評価となる SF-36 が含まれる。

こうした疾患活動性の指標は PsA の治療目標の設定にも用いられており、最小疾患活動性 (minimal disease activity; MDA) や低疾患活動性 (low disease activity; LDA) を目指す治療方針を T2T (T to T; treat to target) と呼ばれている (3, 4) (「IV-2 治療目的と治療指針」参照)。

表 1. 重症 PsA の例 (文献 1 をもとに作成)

- ・骨びらんの存在
- ・PsA に起因する炎症マーカーの上昇 (血沈や CRP)
- ・機能を妨げる長期的破壊 (すなわち関節変形)
- ・QOL を大きく損なう高い疾患活動性
- ・指趾炎や付着部炎を含めた多くの部位の活動性病変
- ・機能制限を伴う複数箇所の病変
- ・急速進行性の病変

表 2. PsA の複合評価指標の比較 (文献 3 をもとに作成)

PsA の評価指標の比較														
		炎症のバイオマーカー		関節の炎症			包括的あるいは痛みの評価			関節外の筋骨格系の徴候		炎症活動性とその他の結果の複合		筋骨格系以外の PsA の徴候
		検査所見 (CRP/ESR)	腫脹 関節	圧痛 関節	関節 VAS	患者の包括的 VAS	患者の痛み VAS	医師の包括的 VAS	付着部炎	指趾炎	体軸病変	機能	健康関連 QOL	皮膚
多次元的	OPDAI	赤	赤	赤	赤	赤	赤	赤	赤	赤	赤	赤	赤	赤
	GRACE	赤	赤	赤	赤	赤	赤	赤	赤	赤	赤	赤	赤	赤
	PASDAS	赤	赤	赤	赤	赤	赤	赤	赤	赤	赤	赤	赤	赤
	ADMF	赤	赤	赤	赤	赤	赤	赤	赤	赤	赤	赤	赤	赤
	MDA	赤	赤	赤	赤	赤	赤	赤	赤	赤	赤	赤	赤	赤
単次元的	ADMF	赤	赤	赤	赤	赤	赤	赤	赤	赤	赤	赤	赤	赤
	DAPSA	赤	赤	赤	赤	赤	赤	赤	赤	赤	赤	赤	赤	赤
(指標に含む項目を緑, 含まない項目を赤で記す)														

文献

- 1) Singh JA, Guyatt G, Ogdie A, et al: Special Article: 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis. Arthritis Rheumatol 2019; 71: 5-32.
- 2) Schoels MM, Aletaha D, Alasti F, Smolen JS: Disease activity in psoriatic arthritis (PsA): defining remission and treatment success using the DAPSA score. Ann Rheum Dis 2016; 75: 811-818.
- 3) Smolen JS, Schoels M, Braun J, et al: Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force, Ann Rheum Dis 2018; 77: 3-17.
- 4) Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, et al: European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. Ann Rheum Dis 2016; 75: 499-510.

II-9 血液検査とバイオマーカー

バイオマーカーとは、生理的あるいは病的な生体指標のことであり、これを評価することによって疾患の診断、治療反応性を明らかにできる。大半の PsA で乾癬(皮膚症状のみ)が先行することより、PsA ではその発症を早期に予見できるバイオマーカーも求められる。PsA のバイオマーカーとして血液、あるいは滑膜液中の①可溶性画分、②細胞画分、③遺伝子、④microRNA に主に焦点が当てられている(1)。現在まで数多くの PsA バイオマーカーが報告されているが、RA におけるリウマトイド因子や抗環状シトルリン化蛋白抗体(抗 CCP 抗体)のような、診断に比較的特異性が高いバイオマーカーは確立していない(2-4)。

血沈や C 反応蛋白(CRP)などの急性反応蛋白も PsA のバイオマーカーであり、炎症に伴って上昇するが、RA ほど上昇頻度は高くなく、皮膚の乾癬でもその重症度に応じて上昇がみられる。また、これらの亢進は感染症など他の併発する炎症疾患に起因する場合もあり、特異性はない。軟骨基質分解酵素である Matrix metalloproteinase (MMP)-3 も、RA と同様に関節炎の活動性指標として有用であるが、いずれの炎症マーカーの上昇も認めない患者も多い。Ohara らの報告(5)では、本邦の PsA 患者の約 45%で CRP の上昇、約 30%の患者で MMP-3 の上昇がみられた。遺伝子マーカーとしての HLA-B27 は、PsA 以外の脊椎関節炎において高率に陽性となるが、PsA では陽性率は低い。

最近報告された PsA バイオマーカーの一部を表 1 に示す(3, 4, 6, 7)。ここに挙げた項目以外に、遺伝子バイオマーカー、microRNA バイオマーカー、生物学的製剤などに対する治療反応性バイオマーカーの報告があり、いくつかの総説に詳述されている(1, 2, 6)。

表 1. PsA のバイオマーカー

(測定された項目の多くは研究段階のものであり、保険適用はない)

検体	バイオマーカー	評価項目・備考	文献
血清	S100A8/S100A9	病勢	(8)
	IL-6	診断および病勢	(9)
	CXCL10	診断	(10)
	CD5L, IGB5, M2BP, MPO, MMP3, CRP	診断・左記バイオマーカーの組み合わせで特異性	(11)
	抗 MCN 抗体	診断	(12)
	YKL-40	診断	(13)
	OPN, hsCRP, MMP3, CPII:C2C ratio	診断	(14)
	DKK-1, M-CSF, RANKL	診断・M-CSF と RANKL は X 線所見と 相関	(15)
	MMP3, M-CSF, DKK-1, OPG	強直性脊椎炎型を鑑別診断	(16)

滑膜液	CXCL10, IL-17A (protein), CXCR3, RORC (mRNA)	OA, gout, RA と鑑別診断	(17)
	Acute-phase response signal, granulocyte adhesion and diapedesis, and production of nitric oxide and reactive oxygen species in macrophages	OA と比較・プロテオミクス解析	(18)
	IL-17+CD8+ T cells	RA と比較・骨びらんと相関	(19)
皮疹	POSTIN, ITGB5	PsC と比較・プロテオミクス解析、血清でも再確認	(20)
尿	dysregulation of collagen synthesis and inflammation	RA, OA, IBD 比較	(21)

文献

- 1) Paek SY, Han L, Weiland M, et al: Emerging biomarkers in psoriatic arthritis. IUBMB life 2015; 67: 923-927.
- 2) Generali E, Scire CA, Favalli EG, Selmi C: Biomarkers in psoriatic arthritis: a systematic literature review. Expert Rev Clin Immunol 2016; 12: 651-660.
- 3) Tucker LJ, Ye W, Coates LC: Novel Concepts in Psoriatic Arthritis Management: Can We Treat to Target? Curr Rheumatol Rep 2018; 20: 71.
- 4) Mahmood F, Coates LC, Helliwell PS: Current concepts and unmet needs in psoriatic arthritis. Clin Rheumatol 2018; 37: 297-305.
- 5) Ohara Y, Kishimoto M, Takizawa N, et al: Prevalence and clinical characteristics of psoriatic arthritis in Japan. J Rheumatol 2015; 42: 1439-1442.
- 6) Mahendran SM, Chandran V: Exploring the Psoriatic Arthritis Proteome in Search of Novel Biomarkers. Proteomes 2018; 6: pii: E5. doi: 10.3390/proteomes6010005
- 7) McArdle A, Pennington S, FitzGerald O: Clinical features of psoriatic arthritis: a comprehensive review of unmet clinical needs. Clin Rev Allergy Immunol 2018; 55: 271-294.
- 8) Hansson C, Eriksson C, Alenius GM. S-calprotectin (S100A8/S100A9): a potential marker of inflammation in patients with psoriatic arthritis. J Immunol Res 2014: 696415.
- 9) Alenius GM, Eriksson C, Rantapaa Dahlqvist S: Interleukin-6 and soluble interleukin-2 receptor alpha-markers of inflammation in patients with

- psoriatic arthritis? *Clin Exp Rheumatol* 2009; 27: 120–123.
- 10) Abji FR, Pollock A, Liang K, Chandran V, Gladman DD: Brief Report: CXCL10 is a possible biomarker for the development of psoriatic arthritis among patients with psoriasis. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68: 2911–2916.
 - 11) Cretu D, Gao L, Liang K, Soosaipillai A, Diamandis EP, Chandran V: Differentiating psoriatic arthritis from psoriasis without psoriatic arthritis using novel serum biomarkers. *Arthritis Care Res* 2018; 70: 454–461.
 - 12) Dalmady S, Kiss M, Kepiro L, et al: Higher levels of autoantibodies targeting mutated citrullinated vimentin in patients with psoriatic arthritis than in patients with psoriasis vulgaris. *Clin Dev Immunol* 2013: 474028.
 - 13) Jensen P, Wiell C, Milting K, et al: Plasma YKL-40: a potential biomarker for psoriatic arthritis? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27: 815–819.
 - 14) Chandran V, Cook RJ, Edwin J, et al: Soluble biomarkers differentiate patients with psoriatic arthritis from those with psoriasis without arthritis. *Rheumatol* 2010; 49: 1399–1405.
 - 15) Dalbeth N, Pool B, Smith T, et al: Circulating mediators of bone remodeling in psoriatic arthritis: implications for disordered osteoclastogenesis and bone erosion. *Arthritis Res Ther* 2010; 12: R164.
 - 16) Jadon DR, Sengupta R, Nightingale A, et al: Serum bone-turnover biomarkers are associated with the occurrence of peripheral and axial arthritis in psoriatic disease: a prospective cross-sectional comparative study. *Arthritis Res Ther* 2017; 19: 210.
 - 17) Muntyanu A, Abji F, Liang K, Pollock RA, Chandran V, Gladman DD: Differential gene and protein expression of chemokines and cytokines in synovial fluid of patients with arthritis. *Arthritis Res Ther* 2016; 18: 296.
 - 18) Cretu, D, Prassas I, Saraon P, et al: Identification of psoriatic arthritis mediators in synovial fluid by quantitative mass spectrometry. *Clinical Proteomics* 2014. 11: 27.
 - 19) Menon B, Gullick NJ, Walter GJ, et al: Interleukin-17+CD8+ T cells are enriched in the joints of patients with psoriatic arthritis and correlate with disease activity and joint damage progression. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66: 1272–1281.
 - 20) Cretu D, Liang K, Saraon P, Batruch I, Diamandis EP, Chandran V: Quantitative tandem mass-spectrometry of skin tissue reveals putative psoriatic arthritis biomarkers. *Clin Proteomics* 2015; 12: 1.
 - 21) Siebert S, Porter D, Paterson C, et al: Urinary proteomics can define distinct diagnostic inflammatory arthritis subgroups. *Sci Rep* 2017; 7: 40473.

II-10 併存症

乾癬は近年、慢性の全身性炎症性疾患であることが強調され、メタボリック症候群、心血管系イベント、ブドウ膜炎、炎症性腸疾患などの併存症が有意に高い頻度で見られることが多数報告されている。同様に、PsAの併存症に関する報告も複数みられるが、その内容は乾癬における併存症と大きな差はなく、メタボリック症候群、ブドウ膜炎、炎症性腸疾患が代表的である。英国の疫学調査では、PsAにおける糖尿病の罹患率は、年間1000人あたり7.3人で、ハザード比は1.72 (95%CI 1.46-2.02)と、乾癬、関節リウマチよりも高い数値であった[1]。また、メタ解析によると心血管系疾患のリスクはPsA患者で増加しており、オッズ比は1.43 (95%CI 1.24-1.66)であった[2]。

本邦PsA患者における併存症の調査は、単年度ではあるが日本乾癬学会が実施した。対象PsA患者は463名で、主な併存症は頻度の高い順に、高血圧 21.2% (98/463)、高脂血症 16.0% (74/463)、肥満 11.2% (52/463)、糖尿病 11.2% (52/463)、高尿酸血症・痛風 6.0% (28/463)、脳血管障害 2.6% (12/463)、動脈硬化症・心筋梗塞 1.5% (7/463)で、メタボリック症候群の併存が多く認められた。他には、炎症性腸疾患 1.5% (7/463)、ブドウ膜炎 0.9% (4/463)、甲状腺疾患 2.6% (12/463)、膠原病 2.6% (12/463)、悪性腫瘍 0.9% (4/463)などが認められた[3]。台湾からの報告では、高血圧(37%)、糖尿病(25.7%)、高脂血症(32.7%)であり[4]、本邦ではメタボリック症候群の併存は比較的少なかった。一方、本邦ではブドウ膜炎は0.9%、炎症性腸疾患は1.5%で、海外からの報告ではそれぞれ、デンマーク0.2%(16/6735)、0.3%(19/6735)、英国1.47%(100/6783)、0.75%(51/6783)であった[5,6]。デンマークからの報告では、PsA患者のブドウ膜炎発生率は一般人口に比して有意に高く、発生率比2.50 (95%CI 1.53-4.08 (P<0.001))であった[5]。また英国からの報告では、PsA患者のブドウ膜炎発生率は、一般人口に比較すると相対危険度3.55 (95%CI 2.21-5.70)、乾癬患者に比較すると2.13 (1.40-3.24)で、いずれも有意に高かった。クローン病の発生率は、一般人口に比しての相対危険度は2.96 (1.46-6.00)、乾癬患者に比しては3.60 (1.83-7.10)で、いずれも有意に高かったが、潰瘍性大腸炎に関しては有意差がみられなかった[6]。

文献

- 1) Dubreuil M, Rho YH, Man A, et al: Diabetes incidence in psoriatic arthritis, psoriasis, and rheumatoid arthritis: a UK population-based cohort study. *Rheumatology* 2014; 53: 346-352.
- 2) Polachek A, Touma Z, Anderson M, Eder L: Risk of cardiovascular morbidity in patients with psoriatic arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Care Res* 2017; 69: 67-74.
- 3) 山本俊幸、大槻マミ太郎、佐野栄紀、ほか: 本邦乾癬性関節炎患者の疫学調査 日本乾

癬学会による3年間の集計結果. 日皮会誌 2018; 128: 2835-2841.

- 4) Chin Y-Y, Yu H-S, Li W-C, et al: Arthritis as an important determinant for psoriatic patients to develop severe vascular events in Taiwan: a nation-wide study. J Eur Acad Dermatol Venereol 2013; 27: 1262-1268.
- 5) Egeberg A, Khalid U, Gislason GH, et al: Association of psoriatic disease with uveitis: a Danish nationwide cohort study. JAMA Dermatol 2015; 151: 1200-1205.
- 6) Charlton R, Green A, Shaddick G, et al: Risk of uveitis and inflammatory bowel disease in people with psoriatic arthritis: a population-based cohort study. Ann Rheum Dis 2018; 77: 277-280.

II-11 リスク因子

乾癬患者において、関節症状の発症につながるリスク因子が検討されている。

まず、乾癬皮疹の部位との関連を調べた研究はいくつかあり、頭、臀裂部、爪などの皮疹と関節症状の発症との関連について報告されているが、共通した結論には至っていない。例えば、頭部、臀裂部、爪に乾癬病変を有する患者が PsA と有意に関連するという論文もあれば、[1-3]、有意差は認めないとするものもある[4-7]。これらは後方視的な検討であるため、どれくらい詳細に皮疹の部位を観察していたのかは疑問である。一方、464 人の乾癬患者を前向きに追跡した研究では、51 人が PsA を発症し、単変量解析で爪の点状陥凹が有意に関連していた(P 値: 0.007) [8]。

また、シンガポールからの報告では、乾癬患者のうち関節症状との有意な関連は、PsA の家族歴(オッズ比 20.5 (95%CI 2.49-169.10))と皮疹の面積(オッズ比 2.52 (1.33-4.75))であった[9]。18 歳時に肥満を認めた乾癬患者は PsA 発症のリスクが有意に高い(オッズ比 1.06 (95%CI 1.02-1.10))とする報告もある[10]。

本邦患者の家族歴を調査した結果は、乾癬のみが 2.8~4.1%、PsA が 0.9~1.6%程度であった[11]。また、PsA は HLA-B27 との関連が有名だが、本邦においては HLA-B27 の保有率は 0.3~0.4%程度とされており[12, 13]、東アジアの他国(中国 2~9% [14, 15]、韓国 3~8% [16, 17]、台湾 7.7% [18])と比較しても少ない。HLA-B27 以外にも、-B8, -B38, -B39 などで PsA との関与が報告されている。

PsA を誘発する環境因子との関連を調べた報告はいくつかある。乾癬が発症する前 2 年間のコルチコステロイド内服薬の使用は PsA の発症リスクが有意に増加した(オッズ比 4.33 (95%CI 1.34-14.02)) 一方で、乾癬発症前 2 年での妊娠は PsA 発症の低下が有意であった(オッズ比 0.19 (0.05-0.95)) [19]。また別の論文では、治療を要した外傷(ハザード比 3.89 (95%CI 2.18-4.19))、風疹ワクチン接種(ハザード比 12.40 (1.20-122.14))、引っ越し(ハザード比 2.29 (1.21-4.4))、再発性口腔アフタ(ハザード比 4.20 (1.96-9.0))において PsA の発症リスクが有意に高かった[20]。さらに、身体ストレスと PsA の発症との関連を調べた論文では、骨(ハザード比 1.46 (95%CI 1.04-2.04))や関節(1.50 (1.19-1.90))の外傷は有意に高かったが、神経や皮膚の外傷との有意な相関はみられなかった[21]。

なお、PsA 患者における関節変形のリスク因子は「II-14 予後」の項に記した。

文献

- 1) Gladman DD, Farewell VT, Nadeau C: Clinical indicators of progression in psoriatic arthritis: multivariate relative risk model. J Rheumatol 1995; 22: 675-679.
- 2) Wilson FC, Icen M, Crowson CS, et al: Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a population-based study.

- Arthritis Rheum 2009; 61: 233-239.
- 3) Zanolli MD, Wikle JS: Joint complaints in psoriatic patients. *Int J Dermatol* 1992; 31: 488-491.
 - 4) Yang Q, Qu L, Tian H, et al: Prevalence and characteristics of psoriatic arthritis in Chinese patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25: 1409-1414.
 - 5) Love TJ, Gudjonsson JE, Valdimarsson H, Gudbjornsson B: Psoriatic arthritis and onycholysis: results from the cross-sectional Reykjavik psoriatic arthritis study. *J Rheumatol* 2012; 39: 1441-1444.
 - 6) Christophers E, Barker JN, Griffiths CE, et al: The risk of psoriatic arthritis remains constant following initial diagnosis of psoriasis among patients seen in European dermatology clinics. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24: 548-554.
 - 7) Stern RS: The epidemiology of joint complaints in patients with psoriasis. *J Rheumatol* 1985; 12: 315-320.
 - 8) Zenke Y, Ohara Y, Kobayashi D, et al: Nail findings in patients with psoriatic arthritis: a cross-sectional study with special reference to transverse grooves. *J Am Acad Dermatol* 2017; 77: 863-867.
 - 9) Eder L, Haddad A, Rosen CF, et al: The incidence and risk factors for psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a prospective cohort study. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68: 915-923.
 - 10) Tey HL, Ee HL, Tan AS, et al: Risk factors associated with having psoriatic arthritis in patients with cutaneous psoriasis. *J Dermatol* 2010; 37: 426-430.
 - 11) 山本俊幸、大槻マミ太郎、佐野栄紀、ほか. 本邦乾癬性関節炎患者の疫学調査：日本乾癬学会による3年間の集計結果. *日皮会誌* 2018; 128: 2835-2841.
 - 12) Tanaka H, Akaza T, Juli T: Report of the Japanese Central Bone Marrow Data Center. *Clin Transpl* 1996; 139-144.
 - 13) Yamaguchi A, Tsuchiya N, Mitsui H, et al: Association of HLA-B39 with HLA-B27-negative ankylosing spondylitis and pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis in Japanese patients: evidence for a role of the peptide-anchoring B pocket. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 1672-1677.
 - 14) Liu X, Li YR, Hu LH, et al: High frequencies of HLA-B27 in Chinese patients suspected of ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2010; 30: 1305-1309.
 - 15) Zeng QY, Chen R, Darmawan J, et al: Rheumatic diseases in China. *Arthritis Res Ther* 2008; 10: R17.
 - 16) Khan MA: HLA-B27 and its subtypes in world populations. *Curr Opin Rheumatol*

1995; 7: 263-269.

- 17) Kim T-G, Lee HJ, Youn JI, Kim TY, Han H: The association of psoriasis with human leukocyte antigens in Korean population and the influence of age of onset and sex. *J Invest Dermatol* 2000; 114: 309-313.
- 18) Wei JC, Sung-Ching HW, Hsu YW, et al: Interaction between HLA-B60 and HLA-B27 as a better predictor of ankylosing spondylitis in a Taiwanese population. *PLOS One* 2015; 10: e0137189.
- 19) Thumboo J, Uramoto K, Shbeeb MI, et al: Risk factors for the development of psoriatic arthritis: a population based nested case control study. *J Rheumatol* 2002; 29: 757-762.
- 20) Pattison E, Harrison BJ, Griffiths CEM, et al: Environmental risk factors for the development of psoriatic arthritis: results from a case-control study. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 672-676.
- 21) Thorarensen SM, Lu N, Ogdie A, et al: Physical trauma recorded in primary care is associated with the onset of psoriatic arthritis among patients with psoriasis. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 521-525.

II-12 患者 QOL 評価

PsA 患者に対して世界的に最も幅広く使用されているのは、健康関連 QOL を測定する尺度の Medical Outcomes Study Short Form36 (SF-36) (1) であるが、Dermatology Life Quality Index (DLQI) (2) や EuroQol 5-domain (EQ-5D) (3) など幅広く用いられる。さらに PsA において特異的に QOL を評価する方法としては、Psoriatic Arthritis Quality of Life (PsAQOL) が開発されている。

SF-36 : 包括的な健康状態を測る尺度として一般健康人にも用いられるもので、8 つの概念から成り立っており、オリジナルは身体的側面と精神的側面の 2 つのコンポーネント・サマリースコアを算出することができる。しかし日本を含むアジア諸国では推奨されておらず、2011 年に身体的側面・精神的側面に役割/社会的側面の QOL サマリースコアを加えた新しいスコアリング法が開発され使用されている (4)。

DLQI : 10 個の質問による 33 の異なる皮膚疾患に適応される患者 QOL に関する質問票で、皮膚疾患による仕事、娯楽、活動性、人間関係、症状、感情への影響を測定するもので、尋常性乾癬および PsA の臨床研究に広く用いられているだけでなく (2)、SF-36 との交差検証もされている (5)。また治療後の変化に対する感受性も検討されており尋常性乾癬ならびに PsA の臨床試験で有意な反応性を示した (6)。また Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA) が推奨する疾患活動性の指標の一つに採用されている (7)。

EQ-5D : 5 つの健康に関する尺度と visual analog scale (VAS) から構成され、5 つの尺度には、移動、身の回りの管理、日常生活、痛み/不快感、不安/ふさぎこみが含まれ、それぞれの項目を 3 段階でスコア化する (3)。

PsAQOL : PsA 患者の意見を取り込んで作成された評価項目 20 個から構成されており、EQ-5D と同様に日常生活ならびに不安、倦怠感などの項目がふくまれ、これまで約 10 年間で多くの臨床研究で信頼性と妥当性が報告されてきた (8)。ただし、これまでに PsAQOL の日本語版は公式には作られていないため、日本人患者における妥当性の検討はされていない。

最近ではノルウェーのコホート研究において、一般人口と比較し PsA の患者では SF-36 のいずれのコンポーネントにおいても有意な低下があると報告された。同じ研究では関節リウマチ患者においても同様の結果であったが、PsA 患者と関節リウマチ患者との比較では身体機能の項目のみ有意差があり、関節リウマチ患者で低かった。したがって、PsA 患者は関節リウマチ患者とほぼ同様の QOL の低下を来すことが示された (9)。PsAQOL は、オランダやシンガポールなどではそれぞれの自国語に翻訳されており、痛み VAS や HAQ、SF-36 などのほかの QOL 評価指標との高い相関があることが報告されている (10, 11)。PsA における QOL 評価には皮膚科疾患で一般的に使用される DLQI だけでなく、PsAQOL が臨床では用いられるべきと考えるが、PsAQOL は日本語版がなく、また一般人口との QOL を比較するためには、SF-36、EQ-5D も検討すべきである。

文献

- 1) Ware JE Jr, Sherbourne DC: The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992; 30: 473-483.
- 2) Finlay AY, Khan GK: Dermatology Life Quality Index (DLQI): a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol* 1994; 19: 210-216.
- 3) The EuroQol Group. EuroQol: a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* 1990; 16: 199-208.
- 4) Suzukamo Y, Fukuhara S, Green J, et al: Validation testing of a three-component model of Short Form-36 scores. *J Clin Epidemiol* 2011; 64: 301-308.
- 5) Nichol MB, Margolies JE, Lippe E, et al: The application of multiple quality-of-life instruments in individuals with mild-to-moderate psoriasis. *Pharmacoeconomics* 1996; 10: 644-653.
- 6) Kurwa HA, Finlay AY: Dermatology in-patient management greatly improves life quality. *Br J Dermatol* 1991; 133: 575-578.
- 7) Ritchlin CT, Kavanaugh A, Gladman DD, et al: Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1387-1394.
- 8) McKenna SP, Doward LC, Whalley D, et al: Development of the PsAQoL: a quality of life instrument specific to psoriatic arthritis 2004; 63: 162-169.
- 9) Michelsen B, Uhlig T, Sexton J, et al: Health-related quality of life in patients with psoriatic and rheumatoid arthritis: data from the prospective multicentre NOR-DMARD study compared with Norwegian general population controls. *Ann Rheum Dis* 2018; 77: 1290-1294.
- 10) Leung YY, Thumboo J, Rouse M and McKenna SP: Adaptation of Chinese and English versions of the Psoriatic Arthritis Quality of Life (PsAQoL) scale for use in Singapore. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2016; 17: 432-438.
- 11) Wink F, Arends S, McKenna S, et al: Validity of Reliability of the Dutch Adaptation of the Psoriatic Arthritis Quality of Life (PsAQoL) Questionnaire. *PLoS One* 2013; 8: e55912.

II-13 スクリーニングのための質問票

PsA のスクリーニングツールとして Psoriasis and Arthritis Screening Questionnaire (PASQ)、Psoriasis Epidemiology Screening Tool (PEST)、Toronto Psoriatic Arthritis Screen (ToPAS)、Psoriatic Arthritis Screening and Evaluation (PASE)、Early Psoriatic Arthritis Screening Questionnaire (EARP) ならびにその日本語版である J-EARP が近年用いられている。いずれも質問票によるセルフスクリーニングツールである。

949 名の乾癬患者における PsA の診断をリウマチ医における診断をもとに PEST、PASQ、ToPAS の有用性を RCT (PREPARE 試験) で検討されている。このコホートでは約 30% がリウマチ医によって PsA と診断されている。全患者における感度・特異度は PEST で 0.84 (95%CI 0.75-0.90) ・ 0.75 (0.69-0.81)、PASQ が 0.67 (0.57-0.77) ・ 0.64 (0.57-0.70)、ToPAS は 0.77 (0.67-0.85) ・ 0.72 (0.65-0.78) で、すでに PsA と診断を受けた患者に対する感度はそれぞれ 0.95 (0.86-0.99)、0.72 (0.57-0.84)、0.84 (0.72-0.92) であった。この試験ではいずれの 3 つのスクリーニングツールとも陰性的中率は 0.83 以上と高く、スクリーニングツールではリウマチ医へ紹介すべき患者の選択に適していることが示唆された (1)。

CONTEST 試験 (2) では、PsA の診断をうけたことのない乾癬患者における PASE、PEST、ToPAS の有用性の検討を、また Walsh らも同様の 3 つのツールの検討を行っている。その結果、各報告における感度はそれぞれ、75-77%、68%-85% となり、PREPARE 試験の 67-84% とほぼ同等であった。しかし特異度は低く、それぞれ 30-39% と 45-55% であった。ほかにも PEST、PASQ、ToPAS および PASE は諸外国における多数のコホート研究における有用性が報告されているが、留意すべき点も指摘されており、筋骨格系の症状の有無や乾癬の重症度、全身治療の有無などコホートのバックグラウンドによって各ツールの感度、特異度が大きく変動することが指摘されている (3)。

EARP、J-EARP は、各々コホート研究にて高い感度 (91.6%、97.2%)、特異度 (85.2%、97.2%) を示した。J-EARP においては日本人における検討である (4, 5)。

PASE は米国におけるコホート研究にて PsA 患者の治療反応の指標になりえることが示されているが、PEST と ToPAS は疾患活動性との相関が明らかでなかった (6)。

また EARP と J-EARP も疾患活動性との相関が認められていない (3, 4)。

質問票を用いた早期発見のための診断ツールは複数あるが、日本語版を各製薬会社が患者配布用パンフレットに採用しているものの、多岐にわたるため統一されたツールはなく、実際の使用状況も不明である。さらに日本人における各ツールの比較検討はされていない。

文献

- 1) Mease PJ, Gladman DD, Helliwell P, et al: Comparative performance of psoriatic arthritis screening tools in patients with psoriasis in European/North American dermatology clinics. *J Am Acad Dermatol* 2012; 71: 649-655.

- 2) Coates LC, Aslam T, Burden AD, Burden-The E, et al: Comparison of three screening tools to detect psoriatic arthritis in patients with psoriasis (CONTEST study). *Br J Dermatol* 2013; 168: 802-807.
- 3) Walsh JA, Duffin KC, Krueger GG and Clegg DO: Limitations in screening instruments for psoriatic arthritis: a comparison of instruments in patients with psoriasis. *J Rheumatol* 2013; 40: 287-293.
- 4) Tinazzi I, Adami S, Zanoli EM, et al: The early psoriatic arthritis screening questionnaire: a simple and fast method for the identification of arthritis in patients with psoriasis. *Rheumatology* 2012; 51: 2058-2063.
- 5) Maejima H, Katayama C, Taniguchi T, et al: Japanese version of the early psoriatic arthritis screening questionnaire (EARP). *J Dermatol* 2016; 43: 385-388.
- 6) Dominguez PL, Husmi ME, Holt EW, et al: Validity, reliability, and sensitivity-to-change properties of the psoriatic arthritis screening and evaluation questionnaire. *Arch Dermatol Res* 2009; 201: 573-579.

II-14 予後

PsA の予後を前向きに長期間検討した大規模なコホート研究はみられないが、いくつかの臨床研究によると多くの例で少しずつ関節の変形が進むようである[1]。たとえば、Gladman は、初診時には半数以上の PsA 患者に関節の変形がみられなかったが、10 年後には 58% の患者に 5 関節以上の変形、16% の患者に 1~4 関節の変形がみられ、変形がみられなかったのは 26% であったと報告している [2]。Queiro-Silva らは、初診時に画像上の変化がみられなかった PsA 患者 71 名を最長 10 年フォローしたところ、32 名 (45%) に関節のびらんや変形がみられるようになり、その 56% が多関節炎 (5 関節以上) 型、6% が遠位関節炎型、19% が少関節炎型、19% が脊椎炎型で発症し、最終観察時には 24% が脊椎炎型、34% が多関節炎型、39% が少関節炎型、3% がムチランス型であったと報告している [3]。彼らの研究では、関節のびらんや狭小化は初診時から平均 20±4 ヶ月後にみられるようになった。一方で、間歇的に関節炎の症状が現れるがその間長期に寛解がみられる例、関節痛はあるが炎症が軽度で進行が緩やかな例や進行しない例もみられる [1]。

関節変形を予測する因子としては、5 関節以上の活動性の関節炎 (特に関節の腫脹)、指炎など関節外病変の存在、赤血球沈降速度の亢進、血清 CRP 値の高値 (1.0 mg/dl 以上) などが指摘されている [1, 3, 4-7]。

PsA の症状が出現してから診断までの期間が 6 ヶ月遅れると画像上の変化や機能の障害が有意に多くみられたという報告を始め、症状が出現してから診断までの期間が遅れると予後が悪くなるということがいくつかの臨床研究で示されている [8-10]。進行するとムチランス変形、脊椎病変では脊椎強直をきたし、不可逆的な重度の身体機能障害をきたすため、早期に診断して治療を開始することが予後を改善する可能性が示唆される [1, 6]。特に前述の因子がみられる場合や既に画像上の関節の変形がみられる場合には、遅滞なく診断して治療方針を検討すべきであろう [6]。

文献

1. Helliwell PS, Ruderman EM. Natural history, prognosis, and socioeconomic aspects of psoriatic arthritis. *Rheum Dis N Am* 2015; 41: 581-591.
2. Gladman DD. Natural history of psoriatic arthritis. *Baillieres Clin Rheumatol* 1994; 8: 379-394.
3. Queiro-Silva R, Torre-Alonso JC, Tintur -Eguren T, López-Lagunas I. A polyarticular onset predicts erosive and deforming disease in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 68-70.
4. Gladman DD, Farewell VT, Nadeau C. Clinical indicators of progression in psoriatic arthritis: multivariate relative risk model. *J Rheumatol* 1995; 22: 675-679.

5. Simon P, Pfoehler C, Bergner R, Schreiber M, Pfreundschuh M, Assmann G. Swollen joint count in psoriatic arthritis is associated with progressive radiological damage in hands and feet. *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30: 45-50.
6. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 499-510.
7. Gladman DD, Mease PJ, Choy EHS, et al. Risk factors for radiographic progression in psoriatic arthritis: subanalysis of the randomized controlled trial ADEPT. *Arthritis Res Ther* 2010; 12: R113.
8. Haroon M, Gallagher P, Fitzgerald O. Diagnostic delay of more than 6 months contributes to poor radiographic and functional outcome in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 1045-1050.
9. Theander E, Husmark T, Alenius GM, et al. Early psoriatic arthritis: short symptom duration, male gender and preserved physical functioning at presentation predict favourable outcome at 5-year follow-up. Results from the Swedish Early Psoriatic Arthritis Register (SwePsA). *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 407-413.
10. Gladman DD, Thavaneswaran A, Chandran V, Cook RJ. Do patients with psoriatic arthritis who present early fare better than those presenting later in the disease? *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 2152-2154.

III PsA の画像検査の方法および所見

III-1 一般的事項

単純 X 線写真 (PXR) (表 1) は、骨成分が良好に描出されるため、評価は骨びらん、骨新生、関節破壊、骨吸収、関節配列の変形、関節強直などの構造変化に限られる。このような限界があるが、安価で基本的にどの医療施設でも、どの部位にも行える検査であるため、PsA が疑われる患者においてまず行われるべき画像検査である (1)。

磁気共鳴画像 (MRI) と超音波検査 (US) (表 1) は、構造変化をきたす前の付着部炎、滑膜炎、関節周囲炎、骨髄浮腫 (US では不可) などの炎症性変化を捉えることが可能である (2, 3)。US は関節内や付着部の炎症所見が侵襲なく観察できる。さらに、付着部炎を主体とした病態が詳細に確認できる場合があるため、実臨床では PsA の早期診断、活動性の評価、および治療方針の決定に役立つ可能性がある。また、診察の場で患者さんを前にリアルタイムで画像所見が得られるため、治療の重症性などについて説明する上でも非常に有用なツールであり、PsA 診療の質の向上に寄与すると考えられる。x

コンピュータ断層 (CT) (表 1) は、高空間分解能の容積画像データが得られるので、仙腸関節、椎間関節、肋椎関節など臓器の重なるの多い部位や複雑な形態をした関節の構造変化の評価に有用である。

MRI と US に共通の利点は、放射線被曝がないことと炎症性変化を捉える点に優れていることであり、早期診断と治療効果判定に有用な画像検査である。MRI の欠点としては、①PsA の好発する指趾の遠位指 (趾) 節間 (DIP) 関節でアーチファクトを発生し易い、②雑音信号比の良い二次元画像では指 (趾) 節間関節について解剖学的に直交する 3 断面が得にくい、③撮像に時間が掛かり (30 分程度)、疼痛のある患者への負担が大きい、また、安静が保てなければ動きのアーチファクトを生じ易いことが挙げられる。滑膜炎の描出には非造影検査よりも造影検査が優れることが報告されている (4)。しかし、ガドリニウム造影剤は、腎不全患者や透析患者への使用が禁忌とされており、また、価格が高価である。US の欠点としては、①術者依存性の高い検査である、②装置間の客観的な互換性に欠ける、③検査は四肢の関節に限られ、脊椎や仙腸関節の評価が出来ない、④四肢関節であっても骨組織で囲まれた関節内や骨髄浮腫の評価が出来ないことが挙げられる。

表 1. 各検査の長所と欠点

	PXR	MRI	US	CT
放射線被曝	有り	無し	無し	有り
アーチファクト	無し	DIP 関節で発生し 易い	(検査の質に術者 依存性あり)	少ない

空間分解能	高い	低い	高い	高い
濃度分解能	低い	高い	(パワードプラで 血流感度が高い)	低い
検査へのアクセス	良好	施設により異なる	施設により異なる	良好
検査時間	短い	長い	長い	短い

III-2 四肢病変と体軸病変の画像診断

2-1) 四肢病変の画像診断

PXRは、手では手関節～指尖部を含む2方向写真、足では足関節～趾尖部を含む2方向写真を撮影する。PXRの所見として、bare areaの辺縁性骨びらんや中心性骨びらん、付着部の骨びらん、関節破壊(pencil-in-cap、arthritis mutilans)、関節裂隙の狭小化、関節強直、指(趾)先端骨融解(acro-osteolysis)、毛羽立った傍関節骨形成(fluffy new bone formation、whiskering)、骨膜骨形成、付着部骨棘(enthesophyte)、関節周囲の軟部組織腫脹(peri-arthritis)、指趾炎(dactylitis、sausage digit)、関節周囲の骨粗鬆症の欠如、象牙状の骨硬化を認めることがある(5)。手足では、病変の分布は非対称性で、しばしば列配列をとる(図1)。手足に比べて四肢の大関節が侵される頻度は少ない。症状のある肩関節、肘関節、股関節、膝関節について、2方向の写真を撮影する。基本的に手足と同様の画像所見を呈するが、一般的に四肢の大関節では所見に乏しく、関節外の大腿骨大転子、坐骨結節、膝蓋骨、踵骨などの腱や靭帯の付着部に毛羽立った骨新生や付着部骨棘を認めることがある(6)。



図 1. 小指単純 X 線写真正面像：病変が小指に列配列した症例。中節骨遠位部に毛羽立った傍関節性骨新生、基節骨骨幹に骨膜骨形成、中手指節関節に辺縁性骨びらんを認める。

臨床的に疑わしいが、PXR で診断が付かない場合には、症状のある部位の MRI または US を行う。付着部炎、関節包滑膜炎、腱鞘滑膜炎、関節周囲炎、骨びらん、関節周囲骨新生 (PXR を参考にする)、骨髄浮腫 (MRI のみ) に注目して評価する (7)。MRI 検査では、関節に対して解剖学的 3 断面を撮像する。撮像は基本的に、T1 強調像 (ないしプロトン密度強調像)、T2 強調像、T2 強調脂肪抑制像を組み合わせで行う (図 2)。造影検査を追加する場合には、造影 T1 強調像を解剖学的 3 断面で撮像を行う。

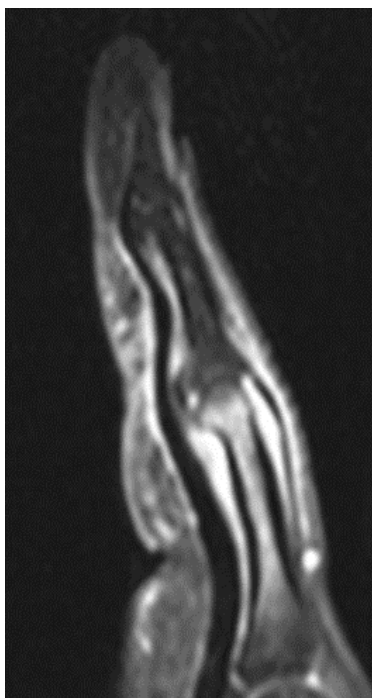


図 2. 第 3 指の MRI 造影脂肪抑制矢状断像：掌側では屈筋腱に腱鞘炎を認め、背側では伸筋腱中央索の中節骨基部の付着部炎と関節周囲炎を認める。また、基節骨の骨頭から骨幹に広範な骨髄浮腫を認める。

US では、B モードにより付着部の形状、滑膜増殖、骨びらんと骨新生などの形態評価を行い、カラードプラないしパワードプラにより、付着部炎や滑膜炎による血流状態の評価を行う。パワードプラは血流感度が良いので、カラードプラよりも炎症の検出には適している。

US での観察対象としては、関節・腱・付着部の観察が重要である。

関節：RA では関節内の滑膜炎が主な病態であるのに対し、PsA では腱や靭帯の付着部炎から二次性に関節内滑膜炎が起こるとされている。それを反映して、PsA の末梢関節では US でドプラシグナルを伴う炎症所見が関節内滑膜のみならず腱付着部や関節外にもみられ

ることが多い(図 3)。これらの関節内滑膜炎以外の所見を伴う点は、RA や OA との鑑別において重要なポイントとなる。さらに、骨びらんに加えて骨増殖像、DIP 関節に炎症性滑膜増殖像などがみられることも特徴といえる。

腱：手指の末梢には屈筋腱や伸筋腱の周囲に炎症が起こり、PsA 患者での屈筋腱鞘滑膜炎は頻度が高いとされている (8) (図 3)。その US 画像としては腱鞘滑膜の肥厚による腱周囲の低エコー領域の増加やその部位に一致したパワードブラシグナルが特徴である。また、伸筋腱においては MCP 関節レベルで中手骨頭や近位側で腱周囲に炎症を認めることがあり、peritenon extensor tendon inflammation (PTI) パターンと呼ばれる (9)。伸筋腱で PTI パターンを呈する背景には、PsA の関節内外に存在する付着部 (enthesis) と機能的付着部 (functional enthesis) の影響があると考えられる (図 3)。

付着部：短橈側手根伸筋腱の上腕骨外側上顆への付着部やアキレス腱の踵骨への付着部といった大きな付着部の炎症所見は、PsA に対する US の評価において最も重要である。付着部炎の US では B モードによる腱の構造破綻・腱の肥厚・付着部の骨びらん・付着部の腱の石灰化などの構造変化に加えて、パワードブラシグナル陽性所見の有無を観察する。どの付着部を撮像するかについては決まっていないが、Outcome Measures in Rheumatology (OMERACT) による推奨は伸筋腱の上腕骨外側上顆付着部・大腿四頭筋腱の膝蓋骨付着部・膝蓋腱の膝蓋骨付着部・アキレス腱の踵骨付着部の 4 か所を左右両側の 8 か所としている (10) (図 3)。

PsA の診断において US を用いることが有用であるとする報告が散見される一方で、関節内滑膜炎や腱周囲の炎症ならびに付着部炎のそれぞれについてどの部位をどのように評価すべきかという点についての決まりはなく、また身体所見に対する優位性の正確な評価は行われていない (11)。

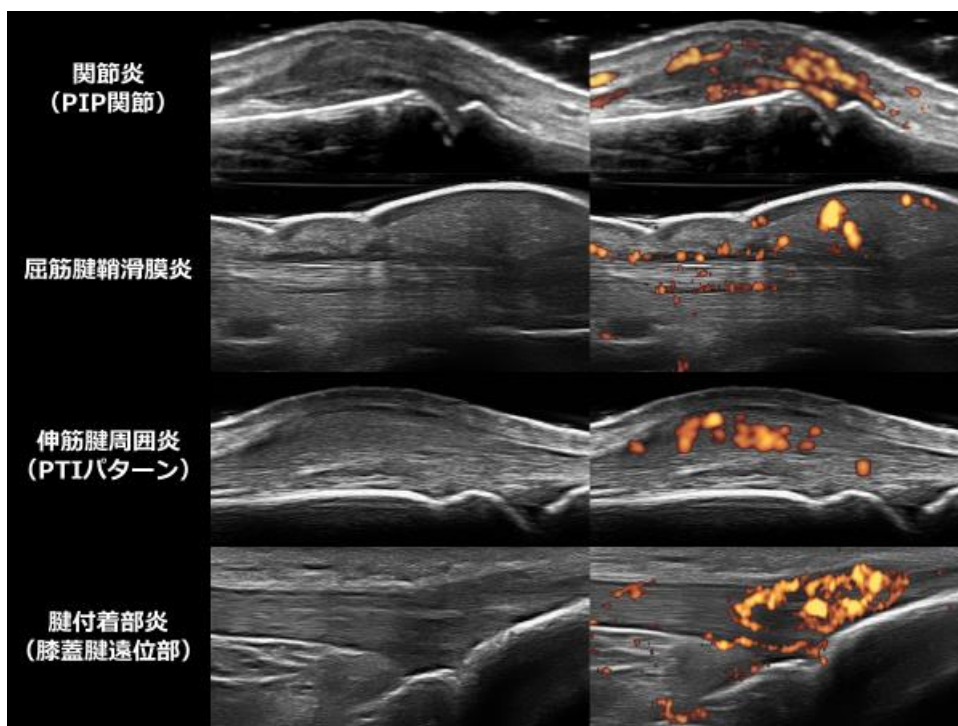


図 3. 関節炎 (PIP 関節) : 伸筋腱や関節包の中節骨付着部を中心に炎症所見が関節内外にみられる。

屈筋腱鞘滑膜炎 : 屈筋腱周囲に滑膜肥厚とパワードブラシグナルがみられる。また深指屈筋腱と浅指屈筋腱の間にも炎症所見がみられる。

伸筋腱周囲炎 (PTI パターン) : 手指 MCP 関節レベルにおいて、伸筋腱周囲に炎症所見を認める。伸筋腱と皮下組織の間に炎症性組織の増殖がみられる。

腱付着部炎 (膝蓋腱遠位部) : 膝蓋腱の脛骨付着部に腱自体の肥厚・フィブリラパターンの消失・骨びらんおよびパワードブラシグナルを認め、腱付着部炎所見がみられる。

いずれも左側がグレイスケール画像で右側がパワードブラ画像

2-2) 体軸病変の画像診断

頚椎、胸椎、腰椎、仙腸関節の中で症状のある部位について、PXR を脊椎は 2 方向撮影、仙腸関節は正面像と両側斜位像の 3 方向撮影を行う。脊椎についても、椎間関節などの評価が必要であれば、斜位像を加える。また、炎症性腰痛患者では腰椎と仙腸関節を併せて撮影する。

頚椎では椎体前縁に沿った辺縁性靭帯骨棘 (marginal syndesmophyte) や傍椎体骨形成 (paravertebral ossification) をきたすことがある。また、椎間関節を侵し、骨びらん、骨新生、関節裂隙狭小化、関節強直を認めることがある。まれに環軸関節脱臼をきたすこともある。胸腰椎では、強直性脊椎炎 (AS) と異なり、椎体の右前方優位に非対称性の傍椎体骨形成を認める。AS のような椎体の方角化はなく、椎間関節を侵す頻度も少ない。仙腸関節は両側を侵すことが多いが、AS と異なり多くは片側優位である。滑膜関節部の腸骨側の

骨びらんと骨硬化で始まり、やがて仙骨側にも骨びらんと骨硬化が出現する。骨びらんにより関節裂隙が開大するが、末期には関節強直を生じる。仙腸関節の靭帯結合部では靭帯骨化が起き、末期には強直をきたす (12)。

臨床的に疑わしいが、PXR で診断が付かない場合には、CT ないし MRI を行う。US は Axial PsA の適応外である。MRI は構造変化をきたす前の炎症性変化を捉えられる。脊椎では、椎体隅角の付着部に限局性の骨髄浮腫 (inflammatory corner lesion) をきたす (13)。炎症が収まり慢性化すると隅角に脂肪沈着が起きる。一方、椎体終板全体に骨びらんと終板下骨に骨髄浮腫を認めることがある (AS の Andersson 病変に相当)。脊椎の後方成分では、椎間関節や肋椎関節にも付着部炎による変化を認める。仙腸関節では、骨びらんと軟骨下骨髄浮腫を認め、慢性期には軟骨下骨に脂肪沈着がおき、終末期には関節強直をきたす。これらの変化は AS に類似するが、AS と比べて左右非対称的な分布を示すことが多い。PsA を含む脊椎関節炎の仙腸関節病変の評価において、MRI の有用性が認められ、脊椎関節炎の ASAS classification criteria (2009 年) において評価項目に加えられた (14)。

全脊椎 MRI は脊椎全体の把握やサブクリニカル病変の検出に有用との報告があるが (15)、ルーチン検査に至っていない。CT は、横断画像であるため臓器の重なり像がないこと、さらに高精細画像データから 3 軸方向の画像再構成が可能であることにより、脊椎や仙腸関節の軽微な構造変化を PXR よりも正確に捉えることが出来る。

III-3 四肢病変と体軸病変の画像による治療効果判定

3-1) 四肢病変の画像による治療効果判定

PXR による手足の半定量的評価法はいくつかあるが、Sharp-van der Heijde Modified Scoring Method が最も妥当性が高いとされている (16)。手と足の RA のスコアリングを PsA 仕様に改変したもので、両側の手と足の関節について、骨びらんと関節裂隙の狭小化を点数化して評価する。

European League Against Rheumatism (EULAR) は、US と MRI を滑膜炎や付着部炎の活動性の評価法として推奨している (17)。MRI による半定量的評価法はいくつか提案がなされているが、EULAR は、OMERACT Psoriatic Arthritis Magnetic Resonance Imaging Scoring System (PsAMRIS) を推奨している。US による半定量的評価法もいくつか提案がなされているが、コンセンサスの得られたものは未だ確立していない (18)。

PsA の疾患活動性を評価する方法として DAPSA・DAS28・CPDAI・PASDAS などがあるが、それらは身体所見に基づいている。US で見た関節内滑膜炎・腱周囲の炎症所見および付着部炎と身体所見との一致率は決して高いとは言えず、US が身体所見では検出できないサブクリニカルな炎症を検出できる可能性があるといえる。しかし、MDA・DAPSA および Boolean の寛解基準を満たしていれば US での寛解が得られていることが多く、診断や疾患活動性評価においては身体所見の重要性を認識したうえで US を補助的に使用することが望ましいと考

えられる。

3-2) 体軸病変の画像による治療効果判定

PXR や MRI を用いた脊椎や仙腸関節病変に対する PsA に特化した評価法はない。AS の評価法を転用して評価することがある。

III-4 その他の画像検査

核医学検査は、放射性医薬品を使って臓器の代謝状態を知る検査である。全身の検索が出来る利点がある。骨シンチグラフィやガリウムシンチグラフィは骨代謝の亢進部位や炎症部位に放射性医薬品が集積するため、関節炎の全身検索に有用である。positron emission tomography (PET) は、フッ素の同位元素を使った FDG-PET が、悪性腫瘍の診断目的にもっぱら臨床利用されているが、関節炎などの炎症病変の検出にも感度が高いことが知られている (19)。また、最近では CT や MRI 装置とのフュージョンも行われており、核医学検査の弱点であった空間分解能を補完したり、MRI 検査との多因子解析に用いられるようになった。しかし、PET 検査は高価であり、関節炎への利用は保険適応外である。

トモシンセシスは、従来の断層写真のような断層画像が、低線量でデジタルデータで得られる断層撮影法である。臓器の重なるの無い高分解能の画像が得られるので、構造変化の描出に適している (20)。

二重エネルギーCT (Dual Energy CT : DE-CT) は、エネルギーの異なる X 線を照射して画像を得る CT 装置である。DE-CT で造影検査を行うと、ヨード成分を他の組織と識別して抽出することが出来る。抽出したヨードに色付けをして元画像に重ね合わせると、炎症病変を強調した高分解能の CT 画像 (DE-CT ヨードマップ) が作成でき、PsA の診断に有用との報告がある (21)。

文献

- 1) Poggenborg R P, Østergaard M, Terslev L: Imaging in psoriatic arthritis. *Rheum Dis Clin N Am* 2015; 41: 593-613.
- 2) Glinatsi D, Bird P, Gandjbakhch F, et al: Validation of the OMERACT Psoriatic Arthritis Magnetic Resonance Imaging Score (PsAMRIS) for the hand and foot in a randomized placebo-controlled trial. *J Rheumatol* 2015; 42: 2473-2479.
- 3) Bruyn GA, Naredo E, Iagnocco A, et al: The OMERACT Ultrasound Working Group 10 years on: update at OMERACT 12. *J Rheumatol* 2015; 42: 2172-2176.
- 4) Stomp A, Krabben A, van der Heijde D, et al: Aiming for a simpler early arthritis MRI protocol: can Gd contrast administration be eliminated? *Eur Radiol* 2015; 25:1520-1527.

- 5) Brower AC, Flemming DJ: Psoriatic arthritis. In *Arthritis in black and white*. 3rd edition, (Philadelphia) Elsevier, Saunders, 2012; 200-214.
- 6) Resnick D, Niwayama G: Psoriatic arthritis. In Resnick D editor: *Diagnosis of bone and joint disorders*, 3rd edition, (Philadelphia) W.B. Saunders, 1995; 1075-1102.
- 7) Bøyesen P, McQueen FM, Gandjbakhch F, et al: The OMERACT Psoriatic Arthritis Magnetic Resonance Imaging Score (PsAMRIS) Is Reliable and Sensitive to Change: Results from an OMERACT Workshop *J Rheum*. 2011; 2034-2038.
- 8) Tan AL, Fukuba E, Halliday NA, et al: High-resolution MRI assessment of dactylitis in psoriatic arthritis shows flexor tendon pulley and sheath-related enthesitis. *Ann Rheum Dis*. 2015; 74: 185-189.
- 9) Gutierrez M, Filippucci E, Salaffi F, et al: Differential diagnosis between rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis: the value of ultrasound findings at metacarpophalangeal joints level. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70: 1111-1114.
- 10) Balint PV, Terslev L, Aegerter P, et al: Reliability of a consensus-based ultrasound definition and scoring for enthesitis in spondyloarthritis and psoriatic arthritis: an OMERACT US initiative. *Ann Rheum Dis*. 2018; 77: 1730-1735.
- 11) Zabotti A, Bandinelli F, Batticciotto A, et al: Musculoskeletal ultrasonography for psoriatic arthritis and psoriasis patients: a systematic literature review. *Rheumatology (Oxford)*. 2017; 56: 1518-1532.
- 12) Lubrano E, Marchesoni A, Olivieri I, et al: The Radiological Assessment of Axial Involvement in Psoriatic Arthritis. *J Rheum Suppl* 2012; 39: Suppl 89; 54-56.
- 13) Hermann K-G A, Baraliakos X, van der Heijde D, et al: Descriptions of spinal MRI lesions and definition of a positive MRI of the spine in axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI study group. *Ann Rheum Dis* 2012; 71:1278-1288.
- 14) Wassenberg S: Radiographic scoring methods in psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2015; 33 (Suppl. 93): S55-S59.
- 15) Bennett AN, Marzo-Ortega H, Rehman A, et al: The evidence for whole-spine MRI in the assessment of axial spondyloarthropathy. *Rheumatology* 2010; 49: 426-432.
- 16) Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, et al: The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. 2009; 68: (Suppl II) ii1-ii44.

- 17) Mandl P, Navarro-Compán V, Terslev L, et al: EULAR recommendations for the use of imaging in the diagnosis and management of spondyloarthritis in clinical practice. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 1327-1339.
- 18) Ficjan A, Husic R, Gretler J, et al: Ultrasound composite scores for the assessment of inflammatory and structural pathologies in Psoriatic Arthritis (PsASon-Score). *Arthritis Research & Therapy* 2014; 16: 476.
- 19) Yamashita H, Kubota K, Mimori A: Clinical value of whole-body PET/CT in patients with active rheumatic diseases. *Arthritis Research & Therapy* 2014; 16:423.
- 20) Hayashi D, Xu L, Roemer FW, et al: Detection of osteophytes and subchondral cysts in the knee with use of tomosynthesis. *Radiology* 2012; 263: 206-215.
- 21) Fukuda T, Umezawa Y, Tojo S, et al: Initial experience of using dual-energy CT with an iodine overlay image for hand psoriatic arthritis: comparison study with contrast-enhanced MR imaging. *Radiology* 2017; 284: 134-142.

第 IV 章 PsA の診療の流れと治療指針

IV-1 診断までの診療の流れ

PsA は、急速に関節破壊が進行してムチランス変形をきたす一部の患者を除くと、RA より緩徐に進行するために病識が乏しい場合も多い。しかしながら自然寛解は極めてまれで (1)、未治療のまま進行すれば日常生活や就労が大きく妨げられるのみならず、不可逆的な重度の身体機能障害にもつながるため (2)、適確な早期診断が必要である。図 1 に PsA 診療の概略を示す。PsA の診断は、II～III 章で述べた理学的所見、皮膚と爪の所見、問診、血液検査、画像検査の結果を総合して判断する。

問診と理学的所見：PsA の関節症状は多彩なため、四肢の末梢関節炎だけでなく、附着部炎や指趾炎の所見、体軸関節炎（頸部や腰背部）の症状の有無に注意する (1, 3, 4)。問診では、痛みのため夜間に目覚める、朝にこわばる、関節が腫れる、といった自覚症状と、それが安静で悪化し運動によって軽快するかを確認する。家族歴など PsA のリスク因子や、炎症性腸疾患、ブドウ膜炎のような併存疾患を聴取する。既存の質問票は、適宜、診療に活用する (5)。

血液検査：PsA に特異的なバイオマーカーはないが、リウマチ因子や抗 CCP 抗体の測定は RA との鑑別に役立つ。血沈や CRP、MMP-3 は早期には上昇しにくい、日常診療で比較的測定が容易で、関節炎の活動性指標となる。反応性関節炎などの除外のため、感染症も適宜、評価する。

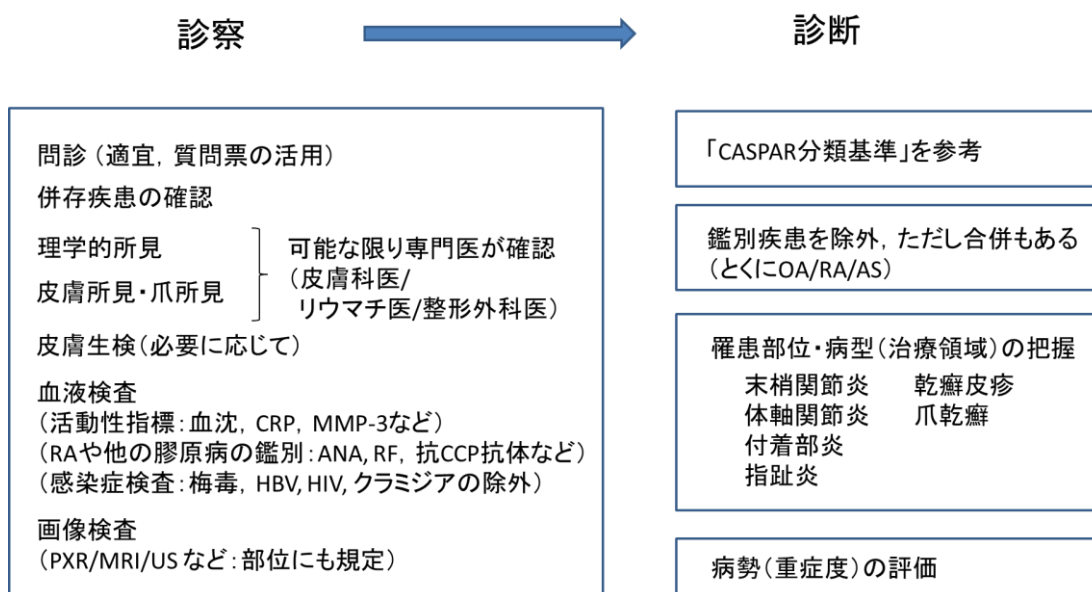
画像検査：施行できる検査の種類は、施設および対象部位に規定される。単純 X 線写真 (PXR) はもっとも簡便で第一選択となるが、時間経過後の構造変化を捉えるもので早期診断に向かない。

診断：鑑別疾患（とくに OA, RA, AS 等）を除外し、「CASPAR 分類基準」を参考に診断する。治療前に病型と罹患部位、皮疹を含めた治療領域を把握し、病勢を評価する。

リウマチ医と皮膚科医の連携

PsA は、患者のほぼ 9 割で皮膚症状が関節症状に先行あるいは同時に出現するため、皮膚科医が関節症状の出現をいち早く認識できる立場にある。「II-7 鑑別診断」で述べたように、乾癬患者の関節痛の訴えが PsA とは限らない (6) ため、リウマチ領域の専門医の診察がしばしば必要で、関節症状の評価と治療方針に大きな役割を果たす。他方、乾癬の皮膚症状や爪症状の正しい評価と治療に皮膚科医が果たすべき役割も大きい。皮膚科専門医とリウマチ専門医の間で連携を取りつつ PsA 患者を診療することは、正しい診断や病像の把握、的確な治療による患者 QOL 向上につながる (7)。

図 1. PsA の診療の流れ



文献

- 1) Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD: Psoriatic Arthritis. N Engl J Med 2017; 376: 957-970.
- 2) Haroon M, Gallagher P, FitzGerald O: Diagnostic delay of more than 6 months contributes to poor radiographic and functional outcome in psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis 2015; 74: 1045-1050.
- 3) Polachek A, Li S, Chandran V, Gladman DD: Clinical Enthesitis in a Prospective Longitudinal Psoriatic Arthritis Cohort: Incidence, Prevalence, Characteristics, and Outcome. Arthritis Care Res (Hoboken) 2017; 69: 1685-1691.
- 4) Sieper J, Poddubnyy D: Axial spondyloarthritis. Lancet 2017; 390(10089): 73-84.
- 5) Villani AP, Rouzaud M, Sevrain M, et al: Symptoms dermatologists should look for in daily practice to improve detection of psoriatic arthritis in psoriasis patients: an expert group consensus. J Eur Acad Dermatol Venereol 2014; 28 Suppl 5: 27-32.
- 6) Mody E, Husni ME, Schur P, Qureshi AA: Multidisciplinary evaluation of patients with psoriasis presenting with musculoskeletal pain: a dermatology: rheumatology clinic experience. Br J Dermatol 2007; 157: 1050-1051.
- 7) 朝比奈昭彦ほか: 乾癬性関節炎診療における医師間の連携の実態について. 日皮会誌 2018 (投稿中).

IV-2 治療目的と治療指針

1) 治療目的と早期治療の必要性

PsA の治療目的は、関節の腫脹や圧痛、疼痛を緩和ないし消失させ、身体機能障害の改善を通じて日常生活への弊害を取り除き、患者 QOL を向上させることである。さらに、関節の破壊や変形が不可逆的なため、これを予防し進行させないことが重要である。そのため、PsA を早期に診断し治療を開始することが大切と考えられる (1, 2)。欧州リウマチ学会 (European League against Rheumatic Diseases: EULAR) では、活動性の関節炎の治療開始の目安は 3 か月以内と記載している (3)。なお、RA では、1-2 年以内の早期治療が長期の関節予後に重要であることを示す多くのエビデンスがあり、PsA においても、そうしたエビデンスの集積が望まれる (3) (「II-14 予後」参照)。

2) 治療目標、T2T とタイトコントロール

T2T (T to T; treat to target) は具体的な到達目標と期限を定めて治療することで、RA の治療と同様に、PsA でもこの方法が提唱されている (3, 4)。PsA の治療目標として、寛解、すなわち疾患活動性のない状態を目指すべきであるが、多くの患者ではその達成が困難なため、最小疾患活動性 (minimal disease activity; MDA) や低疾患活動性 (low disease activity; LDA) が目標に掲げられている。PsA における MDA の指標が確立しているとは言い難いが、欧米を中心とする専門家よりなる GRAPPA (Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis) は、表 1 に示す MDA 評価基準を示している (5, 6)。その他、DAPSA を利用した評価基準などがある (7, 8) (疾患活動性は「II-8 重症度の評価」参照)。

発症して 2 年以内の早期の PsA 患者を対象とした海外 RCT (TICOPA trial) において、MDA を目標に定めて一定のプロトコールをもとに毎月治療の調節を行い、不応性であればその都度、治療を強力にする tight control 群と、通常の診療で治療調節を行う standard care 群で、治療効果の比較が行われた (9)。その結果、48 週後の関節炎の活動性は、ACR20, 50, 70 とも tight control 群が standard care 群より有意に高い改善を示し、PASI75 で評価した皮疹も tight control 群の改善が有意に良好であった。したがって、PsA の治療は MDA の達成を目標に T2T を実践することが有意義と考えられる。なお、tight control 群は、使用する生物学的製剤として選定された TNF 阻害薬の処方率が 4 割近くに上り、抗リウマチ薬との併用率も高く、治療に伴う有害事象がより高率に生じていた。患者側の負担や費用面の課題もあり、治療方針について患者と話し合う必要がある (10)。

表1. GRAPPA が提唱する MDA

腫脹関節数 ≤ 1 (66 関節評価)
圧痛関節数 ≤ 1 (66 関節評価)
PASI ≤ 1 または BSA $\leq 3\%$
疼痛 VAS ≤ 15 (Max 100)
患者による疾患活動性全般評価 ≤ 20 (Max 100)
HAQ ≤ 0.5 (Max 3.0)
付着部圧痛点 ≤ 1
(上記 7 項目のうち 5 項目を満たす)


3) 治療方法と対応する CQ

表 2 に、PsA の治療方法ならびに第 V 章の CQ との対応を示す。PsA の病態や極めて多彩な臨床症状からわかるように、PsA の治療には RA の治療方針がそのままでは当てはまらず、PsA 独自のエビデンスが必要である。表中に、各製剤の皮膚症状に対する有効性も合わせて記した。本邦で、MTX は PsA に対する保険上の適用疾患ではなかったが、後述のように 2018 年よりその使用が公知申請により認められた。MTX 以外の従来合成 DMARD (csDMARD) については、PsA に対する保険適用はない。

表 2. PsA の治療方法と推奨度・エビデンスレベル(製剤間の比較表ではない)

治療方法	関節症への推奨度 #	エビデンスレベル	保険適用	関節破壊抑制	皮膚への効果	CQ		
薬物療法	局所療法	外用療法と湿布薬(NSAID)	2	C	○?		5	
		ステロイド(関節内注射)	2	C	○?		11	
	全身療法	消炎鎮痛薬(NSAID)	1	C	○?		6,21	
		従来型抗リウマチ薬(csDMARD)						
		メトトレキサート(MTX)	2	B	○(公知中薬)	△	○	7,22
		サラソスルファピリジン(SASP)		B	×			8
		レフルノミド		B	×			9
		金チオリンゴ酸ナトリウム(筋注)		B	×			10
		オーラノフィン(経口金製剤)		B	×			10
		ヒドロキシクロロキン		C	×			10
		タクロリムス		C	×		△(非推奨)	10
		ブシラミン		C	×			10
		ステロイド	2	C	○		○(非推奨)	11
		シクロスポリン(CyA)	2	B	○		◎	12
		PDE4阻害薬(アプレミラスト)	1	A	○		○	13
		レチノイド(エトレチナート)		C	○		○	14
		JAK阻害薬(トファシチニブ)		A	×		○~◎	15
		生物学的製剤						(21-24)
		TNF阻害薬						16,19
		インフリキシマブ	1	A	○	◎	◎	
		アダリムマブ	1	A	○	◎	◎	
		エタネルセプト		A	×	◎	◎	
		セルトリズマブ		A	予	◎	◎	
		IL-23p40およびp19阻害薬						17
		ウステキヌマブ	2	A	○	○	◎	
		グセルクマブ	2*	B	○		◎	
		IL-17阻害薬						18,19
		セクキヌマブ	1	A	○	○	◎	
		イクセキズマブ	1	A	○	○	◎	
		プロダルマブ	2*	B	○		◎	
		その他						20
		アバタセプト		B	×			
		トシリズマブ		C	×			
		アナキンラ		C	×			
その他の治療法		顆粒球単球吸着除去療法		C	予		○(PPs0)	25
		光線療法	2	C			○~◎	26
		禁煙	1	A				27
		運動療法や作業療法	1	C				28
		体重の減量(過体重/肥満患者)	1	B				29
		手術療法(不可逆的変形)	1	C				30
		患者教育	1	A				31
# 推奨度は、リスクとベネフィット、エビデンスレベルから総合的に判断したものであり、強さを表わすものではない 保険適用外の場合は推奨度を付さない *現時点でエビデンスが十分でないため、推奨度を2とした								

4) 一般的な治療方針

PsA の関節症状に対する一般的な治療概念を  1 に示す。PsA の治療は、関節症状の進行を防ぐための薬物療法が主体となる。しかしながら、禁煙や体重減量、ストレス管理など、

生活指導と患者教育を並行して行うべきで、関節の保護や、作業療法も含めた適度な運動の励行を指示する (3, 10, 11)。

関節症状に対する薬物療法については、生物学的製剤や分子標的薬など最近開発された製剤を除けば RCT に基づく客観的なエビデンスは乏しい。また、以前の RCT は RA に準じて末梢関節炎のみが評価され、付着部炎や指炎、さらに体軸関節炎に対する評価が不十分である。製剤同士の直接比較もほとんどされていない。したがって、治療に用いる製剤やその順序、治療戦略については、経験に基づく専門家の意見によるものが多い。さらに、海外のデータがほとんどで、日本人のエビデンスは十分でない。

海外では、EULAR と GRAPPA がそれぞれ PsA の薬物療法に関するガイドラインを作成し、現時点で 2015 年に改訂された (3, 7, 12)。さらに、2018 年に米国リウマチ学会/米国乾癬協会 (American College of Rheumatology:ACR / National Psoriasis Foundation:NPF) が共同で治療ガイドラインを公表した (10)。EULAR は主にリウマチ医が作成に当たるが、GRAPPA や ACR/NPF では複数の皮膚科医も関わっている。薬物による治療推奨につき、EULAR と ACR/NPF は末梢関節炎を主眼にフローチャートを提示し、症状や状況に応じた分岐や追記がある。GRAPPA は、末梢関節炎、指趾炎、付着部炎、体軸関節炎、乾癬皮疹、爪病変(爪乾癬)の 6 つの治療領域ごとのフローチャートがあり、可能な限り活動性の高い治療領域をターゲットにするよう推奨している。皮疹と関節症状の改善が必ずしも並行しないため、関節症状の治療を主眼とする場合は関節症状をターゲットに治療薬を選択すべきである。

図 2 に EULAR (3) , 図 3 に GRAPPA (12) のフローチャートを提示する。いずれも step-up (step-by-step) の治療アプローチを原則とし、とくに EULAR は費用面も勘案して生物学的製剤を第一選択としていない。しかしながら、NSAID の内服について EULAR では、活動性の PsA の場合は 3 か月を超えて単独では使用しないよう記載している (3)。GRAPPA は使用する製剤をグループで記して製剤の推奨順位に裁量を持たせ、患者の状態に応じて生物学的製剤への短絡ルートも示している。EULAR では、末梢関節炎に csDMARD を 3-6 カ月程度使用して効果がなければ生物学的製剤を考慮するように書かれている。一方、ACR/NPF (10) は 2 つの治療選択肢を比較した場合の推奨度の違いを中心に記載し、実際の製剤の使用順序を明確には述べていない。ただし、活動性の PsA を前提とした場合、エビデンスの強さに鑑みれば、生物学的製剤である TNF 阻害薬が通常は第一選択となり、また MTX を NSAID に優先させている (10)。なお、一般論として、体軸関節炎や付着部炎には MTX など csDMARD が有効でない (2, 7)。

日本皮膚科学会の生物学的製剤検討委員会はフローチャートを作成していないが、日常生活に支障が現れる以前に関節破壊を抑制することが重要であることから、中等症以上の PsA には関節破壊進展抑制のエビデンスを有する強力な治療の導入を早期から考慮することを推奨し (13)、その立場は ACR/NPF や GRAPPA に近い。具体的な目安として、末梢関節炎に関しては、①腫脹関節数 3 つ以上、②疼痛関節数 3 つ以上、③CRP1.5mg/kg 以上の 3 つを

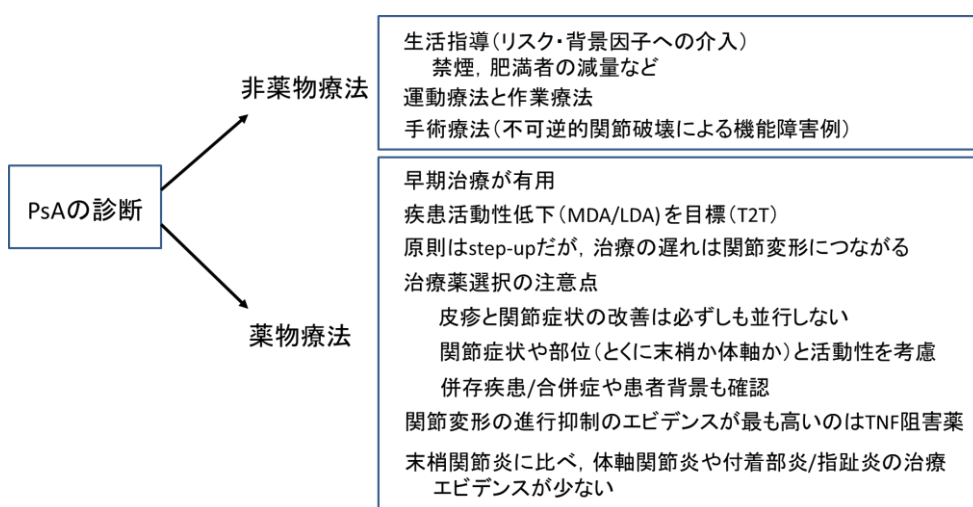
満たす患者で、ムチランス型の破壊性関節炎を有する場合やそれに匹敵する関節症状により高度のQOL低下が認められる場合に生物学的製剤の使用を考慮すべきである。一方、体軸関節炎に関しては、BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) 評価で4以上の活動性が認められる患者を基準としている。

5) 生物学的製剤の使用順位

PsAの治療に使用する生物学的製剤の第一選択は、EULARとACR/NPFではTNF阻害薬である。GRAPPAもTNF阻害薬の優位性を記し、とくに末梢関節炎では通常、TNF阻害薬から用いることを推奨するが、末梢関節炎以外の治療領域ではTNF阻害薬とそれ以外の生物学的製剤を同列に位置付けている。日本皮膚科学会(13)では、PsAにおける生物学的製剤の選択順位を決めるのは難しいとするが、関節破壊進展抑制効果や承認後の使用経験年数などを考慮して、IL-17阻害薬の選択順位はTNF阻害薬に次ぐものとし、IL-12/23阻害薬のウステクィヌマブをその次に位置することを妥当としている。現時点でエビデンスの少ないプロダグルマブはセクキヌマブ、イクセキズマブに準ずる位置づけで、IL-23阻害薬のグセルクマブはIL-17阻害薬とほぼ同等の位置付けと考えられる。ACR/NPFにおける位置づけ(10)も、末梢関節炎だけでなく付着部炎や体軸関節炎の場合も含めて、通常はTNF阻害薬、IL-17阻害薬、IL-12/23阻害薬(ウステクィヌマブ)の順である。とくにACR/NPFでは、末梢関節炎にはIL-17阻害薬やIL-12/23阻害薬よりむしろcsDMARDの使用を優先し、また有効性が証明できなかった臨床試験の結果を踏まえ、体軸関節炎に対するIL-12/23阻害薬の使用も推奨していない。

なお、製剤の選択は併存症や合併症など患者背景によっても規定される。さらに、各種の推奨が、推奨文の策定後の最新のエビデンスを反映していないことにも注意いただきたい。

図1. PsA治療の一般的な概念



文献

- 1) Van den Bosch F, Coates L: Clinical management of psoriatic arthritis. *Lancet* 2018; 391(10136): 2285-2294.
- 2) Olivieri I, D'Angelo S, Palazzi C, Padula A: Advances in the management of psoriatic arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2014; 10: 531-542.
- 3) Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, et al: European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 499-510.
- 4) Smolen JS, Schöls M, Braun J, et al: Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force. *Ann Rheum Dis* 2018; 77: 3-17.
- 5) Gossec L, McGonagle D, Korotaeva T, et al: Minimal Disease Activity as a Treatment Target in Psoriatic Arthritis: A Review of the Literature. *J Rheumatol* 2018; 45: 6-13.
- 6) Coates LC, Fransen J, Helliwell PS: Defining minimal disease activity in psoriatic arthritis: a proposed objective target for treatment. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 48-53.
- 7) Gossec L, Coates LC, de Wit M, et al: Management of psoriatic arthritis in 2016: a comparison of EULAR and GRAPPA recommendations. *Nat Rev Rheumatol* 2016; 12: 743-750.
- 8) Schoels MM, Aletaha D, Alasti F, Smolen JS: Disease activity in psoriatic arthritis (PsA): defining remission and treatment success using the DAPSA score. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 811-818.
- 9) Coates LC, Moverley AR, McParland L, et al: Effect of tight control of inflammation in early psoriatic arthritis (TICOPA): a UK multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 386(10012): 2489-2498.
- 10) Singh JA, Guyatt G, Ogdie A, et al: Special Article: 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2019; 71: 5-32.
- 11) Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD: Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med* 2017; 376: 957-970.
- 12) Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, et al: Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68: 1060-1071.

- 13) 日本皮膚科学会乾癬生物学的製剤検討委員会：乾癬における生物学的製剤の使用ガイドランス（2018年版）．公益社団法人日本皮膚科学会ホームページ
(https://www.dermatol.or.jp/uploads/uploads/files/news/J20190219_gaid.pdf)

IV-3 本邦における治療の問題点

本邦における PsA 治療は、2010 年以降の生物学的製剤の相次ぐ承認と、それに伴う関節症性乾癬（本邦における適用症は、従来より PsA（乾癬性関節炎）ではなく関節症性乾癬となっている）への適用獲得によって、大きな変革を遂げた。しかし、RA における DMARD、中でもとくにメトトレキサート（MTX）のようなアンカードラッグと呼べる内服治療薬は、PsA では存在していない。その理由として、1 つにはシクロスポリンやエトレチナートなどの他の乾癬全身治療薬が、PsA には皮膚症状ほどの効果が得られないこと（シクロスポリンの使用ガイドラインにも、関節症状が主体である場合は使用を控えると記載されている（1））、そしてもう 1 つは、世界標準の乾癬治療薬である MTX が本邦においては PsA も含め、乾癬に対する適用が 2018 年 11 月までなかった（2）、という背景があげられる。

2017 年になって、アプレミラストがシクロスポリン以来 25 年ぶりとなる乾癬内服治療薬として承認され、適用症として加えられた PsA にも使用可能となったが、治療現場で生物学的製剤を導入するタイミングの判断が難しいという現実があった。末梢関節炎では PsA と OA との鑑別は常に問題となるが、皮膚症状が軽微でも関節や付着部炎の症状がある患者に、不可逆的な関節変形と QOL 障害を来すリスクを回避する目的で、全身治療の第一選択に近い意味合いで生物学的製剤を導入する、という症例が見受けられるのも事実である。

乾癬では欧米で中等度～重症の全身治療薬としても承認されている MTX は、乾癬の全身治療薬としては最も安価なこともあり、高頻度に使用されてきた。PsA がある場合、海外のガイドラインにおいては BSA5%以上の皮疹を有する局面型乾癬に対して、MTX はファーストライン治療と位置づけられている（3-6）。国内では、大河原が 1978 年に乾癬における MTX ガイドラインを報告しているものの（7）、1990 年代までであった米国における肝生検のガイドライン（8）が障壁ともなり、これまで 40 年の長きにわたって乾癬への保険適用はないまま経過していた。しかし、2010 年に乾癬に対して生物学的製剤による治療が可能になって以来、生物学的製剤承認施設において生物学的製剤と MTX との併用が行われる機会が増えてきた背景、またそれを反映して、日本乾癬学会の新規患者登録では 2013～2016 年の乾癬内服治療の中で MTX の使用が増加傾向にあること、さらに新薬として開発される全身治療薬は高価なものばかりという状況も踏まえ、日本皮膚科学会から厚生労働省に対して 2014 年、MTX の乾癬への適応拡大を求める要望書が提出された。その後 2 回（2015 年（9）および 2017 年（10））にわたる乾癬における MTX の使用実態全国調査を経て、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において、乾癬治療における MTX の使用は「医療上の必要性が高い」と判断され、さらに薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会において「保険償還を認めて差し支えない」と判断されるに至った。公知申請が了承され、実際には 2018 年 11 月 9 日より、関節リウマチと同様に乾癬という（PsA を含む）病名での MTX 処方、そしてやはり RA と同様、16mg/週までの増量が可能となっている。

MTX を今後わが国の皮膚科医が安全に用いていく上で、なお海外とは異なるのは、皮膚科

医が処方する場合には生物学的製剤使用承認施設に限定した使用が求められている点である。これは使用実態調査が承認施設で行われたことが深く関連しているが、そもそも昨今の MTX 使用増加が生物学的製剤との併用と関連している背景、そして MTX は抗 IL-23 p19 抗体製剤等の新しい生物学的製剤よりも重篤な副作用が多い全身治療薬であることを踏まえた措置となっている。使用を生物学的製剤承認施設に限定する MTX とは異なり、アプレミラストは非承認施設でも PsA に使用可能であることから、末梢関節炎や指趾炎、付着部炎等の症状に応じて、プレバイオ（生物学的製剤の前）の PsA 全身治療の使い分け、アルゴリズムを考えていく必要がある。

文献

- 1) 中川 秀己, 相場 節也, 朝比奈 昭彦, ほか: シクロスポリン MEPC による乾癬治療のガイドライン 2004 年度版 コンセンサス会議報告. 日皮会誌 2004; 114: 1093-1105.
- 2) 梅澤慶紀: 世界標準の治療指針 乾癬の治療. 日皮会誌 2006; 116: 1721-1738.
- 3) Menter A, Korman NJ, Elmets CA, et al: Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 6. Guidelines of care for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: case-based presentations and evidence-based conclusions. J Am Acad Dermatol 2011; 65: 137-174.
- 4) Nast A, Gisondi P, Ormerod AD, et al: European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris--Update 2015--Short version--EDF in cooperation with EADV and IPC. J Eur Acad Dermatol Venereol 2015; 29: 2277-2294.
- 5) Smith CH, Jabbar-Lopez ZK, Yiu ZZ, et al: British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2017. Br J Dermatol 2017; 177: 628-636.
- 6) Nast A, Amelunxen L, Augustin M, et al: S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris Update - Kurzfassung Teil 1 - Systemische Therapie. J Dtsch Dermatol Ges 2018; 16: 645-670.
- 7) 大河原章: Methotrexate と乾癬の治療. 皮膚臨床 1978; 20: 789-794.
- 8) Roenigk HH Jr, Auerbach R, Maibach HI, Weinstein GD: Methotrexate in psoriasis: revised guidelines. J Am Acad Dermatol 1988; 19: 145-156.
- 9) 大槻 マミ太郎, 五十嵐 敦之, 中川 秀己, 日本皮膚科学会医療問題検討委員会: 皮膚科におけるメトトレキサート使用実態調査—日本皮膚科学会による生物学的製剤使用承認施設を対象としたアンケート調査—. 日皮会誌 2015; 125: 1567-1571.
- 10) 大槻 マミ太郎, 五十嵐 敦之, 日本皮膚科学会医療問題検討委員会: 乾癬に対するメトトレキサート使用症例全国調査—日本皮膚科学会による生物学的製剤使用承認施設を対象とした使用実態調査 その 2—. 日皮会誌 2018; 128: 169-176.

第 V 章 臨床設問 (Clinical Question : CQ)

エビデンスの収集と CQ

第 V 章では、第 II～IV 章で示しきれなかった内容も含めて、臨床現場で生じる疑問や、判断や評価を必要とする 32 個の実践的なポイント (Clinical Question : CQ) についてエビデンスに基づいて解説した。とくに治療方針や治療薬に関する CQ5-CQ32 は、日本リウマチ学会による「[関節リウマチ診療ガイドライン 2014](#)」(1) も参照して作成した。

CQ5 以降の解説に当たっては、報告されている臨床研究論文を吟味したうえで、医療行為がもたらす益と害のバランスを評価し、医療行為による患者アウトカムが最適化することを目指した推奨とエビデンスレベルを示した。文献は、原則として 2018 年 12 月までに公表されたもの (電子媒体も含む) について、PubMed, 医学中央雑誌, Cochrane Library を用いて検索した。検索期間後発表された論文でも重要論文であれば追加した。本ガイドラインでのエビデンスレベルや推奨度は、日本皮膚科学会「[アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2018](#)」(2) に示された基準に従った (表 1-3)。

エビデンスレベルは、重大なアウトカムに対する複数のエビデンスから、最終的に“1つのエビデンスの質”として判断したものであり、委員会の合意に基づき、研究デザイン、研究の質、結果が一貫・一致しているか、研究の対象・介入・アウトカムは想定している状況に一致しているか、から総合的に判断した。エビデンスレベルは、A～C に分けられており、それぞれ「A：結果はほぼ確実であり、今後研究が新しく行われても結果が大きく変化する可能性は少ない」「B：結果を支持する研究があるが十分ではないため、今後研究が行われた場合に結果が大きく変化する可能性がある」「C：結果を支持する質の高い研究がない」ことを示す。

推奨は、エビデンスレベルや臨床経験、益と害のバランス、価値観や治療に対する希望をもとに、推奨した治療によって得られると見込まれる利益の大きさと、利益と治療によって生じる害や負担とのバランスから総合的に判断した。委員が各推奨文を「1：強い推奨」と考えるか、「2：弱い推奨」と考えるかについて討議を行い、推奨の強さに対する意見が分かれた場合には、「専門家の合意が得られるほどの強い推奨ではない」と考え、「弱い推奨」とすることを原則とした。一方、エビデンスレベルが「低い」「とても低い」であっても、委員が全員一致して「1：強い推奨」と判断した場合には、その決定を反映した。なお、推奨度をつけにくい CQ については、エビデンスレベルの評価のみを行った。また、国内で PsA に保険診療の適用がない製剤については、推奨度をつけることを見送った。推奨度とエビデンスレベルの組み合わせによる臨床的意味を表 4 に示す(2)。

表 1.

エビデンスレベル	
A (高い)	結果はほぼ確実であり、今後研究が新しく行われても結果が大きく変化する可能性は少ない
B (低い)	結果を支持する研究があるが十分ではないため、今後研究が行われた場合に結果が大きく変化する可能性がある
C (とても低い)	結果を支持する質の高い研究がない

表 2.

エビデンスレベルの参考とした研究デザイン	
A	質の高い、かつ、多数の一致した結果の無作為化比較試験 無作為化比較試験のメタ解析
B	不一致な結果の無作為化比較試験 質に疑問のある、または、少数の無作為化比較試験 非無作為化比較試験*1 多数の一致した結果の前後比較試験や観察研究*2
C	少数の前後比較試験や観察研究、症例報告、専門家の意見

*1 クロスオーバー比較試験を含む
*2 RCTの治療群、または、対照群を前後比較試験や観察研究として評価したものを含む

表 3.

推奨の強さ	
1：強い推奨 (recommend)	推奨された治療によって得られる利益が大きく、かつ、治療によって生じうる負担を上回ると考えられる
2：弱い推奨 (suggest)	推奨した治療によって得られる利益の大きさは不確実である、または、治療によって生じうる害や負担と拮抗していると考えられる

表 4.

推奨度とエビデンスレベルによる臨床的意味	
1A	根拠のレベルが高く、治療によって得られる利益は大きく、かつ、生じうる害や負担を上回ると考えられる したがって、医師は、推奨した治療を行うことが勧められる
1B 1C	根拠のレベルは低い (B)、または、とても低い (C) が、治療によって得られる利益は大きく、かつ、生じうる害や負担を上回ると 考えられる したがって、医師は、根拠が十分でないことを理解したうえで、推奨した治療を行うことが勧められる
2A 2B 2C	推奨した治療によって得られる利益の大きさは不確実である、または、治療によって生じる害や負担と拮抗していると考えられる。 根拠のレベルは、高い (A)、低い (B)、とても低い (C) したがって、医師は、治療を選択して提示し、患者と治療を行う (または行わない) が相談することが勧められる

文献

- 1) 一般社団法人日本リウマチ学会編：関節リウマチ診療ガイドライン 2014. 東京，メデイカルビュー社：2014.

- 2) アトピー性皮膚炎診療ガイドライン作成委員会：アトピー性皮膚炎診療ガイドライン
2018. 日皮会誌 2018; 128: 2431-2502.

CQ のリスト

診断

- CQ1 乾癬皮疹(皮膚病変)のない PsA は診断が可能か
- CQ2 変形性関節症(OA)と PsA の鑑別診断は可能か
- CQ3 関節リウマチ(RA)と PsA の鑑別診断は可能か
- CQ4 強直性脊椎炎(AS)と PsA の鑑別診断は可能か

生物学的製剤以外の薬物療法

- CQ5 外用療法や湿布薬は PsA の関節症状の治療に有用か
- CQ6 消炎鎮痛薬(NSAID)は PsA の治療に有用か
- CQ7 メトトレキサート(MTX)は PsA の治療に有用か
- CQ8 サラゾスルファピリジン(SASP)は PsA の治療に有用か
- CQ9 レフルオミドは PsA の治療に有用か
- CQ10 その他の従来型抗リウマチ薬(csDMARD)(金製剤, ヒドロキシクロロキン, タクロリムス, プシラミン)は PsA の治療に有用か
- CQ11 ステロイド(内服, 関節内注射)は PsA の治療に有用か
- CQ12 シクロスポリン(CsA)は PsA の治療に有用か
- CQ13 PDE4 阻害薬は PsA の治療に有用か
- CQ14 レチノイドは PsA の治療に有用か
- CQ15 JAK 阻害薬は PsA の治療に有用か

生物学的製剤による治療

- CQ16 TNF 阻害薬は PsA の治療に有用か
- CQ17 IL-12/23 p40 および IL-23 p19 阻害薬は PsA の治療に有用か
- CQ18 IL-17 阻害薬は PsA の治療に有用か
- CQ19 TNF 阻害薬は IL-17 阻害薬と比べて有用か
- CQ20 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
- CQ21 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
- CQ22 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
- CQ23 一つの生物学的製剤の不適例において, 別の生物学的製剤への変更は役立つか
- CQ24 生物学的製剤導入で寛解後, 休薬は可能か

その他の治療法

- CQ25 顆粒球吸着除去療法は PsA の治療に有用か
- CQ26 光線療法は PsA の治療に有用か
- CQ27 禁煙は PsA の治療に有用か
- CQ28 運動療法や作業療法は PsA の治療に有用か
- CQ29 過体重/肥満患者で体重の減量は PsA の治療に有用か
- CQ30 関節が不可逆的に変形した患者に手術療法は有用か
- CQ31 患者教育は PsA の治療に有用か

合併症

- CQ32 妊婦や授乳婦に内服療法や生物学的製剤は有用か

CQ 1 「乾癬皮疹(皮膚病変)のない PsA は診断が可能か」

推奨文 乾癬皮疹がなくとも、典型的な臨床的特徴や既往歴、家族歴、さらに他疾患の除外により診断が可能であるが、発症初期など、一部に判断できない症例も存在する。

解説 国内外の疫学調査によれば、PsA 患者の 5～10%で、関節症状が乾癬皮疹（皮膚病変）に先行する（「II-6 皮膚・爪所見との関係」参照）。皮疹がなくとも、CASPAR 分類基準（「II-5 CASPAR 分類基準」参照）などを参考に、他の疾患による関節症状を除外できれば PsA の診断は可能である。典型的な爪病変があれば PsA の診断確度は上がるが、爪病変がなくとも乾癬の既往歴、家族歴、画像検査所見より総合的に PsA と判断できる場合もある。鑑別すべき疾患として、OA、RA、AS、痛風などがある（CQ2(OA)、CQ3(RA)、CQ4(AS)および「II-7 鑑別診断」(痛風)参照）。付着部炎や指趾炎の有無に留意して鑑別をはかる。もっとも、PsA とこれらの疾患（特に OA や痛風）が合併し得ることには注意しなければならない。鑑別診断上で問題となるのが、PsA と同様に付着部炎を本体とする体軸性/末梢性の脊椎関節炎（SpA）に位置付けられている疾患群である（「II-1 疾患概念」参照）。また、日本では比較的高頻度にみられる掌蹠膿疱症に合併する pustulotic arthro-osteitis (PAO)や、より広い概念としての SAPHO 症候群において、鑑別が困難な場合もある(1)。現時点では典型的な乾癬皮疹がない症例でも、今後生じる症状によって初めて PsA か否かを明らかにできる場合があるため、皮膚科医はもとよりリウマチ科、整形外科の医師なども注意深く経過を追う必要がある。

文献

- 1) Yamamoto T: Clinical Characteristics of Japanese Patients with Palmoplantar Pustulosis. Clin Drug Investig 2019; 39: 241-252.

CQ 2「変形性関節症 (OA) と PsA の鑑別診断は可能か」

推奨文 PsA と変形性関節症は、皮疹の出現の有無や理学的所見、X線所見や経過変化を踏まえて鑑別診断する。鑑別診断に MRI や関節エコー検査も用いられるが、両者の変化を共に有する場合もあり、鑑別診断が困難な場合が存在する (1, 2)。

解説 PsA では、腱や靭帯の付着部を中心とした炎症性疾患であり、骨髄内に浮腫がみられる。一方、変形性関節症 (OA) は、変性疾患であり骨棘や関節腔の狭小化が主たる変化であるが、PsA と同様に腱や靭帯の付着部を中心に炎症を伴うこともある。疾患概念の点で、PsA は炎症性疾患であり、一方 OA は変性疾患であり両者は異なるが、鑑別が容易でない場合も存在する。また、「II-7 鑑別診断」で述べたように、高齢者では健常者でも OA が見られることが多く、PsA に OA の合併することも多い。手指 DIP 関節や PIP 関節に腫脹がみられる場合、PsA と OA の鑑別が重要となる。この際、OA の中でも特に erosive OA との鑑別には留意が必要である。PsA と erosive OA の鑑別診断に関して詳細な検討は少ないが、最近米国リウマチ学会のオフィシャル情報サイトで単純 X 線での鑑別点が紹介されている (表 1) (3)。画像診断 (図 1, 2) および罹患部位に加えて、診察の際に骨棘 (OA) または炎症性変化 (PsA) の有無を、総合的に検討して鑑別診断することが大切である。また、PsA の典型的 MRI 像 (Synovio-entheseal complex) に関しては III 章で触れた。さらに関節エコーに関しては、PsA 及び erosive OA 両者で DIP 関節に炎症所見がみられるが、PsA では爪母 (Nail Matrix) にまでパワードップラーシグナルが入り込む所見がみられ、OA との鑑別診断に有用と思われる (III 章参照)。

ただし、PsA と OA の鑑別診断は、手足の指を高解像度で解析できる MRI を用いても容易ではない。臨床診断名や臨床情報を伏せた状態で各 10 名の PsA、OA、健常人の画像を 2 人の専門家が画像診断したところ、臨床診断との一致率は PsA で 86~90%、OA で 75~91%であった (2)。さらに、同じ研究グループが高解像度 MRI を用いて、38 名の PsA 患者と 15 名の OA 患者の手足の指の画像の診断精度を検討している。OA では 80%が画像診断で OA と診断されたが、PsA では臨床診断と画像診断が一致したのは 50%にすぎず、21.1%は画像診断で OA と診断されている (1)。少数の患者を対象にした解析であるが、通常診療で用いる MRI より高解像度の MRI を使用した研究であり、両者を鑑別診断することが困難な場合が少なくないことを示している。

表 1. PsA と erosive OA の単純 X 線での鑑別方法

	PsA	Erosive OA
好発部位	DIPs, PIPs 関節	DIPs, PIPs 関節
他のヒント	付着部炎, 指趾炎	第 1 CMC 関節や第 1 MTP 関節病変
X ray 所見	骨びらんと関節近傍の骨新生 (図 1)	中心性骨びらん、骨嚢胞、骨硬化像 (図 2)
骨びらんの特徴	Mouse-ear サイン	Gull-wing (カモメ様) サイン
Diagnostic proof	皮膚乾癬に滑膜炎 +/- 指趾炎 または付着部炎を伴う	画像診断 治療反応しない
経験的治療	多くの薬剤が有効	通常鎮痛薬

(文献 3 を改変)

図 1 典型的な PsA 画像



図 2 典型的な OA 画像



文献

- 1) Braum LS, McGonagle D, Bruns A, Philipp S, Hermann S, Aupperle K et al: Characterisation of hand small joints arthropathy using high-resolution MRI--

limited discrimination between osteoarthritis and psoriatic arthritis, Eur Radiol, 2013; 23: 1686-1693.

- 2) Tan AL, Grainger AJ, Tanner SF, Emery P, McGonagle D: A high-resolution magnetic resonance imaging study of distal interphalangeal joint arthropathy in psoriatic arthritis and osteoarthritis: are they the same?, Arthritis Rheum, 2006; 54: 1328-1333.
- 3) Comparison of psoriatic arthritis vs. CPPD vs. erosive osteoarthritis. <http://rheumnow.com/content/download/comparison-psoriatic-arthritis-vs-cppd-vs-erosive-osteoarthritis>

CQ 3 「関節リウマチ(RA)とPsAの鑑別診断は可能か」

推奨文 PsAはSpAの亜型で、その本態は付着部炎である。一方、RAは滑膜炎から始まり、付着部炎、指趾炎、体軸関節炎、爪病変を合併することはほとんどなく、画像所見でも骨新生像は通常認められない。よって通常は鑑別が可能である。ただし、PsAとRAの合併例もある。

解説 PsAとRAは疾患概念が異なる。PsA(1,2)はSpAの一亜型で、その本態は付着部炎である。機械的刺激部位である付着部に炎症が起き、付着部炎、指趾炎、体軸関節炎(脊椎炎や仙腸関節病変)、さらには2次的に滑膜炎を発症し、多彩な臨床所見を呈する(3)。また、RAではほとんど見られない、炎症性腸疾患やブドウ膜炎の合併がみられる。一方、RAは滑膜炎から始まり、付着部炎、指趾炎、体軸関節炎、爪病変を合併することはほとんどない。臨床所見でも、末梢関節炎はDIP関節に病変を有することが多くRAとの鑑別に重要である(4)。また、PsA発症時皮膚病変が先行していることが70-80%と圧倒的に多く(「II-6 皮膚・爪所見との関係」参照)、少～多関節炎を認める患者で乾癬があれば、まずPsAを考える(5)。

検査値として、PsA患者ではリウマトイド因子や抗CCP抗体は通常陰性であるが、陽性だから関節リウマチの“確定診断”ということではなく、特にリウマトイド因子は一般人口でも10-15%陽性となり(5)、陽性だからといってRAではない。また抗CCP抗体においてPsAにおいて最大で約14%の患者に陽性であることが示されており、陽性患者では骨びらんなどの予後不良因子となるかも知れない(6)。Oharaらの本邦の報告(7)ではリウマトイド因子は、12%で陽性であった。抗CCP抗体は、RAの早期で約50%陽性で、疾患特異度が90%を超え、関節破壊の予後不良因子として知られているが、PsAにおいてCASPAR基準のValidation cohortでは約7%陽性であり(8)、Oharaらの報告でも6%陽性であった。また、RAに比して、赤沈やC反応蛋白(CRP)など炎症反応上昇がみられない場合も多い(「II-9 血液検査とバイオマーカー」参照)。

末梢性関節におけるX線所見として、PsAではRA同様関節辺縁の骨びらんに加え、PsAに特徴的な骨新生像が認められ、進行するとpencil-in-cup変形、骨性強直、骨溶解(ムチランス変形)がみられる。また、体軸性関節病変として、靭帯骨棘、両側左右非対称性仙腸関節炎など脊椎関節炎と同様の所見を認める。早期診断にはMRIも有用である(III章参照)。

文献

- 1) Wright V: Psoriasis and arthritis. Ann Rheum Dis 1956; 15: 348.
- 2) Moll JM, Wright V: Psoriatic arthritis. Semin Arthritis Rheum 1973; 3: 55-78.
- 3) Schett G, Lories RJ, D'Agostino MA, et al. Enthesitis: from pathophysiology to treatment. Nat Review Rheumatol 2017; 13: 731-741.

- 4) Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD: Psoriatic arthritis. *N Engl J Med* 2017; 376: 957-970.
- 5) Min C, Kishimoto M, Deshpande GA, et al. The Association Between Rheumatoid Factor and Cardiovascular Disease in Healthy Adults. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66(Suppl): S887-888.
- 6) Perez-Alamino R, Garcia-Valladares I, Cuchacovich R, Iglesias-Gamarra A, Espinoza LR. Are anti-CCP antibodies in psoriatic arthritis patients a biomarker of erosive disease? *Rheumatol Int* 2014; 34: 1211-1216.
- 7) Ohara U, Kishimoto M, Deshpande G, et al: Prevalence and clinical characteristics of psoriatic arthritis in Japan. *J Rheumatol* 2015; 42: 1439-1442.
- 8) Taylor W, Gladman D, Helliwell P, et al: Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study, *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2665-2673.

CQ 4「強直性脊椎炎 (AS) と PsA の鑑別診断は可能か」

推奨文 一般的には鑑別が可能であるが、時に鑑別が困難で、AS と乾癬の合併も考えられる。PsA の体軸病変は AS に比べて炎症性背部痛が軽度またはしばしば欠如しており、仙腸関節の X 線所見がより片側性または両側非対称性で軽度、脊椎関節の X 線所見における syndesmophyte が水平方向への変化を伴った所見を呈し、脊椎病変の進行様式も異なる傾向を示している。しかし AS と PsA を画像所見のみで鑑別することはできず、総合的に判断すべきである。

解説 AS は体軸関節病変の症状として背部痛、腰椎や胸郭の可動域・拡張制限と仙腸関節の X 線所見に基づいて診断し(1)、PsA は乾癬の皮疹、爪病変や指趾炎、リウマトイド因子陰性、関節 X 線の骨新生所見などから総合的に判断する(2)。AS 患者の 10%に乾癬を認め(3)、その一方で我が国の PsA 患者でも約半数までに体軸病変を認めることから(4)、時に両者の鑑別、あるいは AS と乾癬の合併か体軸病変型の PsA (axial PsA; axPsA) かという議論が生じる。この問題についてのコンセンサスは得られていないが、AS と PsA の体軸病変を比較した研究結果は一貫している(5-10)。すなわち、PsA の体軸病変は AS に比べて炎症性背部痛が軽度またはしばしば欠如しており (16~25% vs. 1~3%)、仙腸関節の X 線所見がより片側性または両側非対称性で軽度 (24~64% vs. 15~27%)、脊椎関節の X 線所見における syndesmophyte が単純な垂直方向ではなく” coarse non-marginal” あるいは” chunky” と称される水平方向への変化を伴った所見 (36~71% vs. 5~23%) を呈する傾向が認められる。AS の脊椎病変は腰椎から上行性に進行し、PsA では頸椎のみなどとランダムな進行を認めやすい(7)。しかし上述の頻度が示すように AS と PsA を画像所見のみで鑑別することはできず、あくまで特徴・傾向として理解すべきである (III 章参照)。なお、このような特徴は診断名よりも HLA-B27 の陽性・陰性に関連するとも考えられている(10)。

文献

- 1) van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A: Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 361-368.
- 2) Taylor W, Gladman D, Helliwell P, et al: Classification criteria for psoriatic arthritis. Development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2665-73.
- 3) Feld J, Chandran V, Haroon N, et al: Axial disease in psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis: a critical comparison. *Nat Rev Rheumatol* 2018; 14: 363-371.
- 4) Ohara Y, Kishimoto M, Takizawa N, et al: Prevalence and clinical

- characteristics of psoriatic arthritis in Japan. *J Rheumatol* 2015; 42: 1439-1442.
- 5) McEwen C, DiTata D, Lingg C, et al: Ankylosing spondylitis and spondylitis accompanying ulcerative colitis, regional enteritis, psoriasis and Reiter' s disease. *Arthritis Rheum* 1971; 14: 291-318.
 - 6) Gladman DD, Brubacher B, Buskila D, et al: Differences in the expression of spondyloarthropathy: a comparison between ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Clin Invest Med* 1993; 16: 1-7.
 - 7) Helliwell PS, Hickling P, Wright V: Do the radiographic changes of classic ankylosing spondylitis differ from the changes found in the spondylitis associated with inflammatory bowel disease, psoriasis, and reactive arthritis? *Ann Rheum Dis* 1998; 57: 135-140.
 - 8) Alamino PP, Cocco JAM, Citera G, et al: Differential features between primary ankylosing spondylitis and spondylitis associated with psoriasis and inflammatory bowel disease. *J Rheumatol* 2011; 38: 1656-1660.
 - 9) Lindström U, Bremander A, Haglund E, et al: Back pain and health status in patients with clinically diagnosed ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and other spondyloarthritis: a cross-sectional population-based study. *BMC Musculoskelet Disord* 2016; 17: 106.
 - 10) Jadon DR, Sengupta R, Nightingale A, et al: Axial disease in psoriatic arthritis study: defining the clinical and radiographic phenotype of psoriatic spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 701-707.

CQ 5 「外用療法や湿布薬は PsA の関節症状の治療に有用か」

推奨文 NSAIDs の外用薬あるいは湿布薬は疼痛や炎症を緩和する効果が期待できるため、補助的に使用することは問題ないが、PsA 自体に対する有効性のエビデンスはない。

推奨度 2 エビデンスレベル C

解説 関節症状の緩和目的に使用される外用剤として、NSAID の外用剤がある。外用剤は有効成分が経皮的に吸収され効果を発揮する製剤であり、用途に応じて、パップ剤、テープ剤、軟膏剤、クリーム剤、ゲル剤、液剤などが用いられる。局所作用が主であるため、副作用も接触皮膚炎を除いては内服薬などと比較して、全身的な副作用はほとんどなく、安全性は高い。腱鞘炎など、皮膚の比較的浅い部分の炎症に由来する疼痛や炎症に対して有用性が期待できるが、PsA に対する NSAID の外用剤の有効性を検討した報告はなく、関節炎そのものに有効であるとするエビデンスはない。なお、ステロイド外用薬やヘパリン類似物質を PsA に用いることも想定されるが、同様に有効性に関するエビデンスはない。

CQ 6「消炎鎮痛薬 (NSAID) は PsA の治療に有用か」

推奨文 PsA 患者の臨床症状改善を目的とした NSAID 投与を推奨する。ただし、画像的関節破壊抑制効果に関するエビデンスはなく、皮膚病変にも有効性がない。

推奨度 1 エビデンスレベル C

解説 PsA 患者に対する NSAID 投与は、関節痛、腰背部痛など筋骨格系の徴候（疼痛）の改善には有効であり、古くから多くの使用実績もあり、強い推奨とした (1)。NSAID はアラキドン酸カスケードのシクロオキシゲナーゼ (COX) を阻害することで、プロスタグランジン類の合成を抑制し、特に起炎物質・発痛増強物質であるプロスタグランジン E2 (PGE2) の抑制作用が重要と考えられる。近年、付着部炎における PGE2 の役割についても論じられている (2)。ただし、画像的関節破壊抑制効果に関するエビデンスはなく、また、皮膚病変には有効性がないことに留意すべきである。

他の薬物療法の進歩により、長期的な NSAID の使用は胃腸障害・腎機能障害など安全性に関する問題があり、減少傾向にある。しかし、関節炎の疾患活動性がコントロールされるまで、あるいはコントロール後の関節構造的破壊に伴う痛みについて、依然、消炎鎮痛薬の投与の意義は高い。NSAID 以外にも様々な作用の鎮痛薬（アセトアミノフェン、弱オピオイドなど）が開発、臨床応用されており、それらに対する PsA に対する有用性、最適な選択については、今後の検討が必要である。(CQ21 も参照)

文献

- 1) Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, et al: European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. Ann Rheum Dis 2016; 75: 499-510.
- 2) Schett G, Lories RJ, D'Agostino MA, et al: Enthesitis: from pathophysiology to treatment. Nat Review Rheumatol 2017; 13: 731-741.

CQ 7「メトトレキサート (MTX) は PsA の治療に有用か」

推奨文 PsA の治療で MTX を治療薬の 1 つとして推奨する。とくに末梢関節炎に対しては、全身治療の第一選択薬として考慮してよい。

推奨度 2 エビデンスレベル B

解説 活動性 PsA 患者 221 例を MTX109 例、プラセボ 112 例の 2 群に割り付けた二重盲検プラセボ対照 RCT (MIPA study) の報告が、英国から 2012 年になされている (1)。それによると、3 ヶ月および 6 ヶ月時点における主要 PsA 評価項目 (PsARC、ACR20、DAS28) に差はみられず、有意に改善したのは 6 ヶ月後の患者・医師による全般評価スコアと皮膚スコアのみであった。しかし、組み入れられた症例はいずれも活動性が高く、腫脹関節・圧痛関節はいずれも 10 前後、開始時 CRP の平均も 11.5 と高値であった。さらに、80kg 以上の患者に MTX を 15mg と低用量であったこと、プラセボ期間が半年間ありドロップアウトがいずれの群でも 4 割前後あったこと、リクルートに 5 年以上かかったことなど問題も多く、この試験の結果のみで MTX の効果が乏しいと判断すべきではない。末梢関節炎を主体とする早期 PsA 患者を対象とした試験が望まれている。

海外のガイドラインでも、皮膚ならびに関節両方に効果のある薬剤として PsA の治療における MTX の位置づけは総じて高い。GRAPPA の治療ガイドライン (2) では、末梢関節炎、指趾炎、付着部炎、体軸関節炎、皮膚乾癬、爪乾癬の 6 つの治療領域のうち、MTX の優先順位が最も高いのは末梢関節炎であり、次いで皮膚乾癬、爪乾癬、指趾炎でも MTX が上位に位置する。体軸関節炎、付着部炎では MTX の推奨度は低い。次に、EULAR の治療ガイドライン (3) でも、末梢関節炎については NSAID 単独使用を 3 ヶ月以内にとどめ、既に述べた MDA (低疾患活動性) を目標として MTX を開始し、3~6 ヶ月間で治療効果を評価すべきであると記されている。2018 年に公表された ACR/NPF の治療ガイドライン (4) では、末梢関節炎には IL-17 阻害薬や IL-12/23 阻害薬より MTX を含む DMARD の使用を優先し、その中でも MTX が NSAID に優先されるとの記載がある。PsA の治療で T to T による tight control の意義を検証した TICOPA trial (5) (「IV-2 治療目的と治療指針」参照) でも、tight control 群のみならず standard care 群においても、当初から MTX を使用できるプロトコールとなっている。

MTX による骨破壊抑制に関して、単一施設において 1994 年から 10 年間と 1993 年までの 15 年間で後ろ向きに比較した 2007 年の観察研究で、より早期の PsA 患者により高用量の MTX が導入されることで構造破壊が抑制されたと報告されている (6)。しかし、MTX 単独療法による骨破壊進展抑制について、プラセボや生物学的製剤を含む他の治療と比較した明確なエビデンスはない。

「IV-3 本邦における治療の問題点」でも述べたように、本邦では公知申請が了承され、

2018年11月9日より関節リウマチと同様、乾癬（PsAを含む）という病名でのリウマトレックス[®]処方と16mg/週までの増量が可能となっている。MTXの副作用として、肝障害、血球減少、間質性肺炎、リンパ増殖性疾患などがあり、そのリスクについても留意する必要がある。

文献

- 1) Kingsley GH, Kowalczyk A, Taylor H, et al: A randomized placebo-controlled trial of methotrexate in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51: 1368-1377.
- 2) Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, et al: Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68: 1060-1071.
- 3) Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, et al: European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 499-510.
- 4) Singh JA, Guyatt G, Ogdie A, et al: Special Article: 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2019; 71: 5-32.
- 5) Coates LC, Moverley AR, McParland L, et al: Effect of tight control of inflammation in early psoriatic arthritis (TICOPA): a UK multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 386(10012): 2489-2498.
- 6) Chandran V, Schentag CT, Gladman DD: Reappraisal of the effectiveness of methotrexate in psoriatic arthritis: results from a longitudinal observational cohort. *J Rheumatol* 2008; 35: 469-471.

CQ 8「サラゾスルファピリジン (SASP) はPsAの治療に有用か」

推奨文 PsA の治療で SASP を治療薬の 1 つとして推奨する。ただし、関節症状に対し効果は強くなく、改善が乏しい場合は治療法の変更を考慮すべきである。また、皮膚症状に対する効果は乏しい。

推奨度- エビデンスレベル B

解説 SASP は関節症状を軽減する一方、副作用が少ないということで、従来より PsA の治療薬として知られてきた。SASP に関する二重盲検 RCT は 1990 年代に複数実施されているが、評価項目の設定等に現在と比較し不十分な部分があり、PsA の病勢の改善の評価というより、疼痛や腫脹といった症状の軽減の評価がなされている。個々の RCT をどのように統合し検討するかによって評価は若干変化するが、システマティックレビューでは PsA に対して SASP はほどほどの効果を有する一方、副作用は軽度と報告されている(1, 2)。ただし、末梢関節炎や指趾炎に対しては有効性が示されている一方で、脊椎病変(3)、付着部炎(4)への有効性は示されていない。また、SASP を 24 ヶ月投与した際の X 線上の変化をコントロールと比較した結果、差異は認められていないので(5)、病勢を制御する力は強いとは言えない。そのため、関節症状の部位や程度を踏まえて、投与を検討すべきである。また、効果が不十分な際には、他治療法への切りかえを検討すべきである。

なお、GRAPPA は、PsA の末梢関節炎と指趾炎に対して SASP 投与を推奨しているものの、脊椎病変、付着部炎、皮疹、爪の治療法としては推奨をしていない(6)。

また、本邦では PsA は、SASP の保険適用疾患と現時点ではなっていないので、適応外使用になる点に注意が必要である。

文献

- 1) Kingsley GH, Scott DL: Assessing the effectiveness of synthetic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in psoriatic arthritis - a systematic review. *Psoriasis (Auckl)* 2015; 5: 71-81.
- 2) Ravindran V, Scott DL, Choy EH: A systematic review and meta-analysis of efficacy and toxicity of disease modifying anti-rheumatic drugs and biological agents for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 855-859.
- 3) Chen J, Lin S, Liu C: Sulfasalazine for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014: CD004800.
- 4) Clegg DO, Reda DJ, Mejias E, et al: Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of psoriatic arthritis. A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 2013-2020.

- 5) Rahman P, Gladman DD, Cook RJ, Zhou Y, Young G: The use of sulfasalazine in psoriatic arthritis: a clinic experience. . J Rheumatol, 1998; 25: 1957-1961.
- 6) Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, et al: Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. Arthritis Rheumatol 2016; 68: 1060-1071.

CQ 9 「レフルノミドはPsAの治療に有用か」

推奨文 PsA患者におけるレフルノミドの有効性は示されているが、日本人におけるエビデンスはなく、本邦ではPsAの適応を有していない。

推奨度- エビデンスレベル B

解説 レフルノミドは190例のPsA患者を対象とした二重盲検RCT (TOPAS) において、主要評価項目である24週時のthe Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC) 反応率が、プラセボ群の91例中27例(29.7%)に対してレフルノミド群では95例中56例(58.9%)と有意に高かった ($p < 0.0001$) (1)。欧州の観察研究 (OSPAL) では24週時のPsARC反応率が440例中380例(86.4%)であった(2)。注意すべき副作用として下痢などの消化器症状、肝機能障害、皮疹、高血圧がある(1, 2)。日本人PsA患者におけるエビデンスはないが、日本人RA患者においては間質性肺炎が1.4%に発現し、その約30%が致命的経過であった(3)。間質性肺炎を合併しやすいRA患者とは異なり、日本人PsA患者には該当しないかもしれないが、このことにも留意すべきである。

文献

- 1) Kaltwasser JP, Nash P, Gladman D, et al: Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: A multinational, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 2004; 50:1939-1950.
- 2) Behrens F, Finkenwirth C, Pavelka K, et al: Leflunomide in psoriatic arthritis: Results from a large European prospective observational study. *Arthritis Care Res* 2013; 65:464-470.
- 3) Kameda H: DLI caused by disease-modifying antirheumatic drugs: What are the characteristics of DLI by disease-modifying antirheumatic drugs? Hanaoka M, Nakamura H, Aoshiba K eds. *Drug-induced lung injury*. Springer, Singapore, pp165-176, 2017.

CQ 10「その他の従来型抗リウマチ薬 (csDMARD) (金製剤、ヒドロキシクロロキン、タクロリムス、ブシラミン) はPsAの治療に有用か」

推奨文 注射または経口金製剤は、肝障害などで他の治療選択肢が少ない PsA 患者の治療選択肢として考慮しても良い。ヒドロキシクロロキン、タクロリムス、ブシラミンの投与はエビデンスがないため推奨しない。

注射金製剤	推奨度-	エビデンスレベル B
オーラノフィン	推奨度-	エビデンスレベル B
ヒドロキシクロロキン	推奨度-	エビデンスレベル C
タクロリムス	推奨度-	エビデンスレベル C
ブシラミン	推奨度-	エビデンスレベル C

解説 238 例の PsA 患者を対象とした二重盲検 RCT において、経口金製剤オーラノフィンはプラセボに比較して 6 ヶ月後の医師全般評価や機能スコアを有意に改善した(1)。82 例の PsA 患者を対象としたプラセボ対象二重盲検多施設共同 RCT において、注射金製剤はプラセボに比較して有意に 12 週と 24 週時の関節スコアや疼痛スコア、赤沈値を改善させたが、オーラノフィンの効果は認めなかった(2)。一方、42 例の PsA 患者を対象とした二重盲検 RCT においてオーラノフィンと注射金製剤はほぼ同様の有効性を示した(3)。しかしながら、これらの試験で用いられた有効性評価は現在国際的に承認されている総合的評価とは異なっている。少数例の検討ではあるが、PsA 患者における注射金製剤の関節破壊進行抑制効果は示されておらず(4)、金製剤は特に肝障害を有する患者における csDMARD として位置付けられている(5)。

ヒドロキシクロロキン(6)、タクロリムス(7,8)、ブシラミン(9)に関しては RCT や分析疫学的研究の報告がなく、使用例の報告がされているのみである。

文献

- 1) Carette S, Calin A, McCafferty JP, et al: A double-blind placebo-controlled study of auranofin in patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 158-165.
- 2) Palit J, Hill J, Capell HA, et al: A multicentre double-blind comparison of auranofin, intramuscular gold thiomalate and placebo in patients with psoriatic arthritis. *Br J Rheumatol* 1990; 29: 280-283.
- 3) Brückle W, Dixel T, Grasedyck K, et al: Treatment of psoriatic arthritis with auranofin and gold sodium thiomalate. *Clin Rheumatol* 1994; 13: 209-216.
- 4) Mader R, Gladman DD, Long J, et al: Does injectable gold retard radiographic

evidence of joint damage in psoriatic arthritis? Clin Invest Med 1995; 18: 139-143.

- 5) Cheung JM, Scarsbrook D, Klinkhoff AV: Characterization of patients with arthritis referred for gold therapy in the era of biologics. J Rheumatol 2012; 39: 716-719.
- 6) Sayers ME, Mazanec DJ: Use of antimalarial drugs for the treatment of psoriatic arthritis. Am J Med 1992; 93: 474-475.
- 7) Jegasothy BV, Ackerman CD, Todo S, et al: Tacrolimus (FK506) - A new therapeutic agent for severe recalcitrant psoriasis. Arch Dermatol 1992;128:781-785.
- 8) Lythgoe M, Abraham S: Tacrolimus: an effective treatment in refractory psoriatic arthritis following biologic failure. Clin Exp Rheumatol 2016; 34(Suppl): S12-S13.
- 9) Yamamoto T, Yokozeki H, Nishioka K: Clinical analysis of 21 patients with psoriasis arthropathy. J Dermatol 2005; 32: 84-90.

CQ 11 「ステロイド（内服・関節内注射）はPsAの治療に有用か」

推奨文 少数の末梢関節炎に対するステロイドの関節内注射や指趾炎に対する腱鞘内注射などの局所注射は、単独または全身療法と併用で有効な可能性がある。また、末梢関節炎に対して短期間の低用量ステロイド内服が有効な可能性があるが、全身性の副作用を考慮して使用は短期間にとどめるべきである。

関節内注射： 推奨度 2 エビデンスレベル C

内服： 推奨度 2 エビデンスレベル C

解説 指趾炎を含む PsA 患者 245 名を対象にステロイドの関節内注射の効果を検討した症例集積研究では、3 ヶ月後に 41.6%の関節において圧痛や関節液貯留の消失がみられたが、12 ヶ月以内に 25.5%の関節で再燃がみられた(1)。MTX や TNF 阻害薬の併用で効果が上がる可能性が示唆された一方、大関節への注射、多関節への注射、赤沈値上昇、臨床上・放射線画像上の関節のダメージの存在は、再燃の可能性を高める因子であった。以上のことから、ステロイドの関節内注射は、少数の末梢関節炎や指趾炎で関節のダメージが少ない場合には、ある程度の効果が期待できるようである(1-3)。一方で、結晶誘発性関節炎や感染性関節炎、ステロイド関節症など、ステロイドの関節内注射特有の副作用に加えて、特に漫然と繰り返した場合には全身性のステロイドと同様の副作用にも注意が必要である。局所注射は炎症性関節炎の治療に精通した医師によって行われるべきである。

また、生物学的製剤をはじめとする全身療法が不適な場合や妊娠中の末梢関節炎に対して、低用量のステロイド内服が有効なことがあるが、さまざまな全身性副作用、中止に伴う乾癬の皮疹再燃や膿疱化への懸念からその使用は短期間にとどめるべきである(4,5)。

文献

- 1) Eder L, Chandran V, Ueng J, et al: Predictors of response to intra-articular steroid injection in psoriatic arthritis. *Rheumatology* 2010; 49: 1367-1373.
- 2) Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, et al: European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 499-510.
- 3) Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, et al: Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68: 1060-1071.
- 4) Gaujoux-Viala C, Gossec L: When and for how long should glucocorticoids be used in rheumatoid arthritis? International guidelines and recommendations. *Ann N Y Acad Sci* 2014; 1318: 32-40.

- 5) Hoes JN, Jacobs JWG, Verstappen SMM, Van der Heijden GJMG: Adverse events of low- to medium-dose oral glucocorticoids in inflammatory diseases: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1833-1838.

CQ 12 「シクロスポリン (CyA) は PsA の治療に有用か」

推奨文 PsA の治療で CyA を治療薬の 1 つとして推奨する。ただし、関節症状に対しての有効性が期待できるが、既報告では皮疹に対しての有効性を根拠の 1 つとしているため、重症の皮疹を有する PsA 患者を対象とすることが妥当と考える。

推奨度 2 エビデンスレベル B

解説 CyA は乾癬の皮疹に対して有効性がすでに認知されており、用量依存性にその有効性は高くなる。関節症状に関しても用量依存性で有効性を認めるとされる。CyA 単独療法 (3.0-5.0mg/kg) と MTX 投与 (7.5-15.0mg/週) を比較検討する非盲検 RCT で、疼痛関節数、疼痛の程度、こわばり、PASI などに関して両薬剤とも治療前と比較して有意に有効性を認め、治療効果は同等であったと報告されている (1)。また、CyA 3.0mg/kg 投与群と、NSAID もしくはプレドニゾロン 5mg/日以下の投与群について、PASI、ACR20、ACR50、ACR70 などについての比較では、ACR20 は有意差を認めなかったものの、PASI、ACR50、ACR70 は CyA 投与群において有意に改善したと報告されている (2)。CyA と他剤の併用に関して、CyA (2.5mg/kg) +MTX と MTX (単独、※MTX は最大 15mg/週以下) の 2 群において、疼痛、腫脹関節数、CRP、疼痛の程度、PASI、HAQ などが二重盲検 RCT で比較検討されている。CyA+MTX 群の方が疼痛関節数、CRP、PASI については有意な改善を認めたものの、痛みの程度、HAQ では両者に有意差を認めなかったと報告されている (3)。CyA の PsA に対する有効性の報告は認めるものの、単独療法では 3.0mg/kg 以上での使用であるため、副作用のモニタリングを十分に行うとともに、副作用出現時は生物学的製剤への切りかえを検討すべきである。本邦では CyA の継続期間について規制はないが、海外のガイドラインでは副作用予防の観点から 1~2 年までに留めるとされている (4,5)。

なお、GRAPPA (6) の治療計画表では、CyA は PsA の皮疹、爪の治療法として推奨されているものの、末梢関節炎、脊椎病変、付着部炎、指趾炎では他治療法と比較してエビデンスが不十分であることと副作用の観点から推奨されていない。

文献

- 1) Spadaro A, Riccieri V, Sili-Scavalli A, et al: Comparison of cyclosporin A and methotrexate in the treatment of psoriatic arthritis: a one-year prospective study. Clin Exp Rheumatol 1995; 13: 589-593.
- 2) Salvarani C, Macchioni P, Olivieri I, et al: A comparison of cyclosporine, sulfasalazine, and symptomatic therapy in the treatment of psoriatic arthritis. J Rheumatol 2001; 28: 2274-2282.
- 3) Fraser AD, van Kuijk AW, Westhovens R, et al: A randomised, double blind,

placebo controlled, multicentre trial of combination therapy with methotrexate plus ciclosporin in patients with active psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 859-864.

- 4) Menter A, Korman NJ, Elmets CA, et al: Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. *J Am Acad Dermatol* 2009; 61: 451-485.
- 5) Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, et al: European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23 Suppl 2: 1-70.
- 6) Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, et al: Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68: 1060-1071.

CQ 13 「PDE4 阻害薬は PsA の治療に有用か」

推奨文 PDE4 阻害薬は生物学的製剤より効果は劣るが、PsA の関節炎と皮膚病変に対して有用である。末梢関節炎に対する効果は明らかであるが、関節の破壊抑制効果や体軸関節炎に対する効果は、まだ明らかではない。

推奨度 1 エビデンスレベル A

解説 : Phosphodiesterase 4 (PDE4) は cAMP を不活性型の AMP に分解する酵素で、免疫細胞内のシグナル伝達を調節する。乾癬患者の T 細胞などの免疫細胞や表皮組織では PDE4 が過剰に発現していることが知られており、細胞内 cAMP 濃度の低下により TNF- α 、IL-23、IL-17、IFN- γ などの炎症性サイトカインの産生が亢進している。PDE4 阻害薬であるアプレミラストは PDE4 を選択的に阻害し(1)、細胞内 cAMP 濃度を上昇させることで、上記のサイトカインやケモカインなどの炎症性メディエーターの産生を減少させ、同時に IL-10 産生を増加させることで、過剰な炎症反応を抑制し、乾癬の症状を改善させる(2-4)。免疫抑制作用を示さずに抗炎症作用を発揮できる点に特徴がある。

アプレミラストは乾癬の皮疹に有効であり、中等症から重症の乾癬を対象とした RCT (Phase 2b)では、PASI75 の達成率(16週)は、プラセボ群で 6%、1日2回 10mg 群で 11% (p=0.19)、20mg 群で 29% (p<0.0001)、30mg 群 41% (p<0.0001)であった(5)。

一方、PsA に対して 4 つの第 3 相 RCT (PALACE-1~4 試験)が海外で実施された。PALACE-1 と PALACE-2 は同一のプロトコールで、その対象は、抗リウマチ薬もしくは生物学的製剤の治療歴のある、確定診断後 6 ヶ月以上経過した活動性の PsA 患者とした。とくに後者はヨーロッパを中心とした試験であり、生物学的製剤の投与歴のある患者が前者に比べて少ない。PALACE-3 は皮疹を有する PsA 患者を対象、PALACE-4 は過去の治療歴のない PsA 患者を対象とした試験となっている。PALACE-1 試験(6)では、プラセボ群、アプレミラスト 1日2回 20mg 群、30mg 群の 3 群の比較により、主要評価項目である 16 週時点での ACR20 達成率が、20mg 群で 31.3% (p=0.0140)、30mg 群で 39.8% (p=0.0001)であった。生物学的製剤未使用群では、20mg 群で 31%、30mg 群で 43%、生物学的製剤使用群では、20mg 群で 31%、30mg 群で 28%、生物学的製剤不応群では、20mg 群で 21%、30mg 群で 23%であった。その他の RCT についても、同様にアプレミラストの有効性が示されている。また、付着部炎や指趾炎に対する有効性について、PALACE-1 試験(6)では付着部炎のみ有意な改善を示したが、PALACE-1~3 試験のデータを合わせて集計した結果(7)では、24 週時点でいずれも有意な改善が得られた。有害事象は軽微なものが多く、悪心、下痢、咽頭炎、上気道感染、頭痛などであり、アプレミラストとの関連が疑われる重篤な有害事象はなかった。末梢関節炎に対して明らかな効果がえられた一方で、関節の破壊抑制効果や体軸性関節炎に対する効果は現時点では明らかでない。

文献

- 1) Schafer PH, Parton A, Capone L et al: Apremilast is a selective PDE4 inhibitor with regulatory effects on innate immunity. *Cell Signal* 2014; 26: 2016-2029.
- 2) Schafer P: Apremilast mechanism of action and application to psoriasis and psoriatic arthritis. *Biochem Pharm* 2012; 83: 1583-1590.
- 3) Samarao A, Berry TM, Goreshi R, et al: A pilot study of an oral phosphodiesterase inhibitor (apremilast) for atopic dermatitis in adults. *Arch Dermatol* 2012; 148: 890-897.
- 4) Schafer PH, Parton A, Gandhi AK, et al: Apremilast, a cAMP phosphodiesterase-4 inhibitor, demonstrates anti-inflammatory activity in vitro and in a model of psoriasis. *Br J Pharmacol* 2010; 159 : 842-855.
- 5) Papp K, Cather JC, Rosoph L, et al: Efficacy of apremilast in the treatment of moderate to severe psoriasis: a randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 380: 738-746.
- 6) Kavanaugh A, Mease PJ, Gomez-Reino JJ, et al: Treatment of psoriatic arthritis in a phase 3 randomised, placebo-controlled trial with apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 1020-1026.
- 7) Gladman DD, Kavanaugh A, Gómez-Reino JJ, et al. Therapeutic benefit of apremilast on enthesitis and dactylitis in patients with psoriatic arthritis: a pooled analysis of the PALACE 1-3 studies. *RMD Open* 2018; 4: e000669.

CQ 14 「レチノイドはPsAの治療に有用か」

推奨文 レチノイドは乾癬の皮疹に対しては有効性が認められているが、関節炎に対して有効性を示すエビデンスはほとんどない。逆にレチノイドによって関節炎が誘発された報告もあり、PsA に対しての使用は奨められない。

推奨度- エビデンスレベルC

解説 レチノイド(アシトレチン, エトレチナート)は、乾癬の皮疹の治療薬としては以前から使用されており、本邦ではエトレチナートが保険承認されている。しかし、ヒトのPsAにおけるレチノイドの有効性を示すエビデンスはほとんどない(1)。Hopkins ら(1)は、40例のPsA患者を20例ずつ、エトレチナート(0.5 mg/kg/day)またはイブプロフェン(400 mg/day)内服の二群に無作為に分け、プラセボとの二重盲検RCTを行った。関節症状はいくつかの手法を用いて評価しているが、Ritchie articular indexによる評価のみ、エトレチナート群では16週で、イブプロフェン群では12週の時点で有意に改善がみられた。しかし、エトレチナート投与群20例のうち24週まで継続できたのは11例、イブプロフェン投与群は1例のみであり、両者の比較では有意差はみられていない。一方で、乾癬患者にエトレチナートを投与して、関節炎や付着部炎が誘発されたという報告も散見される(2-6)。

以上より、PsAの関節症状に対するエトレチナートの有効性を示すエビデンスは低く、安全面を考慮すると、使用は奨められない。

文献

- 1) Hopkins R, Bird HA, Jones H, et al: A double-blind controlled trial of etretinate (Tigason) and ibuprofen in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 1985; 44: 189-193.
- 2) Melnik B, Gluck S, Jungblut RM, Goerz G: Retrospective radiographic study of skeletal changes after long-term etretinate therapy. *Br J Dermatol* 1987; 116: 207-212.
- 3) Wilson D, Kay V, Charig M, Hughes DG, Creasy TS: Skeletal hyperostosis and extraosseous calcification in patients receiving long-term etretinate (Tigason). *Br J Dermatol* 1988; 119: 596-607.
- 4) Torok L, Galuska L, Kasa M, Kadar L: Bone-scintigraphic examination in patients treated with retinoids: A prospective study. *Br J Dermatol* 1989; 120: 31-36.
- 5) Yamamoto T, Watanabe K, Nishioka K: Temporomandibular arthritis in a patient with psoriasis vulgaris under systemic etretinate therapy. *Dermatology* 2004; 209: 77.

- 6) Vincent V, Zabraniecki L, Loustau O, et al: Acitretin-induced enthesitis in a patient with psoriatic arthritis. *Joint Bone Spine* 2005; 72: 326-329.

CQ 15 「JAK 阻害薬は PsA の治療に有用か」

推奨文 JAK 阻害薬のうちトファシチニブは PsA に有効である。各種の副作用の懸念があること、関節破壊を阻止するエビデンスを欠くこと、本邦で保険適用外であることから、その使用に際して慎重であるべきである。

推奨度- エビデンスレベル A

解説 : JAK 阻害薬は関節リウマチの治療薬として、トファシチニブとバリシチニブが本邦および海外で承認されている。また、トファシチニブは、米国と欧州では MTX やその他の DMARD に不応性あるいは不耐性の PsA 患者に対する適応も取得している。トファシチニブについては、PsA に関して海外で第 3 相 RCT が組まれており、TNF ナイーブ患者では、5mg, 10mg のそれぞれ 1 日 2 回内服にて、ACR20, 50, 70 を達成した割合がともに 12 週までプラセボより有意に高い値を示した (1)。(12 週後の ACR20 はプラセボ群 33%に対して 5mg 群 50%; $p < 0.01$, 10mg 群 61%; $p < 0.001$)。TNF 不応性で切り替えとなった患者では、ACR20, 50 は 5mg 群, 10mg 群ともにプラセボより有意に高い達成率であったが (12 週後の ACR20 はプラセボ群 24%に対して 5mg 群 50%; $p < 0.001$, 10mg 群 47%; $P < 0.001$)、ACR70 は 10mg 群のみプラセボに勝る効果を示した (2)。付着部炎や指炎に対する効果については、TNF ナイーブ患者に 10mg を用いた場合のみ、付着部炎の改善がプラセボより有意に良い値であった (1)。骨破壊に関しては、TNF ナイーブ患者で 12 ヶ月後の X 線像にて進行抑制例が多かったが、有意差はなかった (1)。本邦では、PsA に対するエビデンスレベルの高い試験が行われていない (3)。

トファシチニブの副作用に関しては、帯状疱疹の発症率が上がることが知られており、理由は不詳であるが、特に日本人を含むアジア人で有意かつ用量依存性である (3, 4)。本邦の乾癬患者を対象とした第 3 相 RCT では、94 名の組み入れ患者のうち 17%に帯状疱疹の発症がみられた (3)。また、LDL-および HDL-Chol 上昇、好中球や血小板の減少などの検査値異常、感染症リスクのほか、悪性腫瘍の発症リスクが指摘されている (1-3)。関節破壊の進行を阻止するエビデンスがないことや、本邦で未だに保険適用外であることを勘案すれば、その使用に際して慎重であるべきである。現時点で、EULAR と GRAPPA の PsA の治療推奨には JAK 阻害薬が含まれていない。ACR/NPF の PsA ガイドラインでは、付着部炎が主体の活動性 PsA に対してはアプレミラストよりもトファシチニブの使用を推奨している (5)。

なお、新規の JAK 阻害薬として選択的 TYK2 阻害薬の臨床試験が進んでおり、トファシチニブに比べて全身性の副作用が少ないことが期待されるが、PsA に対する成績はまだ公表されていない。

文献

- 1) Mease P, Hall S, FitzGerald O, van der Heijde D, et al: Tofacitinib or Adalimumab versus Placebo for Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med* 2017; 377: 1537-1550.
- 2) Gladman D, Rigby W, Azevedo VF, et al: Tofacitinib for Psoriatic Arthritis in Patients with an Inadequate Response to TNF Inhibitors. *N Engl J Med* 2017; 377: 1525-1536.
- 3) Asahina A, Etoh T, Igarashi A, et al: Oral tofacitinib efficacy, safety and tolerability in Japanese patients with moderate to severe plaque psoriasis and psoriatic arthritis: A randomized, double-blind, phase 3 study. *J Dermatol* 2016; 43: 869-880.
- 4) Winthrop KL, Curtis JR, Lindsey S, et al: Herpes Zoster and Tofacitinib: Clinical Outcomes and the Risk of Concomitant Therapy. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69: 1960-1968.
- 5) Singh JA, Guyatt G, Ogdie A, et al. Special Article: 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2019; 71: 5-32.

CQ 16 「TNF 阻害薬は PsA の治療に有用か」

推奨文 TNF 阻害薬は PsA の治療に有用である。関節炎の炎症抑制、関節構造の破壊抑制のいずれにおいてもエビデンスが高い。

推奨度 1 エビデンスレベル A

解説 現在 TNF 阻害薬として、抗ヒト TNF 抗体であるインフリキシマブとアダリムマブが本邦で承認されている。インフリキシマブ(1-3)とアダリムマブ(4, 5)は海外の第 3 相 RCT において 24 週まで、プラセボを対照として、ACR20, ACR50, ACR70, HAQ DI, SF-36 PCS での有意な改善が得られている (ACR20 : インフリキシマブ 54% vs. プラセボ 16% ; アダリムマブ 57% vs. プラセボ 15% ; いずれも $p < 0.001$)。ただし、インフリキシマブは国内承認用量だが、アダリムマブは初回から 40mg の 2 週おき投与となっており、現在の国内での承認用量の初回 80mg での投与と比較して loading がない用量である。また、インフリキシマブ、アダリムマブともに X 線画像上の mTSS スコアの評価で関節構造の破壊を抑制する効果が示されている (6, 7)。以後の効果の持続性においても、プラセボ対照ではないが、インフリキシマブ、アダリムマブともに 2 年間にわたる有効性の持続、安全性が示されている (8, 9)。指炎、付着部炎はインフリキシマブではプラセボと比較して症状を有している患者割合が 14 週以降、有意に低下した (2)。アダリムマブでは 24 週まではプラセボと有意差がつかなかったものの、48 週以降は 2 年まで継続して開始前からの臨床指標の改善がみられた。TNF 阻害薬の有害事象については尋常性乾癬患者に同製剤を投与した場合と変わらないが、TNF の結核免疫における重要性から、結核の併発には注意し、事前スクリーニングを行うことが重要である。

また、本邦では PsA に未承認であるが、小児、妊婦に対して使用が検討されうる TNF 阻害薬として、エタネルセプトとセルトリズマブ ペゴルがある。エタネルセプト (10, 11) は完全ヒト型可溶性 TNF α /LT α レセプター製剤で、セルトリズマブ ペゴル (12, 13) はペグヒト化抗ヒト TNF モノクローナル抗体 Fab' 断片製剤であり、海外の第 3 相 RCT において 24 週まで、プラセボを対照として、ACR20, ACR50, ACR70, HAQ DI, SF-36 PCS での有意な改善が得られている (ACR20 : 12 週でエタネルセプト 59% vs. プラセボ 15%, $p < 0.0001$; 24 週でセルトリズマブ ペゴル Q2W 63.8% vs. Q4W 56.3% vs. プラセボ 23.5%, $p < 0.001$; Q2W は 2 週おきの投与、Q4W は 4 週おきの投与)。いずれも、X 線画像上の mTSS スコアの評価で関節構造の破壊を抑制する効果や、2 年間にわたる有効性の持続と安全性も示されている (14, 15)。エタネルセプトについては 12-17 歳の小児に 0.8mg/kg (最大量 50mg) を週 1 回投与してのオープンラベル試験において 2 年までの有効性、安全性が示されている (16)。また、セルトリズマブ ペゴルについては Fc 部分がないことによる、胎盤通過性、乳汁移行性の低さが示されている (17, 18)。このように TNF 阻害薬は種類を問わず、関節炎の炎症抑

制、関節構造の破壊抑制における効果と長期の安全性の両面で最も豊富なエビデンスを有しており、PsA の治療に有用と言える。

文献

- 1) Antoni CE, Kavanaugh A, Kirkham B, et al: Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT). *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1227-1236.
- 2) Antoni C, Krueger GG, de Vlam K, et al: IMPACT 2 Trial Investigators. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1150-1157.
- 3) Kavanaugh A, Antoni C, Krueger GG, et al: Infliximab improves health related quality of life and physical function in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 471-477.
- 4) Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, et al: Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial Study Group. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3279-3289.
- 5) Gladman DD, Mease PJ, Cifaldi MA, Perdok RJ, Sasso E, Medich J: Adalimumab improves joint-related and skin-related functional impairment in patients with psoriatic arthritis: patient-reported outcomes of the Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:163-168.
- 6) Kavanaugh A, Antoni CE, Gladman D, et al: The Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial (IMPACT): results of radiographic analyses after 1 year. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1038-1043.
- 7) Gladman DD, Mease PJ, Ritchlin CT, et al: Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: forty-eight week data from the adalimumab effectiveness in psoriatic arthritis trial. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 476-488.
- 8) Antoni CE, Kavanaugh A, van der Heijde D, et al: Two-year efficacy and safety of infliximab treatment in patients with active psoriatic arthritis: findings of the Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial (IMPACT). *J Rheumatol* 2008; 35: 869-876.
- 9) Mease PJ, Ory P, Sharp JT, Ritchlin CT, et al: Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: 2-year data from the Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial (ADEPT). *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 702-709.
- 10) Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, et al: Etanercept treatment of psoriatic

arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2264-2272.

- 11) Strand V, Sharp V, Koenig AS, et al: Comparison of health-related quality of life in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and psoriasis and effects of etanercept treatment. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 1143-1150.
- 12) Mease PJ, Fleischmann R, Deodhar AA, et al: Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a Phase 3 double-blind randomised placebo-controlled study (RAPID-PsA). *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 48-55.
- 13) Gladman D, Fleischmann R, Coteur G, Woltering F, Mease PJ: Effect of certolizumab pegol on multiple facets of psoriatic arthritis as reported by patients: 24-week patient-reported outcome results of a phase III, multicenter study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014; 66: 1085-1092.
- 14) Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, et al: Continued inhibition of radiographic progression in patients with psoriatic arthritis following 2 years of treatment with etanercept. *J Rheumatol* 2006; 33: 712-721.
- 15) Mease P, Deodhar A, Fleischmann R, et al: Effect of certolizumab pegol over 96 weeks in patients with psoriatic arthritis with and without prior antitumour necrosis factor exposure. *RMD Open* 2015; 1: e000119.
- 16) Constantin T, Foeldvari I, Vojinovic J, et al: Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). Two-year Efficacy and Safety of Etanercept in Pediatric Patients with Extended Oligoarthritis, Enthesitis-related Arthritis, or Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol* 2016; 43: 816-824.
- 17) Clowse ME, Förger F, Hwang C, et al: Minimal to no transfer of certolizumab pegol into breast milk: results from CRADLE, a prospective, postmarketing, multicentre, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 1890-1896.
- 18) Mariette X, Förger F, Abraham B, et al: Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis* 2018; 77: 228-233.

CQ 17 「IL-12/23 p40 および IL-23 p19 阻害薬は PsA の治療に有用か」

推奨文 抗 IL-12/23 p40 抗体, 抗 IL-23 p19 抗体はともに PsA の治療に有用である。p19 抗体の効果は p40 抗体に勝る可能性があるが, 今後のエビデンスの集積が必要である。

抗 IL-12/23 p40 抗体 (ウステクヌマブ) 推奨度 2 エビデンスレベル A

抗 IL-23 p19 抗体 (グセルクマブ) 推奨度 2 エビデンスレベル B

(ウステクヌマブは, TNF 阻害薬に比べて効果が劣勢であることと, 国内外の推奨も加味して, エビデンスレベルは A であるが, 推奨度を委員会判断で 2 とした。グセルクマブについては, 現時点のエビデンスレベルが B のため, 同じく推奨度を 2 とした)

解説 IL-23 p40 抗体であるウステクヌマブ 45mg 群と 90mg 群の PsA への効果を検討した RCT における 24 週後の ACR20 達成率は, それぞれ 42.4%, 49.5%とプラセボ群の 22.8% (両群とも $p < 0.0001$) と比較して有意な改善効果がみられ(1)、その効果は 2 年後にもみられた(2)。痛みや QOL の改善効果もみられ(3)、X 線画像上の変化 (Sharp/van der Heijde score) もプラセボ群より有意に少なかった(4)。また, TNF 阻害薬で効果がみられなかった例にも, ウステキヌマブが効果を示すことがあることが報告されている(5)。

付着部炎のある PsA 患者のみを対象とした非盲検 RCT では, ウステキヌマブは TNF 阻害剤と比べて, PsA 患者にみられた付着部炎のスコア (SPARCC) をより大きく改善させた ($p = 0.007$) (6)。一方で, 圧痛関節痛や腫脹関節痛の改善には両剤で差がみられなかった(6)。また, PsA に伴う脊椎炎 (体軸関節炎) に対して, ウステキヌマブ群はプラセボ群と比較して有意に BASDAI20/50/70 (54.8%/29.3%/15.3% vs. 32.9%/11.4%/0%; $p \leq 0.002$) を達成した割合が高かった(7)。しかしながら, 体軸性の SpA を対象とした RCT ではその有効性が確認できなかったことは認識しておく必要がある(8)。

PsA に対する有効性に関するこれまでのエビデンスや国内外の推奨にあるように, 特に末梢関節炎には TNF 阻害薬が第一選択と考えられるが, これに続く選択肢としてはウステクヌマブも推奨される(8-10)。付着部炎に対するウステクヌマブの有効性については, なお検討の余地がある。

2018 年に日本でも使用が可能になった IL-23 p19 抗体グセルクマブとプラセボの PsA への効果をみた RCT によると, 第 2 相の成績ではあるが, グセルクマブ 100mg はプラセボと比較して 24 週後の ACR20 達成率が有意に高く (58% vs. 18%, 95% CI 25.3-54.1; $p < 0.0001$)、その効果は 21% の患者で 4 週までにみられ (プラセボでは 0%)、20 週後にピークに達した(11)。また 24 週後の ACR50 達成率は, グセルクマブ群 34% に対してプラセボ群では 10% であった ($p = 0.0021$)。画像上の変化, 付着部炎への効果などに関する報告が待たれるが, 皮疹への高い効果や比較的高い安全性ともあわせて考え, グセルクマブは PsA の治療に有用と言える。

文献

1. McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, et al: Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet* 2013; 382: 780-789.
2. Kavanaugh A, Puig L, Gottlieb AB, et al: Maintenance of clinical efficacy and radiographic benefit through two years of ustekinumab therapy in patients with active psoriatic arthritis: results from a randomized, placebo-controlled Phase III trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015; 67: 1739-1749.
3. Rahman P, Puig L, Gottlieb AB, et al: PSUMMIT 1 and 2 Study Groups. Ustekinumab treatment and improvement of physical function and health-related quality of life in patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016; 68: 1812-1822.
4. Kavanaugh A, Ritchlin C, Rahman P, et al: Ustekinumab, an anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, inhibits radiographic progression in patients with active psoriatic arthritis: results of an integrated analysis of radiographic data from the phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT-1 and PSUMMIT-2 trials. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 1000-1006.
5. Ritchlin C, Rahman P, Kavanaugh A, et al: Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 990-999.
6. Araujo EG, Englbrecht M, Hoepken S, et al: Effects of ustekinumab versus tumor necrosis factor inhibition on enthesitis: Results from the enthesial clearance in psoriatic arthritis (ECLIPSA) study. *Semin Arthritis Rheum*, doi.org: 10.1016/j.semarthrit.2018.05.011.
7. Kavanaugh A, Puig L, Gottlieb AB, et al: Efficacy and safety of ustekinumab in psoriatic arthritis patients with peripheral arthritis and physician-reported spondylitis: post-hoc analyses from two phase III, multicentre, double-blind, placebo-controlled studies (PSUMMIT-1/PSUMMIT-2). *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 1984-1988.

8. Singh JA, Guyatt G, Ogdie A, et al: Special Article: 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2019;71:5-32.
9. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, et al: European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 499-510.
10. Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, et al: Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68: 1060-1071.
11. Deodhar A, Gottlieb AB, Boehncke WH, et al: Efficacy and safety of guselkumab in patients with active psoriatic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet* 2018; 391: 2213-2224.

CQ 18 「IL-17 阻害薬は PsA の治療に有用か」

推奨文 IL-17 阻害薬は PsA の治療に有用である。現時点では製剤により作用機序やエビデンスの程度が異なるため、今後のデータ集積を待つ必要がある。

抗ヒト IL-17A 抗体（セクキヌマブ，イキセキズマブ）	推奨度 1	エビデンスレベル A
抗ヒト IL-17RA 抗体（プロダルマブ）	推奨度 2	エビデンスレベル B

（プロダルマブについては、現時点でエビデンスレベルが B のため、推奨度を 2 とした）

解説 現在、IL-17 阻害薬として、抗ヒト IL-17A 抗体であるセクキヌマブ、イキセキズマブと、受容体に結合する抗ヒト IL-17RA 抗体のプロダルマブが本邦で承認されている。セクキヌマブ (1, 2) とイキセキズマブ (3, 4) は海外で第 3 相 RCT が生まれ、24 週までをプラセボを対照として、承認用量における ACR20, ACR50, DAS28-CRP や SF-36 PCS の有意な改善が得られている。（セクキヌマブの FUTURE2 試験 (1) における 24 週目の ACR20 達成率は、プラセボ群 15% に対して 300mg 群 54%； $p < 0.0001$ ，150mg 群 51%； $p < 0.0001$ ，75mg 群 29%； $p < 0.0399$ 。同じく FUTURE5 試験 (2) における 16 週目の ACR20 達成率は、プラセボ群 27% に対して 300mg 群 63%； $p < 0.0001$ 。イキセキズマブの SPIRIT-P1 試験 (3) はバイオナイーブ患者のみの組み入れで、24 週目の ACR20 達成率は、プラセボ群 30% に対して 80mg の 2 週毎投与群 62%； $p < 0.001$ ，4 週毎投与群 58%； $p < 0.001$ 。）さらに、セクキヌマブ (2)，イキセキズマブ (3) とともにプラセボと比較して、X 線画像上の mTSS スコアの評価によって関節構造の破壊を抑制する効果が示されている。また、プラセボとの有意差が必ずしも明確でないものの、両薬剤ともに指炎や付着部炎に関する臨床指標が改善することも示されている (1-4)。ただし、イキセキズマブの投与方法が 2 週毎あるいは 4 週毎の継続であり、通常の承認用法と異なる点に注意が必要である。プラセボ対照ではないが、PsA に対して 1 年以上の長期投与成績が両薬剤で公表され、有効性の持続および安全性が示されている。IL-17 阻害薬同士の直接比較は行われていないが、セクキヌマブとイキセキズマブのメタ解析によれば、24 週における末梢関節炎の ACR20, ACR50 はセクキヌマブ 300 mg（承認用量）投与群がもっとも高かった (5)。一方、プロダルマブ (6) は現時点で海外の第 2 相 RCT の結果しか公表されておらず、他製剤と同様に関節症状の有意な改善が示されているものの、プラセボとの比較が 12 週までに限られ、さらなるエビデンスが求められる。最後に、各 IL-17 阻害薬の有害事象は尋常性乾癬患者へ同製剤を投与した場合と変わらず、粘膜カンジダ症や炎症性腸疾患の発症あるいは増悪、好中球減少症などに注意すれば、安全性も総じて高いと考えられる (1-4)。

文献

1) McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, et al: Secukinumab, a human anti-interleukin-

- 17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2015; 386: 1137-1146.
- 2) Mease P, van der Heijde D, Landewé R, et al: Secukinumab improves active psoriatic arthritis symptoms and inhibits radiographic progression: primary results from the randomised, double-blind, phase III FUTURE 5 study. *Ann Rheum Dis* 2018; 77: 890-897.
 - 3) Mease PJ, van der Heijde D, Ritchlin CT, et al: Ixekizumab, an interleukin-17A specific monoclonal antibody, for the treatment of biologic-naive patients with active psoriatic arthritis: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled and active (adalimumab)-controlled period of the phase III trial SPIRIT-P1. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 79-87.
 - 4) Nash P, Kirkham B, Okada M, et al: Ixekizumab for the treatment of patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled period of the SPIRIT-P2 phase 3 trial. *Lancet* 2017; 389: 2317-2327.
 - 5) Wu D, Yue J, Tam LS. Efficacy and safety of biologics targeting interleukin-6, -12/23 and -17 pathways for peripheral psoriatic arthritis: a network meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2018; 57: 563-571.
 - 6) Mease PJ, Genovese MC, Greenwald MW, et al: Brodalumab, an anti-IL17RA monoclonal antibody, in psoriatic arthritis. *N Engl J Med* 2014; 370: 2295-306.

CQ 19 「TNF 阻害薬は IL-17 阻害薬と比べて有用か」

推奨文 TNF 阻害薬と IL-17 阻害薬の効果を直接に比較した RCT の結果が公表されていないため、両者の優劣を述べることはできない。日本皮膚科学会の使用指針 (1) では、骨破壊を抑制するエビデンスが最も高い TNF 阻害薬を第一選択薬として推奨するが、TNF 阻害薬に不応性、二次無効、あるいは副作用や併存症により中止あるいは使用できない患者では、IL-17 阻害薬を用いる意義がある。

推奨度- エビデンスレベル C

解説 : TNF 阻害薬と IL-17 阻害薬の効果を直接に比較する目的で、現在、アダリムマブとセクキヌマブを対象とした RCT が海外で実施中であるが、現時点でその結果は公表されていない。イクセキズマブの海外第 3 相 RCT (2) ではプラセボ群とともにアダリムマブ投与群をアクティブコントロールとして設定しており、その結果から、関節症状に対して両者に同等の効果があることも予想されるが、両者間の優劣を判断する試験デザインではないことに加えて、イクセキズマブの投与方法が本邦の承認用法とは異なっていることや、アダリムマブの初回負荷投与や増量投与が行われていないなどの問題点がある。ネットワークメタ解析で複数の製剤の効果を比較した論文 (3) によれば、24 週目における ACR20/50/70 の達成率は TNF 阻害薬であるゴリムマブ、アダリムマブ、インフリキシマブが IL-17 阻害薬のセクキヌマブに優っており、NNT (number needed to treat) でも同様の傾向を示している。その一方で、アダリムマブとセクキヌマブの RCT を matching-adjusted indirect comparison (MAIC) の手法によって比較したメタ解析 (4) によれば、投与 16 週以降から 1 年目まではセクキヌマブのほうがアダリムマブより ACR の達成率が総じて高いと報告されている。なお、こうしたメタ解析論文における試験の選択基準や解析方法は各論文によって異なっており、議論の余地があることにも注意が必要である。なお、製剤の選択には併存症の評価も必要であり、例えば炎症性腸疾患の併存症があれば、これを悪化させる可能性のある IL-17 阻害薬よりも TNF 阻害薬を用いるべきである (5)。

また、過去に TNF 阻害薬の使用歴があり、不応性、二次無効あるいは副作用のために中止された患者を対象とした海外のプラセボ対照第 3 相 RCT (6) で、イクセキズマブは関節の各症状の有意な改善を示している。また、セクキヌマブでも、海外の 2 つの第 3 相 RCT (7, 8) のサブ解析により、TNF ナイーブ群より改善率が低いものの、TNF 阻害薬の使用歴がある群に対しても同製剤が有効であることが示されている。特に製剤の変更によっても安全上の新たな問題点は生じておらず、必要時に TNF 阻害薬から IL-17 阻害薬に変更することは有用と考えられる。また、IL-17 阻害薬から TNF 阻害薬に変更することも実臨床では同様に有用と予想されるが、そのエビデンスを示した論文はない。

なお、PsA の本態とされる付着部炎の発症メカニズムを鑑みると(「II-3 発症メカニズム」

参照), 理論的に IL-17 阻害薬が付着部炎等に有用な可能性がある。他方, 関節炎における滑膜炎や骨びらん, 骨破壊に TNF α が果たす役割も知られ, 関節破壊を阻止するエビデンスがもっとも高いのは TNF 阻害薬である (9)。海外のガイドラインにおける生物学的製剤の選択順位は「IV-2 治療目的と治療指針」に記載した通りで, EULAR (10) および ACR/NPF (5) は TNF 阻害薬を IL-17 阻害薬に優先して用いることを推奨している。GRAPPA (11) では症状ドメインごとの治療フローチャートを示し, DMARD 未使用の末梢関節炎には TNF 阻害薬が推奨されているが, それ以外のケースでは必ずしも生物学的製剤間の選択順位を設けていない。日本皮膚科学会の生物学的製剤使用指針 (1) では, 現状では TNF 阻害薬が第一選択薬である。

文献

- 1) 公益社団法人日本皮膚科学会ホームページ 「セクキヌマブ」使用上の注意
https://www.dermatol.or.jp/modules/news/index.php?content_id=205
- 2) Mease PJ, van der Heijde D, Ritchlin CT, et al: Ixekizumab, an interleukin-17A specific monoclonal antibody, for the treatment of biologic-naive patients with active psoriatic arthritis: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled and active (adalimumab)-controlled period of the phase III trial SPIRIT-P1. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 79-87.
- 3) Strand V, Husni ME, Betts KA, et al: Network meta-analysis and cost per responder of targeted Immunomodulators in the treatment of active psoriatic arthritis. *BMC Rheumatol* 2018; 2: 3.
- 4) Nash P, McInnes IB, Mease PJ, et al: Secukinumab Versus Adalimumab for Psoriatic Arthritis: Comparative Effectiveness up to 48 Weeks Using a Matching-Adjusted Indirect Comparison. *Rheumatol Ther* 2018; 5: 99-122.
- 5) Singh JA, Guyatt G, Ogdie A, et al. Special Article: 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2019; 71: 5-32.
- 6) Nash P, Kirkham B, Okada M, et al: Ixekizumab for the treatment of patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled period of the SPIRIT-P2 phase 3 trial. *Lancet* 2017; 389: 2317-2327.
- 7) Kavanaugh A, McInnes IB, Mease PJ, et al: Efficacy of Subcutaneous Secukinumab in Patients with Active Psoriatic Arthritis Stratified by Prior Tumor Necrosis Factor Inhibitor Use: Results from the Randomized Placebo-controlled FUTURE 2 Study. *J Rheumatol* 2016; 43: 1713-1717.
- 8) Mease P, van der Heijde D, Landewé R, et al: Secukinumab improves active

psoriatic arthritis symptoms and inhibits radiographic progression: primary results from the randomised, double-blind, phase III FUTURE 5 study. *Ann Rheum Dis* 2018; 77: 890–897.

- 9) Goulabchand R, Mouterde G, Barnetche T, Lukas C, Morel J, Combe B: Effect of tumour necrosis factor blockers on radiographic progression of psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 414–419.
- 10) Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, et al: European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 499–510.
- 11) Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, et al: Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68: 1060–1071.

CQ 20「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の治療に有効か」

推奨文 アバタセプトは PsA に有効であるが、乾癬の皮疹への効果が乏しく、推奨度が低い。トシリズマブ、アナキンラは PsA に有効であるとのエビデンスがない。

アバタセプト	推奨度-	エビデンスレベル B
トシリズマブ	推奨度-	エビデンスレベル C
アナキンラ	推奨度-	エビデンスレベル C

解説 アバタセプトは CTLA-4 の細胞外ドメインと IgG の Fc 領域からなる融合タンパク質であり、抗原提示細胞表面の CD80/86 に結合し、CD28 共刺激経路を阻害することで T 細胞活性化を抑制する作用を持ち、FDA では PsA に承認されている。海外の第 3 相 RCT (1) において 4 週間おきの 10mg/kg 静注投与で 24 週まで、プラセボを対照として、ACR20 で有意な改善が得られ (39.4% vs. 22.3%; p<0.001)、骨破壊進展が見られなかった患者割合が有意に高かった。一方、HAQ DI は改善傾向を認めたものの、プラセボを対照として統計学的な有意差は得られなかった。また、皮疹に対する効果はわずかで、PASI50 達成率においてもプラセボを対照として有意な改善は得られなかった。以上より、アバタセプトは PsA に対する有効性は示されているが、乾癬の皮疹に対する効果は示されていない現状においては、保険適用となっている他の生物学的製剤より推奨度は低い。トシリズマブは抗ヒト IL-6 受容体モノクローナル抗体で、関節リウマチの治療薬として使われている。プラセボ対照の臨床試験は行われておらず、効果の有無は症例報告として散見されるのみであり (2-4)、現時点では PsA に有効とはいえない。抗 IL-6 抗体クラザキズマブはプラセボ対照の RCT (2b 相) において (5)、4 週おき 100mg の皮下投与にて ACR20 で有意な改善 (52.4% vs. 29.3%; p=0.039) が得られるも、用量依存性の効果を認めず、皮疹への効果も認められなかったため、PsA に対する開発の予定が現時点ではない。アナキンラは IL-1 拮抗物質 IL-1Ra のリコンビナントタンパク質であり、FDA では関節リウマチに承認されている。プラセボ対照のない、オープンラベル試験 (6) で、20 名の PsA 患者に連日 100mg のアナキンラを投与したところ、6 名が 24 週の試験期間を完遂し、このうち 5 名が ACR20 を達成したとの報告があるが、現時点ではエビデンスに乏しく、PsA に有効とはいえない。

文献

- 1) Mease PJ, Gottlieb AB, van der Heijde D, et al: Efficacy and safety of abatacept, a T-cell modulator, in a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III study in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 1550-1558.
- 2) Ogata A, Umegaki N, Katayama I, Kumanogoh A, Tanaka T: Psoriatic arthritis in two patients with an inadequate response to treatment with tocilizumab. *Joint*

Bone Spine 2012; 79: 85-87.

- 3) Hughes M, Chinoy H: Successful use of tocilizumab in a patient with psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2013; 52: 1728-1729.
- 4) Costa L, Caso F, Cantarini L, Del Puente A, Scarpa R, Attenu M: Efficacy of tocilizumab in a patient with refractory psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol* 2014; 33: 1355-1357.
- 5) Mease PJ, Gottlieb AB, Berman A, et al: The Efficacy and Safety of Clazakizumab, an Anti-Interleukin-6 Monoclonal Antibody, in a Phase IIb Study of Adults With Active Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68: 2163-2173.
- 6) Jung N, Hellmann M, Hoheisel R, et al: An open-label pilot study of the efficacy and safety of anakinra in patients with psoriatic arthritis refractory to or intolerant of methotrexate (MTX). *Clin Rheumatol* 2010; 29: 1169-1173.

CQ 21 「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」

推奨文 PsA に対して生物学的製剤の効果が不十分なときは NSAID を併用してもよい。

推奨度 2 エビデンスレベル C

解説 PsA の筋骨格筋系症状に NSAID が効果を示す可能性があり (CQ6 参照)、その使用は EULAR の治療指針アルゴリズム Phase I として推奨されている (1)。そこでは、PsA に対して NSAID でコントロール不能である場合、生物学的製剤 (TNF 阻害薬) が推奨されている (CQ16 参照)。また、GRAPPA は、PsA の各症候ドメインごとの推奨すべき治療法について、皮膚科医とリウマチ医のコンセンサスを取りまとめて集計した (2)。ここにおいても NSAID は、乾癬、爪乾癬以外のドメイン、すなわち末梢関節炎、体軸関節炎、付着部炎、指趾炎の治療薬として推奨されている。一方、生物学的製剤単独と生物学的製剤+ NSAID を比較検討した RCT はない。しかし実臨床の場合においては、生物学的製剤と NSAID の併用は症例によっては有用であると思われる。Walsh らは、生物学的製剤使用している 1235 人の PsA 患者につき、90 日以上生物学的製剤を継続している 1010 人のうち 44.5% は 1 つ以上の併用薬を使用していると報告した。内訳は、ステロイド内服が 22.0%、オピオイド内服が 17.1%、NSAID の内服については 12.9% としている (3)。よって、生物学的製剤の二次無効を含む効果不十分を補完するためには、NSAID を併用してもよい、とする。

文献

- 1) Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, et al: European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 499-510.
- 2) Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, et al: Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68: 1060-1071.
- 3) Walsh JA, Adejoro O, Chastek B, Palmer JB, Hur P: Treatment Patterns Among Patients with Psoriatic Arthritis Treated with a Biologic in the United States: Descriptive Analyses from an Administrative Claims Database. *J Manag Care Spec Pharm* 2018; 24: 623-631.

CQ 22 「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」

推奨文 TNF 阻害薬に MTX を併用することは、生物学的製剤の単独使用よりも抗薬物抗体の産生を低下させ、それによって長期投与に伴う効果減弱（二次無効）を防止できる可能性がある。

推奨度 2 エビデンスレベル C

解説 RA に対する TNF 阻害薬の使用においては、MTX の併用が必須のキメラ型抗体製剤（インフリキシマブ）のみならず、ヒト化抗体製剤、ヒト型抗体製剤、受容体融合蛋白製剤のいずれにおいても抗薬物抗体の産生抑制作用を含めた相乗的な有効性増強効果が認められるため、原則として MTX を併用することがわが国のガイドラインでも推奨されている (1)。一方、乾癬では、MTX 併用による上乗せ効果が示されている生物学的製剤は、局面型乾癬におけるエタネルセプトのみであり (2) (ただし国内では乾癬への適応なし)、PsA については MTX 併用の有用性に関するエビデンスに乏しい (3)。しかし、TNF 阻害薬ではインフリキシマブ、アダリムマブ、エタネルセプトのいずれにおいても、高値の抗薬物抗体出現が血中薬剤濃度を低下させ、効果発現を阻害することが示されている (4)。PsA に対して TNF 阻害薬を使用時に MTX を併用することで、TNF 阻害薬に対する抗薬物抗体ないしは中和抗体の産生を抑制し、TNF 阻害薬の継続率が向上するという報告がある。すなわち、インフリキシマブにおいては、MTX と併用した方が治療効果は持続し、継続率も高くなると報告されている (5)。また、アダリムマブにおいても、PsA における MTX 併用で抗薬物抗体産生が抑制されてアダリムマブの有効血中濃度が維持される結果、疾患活動性がより低下するという報告がある (6)。ただし骨破壊進展抑制について、TNF 阻害薬単独と MTX 併用とで比較した報告はあるが、併用の有効性を示す明確なエビデンスはない。

TNF 阻害薬使用中に二次無効等によって MTX を上乗せした場合の効果回復については、RCT は存在しないが、局面型乾癬 (7) 以外に PsA においても (8)、インフリキシマブに関する症例報告がある。MTX を使用していた症例で生物学的製剤を導入した場合は、少なくとも TNF 阻害薬開始時に MTX を中止する必要はないが、MTX をアダリムマブと併用する場合は、MTX がアンカードラッグとなっている RA でアダリムマブ 80mg への増量との併用が承認されていないため (MTX 併用下でアダリムマブ増量の有用性のエビデンスがない)、乾癬に対する場合も同様に、アダリムマブは保険上 40mg を使用することが求められる。

乾癬における MTX の 2017 年全国使用症例調査 (9) によれば、MTX と実際に併用された生物学的製剤の内訳は (PsA に対する使用の割合については不明)、インフリキシマブが過半数を占めたが、次いでアダリムマブ、その他ウスチキヌマブやセクキヌマブもみられている。ウスチキヌマブについては、近年国内外において MTX 併用の有効例の報告が散見されるよ

うになったが、MTX 併用が及ぼすウステキヌマブ継続率や関節炎への効果の言及は少ない。他の IL-23 阻害薬（抗 IL-23 p19 抗体製剤）や IL-17 阻害薬を含めて、生物学的製剤に MTX を併用する有用性を示す RCT のエビデンスは存在しない。

なお、2018 年の米国 ACR/NPF の治療ガイドライン(10)では、未治療の PsA に TNF 阻害薬を含めた生物学的製剤を開始する場合、そのリスクとベネフィットに鑑みて、MTX の併用よりも単独療法を推奨している。また、すでに TNF 阻害薬を使用したが無効でないとき、TNF 阻害薬の単独療法であれば、そこに MTX を追加するよりも別の TNF 阻害薬への変更をより推奨している。MTX を生物学的製剤に併用する状況としては、MTX をすでに使用していて効果不十分な場合、高度な皮疹がある場合、ブドウ膜炎の合併がある場合、また、生物学的製剤の中では特に TNF 阻害薬であるインフリキシマブやアダリムマブを用いる場合、と記載している。

文献

- 1) Kameda H, Fujii T, Nakajima A, et al: Japan College of Rheumatology guideline for the use of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2019; 29: 31-40.
- 2) Gottlieb AB, Langley RG, Strober BE, et al: A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the addition of methotrexate to etanercept in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2012; 167: 649-657.
- 3) Behrens F, Cañete JD, Olivieri I, van Kuijk AW, McHugh N, Combe B: Tumour necrosis factor inhibitor monotherapy vs combination with MTX in the treatment of PsA: a systematic review of the literature. *Rheumatology (Oxford)* 2015; 54: 915-926.
- 4) Zisapel M, Zisman D, Madar-Balakirski N, et al: Prevalence of TNF- α blocker immunogenicity in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2015; 42: 73-78.
- 5) Fagerli KM, Lie E, van der Heijde D, et al: The role of methotrexate co-medication in TNF-inhibitor treatment in patients with psoriatic arthritis: results from 440 patients included in the NOR-DMARD study. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 132-137.
- 6) Vogelzang EH, Kneepkens EL, Nurmohamed MT, et al: Anti-adalimumab antibodies and adalimumab concentrations in psoriatic arthritis; an association with disease activity at 28 and 52 weeks of follow-up. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 2178-2182.
- 7) Adışen E, Aral A, Aybay C, Gürer MA: Anti-infliximab antibody status and its relation to clinical response in psoriatic patients. *J Dermatol* 2010; 37: 708-

713.

- 8) Nonomura Y, Otsuka A, Miyachi Y, Kabashima K, Tanioka M: Efficacy of additional methotrexate as a maintenance treatment in a Japanese patient with psoriatic arthritis refractory to infliximab monotherapy. *J Dermatol* 2012; 39: 954-955.
- 9) 大槻 マミ太郎, 五十嵐 敦之, 日本皮膚科学会医療問題検討委員会: 乾癬に対するメトトレキサート使用症例全国調査—日本皮膚科学会による生物学的製剤使用承認施設を対象とした使用実態調査 その2—。 *日皮会誌* 2018; 128: 169-176.
- 10) Singh JA, Guyatt G, Ogdie A, et al: Special Article: 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2019; 71: 5-32.

CQ 23 「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」

推奨文 PsA に対して一つの生物学的製剤の効果が不十分なときは別の生物学的製剤への変更を考慮して良い。

推奨度 2 エビデンスレベル B

解説：生物学的製剤を用いた治療を開始して難治な場合は、薬剤を増量するか、他剤に切りかえることを検討する必要がある。IL-17 阻害薬のイクセキズマブ (IXE) の臨床試験では、過去に TNF 阻害薬の使用歴があり、不応性、二次無効あるいは副作用のために中止された 363 例の PsA 患者を対象としたプラセボ対照第 3 相 RCT が実施されている (1, 2)。初回 IXE160mg 投与後に、80mg 2 週毎投与群 (IXEq2W)、80mg 4 週毎投与 (IXEq4W) について 24 週の検討結果では、IXEq2W の ACR20, 50, 70 は、53%、35%、22%、IXEq4W の ACR20, 50, 70 は、48%、33%、12%、プラセボの ACR20, 50, 70 は、19%、5%、0%であり、それぞれ開始前と比較し有意な改善を示した。また、52 週では、IXEq2W の ACR20, 50, 70 は、61%、42%、26%、IXEq4W の ACR20, 50, 70 は、51%、33%、18%とそれぞれ有意な改善を示した。

セクキヌマブ (SEC) の RCT では 139 例の TNF 阻害薬の使用歴のある PsA 患者と、195 例の使用歴のない患者で比較検討している (3)。TNF 阻害薬の使用歴のある PsA 患者での SEC の用量は 300mg (n=33)、150mg (n=37)、75mg (n=34)、プラセボ (n=35) で検討が行われている。その結果、24 週での 300mg での ACR20, 50, 70 は 45.5%、27.3%、15.2%、150mg での ACR20, 50, 70 は、29.7%、18.9%、10.8%、プラセボでは 14.3%、8.6%、0.0%であった。また、52 週目では、300mg では、54.5%、27.3%、18.2%、150mg では 37.2%、21.6%、13.5%であった。また、TNF 阻害薬使用歴のある PsA 患者に対する別の同様な RCT で、300mg; 導入投与あり (n=68)、150mg; 導入投与あり (n=65)、150mg; 導入投与なし (n=64)、プラセボ (n=98) で検討が行なわれている (4)。その結果、24 週後の ACR20, 50, 70 は、300mg 導入投与ありは 52.9%、35.3%、23.5%、150mg 導入投与ありでは、43.1%、26.2%、15.6%、150mg 導入投与なしでは 31.3%、23.4%、15.4%、プラセボでは 15.8%、9.2%、5.1%であった。これらの RCT では、TNF 阻害薬の治療歴の無い群より改善率は低くなるものの、使用歴がある患者に対しても SEC の有効性が示されている。

IL-12/23 阻害薬のウステキヌマブ (UST) の RCT は、TNF 阻害薬の使用歴のある PsA 患者 180 例、ナイーブ 132 例で検討を行っている (5)。一部の症例では MTX の併用やプレドニゾン内服併用を行っているが、TNF 阻害薬治療歴のある症例における 24 週目の ACR20 は、90mg 投与群：34.5%、45mg 投与群：36.7%、プラセボ群：14.5%であった。

一方、TNF 阻害薬から他の TNF 阻害薬への切りかえについての後ろ向き疫学検討 (6) では、1422 例 (内訳：アダリムマブ 636 例、エタネルセプト 318 例、インフリキシマブ 429

例、ゴリムマブ 39 例) で治療した結果、10 年以内に 548 例が切りかえを行った (変更後の内訳: アダリムマブ 188 例、エタネルセプト 266 例、インフリキシマブ 59 例、ゴリムマブ 24 例、その他 11 例)。変更後の生物学的製剤において、変更前と変更 6 ヶ月後の CRP、HAQ、DAS28、痛み VAS スコアを比較したところ、これらのスコアは変更後に有意な低下を認めたと報告されている。また、ACR20、50、70 はいずれも有意に改善し、それぞれ 22%、13%、5% だったとしている。TNF 阻害薬で効果不十分な場合、別の作用機序の生物学的製剤に変更することがより有効であることのエビデンスがないため、米国 ACR/NPF の PsA 治療ガイドライン (7) は、TNF 阻害薬による一次無効、重篤な副作用の発現、あるいは皮疹が高度な場合を除けば、別の種類の TNF 阻害薬への切り替えをより強く推奨している。

なお、IL-17 阻害薬あるいは IL-12/23 阻害薬から同じ作用機序の製剤、あるいは TNF 阻害薬に変更することのエビデンスを示した論文もないが、実臨床では同様に有用と予想される。上記ガイドライン (7) でもいずれの選択肢も示されているが、通常は TNF 阻害薬へ変更することを推奨している。

文献

- 1) Genovese MC, Combe B, Kremer JM, et al: Safety and efficacy of ixekizumab in patients with PsA and previous inadequate response to TNF inhibitors: week 52 results from SPIRIT-P2. *Rheumatology (Oxford)* 2018; 57: 2001-2011.
- 2) Nash P, Kirkham B, Okada M, et al: Ixekizumab for the treatment of patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled period of the SPIRIT-P2 phase 3 trial. *Lancet* 2017; 389: 2317-2327.
- 3) Kavanaugh A, McInnes IB, Mease PJ, et al: Efficacy of Subcutaneous Secukinumab in Patients with Active Psoriatic Arthritis Stratified by Prior Tumor Necrosis Factor Inhibitor Use: Results from the Randomized Placebo-controlled FUTURE 2 Study. *J Rheumatol* 2016; 43: 1713-1717.
- 4) Mease P, van der Heijde D, Landewe R, et al: Secukinumab improves active psoriatic arthritis symptoms and inhibits radiographic progression: primary results from the randomised, double-blind, phase III FUTURE 5 study. *Ann Rheum Dis* 2018; 77: 890-897.
- 5) Ritchlin C, Rahman P, Kavanaugh A, et al: Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 990-999.

- 6) Glinborg B, Ostergaard M, Krogh NS, et al: Clinical response, drug survival, and predictors thereof among 548 patients with psoriatic arthritis who switched tumor necrosis factor alpha inhibitor therapy: results from the Danish Nationwide DANBIO Registry. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 1213-1223.
- 7) Singh JA, Guyatt G, Ogdie A, et al: Special Article: 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2019; 71: 5-32.

CQ 24 「生物学的製剤導入で寛解後、休薬は可能か」

推奨文 低疾患活動性達成後に TNF 阻害薬の休薬は可能であるが、その多くが再燃する。

推奨度- エビデンスレベル C

治療中止後も PsA が臨床的寛解に近い状態を示す症例があることが報告されている (1-4)。その寛解頻度は 18% から 58% と高かったが、治療法が異なることや寛解の定義が曖昧であるため、実臨床に反映できるデータであるか疑問があった。

Huynh らは Corrona registry で、TNF 阻害薬を使用し寛解または低疾患活動性 (CDAI [clinical disease activity index] ≤ 10 かつ医師 Skin global assessment [GA] $\leq 20/100$) を達成した PsA 患者が TNF 阻害薬を中止した後、clinical benefit を失う (CDAI > 10 、医師 skin GA > 20 または治療再開) までの中央値は 29.2 ヶ月と報告し、TNF 阻害薬を中止した際に CDAI ≥ 3.2 または喫煙者の場合には再燃しやすいとしている (5)。また Harrold らは同じく Corrona registry において、TNF 阻害薬を使用し CDAI ≤ 10 の低疾患活動性を達成した PsA 患者が TNF 阻害薬を中止したところ、73% が再燃 (CDAI > 10 、TNF 阻害薬の再開または抗リウマチ薬の追加) すると報告した。TNF 阻害薬の中断期間の中央値は 8.0 ヶ月 (95%CI 6.0-12.0) であった (6)。

Araujo らは、筋骨格系の寛解または皮疹の寛解/低疾患活動性達成が最低 6 ヶ月継続した患者 26 名の前向きコホート研究を行い、治療を中止後の 6 ヶ月間の経過観察で 76.9% が再燃し、再燃までは平均 74.5 \pm 51.7 日であったと報告した (7)。26 名中 14 名は MTX 単独治療で、残り 12 名が TNF 阻害薬単独あるいは MTX と併用で治療されていたが、それぞれ 10 名が再燃した。再燃しやすいのは罹病期間の長い症例、皮疹の重症度が高い、中止前の関節超音波で滑膜肥厚があった症例としている。このコホート研究から早期の治療介入が、治療中止や中止後の再燃までの期間を延長すること、早期治療介入が 5 年後に良い結果をもたらすこと、といった可能性が示唆された。

文献

- 1) Gladman DD, Hing EN, Schentag CT, Cook RJ: Remission in psoriatic arthritis. J Rheumatol 2001; 28: 1045-1048.
- 2) Kane D, Stafford L, Bresnihan B, FitzGerald O: A prospective, clinical and radiological study of early psoriatic arthritis: an early synovitis clinic experience. Rheumatology (Oxford) 2003; 42: 1460-1468.
- 3) de Vlam K, Lories RJ: Efficacy, effectiveness and safety of etanercept in monotherapy for refractory psoriatic arthritis: a 26-week observational study.

Rheumatology 2006; 45: 321-324.

- 4) Cantini F, Niccoli L, Nannini C, et al: Criteria, frequency, and duration of clinical remission in psoriatic arthritis patients with peripheral involvement requiring second-line drugs. *J Rheumatol* 2009; 83 Suppl: 78-80.
- 5) Huynh DH, Boyd TA, Etzel CJ, et al: Persistence of low disease activity after tumour necrosis factor inhibitor (TNFi) discontinuation in patients with psoriatic arthritis. *RMD Open* 2017; 3: e000395.
- 6) Harrold LR, Stolshek BS, Rebello S, et al: Rebound in Measures of Disease Activity and Symptoms in Corrona Registry with Psoriatic Arthritis Who Discontinue Tumor Necrosis Factor Inhibitor Therapy after Achieving Low Disease Activity. *J Rheumatol* 2018; 45: 78-82.
- 7) Araujo EG, Finzel S, Englbrecht M, et al: High incidence of disease recurrence after discontinuation of disease-modifying antirheumatic drug treatment in patients with psoriatic arthritis in remission. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 655-660.

CQ 25 「顆粒球単球吸着療法は PsA に有用か」

推奨文 顆粒球単球吸着療法は、PsA に対して有用な治療法の 1 つである。とくに汎発性膿疱性乾癬に合併した PsA では皮疹の改善にも有用であるが、通常の局面型の皮疹への効果は小さい。

推奨度 2 エビデンスレベル C

解説：顆粒球単球吸着療法 (Granulocyte and monocyte adsorption apheresis; GMA) は、活性化した顆粒球と単球を除去するとともにその細胞機能を制御することにより、有効性を発揮する。PsA20 例に対する多施設オープン試験では、2 例の途中脱落例を除いた 18 例が GMA1 週毎 x 5 回の治療を行い、うち 9 例で ACR20 を達成した。残りの 9 例は ACR20 未達成であったが疼痛が 20%以上改善したため、さらに追加で GMA1 週毎 x 5 回、計 10 回の GMA を受け、4 例が ACR20 を達成した。したがって、一連の GMA によって計 13 例 (65%) が ACR20 を達成した。この 13 例の内訳は、生物学的製剤に不応であった患者 10 例中の 8 例と、生物学的製剤に不耐性の患者 10 例中の 5 例であった。また、GMA 終了後 8 週の時点で 70% (7/10)、20 週の時点で 50% (5/10) の症例が ACR20 を維持した (1)。GMA 実施中に重篤な有害事象は生じていないが、ACR20 を達成した 13 例中の 9 例においても皮膚症状の改善は見られていない。上記以外に症例報告が散見されるが (2, 3)、PsA に対して GMA の有効性と安全性が報告されている。

GMA は、汎発性膿疱性乾癬に対し有効かつ安全な治療法として確立されている。現時点では PsA に対して保険が適用されていないが、今後保険適用となる可能性もあり、PsA に対する治療法の候補に挙げられる。

文献

- 1) Kanekura T, Seishima M, Honma M, et al: Therapeutic depletion of myeloid lineage leukocytes by adsorptive apheresis for psoriatic arthritis: Efficacy of a non-drug intervention for patients refractory to pharmacologics. J Dermatol 2017; 44: 1353-1359.
- 2) Matsuoka A, Higashi Y, Kanekura T: Successful treatment of plaque-type psoriasis by granulocyte and monocyte adsorption apheresis in a patient with psoriatic arthritis. J Dermatol 2018; 45: e324-e325.
- 3) Kanekura T, Kawabata H, Maruyama I, et al: Treatment of psoriatic arthritis with granulocyte and monocyte adsorption apheresis. J Am Acad Dermatol 2004; 50: 242-246.

CQ 26 「光線療法は PsA の治療に有用か」

推奨文 PsA の関節症状に対する光線療法の効果は不明である。したがって、関節症状には十分根拠のある他の方法を選択すべきである。皮膚症状については、通常の尋常性乾癬と同様に扱って良い。

推奨度 2 エビデンスレベル C

解説 光線療法の効果に関してはエビデンスが乏しいが、文献的には、関節症状を有する尋常性乾癬に対するアダリムマブの前治療をエタナセプト、MTX、ナローバンド UVB の 3 群に分けて比較したオープン試験の報告がある。アダリムマブによる痛みの VAS (visual analogue scale) スコアの平均減少率が、ナローバンド UVB で前治療した群において、他の群に比較して、最も高いことが示されている (1)。

文献

- 1) Strober BE, Poulin Y, Kerdel FA, et al: Switching to adalimumab for psoriasis patients with a suboptimal response to etanercept, methotrexate, or phototherapy: efficacy and safety results from an open-label study, J Am Acad Dermatol 2011; 64: 671-681.

CQ 27 「禁煙は PsA の治療に有用か」

推奨文 喫煙が PsA に及ぼす影響は未だ不明な点も多く、禁煙が治療に有用とするエビデンスも少ない。しかし、喫煙が及ぼす患者の健康、感染症のリスク、併存症、乾癬皮疹に対する影響を考慮し、禁煙指導を推奨する。

推奨度 1 エビデンスレベル A

解説 乾癬に比較すると PsA と喫煙に関する論文は比較的少ない。喫煙と PsA の諸症状に関しては、正の相関、負の相関のいずれの報告もみられる。喫煙率は、PsA 患者は乾癬患者より少ない(40% vs. 56%)という報告がある (オッズ比 0.6 [95%CI: 0.36-0.89]) (1)。乾癬患者が喫煙すると PsA の発症が増すかについては、PsA の発症を加速するが、一般人では逆に遅くする (2)という報告と、逆に一般人には PsA 発症のリスクが増えるが乾癬患者では減るという報告も英国から出されている(ハザード比 0.91 [95%CI 0.84-0.99]) (3)。米国の女性患者を対象にしたコホート研究では、PsA は喫煙と相関し、喫煙期間、本数とも相関するという結果であった(過去の喫煙者：相対危険度 1.54 [95%CI 1.06-2.24]、現在の喫煙者：3.13 [2.08-4.71]) (4)。逆に、喫煙が PsA のリスクを 50%近く減少させるという報告もみられる (オッズ比 0.68 [95%CI 0.39-1.17]) (5)。他に、乾癬患者で喫煙は皮疹の重症度と相関するが、関節症状とは相関がないとするもの(6)、喫煙をしている PsA 患者は HAQ が低下する(7)、喫煙者は TNF 阻害薬(インフリキシマブとエタネルセプト)に対する反応が悪い (特に男性患者) (8)などが報告されている。

以上のように、喫煙が直接に PsA に及ぼす影響は未だ不明な点が多い。しかしながら、喫煙が患者の健康や、PsA と合併しやすい心血管疾患などの併存症に及ぼす悪影響は明らかである。さらに、喫煙が肺炎球菌感染症のリスクを上昇させることも明らかになっており (9)、PsA 治療中の肺炎リスクの軽減という観点からも禁煙を指導するべきである。

文献

- 1) Eder L, Law T, Chandran V, et al: Association between environmental factors and onset of psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *Arthritis Care Res* 2011; 63: 1091-1097.
- 2) Rakkhit T, Wong B, Nelson TS, et al: Time to development of psoriatic arthritis decreases with smoking prior to psoriasis onset and increases with smoking after psoriasis onset. *J Invest Dermatol* 2007; 127: S52 (abstract).
- 3) Nguyen UDT, Zhang Y, Lu N, et al: Smoking paradox in the development of psoriatic arthritis among patients with psoriasis: a population-based study. *Ann Rheum Dis* 2018; 77: 119-123.

- 4) Li W, Han J, Qureshi AA: Smoking and risk of incident psoriatic arthritis in US women. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 804-808.
- 5) Pattison E, Harrison BJ, Griffiths CE, et al: Environmental risk factors for the development of psoriatic arthritis: results from a case-control study. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 672-676.
- 6) Thorarensen SM, Lu N, Ogdie A, et al: Physical trauma recorded in primary care is associated with the onset of psoriatic arthritis among patients with psoriasis. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 521-525.
- 7) Tillett W, Jadon D, Shaddick G, et al: Smoking and delay to diagnosis are associated with poorer functional outcome in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1358-1361.
- 8) Højgaard P, Glintborg B, Hetland ML, et al: Association between tobacco smoking and response to tumor necrosis factor α inhibitor treatment in psoriatic arthritis: results from the DANBIO registry. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 2130-2136.
- 9) Nuorti JP, Butler JC, Farley MM, et al: Cigarette smoking and invasive pneumococcal disease. Active Bacterial Core Surveillance Team. *N Engl J Med* 2000; 342: 681-689.

CQ 28 「運動療法や作業療法は PsA の治療に有用か」

推奨文 PsA 患者に対する運動療法ならびに作業療法を推奨する。

推奨度 1 エビデンスレベル C

解説 PsA 患者に対する運動療法ならびに作業療法の有用性に関するエビデンスは限られるが、関節可動域の維持、筋力の維持、ならびに心肺機能の維持を目的とした運動療法は、身体機能の向上、日常生活動作の改善について一定の効果が認められている。また、作業療法のプログラムについても、関節保護のプログラムが一定の効果を持つことが確認されている。いずれも薬物療法の進歩により、疾患活動性の徹底したコントロールが行われた上で可能であり、生活習慣病、変形性脊椎症、変形性関節症など加齢に伴う変性疾患への対策にも PsA 患者に対する運動療法ならびに作業療法を推奨する (1-3)。ただし、それらの PsA に対する有用性、適切な処方については、特殊な設備・環境を要する場合、それらを要せず自宅で実行できるものも含め、今後の確立が必要である。米国 ACR/NPF の PsA 治療ガイドラインでは、運動の種類として、一般的にはランニングよりヨガや水泳のような負荷の少ない運動を勧め、作業療法については、患者の嗜好や費用面、実施できる環境から判断することを付記している (3)。

文献

- 1) Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, et al: European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis* 2016; 75:499-510.
- 2) Lubrano E, Spadaro A, Parsons WJ, et al: Rehabilitation in Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol Suppl* 2009, 83 81-82.
- 3) Singh JA, Guyatt G, Ogdie A, et al: Special Article: 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2019; 71: 5-32.

CQ 29 「過体重/肥満患者で体重の減量は PsA の治療に有用か」

推奨文 摂取カロリー制限による減量は既存治療の効果を高めることにもつながり、過体重または肥満の PsA 患者の治療に有用である。

推奨度 1 エビデンスレベル B

解説 海外の複数の報告において、PsA 患者では肥満やメタボリックシンドロームが乾癬患者同様、多く認められている (1-3)。肥満では血中の炎症性サイトカイン (TNF- α , IL-6 など) や脂肪細胞由来のアディポカイン (レプチン、アディポネクチン) が高値であり、これらが関節炎の炎症に寄与するため、肥満は PsA の発症、増悪に関与している可能性が指摘されている。実際、75395 人の乾癬患者の検討において、肥満は PsA 発症のリスク因子であった (4)。こうした患者が減量すれば、炎症性サイトカインやアディポカインのバランスの是正に加えて、投与薬剤の血中トラフ値の上昇にもつながり、PsA の治療に有用とされ、検討されている。TNF 阻害剤で加療中の PsA 患者のうち、BMI が 25~30 の過体重の PsA 患者および BMI>30 kg/m² かつ/または腹囲が男性で 102cm 以上、女性で 88cm 以上の肥満の PsA 患者を、エネルギー必要量を 30%制限する低カロリーダイエットグループと、特定の食事の制限指示をうけた上で自身でカロリー制限する自己制限ダイエットグループの 2 群に分けた 6 ヶ月間の前向き RCT において、低カロリーダイエットグループが有意に高い割合で MDA (最小疾患活動性) を達成した。また、ダイエットの方法にかかわらず、5%以上の減量は MDA 達成の予測因子であり、5%以下の減量群と比較して、5-10%、10%以上の減量群は有意に高率に MDA を達成した (5)。別に、生物学的製剤や DMARD で加療中の PsA 患者で、BMI \geq 33kg/m² の患者を対象に 640kcal/日のダイエットが 12-16 週間行われた。コントロールがない検討であったが、平均 18.7kg の減量がみられ、平均を上回る減量を行えた患者では圧痛/腫脹関節数、CRP, BSA, LEI, 患者 VAS (全体的健康感、疼痛、疲労) の有意な改善を認めた。MDA 達成率も 29 から 54%へ有意な改善を認めた (6)。以上より、過体重または肥満の PsA 患者で特に TNF 阻害剤投与中の患者においては、低カロリーダイエットによる減量が 6 ヶ月後の MDA 達成率を上昇させる点で治療に有用と考えられる (7)。ただし、効果の年単位の持続性の確認、運動による減量の効果、減量による関節への負荷軽減の結果としての効果の検討、日本人における同様の検討の実施が今後の課題である。

文献

- 1) Haroon M, Gallagher P, Heffernan E, FitzGerald O: High prevalence of metabolic syndrome and of insulin resistance in psoriatic arthritis is associated with the severity of underlying disease. J Rheumatol 2014; 41: 1357-1365.
- 2) Bostoen J, Van Praet L, Brochez L, Mielans H, Lambert J: A cross-sectional

study on the prevalence of metabolic syndrome in psoriasis compared to psoriatic arthritis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28: 507-511.

- 3) Eder L, Harvey P, Chandran V, et al: Gaps in Diagnosis and Treatment of Cardiovascular Risk Factors in Patients with Psoriatic Disease: An International Multicenter Study. *J Rheumatol* 2018; 45: 378-384.
- 4) Love TJ, Zhu Y, Zhang Y, et al: Obesity and the risk of psoriatic arthritis: a population-based study. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 1273-1277.
- 5) Di Minno MN, Peluso R, Iervolino S, et al: Weight loss and achievement of minimal disease activity in patients with psoriatic arthritis starting treatment with tumour necrosis factor α blockers. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 1157-1162.
- 6) Klingberg E, Bilberg A, Björkman S, et al: Weight loss improves disease activity in patients with psoriatic arthritis and obesity: an interventional study. *Arthritis Res Ther* 2019; 21: 17.
- 7) Ford AR, Siegel M, Bagel J, et al: Dietary Recommendations for Adults With Psoriasis or Psoriatic Arthritis From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: A Systematic Review. *JAMA Dermatol* 2018; 154: 934-950.

CQ 30 「関節が不可逆的に変形した患者に手術療法は有用か」

推奨文 関節破壊期に起因して不可逆的な機能障害が生じた場合には、QOL の観点から、適切な手術療法を検討すること、特に人工関節置換術を行うことが強く推奨される。ただし皮膚病変に起因する表在性皮膚感染症や深部感染症の報告があることから、周術期には注意を要する。

推奨度 1 エビデンスレベル C

解説 : PsA の関節障害に対し、主に人工関節置換術 (total joint arthroplasty; TJA) によって除痛や、歩行障害などの機能回復が得られるという報告が多い。QOL の観点から、重度な関節障害に対して手術療法は有用であり、推奨される (1-7)。ただし、皮膚病変に起因した表在性皮膚感染症、深部感染症の報告があることから、術前のマネージメントとして PsA の疾患活動性の制御、周術期の皮膚病変のケアが重要であり、いずれも専門医へのコンサルトを推奨する。特に生物学的製剤の投与は RA と同様に手術部位感染 (Surgical site infection: SSI) の発生率を軽度上昇させる可能性がある。術前・術後の適切な休薬期間を設けるなど、特に人工関節全置換術を実施する際には留意すべきである。また、内服ステロイド剤も SSI の発生予防のためには、最低限の投与量で行うことが推奨される。

文献

- 1) Mandl LA, Zhu R, Huang W-T, et al: Total Knee Replacement Outcomes In Patients With Psoriatic Arthritis, Osteoarthritis With Cutaneous Psoriasis, and Osteoarthritis. 2013 ACR/ARHP Annual Meeting. Abstract Number: 2120.
- 2) Iofin I, Levine B, Badlani N, Klein GR, Jaffe WL: Psoriatic arthritis and arthroplasty: a review of the literature. Bull NYU Hosp Jt Dis 2008; 66: 41-48.
- 3) Goodman SM, Springer B, Guyatt G, et al: 2017 American College of Rheumatology/American Association of Hip and Knee Surgeons Guideline for the Perioperative Management of Antirheumatic Medication in Patients With Rheumatic Diseases Undergoing Elective Total Hip or Total Knee Arthroplasty. J Arthroplasty 2017; 32: 2628-2638.
- 4) Goodman SM, Springer B, Guyatt G, et al: 2017 American College of Rheumatology/American Association of Hip and Knee Surgeons Guideline for the Perioperative Management of Antirheumatic Medication in Patients With Rheumatic Diseases Undergoing Elective Total Hip or Total Knee Arthroplasty.

Arthritis Rheumatol 2017; 69: 1538-1551.

- 5) George MD, Baker JF: Perioperative management of immunosuppression in patients with rheumatoid arthritis. Curr Opin Rheumatol 2019; 31: 300-306.
- 6) Baker JF, George MD: Prevention of Infection in the Perioperative Setting in Patients with Rheumatic Disease Treated with Immunosuppression. Curr Rheumatol Rep 2019; 21: 17.
- 7) Gualtierotti R, Parisi M, Ingegnoli F: Perioperative Management of Patients with Inflammatory Rheumatic Diseases Undergoing Major Orthopaedic Surgery: A Practical Overview. Adv Ther 2018; 35: 439-456.

CQ 31 「患者教育は PsA の治療に有用か」

推奨文 医療従事者による PsA に関する教育は、全般的健康度や治療に対する自己効力感の向上、自己管理や治療に関するアドヒアランスの改善、などの効果が得られる可能性がある。ただし、患者教育の方法は多様であり、方法によって効果が一樣でないため、今後も効果的な教育方法を検討していくことが望まれる。

推奨度 1 エビデンスレベル A

解説 : PsA の患者は、疾患そのものに対する理解が十分でなく、治療法や予後についても正しい情報を得ていない可能性が指摘されている(1)。その結果、疾患のコントロール不良や患者の生活の質の低下につながるものが懸念される。

PsA を含む炎症性関節炎の患者に対するナースによる教育の効果に関するシステマティックレビューが1件(2)、システマティックレビューをもとにエキスパートによるタスクフォースで議論したものが1件(3)あった。これらによると、疾患の概念、治療法、理学療法、疼痛管理、関節の保護方法などについてグループ、個別面談、電話などさまざまな方法、回数教育がなされていた。その結果、全般的健康度の向上、治療に対する自己効力感の向上、自己管理や治療アドヒアランスの改善、疾患活動性の低下などが得られた臨床研究が多くみられたが、コントロール群との間に有意な差がみられないものもあった。

教育プログラムや方法は多様であり、しかも研究ごとに評価項目が異なるため、一定の評価は困難だが、プログラムの内容や方法を十分検討して行えば、患者教育は有用であると考えられる。一方で、集団での教育よりも個々の患者のニーズに応じた教育の方が望ましいという意見もあり、今後も効果的な教育プログラムや伝達方法を検討していくことが望まれる。

文献

- 1) Lubrano E, Helliwell P, Parsons W, Emery P, Veale D: Patient education in psoriatic arthritis: across-sectional study of knowledge by a validated self-administered questionnaire. *J Rheumatol* 1998; 25: 1560-1565.
- 2) Candelas G, Villaverde V, García S, Guerra M, León MJ, Cañete JD: Benefit of health education by a training nurse in patients with axial and/or peripheral psoriatic arthritis: A systematic literature review. *Rheumatol Int* 2016; 36: 1493-1506.
- 3) Zangi HA, Ndosu M, Adams J, et al: EULAR recommendations for patient education for people with inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 954-962.

CQ 32 「妊婦および授乳婦に PsA の内服薬, 生物学的製剤投与は有用か」

推奨文 妊娠中, 授乳中も必要時には治療を継続する。産後は高率に悪化するため治療の継続が重要である。

推奨度 2 エビデンスレベル C

解説

(1) 妊娠と疾患活動性

妊娠中の PsA の疾患活動性に関する大規模な疫学データは不十分である。妊娠中には疾患が軽快しやすいとする報告があるが, その割合は報告により 20%~50%と一定ではない[1-3]。一方, 産後 1 年以内に高率に悪化するという結論は一致している[1-4]。妊娠中の生物学的製剤継続例で産後の悪化がみられなかったとする報告があり[2, 4], 症状に応じて妊娠中の治療継続も検討すべきと考えられる。

(2) 妊娠転帰

近年デンマークとスウェーデンから, 全国規模のレジストリを用いた PsA 合併妊娠 964 例を含む乾癬合併妊娠 8097 例を対象とした研究が報告された[5]。PsA 合併妊娠では非乾癬合併妊娠 943846 例と比較し, 妊娠糖尿病(OR 1.60, 95%CI 1.13-2.29), 妊娠高血圧腎症(OR 1.49, 95%CI 1.08-2.05)のリスクが上昇した。PsA 患者では肥満, メタボリックシンドローム合併が多いことが知られており, デンマークとスウェーデンのレジストリ[5]でも PsA 合併妊娠例で妊娠前 BMI が高いことが報告されている。これらの因子は一般に妊娠高血圧症候群や妊娠糖尿病の危険因子であり, 流産, 胎児発育不全などの原因となる。プレコンセプションケアとして, 疾患のコントロールのみならず適正体重の指導も必要である。

また, 乾癬合併妊娠では, 光線療法, 免疫抑制剤または生物学的製剤治療歴を有する重症例において, 自然流産[6], 妊娠高血圧[5, 6], 妊娠糖尿病, 妊娠高血圧腎症[5], 低出生体重[5, 7], 巨大児[6], 前期破水[6]のリスクの上昇が報告されている。PsA については妊娠前重症度と妊娠転帰の関連に関する疫学情報はないが, 妊娠前の十分なコントロールが望ましい。

(3) 妊娠中の薬剤使用

- NSAIDs

妊娠初期の使用による催奇形性はない。妊娠後期の使用でプロスタグランジン合成阻害作用による胎児の動脈管早期閉鎖を起こす可能性があるため, 避けることが望ましい。

- csDMARDs

MTX は、2014 年に北米奇形情報サービス (Organization of Teratology Information Specialists, OTIS) と欧州奇形情報サービス (European Network of Teratology Information Services, ENTIS) の合同前向きコホート研究で、妊娠初期曝露例の自然流産率 42.5%、大奇形発生率 6.6%と、ともに有意なリスク上昇が示されており [8]、妊娠中使用は禁忌である。一月経周期以前に中止するか他剤へ変更する [9]。男性患者では妊娠前使用による有害事象は認められておらず、中止の必要はない。サラゾスルファピリジンは多数の疫学情報から安全性が示されており、妊娠中継続が可能である [10]。サラゾスルファピリジンは葉酸の吸収を抑制しうるが、神経管閉鎖不全が増えたという報告はなく、一般の妊娠前女性に推奨される葉酸摂取量で問題ないと考えられる。レフルノミドは情報が限られるため現時点では避けるべきである。

- ・シクロスポリン

主に肝、腎移植後妊娠に関する複数のケースシリーズで安全性が示されており、必要な症例では妊娠中の継続が可能である [11, 12]。

- ・アプレミラスト

妊娠中使用に関する報告はない。動物実験で催奇形性は指摘されていないが、比較的低用量での胎児毒性がみられたことから現時点では避けるべきと考えられる。

- ・トファシチニブ

妊娠中使用に関する報告が非常に限られており、安全性を評価できないため現時点では避けるべきである。

- ・生物学的製剤

- TNF 阻害剤

インフリキシマブ、アダリムマブ、エタネルセプトでは関節リウマチや炎症性腸疾患を対象とした複数の疫学研究があり [13-15]、流産と先天奇形発生リスクの上昇は示されておらず、妊娠中継続が可能である。TNF 阻害剤の中ではエタネルセプトとセルトリズマブペゴルは胎盤移行性が低いことが知られている [16, 17]。

- IL-23p40 および p19 阻害薬

ウステキヌマブの情報は少数の症例報告に限られるため [18-29]、現時点では他剤でコントロールが困難な症例でのみ妊娠中使用が検討されるべきである。グセルクマブに関する情報はない。

- IL-17 阻害薬

セクキヌマブは情報が非常に少なく [30]、イクセキズマブ、ブロダルマブはいずれも情報がないため、現時点では推奨されない。

(4) 授乳中の薬剤使用

授乳については、MTX、レフルノミド、アプレミラスト、トファシチニブは、母乳中に移行した薬剤の影響は不明であり投与中の授乳は避ける。生物学的製剤は、乳汁中にはほとんど

ど分泌されず、また乳児の経口摂取による生体利用率は非常に低いため理論上、授乳は可能と考えられる。インフリキシマブ、アダリムマブ、エタネルセプト、セルトリズマブペゴル投与中の授乳は問題ない。ウステキヌマブでも近年母乳中濃度が測定され、低いことが示された[31]。グセルクマブ、セクキヌマブ、イクセキズマブ、ブロダルマブについては情報がないため、現時点では推奨されない。

文献

- 1) Polachek A, Polachek Shlomi I, et al: Outcome of pregnancy in women with psoriatic arthritis compared to healthy controls. *Clin Rheumatol* 2019; 38: 895-902.
- 2) Ursin K, Lydersen S, Skomsvoll JF, Wallenius M: Disease activity of psoriatic arthritis during and after pregnancy: A prospective multicenter study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2018 Sep 7. doi: 10.1002/acr.23747 (online pub)
- 3) Ostensen M: The effect of pregnancy on ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, and juvenile rheumatoid arthritis. *Am J Reprod Immunol* 1992; 28: 235-237.
- 4) Berman M, Zisman D, Wollman J, et al: The Effect of Pregnancy on Disease Activity in Patients with Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol* 2018; 45: 1651-1655.
- 5) Broms G, Haerskjold A, Granath F, Kieler H, Pedersen L, Berglind IA: Effect of Maternal Psoriasis on Pregnancy and Birth Outcomes: A Population-based Cohort Study from Denmark and Sweden. *Acta Derm Venereol* 2018; 98: 728-734.
- 6) Cohen-Barak E, Nachum Z, Rozenman D, Ziv M: Pregnancy outcomes in women with moderate-to-severe psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25: 1041-1047.
- 7) Yang YW, Chen CS, Chen YH, Lin HC: Psoriasis and pregnancy outcomes: a nationwide population-based study. *J Am Acad Dermatol* 2011; 64: 71-77.
- 8) Weber-Schoendorfer C, Chambers C, Wacker E, et al: Pregnancy outcome after methotrexate treatment for rheumatic disease prior to or during early pregnancy: a prospective multicenter cohort study. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66: 1101-1110.
- 9) 日本リウマチ学会 MTX 診療ガイドライン策定小委員会: 関節リウマチ治療におけるメトトレキサート(MTX)診療ガイドライン 2016年改訂版. 2016.
- 10) Nielsen OH, Andreasson B, Bondesen S, Jarnum S: Pregnancy in ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1983; 18: 735-742.
- 11) Coscia LA, Constantinescu S, Davison JM, Moritz MJ, Armenti VT: Immunosuppressive drugs and fetal outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2014; 28: 1174-1187.

- 12) Westbrook RH, Yeoman AD, Agarwal K, et al: Outcomes of pregnancy following liver transplantation: The King's College Hospital experience. *Liver Transpl* 2015; 21: 1153-1159.
- 13) Weber-Schoendorfer C, Oppermann M, Wacker E, et al: Pregnancy outcome after TNF-alpha inhibitor therapy during the first trimester: a prospective multicentre cohort study. *Br J Clin Pharmacol* 2015; 80: 727-739.
- 14) Burmester GR, Landewe R, Genovese MC, et al: Adalimumab long-term safety: infections, vaccination response and pregnancy outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 414-417.
- 15) Carman WJ, Accortt NA, Anthony MS, Iles J, Enger C: Pregnancy and infant outcomes including major congenital malformations among women with chronic inflammatory arthritis or psoriasis, with and without etanercept use. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2017; 26: 1109-1118.
- 16) Mariette X, Forger F, Abraham B, et al: Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis* 2018; 77: 228-233.
- 17) Murashima A, Watanabe N, Ozawa N, Saito H, Yamaguchi K: Etanercept during pregnancy and lactation in a patient with rheumatoid arthritis: drug levels in maternal serum, cord blood, breast milk and the infant's serum. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1793-1794.
- 18) Watson N, Wu K, Farr P, Reynolds NJ, Hampton PJ: Ustekinumab exposure during conception and pregnancy in patients with chronic plaque psoriasis: a case series of 10 pregnancies. *Br J Dermatol* 2019; 180: 195-196.
- 19) Galluzzo M, D'Adamio S, Bianchi L, Talamonti M: Psoriasis in pregnancy: case series and literature review of data concerning exposure during pregnancy to ustekinumab. *J Dermatolog Treat* 2019; 30: 40-44.
- 20) Lund T, Thomsen SF: Use of TNF-inhibitors and ustekinumab for psoriasis during pregnancy: A patient series. *Dermatol Ther* 2017; 30(3).
- 21) Klenske E, Osaba L, Nagore D, Rath T, Neurath MF, Atreya R: Drug Levels in the Maternal Serum, Cord Blood and Breast Milk of a Ustekinumab-Treated Patient with Crohn's Disease. *J Crohns Colitis* 2019; 13: 267-269
- 22) Rowan CR, Cullen G, Mulcahy HE, et al: Ustekinumab Drug Levels in Maternal and Cord Blood in a Woman With Crohn's Disease Treated Until 33 Weeks of Gestation. *J Crohns Colitis* 2018; 12: 376-378.
- 23) Venturin C, Nancey S, Danion P, et al: Fetal death in utero and miscarriage in a patient with Crohn's disease under therapy with ustekinumab: case-report and

- review of the literature. *BMC Gastroenterol* 2017; 17: 80.
- 24) Cortes X, Borrás-Blasco J, Antequera B, et al: Ustekinumab therapy for Crohn's disease during pregnancy: a case report and review of the literature. *J Clin Pharm Ther* 2017; 42: 234-236.
 - 25) Galli-Novak E, Mook SC, Buning J, et al: Successful pregnancy outcome under prolonged ustekinumab treatment in a patient with Crohn's disease and paradoxical psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; 30: e191-e192.
 - 26) Rocha K, Piccinin MC, Kalache LF, Reichert-Faria A, Silva de Castro CC: Pregnancy during Ustekinumab Treatment for Severe Psoriasis. *Dermatology* 2015; 231: 103-104.
 - 27) Sheeran C, Nicolopoulos J: Pregnancy outcomes of two patients exposed to ustekinumab in the first trimester. *Australas J Dermatol* 2014; 55: 235-236.
 - 28) Fotiadou C, Lazaridou E, Sotiriou E, Ioannides D: Spontaneous abortion during ustekinumab therapy. *J Dermatol Case Rep* 2012; 6:105-107.
 - 29) Andrulonis R, Ferris LK: Treatment of severe psoriasis with ustekinumab during pregnancy. *J Drugs Dermatol* 2012; 11: 1240.
 - 30) Warren RB, Reich K, Langley RG, et al: Secukinumab in pregnancy: outcomes in psoriasis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis from the global safety database. *Br J Dermatol* 2018; 179: 1205-1207.
 - 31) Matro R, Martin CF, Wolf D, Shah SA, Mahadevan U: Exposure Concentrations of Infants Breastfed by Women Receiving Biologic Therapies for Inflammatory Bowel Diseases and Effects of Breastfeeding on Infections and Development. *Gastroenterology* 2018; 155: 696-704.

資料 4. 乾癬性関節炎患者登録ケースカード

登録年度 2017 乾癬性関節炎

施設コード No.

症例 No. (記入不要)

<input type="checkbox"/> 新患 <input type="checkbox"/> 再診患者だが、新たに関節症状が出現し PsV から PsA へと病名変更					
膿疱性乾癬の合併		<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有			
年齢	<input type="text"/> <input type="text"/> 歳	性別	<input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女	身長	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> cm
体重	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> kg	BMI	<input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/>	生年(西暦)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> 年
初診	20 <input type="text"/> <input type="text"/> 年 <input type="text"/> <input type="text"/> 月	人種	<input type="checkbox"/> 日本人 <input type="checkbox"/> (日本以外の)アジア人 <input type="checkbox"/> その他		
初発年齢	乾癬:	<input type="text"/> <input type="text"/> 歳	初発部位	<input type="text"/>	
	関節症状:	<input type="text"/> <input type="text"/> 歳	初発部位	<input type="text"/>	
職業(関節痛が出現した時の)	<input type="text"/>		喫煙	<input type="checkbox"/> 現在 <input type="checkbox"/> 過去 <input type="checkbox"/> never	
飲酒	<input type="checkbox"/> 現在 <input type="checkbox"/> 過去 <input type="checkbox"/> never		アトピー素因	<input type="checkbox"/> AD <input type="checkbox"/> 喘息 <input type="checkbox"/> 花粉症	
内臓悪性腫瘍の既往	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有 <input type="text"/> 癌				
家族歴	乾癬	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有 [<input type="checkbox"/> 父 <input type="checkbox"/> 母 <input type="checkbox"/> 子 <input type="checkbox"/> 兄弟姉妹 <input type="checkbox"/> その他 <input type="text"/>]			
	PsA	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有 [<input type="checkbox"/> 父 <input type="checkbox"/> 母 <input type="checkbox"/> 子 <input type="checkbox"/> 兄弟姉妹 <input type="checkbox"/> その他 <input type="text"/>]			
	掌蹠膿疱症	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有 [<input type="checkbox"/> 父 <input type="checkbox"/> 母 <input type="checkbox"/> 子 <input type="checkbox"/> 兄弟姉妹 <input type="checkbox"/> その他 <input type="text"/>]			
病巣感染	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 扁桃炎 <input type="checkbox"/> 副鼻腔炎 <input type="checkbox"/> 中耳炎 <input type="checkbox"/> 菌性感染症 <input type="checkbox"/> その他 <input type="text"/>				
併存症/既往歴	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 高血圧 <input type="checkbox"/> 糖尿病 <input type="checkbox"/> 高脂血症 <input type="checkbox"/> 高尿酸血症				
	<input type="checkbox"/> ブドウ膜炎 <input type="checkbox"/> 尿道炎 <input type="checkbox"/> 虚血性心疾患 <input type="checkbox"/> 脳血管障害 <input type="checkbox"/> 脂肪肝 <input type="checkbox"/> 肝硬変				
	<input type="checkbox"/> 甲状腺疾患 <input type="checkbox"/> うつ <input type="checkbox"/> IgA 腎症 <input type="checkbox"/> 腎不全 <input type="checkbox"/> 透析				
	<input type="checkbox"/> 骨粗鬆症 <input type="checkbox"/> 潰瘍性大腸炎 <input type="checkbox"/> 骨折/捻挫 <input type="checkbox"/> Crohn 病 <input type="checkbox"/> 間質性肺炎				
	<input type="checkbox"/> 皮膚疾患の合併症 <input type="text"/> <input type="checkbox"/> その他 <input type="text"/>				
悪化因子	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 精神的ストレス <input type="checkbox"/> 季節 [<input type="checkbox"/> 春 <input type="checkbox"/> 夏 <input type="checkbox"/> 秋 <input type="checkbox"/> 冬] <input type="checkbox"/> 感染症				
	<input type="checkbox"/> 薬剤 (<input type="checkbox"/> 降圧剤 <input type="checkbox"/> IFN <input type="checkbox"/> 分子標的薬 <input type="checkbox"/> ステロイド内服 <input type="checkbox"/> その他 <input type="text"/>)				
	<input type="checkbox"/> 紫外線 <input type="checkbox"/> 妊娠 <input type="checkbox"/> 疲労 <input type="checkbox"/> その他 <input type="text"/>				
痛みのある部位	<input type="checkbox"/> アキレス腱 <input type="checkbox"/> 足底 <input type="checkbox"/> 首 <input type="checkbox"/> 顎 <input type="checkbox"/> 背中 <input type="checkbox"/> 肩 <input type="checkbox"/> 腰 <input type="checkbox"/> その他 <input type="text"/>				
指趾炎	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有 (<input type="checkbox"/> 手指 <input type="checkbox"/> 足趾)				
関節炎のタイプ	<input type="checkbox"/> 末梢型 <input type="checkbox"/> 体軸型				
Moll&Wright	<input type="checkbox"/> DIP 型 <input type="checkbox"/> 少数関節炎型 <input type="checkbox"/> 多関節炎型 <input type="checkbox"/> ムチランス型 <input type="checkbox"/> 強直性脊椎炎型				
CASPAR の分類基準	<input type="checkbox"/> 満たす <input type="checkbox"/> 満たさない				



000000003DP*



