

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
脊椎関節炎に代表される脊椎関節炎及び類縁疾患の医療水準ならびに患者 QOL 向上に資する
大規模多施設研究班分担研究報告書

乾癬性関節炎の重症度評価と国内診療実態調査

研究分担者：亀田 秀人（東邦大学 医学部）
森田 明理（名古屋市立大学 大学院医学研究科）

研究協力者：

渥美 達也（北海道大学 大学院医学研究院）

岸本 暢将（杏林大学 医学部）

岡本 奈美（大阪医科大学 医学部）

川上 純（長崎大学 大学院医歯薬総合研究科）

大久保 ゆかり（東京医科大学 医学部）

森 雅亮（東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科）

辻 成佳（日本生命病院 リハビリテーション科）

渡辺 玲（大阪大学 大学院医学系研究科）

宮川 一平（産業医科大学 第一内科学講座）

研究要旨：

乾癬性関節炎（PsA）は多彩な罹患領域（ドメイン）を有する全身性疾患であり、それぞれのドメインの病変が患者の生活の質（QOL）に大きな影響を及ぼす。しかも関節障害は不可逆的であるため、重症度の評価と早期診断・早期治療が重要である。そこで本研究ではPsA患者の重症度を正しく評価・判定するために必要な臨床評価項目を設定することを目的とした、さらにPsAの診療には皮膚科医、リウマチ内科医、整形外科医が関わることになるため、それぞれの診療実態を把握することは、我が国における早期診断や適正医療の推進に不可欠であるため、Webを用いたアンケート調査を行い、医療連携を含めたPsAの診療実態を把握することも目的とした。

まず、重症度の概念は比較的短期的な予後不良の予測を示すものであり、その構成要因としては罹患臓器部位の生命・機能的な重要性、罹患臓器障害の程度、罹患臓器の病変活動性で合意を得た。次に、PsAの臨床研究におけるコア・アウトカム・セットのうち、何をPsAの重症度評価に含めるべきかについて協議した。PsA治療における到達目標として国際的コンセンサスとなっているMinimal Disease Activity（MDA）の指標とされている圧痛関節数、腫脹関節数、皮膚病変、疼痛、患者全般評価、health assessment questionnaire-disability index（HAQ-DI）、付着部炎数に血清CRP値と関節の構造的変化を加えた9項目を選定したところ、先に合意した重症度の概念にも合致しており、圧痛関節数90%、腫脹関節数90%、皮膚病変90%、疼痛80%、患者全般評価90%、HAQ-DI 80%、付着部炎数80%、血清CRP値70%、関節の構造的変化90%、指趾炎40%、爪病変30%、精神症状20%と後3項目を除いてはいずれも70%以上の高い同意率となったために、PsA分科会においてはこの9項目をPsAの重症度評価に含める臨床評価項目として設定し、データベースを用いた今後の解析で検証することとした。

次に、PsAの診療には皮膚科医、リウマチ内科医、整形外科医が関わることになるため、それぞれの診療実態を把握することは、我が国における早期診断や適正医療の推進に不可欠であるため、Webを用いたアンケート調査を行い、医療連携を含めたPsAの診療実態を把握した。アンケートに対する回答が得られ、直近3ヶ月以内に5人以上の尋常性乾癬またはPsA患者を診療した皮膚科医325名（開業医127名、勤務医198名）、直近3ヶ月以内に2人以上のPsA患者を診療したリウマチ内科医（88名）または整形外科医（87名）を対象とした。各診療科でPsAの診断が確定した患者の90%以上が同一の診療科でPsAに対する治療が開始されていた一方で、診断未確定患者の20～30%はそのまま同一の診療科で経過観察となっていた。関節の画像検査は皮膚科開業医の実施率が40%であったのに対して、他では80%以上であった。臨床検査のルーチン実施頻度も皮膚科開業医で25.3%、皮膚科勤務医で41.1%、リウマチ内科医で54.5%、整形外科医で37.2%であった。以上より、少なからぬ乾癬患者がPsAの診断が確定せず、十分な臨床・画像検査が行われないまま経過観察されている実態が明らかとなり、PsAの早期診断のためには、さらに医療連携を推進することが重要であると考えられた。

A. 研究目的

乾癬性関節炎（PsA）は皮膚病変、体軸関節炎、末梢関節炎、付着部炎、指趾炎、爪病変など多彩な罹患領域（ドメイン）を有する全身性疾患であり、それぞれのドメインの病変が患者の生活の質（QOL）に大きな影響を及ぼす。本研究ではPsA患者の重症度を正しく評価・判定するために必要な臨床評価項目を設定し、今後の臨床研究で項目としての妥当性確認や各項目の重み付けの検討を行う土台を作成することを目的とした。さらに、PsAの診療には皮膚科医、リウマチ内科医、整形外科医が関わることになるため、それぞれの診療実態を把握することは、我が国における早期診断や適正医療の推進に不可欠であ

り、Webを用いたアンケート調査を行い、医療連携を含めたPsAの診療実態を把握することも目的とした。

B. 研究方法

まず、重症度の概念について討議し、重症度とは比較的短期的な予後不良の予測を示すものであり、その構成要因としては罹患臓器部位の生命・機能的な重要性、罹患臓器障害の程度、罹患臓器の病変活動性が全員の合意を得た。さらに罹患臓器病変の治療反応性も構成要因として検討されたが、現時点では治療反応性の定義や予測が確立していないことから包括を見送ることとした。続いて2010年から2021年までの12

年間に報告されたPsA重症度に関連する文献を検索し、主要文献としてPsAの総合的疾患活動性指数としてComposite Psoriatic Disease Activity Index (CPDAI) を提唱した2011年の文献、PsAの臨床研究におけるコア・アウトカム・セットを策定した2017年の文献、現在国際的にPsAの治療目標として設定されているMinimal Disease Activity (MDA) と新たなPsAの総合的疾患活動性指数として提唱されたPsoriatic Arthritis Disease Activity Score (PASDAS) を比較検討した2020年の文献を全員で共有した上で議論を行った。

診療実態調査においては、Plamed Inc.に登録されている1850名の皮膚科医、569名のリウマチ内科医、3790名の整形外科医に対して2022年2月18日から2月25日にかけてオンライン調査を実施した。調査内容は、診療科、勤務先の施設形態、直近3ヶ月以内に診療した乾癬の病型や重症度、PsAの可能性を疑った人数、受診経緯や対応の内容、各ドメインの症状確認頻度、スクリーニングツールの使用経験や頻度、PsAの診断から治療開始までの期間などであった。本研究では、アンケートに対する回答が得られ、直近3ヶ月以内に5人以上の尋常性乾癬またはPsA患者を診療した皮膚科医、直近3ヶ月以内に2人以上のPsA患者を診療したリウマチ内科医または整形外科医を対象とした。

(倫理面への配慮)

本研究の実施にあたっては、重症度評価に関する検討では文献検索と合議に基づく決定を行う過程で、特別な倫理面への配慮は要しないと考えられた。一方、診療実態調査においては北町クリニックの倫理委員会で承認され(承認番号11001110)、ヘルシンキ宣言ならびに人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に則って行われた。

C. 研究結果

重症度の構成要因としては罹患臓器障害の程度(PsAでは関節の構造的変化などの程度)、罹患臓器の病変活動性(PsAでは体軸・末梢関節炎、付着部炎などの活動性)、そして罹患臓器部位の生命・機能的な重要性(PsAでは体軸・末梢関節、付着部、指趾全体、皮膚、爪などの罹患領域や関節・付着部・指趾などの具体的部位の重要性)が当初からそれぞれ90%、100%、100%の同意率であり、罹患臓器病変の治療反応性の同意率は10%であった。討議の結果として最終的に3項目は100%の同意率を得たが、治療反応性

については重要であることの認識は共有しながらも、現時点ではその定義や予測が確立していないことから今回の採択は見送ることとした。次に、PsAの臨床研究におけるコア・アウトカム・セット(Core set)のうち、何をPsAの重症度評価に含めるべきかについての質問票調査結果では、インナー・コア(Inner core)とされた8項目については筋骨格系の疾患活動性が100%、皮膚の疾患活動性は90%、疼痛は70%、患者全般評価は70%、身体機能は90%、健康関連QOLは60%、倦怠感は30%、全身性炎症反応は90%の同意率であった。そしてミドル・コア(Middle core)とされた4項目については経済的負担が0%、幸福感は10%、社会参加は40%、構造的障害は80%の同意率となった、従って、60%以上の同意率を示した項目は筋骨格系の疾患活動性、皮膚の疾患活動性、疼痛、患者全般評価、身体機能、健康関連QOL、全身性炎症反応、構造的障害の8項目であった。

この8項目のうち健康関連QOL、全身性炎症反応、構造的障害を除いた5項目はMDAの指標とされている圧痛関節数、腫脹関節数、皮膚病変、疼痛、患者全般評価、health assessment questionnaire-disability index (HAQ-DI)、付着部炎数の7項目で評価可能であるために、重症度評価においてMDAに追加すべき項目について質問票調査を行ったところ、まさに全身性炎症反応と構造的障害に相当する血清C反応性蛋白(CRP)値と関節の構造的変化、さらには指趾炎、爪病変、精神症状が挙げられた。

こうして得られた12項目中、爪病変と精神症状を除く10項目は先に合意した重症度の概念にも合致しており、最終的な同意率を検証したところ、圧痛関節数90%、腫脹関節数90%、皮膚病変90%、疼痛80%、患者全般評価90%、HAQ-DI80%、付着部炎数80%、血清CRP値70%、関節の構造的変化90%、指趾炎40%、爪病変30%、精神症状20%と後3項目を除いてはいずれも70%以上の高い同意率となったために、PsA分科会においてはこの9項目をPsAの重症度評価に含める臨床評価項目として設定し、データベースを用いた今後の解析で検証することとした。

続いて行われた診療実態調査においては325名の皮膚科医(開業医127名、勤務医198名)、88名のリウマチ内科医、87名の整形外科医が対象となり、アンケート結果が解析された。直近3ヶ月でPsAが疑われた患者は皮膚科開業医で平均1.9名、皮膚科勤務医で4.6名、リウマチ内科医で4.4名、整形外科医で4.6名であった。各診

療科で PsA の診断が確定した患者の 90%以上が同一の診療科で PsA に対する治療が開始されていた一方で、診断未確定患者の 20~30%はそのまま同一の診療科で経過観察となっていた。

PsA のスクリーニング・ツールの 1 つである PASE の使用頻度は皮膚科開業医で 11.0%、皮膚科勤務医で 25.3%、リウマチ内科医で 14.8%、整形外科医で 24.1%であった。関節の画像検査は皮膚科開業医の実施率が 40%であったのに対して、他では 80%以上であった。臨床検査のルーチン実施頻度も皮膚科開業医で 25.3%、皮膚科勤務医で 41.1%、リウマチ内科医で 54.5%、整形外科医で 37.2%であった。

診療科や勤務形態を問わず、関節症状の確認から治療開始までの期間は 3 ヶ月以内が望ましいと考えられ、実際に約半数でそのように実施されていた。

D. 考察

重症度の概念はこれまで活動性との関係性も含めて曖昧に用いられており、実際に CPDAI は活動性指数という名称ながら重症度の指標としても用いられていた。したがって今回の検討では分科会メンバーによる重症度概念の確認から始めたことには大いに意義があると考えられる。そして、重症度の概念に沿って評価項目に加えられた関節の構造的変化として、手足の関節 X 線を評価する van der Heijde-Sharp score や脊椎の X 線を評価する modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score (mSASSS)などをどのように利用するかが今後の課題の一つである。

治療反応性については今回見送られたが、欧州リウマチ学会の関節リウマチ治療管理に関する推奨では予後不良因子として「2 剤以上の抗リウマチ薬に不応」という項目が挙げられており、さらなる議論が必要と考えられた。

一方で、PsA 患者の多くは乾癬の皮膚症状が先行するため、PsA の早期診断には皮膚科医、特に皮膚科開業医の役割が重要である。本研究により少なからぬ乾癬患者が PsA の診断が確定せず、十分な臨床・画像検査が行われないうままに経過観察されている実態が明らかになった。スクリーニング検査も十分に浸透していない可能性が考えられるが、リウマチ内科医では PASE ではなく PEST が多く用いられている実態もある。本研究結果から、診療科や施設を超えた医療連携を促進する必要性が明らかとなった。

E. 結論

PsA 分科会メンバーによる文献検索と合議に

より、PsA 重症度の判定に含めるべき臨床評価項目として圧痛関節数、腫脹関節数、皮膚病変、疼痛、患者全般評価、HAQ-DI、付着部炎数、血清 CRP 値、関節の構造的変化の 9 項目が選定された。また、PsA の早期診断のためには、関節症状の定期的なスクリーニングと必要な臨床・画像検査を行い、医療連携を推進することが重要であると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 亀田秀人, 渥美達也, 岸本暢将, 他. 乾癬性関節炎患者の重症度評価に関する検討. 日本脊椎関節炎学会誌, in press.

2) Asahina A, Minami Y, Kameda H. A cross-sectional questionnaire survey involving physicians for the clarification of the diagnosis of psoriatic arthritis in Japan. J Dermatol, in press.

3) Kameda H, Hagimori K, Morisaki Y, et al. Ixekizumab efficacy in patients with severe peripheral psoriatic arthritis: a post-hoc analysis of a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study (SPIRIT-P1). Rheumatol Ther, in press.

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし