

乾癬性関節炎診療ガイドライン 2019

日本皮膚科学会乾癬性関節炎診療ガイドライン作成委員会

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 乾癬性関節炎研究班

朝比奈昭彦¹ 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 中川秀己¹
 長谷川友紀¹¹ 福田国彦¹² 森田明理¹³ 山本俊幸¹⁴
 執筆協力者
 井汲菜摘¹⁵ 岡野匡志¹⁶ 岡本奈美¹⁷ 敷井千夏¹⁸ 福田健志¹² 村島温子^{18,19}
 森 雅亮²⁰

第1章 ガイドライン作成に当たって

1.1 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の quality of life (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

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に活用されることで、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。

1.2 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を目指した診療ガイドライン策定に関する研究」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、放射線科医など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。その後、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した。

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～V 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 VI 章は

- 1) 東京慈恵会医科大学皮膚科
- 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) 東邦大学医学部内科学講座膠原病学分野
- 7) 杏林大学医学部腎臓・リウマチ膠原病内科
- 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講座
- 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
- 15) 日本大学医学部血液膠原病内科
- 16) 大阪市立大学医学部整形外科
- 17) 大阪医科大学小児科
- 18) 国立成育医療研究センター周産期・母性診療センター
- 19) 国立成育医療研究センター妊娠と薬情報センター
- 20) 東京医科歯科大学生涯免疫難病学講座

clinical question (CQ) で構成され、特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。

1.3 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。

1.4 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、特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きれず、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。

1.5 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。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 1 月 1 日から 2018 年 12 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。

朝比奈昭彦：ヤンセンファーマ株式会社、田辺三菱製薬株式会社、協和発酵キリン株式会社（講演料など）、マルホ株式会社（講演料など、奨学寄付金）、鳥居薬品株式会社（奨学寄付金）、大槻マミ太郎：日本イーライリリー株式会社、ヤンセンファーマ株式会社、セルジーン株式会社、レオファーマ株式会社、ノバルティスファーマ（講演料など）、マルホ株式会社（講演料など、奨学寄付金）、田辺三菱製薬株式会社、エーザイ株式会社、鳥居薬品株式会社、アッヴィ合同会社、大鵬薬品工業株式会社（奨学寄付金）、奥山隆平：協和

発酵キリン株式会社（講演料など）、東ソー株式会社、ヤンセンファーマ株式会社（臨床研究費）、アッヴィ合同会社（奨学寄付金）、加藤則人：田辺三菱製薬株式会社、マルホ株式会社、大鵬薬品工業株式会社（講演料など、奨学寄付金）、アッヴィ合同会社（奨学寄付金）、亀田秀人：中外製薬株式会社、ノバルティスファーマ、旭化成ファーマ株式会社、日本イーライリリー株式会社（講演料など）、田辺三菱製薬株式会社（講演料など、奨学寄付金）、アッヴィ合同会社、ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社（臨床研究費）、エーザイ株式会社（奨学寄付金）、岸本暢将：アッヴィ合同会社、田辺三菱製薬株式会社、アステラス製薬株式会社、あゆみ製薬株式会社、ノバルティスファーマ、日本イーライリリー株式会社、エーザイ株式会社（講演料など）、佐野栄紀：アッヴィ合同会社、大鵬薬品工業株式会社（奨学寄付金）、多田弥生：協和発酵キリン株式会社、大鵬薬品工業株式会社（講演料など、奨学寄付金）、日本イーライリリー株式会社、セルジーン株式会社（講演料など、臨床研究費）、ヤンセンファーマ株式会社、田辺三菱製薬株式会社（講演料など）、マルホ株式会社（講演料など、臨床研究費、奨学寄付金）、アッヴィ合同会社、エーザイ株式会社、鳥居薬品株式会社（奨学寄付金）、照井正：田辺三菱製薬株式会社、レオファーマ株式会社、ヤンセンファーマ株式会社（講演料など）、マルホ株式会社（講演料など、奨学寄付金）、中川秀己：株式会社エクサム（顧問報酬）、マルホ株式会社、協和発酵キリン株式会社（講演料など、奨学寄付金）、アッヴィ合同会社、エーザイ株式会社（奨学寄付金）、JT（講演料など）、長谷川友紀：アステラス製薬株式会社（奨学寄付金）、森田明理：日本イーライリリー株式会社、ヤンセンファーマ株式会社（講演料など）、マルホ株式会社（講演料など、奨学寄付金）、田辺三菱製薬株式会社、アッヴィ合同会社（奨学寄付金）、セルジーン株式会社（臨床研究費）、村島温子：田辺三菱製薬株式会社（講演料など）、森雅亮：アッヴィ合同会社（臨床研究費、寄付講座）、中外製薬株式会社、田辺三菱製薬株式会社、UCB ジャパン株式会社、東和薬品株式会社、日本化薬株式会社、あゆみ製薬株式会社（寄付講座）

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

第II章 PsA とは

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（rheumatoid factor：RF）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、RF 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靱帯が骨に付着する部位に生じる付着部炎である点が特徴である。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（図1）（「II-3 発症メカニズム」参照）。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）、炎症性腸疾患やぶどう膜炎の合併がPsA でみられるのも、病態の違いから説明できる。

なお、ASAS（assessment of spondyloarthritis international society：国際脊椎関節炎評価学会）の分類基準³⁾では、PsA は主に peripheral（末梢性）SpA に含まれるが、末梢関節炎の有無に関わらず、45歳未満発症の背部痛を有するケースの一部に AS と同じ範疇である axial（体軸性）SpA の基準を満たすものがある。

II-2 疫学

PsA の乾癬における頻度は人種差があり、海外の論文をみると6～42%とかなり幅がある⁴⁾。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) 18.6~22.7⁵⁾と19.06% (95% CI 17.4~20.0)⁶⁾と二つの報告があり、米国からも5.94% (95% CI 4.84~7.20)⁷⁾、2.04% (95% CI 1.22~2.87)⁸⁾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% (95% CI 11.66~13.94)⁹⁾、ユーゴスラビアからは9.3% (95% CI 8.03~10.59)¹⁰⁾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に相違が存在している。

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¹¹⁾¹²⁾、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¹³⁾。東アジアからの報告をみると、韓国からは9~14.1%^{14)~16)}、中国は5.3~7.1%^{17)~19)}、台湾は3.6%~12.7%²⁰⁾²¹⁾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²²⁾。

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^{23)~27)}。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¹⁸⁾²⁸⁾。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。

II-3 発症メカニズム

PsAでは、皮膚のケプ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らは報告している²⁹⁾。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割に爪の異常が認められ²⁾、特徴的である。PsAでは体軸病変も最大で約50%の患者に認められるが²⁹⁾、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である。それが間葉系の幹細胞を刺激し、骨増殖因子である副甲状腺ホルモン関連ペプチド(parathyroid hormone related protein: PTHrP)/Wntシグナル/骨形成タンパク質(bone morphogenetic proteins: BMPs)などを介し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synovio-entheseal complex(図2)に炎症が起こることが知られる^{30)~32)}。

(注2) 指趾炎

指全体がソーセー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。

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、膝など皮膚の好発部位や、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

図 1 付着部炎と滑膜炎の違い (文献 29 をもとに作成)

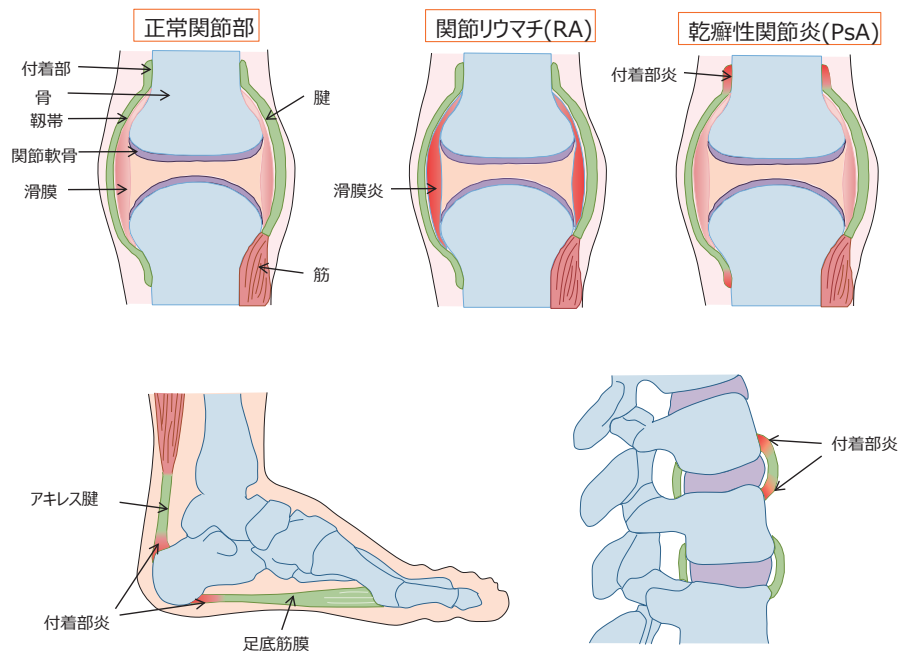


図 2 synovio-entheseal complex

B はガドリニウム造影 MRI による, DIP 関節周囲から爪母に及ぶ炎症像を示す。

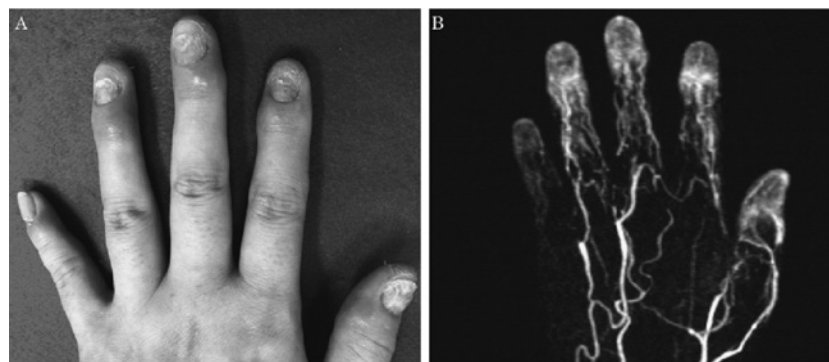


図 3 指趾炎



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 と 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 RA 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

表 1 CASPAR 分類基準 (文献 33 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, PsA 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 (RF) 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

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左右非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¹¹⁾。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。

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まれでなく, 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)³³⁾。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%)。

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 CASPAR 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²⁹⁾³²⁾³⁴⁾。

乾癬から PsA を発症することが大半で, Gottlieb ら³⁵⁾, Ogdie ら³⁶⁾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 (1,038 例) に分けて比較解析した結果が示された³⁷⁾。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という報告がある^{36)~40)}。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⁸⁾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^{40)~42)}、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³²⁾（「II-3 発症メカニズム」参照）。

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、海外からの報告が参考になる⁴³⁾（図4）。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、変形性関節症（osteoarthritis：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、膿漏性角皮症（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に留意する。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2に示す²⁾。

II-8 重症度の評価

PsA は、臨床上是表3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が⁴⁴⁾、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。

図4 乾癬患者の関節痛の原因（n=94；文献43より作成）

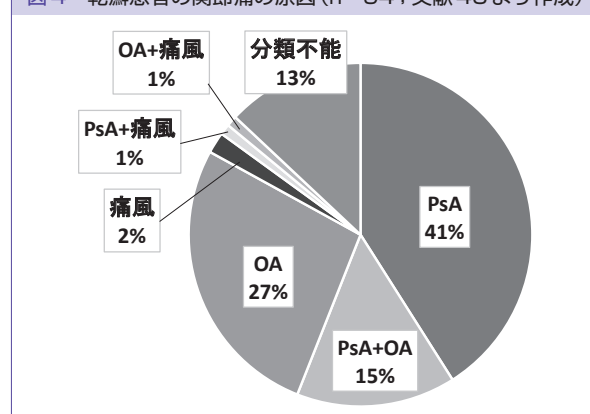


表2 PsA の鑑別診断と診断のポイント（文献2）

	PsA	関節リウマチ（RA）	痛風	変形性関節症（OA）
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/MTPs）	通常単関節	すべての指趾（DIPs/PIPs/第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

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相関する5つの要素(疼痛 visual analog scale (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C反応蛋白(CRP)値)よりなる指標である⁴⁵⁾。また、DAPSA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4)⁴⁶⁾。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 medical outcomes study short form 36 (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)を目指す治療方針はT2T (T to T: treat to target)と呼ばれている⁴⁶⁾⁴⁷⁾(「IV-2 治療目的と治療指針」参照)。

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⁴⁸⁾。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RFや抗環状シトルリン化ペプチド抗体(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^{49)~51)}。

赤血球沈降速度(血沈)や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¹¹⁾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SpA(脊椎関節炎)において高率に陽性となるが、特に本邦

表3 重症PsAの例(文献44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4 PsAの複合評価指標の比較(文献46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	CPDAI													
	GRACE													
	PASDAS													
	AMDF													
単次的	MDA													
	DAPSA													

(指標に含む項目を緑、含まない項目を赤で記す)

表5 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	(54)
	IL-6	診断および病勢	(55)
	CXCL10	診断	(56)
	CD5L, IGB5, M2BP, MPO, MMP-3, CRP	診断（左記バイオマーカーの組み合わせで特異性）	(57)
	抗 MCN 抗体	診断	(58)
	YKL-40	診断	(59)
	OPN, hsCRP, MMP-3, CII : C2C ratio	診断	(60)
	DKK-1, M-CSF, RANKL	診断（M-CSF と RANKL は X 線所見と相関）	(61)
	MMP-3, M-CSF, DKK-1, OPG	PsA, 特に脊椎炎型の鑑別診断	(62)
滑膜液	CXCL10, IL-17A (protein), CXCR3, RORC (mRNA)	OA, 痛風, RA と鑑別診断	(63)
	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）	(64)
	IL-17+CD8+T cells	RA と比較（骨びらんと相関）	(65)
皮疹	POSTIN, ITGB5	関節炎のない乾癬と比較（プロテオミクス解析, 血清でも再確認）	(66)
尿	dysregulation of collagen synthesis and inflammation	RA, OA, 炎症性腸疾患と比較	(67)

PsA 患者では陽性率が低い（「II-11 リスク因子」参照）。

最近報告されたPsA バイオマーカーの一部を表5に示す^{50)~53)}。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⁴⁸⁾⁴⁹⁾⁵²⁾。

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、ぶどう膜炎、炎症性腸疾患などの併存症が有意に高い頻度でみ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、ぶどう膜炎、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 1,000 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、RA よりも高い数値であった⁶⁸⁾。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⁶⁹⁾。

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)、ぶどう膜炎 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⁷⁰⁾。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³⁰⁾、本邦よりメタボリック症候群の併存が比較的多かった。一方、本邦ではぶどう膜炎は 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% (16/6,735)、0.3% (19/6,735)、英国 1.47% (100/6,783)、0.75% (51/6,783) であった⁷¹⁾⁷²⁾。デンマークからの報告では、PsA 患者のぶどう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⁷¹⁾。また英国からの報告では、PsA 患者のぶどう膜炎発生率は、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⁷²⁾。

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⁸⁾73)74)，有意差は認めないとするものもある^{19)75)~77)}。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 ($p=0.007$)⁷⁸⁾。

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 (95% CI 1.33~4.75)）であった⁷⁹⁾。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³⁹⁾。

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⁷⁰⁾。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⁸⁰⁾⁸¹⁾、東アジアの他国（中国2~9%⁸²⁾⁸³⁾、韓国3~8%⁸⁴⁾⁸⁵⁾、台湾7.7%⁸⁶⁾）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年間で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)）⁸⁷⁾。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⁸⁸⁾。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（ハザード比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⁸⁹⁾。

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。

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SF-36⁹⁰⁾であるが、dermatology life quality index (DLQI)⁹¹⁾やEuroQol 5-domain (EQ-5D)⁹²⁾なども広く用いられる。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⁹³⁾。

DLQI：10個の質問による33の異なる皮膚疾患に適用される患者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⁹¹⁾、SF-36との交差検証もされている⁹⁴⁾。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⁹⁵⁾。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⁹⁶⁾。

EQ-5D：5つの健康に関する尺度と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⁹²⁾。

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含まれ、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⁹⁷⁾。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 RA 患者においても同様の結果であったが、PsA 患者と RA 患者との比較では身体機能の項目のみ有意差があり、RA 患者で低かった。したがって、PsA 患者は RA 患者とほぼ同様の QOL の低下を来すことが示された⁹⁸⁾。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⁹⁹⁾¹⁰⁰⁾。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。

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 の有用性をランダム化比較試験 (randomized controlled trial: 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 (95% CI 0.69~0.81), PASQ が 0.67 (95% CI 0.57~0.77)・0.64 (95% CI 0.57~0.70), ToPAS は 0.77 (95% CI 0.67~0.85)・0.72 (95% CI 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 (95% CI 0.86~0.99), 0.72 (95% CI 0.57~0.84), 0.84 (95% CI 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¹⁰¹⁾。

CONTEST 試験¹⁰²⁾では、PsA の診断を受けたことの

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。他にも 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¹⁰³⁾。

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¹⁰⁴⁾¹⁰⁵⁾。

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¹⁰⁶⁾。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¹⁰³⁾¹⁰⁴⁾。

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。

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¹⁰⁷⁾。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¹⁰⁸⁾。Quiero-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¹⁰⁹⁾。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 カ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あった¹⁰⁷⁾。

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、血沈の亢進、血清 CRP 値の高値（1.0 mg/dl 以上）などが指摘されている^{47)73)107)109)~111)}。

PsA の症状が出現してから診断までの期間が 6 カ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ことがいくつかの臨床研究で示されている^{112)~114)}。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⁴⁷⁾¹⁰⁷⁾。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⁴⁷⁾。

文 献

- Moll JM, Wright V: Psoriatic arthritis, *Semin Arthritis Rheum*, 1973; 3: 55-78.
- Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD: Psoriatic Arthritis, *N Engl J Med*, 2017; 376: 957-970.
- van Tubergen A, Weber U: Diagnosis and classification in spondyloarthritis: identifying a chameleon, *Nat Rev Rheumatol*, 2012; 8: 253-261.
- Gladman DD: Psoriatic arthritis, *Dermatol Ther*, 2009; 22: 40-55.
- 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.
- 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.
- Wu Y, Mills D, Bala M: Psoriasis: cardiovascular risk factors and other disease comorbidities, *J Drugs Dermatol*, 2008; 7: 373-377.
- 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.
- Garçia-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.
- 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.
- Ohara Y, Kishimoto M, Takizawa N, et al: Prevalence and clinical characteristics of psoriatic arthritis in Japan, *J Rheumatol*, 2015; 42: 1439-1442.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Choi HJ, Lee JY, Park JJ, et al: Clinical features of Korean patients with psoriatic arthritis, *Korean J Med*, 2008; 74: 418-425.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Wang TS, Hsieh CF, Tsai TF: 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.
- Yamamoto T, Ohtsuki M, Sano S, et al: Epidemiological analysis of psoriatic arthritis patients in Japan, *J Dermatol*, 2016; 43: 1193-1196.
- Alamanos Y, Papadopoulos NG, Voulgari PV, et al: Epidemiology of psoriatic arthritis in northwest Greece, 1982-2001, *J Rheumatol*, 2003; 30: 2641-2644.
- 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.
- 25) 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.
 - 26) 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.
 - 27) Savolainen E, Kaipainen-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.
 - 28) Liu JT, Yeh HM, Liu SY, Chen KT: Psoriatic arthritis: epidemiology, diagnosis, and treatment, *World J Orthop*, 2014; 18: 537–543.
 - 29) Schett G, Lories RJ, D'Agostino MA, et al: Enthesitis: from pathophysiology to treatment, *Nat Review Rheumatol*, 2017; 13: 731–741.
 - 30) Rokutanda R, Kishimoto M, Okada M: Magnetic resonance angiography in psoriatic arthritis of the hand, *J Rheumatol*, 2012; 39: 1700.
 - 31) 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.
 - 32) 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.
 - 33) 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.
 - 34) Perera GK, Di Meglio P, Nestle FO: Psoriasis, *Annu Rev Pathol*, 2012; 7: 385–422.
 - 35) 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.
 - 36) Ogdie A, Langan S, Love T, et al: Prevalence and treatment patterns of psoriatic arthritis in the UK, *Rheumatology (Oxford)*, 2013; 52: 568–575.
 - 37) Yamamoto T, Ohtsuki M, Sano S, et al: Late-onset psoriatic arthritis in Japanese patients, *J Dermatol*, 2019; 46: 169–170.
 - 38) 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.
 - 39) 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.
 - 40) Ficco HM, Citera G, Cocco JA: Prevalence of psoriatic arthritis in psoriasis patients according to newer classification criteria, *Clin Rheumatol*, 2014; 33: 1489–1493.
 - 41) Ogdie A, Weiss P: The Epidemiology of Psoriatic Arthritis, *Rheum Dis Clin North Am*, 2015; 41: 545–568.
 - 42) Raposo I, Torres T: Nail psoriasis as a predictor of the development of psoriatic arthritis, *Actas Dermosifiliogr*, 2015; 106: 452–457.
 - 43) 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.
 - 44) 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.
 - 45) 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.
 - 46) 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.
 - 47) 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.
 - 48) Paek SY, Han L, Weiland M, et al: Emerging biomarkers in psoriatic arthritis, *IUBMB life*, 2015; 67: 923–927.
 - 49) Generali E, Scire CA, Favalli EG, Selmi C: Biomarkers in psoriatic arthritis: a systematic literature review, *Expert Rev Clin Immunol*, 2016; 12: 651–660.
 - 50) Tucker LJ, Ye W, Coates LC: Novel Concepts in Psoriatic Arthritis Management: Can We Treat to Target? *Curr Rheumatol Rep*, 2018; 20: 71.
 - 51) Mahmood F, Coates LC, Helliwell PS: Current concepts and unmet needs in psoriatic arthritis, *Clin Rheumatol*, 2018; 37: 297–305.
 - 52) Mahendran SM, Chandran V: Exploring the Psoriatic Arthritis Proteome in Search of Novel Biomarkers, *Proteomes*, 2018; 6: E5.
 - 53) 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.
 - 54) Hansson C, Eriksson C, Alenius GM: S-calprotectin (S100A8/S100A9): a potential marker of inflammation in patients with psoriatic arthritis, *J Immunol Res*, 2014; 2014: 696415.
 - 55) Alenius GM, Eriksson C, Rantapää 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.
 - 56) 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.
- 57) 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.
 - 58) 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; 2013: 474028.
 - 59) 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.
 - 60) 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.
 - 61) 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.
 - 62) 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.
 - 63) 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.
 - 64) 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.
 - 65) 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.
 - 66) 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.
 - 67) Siebert S, Porter D, Paterson C, et al: Urinary proteomics can define distinct diagnostic inflammatory arthritis subgroups, *Sci Rep*, 2017; 7: 40473.
 - 68) 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.
 - 69) 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.
 - 70) 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.
 - 71) 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.
 - 72) 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.
 - 73) Gladman DD, Farewell VT, Nadeau C: Clinical indicators of progression in psoriatic arthritis: multivariate relative risk model, *J Rheumatol*, 1995; 22: 675-679.
 - 74) Zanolli MD, Winkle JS: Joint complaints in psoriatic patients, *Int J Dermatol*, 1992; 31: 488-491.
 - 75) 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.
 - 76) 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.
 - 77) Stern RS: The epidemiology of joint complaints in patients with psoriasis, *J Rheumatol*, 1985; 12: 315-320.
 - 78) 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.
 - 79) 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.
 - 80) Tanaka H, Akaza T, Juli T: Report of the Japanese Central Bone Marrow Data Center, *Clin Transpl*, 1996; 139-144.
 - 81) 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.
 - 82) 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.
 - 83) Zeng QY, Chen R, Darmawan J, et al: Rheumatic diseases in China, *Arthritis Res Ther*, 2008; 10: R17.
 - 84) Khan MA: HLA-B27 and its subtypes in world populations, *Curr Opin Rheumatol*, 1995; 7: 263-269.
 - 85) 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.
 - 86) 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.
- 87) 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.
 - 88) 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.
 - 89) 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.
 - 90) 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.
 - 91) Finlay AY, Khan GK: Dermatology Life Quality Index (DLQI): a simple practical measure for routine clinical use, *Clin Exp Dermatol*, 1994; 19: 210-216.
 - 92) The EuroQol Group: EuroQol: a new facility for the measurement of health-related quality of life, *Health Policy*, 1990; 16: 199-208.
 - 93) 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.
 - 94) 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.
 - 95) Kurwa HA, Finlay AY: Dermatology in-patient management greatly improves life quality, *Br J Dermatol*, 1991; 133: 575-578.
 - 96) Ritchlin CT, Kavanaugh A, Gladman DD, et al: Treatment recommendations for psoriatic arthritis, *Ann Rheum Dis*, 2009; 68: 1387-1394.
 - 97) McKenna SP, Doward LC, Whalley D, et al: Development of the PsAQoL: a quality of life instrument specific to psoriatic arthritis, *Ann Rheum Dis*, 2004; 63: 162-169.
 - 98) 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 NORMARD study compared with Norwegian general population controls, *Ann Rheum Dis*, 2018; 77: 1290-1294.
 - 99) Leung YY, Thumboo J, Rouse M, 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.
 - 100) 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.
 - 101) 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.
 - 102) 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.
 - 103) Walsh JA, Duffin KC, Krueger GG, Clegg DO: Limitations in screening instruments for psoriatic arthritis: a comparison of instruments in patients with psoriasis, *J Rheumatol*, 2013; 40: 287-293.
 - 104) 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.
 - 105) Maejima H, Katayama C, Taniguchi T, et al: Japanese version of the early psoriatic arthritis screening questionnaire (EARP), *J Dermatol*, 2016; 43: 385-388.
 - 106) 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.
 - 107) Helliwell PS, Ruderman EM: Natural history, prognosis, and socioeconomic aspects of psoriatic arthritis, *Rheum Dis North Am*, 2015; 41: 581-591.
 - 108) Gladman DD: Natural history of psoriatic arthritis, *Baillieres Clin Rheumatol*, 1994; 8: 379-394.
 - 109) 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.
 - 110) 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.
 - 111) Gladman DD, Mease PJ, Choy EHS, et al: Risk factors for radiographic progression in psoriatic arthritis: sub-analysis of the randomized controlled trial ADEPT, *Arthritis Res Ther*, 2010; 12: R113.
 - 112) 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.
 - 113) 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.
 - 114) 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.

第 III 章 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（表 6）は、骨成分が良好に描出されるがコントラスト分解能に乏しいため、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¹¹⁵⁾。

磁気共鳴画像（magnetic resonance imaging：MRI）と超音波検査（ultrasonography：US）（表 6）は、構造変化をきたす前の付着部炎、滑膜炎、関節周囲炎、骨髓浮腫（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¹¹⁶⁾¹¹⁷⁾。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、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、治療の重要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。

コンピュータ断層（computed tomography：CT）（表 6）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りが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られることであり、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指（趾）節間関節について解剖学的に直交する 3 断面を雑音信号比

の良い二次元画像では得にくい、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¹¹⁸⁾。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髓浮腫の評価が出来ないことが挙げられる。

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

単純 X 線写真は、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。単純 X 線写真の所見として、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-cup, arthritis mutilans）、関節裂隙の狭小化、関節強直、指（趾）先端骨融解（acroosteolysis）、毛羽立った傍関節性骨形成（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（periartthritis）、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、などがあげられる¹¹⁹⁾。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 5）。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、踵骨などの腱や靱帯の付着部

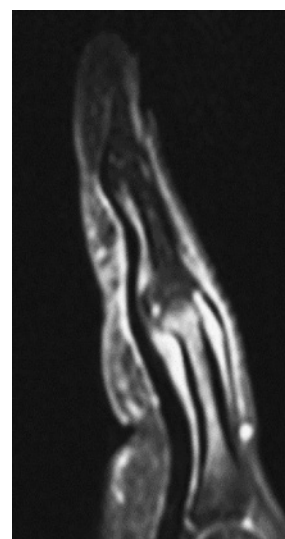
表 6 各検査の長所と欠点

	単純 X 線写真	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	（パワードブ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

図5 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。



図6 中指の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髓浮腫を認める。



に毛羽立った骨新生や付着部骨棘を認めることがある¹²⁰⁾。

臨床的に疑わしいが、単純X線写真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（単純X線写真を参考にする）、骨髓浮腫（MRIのみ）に注目して評価する¹²¹⁾。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、STIRやT2強調脂肪抑制像を組み合わせで行う（図6）。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。

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 Doppler 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 Doppler 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では腱や靱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でドブ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7）。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¹²²⁾（図7）。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、伸筋腱においては中手指節関節（metacarpophalangeal joint：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、peritendon extensor tendon inflammation（PTI）パターンと呼ばれる¹²³⁾。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7）。

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

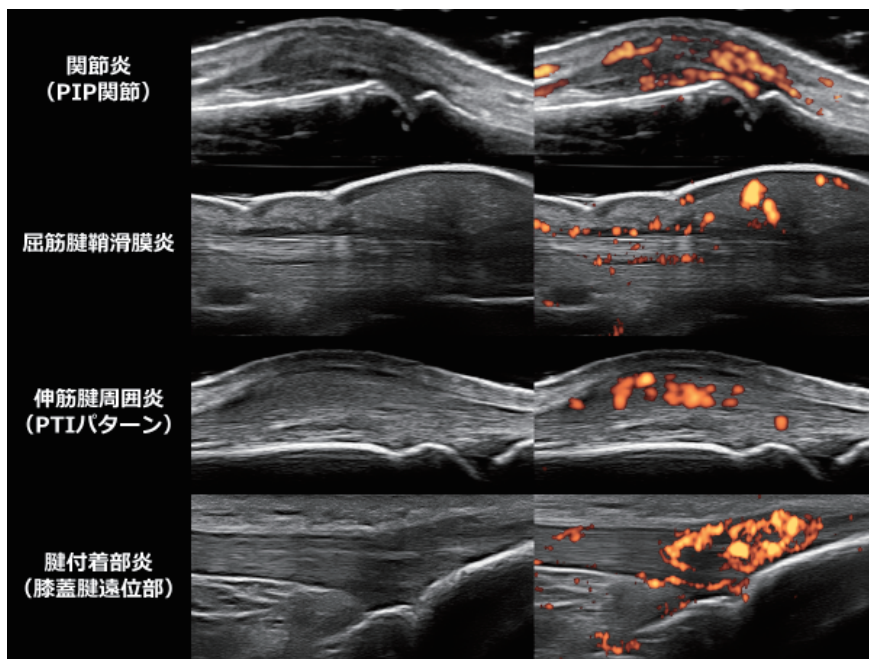
図7 関節炎（PIP 関節）：伸筋腱や関節包の中節骨付着部を中心に炎症所見が関節内外にみられる。

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ングナルがみられる。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ングナルを認め、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



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カ所を左右両側の8カ所としている¹²⁴⁾ (図7)。

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¹²⁵⁾。

2-2) 体軸病変の画像診断

頸椎、胸椎、腰椎、仙腸関節の中で症状のある部位について、単純X線写真を脊椎は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。

頸椎では椎体前縁に沿った辺縁性靱帯骨棘 (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、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のような椎体の方形化はなく、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。仙腸関節の靱帯結合部では靱帯骨化が起き、末期には強直をきたす¹²⁶⁾。

臨床的に疑わしいが、単純X線写真で診断が付かない場合には、CTないしMRIを行う。USは体軸病変の適応外である。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髓浮腫 (inflammatory corner lesion) をきた

す¹²⁷⁾。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髓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、軟骨下骨髓浮腫を認め、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（国際脊椎関節炎評価学会）classification criteria（2009 年）において評価項目に加えられた¹²⁸⁾。

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¹²⁹⁾、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単純 X 線写真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

単純 X 線写真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¹³⁰⁾。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。

欧州リウマチ学会（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¹³¹⁾。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¹³²⁾。

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（「II-8 重症度の評価」参照）。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

単純 X 線写真や 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¹³³⁾。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用外である。

トモシンセシスは、低線量で従来の X 線断層写真のような断層画像がデジタルデータで得られる断層撮影法である。臓器の重なりが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¹³⁴⁾。

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 の診断に有用と報告されている¹³⁵⁾。

文 献

- 115) Poggenborg R P, Østergaard M, Terslev L: Imaging in

- psoriatic arthritis, *Rheum Dis Clin North Am*, 2015; 41: 593-613.
- 116) 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.
 - 117) 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.
 - 118) 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.
 - 119) Brower AC, Flemming DJ: Psoriatic arthritis, In: *Arthritis in black and white*, 3rd Ed, Philadelphia, Elsevier, Saunders, 2012, 200-214.
 - 120) Resnick D, Niwayama G: Psoriatic arthritis, In: Resnick D (eds): *Diagnosis of bone and joint disorders*, 3rd Ed, Philadelphia, W.B. Saunders, 1995, 1075-1102.
 - 121) 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 Rheumatol*, 2011; 38: 2034-2038.
 - 122) 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.
 - 123) 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.
 - 124) 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.
 - 125) 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.
 - 126) 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.
 - 127) 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.
 - 128) Wassenberg S: Radiographic scoring methods in psoriatic arthritis, *Clin Exp Rheumatol*, 2015; 33 (Suppl. 93): S55-S59.
 - 129) Bennett AN, Marzo-Ortega H, Rehman A, et al: The evidence for whole-spine MRI in the assessment of axial spondyloarthritis, *Rheumatology*, 2010; 49: 426-432.
 - 130) Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, et al: The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis, *Ann Rheum Dis*, 2009; 68 (Suppl 2): ii1-ii44.
 - 131) 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.
 - 132) 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.
 - 133) 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.
 - 134) 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.
 - 135) 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

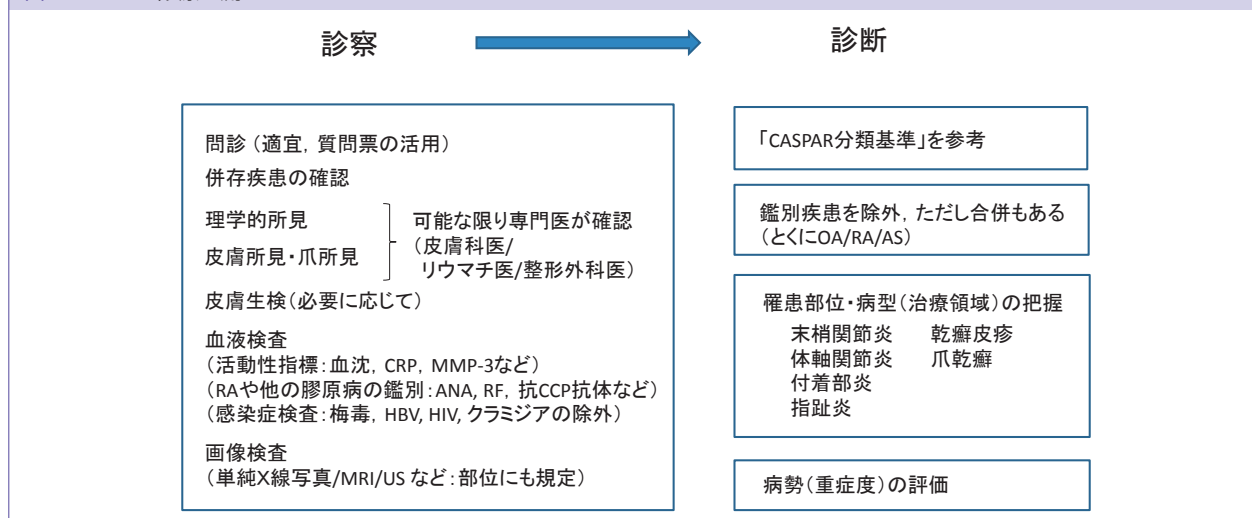
IV-1 診断までの診療の流れ

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²⁾、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¹¹²⁾、適確な早期診断が必要である。図8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²⁾¹³⁶⁾¹³⁷⁾。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、ぶどう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¹³⁸⁾。

血液検査：PsAに特異的なバイオマーカーはないが、RFや抗CCP抗体の測定はRAとの鑑別に役立つ。

図 8 PsA の診療の流れ



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線写真は最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（特に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。

1.1 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とは限らないため⁴³⁾、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¹³⁹⁾。

IV-2 治療目的と治療指針

2.1 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、疼痛を緩和しないし消失させ、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である¹⁴⁰⁾¹⁴¹⁾。欧州リウマチ学会（EULAR）では、活動性の関節炎の治療開始の目安は3カ月以内と記載している⁴⁷⁾。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⁴⁷⁾（「II-14予後」参照）。

2.2 治療目標、T2Tとタイトコントロール

Treat to target（T2T）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⁴⁶⁾⁴⁷⁾。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は、表7に示すMDA評価基準を示

表7 GRAPPA が提唱する MDA

圧痛関節数 ≤ 1 (68 関節評価)
腫脹関節数 ≤ 1 (66 関節評価)
PASI ≤ 1 (Max 72) または BSA ≤ 3 (Max 100)
患者による疼痛 VAS ≤ 15 (Max 100)
患者による疾患活動性全般評価 VAS ≤ 20 (Max 100)
HAQ ≤ 0.5 (Max 3)
付着部圧痛点 ≤ 1 (13 部位評価)
(上記 7 項目のうち 5 項目を満たす)

している¹⁴²⁾¹⁴³⁾。その他、DAPSA を利用した評価基準などがある⁴⁵⁾¹⁴⁴⁾(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¹⁴⁵⁾。その結果、48 週後の関節炎の活動性は、ACR (American college of rheumatology) 20, 50, 70 とも tight control 群が standard care 群より有意に高い改善を示し、PASI (psoriasis area and severity index) 75 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、従来型合成抗リウマチ薬 (conventional systemic disease-modifying antirheumatic drug : csDMARD) 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⁴⁴⁾。

2.3 治療方法と対応する CQ

表8に、PsA の治療方法ならびに第 VI 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、メトトレキサート (methotrexate : 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 csDMARD

については、PsA に対する保険適用はない。

2.4 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図9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²⁾⁴⁴⁾⁴⁷⁾。

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、付着部炎や指趾炎、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⁴⁷⁾¹⁴⁴⁾¹⁴⁶⁾。さらに、2018年に米国リウマチ学会/米国乾癬財団 (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⁴⁴⁾。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10にEULAR⁴⁷⁾、図11にGRAPPA¹⁴⁶⁾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、特に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、非ステロイド系抗炎症薬 (non-steroidal anti-inflammatory drug : NSAID) の内服についてEULAR では、活動性の PsA の場合は3カ月を超えて単独では使用しないよう記載している⁴⁷⁾。GRAPPA は

表 8 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）

治療法			関節症状への推奨度 #	エビデンスレベル	保険適用*	関節破壊抑制	皮疹への効果	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	○（公知申請）	△	○	7, 22
		サラゾスルファピリジン（SASP）		B	×			8
		レフルノミド		B	×			9
		注射金製剤		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 ペゴル		A	(申請中)	◎	◎	
		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	○		◎	
		リサンキズマブ	2**	C	○		◎	
		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		顆粒球単球吸着療法（GMA）	2	C	○		○（膿疱性乾癬）	25
		光線療法		C	○（乾癬）		○～◎	26
		禁煙	1	A				27
		運動療法と作業療法	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
 * 保険適用：○ 保険適用有り；△ PsA としての保険適用はないが一般的には使用されている；× 保険適用無し
 ** 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

図9 PsA治療の一般的な概念

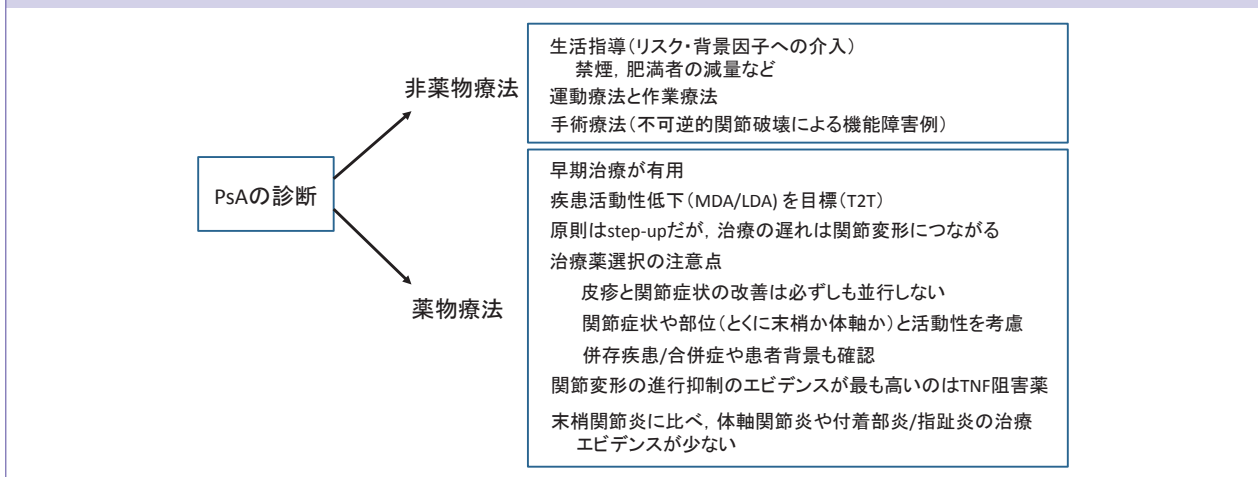
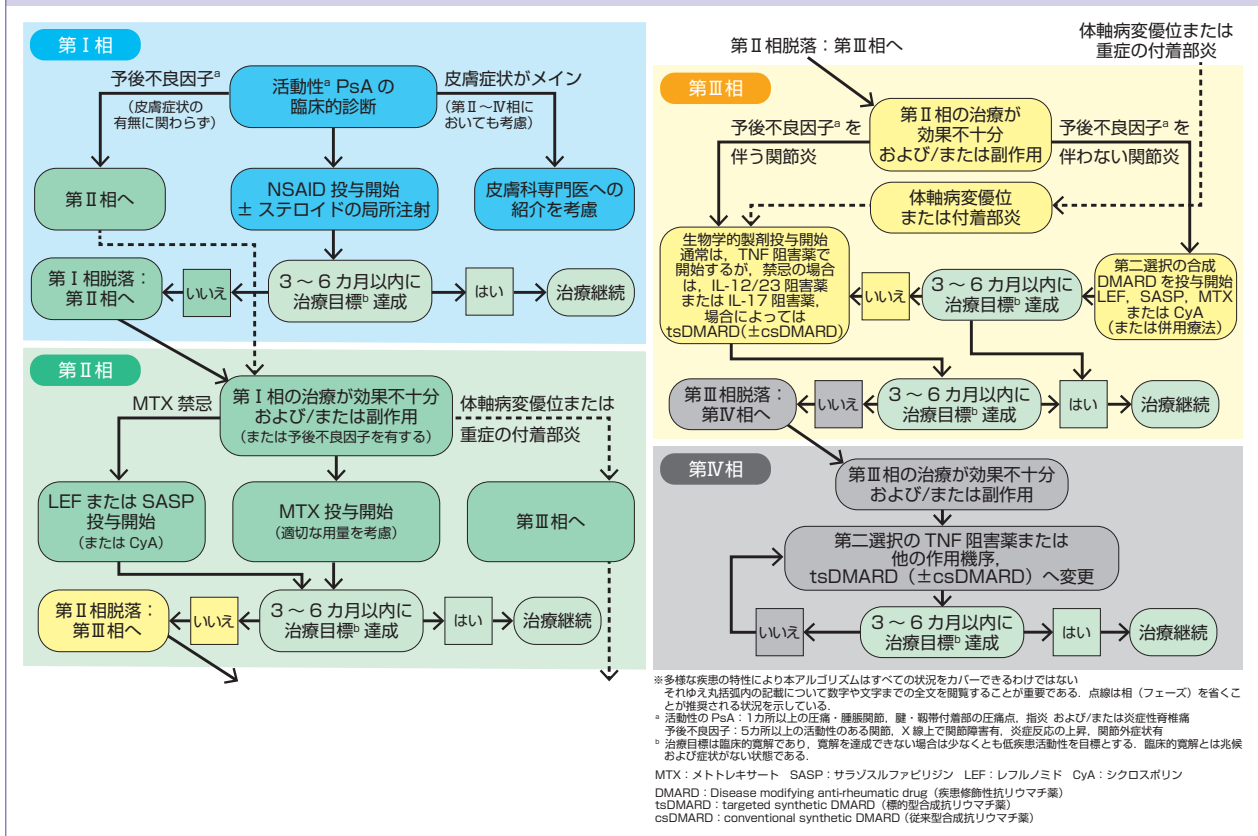


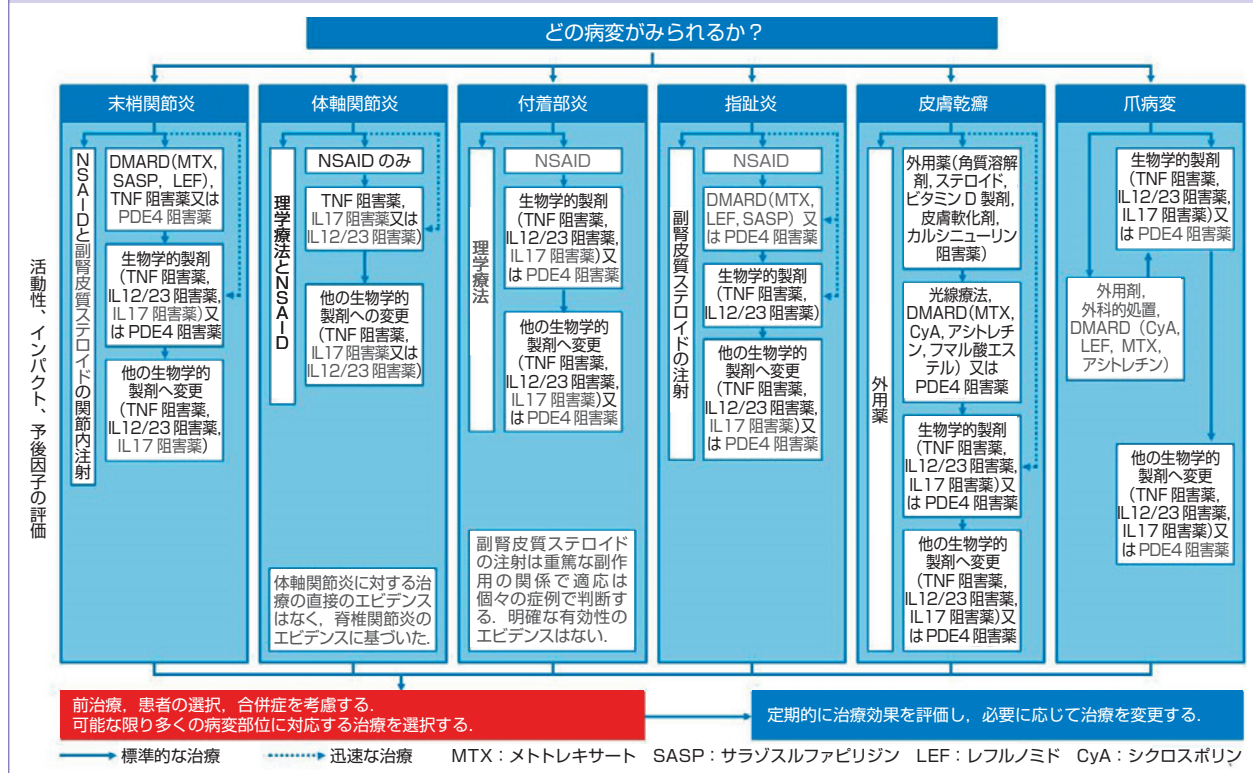
図10 EULARによるPsAの治療ガイドライン(2015)(文献47)



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/NPF⁴⁴⁾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⁴⁴⁾。なお、一般論として、体軸関節炎や付着部炎にはMTXなどcsD-

図 11 GRAPPA による PsA の治療ガイドライン (2015) (文献 146)



MARD は有効でない¹⁴¹⁾¹⁴⁴⁾。

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¹⁴⁷⁾、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、腫脹関節数 3 つ以上、疼痛関節数 3 つ以上を満たす患者で、それ以外でも、破壊性関節炎を有する場合やそれに匹敵する関節症状を含めて明らかな 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。

2.5 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、特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 阻害薬のウステキヌマブをその次に位置することを妥当としている¹⁴⁷⁾。現時点でエビデンスの少ないプロダグマブはセクキヌマブ、イキセキズマブに準ずる位置づけで、IL-23 阻害薬のゲセルクマブおよびリサンキズマブは 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¹⁴⁴⁾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 (ウステキヌマブ) の順である。特に ACR/NPF では、末梢関節炎には IL-17 阻害薬や IL-12/23 阻害薬よりむしろ経口 DMARD の使用を優先し、また有効性が証明できなかった体軸性 SpA への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。

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（本邦における適応症表記は、従来より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 csDMARD、中でも特に 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（CyA）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（CyA 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よう記載されている¹⁴⁸⁾）、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¹⁴⁹⁾、という背景があげられる。

2017 年になって、PDE4 阻害薬のアプレミラストが CyA 以来 25 年ぶりとなる乾癬内服治療薬として承認され、適応症として加えられた PsA にも使用可能となった。しかしながら、その効果はやはり生物学的製剤に匹敵するものではなく、治療現場では PsA 患者に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る。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、高頻度で使用されてきた。PsA がある場合、海外のガイドラインにおいては BSA 5% 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^{150)~153)}。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¹⁵⁴⁾、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¹⁵⁵⁾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 の乾癬への適用拡大を求める要望書が提出された。その後 2 回（2015 年¹⁵⁶⁾および 2017 年¹⁵⁷⁾）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、RA 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、16 mg/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

- 136) 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.
- 137) Sieper J, Poddubnyy D: Axial spondyloarthritis, *Lancet*, 2017; 390: 73-84.
- 138) 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 Venerol*, 2014; 28 Suppl 5: 27-32.

- 139) 朝比奈昭彦, 梅澤慶紀, 大槻マミ太郎ほか: 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, 2019; 129: 1887-1899.
- 140) Van den Bosch F, Coates L: Clinical management of psoriatic arthritis, *Lancet*, 2018; 391: 2285-2294.
- 141) Olivieri I, D'Angelo S, Palazzi C, Padula A: Advances in the management of psoriatic arthritis, *Nat Rev Rheumatol*, 2014; 10: 531-542.
- 142) 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.
- 143) 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.
- 144) 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.
- 145) 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: 2489-2498.
- 146) 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.
- 147) 大槻マミ太郎, 佐伯秀久, 照井 正ほか: 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ガイドライン (2019 年版), 日皮会誌, 2019; 129: 1845-1907.
- 148) 中川秀己, 相場節也, 朝比奈昭彦ほか: シクロスボリン 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.
- 149) 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.
- 150) Menter A, Korman NJ, Elmetts 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.
- 151) 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.
- 152) 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.
- 153) 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.
- 154) 大河原章: Methotrexate と乾癬の治療, 皮膚臨床, 1978; 20: 789-794.
- 155) Roenigk HH Jr, Auerbach R, Maibach HI, Weinstein GD: Methotrexate in psoriasis: revised guidelines, *J Am Acad Dermatol*, 1988; 19: 145-156.
- 156) 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.
- 157) 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 小児 PsA

本ガイドラインの記載は成人の PsA が主体であるが, 16 歳未満の若年性 PsA の患者も一定数存在し, 成人とは疾患概念や治療法等に相違点が見られるため, 独立した章を設けてその概略を記載する。

1.1 概念・定義

発症年齢が 16 歳未満の PsA 患者を若年性 PsA (juvenile PsA : JPsA) と定義する¹⁵⁸⁾¹⁵⁹⁾。

現在「16 歳の誕生日以前に発症した原因不明の慢性関節炎」は若年性特発性関節炎 (juvenile idiopathic arthritis : JIA) と呼ばれる。国際リウマチ学会 (international league of associations for rheumatology : ILAR) 分類 2001 (2nd rev, Edmonton) では JIA を 7 病型に分類しており, その中に「PsA」が含まれる (表 9a)¹⁶⁰⁾。本稿では便宜上 JIA の ILAR 分類を満たす JPsA を JIA-PsA と呼ぶ。

1.2 分類基準

小児の PsA に対して, ILAR 分類以前は Vancouver criteria が使われていた (表 9b)¹⁶¹⁾。Probable の半数が約 2 年で definite になることから, 発症早期でも有用である¹⁵⁸⁾。Vancouver criteria に比べると ILAR 分類は除外条件が厳格すぎるため, 感度が 58~70.9% と低い点が問題となり¹⁶²⁾¹⁶³⁾, 疫学・病態研究には今も Vancouver criteria を使う事がある。CASPAR 基準の小児における有用性は未確立で, 北米の小児慢性関節炎レジストリー研究における感度は 59.8% と, 成人に比し低い¹⁶³⁾。

1.3 疫学

国内外いずれにおいても, JPsA の有病率はよくわかっていない¹⁵⁸⁾。尋常性乾癬の有病率は欧米で成人 2

～3%・小児 0.5～1.0%¹⁵⁸⁾，本邦で成人 0.1～0.3%¹⁶⁴⁾・小児約 0.07% (Kubota ら¹³⁾の調査結果と総務省人口統計から推計)と報告されており，共に本邦では欧米の 10 分の 1 程度である。

成人乾癬における PsA の発症は海外 6～42%，本邦 10.5%²²⁾で，小児乾癬における PsA の発症は欧米では 0.7～10.5%と報告されている¹⁶⁵⁾。本邦小児に関する明らかなデータはない。本邦の厚生労働科学研究補助事業において，小児慢性特定疾病制度医療意見書をベースにした調査¹⁶⁶⁾や小児リウマチ診療施設における調査¹⁶⁷⁾では，JIA の約 0.6%が JPsA との報告がある。本邦 JIA は小児人口 1 万人あたり約 1 人の有病率であり¹⁶⁸⁾，上記を基に計算すると JPsA の有病率は 0.00006%，小児乾癬における JPsA の発症は 0.086%と，欧米小児・本邦成人と比し極端に JPsA が少ない事になってしまう。この理由として，ILAR 分類基準の感度および小児乾癬診断の困難さから，JIA の他病型に分類されている可能性が示唆される。

欧米の JPsA 診断時年齢は，幼児期と思春期の二峰性と報告されている¹⁵⁸⁾。本邦における JIA-PsA の発症年齢は 10～12 歳がピークで¹⁶⁷⁾¹⁶⁹⁾¹⁷⁰⁾，一峰性である (表 10)。発症から診断までの期間平均 (±SD) は 1.69 ± 2.13 年と，比較的早期に診断されている¹⁶⁷⁾。男女比は，欧米では女兒が約 60%であるが¹⁵⁸⁾，本邦においては報告によりばらつきがある¹⁶⁷⁾¹⁶⁹⁾¹⁷⁰⁾。

1.4 病態

原因は不明で，乾癬と関節炎の関連性についてもわかっていない。小児においては，JPsA の組織病理に関する研究データもない。

遺伝的要因として，尋常性乾癬および PsA は家族歴が高く，本邦の JPsA 研究でも 3～4 割である¹⁶⁹⁾¹⁷⁰⁾。成人では，40 歳未満発症の PsA 患者における HLA-Cw6 の関与や，PsA 患者における HLA-B27 の関与が示唆されているが，JPsA では HLA との関連は明らかではない。また JPsA 患者において，自己炎症性疾患関連遺伝子 (*MEFV*, *NOD2*, *NLRP3*, *PSTPIP1*) や炎症性サイトカイン (TNF, IL-13, IL-23, IL-23R) との関連が示されている¹⁵⁸⁾。また，環境要因 (感染症，局所の機械的ストレス，心理的ストレスなど) の影響も強いとされるが¹⁵⁸⁾，特定の病原微生物との関連は示されていない。

JPsA の臨床所見は成人 PsA と大きく異なり，その取扱いは長く議論的であった¹⁷¹⁾。近年の研究から，

表 9 若年性 PsA の分類基準

a. ILAR 分類 2001 (若年性特発性関節炎)	
「全身型」，「少関節炎」，「リウマトイド因子陰性多関節炎」，「リウマトイド因子陽性多関節炎」，「付着部炎関連関節炎」，「乾癬性関節炎 (PsA)」，「未分類関節炎」の 7 病型に分類する。	
分類	定義
乾癬性関節炎 (PsA)	以下のいずれか 1) 乾癬を伴った関節炎 2) 少なくとも以下の 2 項目以上を伴う例 (A) 指趾炎 (B) 爪の変形 (点状凹窩，爪甲剥離など) (C) 親・同胞に乾癬患者
ただし，以下の条件を 1 つ以上満たす場合は，「未分類関節炎」に分類する A：6 歳以上発症の HLA-B27 陽性男児 B：患児あるいは親・同胞の，右記の罹患：AS，付着部炎関連関節炎，炎症性腸疾患に伴う仙腸関節炎，Reiter 症候群，急性前部ぶどう膜炎 C：3 カ月以上あけて少なくとも 2 回以上 RF 陽性 D：全身型	
b. Vancouver criteria	
主項目	
① 16 歳の誕生日以前に発症した 6 週以上続く慢性関節炎 (可動域制限，関節動作時痛，関節圧痛のうち 2 つ以上，または関節腫脹)。 ② 典型的な乾癬	
副項目	
(1) 指趾炎 (関節包領域を超えてびまん性に腫脹する指趾) (2) 爪の点状凹窩 (2 カ月以上持続的) (3) 乾癬様皮疹 psoriasis-like rash (4) 乾癬の家族歴 (first and/or second degree)	
Definite JPsA ①+② または ①と (1)～(4) のうち 3 つ以上	
Probable JPsA ①と (1)～(4) のうち 2 つ以上	

JPsA の病態は大きく 2 群に分けられることがわかってきた¹⁵⁸⁾¹⁷²⁾。表 11 にその特徴を示す。早期発症群は女兒に多く，指趾炎の合併率が高く，抗核抗体 (antinuclear antibody：ANA) が陽性で，HLA-B27 陽性率が低く，ぶどう膜炎は慢性進行性であり，ANA 陽性の JIA 少関節炎に病態が似ている。年長発症群は男児に多く，指趾炎合併や ANA 陽性率は低く，HLA-B27 陽性率が高く，ぶどう膜炎は急性一過性であり，成人 PsA に近い病態で体軸関節病変合併も多い。

1.5 臨床症状 (表 10)¹⁵⁸⁾¹⁶⁷⁾¹⁷¹⁾¹⁷²⁾

関節炎先行が 20～50%と多い。欧米の報告では¹⁵⁸⁾¹⁷²⁾，60～80%が単関節炎で発症し，膝，足首，股関節など下肢が多い。有効な治療がなされなければ 20～40%が多関節炎を呈し，30～50%に DIP 関節炎を認める。

表 10 若年性 PsA の臨床的特徴

		欧米 ¹⁵⁸⁾	岡本 ¹⁶⁷⁾ n=4	久保 ¹⁶⁹⁾ n=35	Yamamoto ¹⁷⁰⁾ n=27
女兒 (%)		38 ~ 77	0	65	48.1
好発発症年齢 (歳)		2 歳代と前思春期	12.7±1.6	10.4 (5.6 ~ 15.7)	11.2 (乾癬) 12.2 (関節炎)
乾癬家族歴 (%)		18 ~ 88	0	40	25.9
関節炎先行 (%)		21 ~ 58	50	51.3	18.5
症状	乾癬 (%)	25 ~ 100	100	82.9	100
	指趾炎 (%)	17 ~ 71	N.S*	8.6 → 20**	37
	爪病変 (%)	9 ~ 92	N.S*	45.7 → 91.4**	63
	仙腸関節炎 (%)	10 ~ 30	0	2.9	14.8
	ぶどう膜炎 (%)	0 ~ 19	0	0	N.S*

*N.S : not studied, **診断時→最終観察時

表 11 若年性 PsA の 2 つの亜型

若年発症 (乳幼児期)	女兒に多い ANA 陽性 大・小関節の非対称性関節炎 多関節炎、または急速に少関節炎から多関節炎に進展 体軸関節炎・仙腸関節炎は少ない 慢性進行性前部ぶどう膜炎 HLA-DRw8 と関連 指趾炎が多い (100%) JIA の少関節炎に似た臨床病態*
年長発症 (学童期)	男児に多い ANA 陰性 大関節対称性関節炎 付着部炎・体軸関節炎・仙腸関節炎が多い 急性の self-limited なぶどう膜炎 指趾炎は少ない (1.3%) 成人の PsA に似た臨床病態

*少関節炎では、指趾炎がない点・小関節に炎症を来さない点・関節数の増加が緩慢である点が、JPsA と異なる。

付着部炎は若年発症者で 22%，年長発症者で 57% に認め、アキレス腱、膝、股関節、肘などに認める¹⁵⁸⁾。

仙腸関節炎の合併は成人の PsA に比べ少ない (10 ~ 30% vs. 30 ~ 50% 程度) とされているが、これは前述表 11 のように、体軸病変の合併が少ない早期発症群が含まれるためである。ゆえに指趾炎の有無と体軸関節炎の有無は逆相関関係にある¹⁷²⁾。また年長発症群においても、脊椎関節が発達途中の小児期には体軸病変が出現しにくく、成人期以降で出現する。いずれにしても仙腸関節炎の判断には長期間にわたる経過観察を必要とする。

指趾炎および爪病変の陽性例が多く、経時的に陽性

例が増えることが報告されている¹⁶⁹⁾。指趾炎は 20 ~ 40% に認め、若年発症者に多い。通常 1 ~ 数本で、無症状の事も多い。乾癬皮疹を認める例は 80 ~ 100% であるが、発症時には 50% で皮膚所見がない。爪所見は JPsA の 50 ~ 80% に認め、小児の尋常性乾癬より多い (30%)。特に点状陥凹は DIP 関節炎を示唆するため、爪所見のある小児乾癬は JPsA である可能性を疑うべきである³²⁾。

欧米では 10 ~ 15% にぶどう膜炎を生じるとされ、急性前部ぶどう膜炎が多く、若年発症・ANA 陽性 (160 倍以上)・HLA-B27 陽性は発症リスクとなる。ただし本邦の調査では 0% であった¹⁶⁷⁾¹⁶⁹⁾。

1.6 臨床検査

血液検査所見は基本的に成人と同様である。末梢関節炎が強い場合は血沈、CRPなどの炎症反応が陽性となることもあるが、正常値の事が多く陽性例でも軽微な増加にとどまる¹⁵⁸⁾¹⁶⁷⁾¹⁶⁹⁾、ただし経過中に陽性例は増加するとも報告されている¹⁶⁹⁾。MMP-3は概ね高値となる。相違点はANAで、若年者の60%、年長者の30%で陽性(≥160倍)となり¹⁵⁸⁾、本邦では25%が陽性であった¹⁶⁷⁾。

画像検査所見については成人に準ずるため、ここでは記載を省略する。

1.7 診断と鑑別診断

JPsAにおける臨床所見の特徴は、疫学の項で述べたように、本邦の有病率は推定されるよりも極めて少ない。下記に述べるような臨床的特徴から、JPsAはunder-diagnosisになっている可能性が考えられる。

JPsAでは、「小児の皮膚病変は軽微・非典型的(アトピー性湿疹様)・一過性であり乾癬自体の診断が困難である」、「診断のgolden standardである皮膚生検が施行されにくい」、「乾癬の皮疹より関節炎先行が半数ある」、「関節炎先行例では、治療で乾癬の診断前に皮疹が消退する例がある」、「爪所見のみの例も多い」といった特徴がある。

さらに、小児科医における乾癬とPsAの認知が高くもないことも要因となって、JIAの少関節炎あるいはリウマトイド因子(RF)陰性多関節炎と診断されている場合がある¹⁵⁸⁾。慢性関節炎を呈する疾患では、皮膚や爪の観察・付着部の触診・定期的画像検査など、長期的に丁寧な経過観察が重要である。

1.8 治療

まず、本邦の医薬品添付文書上の「小児」は「15歳未満」とされており、JPsAの定義とは異なる点に注意する。

適用の関係から治療は基本的にJIAの治療に準ずる。本邦におけるJIAの治療に関しては「若年性特発性関節炎初期診療の手引き2015」や「若年性特発性関節炎診療ハンドブック2017」¹⁶⁰⁾を参照する。

非ステロイド系抗炎症薬(NSAID)から開始するが、小児に適用があるのはイブプロフェン(30~40 mg/kg, 最大量2,400 mg/日)とナプロキセン(10~20 mg/kg, 最大1,000 mg/日)のみである。胃腸障

害予防のため、胃粘膜保護薬を併用する。

NSAIDに反応しない症例ではcsDMARDにステップアップする。JIAに適用のあるcsDMARDはMTXのみである。MTXは5~10 mg/m²/週を空腹時に1回投与とし、肝障害や嘔気など副作用出現時は葉酸(MTXの25~50%の量)の翌日補充や、制吐剤の併用を考慮する。NSAID無効でMTXにステップアップする際、治療効果出現までの間、少量グルココルチコイドによるbridging therapyを行う事は許容される。用法用量はプレドニゾン換算0.1~0.2 mg/kg/日を1日1回投与とし、3カ月以内に中止する¹⁶⁰⁾。

MTX不応あるいは不耐例では、生物学的製剤にステップアップする。多関節に活動性を有するJIAに適用のある生物学的製剤はトシリズマブ、エタネルセプト、アダリムマブ、アバタセプトの4剤である。関節炎の治療に関して優先順位はないが、乾癬・付着部炎・指趾炎・仙腸関節炎に対するTNF阻害薬の有効性は確立しており、第一選択となる。現在本邦で多関節に活動性を有するJIA(JIAの病型によらない。具体的には、「活動性全身症状が残る全身型」「持続型少関節炎」を除くすべてのJIAが対象)に適用があるTNF阻害薬は、エタネルセプトとアダリムマブのみである¹⁶⁰⁾。エタネルセプトは0.2~0.4 mg/kg(最大25 mg)を週に2回皮下投与、アダリムマブは体重15 kg以上30 kg未満なら20 mgを、30 kg以上なら40 mgを2週間に1回皮下投与する。いずれも自己注射に移行可能である。

1.9 経過と予後

国内外ともに詳細なデータはない。発症5年後に約70%の患者で疾患活動性が高く約30%に運動制限があることや、15年後も約30%がcsDMARD治療を受けていることなどが報告されており¹⁵⁸⁾、無治療寛解を達成する率は少ないと考えられている。経年的に臨床所見が増加し、積極的な治療と継続が必要であることが示唆されている¹³⁾。

1.10 その他

「関節型JIA」は2018年に指定難病となり、これまで指定されていた「全身型JIA」と統合されて「JIA(若年性特発性関節炎)」による登録となったが、現時点でJPsAはこの指定難病から除外されている。ただし、JPsAを含めてJIAの全病型が小児慢性特定疾病に指定されているため、20歳の誕生日を迎えるまでは

医療費助成の対象となる。

文 献

- 158) Nigrovic PA, Sundel RP: Chapter 20 Juvenile psoriatic arthritis, In: Petty RE, et al (eds): *Textbook of pediatric rheumatology*, 7th Ed, Elsevier, 2015, 256-267.
- 159) Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al: International League of Associations criteria for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001, *J Rheumatol*, 2004; 31: 390-392.
- 160) 一般社団法人日本リウマチ学会小児リウマチ調査検討小委員会編：若年性特発性関節炎診療ハンドブック 2017, 東京, メディカルレビュー社, 2017.
- 161) Southwood TR, Petty RE, Malleson PN, et al: Psoriatic arthritis in children, *Arthritis Rheum*, 1989; 32: 1007-1113.
- 162) Stoll ML, Lio P, Sundel RP, Nigrovic PA: Comparison of Vancouver and International League of Associations for Rheumatology Classification Criteria for juvenile psoriatic arthritis, *Arthritis Rheum*, 2008; 59: 51-58.
- 163) Zisman D, Gladman DD, Stoll ML: The juvenile psoriatic arthritis cohort in the CARRA registry: clinical characteristics, classification, and outcomes, *J Rheumatol*, 2017; 4: 342-351.
- 164) 門野岳史：乾癬 overview：疫学と診断, *Pharma Medica*, 2015; 33: 9-12.
- 165) Burden-Teh E, Thomas KS, Ratib S, Grindlay D, Adaji E, Murphy R: The epidemiology of childhood psoriasis: a scoping review, *Br J Dermatol*, 2016; 174: 1242-1257.
- 166) 岡本奈美：小児リウマチ性疾患診療の地域間較差に関する研究, 平成 29 年度厚生労働行政推進調査事業費（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））「小児慢性特定疾病対策の推進に寄与する実践的基盤提供にむけた研究」分担研究報告書, 2017; 163-170.
- 167) 岡本奈美：若年性特発性関節炎（JIA）の診療ガイドライン作成に関する研究, 平成 29 年度厚生労働行政推進調査事業費（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））「若年性特発性関節炎を主とした小児リウマチ性疾患の診断基準・重症度分類の標準化とエビデンスに基づいたガイドラインの策定に関する研究」分担研究報告書, 2017; 13-33.
- 168) 森 雅亮：若年性特発性関節炎を主とした小児リウマチ性疾患の診断基準・重症度分類の標準化とエビデンスに基づいたガイドラインの策定に関する研究, 平成 29 年度厚生労働行政推進調査事業費（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））「若年性特発性関節炎を主とした小児リウマチ性疾患の診断基準・重症度分類の標準化とエビデンスに基づいたガイドラインの策定に関する研究」, 総括研究報告書, 2017; 3-11.
- 169) 久保 裕, 中川慶夫, 大内一孝, 秋岡親司, 和田 誠, 細井 創：若年性乾癬性関節炎の初期像—35 例の検討（会議録）—, 日本小児リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集, 第 28 回 page93 (2018.10).
- 170) Yamamoto T, Ohtsuki M, Sano S, et al: Juvenile-onset psoriatic arthritis: a survey by the Japanese Society for Psoriasis Research, *Eur J Dermatol*, 2018; 28: 419-421.
- 171) Petty RE: Juvenile psoriatic arthritis, or juvenile arthritis with psoriasis? *Clin Exp Rheumatol*, 1994; 12 (Suppl 10): S55-58.
- 172) Ravelli A, Consolaro A, Schiappapietra B, Martini A: The conundrum of juvenile psoriatic arthritis, *Clin Exp Rheumatol*, 2015; 33 (Suppl 93): S40-43.

第 VI 章 臨床設問 (Clinical Question : CQ)

エビデンスの収集と CQ

第 VI 章では、第 II～V 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 (表 12)。特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」^[173] 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」^[174] に示された基準に従った (表 13～15)。

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うる害や負担との balan

表 12 CQ のリスト

診断	
CQ1	乾癬皮疹のない症例を PsA と診断することは可能か
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 (CyA) 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应例において, 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	顆粒球単球吸着療法は 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
妊婦・授乳婦への対応	
CQ32	妊婦や授乳婦に内服療法や生物学的製剤は有用か

表 13 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

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 16 に示す¹⁷⁴⁾。

文 献

- 173) 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, メディカルビュー社, 2014.
174) 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.

CQ1：乾癬皮疹のない症例を PsA と診断することは可能か

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）。その他、日本では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 (synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis) 症候群において、その特徴的な皮疹が出現する前には鑑別が困難な場合があると考えられる¹⁷⁵⁾。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。

表 14 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 15 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 16 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）か相談することが勧められる

表 17 PsA と erosive OA の単純 X 線での鑑別方法

	PsA	Erosive OA
好発部位	DIP, PIP 関節	DIP, PIP 関節
他のヒント	付着部炎, 指趾炎	第 1 CMC 関節や MTP 関節病変
X ray 所見	骨びらんと関節近傍の骨新生 (図 12)	中心性骨びらん, 骨嚢胞, 骨硬化像 (図 13)
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	通常の鎮痛薬
(文献 178 を改変)		

図 12 典型的な PsA 画像



図 13 典型的な OA 画像



文 献

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

CQ2：変形性関節症（OA）と PsA の鑑別診断は可能か

推奨文 PsA と OA は、皮疹の出現の有無や身体所見、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 US（超音波）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^{176) 177)}。

解説 PsA は腱や靭帯の付着部を中心とした炎症性疾患であり、骨髓内に浮腫がみられる。一方、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。両者は疾患概念の点で異なるが、PsA と同

様に OA でも腱や靭帯の付着部を中心に炎症を伴うことがあり、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 がみられることが多く、PsA に OA が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 ACR（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 17）¹⁷⁸⁾。画像診断（図 12, 13）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 では爪母にまでパワードアップラ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¹⁷⁷⁾. 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¹⁷⁶⁾. 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.

文 献

- 176) Braum LS, McGonagle D, Bruns A, 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.
- 177) 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.
- 178) Comparison of psoriatic arthritis vs. CPPD vs. erosive osteoarthritis.
<http://rheumnow.com/content/download/comparison-psoriatic-arthritis-vs-cppd-vs-erosive-osteoarthritis>

CQ3: 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 は SpA の一亜型で, その本態は付着部炎である¹⁷⁹⁾. 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 2 次的

に滑膜炎を発症し, 多彩な臨床所見を呈する²⁹⁾. また, RA ではほとんど見られない炎症性腸疾患やぶどう膜炎との合併がみられる. 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²⁾. 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¹⁸⁰⁾.

検査値として, PsA 患者では RF や抗 CCP 抗体は通常陰性であるが, 陽性だから RA の「確定診断」ということはなく, 特に RF は一般人口でも 10~15% 陽性となる¹⁸⁰⁾. また抗 CCP 抗体も 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¹⁸¹⁾. Ohara らの本邦の報告¹¹⁾では, RF は PsA 患者の 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³³⁾, Ohara らの報告でも 6% 陽性であった. また, RA に比して, 血沈や 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, 靱帯骨棘, 左右非対称性仙腸関節炎など SpA 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

- 179) Wright V: Psoriasis and arthritis, *Ann Rheum Dis*, 1956; 15: 348.
- 180) 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–S888.
- 181) 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.

CQ4：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 線所見における靱帯骨棘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¹⁸²⁾、PsA は乾癬の皮疹、爪病変や指趾炎、RF 陰性、関節 X 線の骨新生所見などから総合的に判断する³³⁾。AS 患者の 10% に乾癬を認め¹⁸³⁾、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¹¹⁾、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 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^{184)~189)}。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 線所見における靱帯骨棘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¹⁸⁶⁾。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¹⁸⁹⁾。

文献

- 182) 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.
- 183) 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.
- 184) 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.
- 185) 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.
- 186) 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.
- 187) Alamin 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.
- 188) Lindström U, Bremander A, Haglund E, et al: Back pain and health status in patients with clinically diagnosed ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and other spondyloarthritides: a cross-sectional population-based study, *BMC Musculoskelet Disord*, 2016; 17: 106.
- 189) 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.

CQ5：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 NSAID 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薬として、NSAID の外用薬がある。外用薬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 の外用薬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。

CQ6：消炎鎮痛薬（NSAID）は PsA の治療に有効か

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⁴⁷⁾。NSAID はアラキドン酸カスケードのシクロオキシゲナーゼを阻害することで、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²⁹⁾。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）

CQ7：メトトレキサート（MTX）は PsA の治療に有効か

推奨文 PsA の治療で MTX を治療薬の 1 つとして推奨する。特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¹⁹⁰⁾。それによると、3 カ月および 6 カ月時点における主要 PsA 評価項目（PsARC（Psoriatic Arthritis Response Criteria）、ACR20、DAS28）に差はみられず、有意に改善したのは 6 カ月後の患者・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、80 kg 以上の患者に MTX が 15 mg 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¹⁴⁶⁾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⁴⁷⁾でも、末梢関節炎については NSAID 単独使用を 3 カ月以内にとどめ、既に述べた MDA（最小疾患活動性）を目標として MTX を開始し、3～6 カ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⁴⁴⁾では、末梢関節炎には IL-17 阻害薬や IL-12/23 阻害薬より MTX を含む経口 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 T2T による tight control の意義を検証した TICOPA trial¹⁴⁵⁾（「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 年間を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¹⁹¹⁾。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 RA 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（その後すべてのメトトレキサート製剤が使用可能となった）と 16 mg/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。MTX の具体的な使用法および副作用への対処については、本邦の RA 治療における MTX 診療ガイドライン¹⁹²⁾が参考になる。

文 献

- 190) Kingsley GH, Kowalczyk A, Taylor H, et al: A randomized placebo-controlled trial of methotrexate in psoriatic arthritis, *Rheumatology (Oxford)*, 2012; 51: 1368-1377.
- 191) 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.
- 192) 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.

CQ8 : サラズルファピリジン (SASP) は PsA の治療に有用か

推奨文 PsA の治療に SASP は有効であるが、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。本邦では PsA の適用を有しておらず、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¹⁹³⁾¹⁹⁴⁾。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¹⁹⁵⁾、付着部炎¹⁹⁶⁾への有効性は示されていない。また、SASP を 24 カ月投与した際の 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¹⁹⁷⁾、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、体軸関節炎、付着部炎、皮膚乾癬、爪乾癬の治療法としては推奨をしていない¹⁴⁶⁾。

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、適用外使用になる点に注意が必要である。

文 献

- 193) 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.
- 194) 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.
- 195) Chen J, Lin S, Liu C: Sulfasalazine for ankylosing spondylitis, *Cochrane Database Syst Rev*, 2014; CD004800.
- 196) 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.
- 197) 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.

CQ9 : 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 の適用を有していない。

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 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 ($p < 0.0001$)¹⁹⁸⁾。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¹⁹⁹⁾。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¹⁹⁸⁾¹⁹⁹⁾。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% が致死経過であった²⁰⁰⁾。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

- 198) 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.
- 199) 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.
- 200) Kameda H: DLI caused by disease-modifying antirheumatic drugs: What are the characteristics of DLI by disease-modifying antirheumatic drugs? In: Hanaoka M, Nakamura H, Aoshiba K (eds): *Drug-induced lung injury*, Singapore, Springer, 2017, 165-176.

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

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、プ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
プシラミン	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 カ月後の医師全般評価や機能スコアを有意に改善した²⁰¹⁾。82 例の PsA 患者を対象としたプラセボ対照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、血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²⁰²⁾。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²⁰³⁾。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²⁰⁴⁾、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²⁰⁵⁾。

ヒドロキシクロロキン²⁰⁶⁾、タクロリムス²⁰⁷⁾²⁰⁸⁾、プシラミン²⁰⁹⁾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

- 201) Carrette 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.
- 202) 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.
- 203) Brückle W, Drexel T, Grasedyck K, et al: Treatment of psoriatic arthritis with auranofin and gold sodium thiomalate, *Clin Rheumatol*, 1994; 13: 209-216.
- 204) 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.
- 205) 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.
- 206) Sayers ME, Mazanec DJ: Use of antimalarial drugs for the treatment of psoriatic arthritis, *Am J Med*, 1992; 93: 474-475.
- 207) Jegasothy BV, Ackerman CD, Todo S, et al: Tacrolimus (FK506) - A new therapeutic agent for severe recalcitrant psoriasis, *Arch Dermatol*, 1992; 128: 781-785.
- 208) Lythgoe M, Abraham S: Tacrolimus: an effective treatment in refractory psoriatic arthritis following biologic failure, *Clin Exp Rheumatol*, 2016; 34 (Suppl): S12-S13.
- 209) Yamamoto T, Yokozeki H, Nishioka K: Clinical analysis of 21 patients with psoriasis arthropathy, *J Dermatol*, 2005; 32: 84-90.

CQ11: 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 カ月後に 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 カ月以内に 25.5% の関節で再燃がみられた²¹⁰⁾。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，血沈値上昇，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なる⁴⁷⁾¹⁴⁶⁾²¹⁰⁾。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²¹¹⁾²¹²⁾。

文 献

- 210) Eder L, Chandran V, Ueng J, et al: Predictors of response to intra-articular steroid injection in psoriatic arthritis, *Rheumatology*, 2010; 49: 1367-1373.
- 211) 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.
- 212) Hoes JN, Jacobs JW, Verstappen SM, Bijlsma JW, Van der Heijden GJ: Adverse events of low- to medium-dose oral glucocorticoids in inflammatory diseases: a meta-analysis, *Ann Rheum Dis*, 2009; 68: 1833-1838.

CQ12：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つとして考慮できる。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（3.0～5.0 mg/kg）とMTX投与（7.5～15.0 mg/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²¹³⁾。また，

CyA 3.0 mg/kg 投与群と，NSAIDもしくはプレドニゾロン5 mg/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²¹⁴⁾。CyAと他剤の併用に関して，CyA（2.5 mg/kg）+MTXとMTX（単独，MTXは最大15 mg/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²¹⁵⁾。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3.0 mg/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²¹⁶⁾²¹⁷⁾。

なお，GRAPPA¹⁴⁶⁾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，体軸関節炎，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

- 213) 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.
- 214) 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.
- 215) Fraser AD, van Kuijk AW, Westhovens R, et al: A randomised, double blind, placebo controlled, multicentre trial of combination therapy with methotrexate plus cyclosporin in patients with active psoriatic arthritis, *Ann Rheum Dis*, 2005; 64: 859-864.
- 216) 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.
- 217) Pathirana D, Ormerod AD, Saig P, et al: European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2009; 23 Suppl 2: 1-70.

CQ13 : 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²¹⁸⁾、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^{219)~221)}。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 10 mg 群で 11% ($p=0.19$)、20 mg 群で 29% ($p<0.0001$)、30 mg 群 41% ($p<0.0001$) であった²²²⁾。

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 は同一のプロトコルで、その対象は、csDMARD もしくは生物学的製剤の治療歴のある、確定診断後 6 か月以上経過した活動性の PsA 患者とした。特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 試験では、プラセボ群、アプレミラスト 1 日 2 回 20 mg 群、30 mg 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、20 mg 群で 31.3% ($p=0.0140$)、30 mg 群で 39.8% ($p=0.0001$) であった²²³⁾。生物学的製剤未使用群では、20 mg 群で 31%、30 mg 群で 43%、生物学的製剤使用群では、20 mg 群で 31%、30 mg 群で 28%、生物学的製剤不応群では、20 mg 群で 21%、

30 mg 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 試験では付着部炎のみ有意な改善を示したが²²³⁾、PALACE-1~3 試験のデータを合わせて集計した結果では、24 週時点でいずれも有意な改善が得られた²²⁴⁾。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関節炎に対する効果は現時点では明らかでない。

文 献

- 218) 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.
- 219) Schafer P: Apremilast mechanism of action and application to psoriasis and psoriatic arthritis, *Biochem Pharm*, 2012; 83: 1583-1590.
- 220) Samaroo A, Berry TM, Goreski R, et al: A pilot study of an oral phosphodiesterase inhibitor (apremilast) for atopic dermatitis in adults, *Arch Dermatol*, 2012; 148: 890-897.
- 221) 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.
- 222) 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.
- 223) 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.
- 224) 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.

CQ14 : 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²²⁵⁾。Hopkinsら²²⁵⁾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^{226)~230)}。

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

- 225) 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.
- 226) 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.
- 227) 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.
- 228) 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.
- 229) Yamamoto T, Watanabe K, Nishioka K: Temporomandibular arthritis in a patient with psoriasis vulgaris under systemic etretinate therapy, *Dermatology*, 2004; 209: 77.
- 230) Vincent V, Zabraniecki L, Loustau O, et al: Acitretin-induced enthesitis in a patient with psoriatic arthritis, *Joint Bone Spine*, 2005; 72: 326-329.

CQ15 : 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 (Janus kinase : ヤヌスキナーゼ) 阻害薬はRA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患者に対する適用も取得している。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阻害薬ナীব患者では、5 mg, 10 mg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(12週後のACR20はプラセボ群33%に対して5 mg群50% ($p<0.01$), 10 mg群61% ($p<0.001$))²³¹⁾。TNF阻害薬不応性で切り替えとなった患者では、ACR20, 50は5 mg群, 10 mg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5 mg群50% ($p<0.001$), 10 mg群47% ($p<0.001$)), ACR70は10 mg群のみプラセボに勝る効果を示した²³²⁾。付着部炎や指炎に対する効果については、TNF阻害薬ナীব患者に10 mg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²³¹⁾。骨破壊に関しては、TNF阻害薬ナীব患者で12ヵ月後のX線像にて進行抑制例が多かったが、有意差はなかった²³¹⁾。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²³³⁾。

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²³³⁾²³⁴⁾。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²³³⁾。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^{231)~233)}。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勧告すれば、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⁴⁴⁾。

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

- 231) 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.
- 232) 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.
- 233) 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.
- 234) 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.

CQ16 : 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

(ただしエタネルセプトは本邦では保険適用外)

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^{235)~237)}とアダリムマブ^{238)/239)}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, SF-36 PCS (physical component summary) 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 40 mg 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 80 mg での投与と比較して loading が無い用量である。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 (modified total Sharp score) 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^{240)/241)}。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^{242)/243)}。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²³⁶⁾。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- α 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 (CQ32 参照)。エタネルセプト^{244)/245)}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^{246)/247)}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, 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 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^{248)/249)}。エタネルセプトについては 12~17 歳の小児に 0.8 mg/kg (最大量 50 mg) 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²⁵⁰⁾。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^{251)/252)}。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

- 235) 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.
- 236) 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.
- 237) 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.
- 238) 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.
- 239) 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.
- 240) 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.
- 241) 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.
- 242) 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.
- 243) 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.
- 244) 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.
- 245) 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.
- 246) 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.
- 247) 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.
- 248) 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.
- 249) 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.
- 250) 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.
- 251) 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.
- 252) 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.

CQ17 : 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 (ウステキヌマブ)

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

抗 IL-23 p19 抗体 (リサンキズマブ)

推奨度 2 エビデンスレベル C

(ウステキヌマブは, 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, リサンキズマブについては, 現時点のエビデンスレベルがそれぞれ B, C のため, 同じく推奨度を 2 とした.)

解説 IL-23 p40 抗体であるウステキヌマブ 45 mg 群と 90 mg 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²⁵³⁾, その効果は 2 年後にもみられた²⁵⁴⁾. 痛みや QOL の改善効果もみられ²⁵⁵⁾, 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²⁵⁶⁾. 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²⁵⁷⁾.

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 (spondyloar-

thritis research consortium of Canada enthesitis index) をより大きく改善させた ($p=0.007$)²⁵⁸⁾。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²⁵⁸⁾。また、PsA に伴う脊椎炎（体軸関節炎）に対して、ウステク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²⁵⁹⁾。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⁴⁴⁾。

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⁴⁴⁾ (7146)。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 100 mg 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²⁶⁰⁾。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。なお、2019 年に承認されたりサンキズマブにも同様の効果がみられるようだが、結果はまだ論文化されておらず、詳細は明らかでない。

文 献

- 253) 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.
- 254) 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.
- 255) 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.
- 256) 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.
- 257) 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.
- 258) 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*, 2019; 48: 632-637.
- 259) 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.
- 260) 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.

CQ18: 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²⁶¹⁾ (262) とイキセキズマブ²⁶³⁾ (264) は海外で第 3 相 RCT が組まれ、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試験における24週目のACR20達成率は、プラセボ群15%に対して300 mg群54% ($p < 0.0001$)、150 mg群51% ($p < 0.0001$)、75 mg群29% ($p < 0.0399$)²⁶¹）。同じくFUTURE5試験における16週目のACR20達成率は、プラセボ群27%に対して300 mg群63% ($p < 0.0001$)²⁶²）。イキセキズマブのSPIRIT-P1試験はバイオナープ患者のみの組み入力で、24週目のACR20達成率は、プラセボ群30%に対して80 mgの2週毎投与群62% ($p \leq 0.001$)、4週毎投与群58% ($p \leq 0.001$)²⁶³）。さらに、セクキヌマブ²⁶²、イキセキズマブ²⁶³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^{261)~264)}。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）投与群が最も高かった²⁶⁵）。一方、プロダリムマブ²⁶⁶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^{261)~264)}。

文 献

- 261) 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.
- 262) 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.
- 263) Mease PJ, van der Heijde D, Ritchlin CT, et al: Ixekizumab, an interleukin-17A specific monoclonal antibody, for the treatment of biologic-naïve 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.
- 264) 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.
- 265) 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.
- 266) Mease PJ, Genovese MC, Greenwald MW, et al: Brodalumab, an anti-IL17RA monoclonal antibody, in psoriatic arthritis, *N Engl J Med*, 2014; 370: 2295-2306.

CQ19: 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¹⁴⁷⁾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など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。イキセキズマブの海外第3相RCT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²⁶³⁾、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。しかし、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、イキ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²⁶⁷⁾。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²⁶⁸⁾。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。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⁴⁴⁾。

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で、イキシキズマブは関節の各症状の有意な改善を示している²⁶⁴⁾。セクキヌマブでも、海外の2つの第3相RCTのサブ解析により、TNF阻害薬ナীব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²⁶²⁾²⁶⁹⁾。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最も高いのはTNF阻害薬である²⁷⁰⁾。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、EULAR⁴⁷⁾およびACR/NPF⁴⁴⁾はTNF阻害薬をIL-17阻害薬に優先して用いることを現時点で推奨している。GRAPPAでは治療領域ごとの治療フローチャートを示し、csDMARD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¹⁴⁶⁾。皮疹に対する有効性においてIL-17阻害薬が総じて優れることも、考慮すべき点になりうる。日本皮膚科学会の生物学的製剤使用指針では、現状ではTNF阻害薬が第一選択薬である¹⁴⁷⁾²⁷¹⁾。

文献

- 267) 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.
- 268) 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.
- 269) 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.
- 270) 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.
- 271) 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.

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、米国食品医薬品局（food and drug administration: FDA）ではPsAに承認されている。海外の第3相RCTにおいて4週間おきの10 mg/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²⁷²⁾。一方、HAQ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

で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、RA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^{273)~275)}、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、4週おき100 mgの皮下投与にてACR20で有意な改善(52.4% vs. 29.3%; $p=0.039$)が得られるが、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²⁷⁶⁾、PsAに対する開発の予定は現時点ではない。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RA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で、20名のPsA患者に連日100 mg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²⁷⁷⁾、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

- 272) 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.
- 273) 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.
- 274) Hughes M, Chinoy H: Successful use of tocilizumab in a patient with psoriatic arthritis, *Rheumatology (Oxford)*, 2013; 52: 1728-1729.
- 275) Costa L, Caso F, Cantarini L, Del Puente A, Scarpa R, Atteno M: Efficacy of tocilizumab in a patient with refractory psoriatic arthritis, *Clin Rheumatol*, 2014; 33: 1355-1357.
- 276) 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.
- 277) 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.

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

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第1相として推奨されている(「IV-2治療目的と治療指針」参照)⁴⁷⁾。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の治療領域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¹⁴⁶⁾。ここにおいてもNSAIDは、皮膚乾癬と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1,235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1,010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²⁷⁸⁾。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

- 278) 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.

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

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¹⁷³⁾¹⁹²⁾²⁷⁹⁾。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（尋常性乾癬）におけるエタネルセプトのみであり²⁸⁰⁾（ただし国内では乾癬への適用なし）、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²⁸¹⁾。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²⁸²⁾。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²⁸³⁾。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。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²⁸⁴⁾。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²⁸⁵⁾以外に PsA においても²⁸⁶⁾、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 80 mg 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 40 mg 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¹⁵⁷⁾。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 併用が及ぼすウスチ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⁴⁴⁾。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、ぶどう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

- 279) 日本リウマチ学会 MTX 診療ガイドライン策定小委員会編：併用療法における MTX：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，羊土社，東京，2016。
- 280) 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.
- 281) 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.
- 282) Zisapel M, Zisman D, Madar-Balakirski N, et al: Prevalence of TNF- α blocker immunogenicity in psoriatic arthritis, *J Rheumatol*, 2015; 42: 73-78.
- 283) 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.
- 284) 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.
- 285) Adışen E, Aral A, Aybay C, Güreş MA: Anti-infliximab antibody status and its relation to clinical response in psoriatic patients, *J Dermatol*, 2010; 37: 708-713.
- 286) 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.

CQ23：一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²⁶⁴⁾²⁸⁷⁾。初回イクセキズマブ 160 mg 投与後に、80 mg 2 週毎投与群、80 mg 4 週毎投与について 24 週の検討結果では、2 週毎投与群の ACR20, 50, 70 は、53%, 35%, 22%, 4 週毎投与の 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、2 週毎投与群の ACR20, 50, 70 は、61%, 42%, 26%, 4 週毎投与の 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²⁶⁹⁾。TNF 阻害薬の使用歴のある PsA 患者でのセクキヌマブの用量は 300 mg (n=33), 150 mg (n=37), 75 mg (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 300 mg での ACR20, 50, 70 は 45.5%, 27.3%, 15.2%, 150 mg 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、300 mg では、54.5%, 27.3%, 18.2%, 150 mg 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、300 mg；導入投与あり (n=68), 150 mg；導入

投与あり (n=65), 150 mg；導入投与なし (n=64), プラセボ (n=98) で検討が行われている²⁶²⁾。その結果、24 週後の ACR20, 50, 70 は、300 mg 導入投与ありは 52.9%, 35.3%, 23.5%, 150 mg 導入投与ありでは、43.1%, 26.2%, 15.6%, 150 mg 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セクキヌマブの有効性が示されている。

IL-12/23 阻害薬のウスチキヌマブの 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²⁵⁷⁾。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、90 mg 投与群：34.5%, 45 mg 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では、1,422 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）²⁸⁸⁾。変更後の生物学的製剤において、変更前と変更 6 カ月後の 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⁴⁵⁾。

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 ACR/NPF ガイドライン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⁴⁵⁾。

文献

- 287) 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.
- 288) 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.

CQ24：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^{289)~292)}。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 (clinical disease activity index (CDAI) ≤ 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 カ月と報告し、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²⁹³⁾。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 カ月 (95% CI 6.0~12.0) であった²⁹⁴⁾。

Araujo らは、筋骨格系の寛解または皮膚の寛解/低疾患活動性達成が最低 6 カ月継続した患者 26 名の前向きコホート研究を行い、治療を中止後の 6 カ月間の経過観察で 76.9% が再燃し、再燃までは平均 74.5 ± 51.7 日であったと報告した²⁹⁵⁾。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、皮膚の重症度が高い、中止前の関節 US 検査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

- 289) Gladman DD, Hing EN, Schentag CT, Cook RJ: Remission in psoriatic arthritis, *J Rheumatol*, 2001; 28: 1045-1048.
- 290) 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.
- 291) 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.
- 292) 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.
- 293) 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.
- 294) 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.
- 295) 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.

CQ25：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。特に汎発性膿疱性乾癬に合併した PsA では皮膚の改善にも有用であるが、通常の局面型の皮膚への効果は小さい。

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。PsA 20 例に対して GMA を週 1 回、5 回実施する多施設オープン試験が実施されている。2 例が途中脱落したが、試験を完遂した 18 例のうち 9 例が 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 5 回 GMA が実施され、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²⁹⁶⁾。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^{297) 298)}、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が、2019 年に PsA に対して保険適用が追加された。

文 献

- 296) 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.
- 297) 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.
- 298) 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.

CQ26：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 エビデンスレベル C

解説 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ネルセプト、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 VAS 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²⁹⁹⁾。ただし、光線療法の効果に関するエビデンスは乏しい。

文 献

- 299) 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.

CQ27：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 乾癬と比較すると 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))³⁰⁰⁾。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という報告と³⁰¹⁾、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))³⁰²⁾。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))³⁰³⁾。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))⁸⁸⁾。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⁸⁹⁾、喫煙をしている PsA 患者は HAQ が低下する³⁰⁴⁾、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)³⁰⁵⁾、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³⁰⁶⁾、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

- 300) 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.
- 301) 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).
- 302) 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.
- 303) Li W, Han J, Qureshi AA: Smoking and risk of incident psoriatic arthritis in US women, *Ann Rheum Dis*, 2012; 71: 804-808.
- 304) 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.
- 305) Højgaard P, Glinborg 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.
- 306) 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.

CQ28：運動療法や作業療は 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（OA）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⁴⁴⁾⁴⁷⁾³⁰⁷⁾。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⁴⁴⁾。

文 献

- 307) Lubrano E, Spadaro A, Parsons WJ, et al: Rehabilitation in Psoriatic Arthritis, *J Rheumatol Suppl*, 2009; 83: 81-82.

CQ29：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^{308)~310)}。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、レジスチン、ケメリンなど）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、75,395 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³¹¹⁾。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ている。TNF 阻害剤で加療中の PsA 患者のうち、body mass index（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 102 cm 以上、女性で 88 cm 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分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 カ月間の前向き 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³¹²⁾。別に、生物学的製剤や csDMARD で加療中の PsA 患者で、BMI $\geq$ 33 kg/m² の患者を対象に

640 kcal/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18.7 kg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、Leeds enthesitis index、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³¹³⁾。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ヵ月後のMDA達成率を上昇させる点で治療に有用と考えられる³¹⁴⁾。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

- 308) 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.
- 309) 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.
- 310) Eder L, Harvey P, Chandran V, et al: Gaps in Diagnosis and Treatment of Cardiovascular Risk Factors in Patients with Psoriatic Disease: An International Multi-center Study, *J Rheumatol*, 2018; 45: 378–384.
- 311) 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.
- 312) 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.
- 313) 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.
- 314) 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.

CQ30：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）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^{315)～321)}。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手術部位感染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

- 315) 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.
- 316) 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.
- 317) 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.
- 318) 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.
- 319) George MD, Baker JF: Perioperative management of immunosuppression in patients with rheumatoid arthritis, *Curr Opin Rheumatol*, 2019; 31: 300–306.
- 320) Baker JF, George MD: Prevention of Infection in the Perioperative Setting in Patients with Rheumatic Dis-

ease Treated with Immunosuppression, *Curr Rheumatol Rep*, 2019; 21: 17.

- 321) 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.

CQ31：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³²²⁾。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件あり³²³⁾、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件あった³²⁴⁾。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、回数の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

- 322) 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.
- 323) 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.

- 324) Zangi HA, Ndosi M, Adams J, et al: EULAR recommendations for patient education for people with inflammatory arthritis, *Ann Rheum Dis*, 2015; 74: 954-962.

CQ32：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^{325)～327)}。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^{325)～328)}。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³²⁶⁾³²⁸⁾、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8,097例を対象とした研究が報告された³²⁹⁾。PsA合併妊娠では非乾癬合併妊娠943,846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(「II-10併存症」参照)、デンマークとスウェーデンのレジストリでもPsA合併妊娠例で妊娠前BMIが高いことが報告されている³²⁹⁾。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。妊娠前のケアとして、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³³⁰⁾、妊娠高血圧³²⁹⁾³³⁰⁾、妊娠糖尿病、妊娠高血圧腎症³²⁹⁾、低出生体重³²⁹⁾³³¹⁾、巨大児³³⁰⁾、前期破水³³⁰⁾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少ないが、

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

・NSAID

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。

・csDMARD

MTX は、2014年に北米奇形情報サービス (organization of teratology information specialists) と欧州奇形情報サービス (European network of teratology information services) 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³³²⁾、妊娠中使用は禁忌である。中止後に 1 回月経を見送った後に妊娠解禁とする³³³⁾。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。SASP 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³³⁴⁾。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。

・CyA

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^{335/336)}。

・アブレミラスト

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 RA や炎症性腸疾患を対象とした複数の疫学研究があり^{337)~339)}、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^{252/340)}。

-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^{341)~352)}、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

クマブとリサンキズ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³⁵³⁾、イクセキズマブ、プ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、アブレミラスト、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³⁵⁴⁾。グセルクマブ、リサンキズマブ、セクキヌマブ、イクセキズマブ、プ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

- 325) 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.
- 326) 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)*, 2019; 71: 1092-1100.
- 327) Ostensen M: The effect of pregnancy on ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, and juvenile rheumatoid arthritis, *Am J Reprod Immunol*, 1992; 28: 235-237.
- 328) 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.
- 329) Broms G, Haerskjold A, Granath F, Kieler H, Pedersen L, Berglund 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.
- 330) 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.
- 331) 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.
- 332) 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.
- 333) 日本リウマチ学会 MTX 診療ガイドライン策定小委員会

- 編：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, 東京, 羊土社, 2016.
- 334) Nielsen OH, Andreasson B, Bondesen S, Jarnum S: Pregnancy in ulcerative colitis, *Scand J Gastroenterol*, 1983; 18: 735-742.
 - 335) 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.
 - 336) 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.
 - 337) 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.
 - 338) 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.
 - 339) 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.
 - 340) 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.
 - 341) 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.
 - 342) 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.
 - 343) Lund T, Thomsen SF: Use of TNF-inhibitors and ustekinumab for psoriasis during pregnancy: A patient series, *Dermatol Ther*, 2017; 30: e12454.
 - 344) 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.
 - 345) 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.
 - 346) 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.
 - 347) 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.
 - 348) 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.
 - 349) 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.
 - 350) Sheeran C, Nicolopoulos J: Pregnancy outcomes of two patients exposed to ustekinumab in the first trimester, *Australas J Dermatol*, 2014; 55: 235-236.
 - 351) Fotiadou C, Lazaridou E, Sotiriou E, Ioannides D: Spontaneous abortion during ustekinumab therapy, *J Dermatol Case Rep*, 2012; 6: 105-107.
 - 352) Andrulonis R, Ferris LK: Treatment of severe psoriasis with ustekinumab during pregnancy, *J Drugs Dermatol*, 2012; 11: 1240.
 - 353) 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.
 - 354) 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.

謝辞

本ガイドライン作成にかかる費用の一部は厚生労働科学研究費補助金(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。

略語一覧

ACR	American college of rheumatology (米国リウマチ学会)
AMDF	arithmetic mean of desirability function
ANA	anti-nuclear antibody (抗核抗体)
AS	ankylosing spondylitis (強直性脊椎炎)
ASAS	assessment of spondyloarthritis international society (国際脊椎関節炎評価学会)
BSA	body surface area
BASDAI	bath ankylosing spondylitis disease activity index
BMI	body mass index
cAMP	cyclic adenosine monophosphate
CASPAR	classification of psoriatic arthritis
抗 CCP 抗体	anti-cyclic citrullinated peptide antibody (抗環状シトルリン化ペプチド抗体)
CDAI	clinical disease activity index
CI	confidence interval (信頼区間)
CMC 関節	carpometacarpal joint (手根中手関節)
CPDAI	composite psoriatic disease activity index
CQ	clinical question (臨床設問)
CRP	C-reactive protein (C 反応性蛋白)
csDMARD	conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug (従来型合成疾患修飾性抗リウマチ薬)
CT	computed tomography (コンピュータ断層撮影法)
CyA	cyclosporine (シクロスポリン)
DAPSA	disease activity index for psoriatic arthritis
DAS28	disease activity score using 28 joint counts
DE-CT	dual energy CT (二重エネルギー CT)
DIP 関節	distal interphalangeal joint (遠位指節間関節/遠位趾節間関節)
DLQI	dermatology life quality index
EARP	early psoriatic arthritis screening questionnaire
EBM	evidence-based medicine (根拠 (エビデンス) に基づく医療)
EQ-5D	EuroQol 5-domain
EULAR	European league against rheumatism (欧州リウマチ学会)
FDA	food and drug administration (米国食品医薬品局)
FDG-PET	¹⁸ F-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose-PET
GA	global assessment
GMA	granulocyte and monocyte adsorption apheresis (顆粒球単球吸着療法)
GRACE	GRAPPA composite exercise
GRAPPA	group for research and assessment of psoriasis and psoriatic arthritis (乾癬・乾癬性関節炎研究および評価グループ)
HAQ	health assessment questionnaire
ILAR	international league of associations for rheumatology (国際リウマチ学会)
JAK	Janus kinase (ヤヌスキナーゼ)
JIA	juvenile idiopathic arthritis (若年性特発性関節炎)
JPsa	juvenile PsA (若年性乾癬性関節炎)
LDA	low disease activity (低疾患活動性)
MCP 関節	metacarpophalangeal joint (中手指節関節)
MDA	minimal disease activity (最小疾患活動性)
MMP	matrix metalloproteinase
MRI	magnetic resonance imaging (磁気共鳴画像法)
MTP 関節	metatarsophalangeal joint (中足指節関節)
mTSS	modified total Sharp score
MTX	methotrexate (メトトレキサート)
NPF	national psoriasis foundation (米国乾癬財団)
NSAID	non-steroidal anti-inflammatory drug (非ステロイド系抗炎症薬)
OA	osteoarthritis (変形性関節症)
OMERACT	outcome measures in rheumatology
PAO	pustulotic arthro-osteitis
PASDAS	psoriatic arthritis disease activity score
PASE	psoriatic arthritis screening and evaluation
PASI	psoriasis area and severity index
PASQ	psoriasis and arthritis screening questionnaire
PCS	physical component summary
PDE4	phosphodiesterase 4
PEST	psoriasis epidemiology screening tool

PET	positron emission tomography
PIP 関節	proximal interphalangeal joint (近位指節間関節/近位趾節間関節)
PsA	psoriatic arthritis (乾癬性関節炎/関節症性乾癬)
PsAMRIS	psoriatic arthritis magnetic resonance imaging scoring system
PsAQOL	psoriatic arthritis quality of life
PsARC	psoriatic arthritis response criteria
PTI	peritenon extensor tendon inflammation
QOL	quality of life (生活の質)
RA	rheumatoid arthritis (関節リウマチ)
RCT	randomized controlled trial (ランダム化比較試験)
RF	rheumatoid factor (リウマトイド因子)
SASP	salazosulfapyridine (サラゾスルファピリジン)
SF-36	medical outcomes study short form 36
SpA	spondyloarthritis (脊椎関節炎)
SSI	surgical site infection (手術部位感染)
T2T (T to T)	treat to target
ToPAS	Toronto psoriatic arthritis screen
US	ultrasonography (超音波検査)
VAS	visual analog scale (視覚的アナログ尺度)