



2020年11月2日放送

「第119回日本皮膚科学会総会 ⑧」

教育講演 11-1 乾癬性関節炎の診療ガイドライン」

東京慈恵会医科大学 皮膚科
教授 朝比奈 昭彦

はじめに

乾癬性関節炎 (PsA) は、乾癬に、腫れや痛みといった関節症状を合併したものです。従来の認識より多く、抗リウマチ薬の効果が限定的で、診断の遅れが不可逆的な変形と機能障害につながります。日本人でも診断されるケースが増えており、乾癬患者の 10-15% に認めます。

この PsA は、遺伝的背景をもとに、骨や関節への機械的ストレスなど環境因子がトリガーとなって発症します。早期に診断して活動性を抑えれば、予後を改善できる可能性があります。約 9 割で皮膚症状が先行あるいは同時発症するため、皮膚科医の役割が大きいと言えます。乾癬発症から関節症状が出るまで中央値は 5 年程度ですが、10 年以上遅れるケースもあります。

PsA の特徴

ところで、PsA の本態は付着部炎です。関節リウマチ (RA) は関節滑膜に炎症を生じますが、PsA では、関節の外側の、腱や靭帯が骨に付着する部分に炎症を生じ、滑膜炎は二次的に炎症が波及したものです (図 1)。末梢の関節だけでなく、踵の骨にアキレス腱や足底筋膜が付着する部位、肘や膝の腱付着部、さら

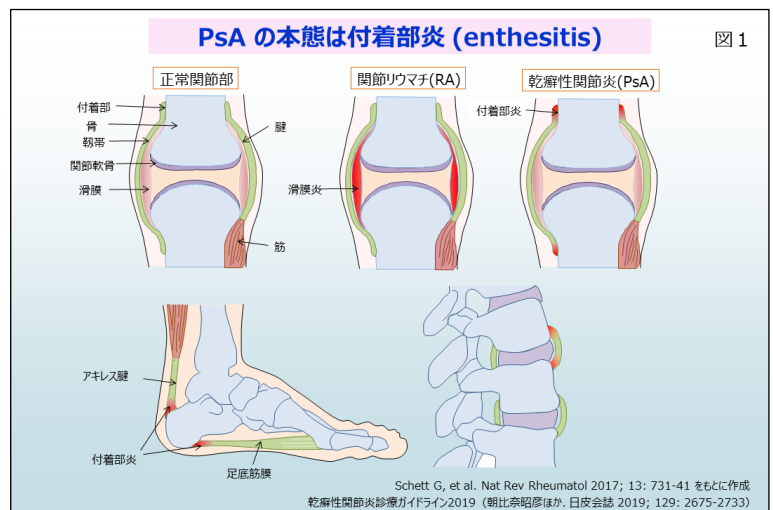


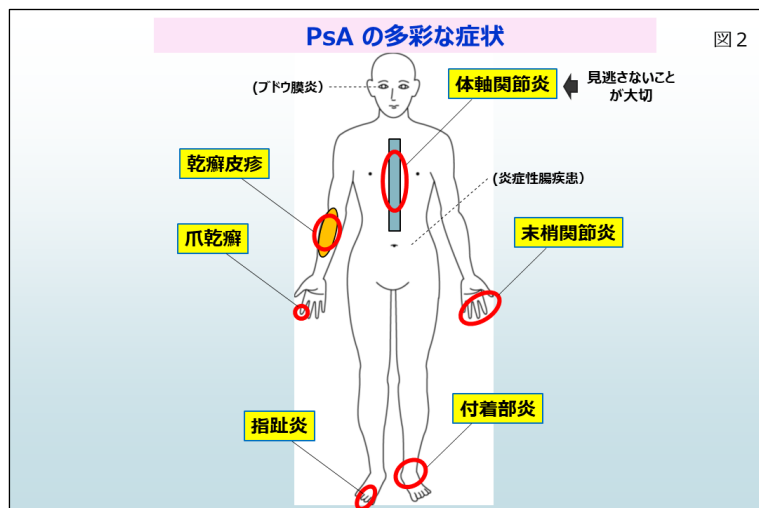
図 1

Schett G, et al. Nat Rev Rheumatol 2017; 13: 731-41 をもとに作成
乾癬性関節炎診療ガイドライン2019 (朝比奈昭彦ほか, 日皮会誌 2019; 129: 2675-2733)

に、脊椎や仙腸関節の靭帯の付着部などに炎症を起こします。このため PsA は、強直性脊椎炎（AS）と同じ、脊椎関節炎という付着部炎を本態とする疾患群に含まれます。

PsA では骨びらんとともに、付着部に骨新生を生じます。指の DIP 関節では、伸筋腱の付着部の炎症が、隣接する爪母や爪床に波及して爪病変をもたらし、爪病変が PsA の発症リスクにもなります。付着部炎や腱鞘炎によって、指全体の軟部組織に炎症が及ぶと、ソーセージ様に腫脹した指趾炎になります。

PsA の臨床症状はこのように多彩で、多くの症状に目を配らなければなりません（図 2）。体軸関節の症状は、頸部痛や腰背部痛を含めれば 3 分の 1 のケースに認めます。



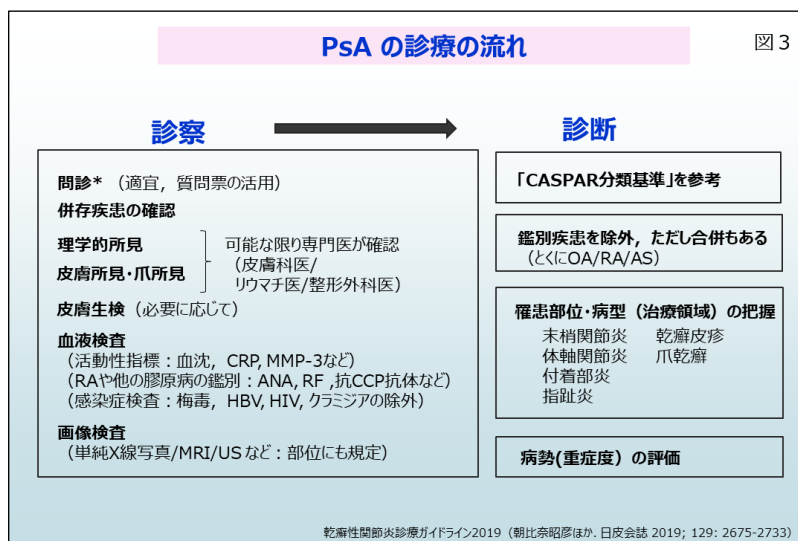
PsA 診療ガイドラインの策定

さて、海外では、国際組織 GRAPPA、欧州リウマチ学会（EULAR）、そして米国リウマチ学会（ACR）がそれぞれ、PsA の治療ガイドラインを公表し、互いに共通点や相違点があります。今回、策定したガイドラインは、海外のガイドラインも参考にしつつ、日本の実情に合うものを目指しました。厚生労働省の研究班を組織し、皮膚科医のほか、内科領域と整形外科領域のリウマチ専門医、放射線科医、小児科医も加わって策定し、日本皮膚科学会誌に昨年 12 月に公開しました。

ガイドラインの特徴

本ガイドラインの特徴として、冒頭に総説があります。PsA の疾患概念から、診断、鑑別、予後に至る概略を述べ、画像所見や、診療の流れと治療指針を解説しました。さらに、小児 PsA の項目も設けました。

PsA の診断は、感度、特異度とも優れた、CASPAR 分類基準が参考になります。これは、関節、脊椎、または付着部に炎症性筋骨格系疾患があるという前提のもと、乾癬の証拠、爪乾癬、リウマチ因子陰性、指趾炎、関節



近傍の骨新生の画像所見、この5項目で点数をつけ、3点以上がPsAです。PsAの診療の流れも示しました(図3)。問診では、痛みで夜間に目覚める、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、という付着部炎の臨床的特徴の確認が役立ちます。質問票も有用です。次に、家族歴のほか、炎症性腸疾患やブドウ膜炎のような併存疾患や、メタボリック症候群など全身性炎症に基づく併存症を聴取します。理学的所見と皮膚所見、爪の所見については、可能な限り専門医が確認し、皮膚科医、リウマチ医、整形外科医の連携が必要です。

血液検査にPsAの特異的マーカーはありませんが、血沈やCRP、MMP-3は活動性の指標となります。RAとの鑑別は、リウマチ因子や抗CCP抗体が陰性であることが役立ちますが、PsAで陽性の場合があるうえ、RAの合併もあり得ます。画像検査で単純X線写真は第一選択となり、骨びらんと骨新生像を認めますが、早期診断には向きません。MRIやエコーは早期の付着部炎の描出に優れますが、その施行は、医療環境や検査部位にも規定されます。

診断はCASPAR分類基準を参考に、鑑別診断を除外します。次いで、罹患部位と病型、治療領域を把握し、重症度を評価します。

PsAの鑑別診断

PsAの診断で注意すべきは、乾癬患者の関節痛の原因がPsAと限らないこと(図4)。頻度の高い変形性関節症(OA)のほか、痛風、そして線維筋痛症やうつ病など疼痛障害の鑑別が必要です。

なお、末梢関節炎の関節罹患パターンは、当初は少数の関節で左右非対称ですが、次第に多くの関節に及びます。また、DIP関節の罹患が多いほか、同じ指で縦一列に罹患する指趾炎パターンもみられません。

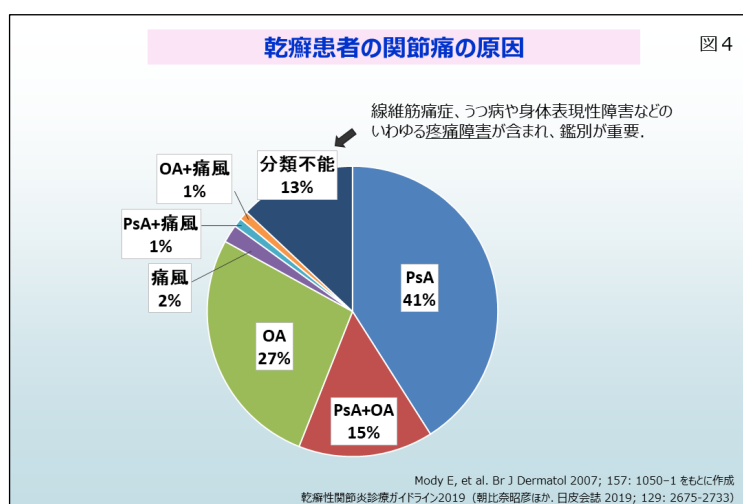


図4

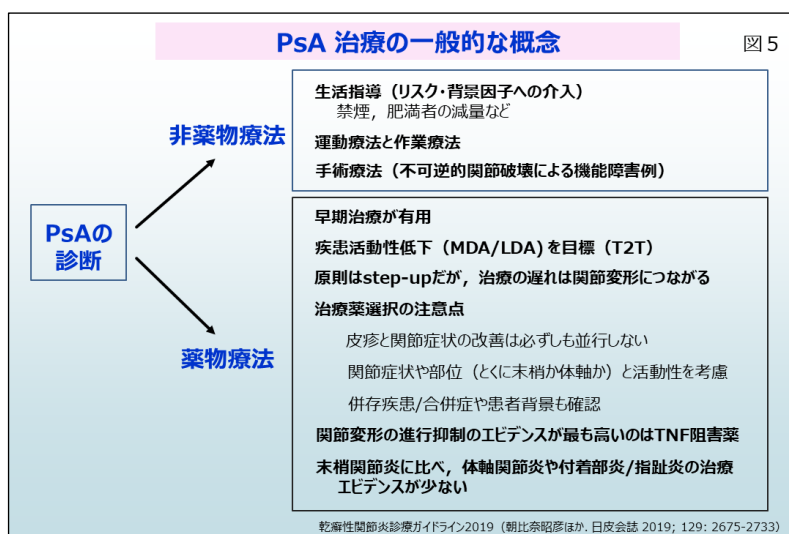
PsAの治療概念 (図5)

治療については、まず非薬物療法として、禁煙や、肥満者の減量など生活指導をします。強い負荷にならない程度の運動療法や作業療法も有効です。

薬物療法は、早期治療が有用であり、疾患活動性低下、すなわち、最小疾患活動性や低疾患活動性を目標に治療します。原則はstep-upですが、治療の遅れは関節変形につながります。治療薬選択の注意点として、皮疹と関節症状の改善が必ずしも並行しないこと、関節症状や部位(とくに末梢か体軸か)と、その活動性を考慮すること、併存疾患/合併症

や患者背景も確認することを記しました。関節変形の進行抑制のエビデンスが最も高いのはTNF阻害薬です。また、末梢関節炎に比べ、体軸関節炎や付着部炎の治療エビデンスが少なく、とくにこれらには従来型抗リウマチ薬の有効性が限定的です。

なお、T2Tは、具体的な到達目標と期限を定めて治療する有用な戦略ですが、生物学的製剤の使用頻度が上昇し、副作用や費用面の課題もあるため、治療方針を患者と話し合う必要があります。



ガイドラインにおける薬物治療のスタンス

さて、ガイドラインでは総説に続いてクリニカルクエスチョン（CQ）を設けました。各薬剤の有効性は、RCT（ランダム化比較試験）のないものや、あっても小規模か、論文化されていないものは、エビデンスレベルが低いとみなしました。推奨度は、現時点のエビデンスレベルだけでなく、使用状況やリスクとベネフィットを考慮し、委員会で合議し決定しました。本邦で保険適応のない薬剤は推奨度を付けず、また、薬剤の使用順序やフローチャートを示さず、最終的な薬剤選択を各医師に委ねました。

なお、生物学的製剤については、日本皮膚科学会の「乾癬における生物学的製剤の使用ガイダンス」も引用しました。このガイダンスは、進行するPsAに対して、関節破壊進展抑制のエビデンスを有する強力な治療を早期から考慮するよう推奨し、生物学的製剤を導入する具体的な基準の提示がありますが、明らかなQOL低下がある場合も使用を考慮できます。使用する順序として、まずTNF阻害薬、次にIL-17阻害薬を選択し、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ます。

各薬剤の推奨度について

各薬剤の詳細はガイドラインを参照して頂きたいのですが、従来型抗リウマチ薬のメトトレキサート（MTX）は、エビデンスとリスクの観点から推奨度2とし、PDE4阻害薬はエビデンスが多いため、生物学的製剤より効果が弱めであることを認識しつつも推奨度1としました。この両薬剤とも、関節の破壊抑制効果や体軸関節炎に対する効果は明らかではありません。次に、生物学的製剤では、TNF阻害薬およびIL-17阻害薬のうちのIL-17A抗体は、関節炎の炎症抑制だけでなく関節破壊を抑制するエビデンスが高く、推奨度1です。IL-12/23阻害薬のp40抗体は、エビデンスが高いものの生物学的製剤の中で相対

的に効果が弱く、体軸関節への効果もはっきりしないために委員会判断で推奨度 2 とし、IL-17 受容体抗体と IL-23 阻害薬の p19 抗体についても、まだエビデンスが不十分なため現時点での推奨度は 2 としました。これらの推奨度は使用順序ではないうえ、あくまで暫定的なものです。

最後に、今回の PsA 診療ガイドラインが、疾患に対する啓発とともに診療の指標として活用され、患者 QOL 向上に役立つことを期待しています。