

乾癬性關節炎 (PsA)

疫學、病態、臨床症狀、診斷

M14: 乾癬性關節炎 (PsA) Part 1

項目

- 疫学
- 病因・発症機序
- 臨床的特徴、病型、疾患経過
- 診断(診断基準および鑑別診断、画像検査)
- 身体的・精神的影響
- 合併症

疫 学

乾癬性関節炎 (PsA) 疫学

- 乾癬患者における関節症状の推定有症率は6~42%だが、眞の有病率は不明¹⁻³
- 日本での乾癬患者のPsA併発率は10~15% ⁴⁻⁶
- 好発年齢は30~50歳^{5,7}
- 72~83%のPsA患者では乾癬性の皮膚病変がPsA発症前にみられる^{8,9}
- 関節症状は皮膚症状より数年ないし10年程度遅れて発症することが多いが、一部の患者では関節症状が先行する^{5,10}
- 11~19.8%の患者では関節症状と皮膚症状の両方を同時に発症^{10,11}
- 日本では男性と女性のPsA患者の比率は1.9:1であるが、海外での報告では、男性と女性の罹患率は同等^{5, 12}

1. Gladman DD. Dermatol Ther. 2009; 22:40-55. 2. Wilson FC, et al. Arthritis Rheum. 2009; 61:233-9.

3. Haroon M, et al. Ann Rheum Dis. 2013; 72:736-40. 4. Yamamoto T, et al. J Dermatol. 2017; 44: e121.

5. Yamamoto T, et al. J Dermatol. 2016; 43:1193-1196. 6. Ohara Y, et al. J Rheumatol 2015; 42:1439-42.

7. National Psoriasis Foundation. About psoriasis: Statistics. Available at <https://www.psoriasis.org/content/statistics>. Accessed May 27, 2020.

8. Gottlieb AB, et al. J Dermatolog Treat. 2006; 46:279-287. 9. Ogdie A, et al. Rheumatology. 2013; 52:568-575.

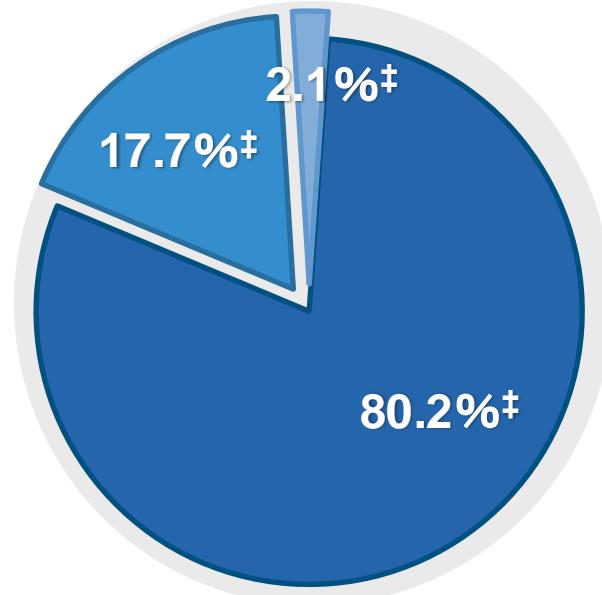
10. Mease P, Goffe BS. J Am Acad Dermatol. 2005; 52:1-19. 11. Yamamoto T, et al. J Dermatol. 2019; 46:169-170.

12. Brockbank J, Gladman DD. Exp Opin Invest Drugs. 2000; 9:1511-22.

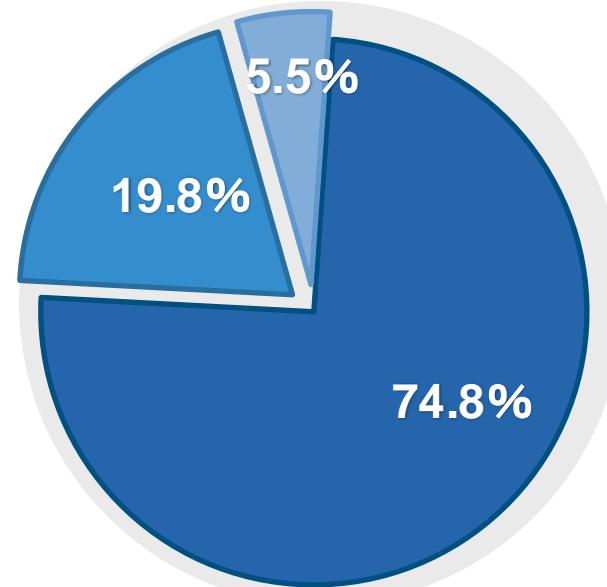
乾癬性関節炎 (PsA)

皮膚症状と関節症状の発症のタイミング (日本人データ)

遅発性PsA患者群
(n=96)



早発性PsA患者群
(n=1,038)



■ 皮膚症状が先行して発症 ■ 同時発症 ■ 関節症状が先行して発症

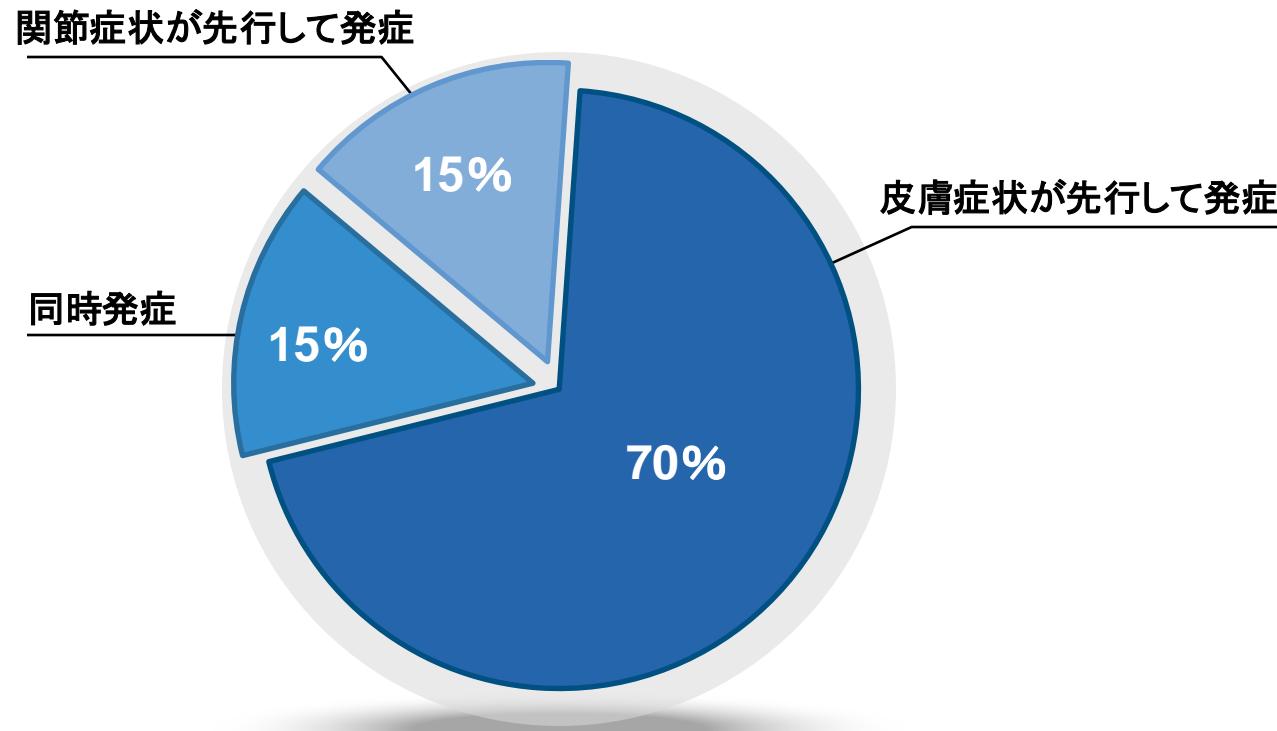
‡ p=0.287 vs 早発性PsA患者群 (χ^2 検定; ラベル無し: フィッシャーの直接確率法)

対象: 130の皮膚科施設に質問票を送付し、回答のあった乾癬性関節炎患者1,134例(日本乾癬学会の患者登録データ)

方法: 対象を、乾癬性関節炎の発症年齢別に、65歳以上の遅発性PsA患者群(96例)と、65歳未満の早発性PsA患者群(1,038例)に分け、臨床的特徴を比較解析した

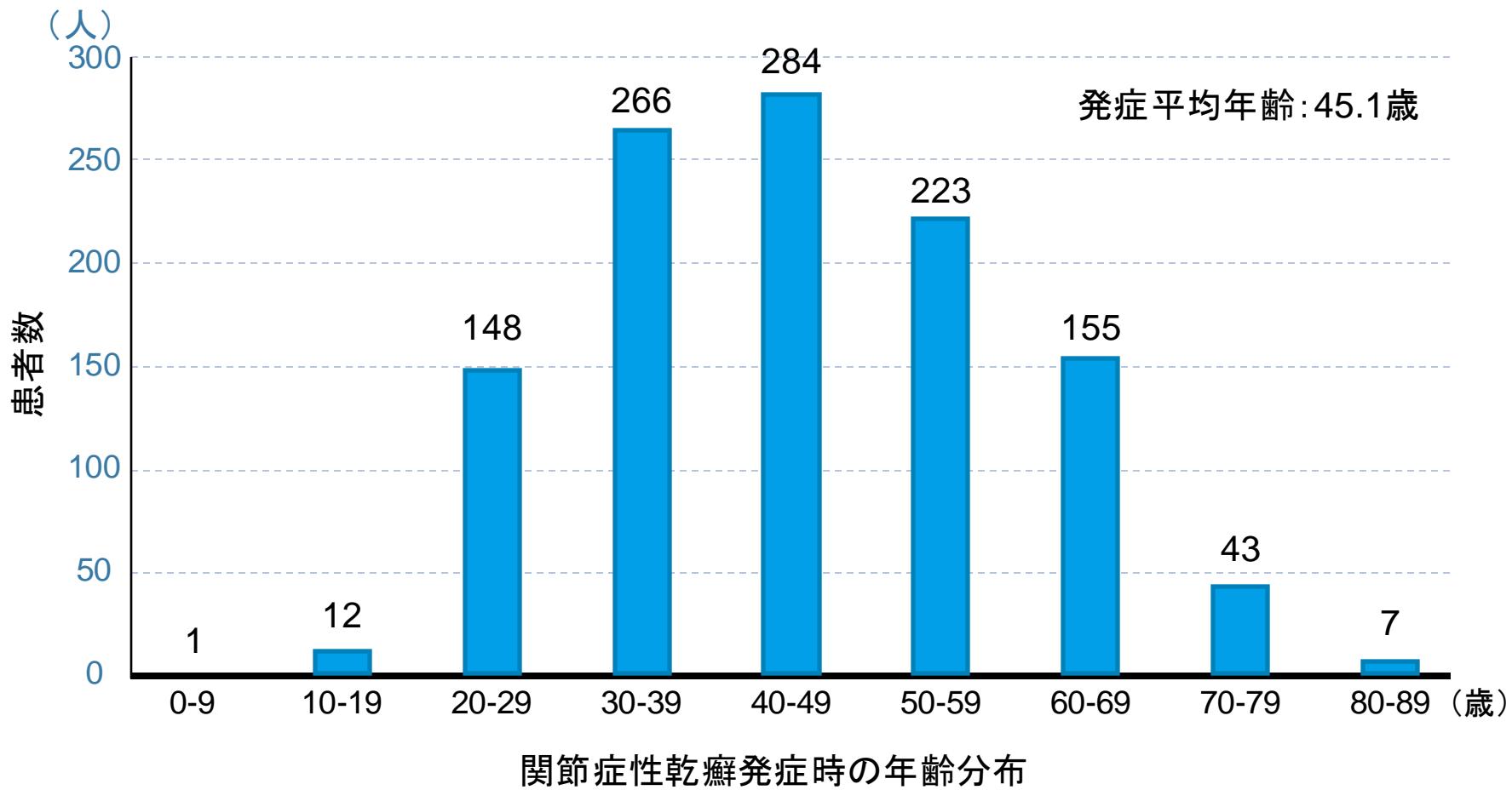
乾癬性関節炎 (PsA)

皮膚症状と関節症状の発症のタイミング (海外データ)



多くの患者では関節症状に先行して皮膚症状の発症が認められる

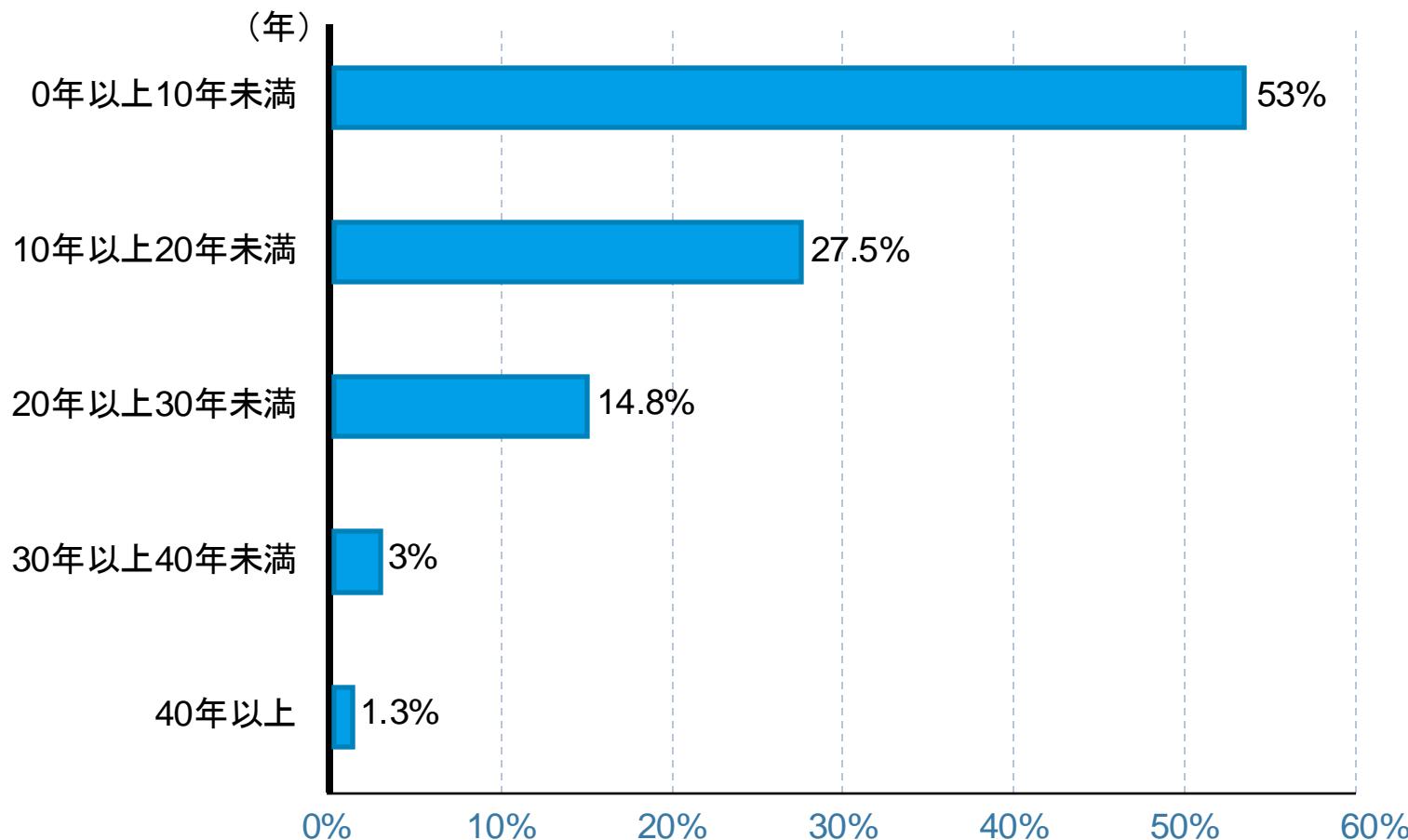
乾癬性関節炎 (PsA) PsAの発症年齢 (日本のデータ)



乾癬性関節炎 (PsA)

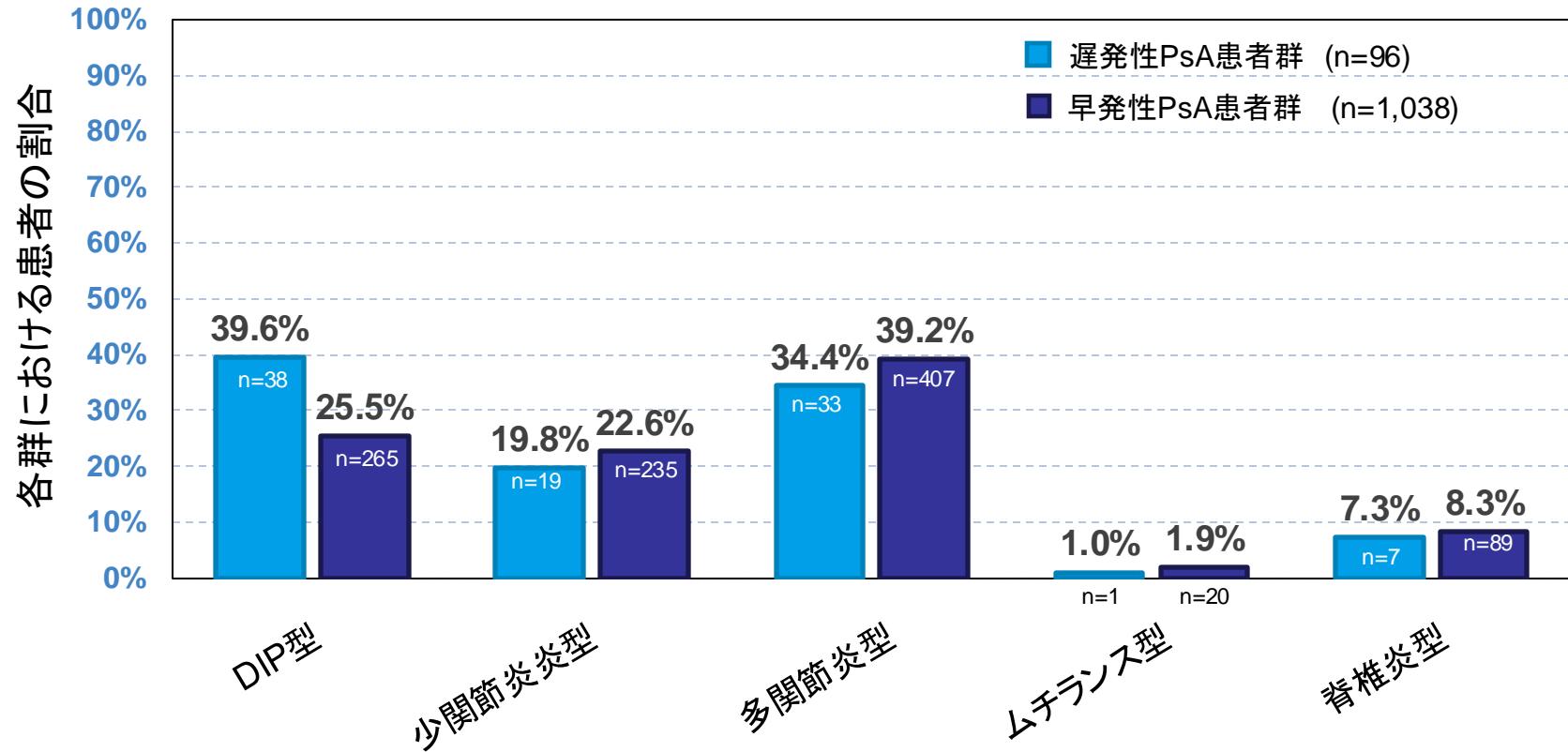
乾癬の皮疹発現からPsA発症までの期間 (日本のデータ)

- 尋常性乾癬が先行した割合は76.2%



乾癬性関節炎 (PsA)

PsAのサブタイプ別患者割合 (日本人データ)



Moll & Wrightの分類による関節症状のサブタイプ

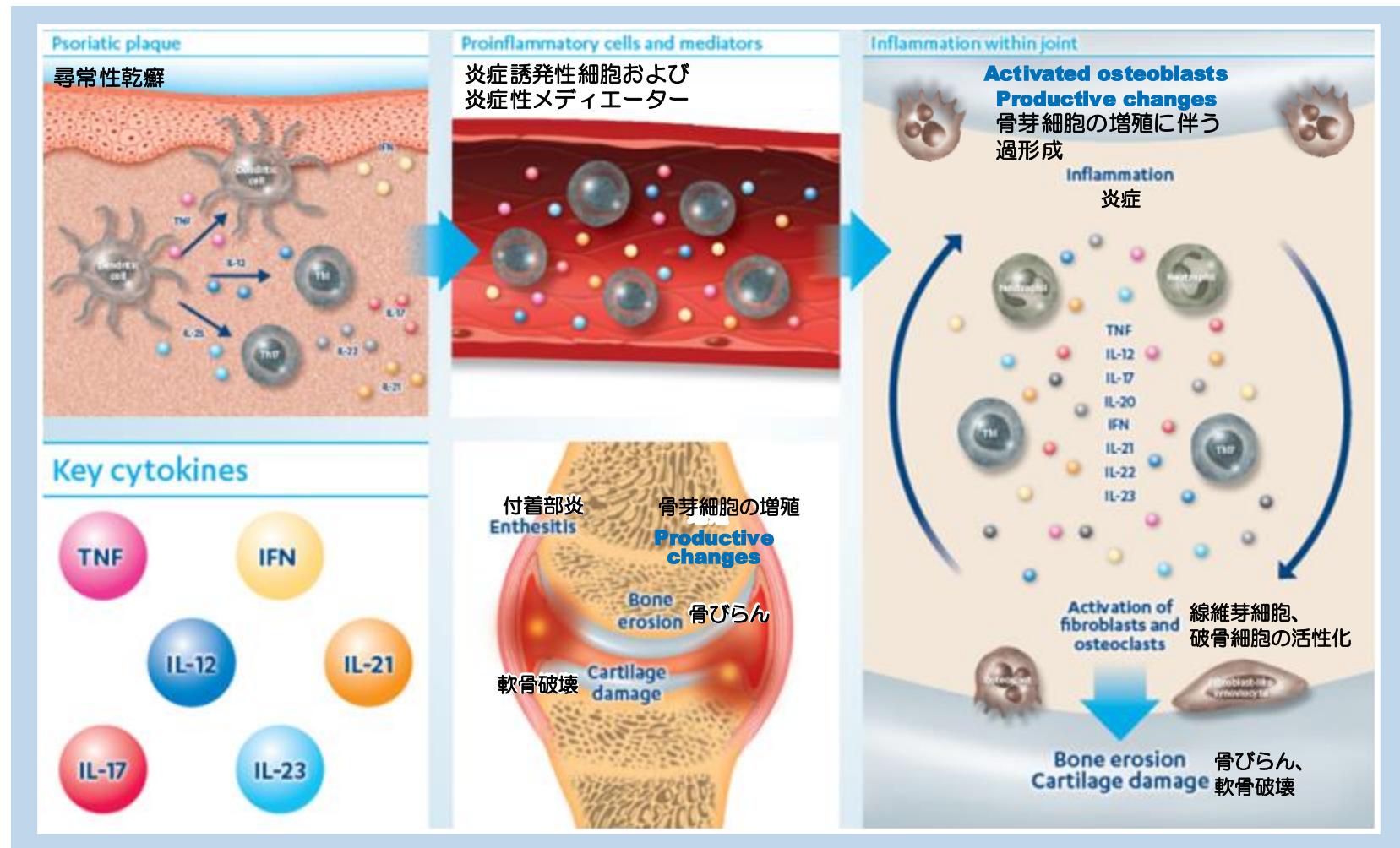
対象: 130の皮膚科施設に質問票を送付し、回答のあった乾癬性関節炎患者1,134例(日本乾癬学会の患者登録データ)

方法: 対象を、乾癬性関節炎の発症年齢別に、65歳以上の遅発性PsA患者群(96例)と、65歳未満の早発性PsA患者群(1,038例)に分け、臨床的特徴を比較解析した

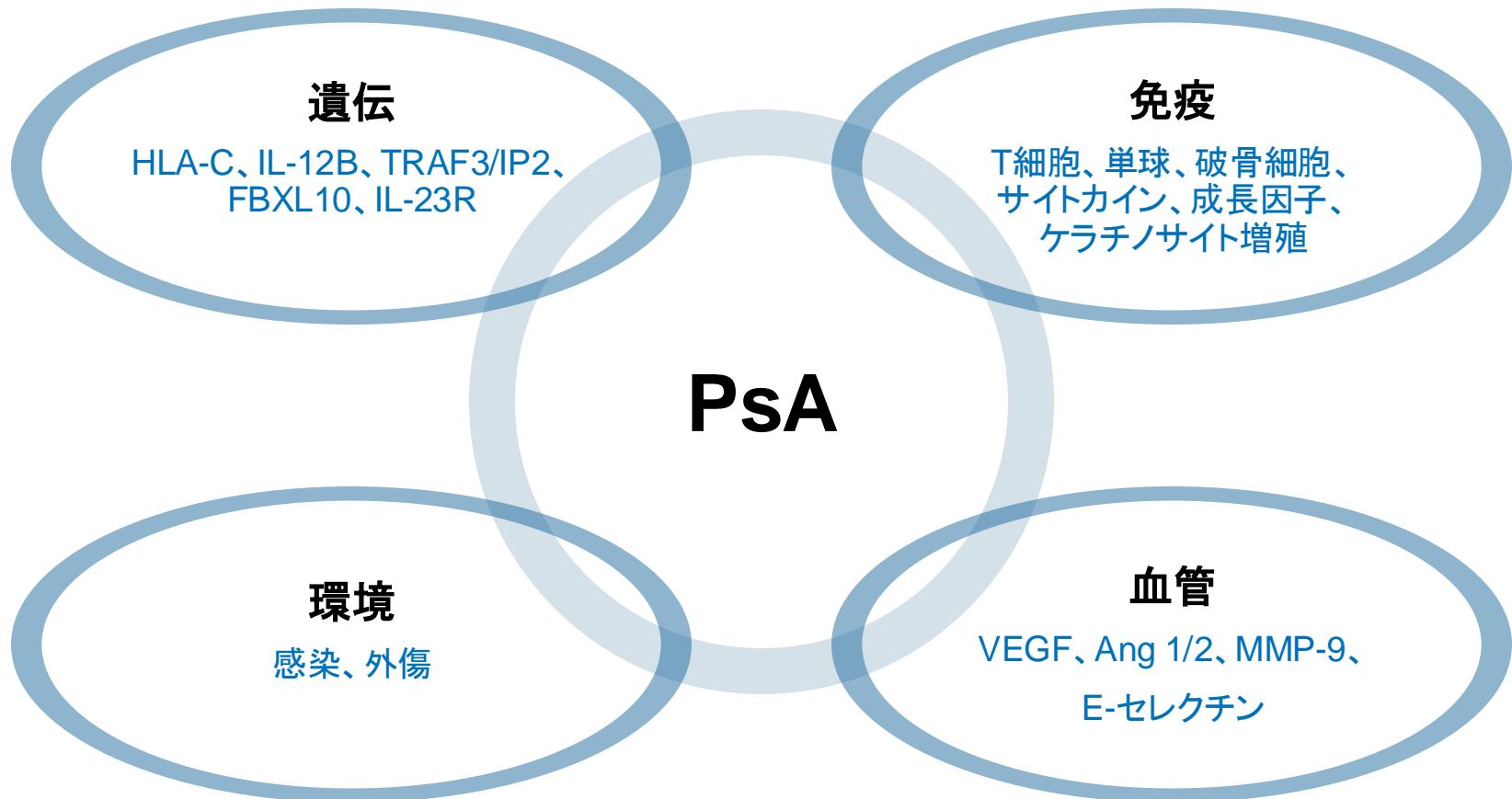


病因・発症機序

乾癬性関節炎 (PsA) PsAの病態 (仮説)



乾癬性関節炎 (PsA) 発症因子1-6



Ang: Angiopoietin, FBXL: F-box and leucine-rich repeat protein, HLA: Human leukocyte antigen, IL: Interleukin, IP: Interacting protein, MMP: Matrix metalloproteinase, TRAF: Tumor necrosis factor receptor associated factor, VEGF: Vascular endothelial growth factor

1. Gladman DD. Curr Opin Rheum. 2002; 14:361-6.
2. Liu Y, et al. PLoS Genet. 2008; 4:e1000041.
3. Huffmeier U, et al. Nat Genet. 2010; 42:996-9.
4. Stuart PE, et al. Nat Genet. 2010; 42:1000-4.
5. Rahman P, et al. J Rheumatol. 2009; 36:137-40.
6. Gao W, et al. Ann Rheum Dis. 2013; 72:1080-8.より作図

乾癬性関節炎 (PsA) 遺伝的素因

- 一卵性双生児では、35~72%で兄弟の両方がPsAを発症するのに対し、二卵性双生児での発症率は12~23%であることから、遺伝学的な一致がPsA発症の病因として考えられる¹⁻⁴
- PsA患者の一親等は、疾患リスクが40~50倍増大する^{3,5,6}
- 父親がPsAの場合は、母親がPsAの場合と比較して子供が疾患を発症する確率は2倍である⁷

乾癬性関節炎 (PsA) ゲノムワイド関連解析 (GWAS)

- GWASにより特定された疾患感受性遺伝子座¹⁻⁴
 - HLA-C
 - IL-12B
 - TRAF3/IP2
 - FBXL10
 - IL-23R
- PsAにおけるGWASはこれまで小規模の患者集団を対象してきたが、今後、大規模患者集団で行われることにより、多くのPsA関連遺伝子の発見が期待される⁵
- GWASの結果、遺伝学的に関節リウマチとは発症機序が異なることが示唆されている⁵

FBXL: F-boxes and leucine-rich repeat protein, HLA: Human leukocyte antigen, IL: Interleukin, IP: Interacting protein,
TRAF: Tumor necrosis factor receptor associated factor

1. Liu Y, et al. PLoS Genet. 2008; 4:e1000041.
2. Huffmeier U, et al. Nat Genet. 2010; 42:996-9.
3. Stuart PE, et al. Nat Genet. 2010; 42:1000-4.
4. Rahman P, et al. J Rheumatol. 2009; 36:137-40.
5. Bluett J, Barton A. Curr Rheumatol Rep. 2012; 14:364-8.



乾癬性関節炎 (PsA)

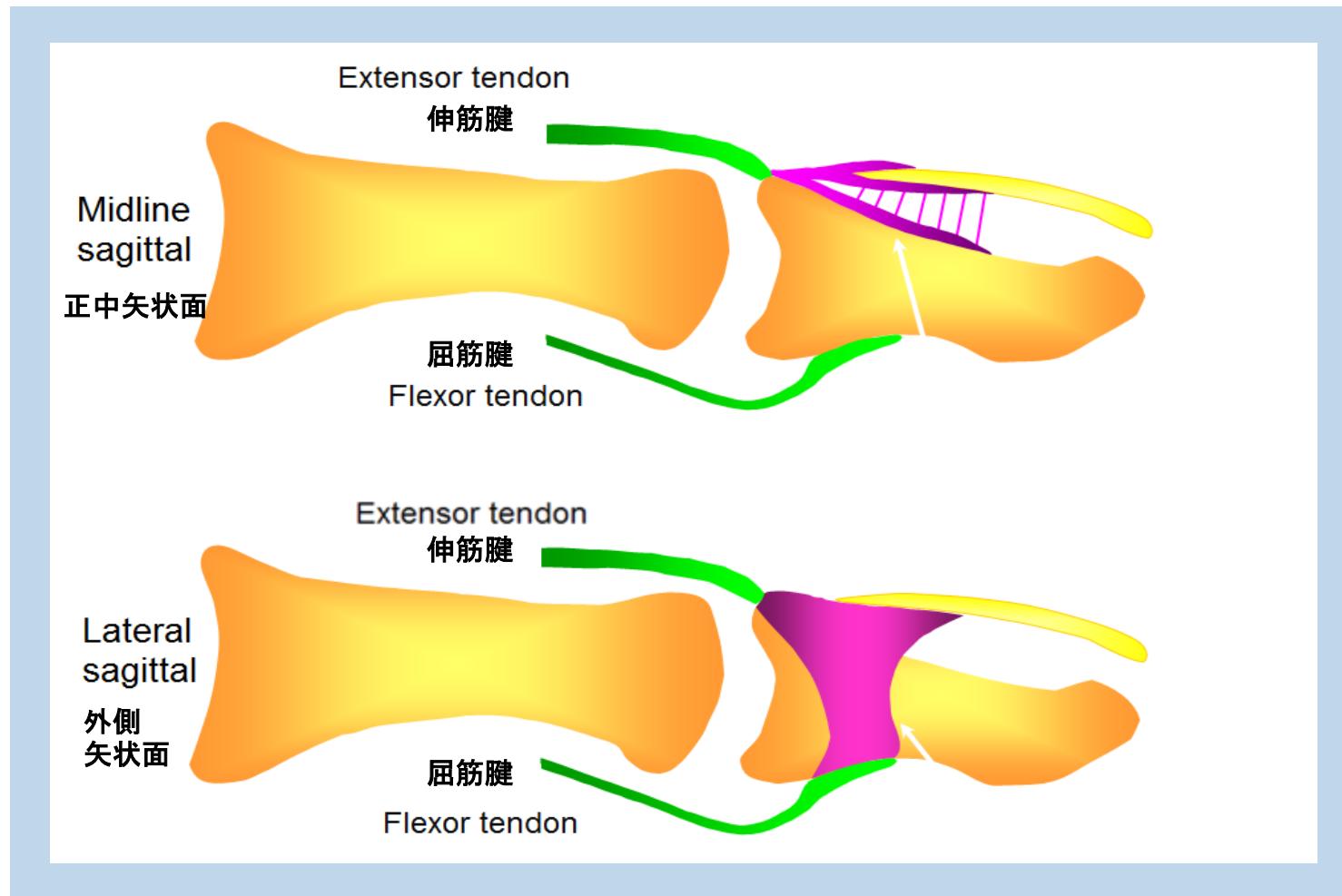
PsAにおいて関連が認められた遺伝子型

- PsAに関連のあるMHC遺伝子座¹⁻⁴
 - MHCクラス I 対立遺伝子 (HLA-B13、B17、B27、B38、B39、B57、Cw6)
 - MHCクラス II 対立遺伝子 (DR7)
- HLA-Cw6は早期発症に関連⁵
- HLA-B27、B39およびTNF- α -308対立遺伝子は進行に関連^{2,4}

HLA: Human leukocyte antigen, MHC: Major histocompatibility complex, TNF: Tumor necrosis factor

1. Veale DJ, Fitzgerald O. Clin Exp Rheumatol. 2002; 20(suppl 28):S27-33.
2. Anandarajah AP, Ritchlin CT. Curr Opin Rheumatol. 2004; 16:338-43.
3. Gladman DD, et al. Hum Immunol. 2001; 62:1239-44.
4. Korendowych E, et al. J Rheumatol. 2003; 30:96-101.
5. Gladman DD, et al. Hum Immunol. 1999; 60:259-61.

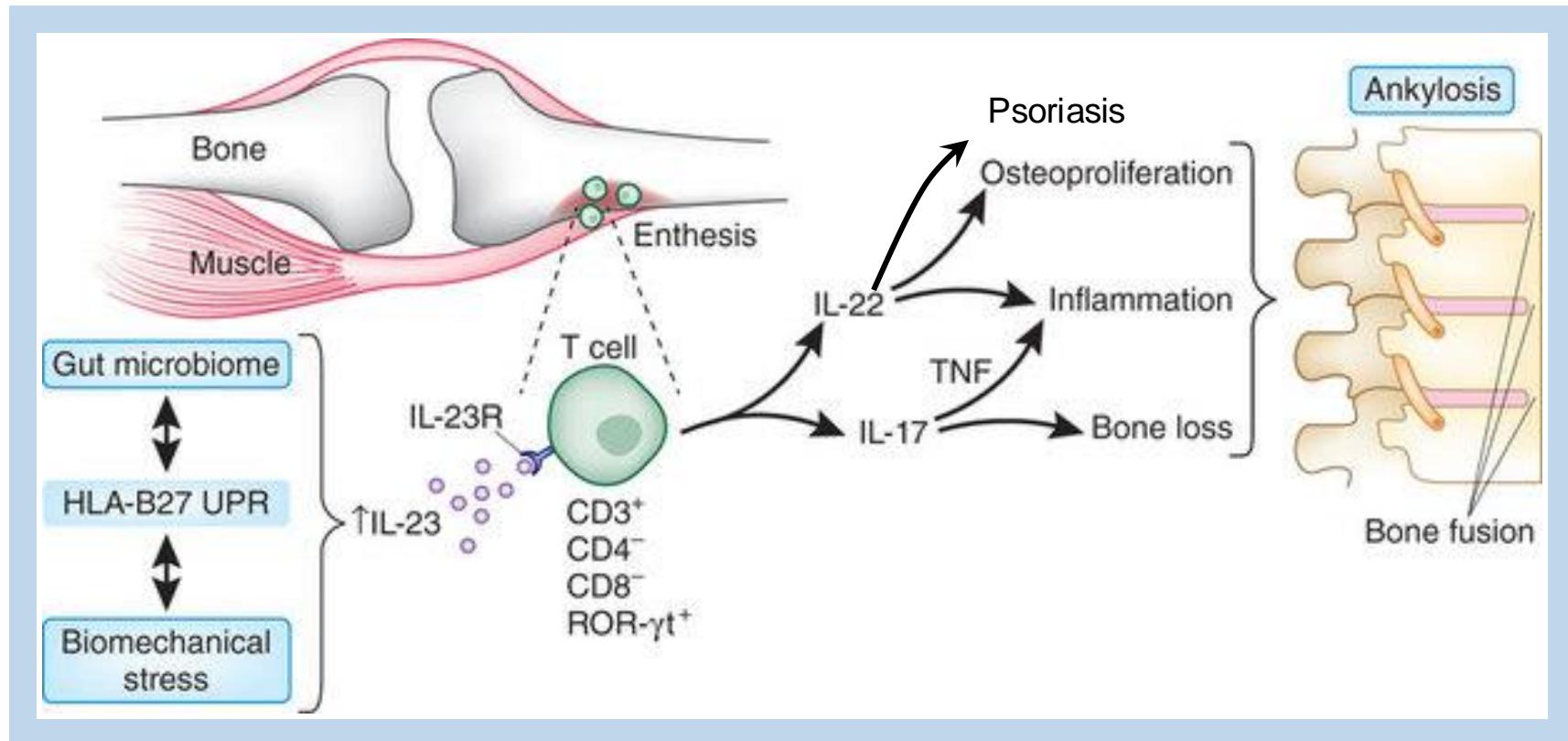
乾癬性関節炎 (PsA) 付着部炎を原因として爪病変が生じる



PsAの関節病変は腱付着部の炎症からはじまる

乾癬性関節炎 (PsA)

PsA発症における付着部炎の発症機序



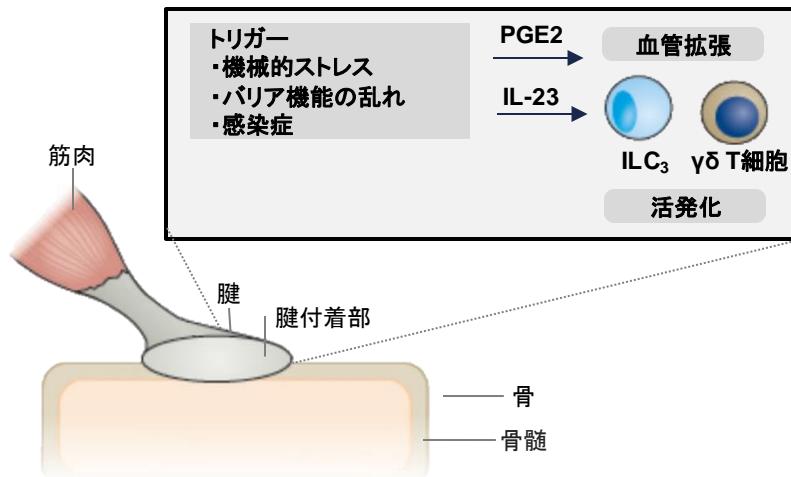
CD: Cluster of differentiation, IL: Interleukin, TNF: Tumor necrosis factor, ROR- γ t: Retinoic acid receptor-related orphan receptor- γ t

Lories RJ, McInnes IB. Nat Med. 2012; 18:1018-9. より改変

付着部炎の機能モデル

a. Mechanosensation and immune activation

機械的刺激のかかる付着部に免疫活性(炎症)が惹起される



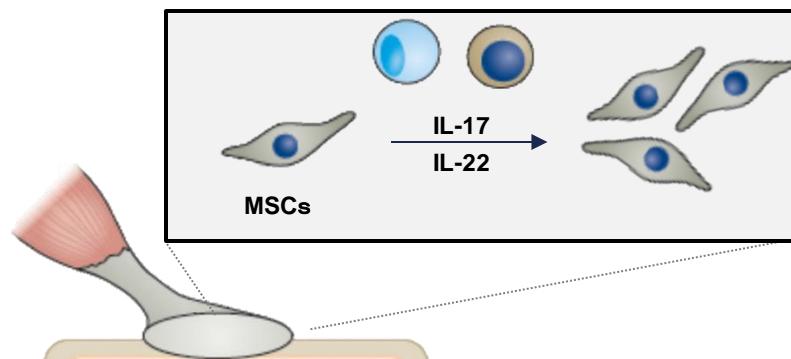
b. Innate inflammatory response

自然免疫系の活性化により免疫細胞が誘導される



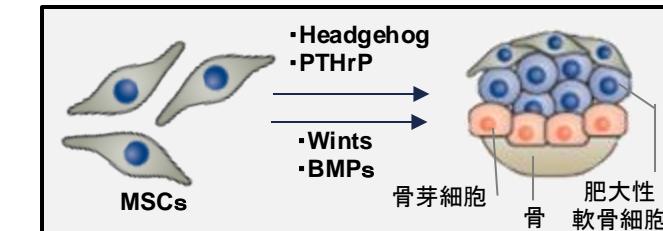
c. Mesenchymal proliferation

間葉系幹細胞が増殖する



d. New bone formation

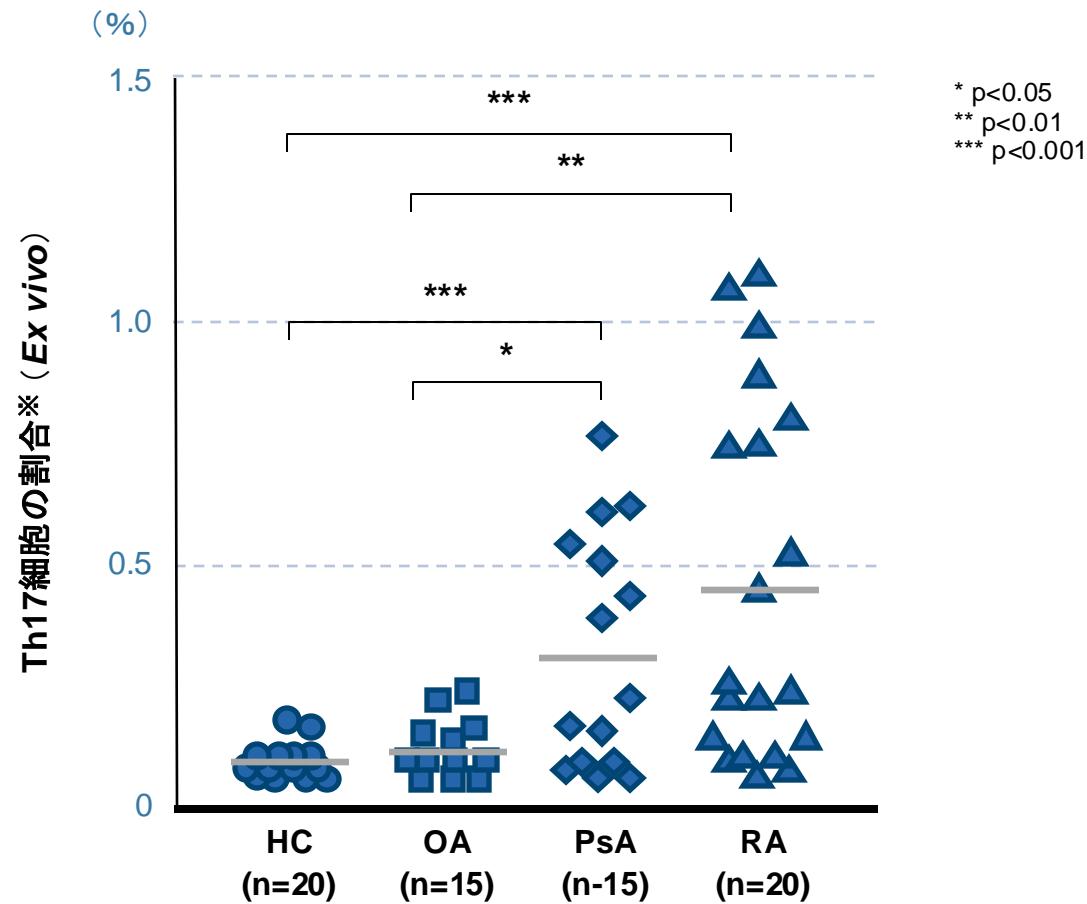
間葉系幹細胞の刺激が骨増殖因子を介して新たな骨形成を引き起こす



- 脊椎関節炎においてIL-23が重要な因子であるとの知見が得られている
- モデルマウスを用いた試験からの知見:
 - IL-23は、IL-17とIL-22を産生するCD3⁺CD4⁻CD8⁻腱付着部常在リンパ球に作用することにより高度に特異的な付着部の炎症を促進する
 - IL-23のみを過剰発現させることで脊椎関節炎の典型的な症状を誘発することができる
- 過剰なIL-23産生が脊椎関節炎で認められる特異的な炎症反応をどのように引き起こすのかは、明らかになっていない

乾癬性関節炎 (PsA)

早期活動性RAおよびPsA患者における 末梢血中T細胞の関与



※CD4+T細胞中の割合

解析方法: 一元配置分散分析

HC: Healthy control, OA: Osteoarthritis, RA: Rheumatoid arthritis



臨床的特徵

乾癬性関節炎とは (PsA)

- 脊椎関節炎に属する、関節および皮膚の慢性進行性炎症性疾患^{1,2}
- 臨床症状
遠位指節間(DIP)関節炎、指趾炎、付着部炎、
体軸の症状(仙腸関節炎、脊椎炎) および滑膜炎^{1,3}
- 重症度
軽症の非破壊性から重症かつ急性の破壊性の関節症⁴
- 通常はリウマトイド因子陰性⁴

1. Taylor WJ. Curr Opin Rheumatol. 2002; 14:98-103.

2. Mease PJ. Curr Opin Rheumatol. 2004; 16:366-70.

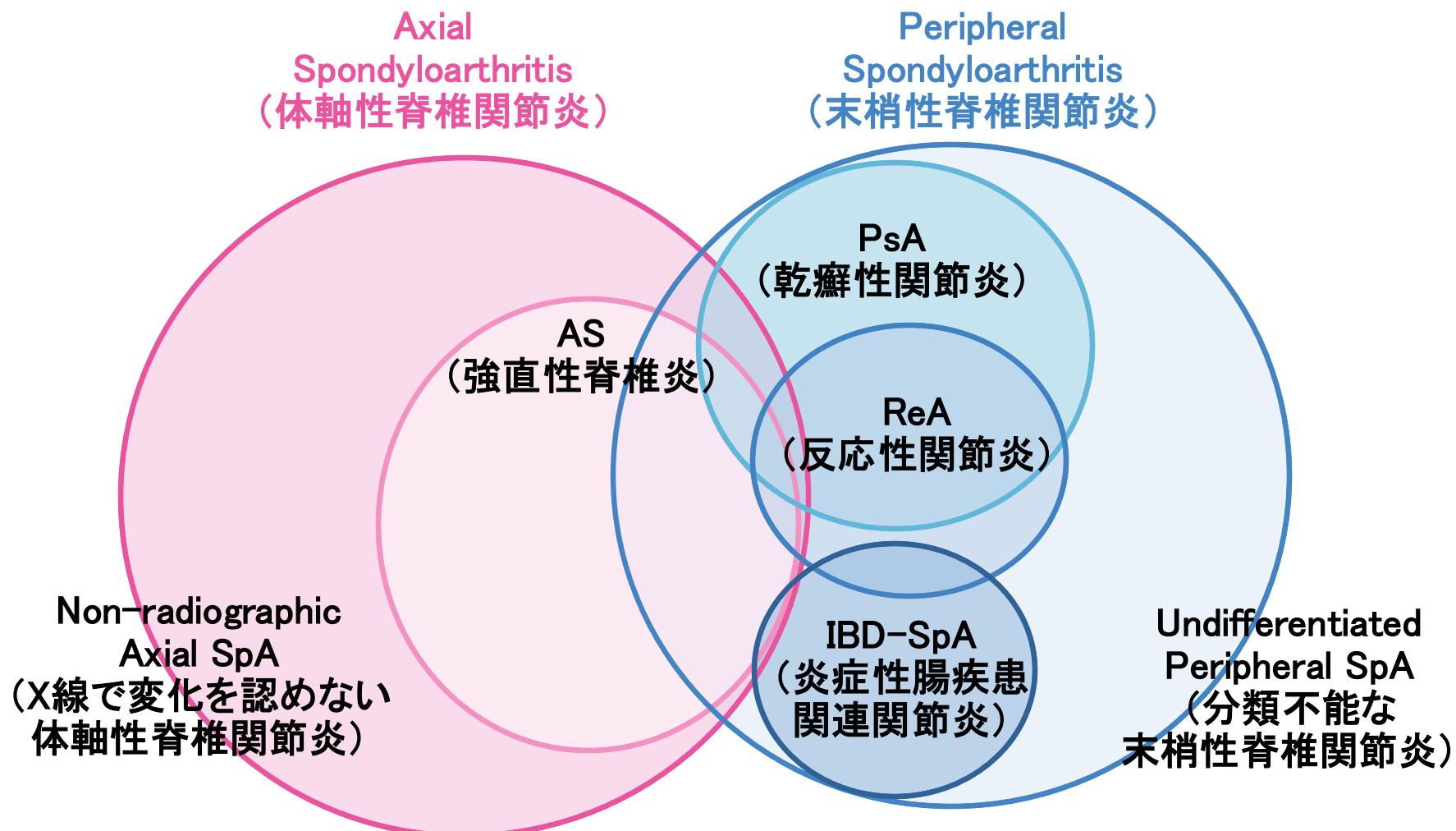
3. Arno WR, et al. Curr Rheumatol Rep. 2011; 13:353-9.

4. Brockbank J, Gladman DD. Exp Opin Invest Drugs. 2000; 9:1511-22.

脊椎関節炎の概念図 (Elyan案)



脊椎関節炎の概念図 (Raychaudhuri案)



AS: Ankylosing spondylitis, IBD-SpA: Inflammatory bowel disease associated arthritis, PsA: Psoriatic arthritis, ReA: Reactive arthritis

脊椎関節炎 (SpA: spondyloarthritis) の ASAS分類基準



背部痛が3か月以上持続する
発症時の年齢が45歳未満の患者

画像検査で 仙腸関節炎 + SpAの特徴1つ以上	または	HLA-B27 + 他のSpAの 特徴2つ以上
-----------------------------------	-----	----------------------------------

SpAの特徴

- 炎症性脊椎痛 (IBP)
- 関節炎
- 付着部炎 (踵)
- ぶどう膜炎
- 指趾炎
- 乾癬
- クローン病/潰瘍性大腸炎
- NSAIDの効果あり
- SpAの家族歴
- HLA-B27
- CRP増加

感度: 79.5%、特異性: 83.3%、n=975

末梢症状のみ有する患者

関節炎または付着部炎または指趾炎

+

SpAの特徴1つ以上

- ぶどう膜炎
- 乾癬
- クローン病/潰瘍性大腸炎
- 感染の存在
- HLA-B27
- 画像検査で仙腸関節炎

または

その他のSpAの特徴2つ以上

- 関節炎
- 付着部炎
- 指趾炎
- 炎症性脊椎痛の既往歴
- SpAの家族歴

ASAS: Assessment in ankylosing spondylitis, CRP: C-reactive protein, HLA: Human leukocyte antigen, NSAID: Nonsteroidal anti-inflammatory drug

乾癬性関節炎 (PsA) 主な臨床的特徴

臨床症状

- 皮膚と爪の乾癬
- 指趾炎
- 付着部炎
- 末梢性関節炎
- 遠位指節間(DIP)関節の症状
- 脊椎炎

臨床検査

- リウマトイド因子および抗シトルリン化ペプチド抗体(抗CCP抗体)陰性
- C反応性タンパク(CRP)増加*
- 血沈(ESR)の亢進

X線像

- 骨びらんおよび骨吸収
- 付着部の骨脆弱化
- 関節裂隙狭小化または付着部の症状
- 付着部の骨新生
- 鞘帯骨棘形成
- 仙腸関節炎

*関節リウマチと比較して乾癬性関節炎におけるCRP増加は軽度

Helliwell PS, Taylor WJ. Ann Rheum Dis. 2005; 64(suppl II):ii3-8.
Gladman DD, et al. Ann Rheum Dis. 2005; 64(suppl II):ii14-7.
Taylor W, et al. Arthritis Rheum. 2006; 54:2665-73.
Mease P, Goffe BS. J Am Acad Dermatol. 2005; 52:1-19.

乾癬性関節炎 (PsA) 爪乾癬 (Nail psoriasis)

- PsA患者の63~83%に爪乾癬が併発することが報告されている¹⁻⁴
- 爪乾癬の特徴⁵:
 - 爪甲点状陥凹(Nailplate pitting)
 - 爪甲剥離症(Onycholysis)
 - 爪甲下角質増殖(Nailbed hyperkeratosis)
 - 爪崩壊(Nail crumbling)
 - 油滴(Oil-drop)

1. Elkayam O, et al. Clin Rheumatol. 2000; 19:301-5.
2. Salomon J, et al. J Cutan Med Surg 2003; 7:317-24.
3. Williamson L, et al. Rheumatology Oxford 2004; 43:790-4. Epub 2004 Apr 27.
4. Richter MR, et al. J Rheumatol 1999; 26:1752-6.
5. Cassell SE, et al. J Rheumatol. 2007; 34:123-9.

乾癬性関節炎 (PsA) 爪乾癬の主な臨床所見

爪甲点状陥凹
Nailplate pitting



© 2013 American College of Rheumatology.
Used with permission. ACR ref: 99-07-0023

爪甲剥離症
Onycholysis



写真提供: Prof. D. Rigopoulos

角質増殖
Nailbed hyperkeratosis



写真提供: Prof. D. Rigopoulos

爪崩壊
Nail crumpling



写真提供: 聖路加国際病院 衛藤 光 先生

油滴
Oil-drop



写真提供: 聖路加国際病院 衛藤 光 先生

乾癬性関節炎 (PsA) 指趾炎 (Dactylitis)

- 指のびまん性腫脹
「ソーセージ様指趾」とも呼ばれる¹
- PsAの主要な特徴の1つであり、
患者の最大40%に発症する^{1,2}
- 一般に足趾に発症することが多い¹
- 関節破壊を伴う¹

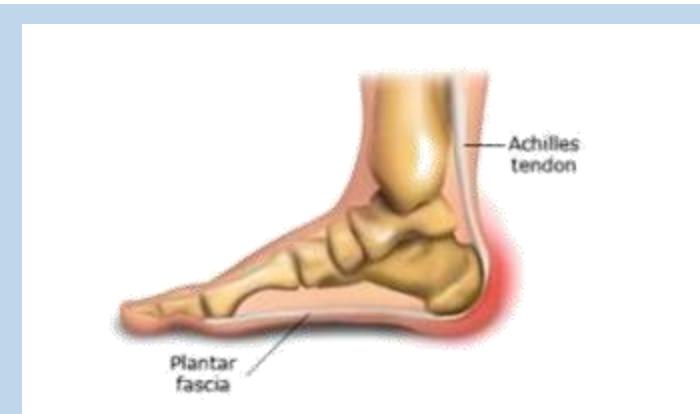


© 2013 American College of Rheumatology. Used with permission.
ACR ref: 99-07-0025

1. Brockbank J, et al. Ann Rheum Dis. 2005; 64:188-90.
2. Veale D, et al. Br J Rheumatol. 1994; 33:133-8.

乾癬性関節炎 (PsA) 付着部炎 (Enthesitis)

- 付着部炎の中でも特に腱付着部の炎症はPsAの顕著な特徴である^{1,2}
- 付着部炎の病因は完全には解明されていない
 - 仮説1: 高度の機械的ストレスがかかるために発症する¹
 - 仮説2: 動物実験では、サイトカイン(IL-23)の全身過剰発現との関連が報告されている³
- 末梢性付着部炎のみのPsA症状は、リウマチの兆候である可能性がある⁴



© 2013 American College of Rheumatology. Used with permission.
ACR ref: 99-07-0026

病型

乾癬性関節炎 (PsA) Moll & Wright分類および頻度

- 最初に策定された乾癬性関節炎の分類法であり、臨床試験において頻繁に使用される基準^{1,3}

	Moll & Wright 分類 ¹	本邦における頻度 ²
定型的関節炎型	遠位指節間(DIP)関節が侵される型 PsA全体の5%程度だが、他の型との合併例が多い	3/21例 (14.3%)
ムチランス型	指節・中手骨の骨融解による破壊性関節炎 PsA全体の5%程度	1/21例 (4.8%)
対称性多関節炎型	リウマチに類似した末梢関節炎で、近位指節間(PIP)関節も侵されるほか、大関節(股関節など)、中関節(足・膝関節)も侵される PsA全体の15%	5/21例 (23.8%)
非対称性少数関節炎型	PsAで最も頻度が高い(70%) 罹患関節(末梢・手首・肘)は4つ以内で、一般に大関節は侵されない	10/21例 (47.6%)
強直性脊椎炎型	脊椎炎や仙腸関節炎を含む PsA全体の5%程度	2/21例 (9.5%)

1. Moll JM, Wright V. Semin Arthritis Rheum. 1973; 3:55-78.より改変
2. Yamamoto T, et al. J Dermatol. 2005; 32:84-90. 3. Helliwell PS, Taylor WJ. Ann Rheum Dis. 2005; 64(suppl 2):ii3-ii8.

乾癬性関節炎 (PsA)

定型的関節炎型 (DIP関節優位型)

(Distal interphalangeal joint arthritis)

- 遠位指節間(DIP)関節症状はPsAの顕著な特徴であり、PsA症例の約50%に発生する¹⁻⁴
- 定型的関節炎(DIP関節優位型)はPsA患者の最大16%にみられると推定される^{1,2}
- 高い頻度で指趾炎と爪症状を併発する^{1,3}



© 2013 American College of Rheumatology. Used with permission. ACR ref: 01-07-0022

1. Bruce IN, Gladman D. BioDrugs. 1998; 9:271-8.
2. Veale D, et al. Br J Rheumatol. 1994; 33:133-8.
3. Gladman DD, et al. Q J Med. 1987; 62:127-41.
4. Jones SM, et al. Br J Rheumatol. 1994; 33:834-9.

乾癬性関節炎 (PsA)

ムチランス型 (Arthritis mutilans)

- PsA患者の5%未満にみられる¹⁻³
- 頗著な変形と関節破壊¹
 - 指の短縮⁴
 - 骨びらん⁴
 - 骨融解⁴
- PsAの罹病期間が長い²
- 女性に多い²



写真提供: 東京慈恵会医科大学 梅澤 慶紀先生

乾癬性関節炎 (PsA) 対称性多関節炎型 (Symmetric polyarticular arthritis)

- 罹患率はPsA患者集団によって異なるが、最大63%¹⁻⁵
- 一般的には大関節のほかに手足の小関節など、5関節以上に発現する^{3,4}
- 女性に多い^{4,5}
- 骨びらんがよくみられる⁵
- 臨床的に関節リウマチと鑑別することは困難^{3,6}
- 通常はリウマトイド因子陰性⁶



© 2013 American College of Rheumatology. Used with permission.
ACR ref: 99-07-0019

1. Shbeeb M, et al. J Rheumatol. 2000; 27:1247-50.
2. Jones SM, et al. Br J Rheumatol. 1994; 33:834-9.
3. Bruce IN, Gladman DD. BioDrugs. 1998; 9:271-8.
4. Gladman DD, et al. Q J Med. 1987; 62:127-41.
5. Veale D, et al. Br J Rheumatol. 1994; 33:133-8.
6. Moll JMH, Wright V. Semin Arthritis Rheum. 1973; 3:55-78.

乾癬性関節炎 (PsA)

非対称性少數関節炎型 (Asymmetric oligoarthritis)

- 症状は4関節以下に発現¹
- 報告されている罹患率は14~70%¹⁻⁵
- 下肢の関節症状の他に
手足の関節に症状がみられる^{2,3}
- 男性に多い^{3,4}



© 2013 American College of Rheumatology. Used with permission
. ACR ref: 99-07-0024

(写真下) 小林里実, 谷口敦夫. 関節症性乾癬とその鑑別疾患. ここまでわかった乾癬の病態と治療 (皮膚科臨床アセット10) .

古江 増隆 編. 中山書店; 2012. p.103-107.

1. Bruce IN, Gladman D. BioDrugs. 1998; 9:271-8. 2. Moll JM, Wright V. Semin Arthritis Rheum. 1973; 3:55-78.

3. Veale D, et al. Br J Rheumatol. 1994; 33:133-8. 4. Gladman DD, et al. Q J Med. 1987; 62:127-41.

5. Jones SM, et al. Br J Rheumatol. 1994; 33:834-9.

乾癬性関節炎 (PsA) 強直性脊椎炎型 (Spondylitis)



© 2013 American College of Rheumatology.
Used with permission. ACR ref: 99-07-0044

- 脊椎炎型のPsAの推定罹患率は約5%¹
- 体軸性の症状は、診察とX線検査を実施したPsA症例の20~40%にみられる²⁻⁴
- 白人の脊椎炎型PsA患者の40~50%でHLA-B27が陽性⁵
- 男性に多い²⁻⁴

1. Bruce IN, Gladman D. *BioDrugs*. 1998; 9:271-8.
2. Hanly JG, et al. *Ann Rheum Dis*. 1988; 47:386-93.
3. Veale D, et al. *Br J Rheumatol*. 1994; 33:133-8.
4. Torre-Alonso JC, et al. *Br J Rheumatol*. 1991; 30:245-50.
5. Khan MA. *Ann Intern Med*. 2002; 136:896-907.

疾患経過

乾癬性関節炎 (PsA) 疾患経過

- 関節破壊は早期に発生することがあり、最大47%の患者では乾癬発症後2年以内にみられた¹
 - そのうち、約20%の患者では関節炎により重度な機能障害がみとめられた²
- 時間の経過とともに多関節型になる場合がある³
- ケースコントロール研究では、PsA患者では年齢、性別および罹病期間が対応する関節リウマチ患者と同等の関節破壊が認められた⁴
- PsAによる死亡リスクは健康人と比べて高い²
 - 標準化死亡比は1.62²

1. Kane D, et al. *Rheumatology*. 2003; 42:1460-8.
2. Gladman DD, et al. *Ann Rheum Dis*. 2005; 64(suppl II):ii14-7.
3. Jones SM, et al. *Br J Rheumatol*. 1994; 33:834-9.
4. Rahman P, et al. *J Rheumatol*. 2001; 28:1041-4.

乾癬性関節炎 (PsA) 進行の予測因子

臨床評価時に考慮する進行予測因子

- 重度の疾患
 - 複数の多数関節の症状(5関節以上)^{1,2}
 - 長期のPsA罹病期間(1年以上)³
 - 高度の機能障害⁴
 - 高度の関節破壊³
 - ベースラインCRP高値⁵
- 多関節型関節炎の発症²
- 指趾炎の発症⁶
- MTX*、DMARD、ステロイドを含む前治療薬(2剤以上)^{1,3,7}

進行に対する防御因子

- 血沈(ESR) 低値^{1,7}

* 本邦では乾癬に対する適応なし

CRP: C-reactive protein, DMARD: Disease modifying anti-rheumatic drug, MTX: Methotrexate

1. Gladman DD, Farewell VT. J Rheumatol. 1999; 26:2409-13.
2. Queiro-Silva R, et al. Ann Rheum Dis. 2003; 62:68-70.
3. Van der Heijde D, et al. Arthritis Rheum. 2007; 56:2698-707.
4. Torre Alonso JC, et al. Br J Rheumatol. 1991; 30:245-50.
5. Gladman DD, et al. Arthritis Res Ther. 2010; 12:R113.
6. Brockbank J, et al. Ann Rheum Dis. 2005; 64:188-90.
7. Gladman DD, et al. J Rheumatol. 1995; 22:675-9.

乾癬性関節炎 (PsA) 関節破壊進展の予測因子

- ベースラインCRP高値¹
- 過去のDMARD使用歴²
- ベースラインのMTX* 使用歴²
- ベースラインのステロイド使用歴²
- 長期のPsA罹病期間(1年以上)²
- 高いHAQ機能障害スコア(1以上)²
- ベースラインのmTSSが31.5以上²

* 本邦では乾癬に対する適応なし

ACR: American college of rheumatology, CRP: C-reactive protein, DMARD: Disease modifying anti-rheumatic drug

HAQ: Health assessment questionnaire, MTX: Methotrexate, mTSS: Modified total sharp score

乾癬性関節炎 (PsA) PsAの予後

- 関節破壊は標準的な治療によって臨床的に改善していても進展することがある
 - 早期PsA患者では、関節破壊の発現率はベースライン時の27%から2年後に47%（中央値）に上昇した¹
 - 長期罹病期間を有するPsA患者において、2年間のメトトレキサート*治療に関わらず患者の63%に関節破壊の進展がみられた²
- 大規模レジストリー試験で死亡率の増加が確認された³
 - 独立した予後指標：
死亡に対する予後因子として、血沈(ESR)高値 >15 mm/hr、前治療薬、および関節破壊の有無があげられた

* 本邦では乾癬に対する適応なし

DMARD: Disease modifying anti-rheumatic drug

1. Kane D, et al. *Rheumatology*. 2003; 42:1460-8.
2. Abu-Shakra M, et al. *J Rheumatol*. 1995; 22:241-5.
3. Gladman DD, et al. *Arthritis Rheum*. 1998; 41:1103-10.

診 斷



診断基準および鑑別診断

乾癬性関節炎 (PsA) 診断



- 既往歴、診察およびX線所見に基づく¹
- 一般的には、関節炎(付着部炎/指趾炎/脊椎炎)と乾癬が併発する^{1,2}
- 臨床検査はPsAの確定診断に用いられないが、以下の検査を参考とすることがある
 - 一般的にリウマトイド因子は陰性¹
 - ESRとCRPは増加しやすい傾向がある¹
 - 抗CCP抗体および抗核抗体は多くの患者で陰性だが、陽性の患者も少数存在する³⁻⁴
 - 血清中のMMP-3の増加が見られる⁵

CCP: Cyclic citrullinated peptide, CRP: C-reactive protein,
ESR: Erythrocyte sedimentation rate, MMP: Matrix metalloproteinase

1. Mease P, Goffe BS. J Am Acad Dermatol. 2005; 52:1-19.
2. Taylor W, et al. Arthritis Rheum. 2006; 54:2665-73.
3. Bogliolo L, et al. J Rheumatol. 2005; 32:511.
4. Johnson SR, et al. Ann Rheum Dis. 2005; 64:770-772.
5. Ribbens C, et al. Ann Rheum Dis. 2002; 61:161-66.

乾癬性関節炎 (PsA) CASPAR分類基準

- 炎症性関節症状(関節、脊椎、付着部)を有し、以下の項目で3点以上に該当するもの

項目	得点
乾癬 現在または既往歴※ 一親等ないし二親等の家族歴がある	2 または 1 1
典型的な乾癬性爪病変	1
リウマトイド因子陰性(Latex法を除く)	1
指趾炎(現在または既往歴) - 指全体の浮腫でリウマチ医によって確認されたもの	1
手、足の単純X線所見 - 関節近傍の骨新生(骨棘は除外)	1

※現存する乾癬は2点、乾癬の既往歴は1点

感度 : 91.4%

特異度 : 98.7%

CASPAR:Classification criteria for psoriasis arthritis

乾癬性関節炎 (PsA) PsAとの鑑別が必要な疾患

- 反応性関節炎(ライター症候群を含む)¹⁻³
 - 変形性関節症²
 - 関節リウマチ^{1,2}
 - 敗血症性関節炎¹
 - 痛風性関節炎^{1,2}
- 強直性脊椎炎²
- 炎症性腸疾患関連関節炎³
- その他の型の脊椎関節炎

1. Leeb BF, et al. Dis Manage Health Outcomes. 1998; 4:315-24.
2. Mease P, et al. J Am Acad Dermatol. 2005; 52:1-19.
3. Khan M. Ann Intern Med. 2002; 136:896-907.

乾癬性関節炎 (PsA) 診断で確認すべき事項

● 乾癬

- 皮疹を有する
- 既往歴、家族歴の有無

● 関節の腫脹

- 腱の骨への付着部(アキレス腱炎など)
- 脊椎炎症(炎症性脊椎痛/可動域の制限)

● 関節の疼痛または圧痛

● 朝のこわばり(30分以上)

● 日常生活動作における機能障害

- 自宅および職場における役割に支障をきたしている

乾癬性関節炎 (PsA) 鑑別所見

● 爪

- 爪甲剥離症
(Onycholysis)
- 爪甲点状陥凹
(Nailplate pitting)
- 爪甲下角質増殖
(Nailbed hyperkeratosis)
- 油滴
(Oil-drop)
- 爪崩壊
(Nail crumbling)

● 関節炎

- 腫脹
- 発赤
- 可動域の減少
- 渗出液
- 滑膜肥厚

● その他

- DIP関節症状
- 付着部炎
- 指趾炎
- 脊椎炎および
仙腸骨炎
- ぶどう膜炎

乾癬性関節炎患者においては上記のような身体的所見がみられる

乾癬性関節炎 (PsA) スクリーニングツール

- Psoriasis Epidemiology Screening Tool (PEST)¹

- 5項目の質問票
- 感度 92%、特異度 78%、陽性尤度比 4.1

- Psoriatic Arthritis Screening and Evaluation Tool (PASE) ²

- 15項目の質問票
- 感度 82%、特異度 73%、陽性尤度比 3.0

- Toronto Psoriatic Arthritis Screen (ToPAS)³

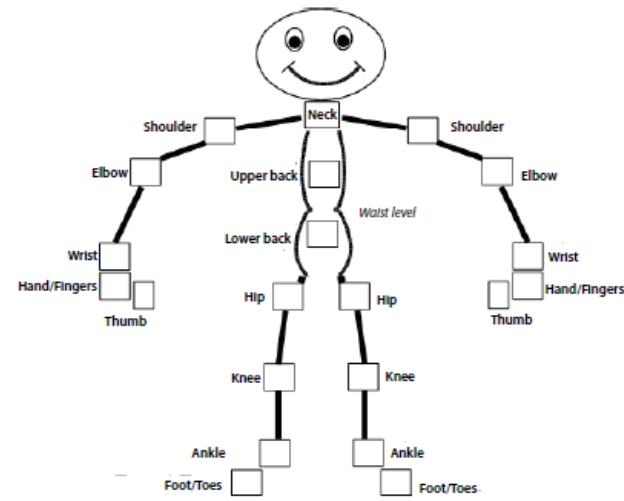
- 12項目の質問票
- 全般感度 86%、特異度 93%、陽性尤度比12.6
- 乾癬患者と非乾癬患者向けのデザイン

「PsAを診断する際にはPASE質問票よりPESTとToPAS質問票がよく使用されるが、これらの質問票の間に差はほとんどない」⁴

Score 1 point for each question answered in the affirmative. A total score of 3 or more is indicative of psoriatic arthritis (sensitivity 0.92, specificity 0.78, positive predictive value 0.61, negative predictive value 0.95).

	NO	YES
Have you ever had a swollen joint (or joints)?		
Has a doctor ever told you that you have arthritis?		
Do your finger nails or toenails have holes or pits?		
Have you had pain in your heel?		
Have you had a finger or toe that was completely swollen and painful for no apparent reason?		

In the drawing below, please tick the joints that have caused you discomfort (i.e. stiff, swollen or painful joints).

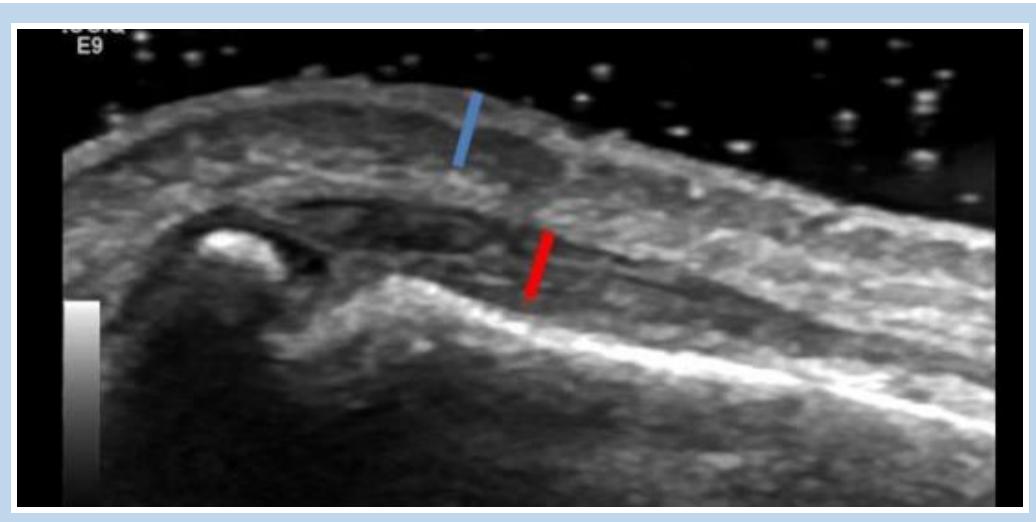
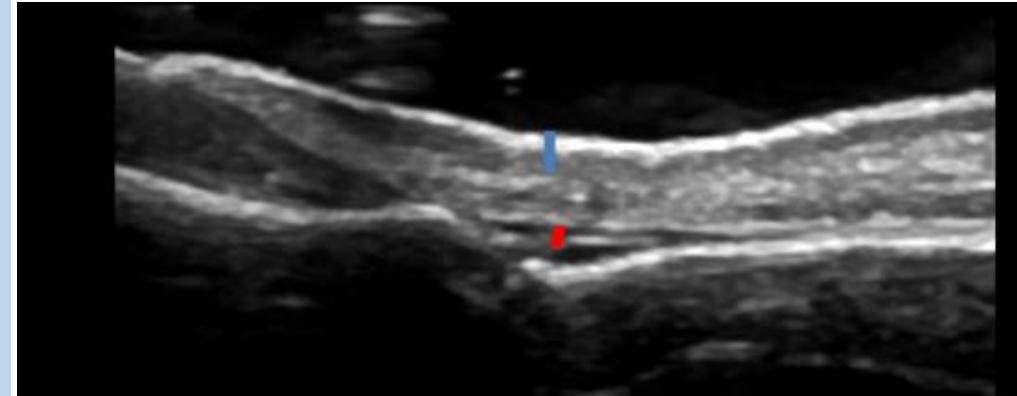


PEST. Courtesy of Professor P Helliwell.¹

画像検査

乾癬性関節炎 (PsA)

乾癬患者におけるDIP関節の伸筋腱付着部炎

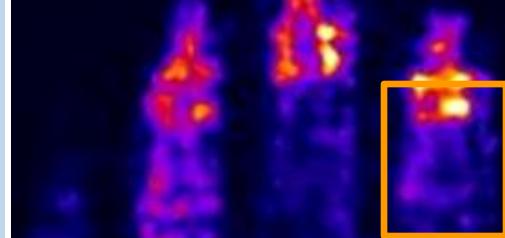


- 正常な爪床と隣接する伸筋腱付着部
- 高解像度の超音波検査(関節エコー)にて、爪病変のある乾癬またはPsA患者では伸筋腱付着部炎が頻繁にみられるが、爪病変のない患者ではみられない
 - 腱付着部と皮膚の肥厚
 - 伸筋腱の肥厚

乾癬性関節炎 (PsA)

PsA患者の爪-骨の付着部において 18F-FDG PETで認められた付着部炎像

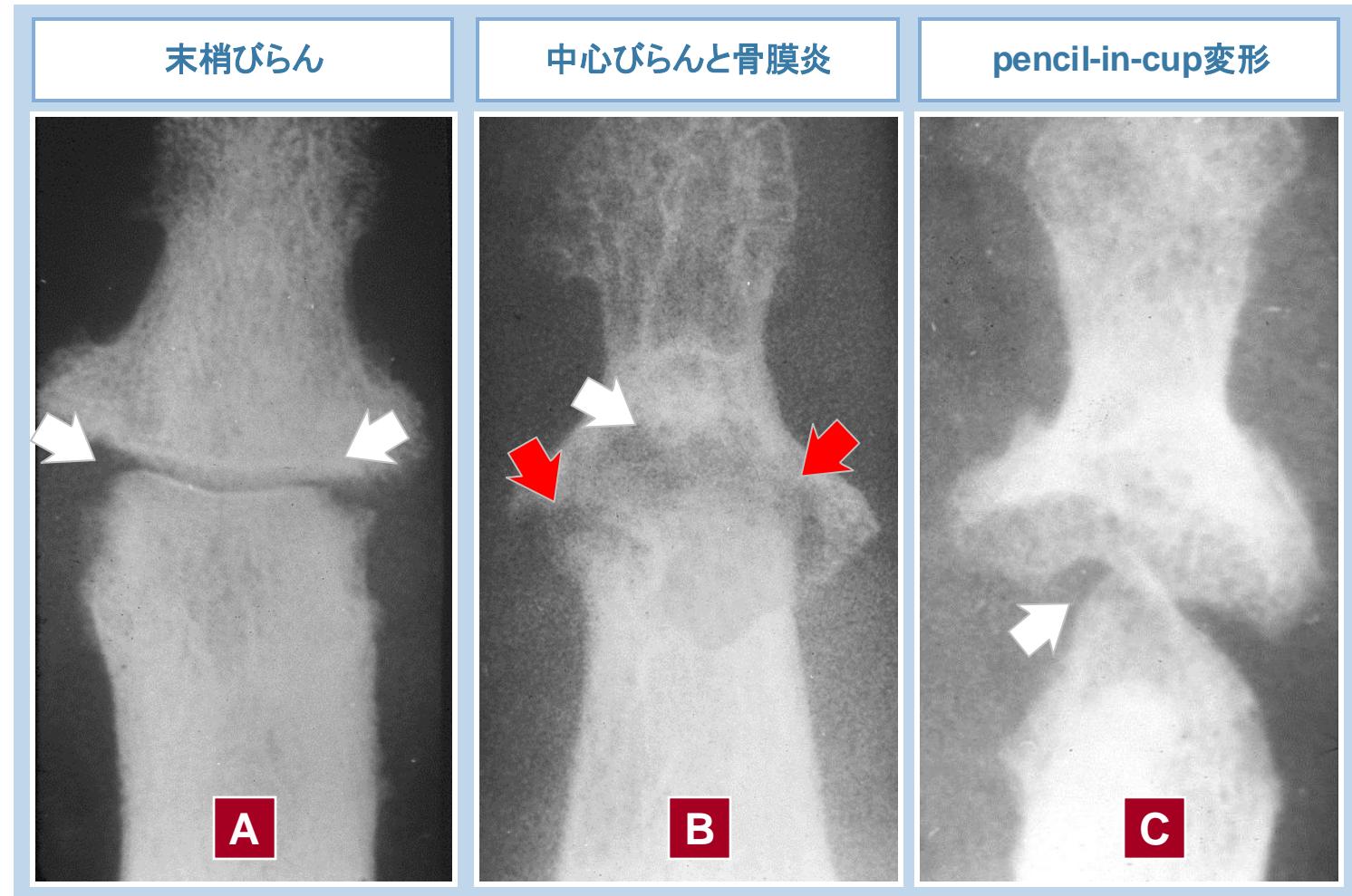
High-resolution PET



Tan, et al. ACR 2011

hrPET PsA DIPJ

乾癬性関節炎 (PsA) X線画像の特徴①



➡ びらん性の変化

➡ 増殖性の変化

乾癬性関節炎 (PsA) X線画像の特徴②

- 最大57%の患者ではびらん性の変形性関節症を発現する^{1,2}
 - 遠位末節骨の骨吸収、融合、骨びらん、骨・関節の歪み、pencil-in-cup変形、軟部組織腫脹
- 関節破壊はPsAの初期段階で発生する³
 - 患者の27%は初診時に骨びらんを有する
 - 患者の47%は疾患発症から2年（中央値）以内に骨びらんを発現する



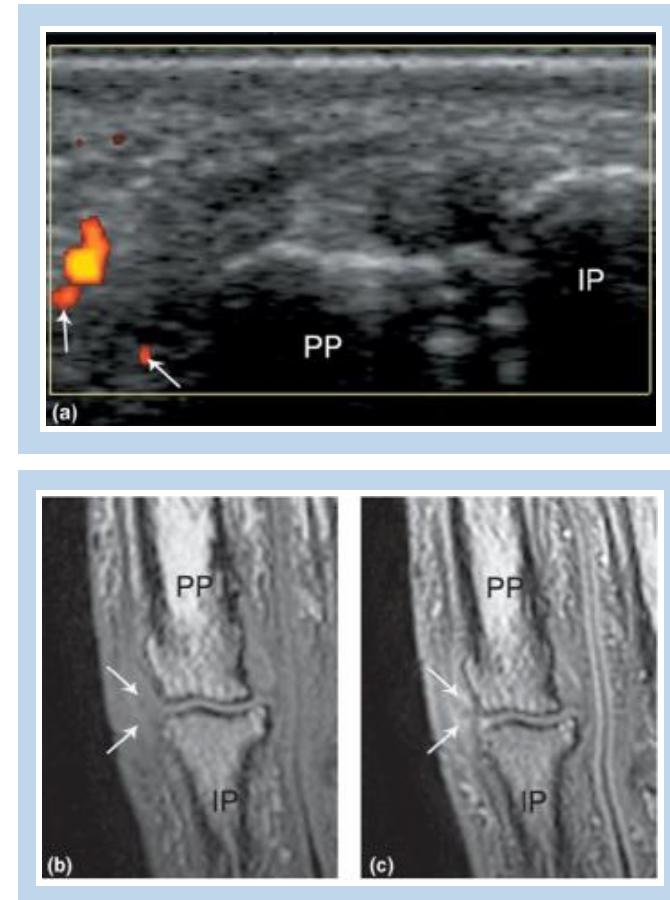
© 2013 American College of Rheumatology.
Used with permission. ACR ref: 99-07-0053.

1. Torre-Alonso JC, et al. Br J Rheumatol. 1991; 30:245-50.
2. Gladman DD, et al. Q J Med. 1987; 62:127-41.
3. Kane D, et al. Rheumatology. 2003; 42:1460-8.

乾癬性関節炎 (PsA)

新規の画像検査技術 超音波検査とMRI

- 関節エコー(超音波検査)とMRIは関節破壊の変化を描出する高感度技術であり、診察に加えて行うことにより効果的な診断を行うことができる
- これらの検査は、PsA患者の手指と足指の関節、腱、付着部の検査の精度を向上させる可能性がある



(a) PsA患者の第2指近位指節間関節の橈側でのパワードップラー超音波検査による関節包/関節包外変化
(b,c) 造影剤投与前と投与後の冠状面T1強調磁気共鳴画像
関節包/関節包外の造影後信号増強が認められる

乾癬性関節炎 (PsA)

新規の画像検査技術 : High-resolution MRI



HRMRI

- High-resolution MRIは、PsAの補助的な診断方法の1つである



身体的・精神的影響

乾癬性関節炎 (PsA)

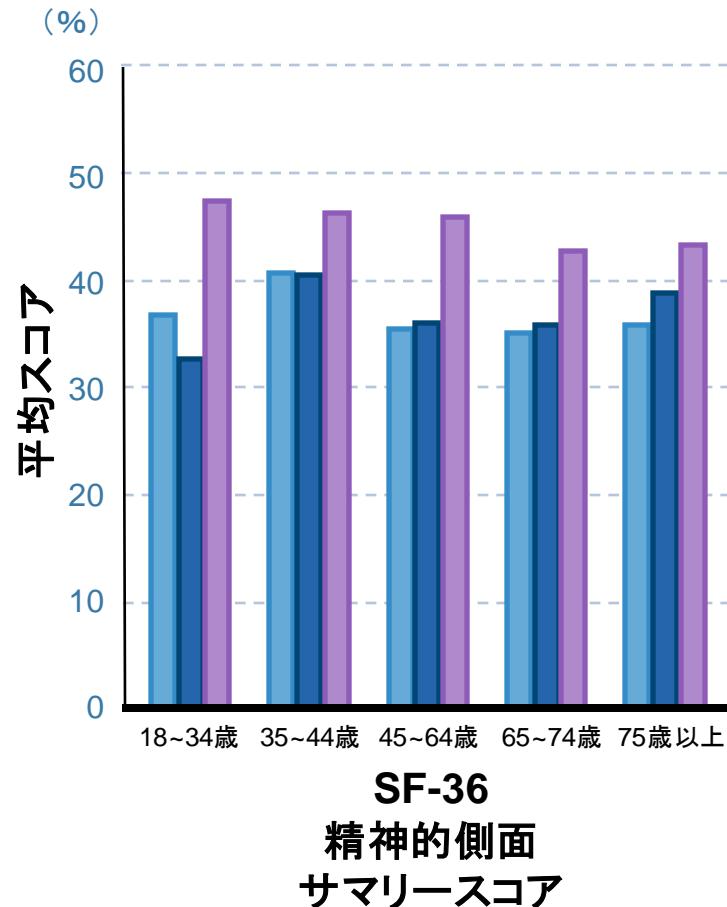
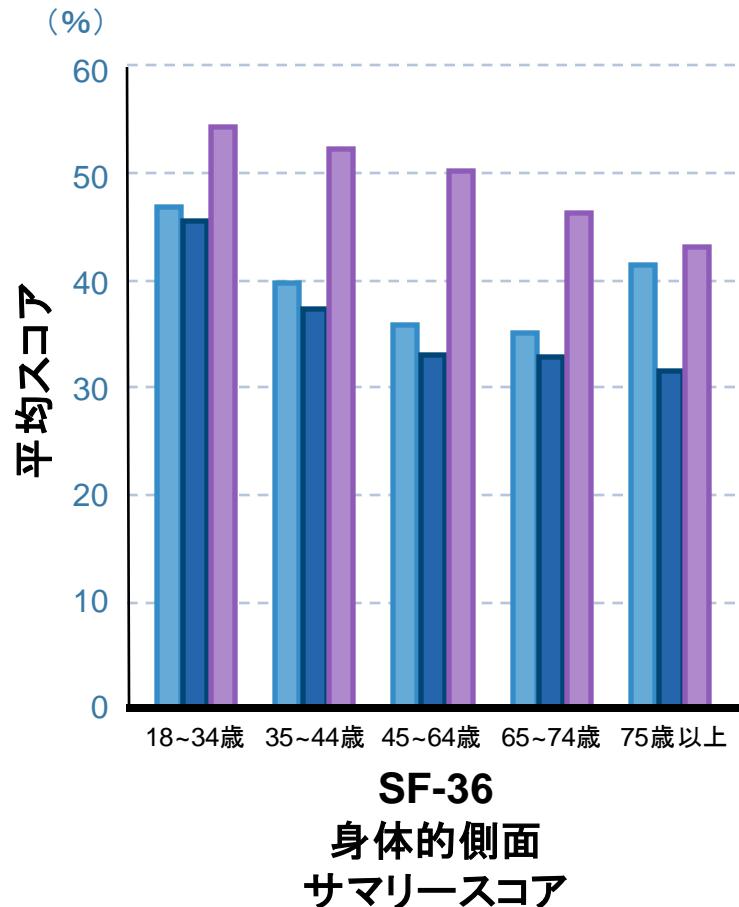
乾癬および乾癬性関節炎が日常生活に与える影響

- 乾癬/PsA患者の約半数では、それらの疾患が日常生活に重篤な影響を及ぼしていると考えられる¹
- 患者の10%が疾患のために月に1日以上欠勤している¹
 - 74%は治療目的で欠勤している¹
- 患者は疾患が日常生活における以下の動作に悪影響を与えていると報告している²
 - 手を使った作業 (36%)
 - 歩行 (31%)
 - 着席 (31%)
 - 起立 (31%)

乾癬性関節炎 (PsA)

身体的・精神的側面に対する影響 (海外データ)

■ 体軸性PsA患者 (n=65) ■ 末梢性PsA患者 (n=101) ■ 健康人 (n=1,579)



SF-36: 健康関連QOL(HRQoL:Health related quality of life)を測定するための尺度

Salaffi F, et al. Health Qual Life Outcomes. 2009; 7:25.

乾癬性関節炎 (PsA)

PsAは身体的・精神的側面に影響する

- PsA患者495例を登録した多施設共同試験では¹
 - 不安症状の有症率は29.7%
 - うつ症状の有症率は17.6%
- PsA患者における疲労の程度は、活動性の炎症関節数と相関する²



合併症

乾癬性関節炎 (PsA) 合併症

- PsAは、以下の合併症のリスクを上昇させる¹⁻⁴:
 - 高血圧症
 - 心血管系疾患
 - 慢性呼吸器疾患
 - 骨粗鬆症
 - 炎症性腸疾患
- 上記の合併症は、健康関連QOL(HRQoL)に重大な影響を及ぼす²

乾癬性関節炎（PsA）の合併症 炎症性腸疾患

- PsA患者では炎症性腸疾患の罹患率が一般集団と比較して有意に高い（3.9% vs 0.4%、p<0.001 *）¹
- 炎症性腸疾患と診断されていないPsA患者の腸粘膜において、肉眼的に所見がなくても顕微鏡的病変が観察されることがある^{2,3}

乾癬性関節炎 (PsA) の合併症 心血管系疾患

- PsA患者では心血管系リスクファクターや心血管・代謝性疾患の合併症罹患率が、一般集団に比べて高い^{1,2}
- PsA患者は、一般集団と比較して心血管系の炎症マーカーの値と、頸動脈エコー検査での内膜中膜複合体厚が増加している³⁻⁵
 - C反応性タンパク(CRP)値上昇
 - 高血圧症、高比重リポタンパクコレステロール(HDL-C)低値、および糖尿病の罹患率が高い
 - 無症候性アテローム性動脈硬化症の罹患率が高い

1. Han C, et al. J Rheumatol. 2006; 33:2167-72.
2. Gladman DD, et al. Ann Rheum Dis. 2009; 68:1131-5.
3. Tam LS, et al. Arthritis Rheum. 2008; 59:1322-31.
4. Tam LS, et al. Rheumatology. 2008; 47:718-23.
5. Gonzalez-Juanatey C, et al. Arthritis Rheum. 2007; 57:287-93.