

氏名	つるた のりこ 鶴田 紀子		
学位の種類	博士（医学）		
報告番号	乙第1792号		
学位授与の日付	令和1年10月3日		
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当（論文博士）		
学位論文題目	A cross-sectional multicenter observational study of psoriatic arthritis in Japanese patients: Relationship between skin and joint symptoms and results of treatment with TNF- α inhibitors （日本人患者における乾癬性関節炎の横断的多施設観察研究：皮膚と関節の症状との関係および TNF - α 阻害剤による治療の有効性）		
論文審査委員	（主査） 福岡大学	教授	山本 卓明
	（副査） 福岡大学	教授	安永 晋一郎
	福岡大学	准教授	三宅 勝久

内容の要旨

【目的】

乾癬性関節炎 Psoriatic Arthritis（以下 PsA）は、尋常性乾癬 Psoriasis vulgaris（以下 PsV）に炎症性関節炎を伴ったもので、脊椎関節炎に含まれる。その典型的な特徴は付着部炎であり、滑膜炎を主体とする関節リウマチとは異なる。近年、乾癬においても生物学的製剤が使用できるようになり、その治療パラダイムは大きく変化した。乾癬の皮疹はその可逆的な性質から寛解導入が実現し得る一方、合併する進行した関節炎は外科的な治療介入なしに回復は困難となる。PsA は皮膚症状先行例が 60%、関節症状先行例が 20%、同時発症が 20%といわれ、PsA の早期治療介入を実現するには、乾癬患者を数多く診察する皮膚科医が PsA の病態を理解し、リウマチ科医や整形外科医と連携して診療を行うことが重要である。

本研究は、西日本地域の 19 の皮膚科施設における PsA 患者の特徴と生物学的製剤治療の効果に関わる因子を明らかにすることを目的に実施した。

【対象と方法】

本研究は西日本地域（九州、沖縄および中国地域）の大学病院、総合病院、診療所の 19 の皮膚科施設が参加した、後ろ向き多施設横断観察研究である。2010 年 1 月から 2016

年3月の間に参加施設を受診した2116名の乾癬患者のうちPsAと診断された285名を対象とし、医療記録から情報を抽出し、調査票を用いて集計した。PsAは分類基準に従って診断され、さらに19施設のうち18施設(95%)でリウマチ専門医またはリウマチ専門の整形外科医によって評価された。集計データには、年齢、性別、身長、体重、家族性乾癬、喫煙歴、関節炎発症年齢、皮膚の重症度 Physician Global Assessment (以下PGA)、関節症状、爪所見の有無および治療(免疫抑制剤、全身性ステロイド剤または生物学的薬剤)などの内容が含まれた。

統計学的処理は、連続的な量は群間の検定(Student's t検定)、比率の検定(Fisherの正確確率検定)、さらに交絡因子を除外するためにロジスティック回帰分析を使用した。統計にはJMP® Pro 12.2.0を用いた。統計学的な有意差は $p < 0.05$ とした。本研究は主導施設である福岡大学をはじめ、各施設においておのおの倫理委員会の承認を得て行った。

【結果】

乾癬患者2116名のうちPsA患者は285名で、頻度は13.5%であった。これは本邦の既存の報告10.5~14.3%と同様であった。皮膚症状と関節症状の発症の期間は約7年で、全体の70%が皮膚症状先行、同時発症が17%、関節症状先行が2%であった。関節症状の病型は末梢性関節炎が最も多く73.7%、体軸病変は21.8%、付着部炎は23.5%、指炎は35.4%であり、リウマチ科からの報告と比較し、体軸病変と付着部炎の頻度が低くみられた。

臨床所見におけるPsAのリスク因子については、頭部、爪、臀部に乾癬の皮疹を有することが知られている。特に、爪病変は構造的に伸筋腱の付着部が爪母の直下にあることが影響すると考えられており重要な所見である。われわれは、福大の横断的研究において爪乾癬はPsAの独立したリスク因子であることを報告した(OR5.05 (CR2.63-9.96))(副論文)。本研究でもPsA患者において爪症状を有する割合は53.3%と高値であった。

本研究の参加施設は半数が大学病院であり、皮疹の重症度を示すPGAが軽症45.4%、中等症35.8%、重症18.8%と比較的重症者が多いという特徴がある。そこで、PsA患者の中で比較的皮膚症状が重い患者群の特徴を多変量解析したところ、40歳未満の乾癬の発症($P = 0.02$)と体軸性病変を伴うことがわかった($P < 0.01$)(Table 3)。

生物学的製剤は206名(72.3%)に使用され、そのうちの157名はTNF- α 阻害薬が最初に処方された。TNF- α 阻害薬の中止群の特徴を多変量解析したところ、50歳以上の患者群が関与することが明らかになった($P < 0.01$)(Table 5)。

【結論】

今回皮膚科施設で実施した日本人の大規模調査において、PsAの頻度は13.5%と高率にみられ、患者の約7割でTNF- α 阻害薬をはじめとした生物学的製剤が使用されていた。

重度の皮膚症状を呈する PsA 患者は乾癬の皮膚症状の発症が早く、また、体軸性病変を患っている比率が高いことが判明した。このことは、乾癬の皮膚症状のタイトコントロールが、重篤な関節症状である体軸性病変の発症を抑制する可能性を示唆した。

TNF- α 阻害薬の継続を妨げる因子として、50 歳以降の年齢が導き出された。近年、高齢者の PsA では骨リモデリング異常による副次的な変形性変化が病態に関与する可能性が報告されている。PsA の病態は複雑であり、診断ならびに治療においてリウマチ科や整形外科との適切な診療連携が重要と考えられた。

審査の結果の要旨

本論文は、A cross-sectional multicenter observational study of psoriatic arthritis in Japanese patients: Relationship between skin and joint symptoms and results of treatment with tumor necrosis factor- α inhibitors. 日本人患者における乾癬性関節炎の横断的多施設観察研究：皮膚と関節の症状との関係および TNF - α 阻害剤による治療の有効性について検討したものである。

乾癬性関節炎 (Psoriatic arthritis 以下 PsA) は、良性のリウマチ疾患と認識されていたが、近年、半数に関節破壊を伴い機能障害を来しうる疾患であることがわかってきた。PsA の患者数は増加しており、病態の解明と診断や治療の確立が求められている。今回の研究は、多施設共同で、その病態について検討を加えたものである。

1. 斬新さ

PsA には皮膚症状がない、もしくは軽度でも関節破壊を伴うような関節症状を有する患者群がいる一方で、皮膚症状の発症が早く、重症で不良なコントロールの後に PsA が発症する患者群が存在する。本研究は、PsA の大きな集団の中で皮膚症状の重症度別に分けて比較することで関節症状と皮膚症状との関連を明らかにする、新しい発想に基づく研究である。また、薬剤の一次無効や効果減弱患者の特徴を対象とした初めての研究で斬新である。

2. 重要性

本研究は本邦における最大規模の皮膚科の多施設共同観察研究であり、乾癬患者数 2116 例のうち、PsA 患者 285 例を対象としている。

皮膚症状が重症 (中等症以上) の PsA 群 (n=128) は、軽症の PsA 群 (n=154) と比較して、乾癬の発症年齢が若く、体軸病変の合併が多いことが明らかとなり、乾癬の病変 (皮膚の慢性炎症) が PsA の発症、進行に関与する可能性が示唆された。

さらに TNF- α 阻害剤を無効中止した群 (n=47) は、継続群 (n=105) と比較して現在年齢が 50 歳以上の高齢層が多いことが判明した。高齢層では McGonagle らの提唱している PsA と変形性関節症の overlap の病態があり、生物製剤による炎症の制御だけでは治療効果が十分ではない可能性が考えられた。また、年齢に関わらず、関節破壊を伴う前の炎症期において早期に生物製剤を導入することで PsA の予後の改善に繋がる可能性も示唆された。以上の点から重要な研究である。

3. 研究方法の正確性

本研究は、年齢、性別、身長、体重、家族歴、喫煙歴、発症年齢、関節炎の病型、皮疹の重症度 (PGA)、爪乾癬の有無、免疫抑制剤、ステロイド剤投与歴、生物製剤の治療効果などの臨床情報について各施設に調査票を送付して回答を得、集計した。PsA の診断は、CASPAR 分類基準を参考に、リウマチ科・整形外科の診察や画像検査にて行った。統計手法として、連続的な量は群間の検定 (Student' s t 検定)、比率の検定 (Fisher の正確確率検定)、ロジスティック回帰分析を行った。統計には JMP® Pro 12.2.0 を用いた。統計学的な有意差は $p < 0.05$ とした。本研究は研究主導施設である福岡大学倫理委員会の承認を得て行った。以上、目的達成のための研究方法は極めて正確に、適切に行われた。

4. 表現の明確さ

対照群が明確に示され、皮膚症状の重症度別の PsA 患者の特徴と TNF- α 阻害薬の継続群と無効中止群に分けて、中止群の特徴を明確に明らかにした。インパクトファクターが 3 を越える英文誌に掲載されており、英文、および科学的な記述面で明確な表現が裏付けられている。

5. 主な質疑応答

Q : 多関節型 / 少関節型と HLA の関連はあるか？

A : 体軸型では HLA-B27 との関連が知られ欧米人では 40% を占めるが、日本人は保有率が一桁少ないので 10% 以下と考えられる。多関節型 / 少関節型と HLA の関連は言われていない。

Q : TNF- α 阻害薬の無効中止にはどのような理由が含まれているのか？

A : 関節症状の一次無効、二次無効としている。副作用や経済的理由で関節の評価をする前に中止した群についてはその他として除外した。ただし、感染症の合併で無効となった例なども含まれる可能性があり、有効性を示すには不十分な解析であると承知している。本研究は横断研究であり経時的な観察がないことが限界としてあげられるので、今後はレジストリー型で追跡研究を行いたいと考えている。

Q：関節リウマチのように、生物製剤の前に MTX 等の DMARDs は使用されているのか？

A：本研究では MTX の使用率は半数に満たなかった。昨年まで保険適応外使用であったこともあるが、MTX 単独または生物製剤との併用による有効性のエビデンスが乏しいためでもある。

Q：TNF 阻害剤の有効性の解析にて多変量解析で現在年齢を 50 歳以上で区切った理由は？

A：本研究では世代を若年層と中高年層に分ける際に 50 歳を区切りとした。加齢で増加する変形性関節症の好発年齢が 50 歳以降であることも考慮した。

Q：副論文での高尿酸血症の基準は？

A：福大施設での基準値以上で判断した。なお、すでに尿酸降下剤を服用し基準値になっている患者に関しても高尿酸血症患者とした。

Q：主論で高尿酸血症は調査項目に入れていないのはなぜか？

A：副論で PsA の発症予測因子に高尿酸血症があることがわかった。主論では調査対象が全例 PsA であったため、対照が項目から除外した。また、上述のように尿酸値は投薬で変動することと、全例で測定する項目ではないため、多施設調査では欠損値が大きくなることが予想されたためである。

Q：関節症状と皮膚症状の重症度は一致するのか？

A：一致しない。しかし、皮膚症状が重症の患者では関節症状を発症することが多いと考えてきたので、今回の研究テーマに挙げた。

Q：なぜ日本人には乾癬が少ないのか？フランス人はどうか？

A：乾癬は遺伝的要因と環境要因が合わさって発症するとされる。欧米と比較し日本人は局面型乾癬によくみられる HLA-Cw6 などの保因が少なく、かつ肥満も少ないため、乾癬患者数が少ないと考えられる。フランス人も肥満が少ない国であるが、白人は日本人よりも有病率が高いため、遺伝的要因として日本人よりも乾癬は多い。

Q：PsA は以前と比較して増加しているようだがその理由は？

A：乾癬はメタボリック症候群との関連が深く、以前と比べると食生活の欧米化などで日本人の肥満者が増えたことが要因であるが、この 10 年においては疾患の認知度の上昇や PsA の診断技術ならびに画像機器の性能の向上が主な要因と考えられる。

Q：解析で皮膚症状軽症群と重症群はどのように分けたのか？

A：皮疹がないもしくは軽症を軽症群とし、中等症と重症を重症群とした。

Q: 掲載された論文には、筆頭、第二、第三著者以外の著者の所属に For the Western Japan Inflammatory Skin Disease Research Group とある。この For の意味は何か？筆頭著者らはこのグループに入っていないのか？

A: 掲載する際の手続きの際に誤ったものであり、全員グループに参加しているメンバーである。

Q: 爪所見のみで OA と PsA が鑑別できるのか？

A: 典型的な爪乾癬の所見がある場合は、PsA の可能性が高いと考えられる。

Q: 体軸病変に TNF- α 阻害剤以外の生物製剤は有効なのか？

A: この数年で PsA に対する IL-17 阻害剤の有効性が証明され、体軸病変にも有効とされる。強直性脊椎炎に適応となった薬剤も存在する。一方で最近 IL-23 阻害剤は付着部炎には有効だが体軸病変には無効であるとする報告が出ている。

Q: 最後に、本研究で何を伝えたいと思っているか？

A: 本研究は日本で最大規模の皮膚科での多施設観察研究であり、皮膚科でも多くの PsA 患者が通院し治療を受けていることを社会に広く知ってもらいたいと考えた。そして、皮膚症状が重症の患者では体軸病変を有することが多いことを認識し、よりよい皮膚症状のコントロールをすべきではないかということ、中高年層では OA のような病態も関与し治療抵抗性となる可能性があるため、リウマチ科・整形外科と連携して診療にあたるべきというメッセージを伝えたいと思っている。

その他幾つかの本研究に関する質問がなされたが、いずれにおいても適切な回答がなされた。

以上の審査の結果、本研究は皮膚科における PsA 診療の役割と現状を示したものであり、皮膚症状と関節症状の関連、中高年層における PsA の病態の違いなどにも考察がなされ、今後の PsA 診療の一助となるものと思われた。また、申請者は本学位論文の内容を中心に幅広い質問に的確に回答し、この課題について深い理解と洞察力を持っていると判断した。

本論文は論文博士の学位論文に値すると評価された。