

乾癬性関節炎の治療

千代田病院 リウマチ科・整形外科

首藤 敏秀

(2025年 第24回博多リウマチセミナー)

乾癬性関節炎(Psoriatic arthritis ;PsA)は、皮膚の炎症性角化症である乾癬に関節症状を合併した慢性炎症性疾患である。本邦では乾癬患者の14～15%にPsAが合併するとの報告がある。進行すれば末梢関節や体軸関節に不可逆的な構造変化と機能障害を来し、予後不良になりうる疾患であり、早期診断、早期治療が重要である^{1,2)}。PsAとRAでは病態が異なるため、RAに有効な治療(IL-6iなど)がPsAに無効であったり、RAには承認されていない治療薬(IL-17iやIL-23iなど)がPsAに有効な場合がある。

PsAでは、末梢関節炎、付着部炎、指趾炎、体軸関節炎、皮膚・爪病変のほか、前部ぶどう膜炎、炎症性腸疾患など様々な病変領域(ドメイン)が罹患する可能性がある。各病変領域ごとに免疫異常の優位なプロセスが異なるとされ、有効な治療薬が異なる場合がある。

PsAの治療方針の参考となる最新のガイドラインや手引きとしては、本邦の脊椎関節炎診療の手引き2020¹⁾や乾癬性関節炎診療ガイドライン(2019)²⁾のほか、GRAPPA推奨2021³⁾などがある。ここでは最近updateされたEULAR推奨2023⁴⁾を中心にPsAの治療について概説したい。

1. PsAに対する薬物治療の主たる選択肢(NSAIDsやステロイド剤以外)

分類	作用機序	一般名(略称)	主な商品名	備考
sDMARDs		メトトレキサート(MTX)	メトレート	～16mg/w
		サラズルスファピリジン(SASP)	(アザルフィジン)	本邦未承認
		レフルノミド(LEF)	(アラバ)	本邦未承認
		シクロスポリン(CyA)	シクロスポリン	用量依存性副作用
bDMARDs	TNF阻害剤	インフリキシマブ(IFX)	レミケード	
		アダリムマブ(ADA)	ヒュミラ	
		セルトリズマブペゴル(CZP)	シムジア	
	IL-17阻害剤	セクキヌマブ(SEC)	コセンテイクス	IL-17Ai
		イクセキズマブ(IXE)	トルツ	IL-17Ai
		ブロダルマブ(BRD)	ルミセフ	IL-17 Receptor A i
		ビメキズマブ(BKZ)	ビンゼレックス	IL-17A/Fi
	IL-23阻害剤	ウステキヌマブ(UST)	ステラーラ	IL-12/23p40i
		グゼルクマブ(GUS)	トテムフィア	IL-23p19i
		リサンキズマブ(RIS)	スキリージ	IL-23p19i
tsDMARDs	JAK阻害剤	ウパダシチニブ(UPA)	リンヴォック	JAK1i
	PDE4阻害剤	アプレミラスト(APM)	オテズラ	PDE4i

表1. PsAに対する薬物治療の主たる選択肢(NSAIDsやステロイド剤を除く)。(文献2,4より引用改変)。商品名に()がついている薬剤は本邦では保険適応未承認。

2. EULAR 推奨 2023 に基づいた治療方針^{4, 5)}

PsA の管理は定期的な疾患活動性の評価と治療の適切な調整により、寛解またはそれに代わる低疾患活動性の目標達成を目指すべきで、treat-to-target 戦略に則って管理されるべきである。

PsA においては各病変領域ごとに治療薬に対する反応が異なることに注意が必要である。例えば、末梢関節炎に対して有効な薬剤でも付着部炎には無効なことがある。そのため患者の症状が解剖学的にどの部位（病変領域）の炎症に由来するものであるか、また関節滑膜炎、腱鞘滑膜炎、付着部炎、体軸関節炎（仙腸関節炎・脊椎炎）、皮膚・爪病変などのうち、いずれの症状が強い（病変が優位か）把握する必要がある。

3. NSAID 単独療法で治療開始が許容される病変は？

PsA 患者の大半は NSAIDs 単独（DMARDs なし）で治療すべきではない。NSAID 単剤療法で治療開始して良いのは、末梢病変が非常に軽度な患者、あるいは付着部炎や体軸病変が主たる罹患部位の患者のみである。予後不良因子のない単および少関節炎（罹患関節 ≤ 4 関節）、付着部炎、体軸関節炎は、まず NSAIDs で治療開始しても良い。しかし単および少関節炎でも予後不良因子のある場合や、多関節炎は最初から DMARDs 療法の適応である（予後不良因子としては、多関節炎のほか構造破壊・CRP/ESR 上昇・指趾炎・爪病変などが挙げられる）。NSAIDs の継続使用は、リスクとベネフィットを常に考慮して適否を判断する。

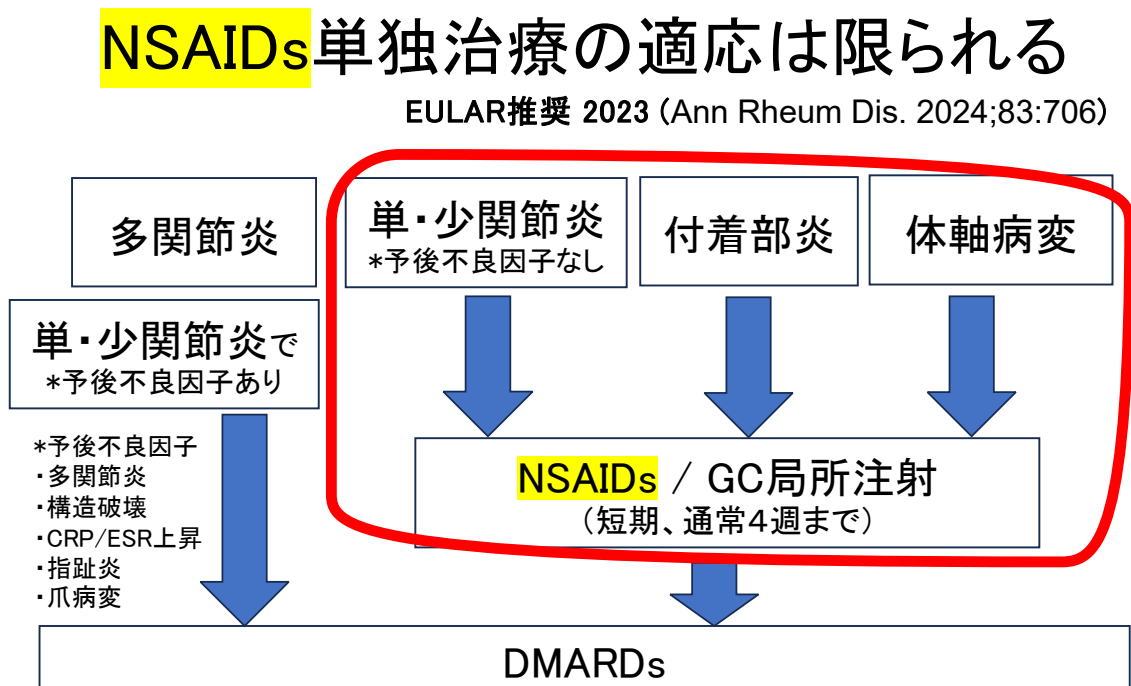


図 1. NSAID 単独療法で治療開始が許容されるのは赤線で囲んだ部分

4. csDMARD の適応

- ▶ 多関節炎の患者、または単関節炎/少関節炎で予後不良因子（上記）がある患者には、迅速に csDMARD を開始するべきであり、臨床的に問題となる程の皮膚病変がある場合、csDMARD (MTX あるいは SASP,

LEF) の中では MTX が推奨される (EULAR 推奨 3)。本邦で PsA に保険適応のある csDMARD は MTX のみであることにも注意が必要である。

- 指趾炎単独の PsA 患者は少関節炎患者と同様にグルココルチコイド注射や csDMARDs で治療をして良い (ただし指趾炎に対する csDMARDs の有効性は今後の課題)。
- 付着部炎に対する MTX の効果について、SEAM 試験 (RCT) で ETN と同等の有効性と示されたため、GRAPPA による PsA の治療推奨 (2021 update) ⁴⁾ では MTX が付着部炎に条件付き推奨になった (しかし EULAR2023³⁾ では推奨されていない)。

➤

5. 末梢関節炎に対する bDMARD の適応

少なくとも 1 つの csDMARD に対して不十分な反応を示す末梢関節炎には、bDMARD による治療を開始すべきである (EULAR 推奨 4)。

Mode of Action	TNFi	IL-12/23i	IL-23i	IL-17Ai	IL-17A/Fi
Drugs	Adalimumab, Certolizumab, (Etanercept), Infliximab, (Golimumab)	Ustekinumab	Guselkumab, Risankizumab	Ixekizumab, Secukinumab	Bimekizumab

表 2. 末梢関節炎に対する bDMARD の選択肢。() 内の薬剤は本邦では PsA に未承認。

6. 末梢関節炎に対する JAKi の適応

少なくとも 1 つの bDMARD が効果不十分な場合、または bDMARD 使用が適切でない場合、JAKi を考慮することができるが、安全性事項を考慮する必要がある (EULAR 推奨 5)。

- ✧ JAK 阻害薬の安全性事項について ; 65 歳以上の患者、現在または過去に長期喫煙歴のある患者、アテローム性動脈硬化性心血管病変またはその他の心血管系危険因子の既往歴のある患者、その他の悪性腫瘍危険因子のある患者、静脈血栓塞栓症の既知の危険因子のある患者には注意が必要。

7. PDE4 阻害剤の適応

軽症で予後不良因子がなく、皮膚病変が限局している少関節炎や付着部炎で、少なくとも 1 つの csDMARD が効果不十分で、かつ bDMARD や JAKi が適切でない患者には、PDE4 阻害剤を考慮することができる (EULAR 推奨 6)。ただし、PDE4 阻害剤に関節破壊抑制のエビデンスはない。

8. 付着部炎に対する bDMARD の適応

明らかな付着部炎があり、NSAIDs または局所グルココルチコイド (GC) 注射に対して十分な反応を示さない患者には、bDMARD による治療を考慮すべきである (EULAR 推奨 7)。

9. 体軸関節炎に対する bDMARD の適応

臨床的に問題となる体軸病変があり、NSAIDs に対して十分な反応を示さない患者には、IL-17A 阻害剤、次いで TNF 阻害剤、IL-17A/F 阻害剤または JAKi による治療を考慮すべきである（EULAR 推奨 8）。体軸性 PsA に特化した RCT があるのは現段階で SEC（MAXIMISE 試験）のみ。

10. 関節外合併症（重度の皮膚病変・炎症性腸疾患・ぶどう膜炎）の存在は治療選択に影響を及ぼす

重度の皮膚病変がある場合の csDMARD としては MTX が望ましい。また、重度の皮膚病変がある場合の b/tsDMARD の選択としては、IL-17Ai または IL-17A/Fi または IL-23i または IL-12/23i が望ましいとされる。

炎症性腸疾患やぶどう膜炎を合併している場合は、TNF モノクローナル抗体や IL-23i、IL-12/23i、JAKi の使用が推奨される（EULAR 推奨 9）。

11. b/tsDMARDs の各病変領域（disease domain）への効果

Target	Disease Domain								
	Arthritis (ACR 70)	Physical function (HAQ)	Skin (PASI 75)	Enthesitis*		Dactylitis*		Radiographic damage (PsA-mSvdHS)	
TNF (ADA, CZP, ETN, IFX, GOL)									
IL-17A (IXE, SEC)									
IL-17A/F (BKZ)									
IL-12/23 (UST)									
IL-23-p19 (GUS, RIS)								GUS	RIS
JAK (TOFA, UPA)				TOFA	UPA	TOFA	UPA	TOFA	UPA
CD80/86 (ABA)									
PDE-4 (APR)									

	Statistically superior compared to placebo (primary or secondary endpoints)		No difference compared to placebo
	Superior compared to placebo; pre-specified post-hoc analysis		Not evaluated / reported
	Not statistically different compared to placebo; numerically better results		

表 3. b/tsDMARDs の各病変領域（disease domain）への効果（文献 5 より引用）

12. PsA の EULAR 推奨 (2023 update) における治療アルゴリズム

PsAの管理に関するEULARの推奨(2023 update)

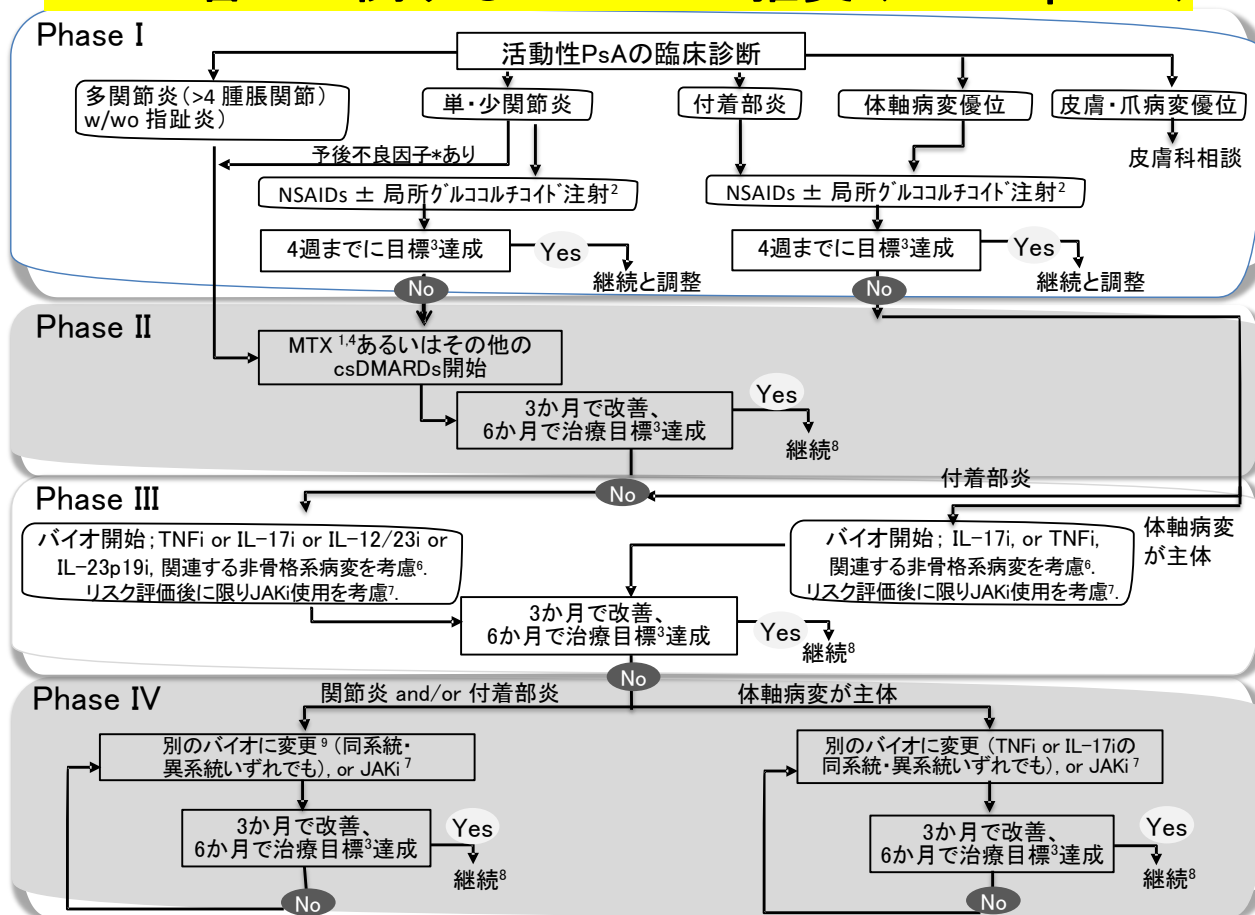


図 2. PsA の管理に関する EULAR の推奨 (2023 update) . (文献 4 より引用作成)

<以下は上図の中の番号の注記⁴⁾>

1. 付着部炎が MTX に反応することを示唆する研究もあるが、エビデンスレベルは低い。
2. 体軸病変にはグルココルチコイドは使用しない。
3. 目標は寛解または低疾患活動性 (特に長期罹患では treat-to-target の推奨に従う)。
4. 重度の皮膚病変がある場合に望ましい、ただし、炎症性腸疾患やぶどう膜炎を合併している場合は、TNF モノクローナル抗体や IL-23i、12/23i、JAKi の使用が推奨される。
5. 改善とは、疾患活動性が少なくとも 50%減少したことを意味する。
6. 関節炎/付着部炎：TNFi または IL-17i または IL-12/23 または IL-23p19i；皮膚：IL-17i または IL-12/23i または IL-23p19；ぶどう膜炎：抗 TNF モノクローナル抗体；IBD：抗 TNF モノクローナル抗体、IL-12/23i、IL-23p19i、JAKi；bDMARD と JAKi が不適切な場合は、軽症の PDE4i の使用を考慮する。
7. JAK 阻害薬については、65 歳以上の患者、現在または過去に長期喫煙歴のある患者、アテローム性動脈硬化性心血管疾患またはその他の心血管系危険因子の既往歴のある患者、その他の悪性腫瘍危険因子のある患者、静脈血栓塞栓症の既知の危険因子のある患者には注意が必要である。
8. 寛解が持続している場合は漸減を考慮する。
9. アバタセプトを含む。

13. 治療目標

治療の本来の目標は寛解を達成することであるが、PsA では寛解の定義がまだ確立されていない。寛解を「疾患活動性がないこと」と定義したとしても、そのような状態になる頻度は現状ではまだ低い（9～18%）ことが報告されている。そのため、代替目標として疾患活動性が低い状態が設定されている。指標としては以下に示すMDA、VLDA、DAPSA などがある。

➤ MDA (Minimum Disease Activity) ^{6,7)}

- ① 圧痛関節数(68 関節) ≤ 1、②腫脹関節数(68 関節) ≤ 1、③乾癬の皮膚重症度スコア PASI ≤ 1 (or 皮膚病変面積 BSA ≤ 3)、④患者の疼痛評価 ≤ 1.5、⑤患者の全体評価 ≤ 2、⑥HAQ ≤ 0.5、⑦付着部圧痛数 ≤ 1 の 7 項目中 5 項目以上を満たす場合、MDA とする。

➤ VLDA (Very Low Disease Activity) ⁸⁾

上記の MDA の①～⑦の 7 項目全てを満たす場合、VLDA とする。

➤ DAPSA (Disease Activity in Psoriatic Arthritis) ⁹⁾

- ①圧痛関節数（68 関節）および②腫脹関節数（66 関節）、③患者の疼痛評価、④患者の全体評価、⑤CRP 値の総和をスコアとしたものである。DAPSA ≤ 4 を remission、DAPSA < 4 ≤ 14 を Low disease activity とするものである。



図 3 . 寛解あるいは低疾患活動性の指標 ; MDA、VLDA、DAPSA

14. GRAPPA による PsA の治療推奨 (2021 update) の各病変領域 (ドメイン) ごとの治療の流れ

GRAPPAによるPsAの治療推奨(2021update)

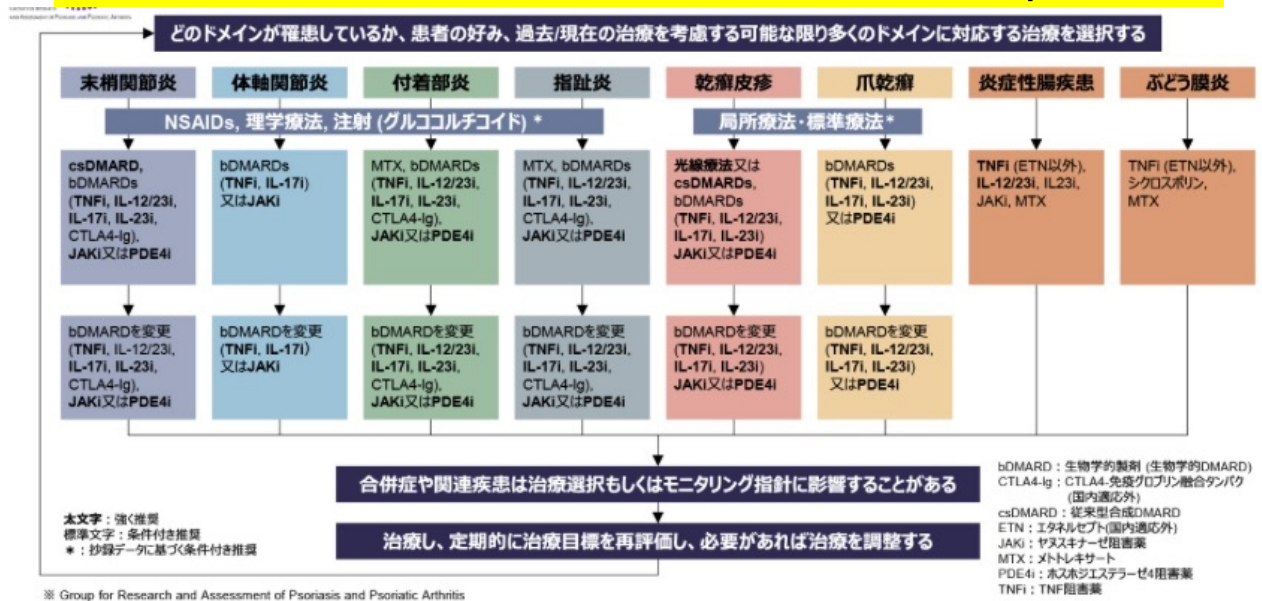


図4. GRAPPAによるPsAの治療推奨(2021 update)の各病変領域(ドメイン)ごとの治療の流れ. いずれの病変が関与しているか、患者の好み、以前の治療やそれに対する反応性、併用療法も考慮し、できるだけ多くの病変に対処するように治療法の選択をする。(文献3より引用). 各病変領域(ドメイン)ごとの補足説明およびPsAの治療薬のエビデンスは文献3および10を参照.

15. PsAのHead to Head trial(表4)

乾癬の皮膚病変に関しては、IL-17iとIL-23iが、TNFiと比較して優れていることが複数の研究で報告されている。IL-23iのウステキヌマブ(UST)はTNFiのエタネルセプト(ETN)よりも有効であったが、IL-17iおよびIL-23iよりも有効性は低かった¹¹⁾。

PsAの治療に関するH2H試験は数件しか発表されていない。SPRIT-H2H試験では、関節炎と乾癬の皮膚病変の複合エンドポイント(ACR50とPASI100の同時達成)を用いて、イキセキズマブはアダリムマブより優れていた¹²⁾。EXCEED試験においてIL-17Aiのセクキヌマブはアダリムマブに対して関節炎(ACR20)のみの評価では有意な優越性を示さなかったが、皮膚病変(PASI90)に対する効果という点では優れていた^{13, 14)}。その他のH2H試験としては、付着部炎の治療(ECLIPSA試験)¹⁵⁾、ETNとMTXの単剤療法および併用療法の有効性を評価したSEAM-PsA試験¹⁶⁾、JAK阻害UPAの有効性をTNFiであるADAと比較した(SELECT-PSA-1試験)¹⁷⁾などがある。

試験名	比較薬剤	対象	結果
SPIRIT-H2H	IXE vs ADA	csDMARD-IR, (naïve to bio and JAKi) n=566	ACR50とPASI100の同時達成率(24週):IXE 36%vs ADA 28%(p=0.04)であり関節炎と皮膚の同時改善の観点ではIXEがやや優位。 PASI100達成率(24週):60% vs 47%(P=0.001)であり、皮膚の改善はIXEが優位。 ACR50は非劣性(ixe 51%、ada 47%、治療差3.9%)であり、関節炎指標のみでは有意差なし。
EXCEED	SEC vs ADA	csDMARD-IR, (bio-naïve) n=853	ACR50+PASI100の同時達成率(52週):SEC 31% vs ADA19%。 PASI100達成率(52週):46% vs 30%。 ACR20においてSECはADAに対して優越性は検証されず。 治療継続率はSECはADAよりも高い。
ECLIPSA	UST vs TNFi	活動性の付着部炎 を有するPsA (オープンラベル)	USTは付着部炎の消失率、皮膚の改善率においてTNFiに優る。関節炎では有意差なし
SEAM-PsA	ETN vs MTX	naïve to bio and MTX	ETN単剤及びETN+MTXはACR改善及びMDA達成率、 X線進行抑制においてMTX単剤より優る。 ETN+MTX併用はETN単剤の有効性と同等。 付着部炎にMTXはETNと同等の有効性。
SELECT-PsA1	UPA vs ADA	csDMARD, PDE4i-IR, (naïve to bio and JAKi)	UPAは種々の指標においてADAに非劣勢(ACR20,X線進行抑制、皮膚の改善など)。 ACR20はUPA30mgがADAより優位。

表 4. 乾癬性関節炎の Head to Head (H2H) trial. (文献 11-17 より作成)

16. 併存症

PsA は、肥満、メタボリックシンドローム、肝疾患（特に脂肪肝）が多く、CVD リスクが高い。GC と NSAIDs の使用は、PsA 患者における心血管合併症の有病率の増加と関連しており、避けるべきとする報告もある¹⁸⁾。PsA 患者における高脂血症は、実臨床ではまだ十分に認識されていないとされる。

また、うつ病や不安神経症などの気分障害、慢性感染症（B 型肝炎、C 型肝炎、HIV、結核、真菌感染症）、悪性疾患（皮膚がんやリンパ腫など）、骨粗鬆症および線維筋痛症/中枢感作などもある。

17. 非薬物療法

非薬物療法として、マインドフルネスに基づくストレス軽減プログラム、ヨガ、太極拳、リラクゼーションなども推奨される¹⁹⁾。これらは患者の症状を改善し、報告された転帰を改善するようである。乾癬患者 130 人（関節症性乾癬患者を含む）を対象に自助介入を実施した無作為化比較試験において、マインドフルネスは、羞恥心を軽減し、QOL を改善することが明らかになった²⁰⁾。

<おわりに>

PsA に対して csDMARDs のほかに、生物学的製剤、JAK 阻害剤、PDE4 阻害剤など、現在様々な作用機序の治療薬が使用可能である²¹⁾が、基本的には国内外の推奨および添付文書に従って使用されるべきである。また、関節外合併症の存在は治療選択に影響するため、多分野の連携（集学的治療）が必要な疾患である。

文献

- 1) 脊椎関節炎診療の手引き 2020, 日本脊椎関節炎学会ほか編. 診断と治療社. 東京. 2020
- 2) 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他編. 日皮会誌. 2019;129:2675-2733.
- 3) Coates L, Soriano ER, Corp N et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA): updated treatment recommendations for psoriatic arthritis 2021. *Nat Rev Rheumatol*. 2022;18:465-479.
- 4) Gossec L, Kerschbaumer A, Ferreira RJO et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2023 update. *Ann Rheum Dis*. 2024;83:706-719.
- 5) Kerschbaumer A, Smolen JS, Ferreira RJO et al. Efficacy and safety of pharmacological treatment of psoriatic arthritis: a systematic literature research informing the 2023 update of the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2024;83:760-774.
- 6) 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.
- 7) 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(10012):2489-98.
- 8) Coates LC, FitzGerald O, Merola JF et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis/Outcome Measures in Rheumatology Consensus-Based Recommendations and Research Agenda for Use of Composite Measures and Treatment Targets in Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70:345-355.
- 9) Schoels MM, Aletaha D, Alasti F et al. Disease activity in psoriatic arthritis (PsA): defining remission and treatment success using the DAPSA score. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:811-8.
- 10) 首藤敏秀. 脊椎関節炎の診断のポイントと最新の治療. 第22回博多リウマチセミナー抄録集 2022.
- 11) Albach FN, Köhm M, Simon D. Head-to-Head-Studien bei Psoriasis und Psoriasis arthritis [Head-to-head studies on psoriasis and psoriatic arthritis]. *Z Rheumatol*. 2024;83:634-640.
- 12) Mease PJ, Smolen JS, Behrens F et al. A head-to-head comparison of the efficacy and safety of ixekizumab and adalimumab in biological-naïve patients with active psoriatic arthritis: 24-week results of a randomised, open-label, blinded-assessor trial. *Ann Rheum Dis* 2020; 79:123-131
- 13) McInnes IB, Behrens F, Mease PJ et al. Secukinumab versus adalimumab for treatment of active psoriatic arthritis (EXCEED): a double-blind, parallel-group, randomised, active-controlled, phase 3b trial. *Lancet* 2020;395:1496-1505
- 14) Gottlieb AB, Merola JF, Reich K et al. Efficacy of secukinumab and adalimumab in patients with psoriatic arthritis and concomitant moderate-to-severe plaque psoriasis: results from EXCEED, a randomized, double-blind head-to-head monotherapy study. *Br J Dermatol*. 2021;185:1124-1134.
- 15) 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;48:632-7.
- 16) Mease PJ, Gladman DD, Samad AS et al. Design and rationale of the Study of Etanercept and Methotrexate in Combination or as Monotherapy in Subjects with Psoriatic Arthritis (SEAM-PsA). *RMD Open*. 2018;4(1):e000606.

- 17) McInnes IB, Anderson JK, Magrey M et al, Trial of upadacitinib and adalimumab for psoriatic arthritis. *N Engl J Med*. 2021; 384: 1227-1239.
- 18) Nowakowski J, Kuzmiersz P, Biedroń G et al. Prevalence of cardiovascular comorbidities in psoriatic arthritis: relationship to clinical phenotype and treatment in a real-life study. *Pol Arch Intern Med*. 2025 Jan 2:16911. doi: 10.20452/pamw.16911. Epub ahead of print.
- 19) Sibilina J, Berna F, Bloch JG et al. Mind-body practices in chronic inflammatory arthritis. *Joint Bone Spine* 2024;91:105645.
- 20) Muftin Z, Gilbert P, Thompson AR. A randomized controlled feasibility trial of online compassion-focused self-help for psoriasis. *Br J Dermatol* 2022;186:955-62.
- 21) Kharouf F, Gladman DD. Advances in the management of psoriatic arthritis in adults. *BMJ*. 2024;387:e081860.