



Inside Psoriatic Disease

心血管疾病

目次

略語	3
皮膚のみにとどまらない	4
乾癬性疾患とCVDとの関連性	6
乾癬性疾患はCVDのリスクを高める	7
CVDおよび心血管イベント（CVE） のリスクを評価するツール	11
乾癬マーチとCVDの発症	12
高血圧による負担増	13
CVDに関連するバイオマーカー	15
疾病管理とCVDリスクへの影響	18
乾癬性疾患患者のCVDリスク軽減のための推奨 事項	20
乾癬性疾患患者への推奨事項	21
医療従事者（HCP）への提言	22
政策立案者への提言	23
結語	24
引用文献	26

略語

BMI – body mass index

CCL20 – chemokine ligand 20

CRP – C-reactive protein

CV – cardiovascular

CVD – cardiovascular disease

CVE – cardiovascular event

FRS – Framingham Risk Score

GlycA – Glycoprotein acetylation

GPP – Generalized Pustular Psoriasis

HLA – human leukocyte antigen

IFN- γ – interferon-gamma

IL - interleukin

MACE – major adverse cardiovascular event

MI – myocardial infarction

FDG PET/CT - Fluorodeoxyglucose F-18 positron emission tomography computed tomography

PCE – Pooled Cohort Equations

RSS – Reynolds Risk Score

SCORE – Systematic Coronary Risk Evaluation

TNF- α – tumor necrosis factor-alpha



皮膚のみにとどまらない

乾癬性疾患は、一般に乾癬とも呼ばれる皮膚の病変の存在によって認識される免疫介在性の慢性疾患である。しかし、この病気は皮膚にとどまらず、乾癬性関節炎として知られる関節や腱にも影響を及ぼしている人が、乾癬患者の約30%を占めている。そのため、乾癬性疾患という言葉が作られ、乾癬と乾癬性関節炎の両方を含んでいる。

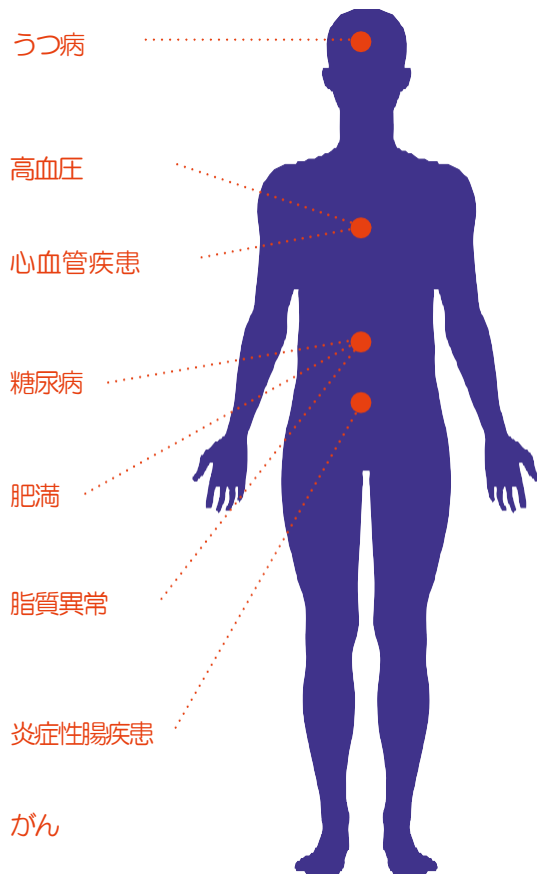
乾癬性疾患患者は、精神疾患（不安や抑うつ）、肥満、高血圧、脂質異常、糖尿病、炎症性腸疾患、メタボリックシンドローム、心血管疾患など、他の関連疾患（併存疾患）を発症するリスクも高い¹。これらの疾患のほとんどは相互に関連しており、他の併存疾患の発症の危険因子と考えられている²⁻⁴。

乾癬性疾患とは？

乾癬性疾患は、主に皮膚、関節、またはその両方など、複数の身体部位に影響を及ぼす全身性の疾患である。皮膚症状と関節症状は同じ疾患の異なる症状である。これらは独立して現れることもある。

乾癬の皮膚症状がある人の3分の1は、関節や腱に影響を及ぼす一種の炎症性関節炎（乾癬性関節炎）を発症します。一部の患者では、関節症状が皮膚病変より先に発現する。

乾癬性疾患患者は他の非感染性疾患の発症リスクが高い



乾癬性疾患とメンタルヘルスや糖尿病など他の併存疾患との関連に関する情報はこちらから：

Mental health

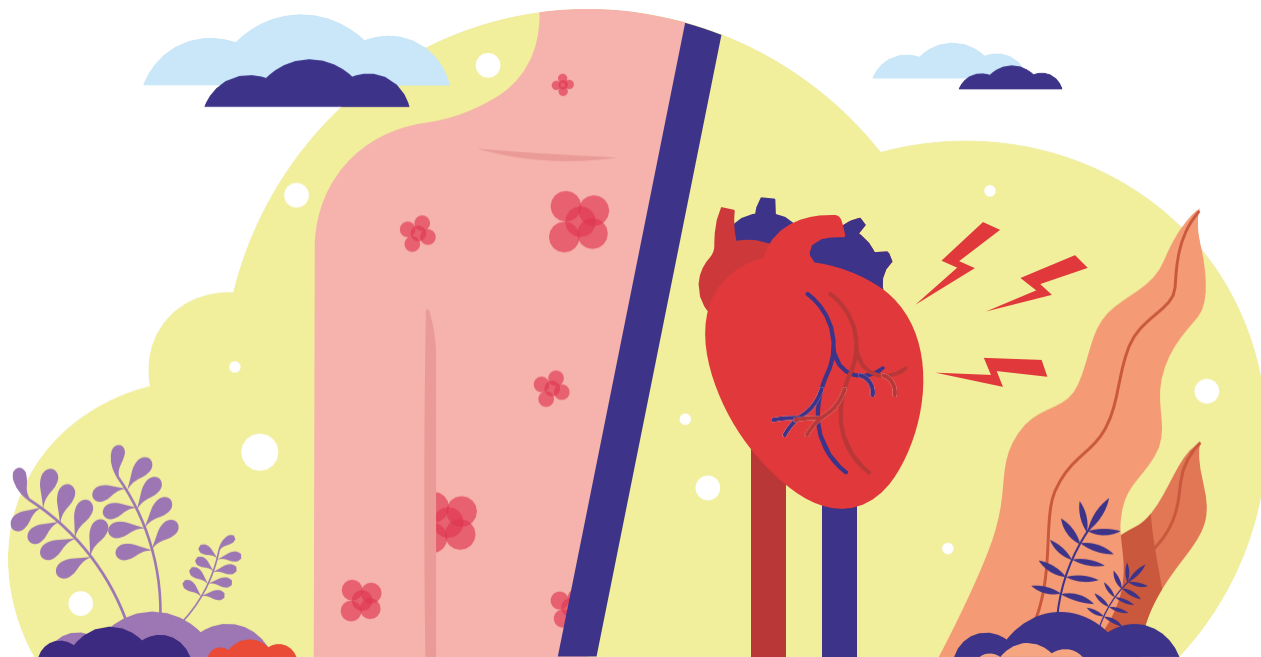


Diabetes



乾癬性疾患とその併存疾患との関連は明らかであり、いくつかの併存疾患の発症リスクは、乾癬性疾患の重症度が高いほど高くなる⁵。適切な疾患管理と併存疾患の監視は、これらの発症を回避し、乾癬患者、ひいては医療制度への負担を軽減するために不可欠な対策である。

乾癬性疾患と個々の併存疾患との関連を分離することは困難である。とはいえ、このレポートでは、乾癬性疾患と心血管疾患（CVD）との直接的な関連が示唆される経路に焦点を当てる。



乾癬性疾患とCVDとの関連性

これら2つの疾患と、重症型の乾癬性疾患におけるCVDリスクの増加との関係は、広範囲に示されている。主な共通点の一つは炎症とその下流への影響である。さらに、他の因子、すなわち危険行動もCVD発症リスクの上昇と関連している。そのような行動には、喫煙、不健康な食習慣、座りがちな生活（運動不足）などがある。これらはまた、肥満、高血圧、高コレステロール、糖尿病などのリスクを高め、結果としてCVDリスクを高める。

このレポートでは、乾癬患者におけるCVD発症のメカニズムについてより詳しく述べる。皮膚の炎症から始まり、CVDに至る一連の過程は乾癬マーズ[®]としても知られている。

“

主な共通点のひとつは、炎症とその下流への影響である。

乾癬性疾患はCVDのリスクを高める

乾癬性疾患とCVDの関連は長年研究されてきた。乾癬性疾患は心筋梗塞、脳卒中、心血管関連死（**MACE**又は主要心血管イベントとも定義される）と関連していることが明らかになっている。

心血管疾患という言葉には、さまざまな病態が含まれる：



アメリカ心臓協会
heart.org

心臓病
心臓と血管の病気で、アテローム性動脈硬化症を伴うことが多い。

心臓発作
血栓によって心臓の血流が遮断される。心筋梗塞とも呼ばれる。

心不全
心臓の拍動はあるが、血液の送り出しが悪くなっている状態。

脳卒中
通常、血栓によって脳への血流が遮断される。

不整脈
心臓の動きが遅くなったり、速くなったり、不規則になったりする。

いくつかの研究で、乾癬性疾患のない人（コントロール）と比較した場合、乾癬性疾患のある人ではCVDの発生率が高いことが示されている。これらの研究では、リスクは通常**オッズ比（OR）**または**ハザード比**として示される（次頁のボックスを参照）。研究では、対照群と比較して、乾癬患者では心筋梗塞、狭心症、非致命的CVD、脳卒中、その他のMACEのリスクが高いことが示されている⁷⁻¹¹。例えば、ドイツで行われたある大規模な研究では、乾癬性疾患のある人は、疾患のない人に比べて平均5年早く心筋梗塞を経験することが示された¹²。さらに、乾癬性関節炎患者は、対照群と比較して、またいくつかのコホートでは乾癬患者と比較して、CVDのリスクがさらに高いことが報告されている。これらの研究では、ORは3.57^{10,13-15}と高かった。

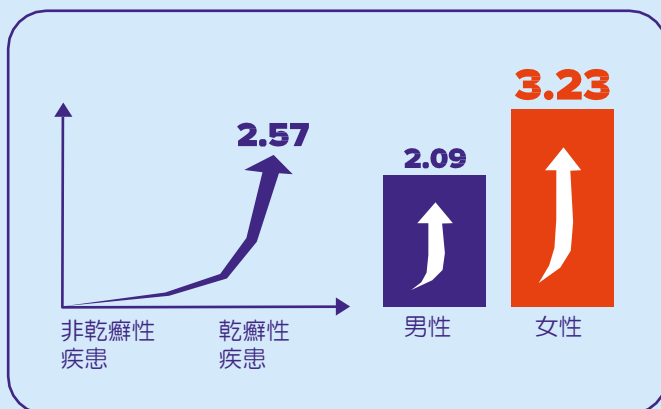
このレポートでは、一般的な乾癬に焦点をあてている、なぜなら、これらはほとんどの科学研究の対象だからだ。乾癬のまれな亜型に関する研究が不足しているにもかかわらず、CVDの増加が見いだされている。Wuらは、中国における健常対照者と比較した場合、乾癬性紅斑症患者におけるCVDのリスクと有病率の増加を示した¹⁶。フランスで行われた汎発性膿疱性乾癬（GPP）患者を対象とした研究では、集中治療室への入院と心筋梗塞の既往との間に相関が認められた（OR 4.29）¹⁷。致死的なGPPの場合、心筋梗塞のORは集中治療室に入室しなかったGPP患者よりもさらに高かった（OR 5.1）¹⁷。これらの研究から、すべてのタイプの乾癬性疾患に注意が必要であり、まれなタイプの乾癬性疾患に罹患している人も、併存疾患の有無をルーチンにチェックすべきであることがわかる。



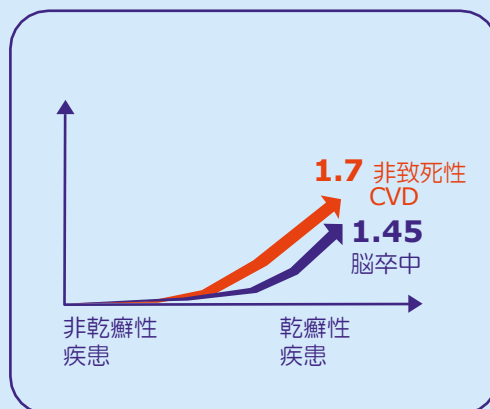
オッズ比（OR）

オッズ比は2つの事象間の関連性の可能性または強さを測定する。ORが1.5は、ある事象が起こるリスクが50%高いことを意味し、逆にORが0.8は、リスクが20%低いことを意味する。

心筋梗塞のOR



非致死性CVDと脳卒中のOR



個々の変数についてリスクを計算するのは難しいが、乾癬性疾患ではいくつかの因子が独立してCVDリスクに影響を及ぼしているようである：



乾癬性疾患の重症度：いくつかの報告では、重症の乾癬性疾患と比較して軽症の乾癬性疾患はCVDのリスクが低いことが示されている^{18,19}。

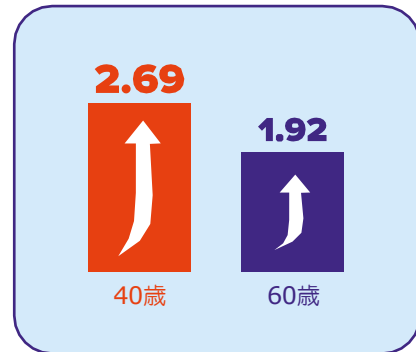
MACEのリスク





乾癬性疾患患者の年齢：若年者ほどCVDのリスクが高いことが研究で示されている。乾癬性疾患のある人となない人を同年齢で比較すると、30歳の心筋梗塞リスクは3.10であり、重度の乾癬性疾患のある60歳では1.36である²⁰⁻²²。これは不可解な所見かもしれないが、若年者は一般的に監視下に置かれることが少なく、CVDのリスクを減少させる薬物療法を受ける機会が少ないというのはもっともなことである。逆に、高齢者はスタチンなどの血圧やCVD発症をコントロールする薬を服用している可能性が高い。60歳のリスクが低いもう1つの理由として、乾癬性疾患で心筋梗塞のリスクが高い人のうち、高齢まで生存する人が少ないことが考えられる。

心血管死のリスク

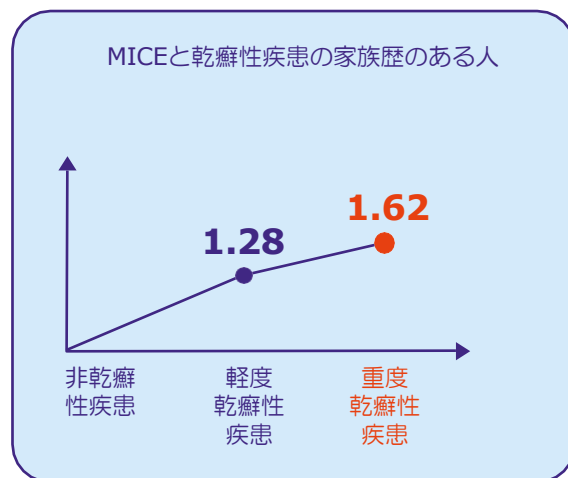


罹病期間：いくつかの研究で、罹病期間とCVDリスクには正の相関があることが示唆されている。Egebergらの研究では、乾癬性疾患の罹病期間が1年延長するごとに1%のリスクが増加することが示されている²³。

家族歴：乾癬性疾患の家族歴があると発症の可能性が高くなることはよく知られている。興味深いことに、乾癬性疾患のある若年者（平均年齢26.6歳）において、MACEの家族歴があると、これらのイベントのリスクが高くなることが示された。このリスクは重症の乾癬性疾患ほど高い。逆に、MACEの家族歴のない若年者にはリスクの増加は認められなかった¹⁸。この結果は、医療従事者が乾癬性疾患の患者からCVDの家族歴の情報を得ることは、CVDリスクの評価と適切なモニタリングの計画に役立つことを示している。

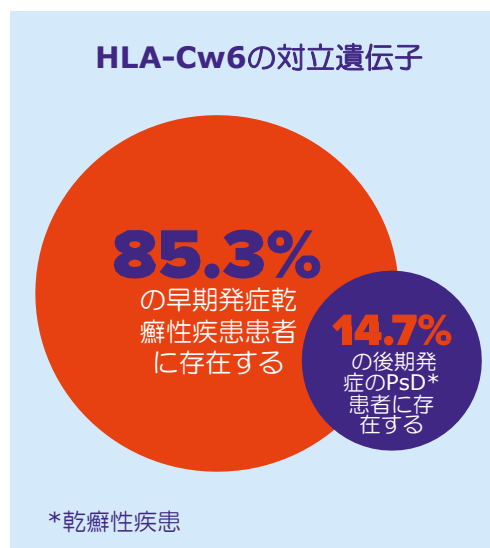
MACEのOR

MACEと乾癬性疾患の家族歴のある人





遺伝的要因：いくつかの遺伝子や染色体領域が乾癬性疾患やCVDの素因の増加と関連している。遺伝と疾患との主な関連性の一つは、HLA-Cw6（ヒト白血球抗原）の対立遺伝子または変異体である²⁴。研究によると、HLA-Cw6は早期発症の乾癬性疾患患者のほとんどに、後期発症の疾患患者よりも多く存在し²⁴、乾癬性疾患患者ではそうでない患者よりも高い有病率であった²⁵。



HLA-Cw6は免疫系²⁶およびCVD²⁷のリスク上昇と関連しており、この対立遺伝子が乾癬性疾患とCVDの二重の負担をもたらすことを示している。別の対立遺伝子であるHLA-Cw1はアジア人に多く、乾癬性疾患や脂質異常（CVDリスク上昇に関連するもう一つの併存疾患）²⁸とも関連している。IL-23の遺伝子変異もまた、乾癬性疾患や早発性冠動脈疾患の発症リスクの増加と関連している^{29,30}。ゲノム研究の技術的進歩とコスト削減により、遺伝子が疾患の発症と進行にどのような影響を与えるかをより深く理解することができるようになった。この知識は、疾患のメカニズム、遺伝子が疾患の重症度に影響を及ぼすかどうか、どのように影響を及ぼすか、治療に対する個人の反応を明らかにする可能性を秘めている。それによって、有効性を高め、副作用を減らす可能性のある個別化治療に近づくことができる。

“

疾患と関連する因子を見つけることは、リスクをより適切に評価し、適切な疾患予防と管理を計画する上で最も重要である。

疾患と関連する因子を見つけることは、リスクをより適切に評価し、適切な疾患予防と管理を計画する上で最も重要である。また、すべての危険因子を考慮した医療従事者のためのガイドラインは、乾癬性疾患患者のCVDの負担軽減に大きな影響を与えることができる。

CVD及び心血管イベント（CVE）のリスクを評価するツール

CVDの発症や心血管イベント（CVE）の発生リスクを正確に推定する方法はいくつか開発されている。そのようなリスクスコアには以下のようなものがある： QRISK-3³¹、Systematic Coronary Risk Evaluation（SCORE）³²、CUORE^{33,34}、Pooled Cohort Equations（PCE）³⁵、Reynolds Risk Score（RSS）^{36,37}、Framingham Risk Score（FRS）^{38,39}などである。スコアの算出に使用されるパラメータに違いはあっても、これ

“

CVDのリスクを迅速に評価するツールの開発は重要であり、応用可能である。これらのツールは、リスクの層別化とモニタリングに使用される他の検査を補完するために使用されるべきである。

らのツールは一般に、リスク評価において、その人の年齢、性別、民族性、総コレステロール、HDLコレステロール、血圧、糖尿病、喫煙状況を考慮する。興味深いことに、CVDリスク予測ツールの性能は、検査対象集団によって異なる。例えば、FRSはマサチューセッツ州フラミンガムの集団データを用いて開発されたものであるが、アメリカ、オーストラリア、ニュージーランドの集団のCVDリスク予測はヨーロッパの集団よりも正確である⁴⁰。逆に、SCOREはヨーロッパ12カ国のコホートから開発されたもので、ヨーロッパ人集団では一般に精度が高い³²。他の研究では、マレーシアのCVDリスク算出にFRSを検証している^{41,42}が、アジア人集団では改訂PCRスコア

がリスク予測に最も有用である⁴²。逆に、SCOREとSCORE2の成績は悪く、アジア人集団のCVDリスクを過大評価している⁴³。

CVDリスクスコアは当初、慢性疾患のない集団のデータを用いて開発されたにもかかわらず、乾癬性疾患患者のような他のコホートにおける妥当性が検証され、比較されてきた。驚くことではないが、上述のさまざまなスコアは、乾癬性疾患集団におけるCVDリスクを異なる精度で予測することができる⁴⁴⁻⁴⁸。また、これらのツールを乾癬性関節炎患者のコホートに適用すると、精度の低下が観察される⁴⁹。乾癬性関節炎を含むリウマチ性疾患患者のリスク計算の精度を向上させるために、欧州対リウマチ連盟（EULAR）はリスクスコアを1.5倍することを推奨した。この推奨により、ある集団⁵⁰では全体的に精度が改善されたが、他の集団では改善されなかった⁴⁸。

CVDのリスクを迅速に評価するツールの開発は重要であり、応用可能である。しかし、特に、それ自体がCVD発症の危険因子となりうる疾患を持つ集団の特定の部分集合に適用する場合、結果の精度を制限するいくつかの要因がある。したがって、これらの検査は、リスクの層別化やモニタリングに用いられる他の検査を補完するために用いられるべきである。

乾癬マーチとCVDの発症

Boehnckeら⁶がまとめた**乾癬マーチ**の概念によれば、全身性の炎症が乾癬性疾患とCVD発症の重要な特徴であるアテローム性動脈硬化症を結びつける因子であることが示唆されている。

乾癬性疾患は免疫介在性の炎症性疾患である。研究によると、乾癬性疾患の炎症に関与するサイトカインなどの分子や細胞は、CVDの発症にも関与していることが判明している。この関連は2つの疾患の直接的な関連を示しており、乾癬性疾患を持つ人はCVDの発症や主要心血管イベント（MACE）のリスクの上昇を認識する必要がある。

乾癬性疾患の発症に関与する引き金やメカニズムが何であるかについては、決定的な理解が得られていないにもかかわらず、本報告では、2つの疾患を結びつける既知の経路について言及する⁵¹⁻⁵⁹。

すべては、皮膚の免疫系を活性化させ、乾癬の発症を開始させる引き金から始まるようだ。このような環境は、IL-17、IL-23、IFN、TNF- α などの炎症性サイトカインが豊富に存在するようになる。これらのサイトカインが大量に存在すると、ケラチノサイト（皮膚の細胞）の増殖が促進され、その結果、皮膚は肥厚し、鱗屑が生じ、TNF- α やIFN- γ を分泌するT細胞が増殖し、分化する。

“

全身性炎症に関連する細胞メカニズムが解明されたことで、CVD発症リスクの上昇に関連する特定の分子を明らかにすることが可能になった。

重症の乾癬性疾患患者では、最初は皮膚から始まる局所的な炎症が全身に拡大するこ

とがある。この拡大は、関節（乾癬性関節炎の発症に関連する）や内皮（血管内膜）を含む、体内のいくつかの臓器に影響を及ぼす可能性がある。炎症によって引き起こされる血管内皮の機能と統合性の変化は、プラーク形成の初期段階を構成し、結果としてアテローム性動脈硬化症を引き起こす。動脈硬化プラークは、好中球、マクロファージ、T細胞、血小板、炎症性分子、細胞外マトリックス、コレステロールや低比重リポ蛋白（LDL）などの脂質でできている。全身性炎症に関連する細胞メカニズムが解明されたことで、CVD発症リスクの上昇に関連する特定の分子を明らかにすることが可能となった。これらの分子は血液中に存在し、炎症のモニタリング、ひいてはCVDリスクの層別化を容易にする。これらの分子については、CVDに関連するバイオマーカーの項で後述する。

血管におけるアテローム性動脈硬化症は、頸動脈内膜中膜層の厚さの増加、動脈硬化、冠動脈石灰化と関連しており、血管の機能を損なう^{55,60-65}。

乾癬性の病変とその微小環境によって引き起こされるIL-17のような炎症性サイトカインが体内に存在することは、CVDのリスクを高める動脈硬化発症のための最悪な状況を作り出す。興味深いことに、GPPは乾癬とは異なる炎症性プロファイルを特徴としているが、GPP患者もMACEリスクが高いようである。GPPと乾癬の関連性についての研究はまだ少ないが、この結果は驚くべきものではない。GPPにおける最も重要なサイトカインの1つであるIL-36は、IL-17とIL-23の発現を誘導し、CVDリスクを増加させることが研究で示されている⁶⁶⁻⁶⁸。

さらに、乾癬性疾患は、心室肥大（筋肉が肥大して血液を送り出しにくくなる）、拡張機能障害（心筋が弛緩せず、血液の送り出しに影響を及ぼす）、駆出率（心臓が鼓動するたびに心臓から送り出される血液の量）の低下とも関連している^{69,70}。これらの変化は、超音波を用いて心臓と血管を可視化する簡便で非侵襲的な技術である心エコー画像診断によって評価することができる。心臓の構造と心機能をモニタリングすることは、乾癬患者におけるCVDリスクの日常的な予防評価として用いられるべきである。特に症状が重い人はCVEを起こしやすいので、この検査は重要である。

高血圧による負担増

高血圧は、世界的に早死にの主な原因となっている。世界保健機関（WHO）によると、12億8000万人の成人（30～79歳）が高血圧であると推定されており、高血圧の成人の約46%は自分が高血圧であることを知らない。さらに、高血圧をコントロールしている成人は5人に1人しかいない。

“

広く蔓延している高血圧は、CVDリスクを高める直接的な影響を持つ併存症であるだけでなく、乾癬性疾患自体が高血圧の発症に関与していることが研究で示されている。

広く蔓延している高血圧は、CVDリスクを高める直接的な影響を持つ併存症であるだけでなく、乾癬性疾患自体が高血圧の発症に関与していることが研究で示されている⁷¹⁻⁷³。このことは、乾癬性疾患患者はCVDのリスクが高く、このリスクを低く抑えるための負担が大きいことを示している。

今日まで、高血圧に関する研究の大部分は、乾癬性疾患におけるこの併存症の有病率に焦点を当ててきた。これらの研究では、軽症および重症の乾癬患者は、疾患のない人と比較して、高血圧のリスクがそれぞれ30～50%高いことが報告されている。さらに、高血圧の有病率は罹病期間と相関しており⁷⁴、乾癬性疾患の関節症状である乾癬性関節炎を有する人は、高血圧を発症するリスクが2倍以上である^{71,75}。

乾癬性疾患患者は高血圧になる可能性が高いだけでなく、正常な血圧の維持を妨げるという負担も大きい⁷³。Armstrongらの研究では、乾癬性疾患のある人は、高血圧で乾癬性疾患のない人に比べて、複数の降圧療法を受けている可能性が高いことが示されている⁷⁶。この調査結果は、乾癬性疾患患者が血圧をコントロールするために、より多くの降圧薬を必要としていることを明確に示している。

高血圧のリスク

アメリカ人集団

1.58



乾癬

2.07



乾癬性
関節炎

高血圧を伴う乾癬患者は：

5倍

降圧薬の単剤治療の可能性が高い

9,5倍

2種類の降圧薬治療の
可能性が高い

16,5倍

降圧薬の3剤併用の
可能性が高い

19,9倍

降圧薬の4剤併用又は中枢作用薬
投与の可能性が高い

乾癬性疾患と高血圧を結びつけるメカニズムについては、いくつかの研究がある。両疾患にとって重要な因子の間には関連があるようである。高血圧関連因子は乾癬性疾患の患者において高レベルで発現しており、しばしば疾患の重症度と関連していることから、両者の相関が示唆される。IL-17は、乾癬性疾患の発症に関与する炎症性サイトカインの一つであるが、アンジオテンシンII誘発性高血圧とも関連している⁷⁷。レニン-アンジオテンシン系のタンパク質のひとつであるレニンは、乾癬患者の病変皮膚で上昇することが分かっており⁷⁸、この2つの疾患の関連を裏付けている。また、血圧の調節に重要な血管収縮物質であるエンドセリン-1の内皮やケラチノサイトでの発現も乾癬患者では高い^{79,80}。さらに、エンドセリン-1の増加は乾癬性疾患の重症度と相関している^{79,80}。これらの所見は、乾癬性疾患における高血圧発症の追跡可能な徴候を示しており、その結果、CVDのリスクを増大させる。乾癬性疾患患者における炎症、エンドセリン-1発現および血圧のモニタリングは、リスクを評価し、高血圧およびCVDの進行を予防するための重要な手段である。

CVDに関連するバイオマーカー

バイオマーカーとは、病気のリスクや転帰を診断したり、モニターしたり、層別化したりするために使われる分子のことである。これらのバイオマーカーは、たとえば血液中に見出すことができ、容易に分析することができる。乾癬性疾患の疾患メカニズムがより深く理解されたため、疾患の発症、進行、重症度に関連する主要な分子が同定された。これらのバイオマーカーは、併存疾患の発症リスクの評価など、疾患の早期発見に用いることができる。

いくつかのバイオマーカーがCVDと関連している。たとえば、乾癬性疾患やCVDの発症と進行に関与する炎症性サイトカインTNF- α 、IL-17などである。その他の重要なバイオマーカーを以下に挙げる。

“

バイオマーカーとは、病気のリスクや転帰を診断したり、モニターしたり、層別化したりするために使われる分子のことである。これらのバイオマーカーは、例えば血液中に見出すことができ、容易に分析することができる。

CRP

C反応性蛋白（CRP）は、炎症の引き金となるサイトカイン（IL-6^{81,82}など）に反応して肝細胞で合成される蛋白である。CRPは動脈硬化の主要なメディエーターであり、CVDの発症に不可欠なステップであることが研究で示されている。その機能から、CRPは心血管リスクの主要なマーカーの一つである。そのため、CRPとIL-6は炎症とCVDリスクの層別化に有効なバイオマーカーである^{82,83}。実際、CRPはCVDリスクの予測に使用された最初のマーカーの一つであり⁸⁴、前述のリスクスコアのパラメータとして使用されている。乾癬性疾患では、上記の所見と一致して、CRPは対照群と比べて有意に高値で、10倍も高い^{75,85}。

GlycA

GlycAは血漿糖タンパク質上の可動性糖鎖残基を検出するシグナルである。簡単に言えば、GlycAは炎症のマーカーであり、アテローム性動脈硬化症に関連する。この信号はFDG PET/CTを用いて検出される。FDG PET/CTは、癌、炎症、心臓や脳の活動や機能を検出するために日常的に使用されている高度なイメージング技術である。研究では、GlycAとCVDおよびCVEとの間に正の有意な相関があることが示されている^{86,87}。重要なことは、乾癬性疾患の患者も対照群と比較してGlycAが有意に増加しており、疾患の重症度やCVDリスクの増加と関連していることである⁸⁸。FDG PET/CTは多くの患者にとって利用できないかもしれないが、この知見はGlycAの定量化による乾癬性疾患におけるCVDリスクのモニタリングを支持するものである。

CCL20

バイオマーカーとして使用できる他の分子は、CCL20（ケモカインリガンド20）とホモシステインである。CCL20（ケモカインリガンド20）は、血液中に検出される炎症性サイトカインで、血管内皮の炎症と関連している⁸⁹。ホモシステインはアミノ酸の一種で、血中濃度が高い場合、CVDのリスク上昇と関連している⁹⁰⁻⁹²。乾癬患者におけるCCL20とホモシステインの分析では、対照群と比較してこれらの分子のレベルが高いことが示された^{89,93}。

Neutrophils

好中球は自然免疫系の細胞で、生体防御の第一線であり、炎症の初期段階の一部である。好中球の主な役割の一つは、病原体の検出と分解である。好中球は乾癬プラークで高濃度に認められ、好中球マーカーも乾癬患者の血液中で増加している^{94,95}。好中球マーカーの増加は血管の炎症でも見られ、乾癬性疾患と全身の炎症との相関を示している。好中球は、乾癬性疾患における全身性炎症に関連する最も重要なサイトカインのひとつであるIL-17⁵⁶の主な供給源のひとつである。さらに、好中球はCVD、すなわち急性冠動脈イベントとも関連している⁹⁶。これらの知見や他の知見から、好中球マーカーや好中球対リンパ球比は、乾癬患者における全身性炎症やアテローム性動脈硬化症を予測するツールとして使用できることが示唆される⁹⁷⁻¹⁰⁰。

このセクションで述べたように、いくつかの分子、その多くは血液中に存在する分子の分析と定量化により、乾癬患者の炎症とCVDのリスクを評価することができる。重要なことは、バイオマーカーは症状が現れる前に検出されることがあるということである。乾癬性疾患の良好な管理とともに、これらの分子のルーチンチェックを実施することは、CVDの発症を予防するための早期発見と介入に有益であろう。

“

乾癬性疾患の良好な管理とともに、これらの分子の定期的な検査を実施することは、CVDの発症を予防するための早期発見と介入に有益であろう。



疾病管理とCVDリスクへの影響

乾癬の重症度に応じて、さまざまな治療法がある。第一に考えられる治療法は、健康的な生活習慣を守ることで、これには健康的な食事、運動、喫煙や過度の飲酒など病気を悪化させる可能性のある行動を避けることが含まれる。これに加えて、医療機関のアドバイスに従った積極的な治療法もある。光線療法、非ステロイドまたはステロイド外用薬（抗炎症作用のある成分を含む）、全身療法（DMARTs—疾患修飾性抗リウマチ薬—や生物学的製剤などの経口薬や注射薬など、作用機序や治療標的によって異なる）などがある。

適切な治療が行われれば、乾癬性疾患に伴う症状だけでなく、関連する併存疾患の症状も改善される。このような副次的な効果は、特に光線治療以外の全身治療でみられる。一例として、光線治療はCVDのリスク軽減に大きな影響を与えないようである¹⁰¹。

多くの研究が、治療がCVDリスクに与える影響について研究している。その結果、治療の種類によってCVDに対する結果が異なることが指摘されている。ここでは、この分野で行われた研究から得られた主な知見をいくつか紹介する。

DMARTsは心血管系にさまざまな影響を及ぼす。CVDやCVEの発症に影響を与えないか、あるいは発症率を低下させるものもあれば、CVD発症の可能性を高めるものもある¹⁰²⁻¹⁰⁵。一部のDMARTs、たとえばシクロスポリン服用時にリスクが増加するのは、腎機能を損ない、CVDの危険因子である高血圧や高脂血症を引き起こす可能性があるためである。逆に、メトトレキサートは低用量でも他の治療との併用でもCVDのリスクを低下させるDMARTである。そのリスクは標準用量で21%、低用量で50%減少すると報告されている¹⁰⁶。この興味深い事実について著者らが示した可能性のある説明は、メトトレキサートを高用量で服用している人は乾癬性疾患がより重症であったり、長く患っている可能性があり、それだけでCVDリスクが上昇するというものである。他の研究でも同様の報告があり、CVDリスクは20~47%減少した^{102,107,108}。さらに、メトトレキサート療法はCRP値を63%低下させた。CVDとの関連については、すでに本レポートで述べたとおりである¹⁰⁹。

DMARTsと同様に、生物学的製剤もCVD発症リスクに異なる影響を及ぼす。IL-17阻害薬に関する研究では、この治療がMACEのリスクに影響を与えないことを示しているようである¹⁰⁵。しかし、ある研究では、内皮機能の評価である血流依存性血管拡張反応が抗IL-17治療により有意に改善することが示されており¹¹⁰、心血管系への有益性が示唆されている。IL-12/23阻害薬による治療結果は矛盾している。MACEリスクに対す

る治療効果を示さない研究がある一方で^{102,111,112}、CVDリスクが増加し、対照群の2倍に達したという報告もある^{105,113}。TNF- α 阻害薬に関しては、CVEに対する最善の予防効果を示す研究で一致している。いくつかの研究で、TNF- α 阻害薬を服用した場合、外用薬やメトトレキサートなどの全身薬、異なるクラスの生物学的製剤や光線療法^{62,102,114-117}と比較して、MACEやCVDのリスクが低下することが示されている。さらに、Wuらによる研究では、TNF- α 阻害薬による治療は、6ヵ月追加することによりCVリスクを11%減少させることが示されている¹¹⁷。抗TNF療法はまた、炎症を抑制し¹¹⁸、動脈硬化と冠動脈疾患の進行を遅らせ^{119,120}、血流を介した拡張を改善し¹²¹、GlycA、CRP、ホモシステインなどのバイオマーカーを減少させるようである^{88,122}。これらはCVDに関連する危険因子の改善を示す重要な所見である。

乾癬性疾患の改善を目的とした治療が併存疾患の発生率にどのような影響を与えるかについての知識が必要であり、処方時に考慮すべきである。CVDのような併存疾患の家族歴や、乾癬性疾患に関連する症状以外の個人の健康状態を評価することは、医療従事者向けのガイドラインで実施されるべきである。

“

CVDのような併存疾患の家族歴や、乾癬性疾患に関連する症状以外の個人の健康状態を評価することは、医療従事者向けのガイドラインで実施されるべきである。



乾癬性疾患患者のCVDリスク軽減のための提言

乾癬性疾患患者におけるCVDリスクの軽減は極めて重要である。EULAR（European League Against Rheumatism）のようなワーキンググループは、乾癬性関節炎を含むリウマチ性疾患患者におけるCVDリスク管理のための原則と勧告のリストを作成した¹²³。このような勧告をガイドラインに取り入れることは、乾癬性疾患の改善とCVD発症率の減少につながる。その結果、乾癬性疾患患者や医療システムにとって、疾患や合併症の負担が軽減される可能性がある。

ここでは、対象者別に分類された提言を紹介する。

“

乾癬性疾患はCVD発症の独立した危険因子である。従って、乾癬性疾患患者は、乾癬性疾患をコントロールすることが推奨される。

乾癬性疾患患者への提言

このレポートで述べたように、CVDのリスクを高める要因はいくつかある。喫煙、悪い食習慣、座りがちな生活（運動量の少なさ）などの危険因子を改め、より健康的な生活習慣を実践すべきである。残念ながら、食事や活動的なライフスタイルには一長一短がある。とはいえ、加工食品を減らして野菜や果物を多く食べる、毎日の散歩の回数や時間を増やす、といった変化は、より健康的な行動を実践し始めるよい方法である。

ライフスタイルを変えることで、乾癬性疾患患者に多い過体重を減らすことができる。過体重や肥満は乾癬性疾患の重症度を高めるだけでなく¹²⁴⁻¹²⁶、糖尿病、高コレステロール血症、脂質異常症、高血圧などの併存疾患のリスクを高め、ひいてはCVDのリスクも高めるようである。いくつかの研究で、体重の減少が乾癬性疾患とその併存疾患の改善に関連することが示されている^{127,128}。ある研究では、体重減少を経験した人の中には、全身薬の服用を中止できた人もいた¹²⁷。

現代社会では、ダイエットに関する情報や推奨事項が氾濫しているが、その中には科学的根拠がほとんどないものもある。こうした情報は、誰にとっても有益とは限らない。同時に、多くの国や地域では新鮮な食品を手に入れることが難しかったり、手に入れにくかったりするため、食生活を変えることは非常に難しいことでもある。したがって、訓練を受けた専門家によるサポートが非常に重要である。

乾癬性疾患はCVD発症の独立した危険因子である。従って、乾癬性疾患患者には、乾癬性疾患をコントロールすることが推奨される。ストレスの誘因を避け、治療計画に従い、家族や患者団体のサポートを得ることが、取り入れることのできるいくつかの戦略である。



減量は：

PASIとDLQI
をそれぞれ2
ポイント下げ
る

CVDの主な要因の一つとして肥満を認識することの重要性を強調する世界心臓協会の記事



医療従事者（HCP）への提言

リスクと生活習慣の変化について話し合う

乾癬性疾患患者を関与させる重要な方法の一つは、他の併存疾患を発症するリスクやそのようなリスクを減らすために何ができるかを含め、疾患の詳細について話し合うことである¹²⁹。医療従事者は、不快感を与えたり患者との関係を損なったりすることを避けるために、そのような会話を控えるのだとよく言う。しかし、乾癬性疾患患者とともに生きる人々は、病気や併存疾患について、またそれらをどのように管理するのが最善であるかについて、医師ともっと話し合えることを望んでいると報告している。

生活習慣の変化に関しては、医療従事者は乾癬性疾患患者に、より健康的な食事を選択し、喫煙やアルコール摂取を減らし、定期的に運動し、精神的な健康に留意するよう助言する重要な役割を果たす。理想的には、栄養士、臨床心理士、理学療法士を紹介することで、乾癬性疾患患者が健康目標を達成するために必要な個別化されたサポートを提供することである。

乾癬性疾患の治療薬の中にはCVDのリスクを高めるものがある。すでにCVDの素因があったり、リスクが高まったりしている人にそのような治療薬を処方する場合には、この点を考慮することが不可欠である。危険因子が存在する場合は、循環器専門医に紹介し、専門的な治療を受けることが有益である。重要なことは、心臓病の主要な予防薬であるスタチン^{131,132}は乾癬性疾患には悪影響を及ぼさないということである。治療を受けている人の安全性を確保するためには、監視を強化することがさらに重要になる。

定期的な監視プログラムの実施

このレポートでは、CVDの発症リスクを知ることができる主なツールとバイオマーカーをリストアップした。コレステロール値（LDLとHDL）、グルコース値、血圧、BMI（肥満度）などを定期的にチェックすることは、病気の進行をモニターする比較的簡単な方法であり、フラミンガンリスクスコア（Framingham Risk Score）のようなリスク計算スコアを用いることで、CVDの全体的なリスクをモニターすることができる^{129,130}。他の方法論も、より高価で、臨床の場ではあまり利用できないが、CVDのリスクを評価するのに利用できる。CRPやIL-17などの血液検査でモニターできるものもあれば、頸動脈内膜中膜硬化度や冠動脈石灰化などの超音波検査でモニターできるものもある。疾患進行の正確なモニタリングは、疾患管理と治療に関して十分な情報に基づいた決定を下すのに役立つであろう。



CVDの併存は、乾癬患者の生活にいくつかの影響を及ぼす：

CVDは精神的・身体的幸福を著しく低下させ、仕事の生産性や一般的な活動に大きな影響を与える。

また、監視前の6ヵ月間に**医療機関の受診回数が1.9回多い**など、リソースの使用量も多い。同様に、ERの受診や入院は、CVD併存群で2～3倍多かった。

政策立案者への提言

医療へのアクセス と質の向上

乾癬性疾患とCVDは、これらの疾患を持つ人々にとって大きな負担となっている。CVDは依然として世界的に死因の第1位であり、CVDの予防とケアを改善することが世界的に急務である。乾癬性疾患とCVDの関連が証明されたことは、集学的治療の実施と投資の必要性を補強している。これには、プライマリケア医、皮膚科医、リウマチ科医、循環器科医、臨床心理士、栄養士、理学療法士などが含まれる。乾癬性疾患とCVDなどの併存疾患を管理し、罹患率、負担、関連コストを削減するために、乾癬性疾患患者に対するよりよいケアとサポートが優先されるべきである。

このレポートでは、世界心臓病連盟（WHF）と歩調を合わせ、たとえば、プライマリヘルスケアにおけるCVD予防・治療ユニットの導入を増やすよう、政策立案者に行動を呼びかけている。

先進的治療への アクセスを容易にする

研究により、治療、特に一部の全身療法がCVDのリスクを減少させることが示されている。乾癬性疾患を改善するだけでなく、治療を受けている人々の健康も改善し、他の併存疾患のリスクも低減するような、最も適切な治療法へのアクセスが優先されるべきである。

世界心臓病連盟 State of the heart

心血管疾患に関する
報告



乾癬性疾患および関連 する併存疾患に対する 認識を高める

乾癬性疾患と併存疾患のリスクの増加に関する情報を広める必要性は依然として高い。そのような併存疾患の発生を減少させるような生活習慣の改善やケアを取り入れることができる。たとえば、プライマリケア施設などにおいて、認知・教育キャンペーンを普及させ、すぐに利用できるようにすべきである。

医療従事者に対する 必修教育と研修の実施

乾癬性疾患に関する知識は常に更新されている。他の疾患における乾癬性疾患の影響についての理解も同様である。このような理由から、乾癬性疾患の患者をケアする医療従事者は、疾患、治療オプション、そしてそれらが併存疾患のリスクにどのように影響するかについての最新の知識を得ることが急務である。情報を容易に入手するためのガイドラインを用いた補完的なトレーニングも有益であろう。

結語

乾癬性疾患とCVDの間には明確な関連性があり、それは乾癬性疾患が重症であるほど強い。乾癬性疾患発症の最初の引き金と考えられている局所炎症が全身に拡大し、心血管系に定着すると、CVD発症の引き金となり、CVEのリスクを増大させる。重要なことは、効果的な治療を含む良好な乾癬性疾患の管理は、全身性の炎症を抑制し、結果としてCVDのリスクを減少させることができるということである。

乾癬性疾患におけるCVDの発症率を減少させることは、健康的なライフスタイルを守るべき患者、併存症のリスクを説明しサポートを提供すべき医療従事者、適切な疾患管理のためのインフラやガイドラインを作成し実施すべき政策立案者の間で共有されるべき責任である。乾癬性疾患患者、医療従事者、政策立案者を巻き込み、団結させることで、医療政策に影響を与え、統合ケア戦略を推進し、併存疾患のスクリーニングが標準的な診療となることを目指す。

乾癬性疾患とCVDという二重の健康課題に取り組むことで、疾患の転帰を改善し、生活の質を高め、相互に関連するこれらの疾患の長期的な負担を軽減することができる。

引用文献

1. Branisteanu, D. E. *et al.* Cardiovascular comorbidities in psoriasis. 23, (2022).
2. Favarato, M. H. *et al.* Hypertension and diabetes significantly enhance the risk of cardiovascular disease in patients with psoriatic arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 32, 182–187 (2014).
3. Ma, C., Harskamp, C. T., Armstrong, E. J. & Armstrong, A. W. The association between psoriasis and dyslipidaemia: a systematic review: Psoriasis and dyslipidaemia. *Br. J. Dermatol.* 168, 486–495 (2013).
4. Takeshita, J. *et al.* Psoriasis and comorbid diseases. *J. Am. Acad. Dermatol.* 76, 377–390 (2017).
5. Yeung, H. *et al.* Psoriasis Severity and the Prevalence of Major Medical Comorbidity: A Population-Based Study. *JAMA Dermatol.* 149, 1173 (2013).
6. Boehncke, W.-H., Boehncke, S., Tobin, A.-M. & Kirby, B. The ‘psoriatic march’: a concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity. *Exp. Dermatol.* 20, 303–307 (2011).
7. Gladman, D. D. *et al.* Cardiovascular morbidity in psoriatic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 68, 1131–1135 (2009).
8. Jung, K. J. *et al.* Increased risk of atherosclerotic cardiovascular disease among patients with psoriasis in Korea: A 15-year nationwide population-based cohort study. *J. Dermatol.* 46, 859–866 (2019).
9. Kaye, J. A., Li, L. & Jick, S. S. Incidence of risk factors for myocardial infarction and other vascular diseases in patients with psoriasis. *Br. J. Dermatol.* 159, 895–902 (2008).

10. Li, W.-Q. *et al.* Psoriasis and risk of non-fatal cardiovascular disease in U.S. women: a cohort study: Nonfatal CVD in women with psoriasis. *Br. J. Dermatol.* 166, 811–818 (2012).
11. Miller, I. M., Ellervik, C., Yazdanyar, S. & Jemec, G. B. E. Meta-analysis of psoriasis, cardiovascular disease, and associated risk factors. *J. Am. Acad. Dermatol.* 69, 1014–1024 (2013).
12. Karbach, S. *et al.* Impact of Psoriasis on Mortality Rate and Outcome in Myocardial Infarction. *J. Am. Heart Assoc.* 9, e016956 (2020).
13. Ahlehoff, O. *et al.* Psoriasis is associated with clinically significant cardiovascular risk: a Danish nationwide cohort study. *J. Intern. Med.* 270, 147–157 (2010).
14. Charlton, R. *et al.* Risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease in an incident cohort of people with psoriatic arthritis: a population-based cohort study. *Rheumatology* 58, 144–148 (2019).
15. Li, L. *et al.* Rates of Cardiovascular Disease and Major Adverse Cardiovascular Events in Patients With Psoriatic Arthritis Compared to Patients Without Psoriatic Arthritis: *JCR J. Clin. Rheumatol.* 21, 405–410 (2015).
16. Wu, C., Yu, C., Yang, Y. & Jin, H. Heart failure in erythrodermic psoriasis: a retrospective study of 225 patients. *Front. Cardiovasc. Med.* 10, 1169474 (2023).
17. Ohn, J., Choi, Y.-G., Yun, J. & Jo, S. J. Identifying patients with deteriorating generalized pustular psoriasis: Development of a prediction model. *J. Dermatol.* 49, 675–681 (2022).
18. Egeberg, A. *et al.* Family history predicts major adverse cardiovascular events (MACE) in young adults with psoriasis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 75, 340–346 (2016).
19. Gelfand, J. M. *et al.* The Risk of Stroke in Patients with Psoriasis. *J. Invest. Dermatol.* 129, 2411–2418 (2009).
20. Ahlehoff, O. *et al.* Psoriasis and risk of atrial fibrillation and ischaemic stroke: a Danish Nationwide Cohort Study. *Eur. Heart J.* 33, 2054–2064 (2012).
21. Gelfand, J. M. *et al.* Risk of Myocardial Infarction in Patients With Psoriasis.
22. Mehta, N. N. *et al.* Patients with severe psoriasis are at increased risk of cardiovascular mortality: cohort study using the General Practice Research Database. *Eur. Heart J.* 31, 1000–1006 (2010).
23. Egeberg, A. *et al.* The relationship between duration of psoriasis, vascular inflammation, and cardiovascular events. *J. Am. Acad. Dermatol.* 77, 650–656.e3 (2017).
24. Henseler, T. & Christophers, E. Psoriasis of early and late onset: Characterization of two types of psoriasis vulgaris. *J. Am. Acad. Dermatol.* 13, 450–456 (1985).
25. Szczerkowska-Dobosz, A., Szczerkowska, W. P. & Roszkiewicz, J. Psoriasis vulgaris with the early and late onset--HLA phenotype correlations. *Arch Immunol Ther Exp* 44, 265–269 (1996).
26. Allen, M. H. *et al.* The Major Psoriasis Susceptibility Locus PSORS1 Is not a Risk Factor for Late-Onset Psoriasis. *J. Invest. Dermatol.* 124, 103–106 (2005).

27. Lu, Y. *et al.* Association of Cardiovascular and Metabolic Disease Genes with Psoriasis. *J. Invest. Dermatol.* 133, 836–839 (2013).
28. Huang, Y.-W. & Tsai, T.-F. HLA-Cw1 and Psoriasis. *Am. J. Clin. Dermatol.* 22, 339–347 (2021).
29. Patrick, M. T. *et al.* Shared genetic risk factors and causal association between psoriasis and coronary artery disease. *Nat. Commun.* 13, 6565 (2022).
30. Piaserico, S., Orlando, G. & Messina, F. Psoriasis and Cardiometabolic Diseases: Shared Genetic and Molecular Pathways. *Int. J. Mol. Sci.* 23, 9063 (2022).
31. Hippisley-Cox, J. *et al.* Derivation and validation of QRISK, a new cardiovascular disease risk score for the United Kingdom: prospective open cohort study. *BMJ* 335, 136 (2007).
32. Conroy, R. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur. Heart J.* 24, 987–1003 (2003).
33. Giampaoli, S. CUORE: a sustainable cardiovascular disease prevention strategy. *Eur. Soc. Cardiol.* 14, 161–162 (2007).
34. Palmieri, L. *et al.* CUORE project: implementation of the 10-year risk score. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* 18, 642–649 (2011).
35. Goff, D. C. *et al.* 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk. *J. Am. Coll. Cardiol.* 63, 2935–2959 (2014).
36. Kawada, T. Reynolds Risk Score as a Risk Assessment Tool for Cardiovascular Disease After 10 Years: Its Strong Relationship With Blood Pressure. *J. Clin. Hypertens.* 14, 571–572 (2012).
37. Ridker, P. M., Buring, J. E., Rifai, N. & Cook, N. R. Development and Validation of Improved Algorithms for the Assessment of Global Cardiovascular Risk in Women: The Reynolds Risk Score. *JAMA* 297, 611 (2007).
38. Dawber, T. R., Meadors, G. F. & Moore, F. E. Epidemiological Approaches to Heart Disease: The Framingham Study. *Am. J. Public Health Nations Health* 41, 279–286 (1951).
39. Kannel, W. B., McGee, D. & Gordon, T. A general cardiovascular risk profile: The Framingham study. *Am. J. Cardiol.* 38, 46–51 (1976).
40. Eichler, K., Puhon, M. A., Steurer, J. & Bachmann, L. M. Prediction of first coronary events with the Framingham score: A systematic review. *Am. Heart J.* 153, 722–731.e8 (2007).
41. Chia, Y. C., Gray, S. Y. W., Ching, S. M., Lim, H. M. & Chinna, K. Validation of the Framingham general cardiovascular risk score in a multiethnic Asian population: a retrospective cohort study. *BMJ Open* 5, e007324 (2015).
42. Kasim, S. S. *et al.* Validation of the general Framingham Risk Score (FRS), SCORE2, revised PCE and WHO CVD risk scores in an Asian population. *Lancet Reg. Health - West. Pac.* 35, 100742 (2023).
43. Choi, J. *et al.* SCORE and SCORE2 in East Asian Population. *JACC Asia* 4, 265–274 (2024).

44. Eder, L., Chandran, V. & Gladman, D. D. The Framingham Risk Score underestimates the extent of subclinical atherosclerosis in patients with psoriatic disease. *Ann. Rheum. Dis.* 73, 1990–1996 (2014).
45. Galarza-Delgado, D. A. *et al.* Cardiovascular risk reclassification according to six cardiovascular risk algorithms and carotid ultrasound in psoriatic arthritis patients. *Clin. Rheumatol.* 41, 1413–1420 (2021).
46. Hughes, D. M., Coronado, J. I. C., Schofield, P., Yiu, Z. Z. N. & Zhao, S. S. The predictive accuracy of cardiovascular disease risk prediction tools in inflammatory arthritis and psoriasis: an observational validation study using the Clinical Practice Research Datalink. *Rheumatology* kead610 (2023) doi:10.1093/rheumatology/kead610.
47. Kommoss, K. S. *et al.* Cardiovascular comorbidity in psoriasis – psoriatic inflammation is more than just skin deep. *JDDG J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 21, 718–725 (2023).
48. Navarini, L. *et al.* Performances of five risk algorithms in predicting cardiovascular events in patients with Psoriatic Arthritis: An Italian bicentric study. *PLOS ONE* 13, e0205506 (2018).
49. Martínez-Vidal, M. P. & Fernández-Carballido, C. Is the SCORE chart underestimating the real cardiovascular (CV) risk of patients with psoriatic arthritis? Prevalence of subclinical CV disease detected by carotid ultrasound. *Joint Bone Spine* 85, 327–332 (2018).
50. Shen, J. *et al.* Underestimation of Risk of Carotid Subclinical Atherosclerosis by Cardiovascular Risk Scores in Patients with Psoriatic Arthritis. *J. Rheumatol.* 45, 218–226 (2018).
51. Benhadou, F., Mintoff, D. & del Marmol, V. Psoriasis: Keratinocytes or Immune Cells – Which Is the Trigger? *Dermatology* 235, 91–100 (2019).
52. Boehncke, W.-H. Systemic Inflammation and Cardiovascular Comorbidity in Psoriasis Patients: Causes and Consequences. *Front. Immunol.* 9, 579 (2018).
53. Davidovici, B. B. *et al.* Psoriasis and Systemic Inflammatory Diseases: Potential Mechanistic Links between Skin Disease and Co-Morbid Conditions. *J. Invest. Dermatol.* 130, 1785–1796 (2010).
54. Doumas, M., Katsiki, N. & Papademetriou, V. Psoriasis and Cardiovascular Disease: Two Sides of the Same Coin? *Angiology* 69, 5–9 (2018).
55. Haberka, M. *et al.* Mild to moderate psoriasis is associated with oxidative stress, subclinical atherosclerosis, and endothelial dysfunction. *Pol. Arch. Intern. Med.* 128, (2018).
56. Lin, A. M. *et al.* Mast Cells and Neutrophils Release IL-17 through Extracellular Trap Formation in Psoriasis. *J. Immunol.* 187, 490–500 (2011).
57. Lockshin, B., Balagula, Y. & Merola, J. F. Interleukin 17, inflammation, and cardiovascular risk in patients with psoriasis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 79, 345–352 (2018).
58. Orlando, G. *et al.* Psoriasis and Cardiovascular Diseases: An Immune-Mediated Cross Talk? *Front. Immunol.* 13, 868277 (2022).
59. Sajja, A. P., Joshi, A. A., Teague, H. L., Dey, A. K. & Mehta, N. N. Potential Immunological Links Between Psoriasis and Cardiovascular Disease. *Front. Immunol.* 9, 1234 (2018).

60. Bańska-Kisiel, K. *et al.* Carotid intima-media thickness in patients with mild or moderate psoriasis. *Adv Dermatol Allergol* XXXIII, 286–289 (2016).
61. Eder, L. *et al.* Subclinical Atherosclerosis in Psoriatic Arthritis: A Case-Control Study. *J. Rheumatol.* 35, 877–882 (2008).
62. Eder, L. & Gladman, D. D. Atherosclerosis in psoriatic disease: latest evidence and clinical implications. *Ther. Adv. Musculoskel. Dis.* 7, 187–195 (2015).
63. Fang, N., Jiang, M. & Fan, Y. Association Between Psoriasis and Subclinical Atherosclerosis: A Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)* 95, e3576 (2016).
64. Gisondi, P. *et al.* Chronic Plaque Psoriasis Is Associated with Increased Arterial Stiffness. *Dermatology* 218, 110–113 (2009).
65. Ludwig, R. J. *et al.* Psoriasis: a possible risk factor for development of coronary artery calcification. *Br. J. Dermatol.* 156, 271–276 (2007).
66. Bridgwood, C. *et al.* IL-36 γ Is a Strong Inducer of IL-23 in Psoriatic Cells and Activates Angiogenesis. *Front. Immunol.* 9, 200 (2018).
67. Carrier, Y. *et al.* Inter-Regulation of Th17 Cytokines and the IL-36 Cytokines In Vitro and In Vivo: Implications in Psoriasis Pathogenesis. *J. Invest. Dermatol.* 131, 2428–2437 (2011).
68. Sommerfeld, S. D. *et al.* Interleukin-36 γ -producing macrophages drive IL-17-mediated fibrosis. *Sci. Immunol.* 4, eaax4783 (2019).
69. Biyik, I., Narin, A., Bozok, M. & Ergene, O. Echocardiographic and Clinical Abnormalities in Patients with Psoriasis. *J. Int. Med. Res.* 34, 632–639 (2006).
70. Milaniuk, S., Pietrzak, A., Mosiewicz, B., Mosiewicz, J. & Reich, K. Influence of psoriasis on circulatory system function assessed in echocardiography. *Arch. Dermatol. Res.* 307, 855–861 (2015).
71. Armstrong, A. W., Harskamp, C. & Armstrong, E. J. The association between psoriasis and hypertension: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J. Hypertens.* 31, 433–443 (2013).
72. Cohen, A. D., Weitzman, D. & Dreiherr, J. Psoriasis and Hypertension: A Case-Control Study. *Acta Derm. Venereol.* 90, 23–26 (2010).
73. Takeshita, J. *et al.* Effect of Psoriasis Severity on Hypertension Control: A Population-Based Study in the United Kingdom. *JAMA Dermatol.* 151, 161 (2015).
74. Ma, L., Li, M., Wang, H., Li, Y. & Bai, B. High prevalence of cardiovascular risk factors in patients with moderate or severe psoriasis in northern China. *Arch. Dermatol. Res.* 306, 247–251 (2014).
75. Tam, L.-S. *et al.* Cardiovascular risk profile of patients with psoriatic arthritis compared to controls—the role of inflammation. *Rheumatology* 47, 718–723 (2008).
76. Armstrong, A. W., Lin, S. W., Chambers, C. J., Sockolov, M. E. & Chin, D. L. Psoriasis and Hypertension Severity: Results from a Case-Control Study. *PLoS ONE* 6, e18227 (2011).

77. Madhur, M. S. *et al.* Interleukin 17 Promotes Angiotensin II–Induced Hypertension and Vascular Dysfunction. *Hypertension* 55, 500–507 (2010).
78. Suárez-Fariñas, M. *et al.* Expanding the Psoriasis Disease Profile: Interrogation of the Skin and Serum of Patients with Moderate-to-Severe Psoriasis. *J. Invest. Dermatol.* 132, 2552–2564 (2012).
79. Bonifati, C. *et al.* Endothelin-1 levels are increased in sera and lesional skin extracts of psoriatic patients and correlate with disease severity. *Acta Derm. Venereol.* 78, 22–26 (1998).
80. Schiffrin, E. L. Role of endothelin-1 in hypertension and vascular disease. *Am. J. Hypertens.* 14, (2001).
81. Ridker, P. M. From C-Reactive Protein to Interleukin-6 to Interleukin-1: Moving Upstream To Identify Novel Targets for Atheroprotection. *Circ. Res.* 118, 145–156 (2016).
82. Shrivastava, A. K., Singh, H. V., Raizada, A. & Singh, S. K. C-reactive protein, inflammation and coronary heart disease. *Egypt. Heart J.* 67, 89–97 (2015).
83. Bermudez, E. A., Rifai, N., Buring, J., Manson, J. E. & Ridker, P. M. Interrelationships Among Circulating Interleukin-6, C-Reactive Protein, and Traditional Cardiovascular Risk Factors in Women. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 22, 1668–1673 (2002).
84. Koenig, W. *et al.* C-Reactive Protein, a Sensitive Marker of Inflammation, Predicts Future Risk of Coronary Heart Disease in Initially Healthy Middle-Aged Men: Results From the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation* 99, 237–242 (1999).
85. Gulati, A. M. *et al.* On the HUNT for cardiovascular risk factors and disease in patients with psoriatic arthritis: population-based data from the Nord-Trøndelag Health Study. *Ann. Rheum. Dis.* 75, 819–824 (2016).
86. Connelly, M. A., Otvos, J. D., Shalauova, I., Playford, M. P. & Mehta, N. N. GlycA, a novel biomarker of systemic inflammation and cardiovascular disease risk. *J. Transl. Med.* 15, (2017).
87. Otvos, J. D. *et al.* GlycA: a composite nuclear magnetic resonance biomarker of systemic inflammation. *Clin. Chem.* 61, 714–723 (2015).
88. Joshi, A. A. *et al.* GlycA Is a Novel Biomarker of Inflammation and Subclinical Cardiovascular Disease in Psoriasis. *Circ. Res.* 119, 1242–1253 (2016).
89. Elnabawi, Y. A. *et al.* CCL20 in psoriasis: A potential biomarker of disease severity, inflammation, and impaired vascular health. *J. Am. Acad. Dermatol.* 84, 913–920 (2021).
90. Boushey, C. J., Beresford, S. A., Osmenn, G. S. & Motulsky, A. G. A Quantitative Assessment of Plasma Homocysteine as a Risk Factor for Vascular Disease. *JAMA* 274, 1049–1057 (1995).
91. Özkan, Y., Özkan, E. & Şimşek, B. Plasma total homocysteine and cysteine levels as cardiovascular risk factors in coronary heart disease. *Int. J. Cardiol.* 82, 269–277 (2002).
92. Vanizor Kural, B. *et al.* Plasma homocysteine and its relationships with atherothrombotic markers in psoriatic patients. *Clin. Chim. Acta* 332, 23–30 (2003).

93. Malerba, M. *et al.* Plasma homocysteine and folate levels in patients with chronic plaque psoriasis: Hyperhomocysteinaemia and psoriasis. *Br. J. Dermatol.* 155, 1165–1169 (2006).
94. Kvist-Hansen, A. *et al.* Neutrophil Pathways of Inflammation Characterize the Blood Transcriptomic Signature of Patients with Psoriasis and Cardiovascular Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 22, 10818 (2021).
95. Naik, H. B. *et al.* The Severity of Psoriasis Associates with Aortic Vascular Inflammation Detected by FDG PET/CT and Neutrophil Activation in a Prospective Observational Study. (2016).
96. Naruko, T. *et al.* Neutrophil Infiltration of Culprit Lesions in Acute Coronary Syndromes. *Circulation* 106, 2894–2900 (2002).
97. Balta, I., Balta, S., Demirkol, S., Ozturk, C. & Celik, T. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio May Predict Subclinical Atherosclerosis in Patients with Psoriasis. *Echocardiography* 31, 1166–1167 (2014).
98. Dey, A. K. *et al.* Association of neutrophil-to-lymphocyte ratio with non-calcified coronary artery burden in psoriasis: Findings from an observational cohort study. *J. Cardiovasc. Comput. Tomogr.* 15, 372–379 (2021).
99. Paliogiannis, P. *et al.* Associations between the neutrophil-to-lymphocyte and the platelet-to-lymphocyte ratios and the presence and severity of psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Exp. Med.* 19, 37–45 (2019).
100. Yurtdas, M. *et al.* Neutrophil-to-lymphocyte ratio may predict subclinical atherosclerosis in patients with psoriasis. *Echocardiography* 31, 1095–1104 (2014).
101. Sigurdardottir, G., Ekman, A.-K., Ståhle, M., Bivik, C. & Enerbäck, C. Systemic treatment and narrowband ultraviolet B differentially affect cardiovascular risk markers in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 70, 1067–1075 (2014).
102. Ahlehoff, O. *et al.* Cardiovascular outcomes and systemic anti-inflammatory drugs in patients with severe psoriasis: 5-year follow-up of a Danish nationwide cohort. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 29, 1128–1134 (2015).
103. Hu, S. & Lan, C.-C. E. Psoriasis and Cardiovascular Comorbidities: Focusing on Severe Vascular Events, Cardiovascular Risk Factors and Implications for Treatment. *Int. J. Mol. Sci.* 18, 2211 (2017).
104. Hugh, J. *et al.* From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: The risk of cardiovascular disease in individuals with psoriasis and the potential impact of current therapies. *J. Am. Acad. Dermatol.* 70, 168–177 (2014).
105. Pina Vegas, L. *et al.* Risk of major adverse cardiovascular events in patients initiating biologics/apremilast for psoriatic arthritis: a nationwide cohort study. *Rheumatology* 61, 1589–1599 (2022).
106. Prodanowich, S. *et al.* Methotrexate reduces incidence of vascular diseases in veterans with psoriasis or rheumatoid arthritis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 52, 262–267 (2005).
107. Ahlehoff, O. *et al.* Cardiovascular disease event rates in patients with severe psoriasis treated with systemic anti-inflammatory drugs: a Danish real-world cohort study. *J. Intern. Med.* 273, 197–204 (2013).

108. Micha, R. *et al.* Systematic Review and Meta-Analysis of Methotrexate Use and Risk of Cardiovascular Disease. *Am. J. Cardiol.* 108, 1362–1370 (2011).
109. Desseign, P. H., Joffe, B. I. & Stanwix, A. E. Effects of disease modifying agents and dietary intervention on insulin resistance and dyslipidemia in inflammatory arthritis: a pilot study. *Arthritis Res. Ther.* 4, R12 (2002).
110. Von Stebut, E. *et al.* Impact of Secukinumab on Endothelial Dysfunction and Other Cardiovascular Disease Parameters in Psoriasis Patients over 52 Weeks. *J. Invest. Dermatol.* 139, 1054–1062 (2019).
111. Lee, M. P. *et al.* Association of Ustekinumab vs TNF Inhibitor Therapy With Risk of Atrial Fibrillation and Cardiovascular Events in Patients With Psoriasis or Psoriatic Arthritis. *JAMA Dermatol.* 155, 700–707 (2019).
112. Savage, L. J., Wittmann, M., McGonagle, D. & Helliwell, P. S. Ustekinumab in the Treatment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Rheumatol. Ther.* 2, 1–16 (2015).
113. Gordon, K. B. *et al.* A Phase III, Randomized, Controlled Trial of the Fully Human IL-12/23 mAb Briakinumab in Moderate-to-Severe Psoriasis. *J. Invest. Dermatol.* 132, 304–314 (2012).
114. Caiazza, G. *et al.* Psoriasis, Cardiovascular Events, and Biologics: Lights and Shadows. *Front. Immunol.* 9, 1668 (2018).
115. Wu, J. J. *et al.* The risk of cardiovascular events in psoriasis patients treated with tumor necrosis factor- α inhibitors versus phototherapy: An observational cohort study. *J. Am. Acad. Dermatol.* 79, 60–68 (2018).
116. Wu, J. J. *et al.* Anti-inflammatory therapy with tumour necrosis factor inhibitors is associated with reduced risk of major adverse cardiovascular events in psoriasis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 32, 1320–1326 (2018).
117. Wu, J. J. *et al.* Cardiovascular event risk assessment in psoriasis patients treated with tumor necrosis factor- α inhibitors versus methotrexate. *J. Am. Acad. Dermatol.* 76, 81–90 (2017).
118. Dey, A. K. *et al.* Association Between Skin and Aortic Vascular Inflammation in Patients With Psoriasis: A Case-Cohort Study Using Positron Emission Tomography/Computed Tomography. *JAMA Cardiol.* 2, 1013 (2017).
119. Eder, L. *et al.* Association of Tumor Necrosis Factor Inhibitor Treatment With Reduced Indices of Subclinical Atherosclerosis in Patients With Psoriatic Disease. *Arthritis Rheumatol.* 70, 408–416 (2018).
120. Hjulter, K. F. *et al.* Association Between Changes in Coronary Artery Disease Progression and Treatment With Biologic Agents for Severe Psoriasis. *JAMA Dermatol.* 152, 1114 (2016).
121. Mazzocchi, G. *et al.* Anti-tumor necrosis factor- α therapy and changes of flow-mediated vasodilatation in psoriatic and rheumatoid arthritis patients. *Intern. Emerg. Med.* 5, 495–500 (2010).
122. Sattar, N. *et al.* Effects of Tumor Necrosis Factor Blockade on Cardiovascular Risk Factors in Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 56, 831–839 (2007).

123. Agca, R. *et al.* EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann. Rheum. Dis.* 76, 17–28 (2017).
124. Murray, M. L., Bergstresser, P. R., Adams-Huet, B. & Cohen, J. B. Relationship of psoriasis severity to obesity using same-gender siblings as controls for obesity. *Clin Exp Dermatol* 34, 140–144 (2009).
125. Naldi, L. *et al.* Cigarette Smoking, Body Mass Index, and Stressful Life Events as Risk Factors for Psoriasis: Results from an Italian Case–Control Study. *J. Invest. Dermatol.* 125, 61–67 (2005).
126. Wolk, K. *et al.* Excessive Body Weight and Smoking Associates with a High Risk of Onset of Plaque Psoriasis. *Acta Derm. Venerol.* 89, 492–497 (2009).
127. Farias, M. M., Achurra, P., Boza, C., Vega, A. & de la Cruz, C. Psoriasis following bariatric surgery: clinical evolution and impact on quality of life on 10 patients. *Obes Surg* 22, 877–880 (2012).
128. Jensen, P. *et al.* Effect of Weight Loss on the Severity of Psoriasis: A Randomized Clinical Study. *JAMA Dermatol.* 149, 795 (2013).
129. Elmetts, C. A. *et al.* Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with awareness and attention to comorbidities. *J. Am. Acad. Dermatol.* 80, 1073–1113 (2019).
130. Palmer, V., Cornier, M., Waring, A. & Valdebran, M. Evaluation and treatment of metabolic syndrome and cardiovascular disease in adult patients with psoriasis. *Int. J. Dermatol.* 62, 1437–1446 (2023).
131. Lerman, J. B. *et al.* Coronary Plaque Characterization in Psoriasis Reveals High-Risk Features That Improve After Treatment in a Prospective Observational Study. *Circulation* 136, 263–276 (2017).
132. Mehta, H. *et al.* Cardiovascular Considerations and Implications for Treatment in Psoriasis: An Updated Review. *Vasc. Health Risk Manag.* Volume 20, 215–229 (2024).



Slottsbacken 8
111 30 Stockholm

ifpa-pso.com

info@ifpa-pso.com



@psoriasisIFPA