

強直性脊椎炎の発病と進行について

順天堂大学医学部膠原病内科 田村直人

はじめに

強直性脊椎炎（AS）は、仙腸関節（お尻と腰の間のほとんど動かない関節）や脊椎（背骨）、股関節などに慢性的な炎症による痛みが起こり、程度は患者さんによって様々ですが、骨の変化によりこれらの部位の動きが悪くなる病気です。炎症によって関節などが痛くなる病気ということで、リウマチ性疾患ともいわれます。また、AS を含むいくつかの病気は脊椎関節炎というグループとして知られています。仙腸関節や脊椎の関節などは体軸関節といわれ、手足の関節は末梢関節といわれますが、主に体軸関節に症状がでる AS は体軸性脊椎関節炎ともいわれ、最近、欧州などでは病名に近い形で使われています。さて、AS は何故起こるのか、についてはこれまでの多くの研究にも拘らず、いまだに解明されていません。現在、わかっていることについて、以下に述べますが、もしわかりにくかったらご容赦ください。

AS はどうして発病するのか？

前述の通り、残念ながら原因はわかっていませんので、これまでに、あるいは現在考えられていること、わかってきたことを述べます。基本的に発病には遺伝的な要因と、環境的な要因が関連していると考えられています。

1. HLA-B27

まず、遺伝子で有名なのは HLA-B27 です。ヒト主要組織適合遺伝子複合体（HLA）は白血球の血液型ともいわれますが、からだのすべての細胞に存在する蛋白で、細菌やウイルスを攻撃する免疫システムが自分の細胞を区別するために存在しています。HLA は約 1 万 6000 種類ほどあり、ひとりで数種類を持っています。HLA のうちのひとつが HLA-B27 で、これをもっている人が AS の 80% 以上を占めています。HLA-B27 が AS と関係していることを最初に発表したのは米国カリフォルニア大学ロサンゼルス校（UCLA）の日系人医師であるポール寺崎という研究者で 1973 年でした。以来、HLA-B27 がどのように AS の発病と関連するのか精力的に調べられてきました。すでに 30 年前の研究ですが、遺伝子の操作をしてヒトの HLA-B27 も持ったネズミを作ると自然に AS に似た症状を示すことがわかっています。しかし、このネズミを細菌が全く存在しないクリーンな環境で育てると発病しないことから、何らかの細菌感染が AS の発病にも関係していることが考えられてきまし

た。最近はいろいろな病気で腸内細菌が注目されています。ヒトの腸には多くの種類の細菌が1-2キログラム分ほど大量に存在しており、奇跡的な共生といわれていますが、この腸内細菌叢の乱れが様々な病気に関係していることがわかってきています。HLA-B27 をもっているところの腸内細菌叢が乱れやすいことが報告されており、AS の発病に関係している可能性が考えられています。

この他にも、これまで HLA-B27 についてはいくつかの仮説が考えられています。例えば、HLA-B27 は構造が不完全になりやすいため免疫細胞に刺激を与えてしまうという説、細胞の中で HLA-B27 がつくられるときに不完全なものができやすく、細胞に負担がかかって炎症が起こってしまうという説、などがありますが、あくまでも仮説にとどまっています。というのも AS を発病するのは HLA-B27 をもつひとの中の 6% 程度であり、発病しない人が大多数であること、また B27 以外の HLA でも AS になることなどから、HLA-B27 だけでは発病の原因を説明できないのです。現在は遺伝子の解析が進み、HLA-B27 ほど強くはありませんが、それ以外にもいくつか AS の発病と関連する可能性がある遺伝子が見つかってきており、今後の研究が待たれます。

2. メカニカル・ストレス

環境的な要因として、細菌のほかには有名なのはメカニカル・ストレス（機械的な負荷）です。AS の炎症は、腱や靭帯が骨にくっつく部位である付着部と呼ばれる場所から始まると考えられています（付着部炎）（図1）。この部分は運動などにより非常に大きな負荷が繰り返しかかる場所であり、テニス肘やゴルフ肘なども付着部に起こります。AS でも、このような付着部にかかる負荷、メカニカル・ストレスが繰り返すことによって炎症が始まってしまうのではないかというものです。

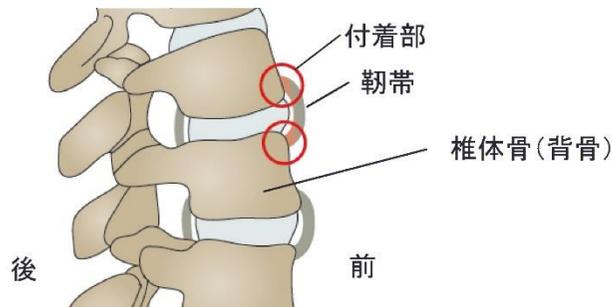


図1. 椎体骨(背骨)の付着部
脊椎を横からみた図。付着部は背骨を繋いでいる靭帯が骨に付くところで、ASではここに炎症が起きる

AS では病気の進行につれてどのようなことが起こっているのか？

ではAS では発病後にどのようなことが起こるのでしょうか。

炎症が最初に起こる付着部には、細菌やウイルスをやっつける免疫細胞（白血球）がもともと存在しますが、AS では何らかの理由（腸内細菌の異常、メカニカル・ストレス、その他の感染など）によりこれらの免疫細胞が盛んに活動している状態が続き、炎症を引き起こすサイトカイン（炎症性サイトカイン）という物質などを出し続ける結果、持続的な炎症が起きると考えられています。炎症性サイトカインの主要なもののひとつはインターロイキン（IL）-17 と呼ばれるもので、他の細胞に別の炎症性サイトカインである TNF などを出すように働きます。この TNF を直接抑える薬剤がレミケードやヒュミラです。また最近では IL-17 を抑えるコセンティクスやトルツも AS の治療に使用されています。

炎症が起こると腰や背中、その他の関節に痛みが出ます。さらに炎症が続くと仙腸関節や背骨の変化が徐々にみられるようになります。ヒトの骨には、古くなった骨を壊す細胞と新しい骨を作る細胞が存在し、正常の場合はこれらの細胞がうまく働いて骨の新陳代謝を行っています。しかし、炎症を起こすサイトカインは骨を壊す細胞を増やす作用があるため、炎症が続くと付着部の近くの骨が壊れてしまいます。壊れて骨が欠けた部分は脂肪などで埋められていきますが、しばらくすると今度は付着部の近くの骨の中にある骨髓というところから来た細胞が骨を作る細胞に変化して新しく骨がつくられるようになり、作られた骨で関節や背骨の間がつながってしまいます（図2）。これらの変化はレントゲンやMRI でみることができますが、その程度は患者さんによって様々です。また、発病からしばらくしないとレントゲンではわかりません。レントゲンで一定以上の骨の変化が見られない場合は、「X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎」と呼ばれます。このうち AS に進むものもありますが、進行しないまま経過する場合も少なくないことがわかっています。

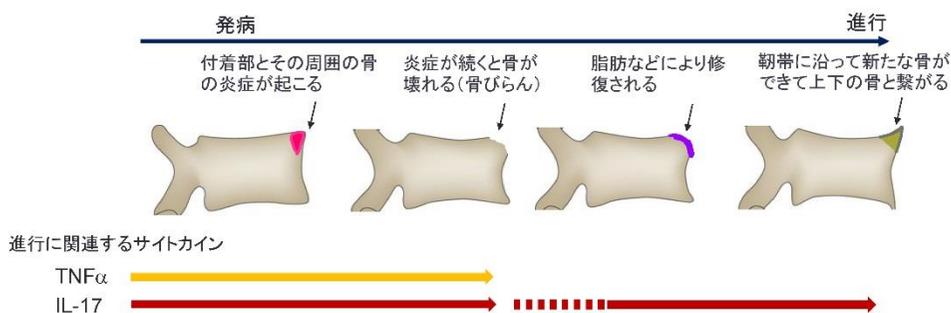


図2. ASの椎体骨(背骨)の変化

また、新しい骨がつくられる一方で、背骨自体は炎症に伴って骨粗鬆症となって弱くなり、骨折しやすくなるので注意が必要です。

レミケードやヒュミラは、長期間の使用によってこれらの骨の変化を多少は遅くすることが知られていますが、報告での使用期間は8年間というものであり、別の報告で2年間の使用では骨の変化への効果は認められていません。従って、長く使用しないと骨への効果はわからないということです。また、IL-17は骨を壊すだけでなく、新たな骨を作る作用もあると考えられていますが、IL-17を抑えるコセンティクスやトルツがどの程度、ASの進行を抑えるかはまだ詳しくわかっておらず、今後の研究結果が待たれます。

おわりに

以上、ASの発病の原因やどのように進行するかについて述べました。今後、さらにASの原因や病気のしくみが明らかになることを期待していますし、私共、順天堂AS研究グループもそれに少しでも貢献できるよう、引き続き研究を行っていきたいと考えています。