

# 体軸性脊椎関節炎の治療

順天堂大学医学部膠原病内科 多田 久里守

## はじめに

脊椎関節炎 (spondyloarthritis : SpA) には、主に体軸関節 (脊椎や仙腸関節) に炎症が起こる体軸性脊椎関節炎 (axial spondyloarthritis : axSpA) と、主に末梢関節 (手足の関節など) に炎症が起こる末梢性脊椎関節炎 (peripheral spondyloarthritis : pSpA) があります。今回は、体軸性脊椎関節炎に対する治療についてできるだけ分かりやすく解説したいと思います。

## nr-axSpA

体軸性脊椎関節炎には強直性脊椎炎 (ankylosing spondylitis : AS) と X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎 (non-radiographic axial SpA : nr-axSpA) が含まれます。ここで、まずは聞き慣れない X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎というものについて簡単に説明しておきましょう。

ご存知のように、AS は脊椎 (背骨) や仙腸関節 (骨盤の後部) などが強直 (くっついてしまう) する病気です。その原因は不明ですが、HLA-B27 という遺伝子や腸内細菌叢、物理的な刺激 (メカニカルストレス) などが関連していると言われています。脊椎や仙腸関節の強直は炎症の後に強直しますが、炎症とともにすぐに出てくるわけではなく、徐々に進行し、その速度は年単位です。AS の診断をする際に判定を行う仙腸関節の X 線画像に変化がみられるようになるのには数年かかるため、AS の診断も症状が出始めてから何年も経ってから診断がつくのも (平均で 10 年程度!) その影響があると思われます。つまり症状が出てからすぐに X 線に変化が現れないため早期に診断をすることが非常に難しかったのです。しかし患者さんは痛みのために辛い期間を過ごし、その原因を突き止めるためにいくつもの病院を受診し、時には誤った診断から不必要な治療がされることもあり、非常に問題がありました。そこで、より早期の患者さんを診断 (分類) するために、専門家が分類基準を作りました。症状や X 線だけでなく、関節以外の症状 (ぶどう膜炎や乾癬、炎症性腸疾患など)、家族歴、HLA-B27、炎症反応などの項目を盛り込み、より早期の患者さん (つまり X 線での基準を満たす前の段階の患者さん) を分類することができるようになりました。この早期の患者さんのグループを、「X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎」と呼ぶことにしたのです。この nr-axSpA の患者さんは、AS と同様の症状があるものの、ただ単に早期の AS 患者さんだけではなく、AS の軽症の患者、AS の X 線変

化の進行が遅い患者さん、非典型的な患者さんなどが含まれていると考えられ、この全てが AS に移行するわけではないということも分かってきました。AS と nr-axSpA では、男女比に違いがあるものの、その病態や疾患活動性は同様であり、治療に対する反応性も同等であることが報告されています。

## 非薬物的治療

AS または nr-axSpA と診断された場合に、はじめに行われるべきことは、患者さんへの教育です。この病気のことを理解し、治療の目標を医師と患者の間で共有した認識のもと行うことで、患者さんのその後の治療への協力も得られやすく、また聞き慣れない病名に不安を感じている患者さんも多いため、正しい情報を得たり、患者同士の情報交換をしたりする意味では、患者支援団体である「AS 友の会」を紹介することも行っています。患者さんへの指導としては、喫煙者であれば禁煙をすすめることも重要です。喫煙は脊椎強直のリスク因子でもあることが報告されており、喫煙者は非喫煙者に比べて強直が進みやすいというデータもあります。また、AS では胸郭（肋骨で囲まれた部分）の拡張制限をきたすこともあり、進行すると肺が十分に膨らませられないことから、歩行などの軽い負荷で息切れすることもあります。喫煙による肺気腫などが重なると呼吸状態はさらに悪化するので、喫煙はいろいろな意味で AS 患者さんには良くないものと言えます。

また、ストレッチや体操などの運動療法も症状を緩和させることが報告されており、AS 友の会や日本脊椎関節炎学会で公開されている体操を参考にして行うと良いでしょう。

AS 友の会 HP (<http://www5b.biglobe.ne.jp/~asweb/index.html>)

日本脊椎関節炎学会 HP (<http://www.spondyloarthritis.jp>)

## 薬物的治療

### ●非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs)

AS の薬物治療としてはじめに使用される薬剤は非ステロイド性抗炎症薬 (non-steroidal anti-inflammatory drugs: NSAIDs)、つまり痛み止めです。ぎっくり腰などのような物理的な原因による腰痛に比べて NSAIDs の効果がより高いこと (70~80%の患者さんで有効) もこの病気の特徴のひとつです。NSAIDs の種類については、ジクロフェナク (ボルタレン®)、ナプロキセン (ナイキサン®)、セレコキシブ (セレコックス®)、イブプロフェン (ブルフェン®) など、(アスピリン以外の) ほとんどの NSAIDs が有効性を示すとされ、NSAIDs を使用することが AS による脊椎の強直を遅らせるという報告も古くからされています。NSAIDs を継続して使用した場合と痛いときだけ使用した場合では継続した方が脊椎の強直を防ぐと言われ、特に CRP が上昇している場合にその効果が高い

ようです。ただし、AS の発症好発年齢は 10～20 歳代であり、若年から NSAIDs を継続することは腎障害や胃腸障害などの副作用を考えると望ましくありません。ですので、CRP が高い方は痛みがあれば積極的に使ったほうが良いですが、CRP が上がっていない方では NSAIDs は痛みに応じて使用し、痛みが無ければ自己調節で減量、休薬することが望ましいと考えます。

#### ●抗リウマチ薬 (DMARDs)

関節リウマチで使用される抗リウマチ薬 (disease modifying anti-rheumatic drugs: DMARDs) は一般的に AS での有効性は認められませんが、スルファサラジン (アザルフィジン®) は早期 AS の末梢関節病変に有効との報告があります。ただし、スルファサラジンは、関節リウマチでは 1g、潰瘍性大腸炎では 4g まで投与が認められていますが、脊椎関節炎に対しては未承認です。メトトレキサート (リウマトレックス®)、レフルノミド (アラバ®) は AS の脊椎及び末梢関節の症状に対して無効であり、従って、これらも AS に対して未承認です。

#### ●副腎皮質ステロイド

副腎皮質ステロイドの全身投与 (内服) は AS では無効とされており通常は推奨されていません。末梢関節や仙腸関節への関節注射は有効ですが、合併症のリスクがあり頻回に行うべきではありません。

#### ●生物学的製剤

従来からの薬物療法にも関わらずコントロールが不良である AS 患者さんに対しては、生物学的製剤が使用されます。現在 AS に対して承認されている生物学的製剤は TNF 阻害薬と IL-17 阻害薬です。それぞれ、炎症の原因となる蛋白 (炎症性サイトカイン) をくっつけて中和する抗体製剤です。

TNF 阻害薬はインフリキシマブ (レミケード®) とアダリムマブ (ヒュミラ®) が 2010 年より日本でも承認され、長く使われてきました。TNF 阻害薬の投与により、脊椎あるいは末梢の関節の疼痛やこわばりなどの症状が軽減し、約 4 割の患者さんは著効するといわれています。AS に対する TNF 阻害薬の有効性は、若年者、CRP が上昇している方、HLA-B27 を持っている方で高いとされ、これらがあてはまる場合にはよい適応だといえます。とは言っても、すでに罹病期間が長かったり、脊椎が強直してしまっていたり、HLA-B27 を持っていなかったり、CRP が上昇していない方でも有効なことはたくさんあります。まずは現在の病状をしっかり評価してもらい、必要であれば生物学的製剤の導入を検討してもらった方がよいでしょう。TNF 阻害薬の投与によって脊椎の強直の進行を遅らせるという報告もありますが、より早期から長期間にわたって使用した場合なので、数年使用して判断するのではなく、長い目で効果を待つ必要があります。

IL-17 阻害薬であるセクキヌマブ（コセンティクス®）、イクセキズマブ（トルツ®）、ルミセフ（セクキヌマブ®）は、AS に対して新たに日本でも承認され使用可能となりました。IL-17 阻害薬の有効性も TNF 阻害薬と同様に、投与早期からみられ、長期にわたって持続することが確認されています。また IL-17 阻害薬は TNF 阻害薬で効果不十分な方にも一定の効果を示します。IL-17 阻害薬の AS 治療における位置づけとしては、TNF 阻害薬投与によっても一次無効（投与開始から効果がみられない）であった場合には検討されるべきであるとされ、二次無効（投与開始後効果がみられたもののその後効果が不十分となった）の場合には TNF 阻害薬の変更が推奨されています。ただし、ときに AS に併発することのある炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎、クローン病）を有する患者さんでは IL-17 阻害薬投与により腸炎を悪化させる可能性があり注意が必要です。また、TNF 阻害薬の場合は AS 患者さんの約 3 割に合併するといわれるぶどう膜炎にも有効ですが、IL-17 阻害薬ではぶどう膜炎に対する有効性は示されていません。ですので、炎症性腸疾患のある方やぶどう膜炎のある方では IL-17 阻害薬よりも TNF 阻害薬を選択したほうが良いと考えます。

非常に有効性の高い生物学的製剤ですが、マイナス面もあります。一つは感染症のリスクが有るということです。肺炎などの感染症の発症が増えることから、生物学的製剤の投与を行う前には感染症の検査を事前におこななければなりません。血液を介して感染する肝炎ウィルスの検査や、結核や非結核性抗酸菌症などの検査、胸部レントゲン（場合によっては胸部 CT）などを行い、また、投与中は症状がなくても定期的（3～6 カ月間隔）に採血やレントゲンで感染症の有無を確認する必要があります。投与中に肺炎などの感染症や帯状疱疹などを発症した際には一時的に生物学的製剤を中止し、感染症が治癒した後に再開を検討します。

もう一つのマイナス面は費用です。どの生物学的製剤も高額であり、月に 3 万円以上かかる計算になります。幸い AS は国の特定疾患（難病）に指定されているため医療費は 3 割負担から 2 割負担となり、また高額な治療についても（収入によって差はありますが）国からの助成があります。しかし nr-axSpA は特定疾患ではないため関節リウマチと同様に高額な支払いとなり、継続することも大変な負担となります。生物学的製剤は病気をそのものを完全に治癒させる薬剤ではないため、中止することで再燃する可能性があります。実際に AS 患者さんで病状が落ち着いたあとに生物学的製剤を中止したところ、およそ半年くらいまでに殆どの患者さんが再燃し再投与を必要としたとの報告もあります（とは言っても、中には投与間隔をあけることができたり、中止できたりする方も時にはいるようです）。特定疾患の申請をすることが可能なかどうかを主治医の先生に相談してみてください。

その他の生物学的製剤には、関節リウマチで使用される T 細胞共刺激調節薬アバタセ

プト（オレンシア®）、IL-6 阻害薬トシリズマブ（アクテムラ®）やサリルマブ（ケブザラ®）や、乾癬性関節炎で使用される IL-12/23p40 阻害薬であるウステキヌマブ（ステララーラ®）、IL-12/23p19 阻害薬であるリサンキズマブ（スキリージ®）、全身性エリテマトーデスや海外では関節リウマチにも使用される抗 CD-20 抗体であるリツキシマブ（リツキサン®）などは、SpA に対してはいずれも有効性は認められていません。

### ●今後の治療薬への期待

AS に対する新たな治療薬として、JAK 阻害薬が注目されています。JAK 阻害薬は経口薬（飲み薬）で、炎症性のサイトカインが細胞の表面に結合した後、その信号を細胞内で伝える部分を遮断することによって炎症を抑えます。すでに関節リウマチではトファシチニブ（ゼルヤンツ®）やバリシチニブ（オルミエント®）、ウパダシチニブ（リンヴォック®）などが承認されています。そのうちいくつかの JAK 阻害薬の治験が現在進行中であり、今後 AS でも使用できるようになりそうです。

### AS と nr-axSpA

上述の薬物治療は AS に対してのものであり、nr-axSpA に対しての治療は AS に準じた形で行われていたものの、nr-axSpA には生物学的製剤は承認されていなかったため使用できませんでした。2020 年になって IL-17 阻害薬であるセクキヌマブとイクセキズマブ、セクキヌマブが nr-axSpA に対して承認され、使用できるようになりました。海外では AS と同様に nr-axSpA でも TNF 阻害薬や IL-17 阻害薬が使用されており、AS と同様の有効性が示されています。ただし、nr-axSpA の患者さんがすべて AS に進行するというわけではありません。AS でも nr-axSpA でも、NSAIDs で症状がおさまっていればそれ以上の治療強化は推奨されていません。「症状はないかもしれないけれども、これを使わないと将来背骨が固まってしまうから、生物学的製剤を使いなさい」という医師は間違っています。

### 外科的治療

AS では時に外科的な治療（手術）が必要となることがあります。特に股関節が障害される頻度は高く（25～35%）、炎症による疼痛のみならず、関節裂隙の狭小化（軟骨の変性・磨耗）が進行し、時には股関節が骨性强直をきたすこともあります。股関節の障害により日常生活動作に支障をきたす場合は人工股関節全置換術が行われます。ただし、AS の場合は関節リウマチや変形性股関節症に比べて若年で施行されることが多く、将来、再置換が必要となることもあります。

脊椎に対する手術は一般的に推奨されていませんが、骨折により脊髄の損傷の危険性がある際には早急に手術が必要となります。強直した脊椎は柔軟性がなく、慢性炎症によ

る骨粗鬆症も相まって、非常に骨折しやすい状態にあります。軽微な転倒などの外傷で容易に骨折し、脊髄損傷をきたすこともあるため、転倒後すぐに神経症状がなくともレントゲンやCTなどでの確認が必要です。このような場合は、脊椎の後方固定術が行われます。また、後弯変形（前傾姿勢）が著明な患者さんに対して脊椎矯正骨切り術・固定術が施行されることがありますが、美容的な側面が強く、あまり積極的に推奨されるものではありません。

## おわりに

様々な薬剤が使用できるようになることは、患者にとって喜ばしいことですが、それも適切な診断、適切な評価のもとに行われなければなりません。診断が非常に難しい AS、nr-axSpA では、誤った診断や過剰な治療がときに見受けられるため、診断が確かでない場合や、一剤目の生物学的製剤投与によっても効果がない場合などでは、診断を確かめる目的でセカンドオピニオンを希望することも良いかもしれません。新しい治療薬の登場により、最近では SpA に関する知識も高く診療経験のある医師も増えてきています。まずは病気について同じ方向性を持てる主治医を探してみるのも良いでしょう。

## 【付録】

患者さんからよく聞かれることについての Q&A です。

Q：NSAIDs はずっと飲まないといけないのですか？

A：NSAIDs は痛みを抑えるだけでなく、脊椎の強直を抑える効果もあると言われております。ですので、まずはしっかり飲むことをおすすめします（たまに、「前の先生は痛み止めしかくれなかった」と話す患者さんがいますが、痛み止めもしっかりした治療薬です。ただ、「強直の進行を抑える効果もある」と説明してくれれば患者さんも理解してくれるはずなので、医師の説明不足もありますね）。ただ、ずっと長期に飲むのも副作用が心配です。「CRP が高い方は痛ければ躊躇せず飲む、痛みが無ければ少しずつ減らす、痛みが全然ないなら飲まなくても良い。CRP が陰性の方は自己調節で OK。」と説明しています。

Q：メトトレキサートは効かないのですか？（私はメトトレキサートを処方されています）

A：メトトレキサート（MTX）は AS には無効であると言われております。しかしときに効果がある方もいらっしゃいます。また、同じ SpA の中でも乾癬性関節炎（皮膚の病気の

乾癬に関節炎が起こる)にはMTXは有効なことが分かっています。乾癬性関節炎の方の中には、関節症状が先行して皮膚症状があとから出てくる方も15%くらいいるようなので、MTXの効果がある方は関節症状が先行した乾癬性関節炎なのでは?と個人的に思ったりもしますが分かりません。明らかに効果があるのであれば無理に中止する必要はないと思いますが、効果が実感できないのであれば、主治医の先生と相談して中止してみるのも良いのかもしれない。

Q: 内服のステロイドは効果がないのですか? (私はステロイドを処方されています)

A: 一般に内服のステロイドは無効であると言われていています。しかし、実際に少量のステロイド(プレドニゾロン10mg以下)が有効な方もいらっしゃいます。海外ではプレドニゾロン20mgや50mgといった大量のステロイドを投与する試験なども行われ、ある程度有効であるという結果が出ていますが、効果よりも副作用が多いためもちろん推奨はされていません。一時的な(短期間の)使用であれば良いかもしれません。

Q: 生物学的製剤はどのような患者に使用するのですか?

A: 世界的な専門医の作成した推奨では、SpAの診断が確定していて、従来の治療(NSAIDs、局所のステロイド、スルファサラジンなど)を行っても疾患活動性が高い(BASDAIやASDASという疾患活動性の指標が高い)方に対して、専門医が必要と認めたら投与することとなっています。しかし、実際には疾患活動性の指標だけではなく、症状が強くて日常生活にも支障が出るような方には生物学的製剤の治療をすすめることもあります。ただし、もしも症状が強かったとしても、それがSpA以外の要素からきている症状であれば、生物学的製剤を使用しても効果は期待できません。たとえば、ASの方が重いものを持ってぎっくり腰になったとしても、効果はありません。ASに線維筋痛症が合併していたとして(それほど合併が多いわけではありませんが)、もちろん線維筋痛症による症状には効果はありません。その症状が本当にASによるものなのかを正しく評価することが必要です。初めて生物学的製剤を使用しても全く効果がなかった場合にも、一度診断自体を見直すことも重要です。

Q: TNF阻害薬とIL-17阻害薬はどちらから使うべきですか? どちらの方が効きますか?

A: TNF阻害薬とIL-17阻害薬の効果と比較した試験はまだ少ないですが、どちらも同等に効果があるというのが現在の結論です。どちらから先に投与しなければならないということはありません。現在世界的に使用されている「治療に関する推奨」では、まずTNF阻害薬を使用するように記載されています。これはTNF阻害薬の方が古くから使用

されていて、有効性や安全性の情報が多く収集されているからということもあります。しかし、上述のように、ぶどう膜炎を繰り返している方や炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎やクローン病）を併発している方はTNF阻害薬の方が良いことが分かっています。AS患者さんのうち6割程度は何らかの腸炎（炎症性腸疾患に限らず）を持っているという報告もあるので、下痢が続いているからと言って必ずしも炎症性腸疾患があるというわけではありませんが、生物学的製剤の投与を検討していて消化器症状が心配であれば、事前に大腸カメラの検査をしておいても良いかもしれません（必ずしも必要ではありませんが）。

Q：生物学的製剤は感染症のリスクがあるので新型コロナ感染が怖い。

A：最近拡大している新型コロナウイルス感染症により日常生活が制限されている患者さんもたくさんいらっしゃると思います。感染を防ぐために不要不急の外出はさげ、なるべくマスクを着用し、手洗いをこまめに行うなどが重要です。生物学的製剤を投与することで新型コロナウイルスに感染しやすいのか、感染した場合に重症化しやすいのか、とても気になります。同じ生物学的製剤を使用する関節リウマチの場合、関節リウマチがあるということだけで感染しやすいということもなく、生物学的製剤を使用していることで感染しやすかったり重症化しやすかったりすることはないようです。そのため日本リウマチ学会でもアメリカリウマチ学会でも、新型コロナウイルス感染症を恐れて治療を中断することのないように指針を出しています。ASの場合は関節リウマチの方よりも年齢も若い方が多く、感染のリスクも関節リウマチの方に比べると少ないのかもしれませんが、とは言っても、一般の方と同様に感染予防は行うことが必要です。もちろん、もしも新型コロナウイルスに感染した場合は生物学的製剤を中止する必要があります。

Q：線維筋痛症と強直性脊椎炎（脊椎関節炎）と診断されています。合併は多いのでしょうか？

A：線維筋痛症のことは、私はよくわかりませんが・・・

線維筋痛症は疼痛の中樞性感作が成立し、痛みの認識システムの過剰な亢進が起こっているようで、その発症には、身体的ストレスおよび膠原病リウマチ性疾患や変形性関節症など、社会心理的・心的ストレスおよび抑うつ気分、双極性障害、不眠、不安など、遺伝的要因、その他（免疫異常、アルコール、肥満など）が関連していると言われております。また、膠原病リウマチ性疾患も契機となって起こることもと言われており、2013年の線維筋痛症診療ガイドラインでは、本邦における全国疫学調査の結果として線

維筋痛症と随伴する疾患が報告されています。これによると、関節リウマチは33.5%と最も多く、次にシェーグレン症候群24.7%、全身性エリテマトーデス6.4%、強皮症2.2%、ベーチェット病2.2%、血清反応陰性脊椎炎（現在の脊椎関節炎）は2.2%というものでした。つまり脊椎関節炎に合併することはあるものの、それほど多い頻度ではないものと思われます。2017年のガイドラインでは特に脊椎関節炎の合併頻度については記載されていませんでした。慢性的な疼痛などの精神的・肉体的なストレスのかかる疾患では合併することがあるため鑑別が必要な疾患であることは間違いありません。

Q：AS 患者向けのわかりやすい書籍はありませんか？

A：2020年7月に日本脊椎関節炎学会と厚生労働省研究班が協力して、「脊椎関節炎診療の手引」が診断と治療社から発刊されました。これは医療従事者向けのものであり、患者さんには難しい内容となっています。現在、患者さん向けのQ&Aも作成中です。もうしばらくお待ち下さい。