

# 日本 AS 友の会 祝 30 周年

順天堂大学医学部附属順天堂越谷病院内科 小林茂人

## はじめに

日本 AS 友の会発足 30 周年おめでとうございます。心よりお祝い申し上げます。

皆様、お元気のことと存じ上げます。順天堂越谷病院内科の小林茂人です。私は 2019 年 3 月で定年退職になり、現在、再雇用で非常勤として同じ病院に週 2 日勤務しています。井上事務局長は「暇だろう」と捉えているようで、今回の寄稿を依頼されました。定年は人生の“turning point”かと考えます。海外では定年制を明確に定めていない研究機関もあります。2009 年にスウェーデンの Malmö (Malmö) で行われた血管炎の国際会議に出席しました。昼食の際の小さな円卓で、欧州の臨床免疫学者の長老が「私は大学を絶対に辞めない。辞めさせようとするのは”age discrimination” (年齢に対する差別) だ！」と向かいの席で言い張っていたことが印象的でした。日本では考えられないことです。日本には「老害」という概念があることを思い出しました。

「少年老い易く、学成り難し」と言われるように、この学問の分野はここ 10 年に急速に発展し、学びは尽きないです。とりわけ国内ではこの分野の理解が非常に遅れ、改善することに取り組んでいます。本稿では強直性脊椎炎の概要とともに患者さんから上げられた医療の問題点など記載させていただきます。

## 強直性脊椎炎・脊椎関節炎の分類の歴史

アメリカ・リウマチ学会が「強直性脊椎炎 (ankylosing spondylitis : AS)」の名称を提唱したのは、なんと 1963 年と前回の東京オリンピックの前の年でした。リウマチ・膠原病学の歴史は、免疫学とともに比較的新しい学問です。私が学生のときには内科学の教科書にリウマチ・膠原病の記載はほんの 2~3 ページしかなく、専門の日本語の教科書もない時代でした。

AS の歴史に戻りますが、19 世紀になってベヒテレフ (Bechterew : 1893 年ロシア) などの「脳神経学者」が AS の臨床症状を報告しました。このため、欧州では現在でも「ベヒテレフ病」として通用している地域も多いとのことです (井上久先生から私信)。

1974 年英国の Wright と Moll らによって、脊椎関節炎 (spondyloarthritis : SpA) の概念が提唱されました。当初ベーチェット病も含まれていました。1973 年に米国と英国から同時に SpA と HLA-B27 との関連性が報告されました。ベーチェット病は HLA-B27 と関連性はないことがわかり、SpA から除外されました。蛇足ですが、AS と誤診されやすい

日本では多い SAPHO 症候群という疾患は 1987 年に提唱されました。しかし、家族性発症や HLA-B27 との関連性がないことなどから、SAPHO 症候群が SpA には含まれているという国際的なコンセンサスはありません。このことを日本ではエキスパートでさえ、誤って混同していることが非常に多いです。AS と SAPHO 症候群では当然治療が異なりますので注意が必要です。

米国で AS と HLA-B27 の関連性を発見した立役者が、カリフォルニア州立大学ロサンゼルス校 (UCLA) の日系米国人の Paul Ichiro Terasaki 教授(1929-2016)でした。私と順天堂大学膠原病内科主任教授の田村直人先生が留学していたのが UCLA のリウマチ学の David TY Yu 先生の研究室でした。Yu 先生の研究室と Terasaki 先生の大きな研究室は UCLA 本部から少し離れた Westwood の街の近くにある同じ建物にあり、Terasaki 先生の大きな研究室は 1 階全体にあり、世界各国から多くの研究者が集まっていました。

### 脊椎関節炎の HLA-B27 の関連性

AS と HLA-B27 の関連性が報告された際の当初の報告を見ると興味深いです。この報告を引用します。「白人では一般人口の HLA-B27 保有率は 8%でした。しかし、AS 患者さんの HLA-B27 保有率は 90-95%でした。炎症性腸疾患 (IBD) (クローン病と潰瘍性大腸炎) に伴う SpA では、患者全体の保有率は一般人口の保有率と変わりませんでした。しかし、体軸関節炎(仙腸関節炎と脊椎炎)を有する IBD の患者さんでは、HLA-B27 を 75%保有していました。また、乾癬性関節炎 (PsA) の患者さんの HLA-B27 保有は一般人口と差異は認めませんでした。しかし、体軸病変を有する PsA 患者さんでは HLA-B27 が 45%と有意に高い保有率でした」。このように体軸関節炎は HLA-B27 と高い関連性が認められることが当初の報告から理解できます。

### 日本人一般人口と AS 患者さんの HLA-B27 保有率

日本人一般人口の HLA-B27 保有率は人口の約 0.3%です。ところが、中国、韓国、台湾、タイ、ベトナムでは 5~10%と日本の 10 倍以上です。さらに、北欧で 14%、カナダ・アメリカの先住民族では 50%と高い頻度に存在します。2015 年に師匠の Dr. Yu とともに北京の Chinese PLA General Hospital(中国人民解放军总医院)の Feng Huang 教授(田村直人先生のご親友)の外来を見させて頂きました。この中央政府の後援による中国最大の総合病院 1 施設で、おおよそ 800 名の AS の患者さんを follow していると Huang 教授は話されていました。その日の外来は AS 患者さんで溢れ、医局員 10 名位で定期診療に対応していました。また、2008 年 Dr. Yu とともに香港大学に行った時、その教室で診ている 160 名の AS 患者さんに関する学位論文を作成していました。日本の全国規模の治験ではやっ

と 30 症例ぐらいしか集まらないので、その違いが実感できると思います。

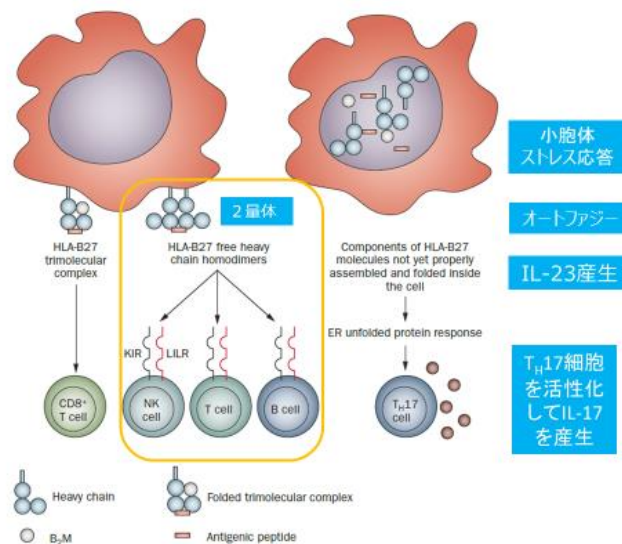
このように日本では AS 患者さんは少ないです。しかし、「日本では一般人口の HLA-B27 保有者が少ないから、日本の AS 患者さんの HLA-B27 保有率は低い」との見解がありますが、重大な誤りだと思います。日本 AS 友の会や順天堂大学の多田久里守先生の報告では、諸外国と同様に、AS 患者さんの 80%前後は B27 を保有致します。AS の HLA-B27 保有率は最近の外国の総説では 国際的には 64~97%でした。私の患者さんで生物学的製剤 (BIO) 治療している方は、約 16 名ですが、結果的には 100% HLA-B27 を保有されています。さらに一般人口の HLA-B27 保有率が少ない中近東の地域・国においても、AS 患者さんと HLA-B27 との関連性が非常に高いことが報告されています。前述の誤りの原因は、ASAS (国際脊椎関節炎評価会) の分類基準を誤用して、鑑別・除外診断をおろそかにしたために、線維筋痛症 (その関連疾患を含む) や SAPHO 症候群・掌膿腫瘍症性骨関節炎 (PAO) を AS と誤診・過剰診断していることが推定されます。さまざまな機会でこのような診断の誤りを多く経験致しますので、細心の注意と正しい理解が必要です。

### HLA-B27 の病因に關与する機序

それでは HLA-B27 はどのように AS に關連しているのでしょうか？ ヒトの HLA-B27 を発現するラット (トランスジェニック・ラット) では、脊椎炎、末梢関節炎、腸炎などを起こします。HLA-B27 を構成する heavy chain (重鎖) の折れ曲がりには構造上の変化が認められ、このために細胞内では、①「小胞体ストレス応答」が、オートファジー (細胞内での異常なタンパク質の蓄積を防ぐため、自身のたんぱく質を分解、再利用すること) が起こり、この過程で細胞外に IL-23 というサイトカインを放出され、IL-17 などの炎症性誘発性サイトカインによって関節炎が起こります。さらに、細胞外では、②heavy chain 同士が結合して、2 量体になり、普通は CD8+T リンパ球に抗原提示を行います。これが NK 細胞、T 細胞、B 細胞にも抗原提示が行われ、さまざまな変わった免疫反応を引き起こすことが知られています。このように HLA-B27 の構造の変化が原因のひとつに考えられています (図 1)。

また、ヒトの HLA-B27 と細菌菌体成分に共通なアミノ酸配列などの構造があるために、感染によって体内に侵入した微生物を免疫機序によって排除する作用が、ヒトの HLA-B27 に向けられることによって脊椎関節炎が起ると推定する「分子交差反応説 (molecular mimicry)」が昔から唱えられています。実際には、①HLA-B27 に対するモノクローナル抗体が特定の菌体成分にも反応すること、逆に、特定の細菌に対する抗体が HLA-B27 にも反応すること、②一般対照のリンパ球は反応しないが、患者リンパ球が発症には關与していない他の起炎菌に反応することなど多くの研究が 1980 年代に UCLA の Yu 先生の研究室

から報告されました。私も留学中に多くの研究に深く関与させて頂きました。



Tam LS, Gu J, Yu D : Pathogenesis of ankylosing spondylitis. Nat Rev Rheumatol 2010 6(7):399-404.

図 1. HLA-B27 の構造の変化と免疫学的な作用機序

### HLA-B27 以外の多くの遺伝子の影響

HLA-B27 を保有しない AS の方は 20%弱存在します。非常に重要なことは、HLA-B27 を保有する方のうちたった 6%の方しか AS を発症しないことが広く認識されています。このため HLA-B27 以外の多くの遺伝子が発症に深く関与していることが推定されています。IL-23 受容体や ERAP1 と呼ばれる物質などが関連する遺伝子として報告されています。また、AS の患者さんには多くの一塩基多型 (SNIPs) の存在が知られ、これらは炎症性腸疾患 (IBD)、乾癬性関節炎 (PsA) においても認められ、SpA ではないリウマチ性疾患では認められません。このことから SpA に分類される疾患には、HLA-B27 ではない多くの共通する遺伝子が存在することが認められています。

### 反応性関節炎

反応性関節炎 (ReA) (旧ライター症候群) は SpA のひとつの疾患です。クラミジアによる尿道炎や赤痢菌、サルモネラ、エルシニア、キャンピロバクターなどの細菌による食中毒の感染症罹患後の 1 ヶ月以内に関節炎を発症します。非化膿性関節炎、結膜炎、尿道炎が旧ライター症候群の 3 徴として知られています。患者さんの約 50%は HLA-B27 保有致します。興味あることに、この疾患では患者さんが HLA-B27 を保有しても、ほとんどの患者

さんは完治します。私が UCLA に留学していた当時、兄弟子 (Harvard 大学 Michael Brenner 教授) の研究の追加実験に必要なために、ロサンゼルス、サンタモニカ、パサデナの郊外などの患者さんの職場や自宅などを訪問して、血液を頂戴してきました。この方々は仕事や家事などされてお元気で、体調を聞くと、「ときどき、痛む」との程度でした。当時は生物学的製剤 (BIO) で治療している方はいません。このように反応性関節炎では、一部に慢性化する患者さんもいますが、HLA-B27 保有者であっても、一過性の末梢関節炎の後に完治致します。なぜ AS と異なるのか？理由は明らかではありません。

### HLA-B27 と感染症

反応性関節炎 (ReA) の起炎菌は、細胞内に寄生する細菌で、実験上、HLA-B27 を保有する細胞は、このような細胞内寄生菌を排除する機序が少し弱いことが UCLA の Yu 先生の研究室から報告されました。この研究は、私の後に 1980 年後半から Yu 先生の研究室に留学された井川宣先生、深沢徹先生、田村直人先生、山口晃弘先生、池田真先生、瀬田範行先生などの日本人の功績がたいへん大きいものであったと考えられます。

一方、ウイルス感染に対してはどうでしょうか？一般的にウイルス感染には強いことがこれまでの定説であり、教科書にも記載されています。今回の新型コロナウイルスに關しまして、友の会の掲示板にご投稿がありました。ご家族全員がコロナに感染して、皆さん幸い軽症に終わりました。濃厚感染が考えられたご本人は AS 治療のためにヒュミラ®治療も行っていたのですが、この方は発症しませんでした。返信として記載させて頂きましたが、インフルエンザ、ヘルペス 2 型、Epstein-Barr ウイルス、C 型肝炎ウイルス、HIV に関して感染しづらいとの記載があります。C 型肝炎ウイルスは自然に排除してしまう、また、HIV では長期にわたって AIDS の進行が抑制されることが報告されていました。皆さんいかがでしょうか？ご家族や友人と比べ、インフルエンザなど風邪にかかりにくいことはないでしょうか？しかし、最近発表された新型コロナウイルスに関する Spondylitis Association of America (SAA) (<https://spondylitis.org/research-new/the-effect-of-the-hla-b27-gene-on-covid-19/>) からの報告では、HLA-B27 保有しても、感染頻度が低いわけではなく、重症化しやすいわけでもなかったとされています。このため新型コロナ感染に対する予防対策は従来のように万全に行ってください。

### AS の自然史 (Natural course)

反応性関節炎は、細菌感染後に関節炎が一過性に起り、多くの患者さんは完治します。AS ではどうでしょうか？図 2 は AS の自然史です。炎症性背部痛や末梢関節炎などが発症初期 (日本 AS 友の会のアンケートではほとんどが 10-20 歳代) に出現します。ある人は「X

線基準を満たさない体軸性脊椎炎 non-radiographic axSpA:nr-axSpA) (今回詳しくは説明しませんが) になります。ここで重要なことは nr-axSpA の状態の 9.2%の人が自然寛解するという事です。自然寛解しない一部の方は、ゆっくりと AS になります。図にあるように、脊椎の骨病変の進展に深く関与する因子は、MRI での炎症所見、CRP 陽性、HLA-B27 保有、喫煙です。男性では 50~60 歳くらいになると、激しい疼痛発作が軽減することが報告されています。男女間でも病勢・病状の差異がありますし、AS の病勢は患者さんによってさまざまです。

早期治療は重要なわけですが、図 2 の自然史から解った重要なことは、自然寛解があること、活動性がない場合もあること、脊椎の病状が進行しない場合もあることです。初発症状から自然寛解になって数年間治療せずに再発していない方を数名経験しています。やみくもにすぐに BIO を開始する前に、一定期間様子を観察して、この様な状態であるか確かめることは重要と思います。また、活動性がない場合には、すぐに BIO 治療をしないでよく、様子をみる必要があると言うことです。



van Vollenhoven RF. Nat Rev Rheumatol 2011;7:205e15

Navarro-Compan V et al. Nat Rev Rheumatol 2016z

図 2. AS の自然史 (natural course) (高知大学 谷口義典先生から)

## AS の診断と分類基準

AS の分類診断に関して国際的に混乱があったことを記載致します。2009 年に欧州の ASAS 研究グループが AS の分類基準を提唱し、この分類基準を使って早期診断が簡単に出来るというニュアンスで発表されました。しかし、2014 年に米国の SAPARTAN のグル

ープが ASAS の分類基準の使用に関して警鐘を鳴らしました。つまり、①ASAS 分類基準を診断のために使わないこと、②ASAS 分類基準にあるチェックリストに合わせて安易に診断しないこと、③すぐに BIO 治療をしないことなどでした。これらの重要な意味を理解しないと誤った診断と不適切な治療につながりやすいということです。ASAS 基準は分類基準であるために、鑑別・除外診断の必要がないことが大きな原因です。経験のある医師であれば問題ないのですが、そうでない多くの医師は分類基準の項目に無理に当てはめて、鑑別・除外診断の作業を行うことがなく、AS と診断してしまいます。このため別の疾患が AS として誤診されてしまいます。誤診された患者さんの多くは HLA-B27 を保有していません。また、誤診した症例に BIO 治療を行っても当然確実に著効しないことが少なくないわけです。ASAS がこの分類基準の問題点を言明するまでに 10 年かかりました。国際的に混乱を招いた大きな誤りでした。

AS に関する「診断基準」は現在ありません。1980 年代後半にアメリカ・リウマチ学会では、リウマチ・膠原病疾患の個々の症例は多種多様なために、すべての患者さんにフィットして診断を規定するためのたった 1 つの診断基準を作成することは難しいと判断しました。このため診断に関しては、臨床の現場の医師がさまざまな診断作業を行った結果の総合判断にまかせ、その患者さんを、その後に治験や疫学などの「研究」のために組み入れる目的に作成された定義が「分類基準」です。この「分類」の前の段階で、個々の症例の「診断」の際に、分類基準を使用して、鑑別・除外の作業をスキップしてしまうために、線維筋痛症や SAPHO 症候群など AS ではない疾患を AS と診断して混同してしまっていたわけでした。この分野での大きな問題点です。

## 患者と医師の関係

「固まってしまうので、すぐに BIO 治療を始めなさい！」と医師から高圧的に言われ、泣く泣く BIO 治療を始めたが、嫌でたまらない。効果もあまりない。BIO 注射をしたくない、病院には行きたくない・・・と息子さんが泣いて困っているとお母さんが AS 友の会に相談されたとお聞きしました。早期発見・早期治療は重要な基本概念です。しかし、このようなケースでは折角の有益な BIO 治療が無益以上の有害になっています。AS に限らず、関節リウマチでも、BIO 治療を強要する高圧的な医師の言葉によって、BIO 治療がトラウマになって転院してきた患者さんを数人経験しています。医師の接遇に大きな問題があります。

BIO 治療を急いで始める前に、医師は、①診断が正しいか？HLA-B27 陰性であれば、他の疾患ではないか？②AS の疾患活動性がどうか？「ASAS の BIO 治療導入の基準」(表 1)にはたして合致するのか？③結核や B 型肝炎ウイルスなど感染症の危険性はない

か？など慎重に再確認する必要があります。その上で、④患者と家族の理解・承諾のもとに治療を始めることが必要です。一方、患者さんは、不安であれば医師に、①予めお願いして外来の最後などに時間を取ってもらい、説明してもらい、疑問に答えてもらう、②BIO 治療の利点と欠点について本人やご家族に説明してもらう、③治療計画に関して疑問点を聞き、自分の希望を聞いてもらうなど相互に理解することが必要と考えられます。通常の外来では医師は時間がなくて難しいことがほとんどだと思います。このような際には、声に出して聞きにくい事も含めて④質問事項を予め記載したメモを渡して、答えてもらうことは医師にとっても便利です。⑤BIO 治療に長けている看護師さんも多いので、お手すきのときにご相談することも良いと思います。

古い時代の医師と患者の関係は、家長である父親とその子供のように、威厳を持って上から下へ論（さと）す関係でしたが、現在は変わってきています。兄弟（姉妹）などの並列的な横の関係をもって「医師は患者さんに治療を提案する」形が求められています。欧州のリウマチ学会から提案された脊椎関節炎に関する治療推奨（“Treat to target”）ですが、まず第一に記載されている基本原則は、「治療目標は、患者とリウマチ医の共通の合意に基づくべきである」です。（Smolen JS, et al. Ann Rheum Dis 2017;0:1-15）。この大原則は関節リウマチの推奨にも同様に記載されています。つまり、治療の選択には、リウマチ専門医と患者が情報を共有し、「共有意思決定」または「協働的意思決定」（shared decision making）を行うことが原則となっています（関節リウマチ診療ガイドライン 2014、日本リウマチ学会）。

非常に重要なことですが、私のこの記述をお読みになって、主治医に感情をぶつけて文句を言うことはどうぞ避けてください。私自身の経験上、また、私を含めて、プライドが高く短気な医師が少なくないと思います。場合によっては、医師の態度が豹変して患者さんにとってはかえって良くない状態になることもあるかと思います。このような場合には、「日本 AS 友の会」にご一報ください。

## 骨病変の進行と BIO 治療

「背骨が固まってしまうので、すぐに BIO 治療を始めなさい！」との前項のはじめに記載した問題に戻ります。AS 患者さんの脊椎の骨病変の経時的な変化を図 3 に示します。横軸は発症後の年数で、20, 40, 60 年の長期間の単位です。図のように、骨新生の変化は患者さんによってさまざまです。なかには長期間進行しない方もいます。発症後 5 年以内の BIO 治療が進行防止のために勧められるという文献もありますが、その実施前には、前述した BIO 治療に向けた確認作業が大切で、その判定作業には 2-3 ヶ月しかかからないかと思います。医師は確実に見極めなければならないと考えます。また、患者



さんで不安な場合はセコンド・オピニオンが必要なこともあるかと思います。

骨の新生や脊椎の強直に対して、BIO 治療の抑制効果があるのかどうか？この効果を確実に判断するには、多数の患者さんによる 4 年以上の長期間の観察が必要となります。確固たる結論を得るにはもう数年かかるかと思われれます。しかし、BIO 治療薬が脊椎の骨病変の進行を抑制するという論文がいくつか報告されていますので、有効である可能性は高いと推測されます。実際に私の患者さんで発症時から約 10 年 BIO 治療した AS の方は非常に有効でした。

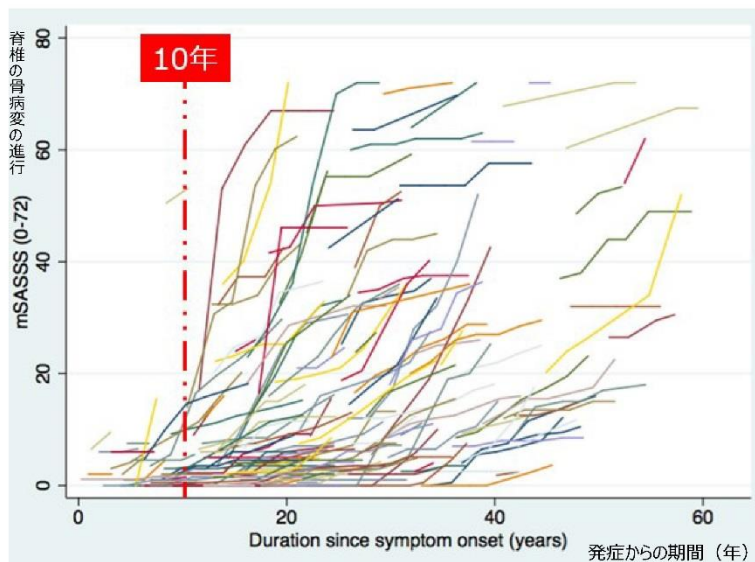


図 3. 発症から経時的な骨病変の変化

これは非常に重要なことですが、喫煙は吸入する化学物質が体内のすみずみまで入って、炎症を起こす物質（炎症性サイトカインなど）に火をつけます。これによって関節炎、動脈硬化、肺気腫、加齢などのさまざまな不健康を確実に助長致します。さらに AS では喫煙によって脊椎の骨病変を確実に進展させるという事実が知られています。このため、必ず禁煙してください。喫煙している方は、BIO 治療以前に禁煙が重要です。また、体操を毎日励行してください。体操・運動が最も基本的な治療です。温泉・運動療法は有効であり、欧州では日本の湯治場のような施設がたくさんあるようです。欧州の患者さんの友の会の HP に宣伝が出ていますのでご覧下さい。

## BIO 治療について

BIO 治療は感染症などの併存症を否定して、条件（表 1 参照）が整えば、いつでも始められます。始めた後に 3 ヶ月頃に BASDAI や ASDAS などの活動性に関わる評価項目に

### 体軸性脊椎関節炎脊椎関節炎に対する 生物学製剤治療導入の条件

(ASAS/EULAR 2016による)

1. リウマチ医による体軸性SpAの診断
  2. CRPの上昇かつ/またはMRIによる陽性所見かつ/またはX線上の仙腸関節炎
  3. 2種のNSAIDs治療が全体で4週間を越えても効果がない場合
  4. 高い疾患活動性が存在：ASDAS $\geq$ 2.1またはBASDAI $\geq$ 4
  5. リウマチ医による積極的な意見
- 以上のすべての条件を満足すること。

ASDAS: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score  
<https://www.asas-group.org/clinical-instruments/asdas-calculator/>  
BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

2016 update of the ASAS-EULAR management recommendation for axial spondyloarthritis.  
Ann Rheum Dis 2017;76:978-991

表 1. 体軸性脊椎関節炎に対する生物学製剤治療導入の条件

て治療効果の判定をする必要があります。効果が無ければ薬剤を変更します。治療効果があった際、BIO を中止にすると、多くの場合 1 年以内に症状は再燃することが知られています。

AS に限らず、患者さんからよく聞かれることは、「BIO 治療しかないんですか?」「一生、BIO 治療をしなければならないのですか?」などです。これらを決めるのは医師ではなく、疾患の活動性と患者さん自身です。「しか」「一生」、「しなければなら」の 3 つの悲観的でネガティブな言葉を、「もあり」「とうぶんの間」、「すれば大丈夫だ」との楽観的な言葉に換えなさいとお話ししています。すなわち、「BIO 治療もあり、当分の間、BIO 治療をすれば大丈夫だ!」ではいかがでしょうか?

一般的にリウマチ・膠原病疾患の病気の勢いを「火」に例えると、火の勢いが激しい時には、炎は大きく高く舞い上がり、火が急速に他の場所に波及します。このような疾患の勢いが強い時期は、関節やさまざまな臓器が障害され、不可逆的な臓器の破壊を残してしまいます。つまり、炎がおさまった後にも障害が残って、日常生活に支障きたすこととなります。関節リウマチ (RA) で例えると、BIO の治療開始が遅くなった場合には、たとえリウマチによる炎症や活動性が抑えられたとしても、足や膝関節などの破壊

が残ってしまい、このための疼痛によって、歩行や起立に障害を残すことが多くあります。この時期になって BIO 治療を行っても不可逆的な障害は改善しません。起立時、歩行開始時、階段を下る際の痛みは取れません。このように疾患の活動性が強い時期には、今後の経過を予測して、全身の強い炎症を抑えるために、かつ、新たな障害を起こすことがないように、効果の高い薬剤を選択して、早期から積極的に治療をする必要がこともあります。治療のタイミングがあるということです。RA に限らず、AS においても一般論ですが、早期治療によってその後が良い予後をもたらすという概念も提唱されています。

AS では 50~60 歳くらいになれば、激痛発作が軽減すると報告されています。この時になって BIO を止める可能性も考えられますが、残念ながら、まだ明確ではありません。BIO 治療にて寛解状態（火でいえば“口火”や“種火“くらの状態）になります。前述のように AS では BIO を中止すると殆どの場合 1 年以内に再発することが報告されています（RA では寛解後に BIO を中止にしても年単位で再発がない患者さんを経験しています）。このため AS では BIO 注射の間隔を開ける、または、注射の投与量を少なくするなど、体調をみて、大丈夫であれば、この作戦で経済的な負担が少し軽減され、病勢が改善されたことに対する満足感や健康感を得ることができるかもしれません。しかし、この作戦は医師の十分な理解と経験が必要と思います。

それでは副作用はどのようなのですか？ 簡単に書きますが、私の経験の範囲内では RA と比べ、私が診ている AS の患者さんでは、これまで重大な問題が生じた例はありません。しかし、十分な注意は払う必要があります。詳細は割愛しますが、私は BIO 治療前に感染症の既往を注意深く聞きます。そして、結核や B 型肝炎などの検査をします。また、IL-17 阻害薬治療前には、IBD（潰瘍性大腸炎やクローン病）と目のぶどう膜炎の既往を聞きます。IL-17 阻害薬治療では IBD が既往にある場合には悪化することが多く、また目のぶどう膜炎に対しては有効ではないようです。一般的に、RA の患者さんと比べ、AS の患者さんは若くて、理解力があり、もともとの慢性気管支炎、間質性肺炎、腎障害などの臓器の合併症がないことが大きな利点と考えます。

治療に関して極めて重要なことは、AS の方は、長い人生のなかで、将来の社会活動を決定づけるために活動する重要な人生の時期（多くは 10-20 歳代）に発症します。激痛や強い倦怠感のために就学、就労、家事などが難しいのであれば、BIO 治療も勧められます。薬剤に頼るといふよりは、疼痛や炎症に基づく倦怠感などを我慢せずに、薬剤を使ってご自分の日常生活、仕事（労働）や趣味などの活動をより良い状態に持って行くこと、つまり、”Quality of life”、“well-being”をより良くするために BIO を使うというような考え方も良いかと思います。TNF 阻害薬はリウマチの患者さんにすで

に20年以上世界各国で使用されています。ASに対するTNF阻害薬治療が出た時の日本の治験に携わった偉い先生の印象は、リウマチの患者さんよりもASの患者さんの方が、このTNF阻害薬は効きが良いと思うとのことでした。私もそう思います。過大な期待は禁物ですが・・・。

日本では2010年4月以前にはこのような薬剤はありませんでした。日本では少子高齢化が進みました。個人的印象ですが、私が接してきたAS患者さんは、痛みに対して我慢強く、かつ有能な方が多いようです。このため肉体労働ともに頭脳労働に関して、特に若い方は学究的な分野において世界に向けて活躍して頂きたいと思います。2015年に厚労省の指定難病の承認を得るための審査のための作業の際に、このような思いを申請書に記載させて頂きました。

### 外国の脊椎関節炎のスポーツ選手

私が賛助会員になってから18年ほど経ちますが、この会報『らくちん』を毎回拝読してきましたが、ゴルフの達人の方の記事がとても印象的でした。また、奈美悦子さんの記事にも非常にびっくり致しました。順天堂大学の多田久里守先生が主治医である順天堂大学の学生駅伝の選手も話題になりました。彼は社会人になっても会社の陸上部で走っています。驚いたことに現在彼はBIO治療をしていないとのことでした。

海外には、ASのスポーツ選手が多くいるとのこと。Wikipediaの「List of people with ankylosing spondylitis」をご覧ください

[https://en.wikipedia.org/wiki/List\\_of\\_people\\_with\\_ankylosing\\_spondylitis](https://en.wikipedia.org/wiki/List_of_people_with_ankylosing_spondylitis)。

スポーツの分野では、クリケット、野球、水泳、サッカー、ゴルフなどです。古い米国テレビ番組の有名な司会者のエド・サリバンもAS患者だったようです。ASの患者さんは、持ち前の忍耐強さと旺盛なアクティビティーで、運動がASに良いこともあって、スポーツ界などさまざまな分野で活躍されているのでしょう。ちなみに、多くの方はBIOが出てくる前に活躍されていたわけです。

重要な補足ですが、骨病変が進行された患者さんは、軽微な外傷が加わっただけでも頸椎などを骨折することが多く、このために頸髄損傷で四肢や呼吸麻痺になることが危惧されます。このために格闘技やラグビーなどコンタクトスポーツは回避すべきです。この点については是非ご注意ください（詳細は「療養の手引き」を参照のこと）。

ところで、なぜ自分がASになってしまったのか、なぜ自分にはHLA-B27があるのか、など、日本人は原因や理由をあれこれと考え、誤った推定をし、勝手に決めつけて話題にすることが好きです。かつ、責任を転嫁しないと気が治まらない傾向があります。膠原病の若い女性の患者さんの例ですが「野菜を食べなかったからあんたは発病し

たのよ」と伯母さんに言われたと聞いたことがあります。生活習慣病や喫煙を原因とする疾患とは異なり、リウマチ・膠原病疾患では患者さん自身や親には責任はありません。このため自分自身や親を責めることは無駄です。それよりも疾患を十分に理解して、AS に対する対策と治療の作戦を考えて、または、再度作戦を立て直して、「AS 療養の手引き」を読んで、井上久先生にご相談して、掲示板で相談して、長い人生の設計をしてください。外国の患者さん友の会の HP (<https://spondylitis.org/>、<https://asif.info/>) をご覧下さい。皆明るい顔で微笑んでいます。英語を読まなくても、写真だけ見るだけで良いと思います。「List of people with ankylosing spondylitis」に出てくる人たちは、疾患を持った悩みがあり、その対応・対策を調べて、積極的に考えていたことと思います。また、これは AS に限ったことではないと考えます。RA やその他の膠原病・難治性疾患にも当てはまることと思います。

## 学問と臨床の進歩

日本脊椎関節炎学会は 30 周年を迎え、この分野の医療は着実に進歩しました(図 4)。学会の開祖である故七川勲次先生が 1991 年に大阪で第 1 回の学術集会を開催された時には、私もお誘いを頂き参加させて頂きました。「日本 AS 友の会」の総会も同じ施設内で開催されていました。懇親会は友の会会員と学会員(医師)が一同に会して行われました。2015 年には井上久先生が中心となり、我々「順天堂 AS 研究グループ」が短期間に必死になって申請書や診断基準、重症度分類の作成作業を重ね、AS が厚労省の「指定難病」に承認されました。これは、友の会の創設以来 25 年間の祈願であったとお聞き致しました。

図 4 右下に示したように、2010 年代に AS や乾癬性関節炎 (PsA) に対する多くの薬剤が日本で承認になり、患者さんには大きな福音をもたらしたと考えます。TNF 阻害薬治療は海外では 2000 年頃に登場しました。現在治験は国際間で同時に行われていますが、以前は各国で別々に行われていました。欧米での治験がすでに完了し、海外で承認された TNF 阻害薬を日本でも使用できるように、2006 年にわたしどもが七川先生にお願いして、製薬会社に治験を行うことを頼みに行ったことを思い出します。日本で初めての AS に対する治験になりました。

# 日本脊椎関節炎学会 30年のあゆみ：臨床と研究の歴史

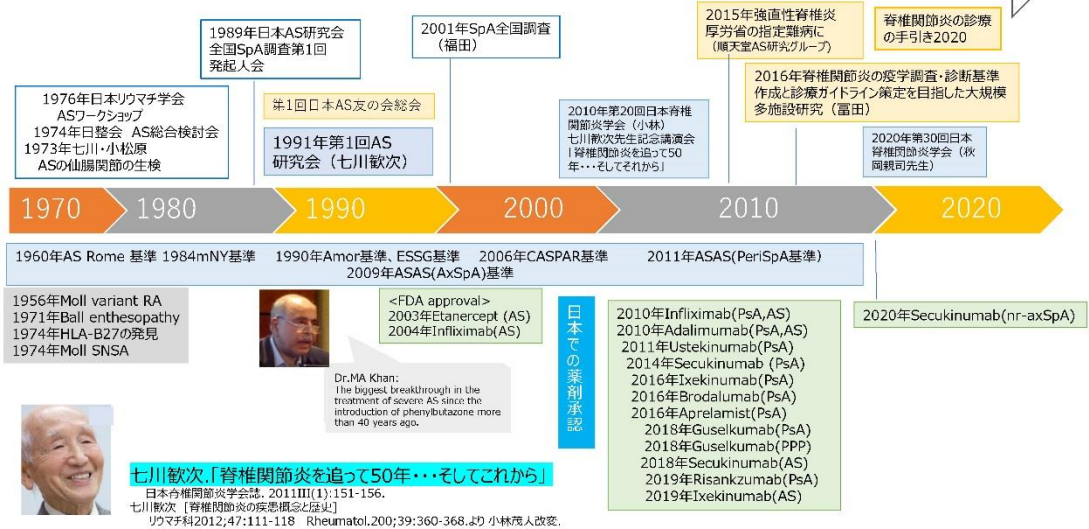


図4. 日本脊椎関節炎学会 30年のあゆみ：臨床と研究の歴史

## おわりに

この10年間に非常に多くの研究成果が生まれ、この先にも多くの新しい成果が期待できます。有効な治療法が全くなかった状態から、疼痛の緩和、日常生活の遂行、病状の進行の抑制などが BIO 治療の登場によって可能になりました。私はこの分野に頭を突っ込んでから40年になります。日本では希少疾患のため、誤解が多く、遅れている分野ですのでまだまだすることがあり、微力ながら努力させていただきます。皆様もご健康にご留意されて、有意義な生活を享受されることを祈願致しまして、30周年のお祝いとさせていただきます。今後とも、何卒よろしくお願い申し上げます。