
強直性脊椎炎の 薬物療法

2013.8.

日本AS友の会

Q.1 ASの治療法にはどのようなものがありますか？

残念ながら現時点ではASを完治させる手段、すなわち根治療法は無いということをおことわりしておかなければなりません。どんな名医にかかろうと、どんなに強い薬を使おうと…です。勿論、遺伝子操作やiPS細胞を使った病因解明・創薬の研究により、将来は完治もしくは発症・進行抑止、さらには、骨性に強直してしまった脊椎を再び動くようにすることも可能となるかも知れません。『関節リウマチ』(RA)では、生物学的製剤(Q.5参照)により、“あたかも治ったかのような寛解”を達成できたケースが出て来ていますので、その有効性が立証され使用されているASに関しても、いずれそのようなケースが出てくる可能性も十分にあります。

現時点での基本的治療方針については、ASAS(強直性脊椎炎評価協議会)とEULAR(ヨーロッパリウマチ学会)から出されたものがあります【図1】。それによれば、治療としては、薬物療法、理学療法(物理療法・運動療法)、手術療法が3本柱です。その他に、病気についての教育と患者の理解、精神的・社会的支援の大切さも強調されています。昔から“病は気から”と言いますが、精神的な原因でASになるということはないものの、ASによる症状(疼痛やこわばり、倦怠感など)に強い心因性要因が影響を与えることは確かなようです。実際、精神的ストレスにより痛みが増強する、楽しいことに熱中していると痛みを忘れるなどということは、多くの患者さんが経験するところでしょう。ASと同じリウマチ性疾患であるRAの患者さんに落語を聞いて貰ったら、多くの患者さんが笑った後「痛みが楽になった」と答えたそうですが、それだけでなく、血液中の炎症反応や免疫機能を反映する検査値までもが改善したという研究報告は有名です。ちなみに、その研究では、笑うこと以外にも、思い切り泣く、好きなことに打ち込む、全身麻酔で深く眠る…などによっても症状のみならず血液検査値までも改善したそうです。

図1 ASAS/EULAR 推奨されるASの治療



ASの原因が未だ究明されていないために根治療法がないという状況下では、いずれの治療法も、言うなれば、“その場凌ぎ的な対症療法”ということになります。しかし、だからと言って、これらの治療に意味がないということではありません。適切な薬物療法や理学療法は痛みやこわばりを緩和し、日常生活や就労を容易にし、さらには正常な姿勢や関節肢位を維持（変形・強直防止）させるために役立ち、病気と付き合いながら充実した人生を送るために大変有意義なものとなります。自分の病気について十分に学習・理解した上で、薬物療法や理学療法その他を併用しながら炎症とこれに伴う痛みやこわばりを軽減させつつ、身体的活動さらには社会的活動を積極的に続けた人と、痛みを負けて病気のなすがままになっていた人とでは、強直や変形の進み方、そして最終到達点（終末像）がかなり違うことは確かなようです。

QOL(quality of life. 人生・生活の質)という観点から、適切な薬物療法や理学療法を受けながら、多少つらくても自分で積極的に運動や社会活動を行いながら病気と上手く折り合い付き合って生きていく（なんとしても病気に打ち勝つのだ!と気張るよりも）という姿勢が大切です。確かに病気を根本的に治すことは今のところ不可能ですが、病気と共存して充実した人生を送るためには種々の治療は不可欠と言えます。

Q.2 どのような薬を使うのですか？

NSAIDs（非ステロイド性抗炎症薬）、いわゆる消炎鎮痛剤、すなわち“痛みどめ”と呼ばれる薬が主体となります。ASの過半数の患者が、これだけでコントロールできます。ただし、痛みを完全になくすことは困難で、服用前の痛みその他の症状・苦痛の程度を10とすると3～4程度、すなわち痛いけどなんとか我慢・努力・工夫をして生活や仕事や趣味も可能といった状態を目標にすべきです。痛みを完全に取ろうとして、その薬に関し定められた以上の用量を主治医に許可なく勝手に使うことは、副作用の危険性の観点から避けるべきです。3倍飲めば3倍効くというわけでもありませんし…。

ところで、このNSAIDsは、頭痛や腰痛や生理痛に使われるものと基本的には同じものです。市販の風邪薬の類にも入っていますので、風邪薬がASの痛みにも効いたという話も時に聞きますが、おかしなことではありません。また、同時に解熱作用も持つため解熱剤としても使われるものですので、特に内服よりも含有量が多く直腸からの吸収も早い坐薬として使用した場合には、一気に体温が下がり、めまい、冷や汗、意識朦朧などの症状が出る危険性がありますので注意が必要です。

心筋梗塞や脳梗塞、あるいは手足の動脈閉塞や静脈血栓の予防に使われる抗凝固剤・抗血小板剤、いわゆる「血液をさらさらにする薬」（ワルファリン[®]、プラザキサ[®]、バイアスピリン[®]、バファリン[®]、プラビックス[®]など）を飲んでいる人は、NSAIDsにも同じような作用があるため併用するとその効果を増強してしまう恐れがあります。また逆にアスピリンの梗塞予防作用を減弱させてしまう恐れもあるので、どちらの医師にも必ず伝えておくべきです。

NSAIDsには多くの種類があり、ほぼ同じ性質・構造を持ったいくつかのグループに分けられますが、同じ薬でも人によって効く効かないの差があり、また同じ人でも続けて使っていると効きが悪くなることがあります。2～3週間使ってみて、効くか効かないか、副作用が出るか否か、ある意味「試行錯誤」を繰り返しながら、最適な薬、すなわち副作用が少なく効果が大きいものを主治医と患者自身で協力して探すことが大切です。しばらく飲んでも効いた感じがしない、皮膚や胃腸に副作用が出たなどの場合には、遠慮なく主治医に申告して対策を考えてもらうべきでしょう。

副作用が全くないというNSAIDsはありませんので（すべての薬にも言えることですが）、その副作用の危険性に目をつぶってでも主作用すなわち有効性（鎮痛作用など、つまり飲むと楽になって生活や仕事の能力が改善する）があるかを考えた上で使うべきです。主作用（メリット）と副作用（デメリット）を天秤にかけて、前者が後者を（はるかに）凌ぐときに使うというのが原則です。このようなことはNSAIDsに限ったことではなく、手術も含めすべての医療行為において大切なことです。

医師の話や患者さんのアンケート調査では、ASに最も使われているのは（有効ということ）、ロキソニン[®]、ボルタレン[®]、セレコックス[®]などのようです。これらは我が

国のAS患者に使われていることが多いということであって、他の三十種以上に上るNSAIDsでも、その人に合えば、なんでも良い訳です。ただし繰り返しますが、これらの薬は病気を根本から治すものではなく、表向きの疼痛や炎症を一時的に抑えて、その結果、肉体的・心理的に患者さんを楽にさせ、日常生活、仕事、社会生活、ひいては趣味・スポーツ活動などをより可能にしてQOLを高め、充実した人生を送れるようにするためのもの…と理解しておくべきです。

その場の症状を和らげるという目的の薬ですから、使った患者さん自身に「効いている、楽になる」という実感がないのに漫然と使い続けることは、副作用の危険性ばかりが目立つことになって“百害あって一利なし”ということになります。

患者さんの訴えに耳を貸さずに、血液検査値だけで薬物療法の方針を決める傾向にある医師も時にいるようですが（患者さんの口からしばしば出る台詞です）、理由はわかりませんが血液検査値と患者さんの病状が平行しないことが少なくないASでは、特に患者さんの実感が大切です。従って、主治医に有効性や副作用については遠慮なく申告して対策を講じて貰うべきでしょう。

因みに、2種類のNSAIDsを併用しても効果が倍増する訳ではなく、それどころか副作用の危険性が増すのみであるため避けるべきとされています。

また、内服の場合、副作用としての胃腸障害を予防するために食後の服用が原則です。従来は毎食後に一日3回服用するものが多かったのですが、近年、血中半減期が長く、服用後徐々に溶けて胃にもやさしく、また効果も持続的なものが開発され、1日2回（セレコックス[®]、インフリー[®]、クリノリル[®]、ボルタレンSR[®]、インダシン[®]、ナイキサン[®]、ハイペン[®]など）、中には1日1回（フルカム[®]、フェルデン[®]、バキソ[®]、モービック[®]など）の服用で良いものまであります。服用回数が少ないと飲み忘れも減るようです。ただし、これらのような服用回数が少なくて済む長時間作用性の薬は、ASに対しては“切れ味”が鈍る傾向にあるようですし、腎機能が低下している高齢者や腎臓病患者では副作用が出易くなり、さらに腎障害を促進するため基本的には使用禁止とされています。逆に1日4回の服用が可能なもの（カロナール[®]など）もあります。

就寝中や早朝に痛みで目が覚めてしまう人、全身のこわばりでなかなか起きられない人は、就寝前に服用すると有効な場合があります。服用間隔（最低4～6時間）やそれぞれの薬毎に定められている一日の用量を守れば、主治医の許可・了解のもとに、各自の状態・事情に合わせて患者自身が自己調整をしてもかまわない薬とも言えます。

ところで、ASは非常に経過が長い病気ですので、薬も長期にわたって飲み続けなければならないことが少なくありません。従って、自分の飲んでいる薬の名前は勿論のこと、その副作用もよく知っておくことが患者にとっては大切なことと言えます。怪我をした時とか別の病気になった時に（いわゆるカゼであっても）、NSAIDsが解熱や消炎鎮痛の目的で使われることが多く、その場合には薬が重複することになり、知らぬ間に副作用の危険性が増します。そのために、日頃から、ASに対して使っている薬の名前を覚えておいて、怪我や新たな病気の治療に当たる医師に必ず伝えなければなりません。勿論、小児、そして薬を代謝する肝臓や排泄する腎臓の機能が落ちている高齢者では、

薬の種類を選び、量を減らす必要もあります。

そして、個々の患者さんの体質・性質（病気や薬に対する考え方や性格も含め）、薬に対する反応（効果と副作用）の程度などについてよく知っていてくれる同じ主治医に、できればずっと治療して貰うことが望まれます。

なお、NSAIDsと併用することによって、その相乗効果が期待されるために筋弛緩剤もよく使われます（ムスカラム[®]、ミオナール[®]、アロフト[®]、テルネリン[®]、リンラキサー[®]、ロキシーン[®]、ロバキシン[®]など）。

Q.3 非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) の副作用にはどんなものがあるのですか？ 長く続けて飲んでいても大丈夫ですか？ その対策は？

ASに限らずRA、その他のリウマチ性疾患では、数十年にわたりNSAIDsを飲み続けなければならない人がいます。適切な投与方法が行われていれば、ほとんど副作用無しに過ごせることも多く、副作用について過剰に不安を抱くことは良くありません。患者が確実にその有効性を実感でき、目立った副作用もない状況下で、必要最低限の量を適切に使えば、過剰な心配は無用です。

しかし、だからと言って、その副作用を決してあなどってはならない、無視はできないことも確かです。全身に激しい皮疹ができた、知らぬ間に胃潰瘍ができて血を吐いて救急車で担ぎこまれた、腎臓機能が悪化して人工透析を受けることになってしまった(非常に稀ではありますが)、そして白血球や赤血球や血小板などが減ってしまった(造血機能障害) …などのケースもあることも、稀ではありますが忘れてはなりません。「クスリ」を逆に読むと「リスク」であることは、それを使う患者本人が肝に銘じておくべきことでしょう。飲むのは医者ではなく、患者自身なのです。

一般の薬品説明書に書かれているNSAIDsの副作用を次に述べます。

- ★消化器障害…悪心、嘔吐、胃痛、胃炎・胃潰瘍、食道炎、口内炎、腸炎、膵炎、薬剤性肝障害
- ★泌尿器障害…腎機能障害、浮腫
- ★心・血管……高血圧、血管炎、虚血性心疾患の悪化
- ★呼吸器障害…喘息、間質性肺炎、肺結核の活性化
- ★神経系障害…頭痛、しびれ、無菌性髄膜炎、眩暈、パーキンソン症候群の悪化、難聴・耳鳴り
- ★皮膚障害……種々の型の薬疹、光線過敏症 稀に生命をも脅かす強烈なアレルギー反応であるスティーブンス・ジョンソン症候群もしくは中毒性表皮壊死症
- ★血液………溶血性貧血、再生不良性貧血、血小板減少、白血球減少
- ★全身性………アナフィラキシー(アレルギー)ショック、発熱、感染症の誘発
- ★抗凝固剤・抗血栓剤や経口糖尿病薬との併用により副作用が増強され易い
- ★妊娠中の胎児への影響

特に催奇形性はないが、妊娠後期に使用すると胎児動脈管の早期閉鎖を促す。

★ニューキノロン系の抗菌剤とある種のNSAIDsの併用で痙攣が生じたという報告がある

ニューキノロン製剤： バクシダール[®]、タリビッド[®]、シプロキサ[®]、オゼックス[®]、クラビット[®]、ロメバクト[®]など
NSAIDs： ナパノール[®]、ボルタレン[®]、フェナゾックス[®]、フロベン[®]、ロピオン[®]カピステン[®]、オルヂス[®]、メナミン[®]、ナイキサ[®]、ニフラン[®]、スルガム[®]、ロキソニン[®]、ミナルフェン[®]など。

このようなNSAIDsの副作用を見ると、なにやら怖くて使えなくなってしまうことが、それほど頻繁に出るものではありません。

ただし、これらの副作用の中では胃腸障害が群を抜いてその頻度が高く、ある統計ではNSAIDs使用者の約60%に胃粘膜の炎症が見られ、胃潰瘍はおよそ15%に認められたそうです。さらに、近年、カプセル内視鏡の発達・普及により小腸も観察できるようになった結果、NSAIDs連用者に小腸の炎症や潰瘍が多数みつかるともなりました。

そして、注意すべきはNSAIDsによる胃潰瘍は無症候（症状）性のものが多いということです。上腹部の痛みとか胃のモタれや吐き気などの症状が全くなかったのに突然吐血する場合も稀ですがあるようです。従って、NSAIDsを連用する場合には、患者自身も常に胃腸症状に注意を払い、また少しでも胃の粘膜を保護するよう空腹状態では服用せず、出来るだけ食後、つまり固形物と一緒に服用することが望ましいとされています。このような点から、予防的に胃粘膜保護剤を併用することも多く（イサロン[®]、ガストローム[®]、ゲフェニール[®]、アルサルミン[®]、ノイエル[®]、ソロン[®]、セルベックス[®]、アプレース[®]、ケルナック[®]、ウルゲート[®]、ムコスタ[®]、キャベジン[®]、マーズレン[®]など）、さらには、実際に胃腸症状が出たり過去に『胃潰瘍』の既往がある人には、一般の胃潰瘍に使う薬（サイトテック[®]、タガメット[®]、ガスター[®]、ザンタック[®]、アルタット[®]、タケプロン[®]、パリエット[®]、ネキシウム[®]など）が同時に処方されることもあります。

患者自身も胃腸症状が出たら直ちに主治医に告げ、あるいはまた、とりえあえずは現在使用中のNSAIDsの名前を告げた上で、近くの消化器内科や胃腸科を受診すべきでしょう。胃腸からの出血がある場合は便の色が黒くなりますので、日頃から便の色を見るクセをつけておくことも大切なことです。さらに、特に症状がなくとも、NSAIDsの連用中であれば、年1回は胃の造影検査や内視鏡（胃カメラ）検査、そして検便（潜血反応）を受けておことも勧められます。

痛みに有効と実感できるなら（ここが大切!）、AS患者の感想では若干“切れ味”が悪いとは言われるものの胃腸障害の副作用が少ないように作られたNSAIDs（セレコックス[®]など。ただし、心筋梗塞など心血管のリスクを高めることが知られている）も勧められますし、実際、最近では汎用されているようです。

その他、より稀なものですが、腎障害も忘れてはならない重篤な副作用と言えます。もともと腎障害のある人や腎機能が低下している高齢者に対しては、腎臓障害の比較的小さい性質の薬を使用します（クリノリル[®]、ブルフェン[®]、ソレトン[®]、スルガム[®]、

ナイキサン[®]、ニフラン[®]、フロベン[®]など)。その際には、患者自身も尿量の減少、血尿、手足や顔のムクミなどに日頃から気を配り、さらに3～6カ月に一度、定期的に血液・尿検査を受けておくべきです。

胃や腎臓に由来する症状の他にも皮膚の湿疹や黄疸その他、NSAIDs服用中に変わった症状が出たら早めに主治医に連絡するか、とりあえず近くのあるいはホームドクターを受診して、服用している薬の名前を告げた上で診察を受けるべきです。

これらの副作用は、出たとしても早期に発見して適切な処置を行えば、まず心配ありません。ほとんどは投薬の一時中止か減量または種類変更で問題・障害を残しません。むやみに無計画に使うことはいけません、慎重かつ入念に使えば過剰な心配をする必要はありません。

ところで、インフルエンザ罹患時に一部のNSAIDs、たとえばアスピリン[®]やバファリン[®]、ボルタレン[®]、ポンタール[®]などが、特に小児では死亡率の高い『ライ症候群』、あるいは痙攣や意識障害を起こす『インフルエンザ脳炎』を発症する危険性があり、使ってはいけないことになっています。小児に限らず成人でも、そしてこれら以外のすべてのNSAIDsにもその可能性が全くないとは言えず、注意するよう勧告が出されていますので、インフルエンザの流行期のNSAIDsの使用は慎重になるべきでしょう。幸い、ASに対するNSAIDsは、どうしても必要な薬、使わないと直ちに病勢が悪化して強直してしまうというものではありませんので、インフルエンザに罹患したときには、多少辛くても一時中止することでも良いかもしれません。とは言え、成人では非常に稀なものですので、それほど神経質になる必要もないでしょう。

「インフルエンザに罹って、脳炎が怖いのでボルタレン[®]を中止したら、少し辛かったけど、インフルエンザが治った後、あえて再開しなくても痛みがガマンできるようになった、薬から離れる良いキッカケになった」と言った患者さんがいたことを付け加えます。

Q.4 痛みがない時には薬を飲まなくて良いのですか？

ASに限らず慢性疾患の場合、炎症症状すなわち疼痛や腫脹が激しくない時にはNSAIDsを中止して良いか？という疑問を抱く人は多いものです。医師でさえも迷うことがあります。事実、AS患者でもある時期、あるいはそれ以降ずっと薬無しでほとんど痛みを訴えない人もいます。そのような時に、副作用のある薬を使い続けることに疑問が湧くのは当然でしょう。痛みがなく、表向き痛め止めが不要といった病状でも、炎症すなわち病気は底の方でじわじわと燃え続けているのだから、その炎症を少しでも抑えておくため、あるいはそれ以上進行させないため、ひいては靭帯骨化（強直）を少しでも抑制するためにも薬は飲み続けるべきだという意見は古くからあります。人工関節手術の後に（痛みがなくても）NSAIDsを連用すると、術後の異所性骨化（本来骨が出来る所ではないのに骨ができてしまうこと）が抑制されたという報告もあります。このような観点から、ASにおける脊椎や関節の靭帯骨化すなわち強直を予防する目的で、NSAIDsが不要な病状（痛みがないか、またはあっても我慢できる範囲）であっても飲み続けた方が良いと主張する医師も少なくありません。

RAでは、関節破壊が進むのは初発から2年の間ということがわかったことから、診断された当初から抗リウマチ薬（NSAIDsではないが）やQ.5で述べる生物学的製剤を使うことにより関節破壊を防止できることがわかっていますので、発症後、早期から使用するのが一般的となっています。しかし、ASにおける脊椎や関節の靭帯骨化、すなわち強直化は、もっとずっと長期にわたって徐々に完成するものですので、NSAIDsにより本当に靭帯骨化すなわち強直が抑制・防止されたのか否かを判断するのはむずかしい訳です。NSAIDsの靭帯骨化の抑制や防止効果に関する研究報告は散見されるのですが、その副作用に目をつぶってまでも、表向き不要すなわち痛くないのにNSAIDsを長期にわたって連用することに抵抗を感じる医師が少なくないのが現状です。将来、長期間の観察により確かにNSAIDsを連用したAS患者の方が使わなかった患者より強直する率が低かったという確かなエビデンス（科学的根拠）が出て、ASには、たとえ痛みが強くなくても、とりあえず全例に診断直後から長期にわたって連用すべき…などという治療方針が一般的になる時代が来るかもしれません。

とにかく痛みやこわばり、ASの症状として時に訴えられる倦怠感・疲労感などが強く、通常の日常的・社会的活動が困難とか、安眠ができずに体力・精神力が消耗してしまっているといった場合は、薬の副作用に比べて、こちらのマイナスの方がずっと大きくなりますので、この場合には躊躇なく使用すべきです。その人に合ったNSAIDsを適宜、適量を。

いずれにしても、受診の都度、主治医に病状や副作用について逐次報告し（メモに書いておくことも勧められる）、患者自身が感じる薬の効果と副作用についてありのままを伝えることが大切です。それにより主治医に薬の種類や量を加減してもらうべきです。

勿論、突発的な副作用が出たのでない限り、あるいは「普段は朝晩1錠ずつ、特に痛む時は4～6時間開けてもう1錠まで自己判断で追加して良い」といったような細かい具体的な指示がない限り、自分で勝手に薬を増やしたり減らしたり、止めたりすることは勧められることはありません。

Q.5 ASに使われる薬として、その他にはどんなものがありますか？

RAでは、副腎皮質ホルモン（ステロイドとも呼ばれるプレドニン[®]、メドロール[®]、デカドロン[®]、リンデロン[®]など）が内服、時に筋肉注射や静脈注射により全身的に投与されることが多いのですが、ASに対する本剤の全身投与については、有効というエビデンスはないようです。これは、【図1】で全身投与について記載されていないことでもわかります。つまり、本剤は、ASの症状軽減に関する有効性は無いかまたは低いということです。ただし、経験的に少量の内服（プレドニン[®]で10mg/日以下）で消炎鎮痛に有効というケースがしばしばありますので、NSAIDsの効果が芳しくない場合、特に発熱や全身倦怠感を伴う場合には勧められるものです。しかし、後述するような多種多彩な副作用のある薬剤ですので、長期にわたって漫然と使用することは避けるべきであることは言うまでもありません。

一方、【図1】にあるように、仙腸関節や手足の関節炎（疼痛）、あるいはASでしばしば炎症（疼痛）が生じる腱・靭帯の付着部、すなわち骨の突起部周辺の痛みに対して、ステロイドの局所注射は有効とされています。頻回に行うと関節や靭帯組織の変性を招いたり感染の危険性もあるため、せいぜい2週間に一度の実施に限られますが、限局的な痛みが強い場合には有効です。しかし、この副腎皮質ホルモンにしてみても、NSAIDsと同じく根治療法ではなく、“その場凌ぎ的な対症療法”であることを忘れてはなりません。

この副腎皮質ホルモン剤の副作用は、『糖尿病』の誘発・悪化（口渇、多尿、疲労感など）、感染症誘発・悪化（発熱、咳・痰、頻尿・排尿痛など）、『骨粗鬆症』（脊柱後弯、骨折など）、精神変調（抑うつ、夜間覚醒、食欲不振、集中力低下、意識朦朧、上機嫌など）、緑内障（眼圧亢進による眼痛、視力低下、頭痛など）、筋症（こわばり、筋力低下、筋痛など）、『動脈硬化・高脂血症』、骨壊死（股関節や膝関節の痛み）…など多岐にわたりますが、多くの病気・病態に汎用されている薬ですので、これらに関する情報は、様々なメディアから簡単に得られるでしょう。詳細についてはそれらに譲ります。

ちなみに、ASの合併症として有名な『ブドウ膜炎（虹彩・毛様体炎）』には、このステロイドが主たる治療薬となり、通常は点眼、重症の場合には眼球注射や全身投与（内服・注射）が行われます。

ところで、【図1】をみればわかるように（ASの治療薬として記載がない）、RAに対してはNSAIDsとともに主たる治療薬となっている（アンカードラッグとも呼ばれる）疾患修飾性抗リウマチ薬DMARDsのメトトレキサート（リウマトレックス[®]、メトトレート[®]など）については、ASには有効という確固たるエビデンスは出ていません。免疫異常が基盤にあるという点ではRAの親戚のような位置にあるASですが、この点、すなわちDMARDsはほとんど無効であるということはRAとは異なるところであり、治療上、大切なところです（勿論、例外的に有効なケースもあるという報告もあるにはあ

りますが)。残念なことに、日本の医師達の間でこのことが広く知れ渡っていないようで、RAの治療方針と全く同じと考えられた結果、患者自身もその有効性を感じていないままにメトトレキサートが漫然と長期間使われているケースが後を絶ちません。

また、ASと合併することがある『潰瘍性大腸炎』や『クローン病』の主たる治療薬であり、RAにも有効で発症初期から使われることが多いサラゾスルファピリジンSASP（サラゾピリン[®]、アザルフィジン[®]など）がASに有効であるという確固たるエビデンスもないようです。ただASの中で、四肢の関節の炎症で初発したり、その後、それが主体となるタイプが時にあるのですが（末梢関節炎型）、このタイプには有効な場合があるとされています。この薬はNSAIDsに比べてその効果の発現が遅く、開始後2～3ヶ月してから効いてくるとはいうものの、患者に「効いた」という実感がないうままに、やはりRAと同じと考えられた結果、長期にわたって漫然と投与されているケースも少なくありません。そのような場合には、一度、中止してみて、その反応をみることも勧められます（症状が悪化すれば効いていたと考えられるので続けて良い）。そして、このSASPにもNSAIDsと同じような胃腸障害、脱毛、頭痛、めまい、皮膚障害、発熱、黄疸などの副作用があり、また重篤なものとしては造血機能障害（白血球・赤血球・血小板減少、再生不良性貧血）、『間質性肺炎』、肝臓・腎臓障害などが稀に出るとされていますので、使用に当たっては、専門医（主にリウマチ医）による注意深い観察が必要です。

また、NSAIDsでは抑えきれない頑固で強い疼痛に対し、とにかく痛みを抑えるという目的で、麻薬類似物質（トラマール[®]、トラマドール[®]など）が、近年、急速に普及しつつありますが、これらがASの痛みにも有効なことがあります。ちなみに、原因を特定できないものの広範囲に頑固な疼痛を訴えるいわゆる『慢性疼痛』と呼ばれるもの、この中で特定の診断基準を満たした場合には『線維筋痛症』といった病名がつけられますが（痛覚神経の域値が下がってしまっている、過敏になってしまっている状態。ASに合併・続発することもある）、このような疾患・病態群に対しては、古典的な抗うつ剤（ノリトレン[®]、トフラニール[®]、トリプタノール[®]など）、あるいは近年続々と開発され汎用されるようになったノルアドレナリン再取り込み阻害剤SNRI（サインバルタ[®]、トレドミン[®]など）、セロトニン再取り込み阻害剤SSRI（デプロメール[®]、ルボックス[®]、パキシル[®]、ジェイゾロフト[®]など）、また、『線維筋痛症』の主な治療薬である末梢神経障害性疼痛用剤（リリカ[®]、ガバペン[®]など）、さらには糖尿病性末梢神経障害用剤（キネダック[®]）やある種の抗不整脈剤（メキシチール[®]など）、そして古い薬ですが慢性疼痛に対する効果が近年見直されてきたワクシニアウィルス接種家兎炎症皮膚抽出液剤（ノイロトロピン[®]、内服・局所注射・静脈注射）などの有効性が判明し、ASに限らず頑固な痛みを訴えるケースに頻繁に使われるようになりました。

これらは、ASによる炎症を本質的に抑えるものではありませんが、とにかく痛みを軽減し身体活動を楽にさせ（運動により痛みが軽減するのがASの特徴でもあります）、AS患者のQOL高めるため、使用経験が豊富なリウマチ医、あるいはまた疼痛の専門家である麻酔科医（ペインクリニック）、場合により心療内科医によって適切に使われれば、その効果はASによる疼痛に対しても十分期待できるものです。

Q.6 最近、ASにも使われ始めたらしく、大変よく効く薬 だそうですが、生物学的製剤とはどんな薬ですか？ 副作用が強くて値段も大変高いと聞きますが？

生物学的製剤は、RAにおいては、もしかすると完治に導ける薬、少なくとも早期に使用を開始すれば骨関節の破壊が抑止できる画期的な薬…として、欧米で1998年から使われ始め、我が国でも2003年からRA、そして欧米に数年の遅れをとったものの2010年にはASにも健康保険での使用適応が承認されました。RAに続きASの治療においても画期的変化をもたらした“良く効く薬”です（“夢の薬”とまで行かなかった理由は後述）。

発生過程・機序がRAやASと似ていて『脊椎関節炎』を合併することがある病気、すなわち皮膚の疾患である『乾癬』、あるいは『クローン病』や『潰瘍性大腸炎』などの炎症性腸疾患、さらには眼の『ブドウ膜炎』などにも有効であることが次々と判明し、これらに対しても使用されるようになりました。英語ではBiologics、医師達は略してバイオと呼んでいます。

化学的に合成した薬ではなく、生物から産生される物質（蛋白質）を利用して遺伝子工学（バイオテクノロジー）の技術により作られた薬ということから生物学的製剤と呼ばれます。体内の細胞から放出されて細胞の分化・増殖・機能発現を誘導して免疫作用、抗腫瘍作用、抗ウイルス作用などを調整する蛋白質（腫瘍壊死因子TNF α 、インターロイキンIL、インターフェロンIFN、エリスロポイエチンEPO、顆粒球コロニー刺激因子GSFなど）を総称してサイトカインと呼びますが、この中に、免疫系の細胞に作用して炎症を起こすものがある、RAやASの患者の体内、特に関節内や靭帯付着部には、TNF α 、IL-6、IL-17などが増加していることがわかっています。その他にも次々と見つかってきていますが、生物学的製剤は、過剰に産生された有害作用を持つこれらのサイトカインと直接結合して中和したり、すでに結合してしまったものを引き剥がしたり、あるいはまたこれらを作り出している細胞を傷害して、炎症の発生を抑える薬です。NSAIDsに比べて、炎症過程のより前の段階に作用する薬と言えます。

現在、我が国でASの患者に使われているものは、このサイトカインのうちTNF α の産生や機能を抑制する抗TNF α 剤またはTNF α 阻害剤と呼ばれるもので、治験を経て2010年に続けて2つ、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ASに対してその適応が承認されました。

レミケード[®]は当初は2週、4週と間隔を開けて投与して、問題なければ、以後は6～8週毎に一度の点滴により連続投与します。点滴なので、その都度病院に行く必要があります。一方、ヒュミラ[®]は2週間に一度の皮下注射で、指導を受ければ患者自身でも注射することができ、忙しくてなかなか病院に行けない人に好まれています。しかし、

これらの生物学的製剤には後述のような様々な副作用発生の可能性があり、その早期発見・早期処置のためのチェックと、そして治療効果の判定のために定期的に病院に通う必要があることは言うまでもありません。そして、治療効果や副作用発生の状況によって、適宜その用量や投与間隔、さらには中止・再開などが主治医により検討・実施されます。

“不治の病”と言われて来たRAを治癒に導ける可能性も出てきたと言われるほどによく効く薬で（炎症や痛みの軽減、血液検査値の改善だけでなく、骨関節の破壊も止められる）、ASにおいてもその効果に関する様々な医学的評価において5～6割の人に明確な病状改善をもたらし、とにかく「前より楽になった」と言う人は8～9割にも上ります。通常、開始してから1～2カ月以内に効果が現れますが、中には使用翌日から、さらには注射が終わった頃にはもう「痛みが軽くなった」という人までいます。稀ではあるものの「痛みが全く…に近いほどなくなってしまった」と言う人もいるくらいで、効く人には劇的な効果をもたらすものです。しかし、さすがに、骨化してしまった靭帯がまた柔らかくなる、強直してしまった脊椎がまた動くようになる…訳ではありません。つまり、こんなに良く効く薬であっても、やはり根治療法ではなく強烈な「対症療法」（その場の炎症や痛みを強烈に抑える）の域を出ないものであることを忘れてはなりません。

しかし、この薬によって、ほぼ元の生活・仕事に戻れた、就職できた、あるいはスキーやゴルフを再び楽しめるようになったという人も少なくなく、AS患者のQOLを著明に改善する薬であることに間違いはありません。ただし、効く人には…ですが。

ところで、このように主作用が強いということは、副作用も強いということでもあります。その副作用についてですが、大小・重軽様々なものも含めると、有害事象（副作用）の発生率は8割以上に上ります。ただ、ちょっとした咽頭炎とか鼻炎、皮疹、胃腸障害、発熱、あるいはまた血液検査上の肝臓・腎臓の機能異常といった経過観察か薬の減量または一時休止程度でよい軽いものが大多数で、積極的治療が必要なほどの重篤なもの、たとえば肺炎や結核などは僅かですので、過大な不安は不要です。

副作用の中で最も頻度が高く、また注意すべきものは感染症です。TNF α というサトカインは、炎症を起こす一方で、細菌やウイルスが体内に侵入してきた時にこれを排除する機能にも関与していますので、このTNF α の作用を抑えるということは、つまり感染に対する抵抗性も落としてしまうことになる訳です。その感染症の中でも、肺炎は重症化する可能性があり最も注意すべきものと言え、しかも、一般の細菌性肺炎とは異なる『肺結核』または『ニューモシスチス（真菌）肺炎』といった特殊な肺炎を発症することがあり、この場合には発見が遅れがちとなって、従って重篤化し易く、治療が困難なものとなります。従って、投与を開始するに当たっては、事前に胸のレントゲン写真やツベルクリン反応検査などを行い、現在結核に罹っていないことを確認する必要があります。また、昔、罹った人では再発する可能性があります。抗結核剤（イスコチン®など）を併用することにより生物学的製剤の使用が可能となります。勿論、一般的な細菌性の肺炎の危険性もあり、従って、生物学的製剤使用に当たっては、インフルエンザ

ウィルス、高齢者では肺炎球菌ワクチンの予防接種が勧められています（免疫反応を抑制する薬ではありますが、ワクチンによる免疫機能獲得には支障はないとされています）。ただ、生ワクチン、たとえばBCG、ポリオ、ムンプス（おたふくかぜ）、麻疹（はしか）と風疹混合、水痘（みずぼうそう）などは、その接種によりその病気が発症してしまう可能性がありますので避けるよう指導されています。

副腎皮質ホルモン（ステロイド）も感染症に罹り易くするという副作用がありますので、生物学的製剤との併用はできるだけ避けるか、減量に努めるべきでしょう。幸い、**Q.5**で述べたように、ASにはステロイドの全身投与を行うことが少ないため、実際にはあまり問題にならないようです。

感染症以外に、当初は、悪性腫瘍（悪性リンパ腫など）の発生率を高めると言われていましたが、その後のデータからは、あまり心配はないようです。ただ、使用前から悪性腫瘍に罹患している人に対しては慎重に投与すべきとされています。

また、妊娠中の胎児に対する催奇形性があるとのデータはないものの、その安全性が確立されているとも言えないため、やはり妊娠中、さらには授乳中にも使用を避けることが望ましいとされています。

非常に稀ですが、神経難病である『多発硬化症』、あるいは『間質性肺炎』や血液疾患（白血球、赤血球、血小板などが減少）などの発症の可能性も指摘されています。

そして勿論、他の薬と同じく、様々なアレルギー反応、すなわち注射部位の発赤程度の局所反応程度のものから、呼吸困難、血圧低下など全身の重篤な反応を生じるアナフィラキシーショックも稀に起こることがあります。

これらのような生じ得る副作用発生の危険性に照らして、製薬会社から医師向けに出されている薬の説明書には、

1. 重篤な感染症（敗血症）の患者
2. 活動性結核の患者
3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴がある外傷
4. 脱髄疾患（神経難病の多発硬化症など）およびその既往歴のある患者
5. うっ血性心不全の患者

には、使用してはいけないという指示が出されています。

このように生物学的製剤は強い副作用が生じ得ることから、使用開始前には、まず全身チェックが入念に行われます。たとえば、現在、肺炎や膀胱炎、扁桃腺炎、歯槽膿漏、心内膜炎、胆嚢炎、虫垂炎、オデキなど皮膚の化膿巣…などがあるとか、肺に結核病巣の痕跡が見られるとか、過去にB型肝炎の既往があったり再燃の可能性を示唆する血液検査が陽性であったり、悪性腫瘍に既に罹っている…などの場合には、残念ながら、原則として禁忌（使用を控える）ということになります。ただし、B型肝炎に罹った形跡があっても、より詳しい検査をしたり、抗ウィルス薬を併用すれば、絶対に使用できないということでもないようです。

また、投与中は、これらの副作用発生の危険性を踏まえ、やはり製薬会社から、次のような日常生活における注意事項が書かれています。

1. 無理な生活をしない
2. 規則正しい生活を心掛ける
3. 睡眠を十分にとる
4. 風邪気味だと思ったらすぐに主治医に相談する
5. 咳や痰が続いたらすぐに主治医に相談する
6. 日常的に手洗い、うがいを励行し体を清潔に保つ
7. 人ごみを避ける
8. ワクチンを接種する場合は主治医に相談する

ところで、この薬のもう一つの大きな問題は薬価が高いということです。いずれの薬も健康保険（3割負担）を使っても自己負担が年額40～50万円になります。ただ、高額療養費制度を利用すれば、月額7～8万円の免除が受けられますので（これを越えた分のみ自己負担）、保険加入先への相談、さらには申請を早めに行うべきです。保険機関（国民保険、共済保険その他）、あるいは患者の収入や年齢（70歳を境にして）などによっても自己負担の額に違いが出るようですので、それぞれの窓口に、予め自己負担額がどのくらいになるか聞いて見るべきでしょう。このようなことについては治療先の医療機関で具体的なアドバイスをしてくれますし、パンフレットもたくさん作られています、それらを使用前に渡してくれるはずです。インターネットからも情報がたくさん得られますので、使用を検討する段階から、自分自身で予め情報を収集しておくべきです。また、2級以上の身障者手帳を持っている人、あるいは東京都在住なら特定疾患（難病指定）の指定を受ければ（医療券交付）自己負担分は無料か低額に抑えることができますので、これも住所を管轄の役所の窓口で（多くは社会福祉課）、積極的に問い合わせをすべきです。

以上述べてきたように、生物学的製剤は効く人には素晴らしく良く効く薬ではありますが、種々の問題点もあるためAS患者なら診断直後から全員に使って良い薬という訳ではありません。使用に当たっての基本的条件について、薬の説明書には、

1. 既存治療薬（NSAIDsなど）を十分勘案すること
2. 本剤についての十分な知識とASの診断および治療の経験をもつ医師が使用すること。自己投与の場合もその管理指導のもとで行うこと

という曖昧な表現でしか書かれていないのですが、この前提は大切なことです。

承認・発売以前の治験（試験使用）の段階では、もう少し具体的な使用基準があって、それによれば、前提：既存薬（NSAIDsなど）を使っても、十分に病勢・症状を抑制できなかった活動性の強直性脊椎炎患者であること。

ところで、患者としては、

- ・使い始めたら一生涯続けなければならないのか？
- ・病状が軽快して不要になることはないのか？

という点も気にかかることです。

RAでは様々な病状・薬効評価法により（ASでは未だ無い）「寛解状態」に達したために中止できたケースの報告も散見されるのですが、ASに関しては、まだ生物学的製剤による治療の歴史が浅く、使用症例数も少ないためにはっきりしたことは言えません。かなり改善したので中止したところ、多くは半年以内に再燃したという報告がある一方、中止した後、痛い時にだけ（頓用で）NSAIDsを飲めば良い程度になったというケース、注射の間隔を当初よりずっと長くしても薬の効果は続いているといったケースも出ていますので、開始したら全員が必ず一生涯続けなければならないということではないのかも知れません。

それに、ASでは、幸いにも多くの例で中年以降になると病勢が鎮静化して生物学的製剤が必要なほどの激しい痛みがなくなる傾向にあるため（完治、無痛になるという訳ではないが）、その時期になれば、自然経過として生物学的製剤の必要性がなくなり、中止できる可能性が十分にあるということが推察できます。

最後にどの病院のどのような医師に生物学的製剤の治療を受ければ良いかということになりますが、残念ながら、極端に患者数の少ない日本では、ASの診療経験、さらにはASに対する生物学的製剤の使用経験が豊富な医師はそうそういるものではありません。となると、生物学的製剤の治療を受けるには（その相談も含め）、RAでその使用に慣れているリウマチ専門医が現状では“最適”ということになります。生物学的製剤による治療に限らずASの治療全般についても同じことが言えるのですが、その医師とは長いお付き合いになる訳ですし、治療開始後に起こり得る様々な出来事に丁寧に親切に対応してくれる“相性の良い”主治医がAS療養にとって不可欠と言えます。

以上、当初は“夢の薬”と呼ばれたものですが、全例に効く訳ではなく（医学的評価基準で明確に有効と認められるのは5～6割）、さらに当初は著効していてもそのうちに次第に効きが悪くなるという二次無効という現象もあって（使っていくうちに患者の体内に薬に対する抗体ができて、薬の効果を出せなくしてしまう）、さらに稀ではあるものの特殊な肺炎や結核といった重篤な副作用が発生したり、感染症に関する前述のような日常生活上の注意をずっと守り続けなければならなかったり、さらには注射の煩雑性や費用が高額といった様々な問題のある薬ですので、使用に当たっては、信頼できて相性の合う主治医によく相談しながら、多くのルートから情報を集め、患者自身がこの薬のことを十分に理解した（努力をした）上で治療を受けることが大切です。患者向けのわかり易い資料は、それぞれの薬のインターネット上のホームページにありますし、患者用パンフレットが主治医のところにはあるはずで、使用を検討するに当たっては、病状以外にも、患者の社会的あるいは経済的環境、さらには性格までも含めた多角的かつ慎重な検討が必要と言って過言ではないと言える薬であり、治療法です。

ASはRAと異なり治療薬の選択肢が少ないため、ASの診療経験に乏しい医師が多く、

従って、ASと診断したら直ちに使い始めるという傾向が残念ながら見られるようですので、あくまでも薬を使うのは患者自身であるという事実をしっかりと認識して、受け身でなく主体的な態度で治療に臨むべきでしょう。

いろいろな問題をは抱える薬ではありますが、この薬の使用経験が豊富なリウマチ専門医により、入念かつ慎重な経過観察の下で使われるのであれば過大な心配も不要です。ASは、人生これから…という働き盛りの若者を襲う疾患ということもあって、適切に使われれば、そのQOLが大幅に改善され、その後の人生をも変える可能性があると言える薬ですので、経験豊富な医師により（主にRAの専門医）、適切な治療を受けることによって、ASと上手く付き合いながら充実した人生を送ることが期待できます。

今後は、さらに、新たな生物学的製剤の開発、適応承認がなされて（平成25年8月の時点ではRAに対しては7種類が認可）、今後、ASにも使用できる薬が増えることと思われれます。そうなれば、たとえ一つの薬が効かなくなっても、別の薬に変更すれば、再び効果が期待出来るようにもなり、加えて、副作用対策や費用削減対策などの進歩と相まって、より使い易い環境になるものと思われれます。

（日本AS友の会医療部長 井上 久）