

強直性脊椎炎の新しい知見

首藤 敏秀 千代田病院 リウマチ科・整形外科

(2009年、第10回博多リウマチセミナー)

強直性脊椎炎 ankylosing spondylitis (AS)

- 仙腸関節炎や脊椎炎、末梢関節炎、靭帯や腱の付着部炎などを来す慢性炎症性疾患
- 男性に多い (5:1)、10~20歳台に発症
- 初期は、腰部、臀部、背部の痛み夜間や朝方強い、運動により軽快
- HLA-B27 が90%以上の症例で陽性

ASの疫学

- ・ 発症頻度は欧米白人の0.1~0.3% (日本人の0.04%)
- ・ HLA-B27の陽性率が欧米の一般人では5~6% (日本人では1%以下)
- ・ AS患者ではHLA-B27陽性率は90~95%

HLA-B27

血清反応陰性関節症 患者に高頻度に検出

Seronegative Spondyloarthritis (SNSA)

- 強直性脊椎炎: 90~95%
- ライター症候群: ~75%
- 腸炎合併関節炎: 50~70%
- 乾癬性関節炎: ~50%

本邦におけるSNSAの調査 (Fukuda et al, J Rheumatol, 2001)

- 発症率: 0.48人/10万人, 有病率: 6人/10万人
- 欧米白人の1/10, 1/200以下
- 平均年齢: 32歳
- 男女比 3:1
- 発症から診断までの期間: 5.8年

強直性脊椎炎:	405例(63.4%)
乾癬性関節炎:	82例(12.8%)
掌蹠膿疱性関節炎:	47例(7.3%)
分類不能SNSA:	38例(5.9%)
反応性関節炎:	27例(4.2%)
腸炎合併関節炎:	22例(3.4%)
SAPHO症候群:	3例(0.5%)
計	638例(100%)

本邦における血清反応陰性脊椎関節症 (SNSA) の発症率は、10万人あたり0.48と、欧米の1/10と少ない。内訳ではASが63%を筆頭に、次いで乾癬性関節炎が12.8%である。

ASの診断基準 修正 New York 診断基準 (1984)

仙腸関節のX線基準と1項目以上の臨床基準を満足すればASと診断される。

1. 臨床基準

- 3ヶ月以上続く腰痛が運動訓練によって改善し、安静によっては改善されない
- 腰椎の前屈、側屈の運動制限
- 胸郭の拡張差が少ない

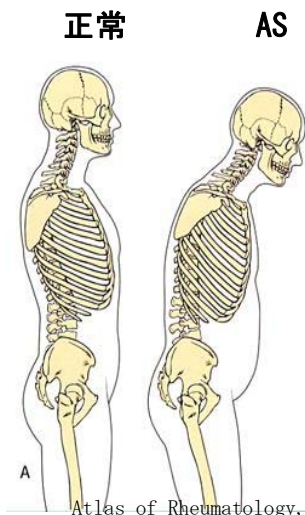
2. X線基準

両側のGrade 2以上の仙腸関節炎、あるいは一側のGrade 3~4仙腸関節炎

仙腸関節のX線所見; Grade 0: 正常、Grade 1: 疑わしい変化、Grade 2: 軽度の変化、Grade 3: 中等度の変化、Grade 4: 完全強直

Definite AS: X線基準と1項目以上の臨床基準を満足

Probable AS: X線基準を満足するが、臨床基準は一つもみられない



血清反応陰性脊椎関節症のAmorの診断基準(1990)

	点数
A 現症または既往歴	
1. 腰背部の夜間痛または朝のこわばり	1
2. 非対称性の少数関節痛	2
3. 不特定な臀部痛、運動時の臀部痛	1~2
4. ソーセージ様指・趾	2
5. 踵部痛または他部の筋腱付着部炎	2
6. 虹彩炎	2
7. 非淋菌性尿道炎または関節炎発症1ヶ月以内の子宮頸管炎	1
8. 関節炎発症前1ヶ月以内の下痢	1
9. 乾癬の現症・既往、亀頭炎、または炎症性腸疾患	2
B X線所見	
10. 仙腸関節炎(X線変化、両側性grade2以上、片側性grade3以上)	3
C 遺伝因子	
11. HLA-B27陽性あるい強直性脊椎炎、ライター症候群、乾癬、ブドウ膜炎、炎症性腸疾患の家族歴	2
D 治療に対する反応	
12. NSAIDs治療による48時間以内の鎮痛またはNSAIDs中止後48時間以内の急速な増悪	2

点数の合計6点以上でSNSAと診断

血清反応陰性脊椎関節症 (SNSA) の診断基準。

Amor の診断基準は、現症または既往歴、X線所見、遺伝因子、治療に対する反応の4項目からなっている。各項目の右に書いている点数の合計6点が以上であれば SNSA と診断する。

E S S G の分類基準 (血清反応陰性脊椎関節症) (The European Spondyloarthritis Study Group, 1991)

1. 炎症性腰痛 or 2. 滑膜炎、非対称性、下肢優位
 3. かつ以下の1項目以上
 - ・左右交互の殿部痛 ・仙腸関節炎 ・付着部炎 ・家族歴 ・乾癬
 - ・炎症性腸疾患 ・尿道炎、子宮頸管炎または急性下痢 (関節炎発症1ヶ月以内)
- 上記1または2を満足し、かつ、3の1項目以上を満足する場合、SNSA と分類する

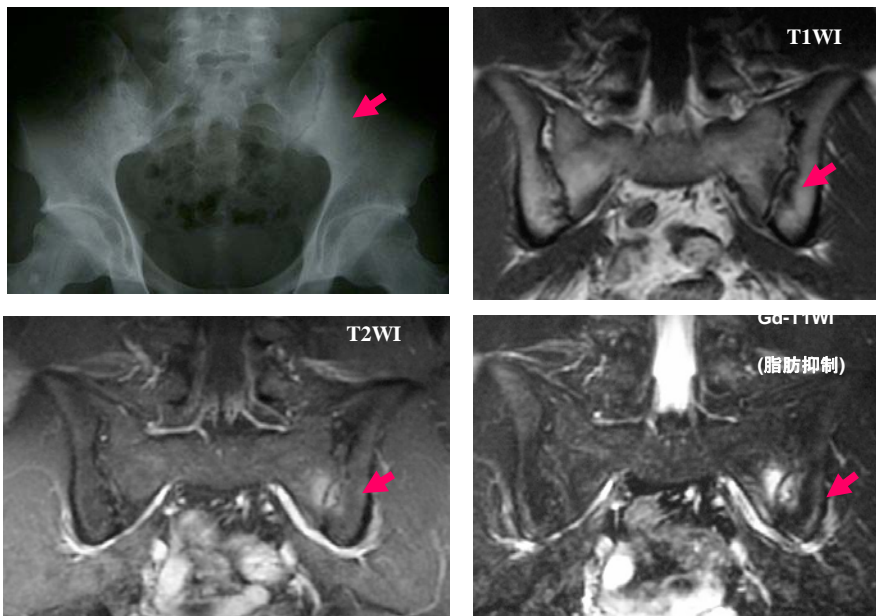
炎症性腰痛

- ①45才までに発症
 - ②徐々に出現
 - ③3カ月以上持続
 - ④朝のこわばり
 - ⑤運動によって改善する腰痛
- 5項目中4項目を満たすものを「炎症性腰痛」とし、SNSAを念頭に！

発症後早期のASの脊椎炎 (L5椎体前縁) のMRI像



L5 椎体前上縁に T1 で低信号、T2 で低から一部高信号の領域が認められ、AS に伴う脊椎炎の像に一致する。



単純レントゲンでは、仙腸関節の骨びらんは明らかではない。MRIでは、左仙腸関節にT1で低信号、T2で高信号、ガドリニウムで増強される領域が認められ、ASに伴う仙腸関節炎の像に一致する。

未分類（分類不能）血清反応陰性脊椎関節症 Undifferentiated Spondyloarthritis (SpA)

- SNSAが強く疑われるが（炎症性腰痛、脊椎や仙腸関節の画像所見より）ASや他のSNSAのCriteriaを満たさない例は少なくない
- Undifferentiated SpAの長期観察の報告

2年後 → 10%がASの診断基準を満たした

10年後 → 50%がASの診断基準を満たした

(Arthritis Rheum 1994, 37, 1039)

ASやSNSAの診断基準を満たさなくても、疑い例は慎重にフォロー／治療する必要がある。

ASに対する従来の治療法¹⁾

- ・運動療法
- ・NSAIDs
- ・DMARDs サラゾスルファピリジン（アザルフィジン®）、メトトレキサート（リウマトレックス®）
- ・ステロイド

サラゾスルファピリジン

- ・末梢関節炎には有効、脊椎炎には無効
- ・3年間のフォローで、末梢関節炎のエピソードがプラセボに比し有意に少なかった
- ・最近の報告では、初期のAS患者においては、スルファサラジンは、末梢関節炎をもたない患者に有益であるとの報告もあり。^{2, 3, 4)}

メトトレキサート（リウマトレックス®）

- ・RCTのメタ解析で有効性を支持する十分な証拠は得られなかった（MTX用量は7.5~10mg/w）。
- ・結論を出すには、今後、質の高い、より長期の大規模なRCTが必要と考察。⁵⁾

ASに対する従来の治療法

ステロイド

- ・仙腸関節やその周囲へのステロイド注射は有効
- ・活動性の高いASに対するメチルプレドニゾロンの静脈内投与は有効
- ・経口ステロイドの有効性についてはエビデンスなし。¹⁾
- ・

TNF- α がASの病態に関与することを示唆する知見

- ・活動性のある仙腸関節に TNF- α が存在⁶⁾
- ・血漿中 TNF- α 濃度が疾患活動性に相関⁸⁾

ASに対する抗 TNF- α 療法

- ・インフリキシマブ—2003年に欧州で、2005年に米国で承認。本邦では第3相試験が終了。
- ・エタネルセプト—2003年に米国で、2004年に欧州で承認。
- ・アダリムマブ—2006年に米国および欧州で承認。⁷⁾

インフリキシマブ

- ・11例のAS患者にインフリキシマブ 5mg/kg を3回投与（0、2、6週）。
- ・9例で活動性、機能、痛みが改善。
- ・疾患活動性指標（BASDAI）は4週後に平均70%の改善を示した。⁸⁾

2000のASに対する抗TNF製剤のプレリミナリーな報告では11例中9例に著明な改善が見られた。疾患活動性指標であるBASDAIは4週後に平均70%の改善を示した。

BASDAIとは

- ・Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index の略
- ・ASの活動性指標

質問項目	VAS
1. 疲労	0～10点
2. 首、背中、股関節の痛み	0～10点
3. その他の部分の痛み/腫れ	0～10点
4. 圧通点の不快さ	0～10点
5. 朝のこわばりの程度	0～10点
朝のこわばりの長さ	0～2時間以上（0～10点）

5は2項目の平均値を求める

参考：<http://www.bas dai.com/BASDAI.pdf> http://spondylitisassociation.com/physician_resources/cme/bas dai.pdf

<http://www.bas dai.com/BASDAI.php>

Garrett et al, J. Rheumatol 1994;21:2286-91.

他のASの臨床評価指標

- ・身体機能障害の評価としてBASFI（Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index）が、
- ・脊椎・股関節の可動性と肢位の評価としてBASMI（Bath AS Metrology Index）が用いられる。

BASFI（Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index）

- ・機能障害の評価、VASで0～10点で評価
 - ・過去1週間の日常生活動作について質問
1. 靴下やタイツを補助具なしで履く
 2. 腰を曲げて補助具なしに床の物を拾う
 3. 高い棚に手が届く
 4. 肘掛けの無い椅子から立ち上がる
 5. 臥位から立ち上がる
 6. 10分間ささえなしで立っている
 7. 手すりを持たずに12～15段の階段を上がる
 8. 体を回さず首だけ回して肩越しに後方を見る
 9. 体を使う治療体操、庭仕事、スポーツなどをする
 10. 一日がかりの仕事または家事をこなす¹⁰⁾

BASMI（Bath AS Metrology Index）

- ・脊椎・股関節の可動性と肢位の評価
- ・5つの計測指標

項目	0点	1点	2点
耳-壁距離	<15cm	15～30cm	>30cm
腰椎前屈	>4cm	2～4cm	<2cm
腰椎側屈	>10cm	5～10cm	<5cm
頸椎回旋	>70°	20～70°	<20°
果間距離	>100cm	70～100cm	<70cm

11)

69 例の活動性 AS に対するインフリキシマブの効果の報告

- ・インフリキシマブ (5mg/kg, n=35) vs プラセボ (n=35) を 3 回投与
- ・12 週目の疾患活動性 (BASDAI) の 50%以上の改善 : 53% vs 9% ¹²⁾
- ・インフリキシマブ (5mg/kg) またはプラセボを 3 回投与後→6 週毎にインフリキシマブを 1 年継続した結果
- ・54 週まで 69 例中 54 例 (78%) が継続
- ・BASDAI の 50%以上の改善
 - インフリキシマブ→インフリキシマブ群 : 47%、
 - プラセボ→インフリキシマブ群 : 51% ¹³⁾

活動性 AS に対する多施設 RCT (ASSERT 試験) -1-

- ・インフリキシマブ (5mg/kg, n=201) vs プラセボ (n=78)
 - ・24 週後に ASAS20 %改善基準を満たしたのは
 - インフリキシマブ群 : 61.2 %
 - プラセボ群 : 19.2 %
- } $P < 0.01$ ¹⁴⁾

ASSERT 試験は、279 例の活動性 AS を対象にした多施設の無作為対照試験 (RCT) である。24 週後に活動性指標である ASAS20%改善基準を満たしたのはインフリキシマブ群 : 61.2%に対し、プラセボ群 : 19.2%と、インフリキシマブで有意な改善を認めた。

活動性 AS に対する多施設 RCT (ASSERT 試験) -2-

- ・インフリキシマブ (5mg/kg, n=194) vs プラセボ (n=72)
 - ・24 週後の脊椎の MRI 活動性指数の改善の平均値 (中央値)
 - インフリキシマブ群 : 5.02 (2.72)
 - プラセボ群 : 0.60 (0.0)
- } $P < 0.01$ ¹⁴⁾

ASSERT 試験では、MRI 所見も定量化して解析しているが、24 週後に脊椎の MRI 活動性指数の改善の平均値は、インフリキシマブ群 : 5.02、プラセボ群 : 0.60 と、インフリキシマブで MRI 所見も有意に改善した。

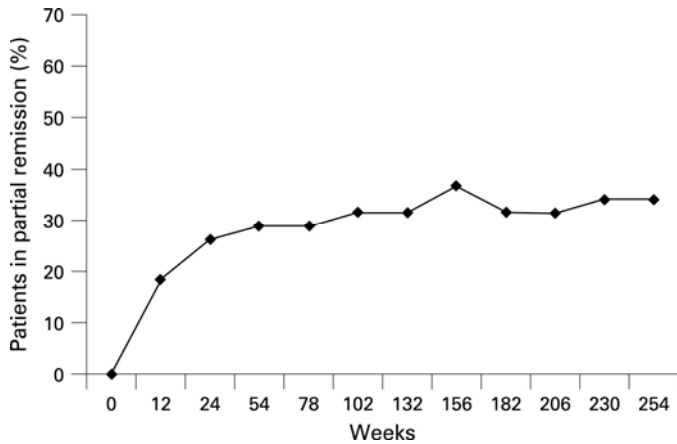
2 年間の脊椎レントゲン変化を比較した研究

(インフリキシマブ vs 対照, n=558)

- ・頸椎と腰椎 X線側面像
- ・Modified Strokes AS Spinal Score (mSASSS) の変化値を比較
 - インフリキシマブ : 1.0 ± 3.2
 - 対照 : 0.9 ± 2.6 (統計学的有意差はなし)

558 例の AS の脊椎レントゲン所見を頸椎、腰椎で定量化し検討した最近の報告では、Modified Strokes AS Spinal Score (mSASSS) の変化値は対照群と有意な差を認めなかった。

部分寛解率：インフリキシマブ 5 年成績



Braun J, Ann Rheum Dis. 2008;67(3):340.

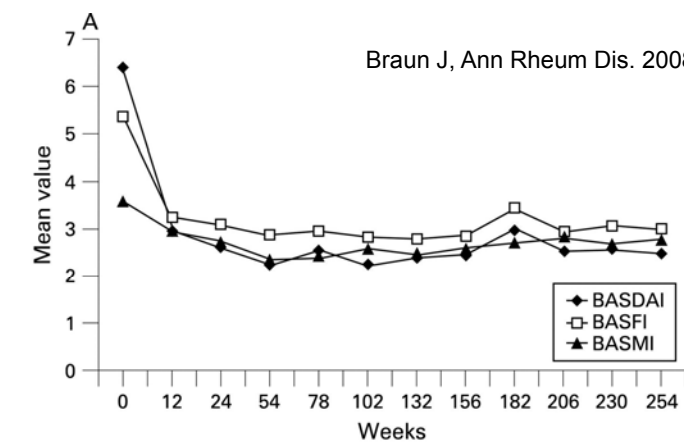
インフリキシマブ投与 5 年という長期の成績が、本年報告され、部分寛解は 38 例中 13 例 (34.2%) であり、1 年目以降は著増はなかった。

部分寛解：partial remission の定義

- Score < 2 (on a scale of 0-10) in each of the four ASAS Working Group Domain:
 - Patient global assessments
 - NRS-P
 - Function (BASFI score)
 - Morning stiffness (BASDAI score の 2 つの scale の平均値)

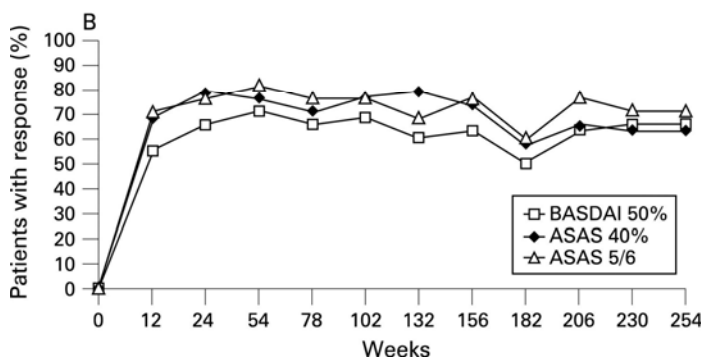
本研究で用いられた部分寛解の定義。患者による総合評価、痛み、機能障害、朝のこわばり 4 つの項目のいずれの項目においても、0-10 のスケールの 2 未満であることを満たした場合を部分寛解とした。

各パラメーターの推移：インフリキシマブ 5 年の成績



Braun J, Ann Rheum Dis. 2008;67(3):340.

インフリキシマブ 5 年投与の臨床経過。活動性指数 BASDAI や機能障害指数 BASFI はインフリキシマブ投与後 12 週までに著明に改善した。機能障害指数 BASMI も緩やかに改善傾向を示した。BASDAI 50% 改善、ASAS 40% 改善、ASAS 5/6 の達成率は、12 週までに著明に改善し 24 週以降プラトーであるがいずれもほぼ同じような動きを示した。



インフリキシマブ 5 年成績より

- ・多施設 RCT (69 例エントリー) ・インフリキシマブ (5mg/kg/6weeks)
- ・43 例が 3 年完遂→38 例 (90.5%) が 5 年完遂 (エントリーした 69 例中の 55%)
- ・部分寛解は 38 例中 13 例 (34.2%)
- ・BASDAI<4 は 79% ・ASAS20%改善は 84% ・ASAS40%改善 63% ²²⁾
- ・3 つのタイプのレスポnderがある (本研究より)

- A) 早期に臨床的寛解に達し、その後も維持される
- B) ほとんどの時点で低疾患活動性だが寛解には達しない
- C) いくらかの改善はあるものの ASAS20 改善基準に達しない

【タイプ C の特徴】

- ・いずれかの時点で、BASDAI>4 ・長い罹病期間
- ・治療開始時の機能障害が高度 (BASFI スコアが高い) ²²⁾

エタネルセプト

活動性 AS に対する RCT の報告 (n=40)

- ・エタネルセプト (25mg, 週 2 回、4 ヶ月) vs プラセボで疾患活動性が 20 %以上改善した割合を比較
- エタネルセプト群 : 80 %
- プラセボ群 : 30 %

] $P < 0.004$

- ・有害事象に有意な差なし (重篤例なし) ¹⁷⁾

活動性 AS に対する大規模 RCT の報告 (n=277)

- ・エタネルセプト (25mg, 週 2 回、24 週) vs プラセボ
- ・ASAS20%改善例 : 12 週 → 24 週
- エタネルセプト群 : 58% → 57%
- プラセボ群 : 28% → 22%

(p=0.001) (p=0.001)

- ・炎症反応や脊椎可動性が有意に改善
- ・有害事象は RA や乾癬と類似 ¹⁸⁾

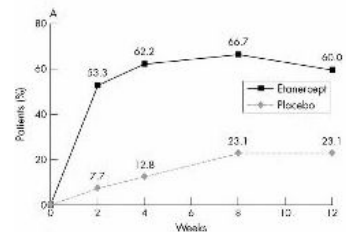
エタネルセプト

- ・AS に対する多施設 RCT (欧州、n=84)
- ・エタネルセプト (25mg, 週 2 回、12 週) vs プラセボ

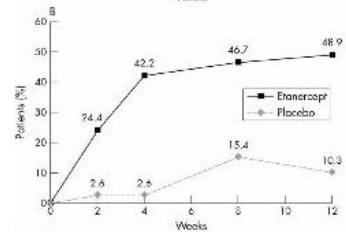
Calin A, Ann Rheum Dis. 2004 ;63(12):1594.

欧州の多施設 RCT (n=84、12 週) では、エタネルセプト群で ASAS20,50,70%改善を達成したのは、それぞれ 60%、48%、24%であった。

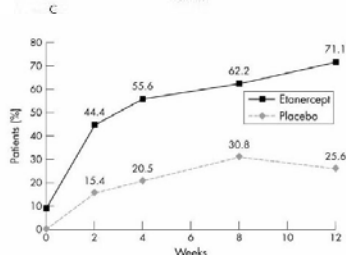
ASAS 20



ASAS 50



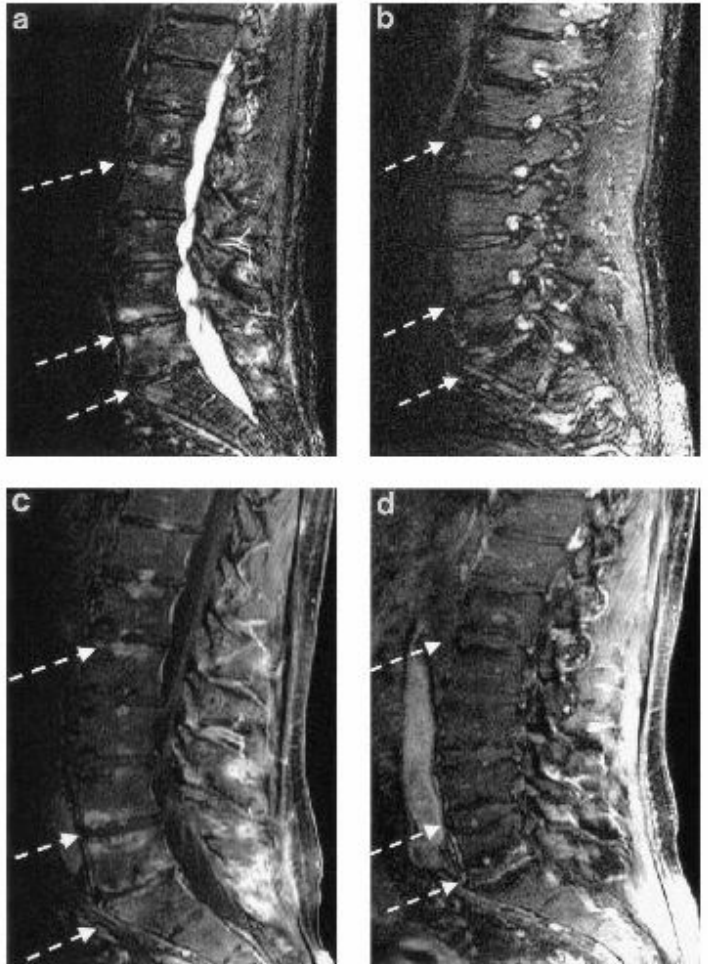
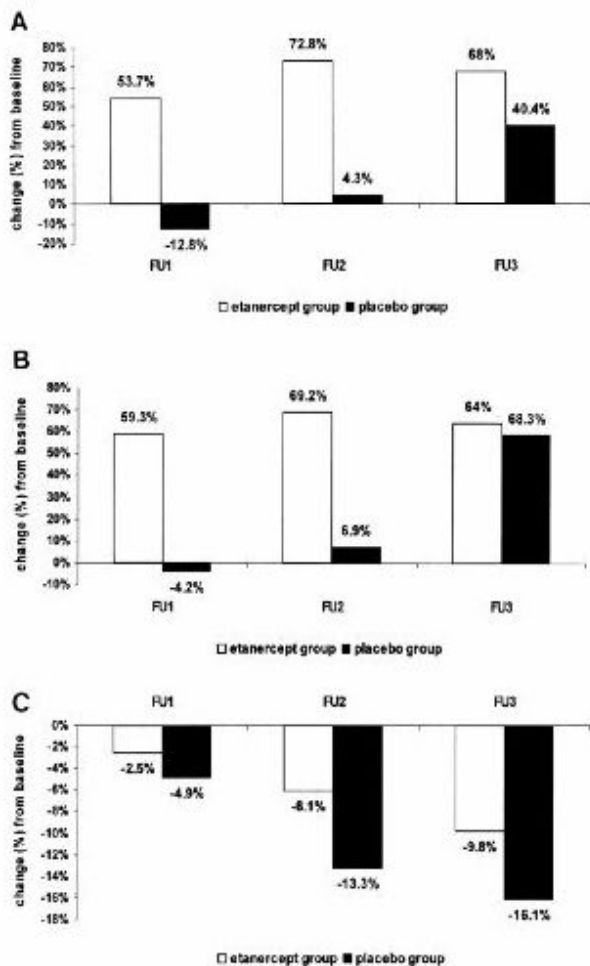
ASAS 70



BASDAI score < 4 の患者の割合

同試験 (n=84, 12 週) で、BASDAI score < 4 を達成した患者の割合は、エタネルセプト群 : 71%、プラセボ群 : 25%であった。

・ AS (n=84), エタネルセプト (25mg, 週 2 回、12 週) vs プラセボ
Calin A, Ann Rheum Dis. 2004;63(12):1594.



左図. A. T2強調MRI像、B. ガドリニウム造影後T1強調脂肪抑制像、C. ガドリニウム造影前T1強調脂肪抑制像、Followup 1 (FU1; week 12), followup 2 (FU2; week 24), followup 3 (FU3; week 48) とベースラインとの差を表示。

右図. (a and c). T2強調脂肪抑制MRI像(L1-2, L4-5, and L5-S1) とガドリニウム造影前T1強調脂肪抑制像(b and d). MRIで認められる脊椎炎の変化は、エタネルセプトにより短期間で改善された。

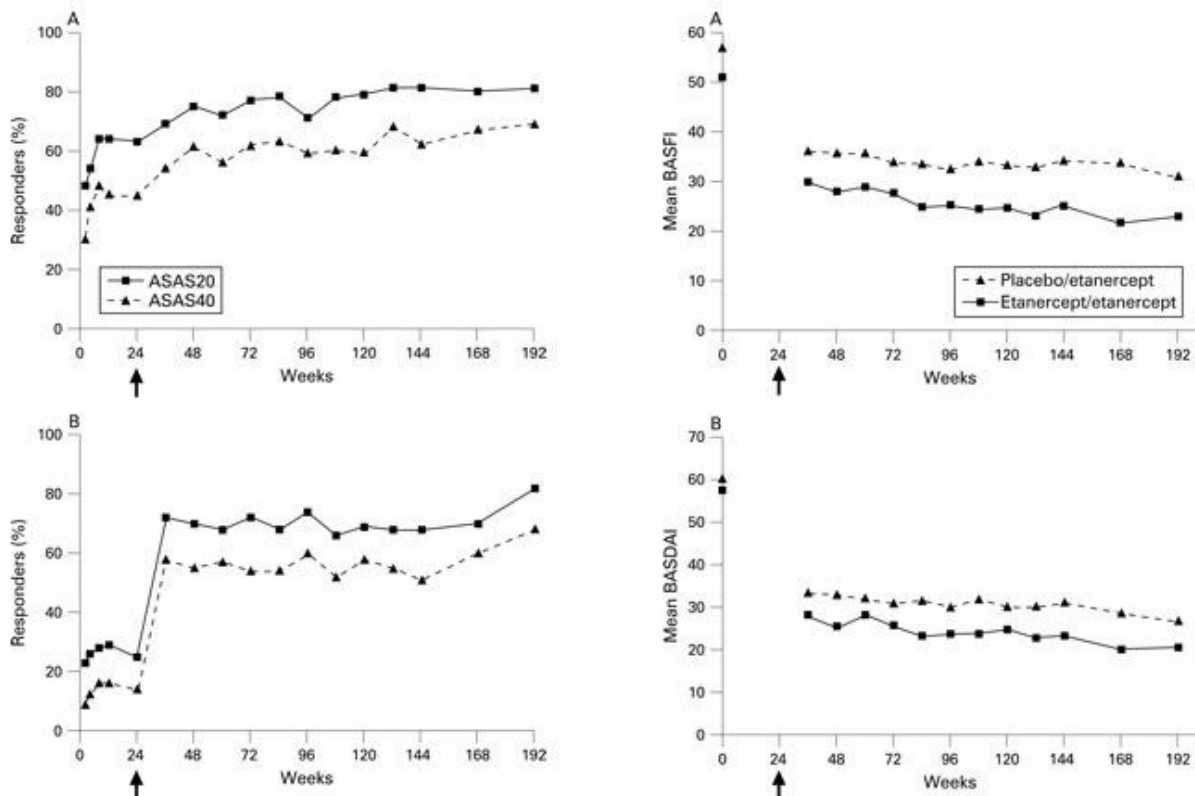
エタネルセプトの192週成績

- N=257, 25mg x2/week sc
- ASAS20%改善は81% ・ASAS5/6反応率は44%
- 主な有害事象は—投与部位反応、頭痛、下痢
- 重篤な有害事象の頻度は0.08/患者-年 ・感染率は1.1/患者-年
- 重篤な感染症は0.02/患者-年

エタネルセプトの最長の成績は192週。ASAS20%改善は81%、ASAS5/6反応率は44%、主な有害事象は、

投与部位反応、頭痛、下痢などで、頻度は0.08/患者-年あった。²³⁾

エタネルセプトの192週成績



Davis JC Jr et al, Ann Rheum Dis.2008;67(3):346-52.

左図. ASAS20% (■) and ASAS40% (▲) 改善率。(A)最初からエタネルセプトを受けた群、(B)最初の24週はプラセボ群で、それ以降の open-label extension でエタネルセプトを受けた群。

右図. BASFI (A) と BASDAI (B) スコアの平均値。最初からエタネルセプトを受けた群(■)と最初の24週はプラセボ群で、それ以降の open-label extension でエタネルセプトを受けた群(▲)。0週に比し36週でいずれも改善、その後維持されている。²³⁾

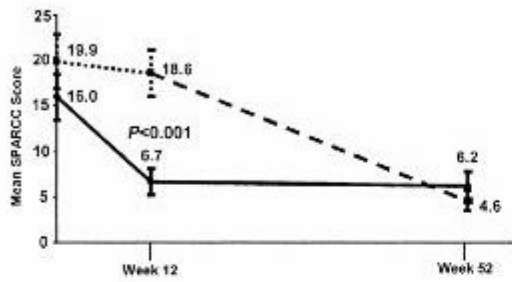
アダリムマブ (ATLAS 試験)

- ・ RCT, 12 週の観察
- ・ 以下の項目が有意に改善 (いずれも $p < 0.001$)
 - F-36 の body pain score
 - Total back pain score
 - Nocturnal pain score
 - Fatigue score
 - Morning stiffness score

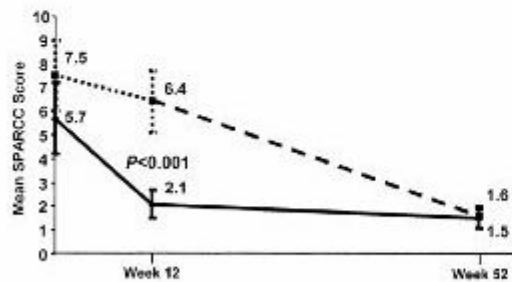
アダリムマブを用いた ATLAS 試験 (RCT, 12 週の観察) では、SF-36 の body pain score、Total back pain score、Nocturnal pain score、Fatigue score、Morning stiffness score の項目が有意に改善した (いずれも $p < 0.001$)。²⁴⁾

アダリムマブの 52 週成績

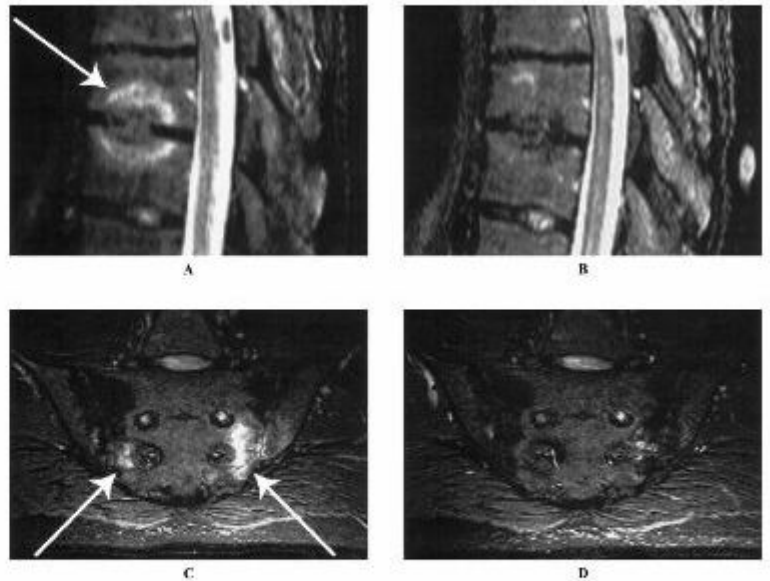
◆◆◆ Placebo on Placebo — Adalimumab
 - - Placebo → Adalimumab



A



B



Lambert RG et al, Arthritis Rheum. 2007;56(12):4005-14.

図 1. Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC) MRI スコア。A: 脊椎。B: 仙腸関節とも、アダリムマブによって 12 週で改善したスコアは、52 週まで維持された。最初 (0-12 週) プラセボを受けその後アダリムマブ投与を受けた群でも、52 週まで改善をみた。

図 2. アダリムマブ治療前後の MRI 像、脊椎 (A, B) と仙腸関節。脊椎の STIR 画像では、T8, 9 で見られた高信号域はアダリムマブ投与 12 週で改善している (A, B)。仙腸関節における信号変化も同様に改善している (C, D)。^{2, 5)}

ASAS/EULAR による AS の管理における勧告 (抜粋)

- 至適な AS 管理には薬物以外の治療と薬物治療の組み合わせが必要
- 疼痛とこわばりがある AS 患者に対しては、第一選択治療薬として NSAID が推奨される。消化管合併症の危険性が高い患者に対しては、非選択的 NSAID に胃保護薬または COX-2 阻害薬を併用してよい。
- 体軸性疾患の治療においてスルファサラジンとメトトレキサートなどの DMARD の有効性についてはエビデンスが存在しない。ただし、スルファサラジンは末梢関節炎の患者には考慮される。
- 従来治療にもかかわらず疾患の活動が高度のまま持続している患者には、抗腫瘍壊死因子 (抗 TNF) 治療を行なうべきである。¹⁾

文献

1. Zochling J, *Ann Rheum Dis*. 2006;65(4):423-32. Current evidence for the management of ankylosing spondylitis: a systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis.
2. Clegg DO et al. *Arthritis Rheum*. 1999;42(11):2325-9. Comparison of sulfasalazine and placebo for the treatment of axial and peripheral articular manifestations of the seronegative spondylarthropathies: a Department of Veterans Affairs cooperative study.
3. Kirwan J, Edwards A, Huitfeldt B, Thompson P, Currey H. The course of established ankylosing spondylitis and the effects of sulphasalazine over 3 years. *Br J Rheumatol* 1993;32:729-33
4. Braun J et al, *Ann Rheum Dis* 2006;65(9):1147-53, Efficacy of sulfasalazine in patients with inflammatory back pain due to undifferentiated spondyloarthritis and early ankylosing spondylitis: a multicentre randomized controlled trial.
5. Chen J, Liu C. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(3):CD004524. Methotrexate for ankylosing spondylitis. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(4):CD004524Methotrexate for ankylosing spondylitis.
6. Francois RJ, *Ann Rheum Dis* 2006, 65:713. Immunohistological examination of open sacroiliac biopsies of patients with ankylosing spondylitis: detection of tumour necrosis factor alpha in two patients with early disease and transforming growth factor beta in three more advanced cases.
7. Braun J et al, *Ann Rheum Dis* 2003;62(9):817-24. International ASAS consensus statement for the use of anti-tumour necrosis factor agents in patients with ankylosing spondylitis.
8. Brandt J, *Arthritis Rheum* 2000, 43:1346. Successful treatment of active ankylosing spondylitis with the anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody infliximab.
9. Garrett et al, *J Rheumatol* 1994;21:2286-91. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index.
10. Calin et al, *J Rheumatol* 1994;21:2281-85. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index.
11. Jenkinson TR, *J Rheumatol*. 1994 Sep;21(9):1694-8. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The Bath AS Metrology Index.
12. Braun J, *Lancet*. 2002, 6;359(9313):1187, Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial
13. Braun J, *Arthritis Rheum* 2003;48:2224, Long-term efficacy and safety of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis: an open, observational, extension study of a three-month, randomized, placebo-controlled trial.
14. Braun J, *Arthritis Rheum* 2006;54:1646, Major reduction in spinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis after treatment with infliximab: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled magnetic resonance imaging study.
15. van der Heijde D, *Arthritis Rheum*. 2008 Oct;58(10):306, Radiographic findings following two years of infliximab therapy in patients with ankylosing spondylitis.
16. Baraliakos X, *Ann Rheum Dis*, 2005 Oct;64(10):146, Radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis after 2 years of treatment with the tumour necrosis factor alpha antibody infliximab.
17. Gorman JD, *N Engl J Med*. 2002, 2;346:1349, Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor alpha.
18. Davis JC Jr, *Arthritis Rheum*. 2003 Nov;48(11):3230, Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial.
19. Calin A, *Ann Rheum Dis*. 2004 ;63(12):1594, Outcomes of a multicentre randomised clinical trial of etanercept to treat ankylosing spondylitis.

20. Baraliakos X, Arthritis Rheum 2000 ;52(4):1216, Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis before and after therapy with the tumor necrosis factor alpha receptor fusion protein etanercept.
21. Baraliakos X, Arthritis Res Ther 2008;10(5):R104,The relationship between inflammation and new bone formation in patients with ankylosing spondylitis.
22. Braun J, Ann Rheum Dis. 2008 Mar;67(3):340, Persistent clinical efficacy and safety of anti-tumour necrosis factor alpha therapy with infliximab in patients with ankylosing spondylitis over 5 years: evidence for different types of response.
23. Davis JC Jr et al, Ann Rheum Dis.2008;67(3):346-52. Efficacy and safety of up to 192 weeks of etanercept therapy in patients with ankylosing spondylitis.
24. Robert G et al, J Rheumatol 2008, 35, 1346, Adalimumab reduces pain, fatigue, and stiffness in patients with ankylosing spondylitis: results from the adalimumab trial evaluating long-term safety and efficacy for ankylosing spondylitis (ATLAS).
25. Lambert RG et al, Arthritis Rheum. 2007;56(12):4005-14, Adalimumab significantly reduces both spinal and sacroiliac joint inflammation in patients with ankylosing spondylitis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study.