

アレルギー性疾患及び膠原病に おける Ig E に関する臨床的研究

第 2 編

気管支喘息及び慢性関節リウマチに 対する金塩の作用並びに副作用の機序

岡山大学第3内科（主任：大藤真教授）

大 口 義 人

（昭和51年5月26日受稿）

緒 言

金療法は古くから、慢性関節リウマチや気管支喘息の治療に用いられ、今日においてもその価値は高く評価されている。しかし、本療法の有用性はきわめて高いにも拘らず、両疾患に対する作用機序は、現在尚、全く不明である。更に、本療法は、金属療法であるために、副作用の出現頻度は、比較的高率であり、その中で、皮膚炎、口内炎などの皮膚粘膜症状が最多であり、その他に、蛋白尿、肝障害、骨髄抑制などが報告されている。これらの副作用の発症機序についても、全く明らかにされていない。

著者は、多数の慢性関節リウマチ及び気管支喘息患者に金療法を試み、副作用を出現した症例に、治療中断によって症状の軽快した後、更に本療法を再開するとき、治療続行可能な症例と、少量の金塩の注射により、直ちに皮疹を呈するような続行不可能な症例が存在することを認め、一方金塩が血中において、蛋白、主としてアルブミンと結合して¹⁾作用するという報告と合せ考えると、単純な中毒症状によるものだけでなく、その発症にアレルギー機序の関与を想定させられる。

そこで著者は、金療法の作用機序と副作用の発症機構を解明するために、金療法施行患者について、金塩による皮内テスト、ラットの腹腔内肥満細胞による脱顆粒試験、血中 Ig E の測定などを行ない検討を加えた。

I. 研究対象

対象は、岡山大学大藤内科に通院及び入院中の気管支喘息並びに慢性関節リウマチの患者計28例である。

まず、気管支喘息患者の内訳は、男性6例、女性4例で、その年齢分布は32才から64才までで平均47.2才であった。尚、これらの症例は金塩の効果判定を容易ならしめるため、発作の型式に季節的要因が少ないと考えられる Swineford の分類²⁾で混合型及び感染型に属する症例の中から選んだ。

慢性関節リウマチは、アメリカリウマチ協会診断基準に基づく definite 及び classical の症例18例であり、すべて金塩によると考えられた副作用を有する症例であった。性別は、男性4例、女性14例で、年齢は38才から64才までの平均50.8才であった。

II. 研究方法

気管支喘息患者に対しては金療法を行ない、その期間中経時的に採血、採尿を行ない、血中 Ig E レベル、血中金濃度及び尿中17-KGS 排泄量を測定した。また、副作用に対するチェック項目としては、検尿、末血像、肝機能を定期的に行なった。一方、臨床効果の判定には患者に喘息手帳を手渡し、毎日の症状を記入させ、大島ら³⁾の重症度分類表（表1）に従い、2段階以上の改善を著効、1段階の改善を有効と判定した。

表1 気管支喘息の重症度分類

記号	発作の強度
A	呼吸困難は軽度で日常生活に支障なし
B	呼吸困難がやや強く日常生活に支障あり
C	呼吸困難が強度で日常生活不能
記号	発作の頻度
1	平均1ヶ月に1回以下
2	平均1ヶ月に数回~10数回
3	ほとんど毎日

重症度			
強度	A	B	C
1	A — 1	B — 1	C — 1
2	A — 2	B — 2	C — 2
3	A — 3	B — 3	C — 3
A — 1 B — 1 A — 2			軽症
A — 3 B — 2 C — 1			中等症
B — 3 C — 2 C — 3			重症

(大島良雄ほか)

上記の重症分類で治療により

2階級以上の改善がみとめられれば著効
1階級の改善がみとめられれば有効
と判定する

慢性関節リウマチ患者については副作用例を、副作用発生時点における金塩総投与量で比較的少量と考えられる300mg未満群(少量群)と300mg以上群(大量群)に分け、各々の群について血中IgEレベル、好酸球数、金塩による皮内テスト、ラットの腹腔内肥満細胞による脱顆粒試験などを調査し、その発生機序に検討を加えた。また、一部の症例では副作用発生前後におけるIgEレベルの変動についても検討した。

1) 金塩の投与方法

気管支喘息の金療法は、次の如き投与方法で施行した。即ち、第1週及び第2週は10mg/回を週2回、第3週及び第4週は25mg/回を週2回の割に、第5週以後は毎週1回の割に50mgを腎筋肉に注射し、総計1~1.5gを1クールとして、治療経過中に副作用が出現した場合は、適時減量あるいは休薬した。

表2 投与形式

教室の方法		
10 mg	週2回を2週	計 40 mg
25 mg	週2回を2週	計 100 mg
50 mg	週1回を毎週	

2) IgEの測定

第1編に述べたと同様 phadebas Ig E Kitを用いた Radioimmunosorbent technique によった。

3) 金塩による皮内テスト

抗原としてロモゾール (goldthiogluose) の10 mg/ml 濃度液を用い、その0.05mlを前腕屈側皮内に注射し、15~30分後と48時間後に判定した。判定は、生理食塩水を用いた対照に比し明らかに異なった反応を示すもの、即ち、15~30分後に膨疹が10mm以上か、或いは発赤が20mm以上みられるものを即時型の陽性と判定し、30分後に反応が認められず28~48時間で反応を呈したものを遅延型の陽性と判定した。

4) 脱顆粒試験

Schwartzら⁴⁾の方法に準じてラットの腹腔内肥満細胞を用いて行なった。この際、抗原としては皮内テストに用いたと同じロモゾール液を使用し、対照の2倍以上の脱顆粒を示したものを陽性と判定した。

5) その他の検査

他に、血中金濃度は原子吸光度計で、尿中17-KGS排泄量は Few-神戸川法でそれぞれ測定した。

III. 研究成績

1) 気管支喘息

① 治療成績

大島らの重症度分類表に従って効果判定を行なったところ、4例に2階級以上、3例に1階級の改善を認めたが、他の3例は改善を示さなかった。故に、著効及び有効を70%の症例に認めたことになる。

② 金塩の有効投与量及び有効血中金濃度

有効例7例について、回顧的にみて効果の発現がみられたと考えられる時点の金塩総投与量を検討すると190mgから640mgの範囲で示され、平均では377mgであった。即ち、金療法開始より2ヶ月前後で効果の発現をみるのが平均的であった。また、その時点の血中金濃度は180µg/dlから360µg/dlの範囲であり、平均264.3µg/dlであった。一方、最終投与量平均777mgまで追求したが無効であった症例の平均血中金濃度は560µg/dlであった。(表3)

③ 尿中17-KGS排泄量について

経時的に測定しえた9例中6例に治療前に比し一過性の増加を認め、しかもそのうち5例は2ヶ月以内に増加を示した。(図1)

効果との関係を見ると、無効であった2例は17-KGS排泄量の変動が少ないようであるが、有効例でも必

表3 金の有効量

有効例		無効例	
投与総量	血中金濃度	投与総量	血中金濃度
190mg	220 μg/dl	540 mg	650 μg/dl
450	280	940 mg	—
440	250	850 mg	470 μg/dl
190	180		
490	360		
640	260		
240	300		
平均	377		264.3

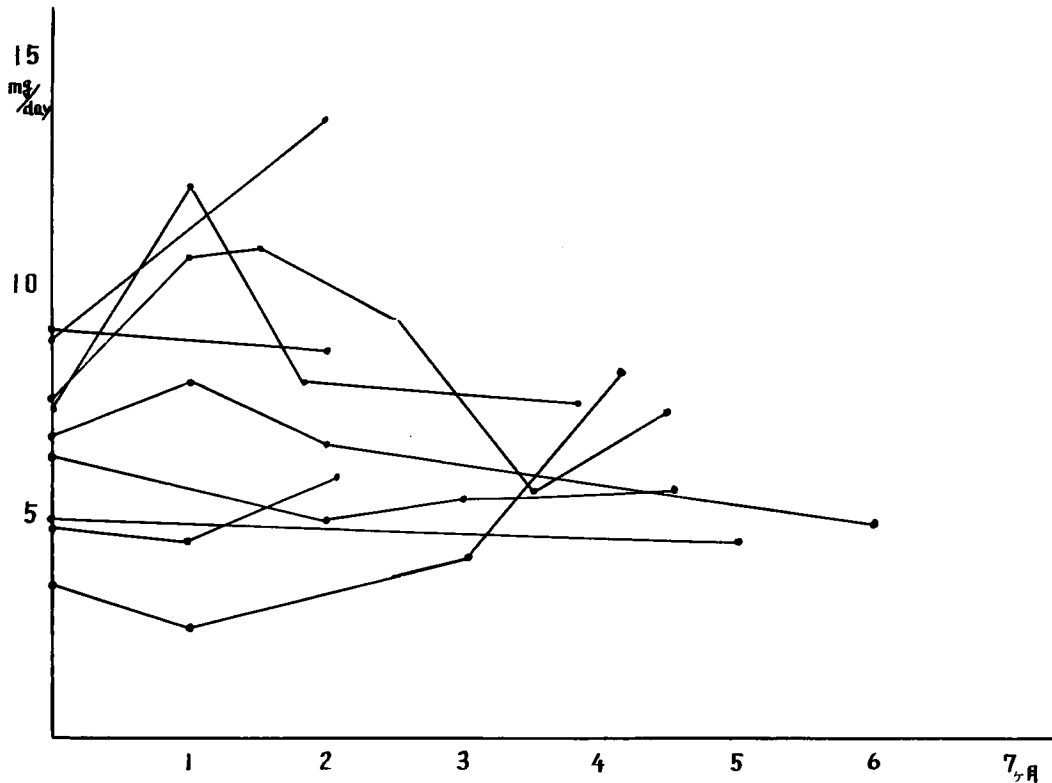
の中でも特に治療前1,400ng/mlと高値を示した1例の低下は著明であった。他の4例では2例に増減しながらも結局低下を、2例に増加を認めた。(図2)

また、経過中に金塩の副作用と考えられる皮疹を来たした症例には、副作用時に程度はさまざまであるが多少とも一過性のIg E レベル増加を認めた。

⑤副作用

調査対象10例中、6例に副作用と考えられる症状を認めた。その内訳は、皮疹と口内炎を合わせ発症したものの3例、皮疹のみ1例、軽度の肝障害と皮疹

図1 金療法と尿中17-KGS



ずしも変動を認めなかった。

④血中 Ig E レベルについて

経時的に測定しえた9例においては、治療前より調査時の方が低下していたもの7例、増加していたもの2例であった。治療効果との関係についてみると7例が有効、2例が無効であったが、無効例の2例は治療前より180、230ng/mlと低値であるにもかかわらず、なお低下の傾向を示した。一方、有効例7例では、3例が比較的順調な低下傾向を示し、そ

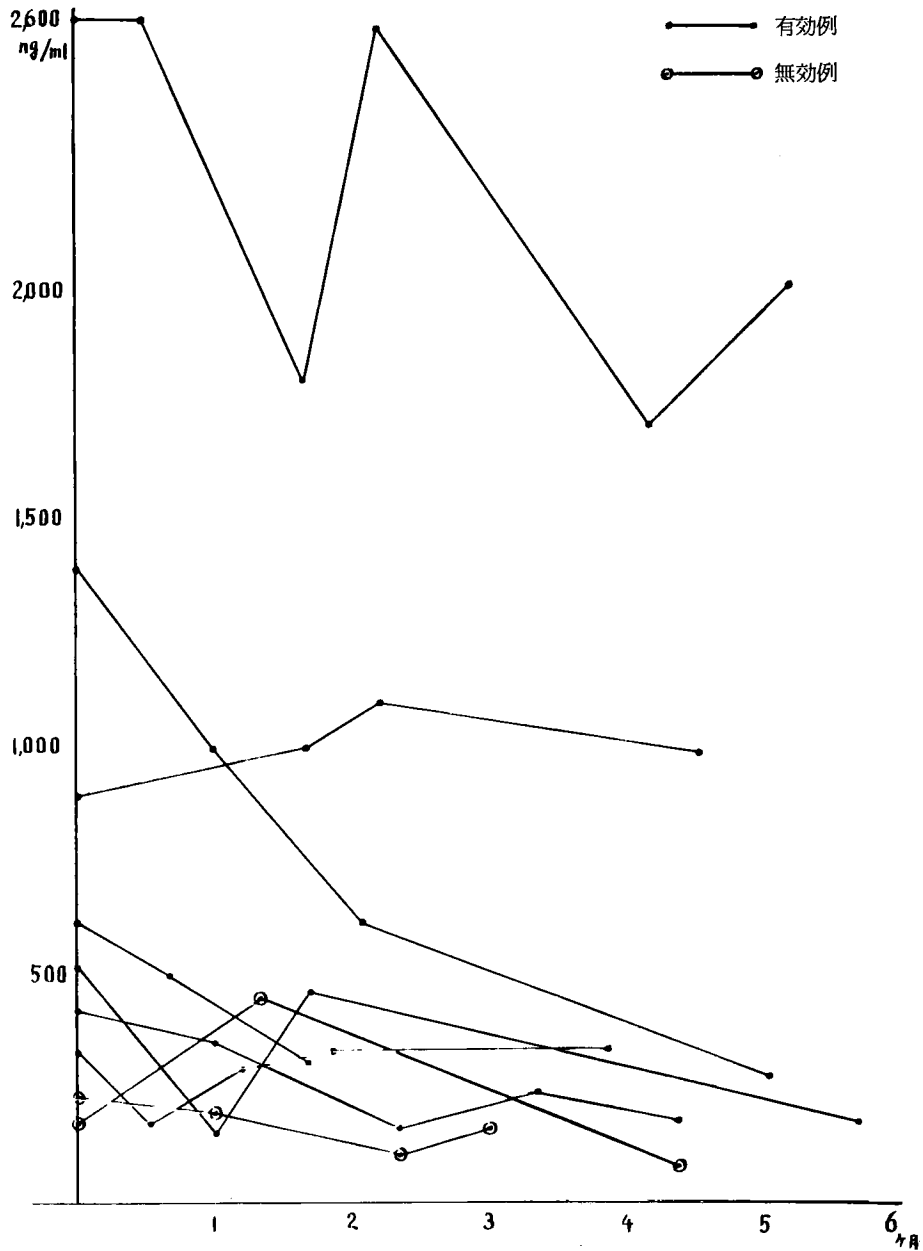
が増悪したもの1例、蛋白尿1例であった。

2) 慢性関節リウマチ

①副作用の種類について

18例の対象に少量群5件、大量群18件、のべ23件の副作用をみた。少量群は皮膚炎3例、浮腫、結膜炎各々1例であったが、特に皮膚炎は臨床的に激的な剝脱性の全身性皮膚炎であった。一方、大量群は皮膚炎、口内炎、肝障害、痒痒感などであったが、全例軽症であり、金塩の休薬によりすみやかに治癒

図2 金療法によるIgEの変動



傾向を示した。(表4)

②好酸球の変動について

少量群4例の好酸球数は副作用前0~2%, 平均1.25%であったが, 副作用時には全例14~35%, 平均24.5%と著明な好酸球増多を示した。一方, 大量

群は同様に0~7%, 平均3.1%であったが, 副作用時にも0~12%, 平均4.8%と著変を示さなかった。しかし, 大量群には1例のみであるが副作用出現前3%から, 出現後12%と増加した例もあった。(図3)

③金塩の副作用と血中IgEレベル

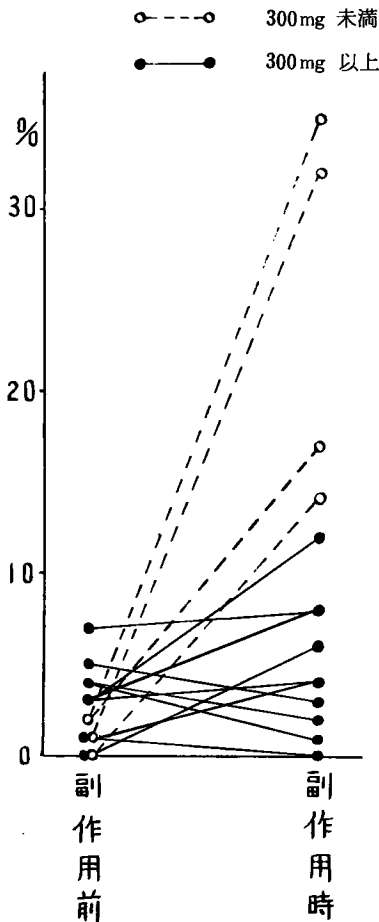
表4 金塩投与量と副作用

300 mg 未満		300 mg 以上	
副作用	例数	副作用	例数
皮膚炎	3	皮膚炎	8
浮腫	1	口内炎	5
結膜炎	1	肝障害	3
		掻痒感	2
計	5	計	18

図4 金塩の副作用と血中IgE レベル

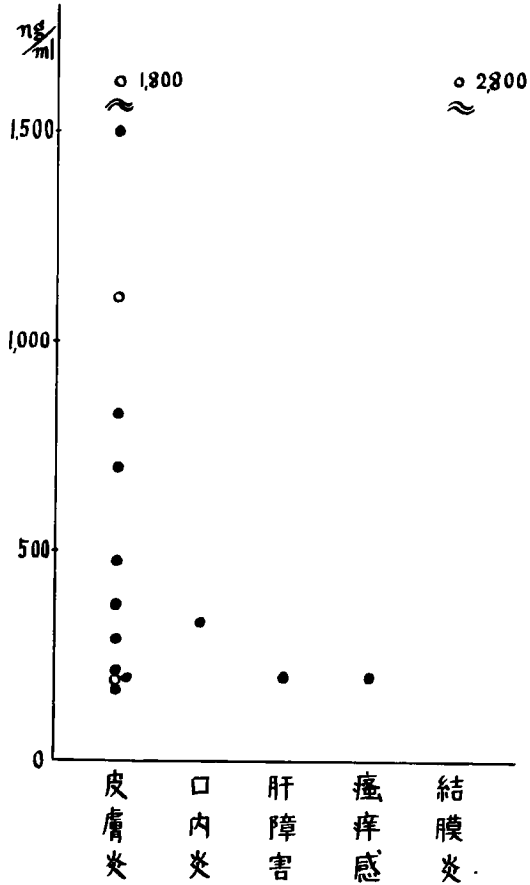
● ≥ 300 mg } 副作用発現時
○ < 300 mg } 金投与量

図3 副作用前後の好酸球の変動



少量群の4例中3例は皮膚炎であり、1例は結膜炎であった。これらのIg Eレベルは平均で1,472.5 ng/mlと著しく高かったが、皮膚炎の1例のみが190 ng/mlと正常値を呈した。逆に、大量群では皮膚炎の1例のみが1,500 ng/mlと異常高値を呈したが、他には取り上げるべき異常をみず、平均値でも472.5 ng/mlと少量群に比し著しく低値であった。(図4)

④皮内テストとIg E レベル



少量群の4例は全例皮内テスト陽性であったが、その内訳は3例が即時型であり、1例が遅延型であった。Ig Eレベルとの関連をみるに、即時型の3例は全例1,000 ng/ml以上の高Ig Eレベルを有し、遅延型の1例は190 ng/mlと正常レベルであった。

一方、大量群13例は全例皮内テスト陰性であったが、それらの中に1例のみ1,000 ng/ml以上の高Ig Eレベルを有す例をみた。(図5)

⑤皮内テストと脱顆粒試験

皮内テストで即時型の反応を呈した2例は脱顆粒

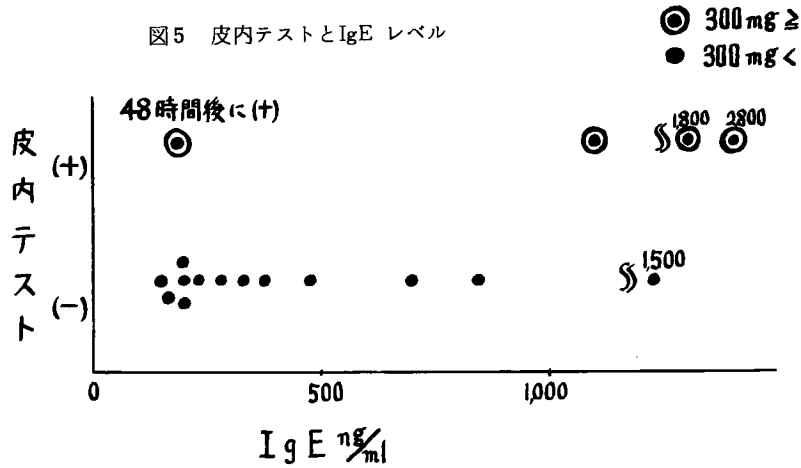


表5 皮内テストと脱顆粒

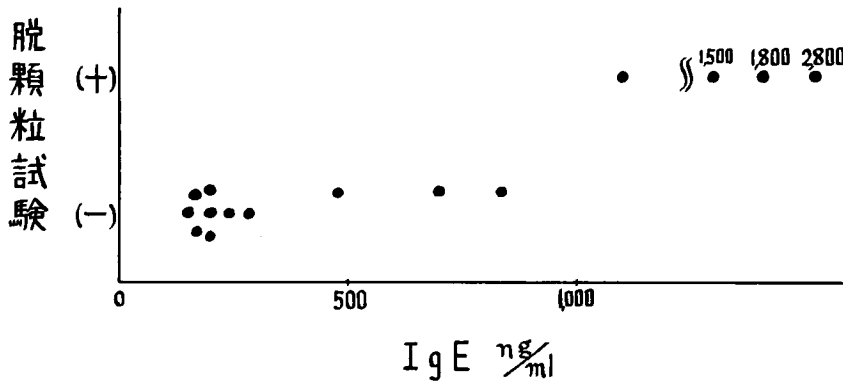
皮内テスト	脱顆粒		計
	+	-	
+	2	1	3
-	1	13	14
計	3	14	17

$\chi^2 = 5.551$
 $P < 0.019$

6)

⑦ RA 患者の金療法による血中 Ig E レベルの推移
 金療法中、経時的に Ig E レベルを測定し得た 6 例についてみると、金塩の副作用と考えられる皮疹を発症したのは 3 例であるが、そのうち 1 例のみに副作用発現時に 1,000 ng/ml まで Ig E レベルの上昇をみた。しかし、他の 5 例にはほとんど増減をみな

図6 脱顆粒試験とIgE レベル



試験陽性であったが、遅延型の 1 例では脱顆粒試験は陰性であった。

皮内テストで陰性の 14 例についてみると、1 例のみに脱顆粒陽性を認めた。(表 5)

⑥ 脱顆粒試験と Ig E レベル

脱顆粒試験陽性であった 4 例はすべて 1,000 ng/ml 以上の高 Ig E レベルを呈したが、陰性であった 11 例の Ig E レベルは全例 900 ng/ml 以下であった。(図

7)

⑧ 症例 (図 8)

症例は、48 才の女性で classical RA の患者であるが、他医にて goldthioglucose による金療法中に 260 mg 投与時点で全身性の皮膚炎を来し、約 1 週後に当科へ紹介された。初診時は全身性の激しい皮膚炎を呈しており、血中 Ig E レベルは 1,800 ng/ml、好酸球 19%、金塩による皮内テスト強陽性、P-K 反

図7 RA 患者の金療法による血中IgE レベルの推移

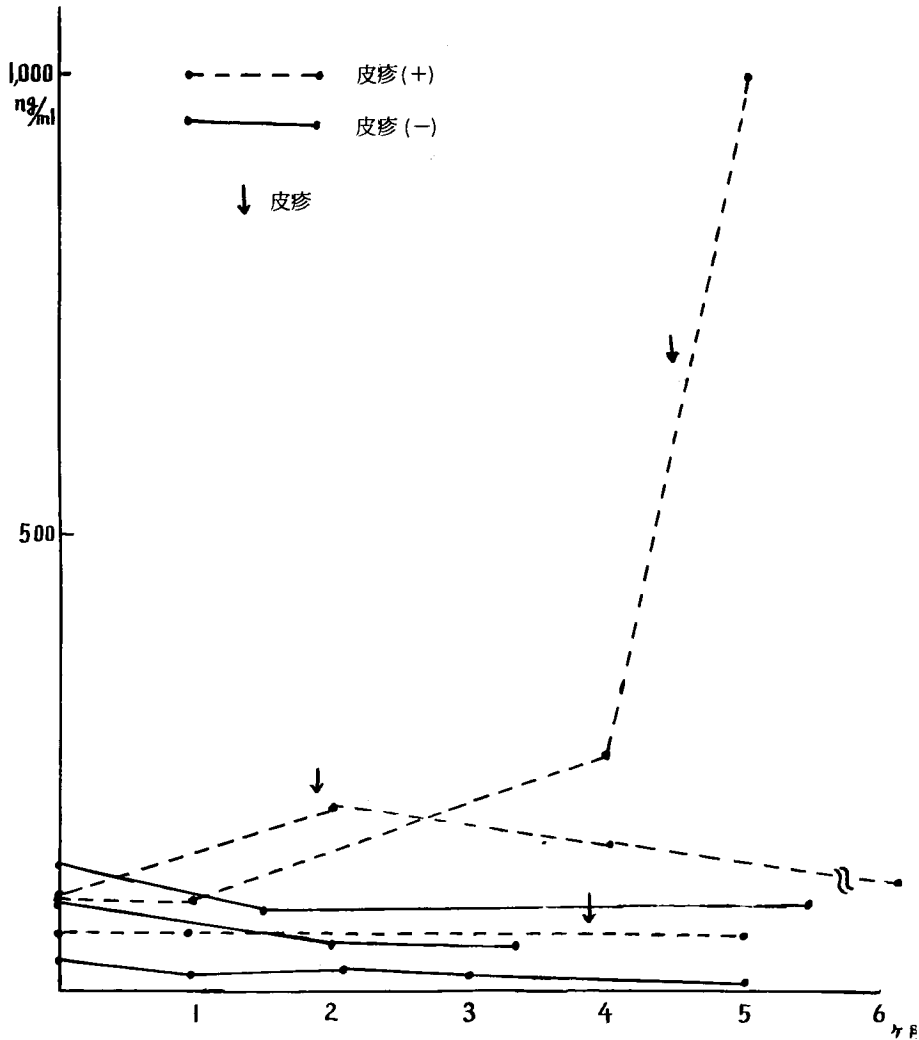
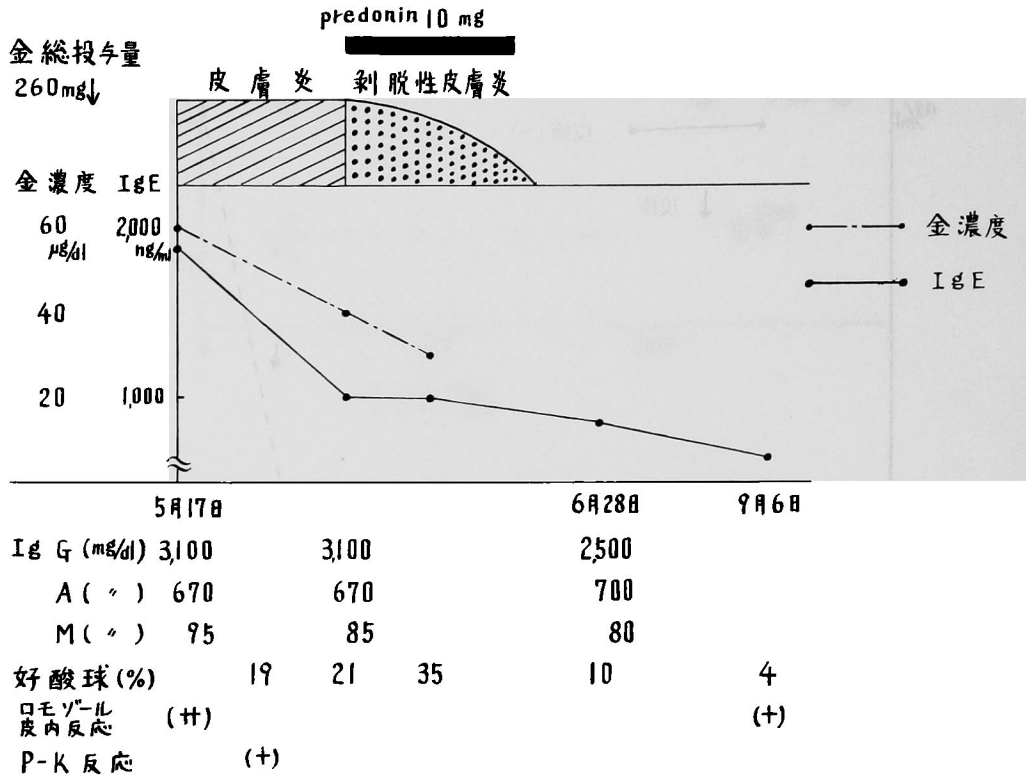


表6 副作用の発生機序について

症例	金投与量	Ig E	皮内テスト	脱顆粒	好酸球	血中金濃度
1	260 mg	1800 ng/ml	+	+	35%	60 μ g/dl
2	370 "	1500 "	-	+	12 "	
3	250 "	1100 "	+	+	32 "	10 "
4	215 "	2800 "	+	-	17 "	60 "
5	105 "	190 "	48時間後+	-	14 "	20 "
6	915 "	320 "	-	-	0 "	
7	1360 "	180 "	-	-	6 "	70 "
8	1485 "	200 "	-	-	4 "	

図8 患者 湯〇知〇子例



応陽性であった。皮膚炎には predonisolone 10mg を使用したところ約2週間で全治し、その間 Ig E レベルは症状とともに減少し、約40日で800ng/ml、4ヶ月で620ng/mlまで減少した。また、好酸球数は増減しながらも4ヶ月後には4%に減少した。

⑨副作用の発生機序の分類(表6)

以上の成績を要約すると、次の如くに金塩の副作用を3つの群に分類することが可能と考えられた。

i) 金塩の総投与量が370mg前後と比較的少量投与で副作用が出現し、しかも、その副作用は臨床的に比較的重症な皮膚炎、結膜炎などであり、検査成績では12%以上の好酸球増多、1,000ng/ml以上の高IgEレベルを認め、かつ、これらの大部分は金塩による皮内テストで即時型陽性、脱顆粒試験陽性を示す群(1群)

ii) i) 群同様に少量の金塩投与で出現し、臨床的には非常に難治性の皮膚炎で、かつ検査成績で好酸球増多、皮内テストで遅延型陽性を示すがIgEレベル、脱顆粒試験に異常をみとめない群(2群)

iii) 金塩総投与量がほぼIg前後と比較的多量になって出現し、臨床的には軽度の局所性皮膚炎、痒痒感、口内炎、肝障害などを呈すが、好酸球数、IgEレベル、皮内テストなどの検査所見に異常を認めない群(3群)

IV. 考 按

1931年、Dudan が⁹⁾最初に気管支喘息患者の治療に金塩を使用し、その有効性を報告してより、本邦においても杉原、森田らをはじめとする多数の研究者^{9) 7) 8) 10)}により、その有効性は確認されている。しかしながら、その作用機序に関しては現在のところ全く不明といっても過言でないほど知られていない。

そこで、金塩の作用機序を調査すべく10例の喘息患者に対して治療法を試み、各種検討を加えた。

気管支喘息の経過は、季節の因子、環境因子、心理的因子などにより大きく左右される。ところが、現在ではまだ気管支喘息の病勢、予後などを客観的に判断すべき手段はない。そのため、本疾患に対し

て本態的療法を施行し、その効果を判定するに際しては大部分を自覚症状に頼らざるを得ない。そのため、今回の対象としては、効果判定に際し、これらの因子をできるだけ避けられるように過去2~3年間の症状が比較的安定した慢性発作型の症例を選んだ。

さて、これらの対象における金塩の治効率は少数例ではあるが70%であった。従来報告でも^{9) 10) 11) 12)}60~80%前後の治効率を示すものが多い。

効果判定は、治療開始より可能な限り長期に亘る観察の後に下すのが望ましい。しかし、岡谷¹³⁾は685名に及ぶ金療法を受けた気管支喘息患者の長期に亘る予後を調査し、金塩の効果は治療終了後短期間で終止符をうつものではなく、多少とも年ごとに効果は低下するが、大部分は5、6年から10年間もその効果は持続すると述べている。更には、金療法後の経過に大きい影響力を持つものは、金療法終了時の効果の有無にあると述べている。即ち、金療法終了時に有効であったものは、その大部分が上記の如く長期間効力を持続すると述べている。この事実よりすれば、金塩の効果判定を治療終了時に行なっても大きな誤まりはないと考えられる。

金塩の投与方法及び投与量と効果の関係についてもいくつかの報告が散見されるが、まだ意見の一致をみてないようである。即ち、累積の速度が速い方が良いとか、その速度には無関係である¹⁴⁾というもの、効果は早期にあらわれるという¹⁰⁾ものから数カ月後よりあらわれるというもの⁹⁾などがある。

今回の対象における有効例7例の効果発現時累積総投与量は、平均377mgで示された。また、3例は平均777mgまで投与したが効果はみられなかった。一方、血中金濃度でも有効例の平均264.3 μ g/dlに比し無効例では平均560 μ g/dlと高値であった。従って、治療効果と金塩累積総投与量及び血中金濃度には相関は認められず、一般的にみて、当科の投与方法によるならば、平均2ヶ月前後で効果が現われないう症例は、金塩の投与を続けても効果を期待しにくいと考えられる。

金塩の作用機序についてはいくつかの仮説があるが、その中でも、下垂体-副腎皮質系の機能賦活説を示持する報告^{14) 15) 16)}は多い。今回の調査でも、対象9例中6例に17KGSの増加をみたが、全例一過性のものであり、作用機序の主役をなすとは考えがたかった。

Ig E がアトピー性疾患の発症に重要な役割を果た

すことは周知の通りであり、これら疾患患者の血中に高濃度に存在することは、第1編ですでに述べた通りである。今回の研究対象は混合型及び感染型の喘息であったため、治療前1,000ng/ml以上の高値を認めたのは2例のみであり、7例は正常ないし正常上限の値を呈した。これらIg E レベルに対して金塩の及ぼす影響をみると、金塩の副作用と考えられる皮疹を発症した例を除けば全例に低下傾向を認めた。即ち、その低下の程度、様式はさまざまであるが、無効例においてさえも低下を認め、必ずしも症状の変動とは一致しなかった。従って、金塩の作用機序をIg E 低下作用のみでは説明できないが、やはりこれが重要な因子となりえることが推測された。

Ig E 低下の機序としては、信太ら¹⁷⁾は金塩が血中でIg E の変性を惹起する可能性をあげている。一方、金の免疫抑制効果も考えられるが、これに関しては否定的見解をみる¹⁸⁾ものの、今回の調査結果よりしては捨てきれぬものがあると考えられた。

尚、副作用時にみられた一過性のIg E レベル増加に関する詳細は後述する。

副作用に関して、特に興味ある事実は、金塩による考えられる皮疹が発症すると同時に喘息発作が消失するような症例に遭遇することである。この事実は金塩の直接効果よりも、むしろ滝野のいう^{19) 20)}organ vagotoniaの移動とも考えられる。即ち、氏も喘息患者に炎症性皮膚刺激、例えばコレステリン注射部位の化膿、ピリン疹、サルバルサン注射による薬疹などが発症すると同時に喘息発作が消失する事実のあることを挙げており、これは、organ vagotoniaの移動に起因すると述べている。

次に、金塩の副作用についてみると、その出現頻度は4~55%、平均32%程度と言われている²¹⁾

その発症機序に関しても、従来より中毒説、アレルギー説が提唱されているが、いまだに見解の一致をみてない²¹⁾即ち、動物に多量の金を、しかも急速に注射すると腎実質障害を惹起してることより中毒説を唱えるものがある。一方、金療法を施行されている患者の中で、金塩による皮膚炎を有するものと、そうでないものの皮膚中金含有量を比較するも差のないことや、少量の金塩投与後においても副作用が発症することからアレルギー説を提唱するものもある。

一方、日頃の臨床経験でも同様に金塩少量投与で発症するもの、大量投与で発症するもの、臨床的に

重症なもの、軽症なものなどがみられ、その発症の機序が単一とは考えにくい面が多分にある。そこで、これら副作用を発症機序の面から分類することを試みた。

まず、RA 患者の好酸球に関する報告についてみると、Winchester ら²¹⁾はその経過中、リウマチ結節、高 titer の RF、血管炎を有する時期に高率に eosinophilia をみたというが、Davis ら²²⁾は上記のような条件を有す RA 患者にさえも eosinophilia を認めなかったと述べている。しかし、Davis らは、金療法を施行された RA 患者について調査したところ、高率に eosinophilia を認めており、特に金塩による副作用例にその傾向が著明であったとしている。

今回の調査対象においては、金療法前には好酸球数は 0～7% の範囲にあり、5% 以上の軽度 eosinophilia を呈したのは 2 例のみであった。ところが、副作用時には少量群の全例と、大量群の 1 例に 12～35% の著明な eosinophilia を認めた。この著明な eosinophilia を来した大量群の 1 例は、金総投与量 370 mg と比較的少なく、後で述べる Ig E レベル、脱顆粒試験の結果よりしてむしろ少量群に属する特性を有していた。

さて、RA 患者の血清 Ig E レベルについては、その詳細を第 1 編において述べた。即ち、金療法を施行されていない RA 患者血清 Ig E レベルは全例正常であり、平均値では正常人より低値であるが、金療法を受けたものの中で、特に副作用を来した症例の中には高率に高 Ig E 値を認めた。更に前述の如く、気管支喘息においても金療法中副作用を発症した例には一過性の Ig E レベルの増加を認めた。これらの事実よりして、金塩の副作用と血中 Ig E レベルの変動に関連性がうかがわれる。そこで、この関連性をさらに明らかにすべく、副作用例を詳細に分類して検討を加えた。

その結果、少量群 4 例中 3 例と大量群 1 例 (370 mg 投与) に 1,000 ng/ml 以上の高 Ig E レベルをみたが、他の大量群には全例異常をみなかった。即ち、総投与量が少量で発症した症例に高 Ig E レベルが存在することが判明した。

さて、金塩の副作用と Ig E レベルに関する報告は少数ながらみられるが、まだ一定した見解はないようである。Hunder ら²³⁾は、Ig E レベルが増加している 14 例の RA 患者について検討したところ、そのうち 2 例が金療法をうけていたが、その高 Ig E レベルと金塩の副作用との因果関係については否定的

見解を述べている。ところが、Davis ら²²⁾は、金塩による副作用例 11 例の Ig E レベルを測定したところ、実に 10 例に高 Ig E レベルを認めたことより、金塩の副作用に 1 型 hypersensitivity が関与することを示唆している。更に、その後の調査でも副作用例 20 例中 17 例に高 Ig E レベルを認めたが、金療法を受け副作用のない症例 27 例では、3 例にのみ高 Ig E レベルを認めたことより、一層その可能性を強調している。

ところが、今回の調査成績と Davis らの成績の相違点は、副作用例中に高 Ig E レベルを有する症例が占める頻度の違いである。即ち、Davis らによれば大部分の副作用例に Ig E が関与することになるが、著者の成績では全副作用例からすればごく一部の症例にのみ Ig E が関与するものと考えられた。

そこで更に、金塩の副作用の中には Ig E が関与する 1 型 hypersensitivity が存在することを確認するために、これらの症例に金塩を抗原とした皮内テストと、脱顆粒試験を行なった。

その結果、少量群 4 例は全例皮内テスト陽性であったが、そのうち高 Ig E レベルを呈した 3 例は即時型であり、190 ng/ml と正常域にあった 1 例は遅延型であった。しかし、大量群は全例皮内テスト陰性であった。

一方、脱顆粒試験では、高 Ig E レベルを有した 3 例にことごとく陽性を認めたが、他は全例陰性であった。

以上よりして、金塩の副作用を成績 9) に記した故く 3 群に分類し得た。即ち、金塩の副作用はアレルギー性機序によるものと、そうでないもの (中毒?) (3 群) に分類でき、更に、アレルギー性ものは即時型 (1 群) と遅延型 (2 群) に分類可能と考えられた。

結 語

金療法を施行された気管支喘息及び慢性関節リウマチ患者を対象として、金塩の作用並びに副作用の機序につき検討を加えたところ次の如き結果を得た。

1) 気管支喘息患者に対する金塩の治効率は 70% であった。

2) 気管支喘息患者における金塩の効果出現時総投与量は 190 から 640 mg の範囲で示され、その平均値は 377 mg であった。一方、血中金濃度でみると 180 $\mu\text{g}/\text{dl}$ から 360 $\mu\text{g}/\text{dl}$ で平均 264.3 $\mu\text{g}/\text{dl}$ であった。

3) 金塩投与開始後 2 ヶ月前後で 17-KGS 排泄量

の一過性増加を認め、金塩が下垂体-副腎皮質系機能の賦活作用を有することがうかがわれた。

4) 金塩は喘息患者の血中 Ig E レベルを低下せしめる作用を有し、これが作用機序の重要な因子を占めると考えられた。

5) 気管支喘息、慢性関節リウマチ患者の中にはともに金塩の副作用時に、一過性血中 Ig E レベルの増加を示す症例があることが認められた。

6) 金塩の副作用の機序にはアレルギーが関与するものと、そうでないもの(中毒?)があり、更に、アレルギー性機序には即時型と遅延型の反応がある

ことがうかがわれた。

稿を終わるに臨み、終始御懇切な御指導ならびに御校閲を賜りました恩師大藤真教授に深甚な感謝を捧げます。また、直接の御指導、御鞭撻を頂いた江沢英光講師に感謝の意を表します。

本論文の要旨は、第29回日本内科学会中国四国地方会、第23回日本アレルギー学会総会、第18回日本リウマチ学会総会で発表した。

文 献

- 1) 大原敦, 寺見武人, 大口義人, 江沢英光: Au¹⁹⁸-thiomalate の生体内分布. 第17回リウマチ学会総会抄録, 26, 1973.
- 2) Swineford, O.: Asthma: classification of causes: a recommended classification on a critical review. *J. Allergy*, 25, 151, 1954.
- 3) 大島良雄: 喘息の治療. 朝倉書店, 東京. 1970.
- 4) Schwartz, J., Klopstock, A., Duvdevane, P. Z.: Detection of hypersensitivity by indirect rat mast cells degranulation. *Int. Arch. Allergy*, 26, 333, 1965.
- 5) Dudan, A., 石崎達, 村中正治, 荒木英斉, 勝田保男, 宮本昭正, 牧野荘平, 梶野宗幹, 大塚正己: Auro-thioglucoase (Solganal-B-olesum)による気管支喘息の治療成績. *診断と治療*, 40, 750, 1965より引用.
- 6) 杉原仁彦, 石原勝三郎, 池部一郎, 甲斐原八千代: 気管支喘息のアウロチオグルコース, インスリン療法. *日本臨床*, 17, 443, 1958.
- 7) 長村重之, 佐藤蕃, 幡野永由: 気管支喘息に対する Auro-thio-glucose (ゾルガナル-B-オレオズム)の使用経験. *新薬と臨床*, 9, 13, 1960.
- 8) 森田久男, 上田要, 五十嵐一郎: Auro-thio-glucose による気管支喘息治療経験. *診断と治療*, 44, 180, 1961.
- 9) 荒木英斉: 気管支喘息に対する金塩 Auro-thiomalat の効果. *アレルギー*, 18, 106, 1969.
- 10) 吉田稔男: 小児の気管支喘息に対する金製剤 (Romosol) の治療成績. *臨床と研究*, 47, 198, 1970.
- 11) 小倉幸夫, 岩倉品, 伊藤和彦: 気管支喘息に対する Auro-thioglucoase の臨床的研究. *医療*, 25, 325, 1971.
- 12) 城智彦, 菊地勝三郎, 折田良造, 河本寛次, 坪井信治, 浜口美博, 勝谷隆, 大塚正: 気管支喘息に対する油性ならびに水性金製剤による治療—ことに血清中の金濃度と治療効果の関係について—. *アレルギー*, 21, 614, 1972.
- 13) 岡谷良武: 気管支喘息に対する有機金療法 of 長期効果. *日本医事新報*, 2517, 17, 1972.
- 14) 倉金新一, 中出隆治, 林敏: 金属療法 of 基礎. *日本臨床*, 16, 1477, 1957.
- 15) 中出隆治: 金製剤 (Solganal B) の副腎皮質ホルモン分泌増進について. *日本内分泌学会雑誌*, 34, 572, 1958.
- 16) 江沢英光, 業天洋三, 大原敦, 寺見武人, 大口義人: 慢性関節リウマチ患者の間脳下垂体副腎皮質系機能. *臨床と研究*, 49, 115, 1972.
- 17) 信太隆夫: 金療法による気管支喘息患者血清免疫グロブリン値の変動, 特に Ig E について. 第22回日本

アレルギー学会総会口演, 1972.

- 18) Persellin, R. H., Hess, E. V., Ziff, M.: Effect of a gold salt on the immune response. *Arthritis Rheum.*, **10**, **99**, 1967.
- 19) 滝野増市: アレルギー発症における自律神経の役割. *アレルギー*, **20**, **554**, 1971.
- 20) 滝野増市: アレルギー発症における自律神経の役割 (続編). *アレルギー*, **20**, **655**, 1971.
- 21) Freyberg, R. H.: Chapter 29 gold therapy for rheumatoid arthritis. In *Arthritis and allied conditions*, 8th edition, Ed. by Hollander, J. E. P **455**. 1974.
- 22) Winchester, R. J., Litwin, S. D., Koffler, D., Kunkel, H. G.: Observations on the eosinophilia of certain patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* **14**, **650**, 1971.
- 23) Davis, P., and Hugluis, G. R. V.: Significance of eosinophilia during gold therapy. *Arthritis Rheum.*, **17**, **964**, 1974.
- 24) Hunder, G. G., and Gleich, G. J.: Immunoglobulin E (Ig E) levels in serum and synovial fluid in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, **17**, **955**, 1974.
- 25) Davis, P., Ezeoka, A., Munro, J., Hoffs, J. R. and Hughes, G. R. V.: Immunological studies on the mechanism of gold hypersensitivity reactions. *Brit. Med. J.*, **29**, **676**, 1973.

Clinical studies of the role of IgE in allergic and collagen diseases

Part II

Mechanisms of efficacy and side effect of gold therapy in bronchial asthma and RA patients

by

Yoshito OOGUCHI

Department of Internal Medicine, Okayama University Medical School

(Director : Prof. Tadashi Ofuji)

Bronchial asthma and RA patients receiving gold therapy were examined to study the mechanisms of efficacy and side effect of gold therapy. The results are briefly summarized as follows.

- 1) Seventy percent of asthma patients were treated successfully by gold therapy. Most of these patients showed clinical improvement at the time the total accumulated dosage of gold compounds was about 370mg and the plasma concentration of gold was about 260 g/dl.
- 2) At 2 months after beginning gold therapy, transient increases of urinary 17-KGS values were found in asthma patients. This finding suggested that gold compounds may stimulate the hypothalamo-pituitary-adrenal axis.
- 3) Gold salt has an unknown factor that lowers the serum IgE levels of asthma patients. This unknown factor probably controls the effective mechanisms of gold salt.
- 4) Elevated serum IgE levels were frequently found in asthma and RA patients who showed side effects to gold therapy.
- 5) The mechanisms of side effects of gold therapy were classified into 3 types: immediate and delayed type allergy and toxicity.